

Aus der
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Tübingen
Abteilung Allgemeine Psychiatrie und Psychotherapie
mit Poliklinik

**Beeinflussung molekularer Marker durch nicht-visuelle
Lichtwirkung**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Silberkuhl, Louisa**

2025

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professorin Dr. V. Nieratschker

2. Berichterstatter: Professor Dr. J. Born

Tag der Disputation: 25.06.2025

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Der zirkadiane Rhythmus und Melatonin	3
1.1.1 Mechanismen des zirkadianen Rhythmus	3
1.1.2 Melatonin	6
1.1.3 Chronotypen und genetische Einflussfaktoren	9
1.1.4 Störungen der zirkadianen Rhythmik sowie des Melatoninmetabolismus: Folgen für die Gesundheit.....	12
1.1.5 Der zirkadiane Rhythmus sowie der Stellenwert von Melatonin bei älteren Menschen	14
1.2 Cortisol	17
1.2.1 Überblick über die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren- Achse sowie Cortisolwerte im Tagesverlauf	17
1.2.2 Cortisol als Stresshormon und Auswirkungen gestörter Cortisolausschüttung.....	19
1.2.3 Veränderung der Cortisolwerte bei älteren Menschen	21
1.2.4 Melatonin und Cortisol.....	22
1.3 Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)	24
1.3.1 BDNF bei älteren Menschen	26
1.3.2 SNP des BDNF-Gens	27
1.4 Zielsetzung der Arbeit	28
2. Material und Methoden	31
2.1 Materialien	31
2.2 Studiendesign	34
2.2.1 Studienstandorte, Studienarme und Beleuchtungseinstellungen	34
2.2.2 Aufbau der Studie	36
2.2.3 Studienpopulation	37
2.2.4 Testmethoden	39
2.2.5 D-MEQ (Morningness-Eveningness-Questionnaire).....	46
2.2.6 Laborparameter.....	47
2.3 DNA-Isolierung	48
2.3.1 Messung der DNA-Konzentration	48
2.4 DNA-Vervielfältigung mittels Polymerasekettenreaktion	49

2.4.1 Gelelektrophorese	50
2.5 Genotypisierung.....	51
2.5.1 PER3 Genotypisierung	51
2.5.2 BDNF Genotypisierung des Val ⁶⁶ Met-Polymorphismus durch allelische Diskriminierung mittels Real-Time PCR	51
2.6.1 Melatonin direct saliva ELISA	54
2.6.2 BDNF ELISA	55
2.7 Cortisol	56
2.8 Statistische Auswertung	57
2.8.1 Datensicherung und -auswertung	57
2.8.2 Deskriptive Auswertung	57
2.8.3 Analytische Auswertung mittels linear gemischten Modells	58
2.8.4 Fehlende Werte	60
2.8.5 Signifikanzniveau.....	61
3. Ergebnisse	62
3.1 Deskriptive Statistik.....	62
3.1.1 Fehlende Werte	65
3.1.2 Melatonin	65
3.1.3 Cortisol	67
3.1.4 BDNF	69
3.1.5 Vergleich der Variable „Rolle“ (Bewohner*innen und Mitarbeiter*innen)	71
3.1.6 Val ⁶⁶ Met-Polymorphismus des BDNF-Gens	75
3.1.7 PER3-Genotyp.....	76
3.1.8 D-MEQ Chronotyp.....	76
3.1.9 PER3-Genotyp und D-MEQ Chronotyp	77
3.2 Linear gemischte Modelle	77
3.2.1 Melatonin	78
3.2.2 Cortisol	81
3.2.3 BDNF	84
4. Diskussion	86
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse und Zielsetzung der NiviL-Studie	86
4.2 Methodische Aspekte des Studiendesigns	87

4.3 Melatonin	91
4.3.1 Methodische Aspekte der Melatoninmessungen	91
4.3.2 Diskussion der Ergebnisse – Auswirkungen der Studienbeleuchtung auf die Melatoninkonzentration	94
4.4 Cortisol	100
4.5 BDNF	104
4.6 Ausblick und praktische Konsequenzen	108
5. Zusammenfassung	111
6. Literaturverzeichnis	114
7. Erklärung zum Eigenanteil	144
8. Danksagung	145

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Der SCN als Haupttaktgeber des zirkadianen Rhythmus. Modifiziert nach (Hickie et al., 2013).....	5
Abbildung 2 - Schematischer Tagesverlauf der Plasmakonzentrationen von Cortisol (orange) und Melatonin (blau). Modifiziert nach (Hickie et al., 2013, Robertson-Dixon et al., 2023).....	23
Abbildung 3 - Prozentualer Tagesverlauf der LEDs nach Uhrzeit, modifiziert nach (Hoemann, 2022).	35
Abbildung 4 - Übersicht über die verschiedenen Erhebungen während der NivIL-Studie. V=Visite, ^a nur ausgewählte Proband*innen. Rot umkreist: Parameter, welche in der vorliegenden Arbeit ausgewertet wurden	39
Abbildung 5 - Zeitstrahl der Probengewinnung in Winter 2 der NivIL-Studie für die vorliegende Doktorarbeit. Genotypen = PER3-VNTR und BDNF-SNP.	40
Abbildung 6 - Beispielfrage D-MEQ, übernommen aus (Griefahn et al., 2001) 46	
Abbildung 7 - Beispielhafte PCR für PER3. Aufgetragen ist ein 100 bp Marker, eine Negativkontrolle und 7 Proben. Die Länge des Produkts beträgt zwischen 347 und 401 bp.	51
Abbildung 8 - Beispielhafter Ergebnischart der Analyse der Genotypen. Aufgetragen sind auf der x-Achse die Nukleinbasen Cytosin = C und y-Achse Thymin = T. Die Genotypen werden durch Punkte abgebildet: homozygot T/T = blau, C/C = rot, heterozygot C/T = grün.	54
Abbildung 9 - Schematischer Aufbau des BDNF ELISAs, abgeändert aus dem Manual des verwendeten Assays (biosensis®, 2018).....	56
Abbildung 10 - Flussdiagramm der eingeschlossenen Proband*innen der vorliegenden Arbeit	63
Abbildung 11 - Boxplot der Melatoninwerte aufgeteilt nach den Studienarmen über die Visiten.....	66
Abbildung 12 - Boxplot der Cortisol-Werte in pg/mg über die Visiten, aufgeteilt nach Studienarm (DYN/LAU)	68
Abbildung 13 - Boxplot der BDNF-Werte in pg/ml über die Visiten, aufgeteilt nach Studienarm (DYN/LAU)	70

Abbildung 14 - Verlauf der Melatoninwerte der Bewohner*innen aufgeteilt nach Studienarmen und über die Visiten	71
Abbildung 15 - Verlauf der Melatoninwerte der Mitarbeiter*innen aufgeteilt nach Studienarmen über die Visiten	72
Abbildung 16 - Verlauf der Cortisolwerte der Bewohner*innen aufgeteilt nach Studienarmen über die Visiten	73
Abbildung 17 - Verlauf der Cortisolwerte der Bewohner*innen aufgeteilt nach Studienarmen über die Visiten	73
Abbildung 18 - Verlauf der BDNF-Werte der Bewohner*innen aufgeteilt nach Studienarmen über die Visiten	74
Abbildung 19- Verlauf der BDNF-Werte der Mitarbeiter*innen aufgeteilt nach Studienarmen über die Visiten	75
Abbildung 20 - Prozentuale Verteilung des Val ⁶⁶ Met-Polymorphismus des BDNF-Gens.....	75
Abbildung 21 - Prozentuale Verteilung des PER3-Genotyps.....	76
Abbildung 22 - Prozentuale Verteilung des D-MEQ Chronotyps	76

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Erklärung wichtiger lichttechnischer Begriffe dieser Arbeit mit Einheit, Definition und Beispiel, ^a (Witting, 2014), ^b (Kölzow, 2022)	6
Tabelle 2 - Übersicht über Allel und zugehörige Aminosäure des SNPs des BDNF-Gens.....	27
Tabelle 3 - Materialien, Stoffe, Geräte und Hersteller	31
Tabelle 4 - Übersicht über die Studienpopulation, aufgeteilt nach Studienarm DYN und LAU sowie nach Mitarbeiter*innen und Bewohner*innen.....	38
Tabelle 5 - Kategorisierung des D-MEQ.....	47
Tabelle 6 - forward und reverse primer, welche zur Amplifizierung des PER3-Gens verwendet wurden	49
Tabelle 7 - PCR-Ansatz BDNF und PER3.....	50
Tabelle 8 - Zyklus PCR für PER3.....	50
Tabelle 9 - Zyklus RealTime PCR für BDNF	53
Tabelle 10 - Übersicht über die Variablen mit Merkmalsausprägung (deskriptive Statistik) sowie Verwendung im LMM: x=im jeweiligen LMM eingeschlossen ..	60
Tabelle 11 - Vergleichstabelle der Population zwischen DYN und LAU. Erhebung des Signifikanzniveaus mittels ^a Pearson-Chi-Quadrat, ^b t-Test, ^c Exakter Test nach Fisher-Freeman-Halton, ^d Mann-Whitney-U-Test. Fett hervorgehoben ist die beschriebene Variablenausprägung.....	64
Tabelle 12 - Vergleich der Mediane mit CI 95% von Melatonin (23-20 Uhr) in pg/ml zwischen den beiden Studienarmen DYN und LAU	66
Tabelle 13 - Vergleich der erhobenen und fehlenden Proband*innen für Melatonin. Erhebung des Signifikanzniveaus mittels ^a Pearson-Chi-Quadrat, ^b t-Test, ^c Exakter Test nach Fisher-Freeman-Halton. Fett hervorgehoben ist die beschriebene Variablenausprägung.....	67
Tabelle 14 - Vergleich der Mediane mit CI 95% von Cortisol in pg/mg zwischen den beiden Studienarmen DYN und LAU	68
Tabelle 15 - Vergleich der erhobenen und fehlenden Werte für Cortisol. Erhebung des Signifikanzniveaus mittels ^a Pearson-Chi-Quadrat, ^b t-Test, ^c Exakter Test	

nach Fisher-Freeman-Halton. Fett hervorgehoben ist die beschriebene Variablenausprägung.	69
Tabelle 16 - Vergleich der Mediane mit 25-75 % Perzentilen von BDNF in pg/ml zwischen den beiden Studienarmen DYN und LAU	70
Tabelle 17 - Median mit 25-75 % Perzentile der Melatoninwerte (23-20 Uhr), aufgeteilt nach Rolle (Bewohner*in/Mitarbeiter*in) in Visite 5.....	71
Tabelle 18 - Median mit 25-75 % Perzentile der Cortisolwerte, aufgeteilt nach Rolle (Bewohner*in/Mitarbeiter*in) in Visite 5.....	72
Tabelle 19 - Vergleich der BDNF-Mediane der Rollen an der Baseline.....	74
Tabelle 20 - Kreuztabelle der Verteilung von PER3-Genotyp auf Chronotyp nach D-MEQ. MA=Moderater Abendtyp, NT=Neutraltyp, MM=Moderater Morgentyp, DM=Definitiver Morgentyp.....	77
Tabelle 21 - Ergebnistabelle bivariates Regressionsmodell für Melatonin (Delta 23-20 Uhr)	78
Tabelle 22 - Ergebnistabelle finales LMM für Melatonin (Delta 23-20 Uhr)	80
Tabelle 23 - Ergebnistabelle bivariates Regressionsmodell für Cortisol (natürlicher logarithmischer Wert).	82
Tabelle 24 - Ergebnistabelle finales LMM für Cortisol (natürlicher logarithmischer Wert)	83
Tabelle 25 - Ergebnistabelle bivariates Regressionsmodell für BDNF	84
Tabelle 26 - Ergebnistabelle finales LMM für BDNF	85

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	adrenocorticotropes Hormon
ADL	Activities of Daily Living
AIC	Akaike Information Criterion
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor
BIC	Schwarzsches Bayes-Kriterium
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
bp	Basenpaare, Basenpaare
CAR	Cortisol awakening response
CBG	Cortisol bindendes Globulin
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon
DemTect	Demenz-Detection
D-MEQ	Deutsche Übersetzung des Morningness-Eveningness-Questionnaire
DNA	Desoxyribonukleinsäure eng. deoxyribonucleic acid
DSPS	delay phase sleep syndrom
DSS	Demenzscreening Skala
DYN	Dynamisches Licht
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
FRET	Fluoreszenz-Resonanzenergietransfer
GDS	Geriatrische Depressions-Skala
GR	Glucocorticoidrezeptor Typ II
HHNA	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse
ipRGCs	intrinsic photosensitive Retinal Ganglion Cells
K	Kelvin
LAU	light as usual
LED	Licht emittierende Diode
LMM	linear gemischtes Modell
lx	Lux
MEQ	Morningness-Eveningness-Questionnaire
Met	Methionin
MMST	Mini-Mental-Status-Test
MR	Glucocorticoidrezeptor Typ I/Mineralocorticoidrezeptor
NGF	nerv growth factor
NiviL	Nicht visuelle Wirkung von Licht
nm	Nanometer
NT	Neurotrophin
PCR	Polymerasekettenreaktion
PER3	Period Circadian Regulator 3
PHQ-9	Patient Health Questionnaire-9
PSS	Perceived Stress Scale
PST	Pupillographischer Schläfrigkeitstest

REM	<i>rapid eye movement</i>
REML	<i>"Restricted Maximum Likelihood"</i>
RHT	<i>Retinohypothalamustrakt</i>
RNase	<i>Ribonuklease</i>
SAD	<i>seasonal affective disorder</i>
SCN	<i>Nucleus suprachiasmaticus</i>
SDAT	<i>seniler Demenz vom Alzheimer Typ</i>
SNP	<i>single-nucleotide Polymorphismus</i>
SSS	<i>Stanford Schläfrigkeitsskala</i>
TMB	<i>3,3',5,5'-Tetramethylbenzidin</i>
tPA	<i>Gewebe-Plasminogenaktivator</i>
TU	<i>Technische Universität</i>
UV	<i>ultraviolett</i>
Val	<i>Valin</i>
Val ⁶⁶ Met	<i>Valine 66 to methionine</i>
VNTR	<i>variable number tandem repeats</i>
ZNS	<i>zentrales Nervensystem</i>

1. Einleitung

Vor noch nicht einmal einem Jahrhundert bedeutete der Einbruch der Dunkelheit auch das Ende des Tages. Dies hat sich heute verändert: Künstliches Licht, wie beispielsweise durch Bildschirme oder Beleuchtung, hält uns wach und aktiv, doch unser Körper hat sich kaum darauf eingestellt. Infolgedessen leiden viele Menschen unter gestörten Schlafmustern und erhöhter Müdigkeit (Kurek et al., 2023), was im Laufe der Zeit zu einer Vielzahl von Gesundheitsproblemen wie Adipositas, Depressionen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen führen kann (Baglioni et al., 2016, Yang et al., 2015, Hoevenaar-Blom et al., 2011, Grandner, 2017). Diese Diskrepanz zwischen unserem natürlichen Rhythmus und den modernen Lichtgewohnheiten hebt die Relevanz eines stärkeren Verständnisses für die biologischen Mechanismen hervor, wie sich Lichteinwirkung auf unser Wohlbefinden und unsere Gesundheit auswirkt.

Ein zentrales Konzept ist dabei der zirkadiane Rhythmus, welcher einen biologischen Rhythmus darstellt, der eine Vielzahl physiologischer Prozesse im menschlichen Körper steuert und einem etwa 24-Stunden Zyklus folgt. Das Wort „zirkadian“ leitet sich aus den lateinischen Worten „circa“, was mit „etwa“ und „dies“, was mit „Tag“ übersetzt wird ab und bedeutet „etwa täglich“. Die Synchronisation dieser inneren Rhythmik erfolgt durch den wichtigsten externen Faktor Licht (Daan and Pittendrigh, 1976, Duffy and Czeisler, 2009) und steuert viele physiologische Prozesse, wie beispielsweise den Schlaf-Wach-Rhythmus, die Körpertemperatur, unsere Aufmerksamkeit aber auch Hormonproduktionen (Van Someren, 2003). Die korrekte Regulation und Synchronisation der zirkadianen Rhythmen sind also entscheidend für viele Körperfunktionen und damit für die Gesundheit eines Menschen. Sie alle unterliegen natürlichen Schwankungen, welche sich innerhalb eines Tageszyklus wiederholen und so der zirkadianen Rhythmik folgen (Aschoff, 1965). Das Verständnis des zirkadianen Rhythmus und seiner Steuerung hilft Folgen einer Störung, wie Schlafstörungen oder Stoffwechselerkrankungen, zu verstehen und Therapiemöglichkeiten zu implementieren. Strategien, die natürliche Lichteinwirkung priorisieren oder Beleuchtung etablieren, welche diese bestmöglich nachbildet, können dazu beitragen, unsere

inneren Uhren neu auszurichten und so unsere allgemeine Gesundheit zu verbessern.

Durch den demographischen Wandel kommt es zu einem zunehmenden Anteil älterer Menschen in unserer Gesellschaft (Statistisches Bundesamt, 2024), wodurch altersspezifische Erkrankungen und die damit verbundenen Herausforderungen an Bedeutung gewinnen. In diesem Zusammenhang werden auch der zirkadiane Rhythmus und der Einfluss von Licht auf seine Synchronisation für die alternde Bevölkerung relevanter: Es kann zu altersbedingten Veränderungen kommen, welche den zirkadianen Rhythmus beeinflussen und verändern können. Beispielsweise kann eine physische Veränderung der Retina eine verringerte Lichtdurchlässigkeit zur Folge haben (Kessel et al., 2010). Dadurch wird die Lichtmenge, welche zur Synchronisation der zirkadianen Rhythmik beiträgt, verringert. Auch können Änderungen von Hormonkonzentrationen, als Beispiel sei Melatonin genannt, oder der Aktivität bestimmter Hirnregionen auftreten (Scholtens et al., 2016, Swaab et al., 1985b), welche jeweils wichtige Elemente der zirkadianen Rhythmik darstellen. Durch diese altersbedingten Veränderungen kann es zu gesundheitlichen Beeinträchtigungen kommen. Zu nennen sind unter anderem Schlafstörungen, Delir oder Depressionen (Middelkoop et al., 1994, Buysse et al., 1991, Haimov et al., 1994, Schwartz et al., 1986). Diese können wiederum unter anderem zu einer erhöhten Anfälligkeit für Infektionen und chronische Erkrankungen führen (AlDabal and BaHammam, 2011), siehe hierzu ausführlich Kapitel 1.1.5.

Es konnte bereits gezeigt werden, dass eine beispielsweise in Helligkeit oder Farbspektrum angepasste Beleuchtung das Wohlbefinden und gesundes Altern fördert (Falkenberg et al., 2019). Zudem lassen sich insbesondere bei älteren Menschen und Patient*innen mit Demenz oder Alzheimer positive Effekte auf Emotionen, Schlaf und kognitive Leistungsfähigkeit feststellen (Münch et al., 2017, Campbell et al., 1988). Ebenso kann sie zur Prävention (altersbedingter) Erkrankungen beitragen (Riemersma-van der Lek et al., 2008, Figueiro et al., 2011).

Im Folgenden soll ein Überblick über den zirkadianen Rhythmus, seine Steuerung und beteiligte Hormone gegeben werden. Außerdem wird detaillierter auf den Stellenwert des zirkadianen Rhythmus bei älteren Menschen eingegangen.

1.1 Der zirkadiane Rhythmus und Melatonin

1.1.1 Mechanismen des zirkadianen Rhythmus

Der zirkadiane Rhythmus wird durch eine „innere Uhr“ gesteuert. Als Taktgeber fungiert der Nucleus suprachiasmaticus (SCN), welcher im Hypothalamus sitzt (Reppert and Weaver, 2002). Dieser besteht aus etwa 20.000 Nervenzellen, die sich unabhängig voneinander synchronisieren und in einem etwa 24-Stunden-Muster oszillieren (Lowrey and Takahashi, 2011). Über Efferenzen, die zu anderen Hirnregionen und dem gesamten Körper führen wird der zirkadiane Rhythmus gesteuert.

Damit die Anpassung biologischer Prozesse an den Hell-Dunkel-Wechsel präzise funktioniert, synchronisiert sich der SCN mit Umweltbedingungen, den sogenannten „Zeitgebern“. Zeitgeber wie Temperatur oder Aktivität konnten in den letzten Jahren detektiert werden (Van Someren, 2003, Edgar and Dement, 1991). Der wichtigste Zeitgeber scheint jedoch Licht zu sein (Daan and Pittendrigh, 1976, Duffy and Czeisler, 2009), welches zur Feinjustierung des zirkadianen Rhythmus dient (Pape, 2018). Der intrinsische Rhythmus ist deutlich länger als 24 Stunden und wird durch den SCN durch die Synchronisation mit dem Lichteinfall jeden Tag neu auf etwa 24 Stunden und 11 Minuten justiert (Czeisler et al., 1999), sodass der zirkadiane Zyklus auf den 24-Stunden-Tag abgestimmt wird.

Der Rhythmus des SCN ist dabei an den morgendlichen Lichteinfall gekoppelt, wohingegen das abendliche Ausbleiben dieses eine geringere Rolle zu spielen scheint (Illnerova, 1991, Sumova et al., 1995). Der morgendliche Lichteinfall bewirkt, dass die Neuronen des SCN aktiviert werden und supprimiert die Ausschüttung des „Schlafhormons“ Melatonin während gleichzeitig die Ausschüttung von Cortisol, welches aktivierend wirkt, gefördert wird.

Um die Jahrtausendwende wurde eine neue Art an Photorezeptoren in der Retina entdeckt, die sogenannten „intrinsic photosensitive Retinal Ganglion Cells“

(ipRGCs), welche den Kreislauf der Synchronisation zwischen der Wirkung von Licht auf den SCN schließen sollten (Berson et al., 2002). Diese Zellen vermitteln die nicht-visuelle Wirkung von Licht auf den SCN und somit auf die zirkadiane Rhythmik des Körpers, das heißt, sie beeinflussen vorwiegend biologische Prozesse, scheinen aber auch mit der Farb- oder Helligkeitswahrnehmung sowie dem Sehvorgang zusammenzuhängen (Berson et al., 2002, Schmidt et al., 2011).

Anders als die deutlich länger bekannten Stäbchen und Zapfen der Retina reagieren die ipRGCs lediglich auf Lichtveränderungen und dienen nicht der Bildwahrnehmung (Hattar et al., 2002). Stattdessen registrieren sie Veränderungen der Lichtverhältnisse und sind so entscheidend für die Steuerung des zirkadianen Rhythmus. Bei Lichteinfall auf die Retina und damit auf die ipRGCs wird der Lichtreiz von dem in den ipRGCs enthaltenen Protein Melanopsin absorbiert und löst eine biochemische Kaskade aus, welche zur Erzeugung elektrischer Signale führt (Brainard et al., 2001). Die erzeugten elektrischen Signale werden dann über den Retinohypothalamustrakt (RHT) zum SCN geleitet (Reppert and Weaver, 2002). Die Weiterleitung der Information über den Lichteinfall bewirkt im SCN eine Reihe neuronaler und molekularer Veränderungen, die das Aktivitätsmuster der Neuronen an den Tag-Nacht-Rhythmus anpassen. So synchronisieren die ipRGCs den endogenen Schrittmacher des Körpers mit den äußeren Lichtverhältnissen. Das Maximum, also der empfindlichste Bereich der ipRGCs, liegt im kurzwelligen Bereich zwischen 446-477 Nanometer (nm), was dem blauen Lichtspektrum entspricht (Pilorz et al., 2016, Lucas et al., 2001, Brainard et al., 2008). Somit gilt insbesondere der Blaulichtanteil des Tageslicht als wesentlicher Regulator der Chronobiologie (Figueiro et al., 2011).

Abbildung 1 gibt einen kurzen Überblick über den SCN als innere Uhr.

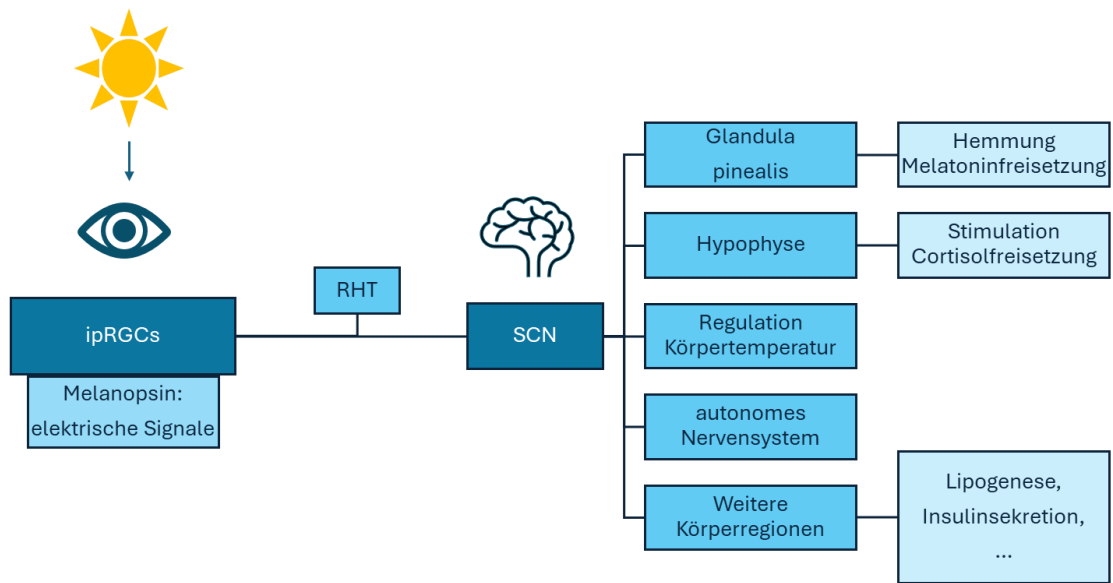


Abbildung 1 - Der SCN als Haupttaktgeber des zirkadianen Rhythmus. Modifiziert nach (Hickie et al., 2013).

Tabelle 1 gibt einen kurzen Überblick über in dieser Arbeit verwendete Begriffe der Lichttechnik.

Tabelle 1 - Erklärung wichtiger lichttechnischer Begriffe dieser Arbeit mit Einheit, Definition und Beispiel, ^a(Witting, 2014), ^b(Kölzow, 2022)

Begriff	Einheit	Definition	Beispiel
Beleuchtungsstärke	Lux (lx)	Lichtstrom/Fläche = die Lichtmenge, die auf eine Fläche trifft ^{a,b}	Bei bewölktem Himmel: unter 10.000 lx Bei Sonnenlicht: bis zu 100.000 lx ^b
Farbtemperatur	Kelvin (K)	Die „Farbe“ des Lichts, basierend auf der Temperatur eines idealisierten schwarzen Körpers, der diese Farbe abstrahlt ^{a,b}	Niedrige Werte (z. B. 2500 K) erscheinen warm (gelb/orange), hohe Werte (z.B. 10.000 K) kalt (bläulich) ^a . Tageslicht hat etwa 5500–6500 K ^a .
Farbspektrum	Nanometer (nm)	Verteilung der Lichtenergie über verschiedene Wellenlängen, die wahrgenommenen Farben entspricht ^{a,b}	Sichtbares Farbspektrum: etwa 380 nm (violett) - 780 nm (rot) ^a

1.1.2 Melatonin

Melatonin ist ein Schlüsselhormon der Steuerung des Schlaf-Wach-Rhythmus (Arendt, 2000) und seine Ausschüttung wird über den SCN lichtabhängig gesteuert: Vom SCN führen Efferenzen zu weiteren Hirnstrukturen beispielsweise zur Glandula pinealis (Zirbeldrüse), in welcher Melatonin gebildet und ausgeschüttet wird. Äußeres Licht supprimiert über den eben aufgezeigten Weg Melatonin (ipRGCs → RHT → SCN → Glandula pinealis) (Lewy et al., 1980). Auch die Melatoninsynthese unterliegt also einem zirkadianen Rhythmus: Umgebungslicht (>2500 lx) und kurzwelliges blaues Licht (460-480 nm) hemmen die Melatoninsynthese (Wright and Lack, 2001, Thapan et al., 2001) und in der Dunkelheit beziehungsweise nach Wegfall des Lichtreizes wird die Ausschüttung von Melatonin aus der Zirbeldrüse gefördert, was Melatonin den umgangssprachlichen

Namen „Schlafhormon“ eingebracht hat. Melatonin (N-Acetyl-5-Methoxytryptamin) wird über Zwischenschritte, unter anderem Serotonin, aus Tryptophan synthetisiert. Anschließend wird es in den III. Ventrikel und weiter in alle Zellen und Körperflüssigkeiten, auch Blut, ausgeschüttet (Klein et al., 1991, Reiter, 1991, Reiter, 1993). Bei vernachlässigbar geringer Produktionsrate kann tagsüber kaum Melatonin gemessen werden. Erst abends (zwischen 21 und 22 Uhr) beginnt durch Ausbleiben des Lichteinfalls (Claustrat et al., 2005) die Ausschüttung. Der nächtliche Anstieg des Melatonins spielt eine wesentliche Rolle bei der Erhöhung der Schläfrigkeit und der Senkung der Körperkerntemperatur, die für den Schlafprozess typisch sind (Dijk and Cajochen, 1997). Zwischen ein und vier Uhr am Morgen erreichen die Melatoninwerte ihr Maximum, was mit dem niedrigsten Punkt der Körpertemperatur und des Blutdrucks zusammenfällt (Mazzoccoli et al., 2004). Diese physiologischen Parameter – Melatonin, Körperkerntemperatur und Blutdruck – sind eng mit dem Schlaf-Wach-Zyklus verknüpft und tragen zu einem gesunden Schlafrhythmus bei. Auch andere Prozesse, wie die Cortisol-ausschüttung und der REM(rapid eye movement)-Schlaf, zeigen spezifische Kopplungen und Veränderungen im Verlauf der Nacht (Follenius et al., 1992, Born et al., 1997).

Nach dem Melatoninmaximum kommt es wieder zu einem Abfall der Melatoninwerte (Scholtens et al., 2016, Arendt, 1994). Interindividuell sind große Schwankungen der Maximalwerte als auch des zeitlichen Verlaufs zu sehen, intraindividuell zeigen sich diese sehr stabil (Morera-Fumero et al., 2013). Zusammenfassend kann man sagen, dass das Melatoninprofil die biologische Nacht definiert (Wehr et al., 2001a).

Licht beeinflusst die Produktion und den Rhythmus von Melatonin je nach Zeitpunkt und Intensität spezifisch. Dabei unterdrückt Licht die Melatoninproduktion dosisabhängig, was den zirkadianen Rhythmus verschieben kann (Griefahn et al., 2006). So führt untypische abendliche und nächtliche Lichtexposition zur Suppression der Melatoninausschüttung (Arendt, 1994, Cajochen et al., 1998, Wright and Lack, 2001) mit folgenden Unregelmäßigkeiten beim Einschlafen bis hin zur Entwicklung von Schlafstörungen (Wallace et al., 2024). Die verringerte beziehungsweise verzögerte Melatoninausschüttung erhöht die Wachsamkeit,

reduziert die Schläfrigkeit und steigert die Körpertemperatur (Lockley et al., 1997, Strassman et al., 1991, Cajochen et al., 1998). Im Gegensatz dazu wirkt sich morgendlicher Lichteinfluss positiv auf den zirkadianen Rhythmus und die Melatoninausschüttung aus. Er verstärkt die Melatoninproduktion am Abend und die Schlafqualität und kognitive Funktionen können verbessert werden (Hashimoto et al., 1997, Park and Tokura, 1999). Die durch Licht gesteuerte Melatoninproduktion beeinflusst den gesamten Organismus und mehrere physiologische Rhythmen, was darauf hinweist, dass Melatonin eine Rolle bei der Weitergabe von Umweltinformationen, insbesondere des Hell-Dunkel-Zyklus, spielt (Van Cauter et al., 1994).

Eine atypische Ausschüttung des Melatonins tagsüber führt zu Tagesmüdigkeit, reduzierter Wachsamkeit und einer Absenkung der Körpertemperatur (Wehr et al., 2001a).

Über diese Mechanismen wird verdeutlicht, wie Lichtexposition und Melatoninausschüttung zusammenhängen und je nach Tageszeit unterschiedliche physiologische Reaktionen hervorrufen, welche wiederum für die Regulierung des zirkadianen Rhythmus entscheidend sind.

Um den Anstieg des Melatonins zu erfassen sind Melatoninmessungen ab etwa 20 oder 21 Uhr sinnvoll, da dies der Zeitpunkt im zirkadianen Rhythmus von Melatonin ist, an dem die abendliche Produktion normalerweise beginnt (Claustrat et al., 2005). Dieser Anstieg markiert den Übergang von der Wach- in die Schlafphase und ist ein wichtiger Hinweis auf die Funktionalität des zirkadianen Systems. Messungen, welche diesem Anstieg erfassen, können genutzt werden um die Wirksamkeit von Interventionen wie Lichttherapie oder Melatoninsupplementierung zu beurteilen und auch Dysfunktionen im zirkadianen System können so erfasst werden.

Gängige Methoden, um Melatonin zu messen sind im Speichel oder Serum, sein Metabolit 6-Sulfatoxymelatonin kann im Urin gemessen werden (Mahlberg et al., 2006). Im Speichel sind die Melatoninspiegel im Vergleich zu Plasma im Durchschnitt um ein Drittel geringer (Voultsios et al., 1997, Vakkuri, 1985). Die Messung im Speichel hat allerdings im Vergleich zum Plasma den Vorteil ein nicht-invasives Verfahren darzustellen, was es sowohl für Forscher*innen als auch für

Proband*innen zu einer schonenderen Abnahmeoption macht. Ein Nachteil stellt allerdings die Unterbrechung des Nachtschlafs dar, welcher bei Abnahme des Plasmas über eine periphere Venenverweilkanüle vermieden werden kann (Benloucif et al., 2008a). Die Bestimmung von Melatonin im Urin hingegen spiegelt die Gesamtwerte über einen bestimmten Zeitraum wider, bietet jedoch keine Informationen zu spezifischen Zeitpunkten (Kennaway, 2020). Daher ist es wichtig, die jeweilige Methode entsprechend dem Forschungsziel und den individuellen Anforderungen auszuwählen.

1.1.3 Chronotypen und genetische Einflussfaktoren

Chronotypen, oder auch zirkadiane Phänotypen, beziehen sich auf zeitliche Präferenzen von Personen bezüglich der Schlaf-Wach-Zeiten sowie der Aktivitätsrhythmen über den Tag (Roenneberg et al., 2003). Diese Phänotypen sind das Ergebnis eines multifaktoriellen Zusammenspiels aus genetischen (Archer et al., 2003, Ebisawa et al., 2001, Jones et al., 1999, Katzenberg et al., 1998), persönlichen (zum Beispiel Geschlecht oder Alter) (Duffy et al., 2015, Duffy and Czeisler, 2002, Roenneberg et al., 2004) und umweltbedingten Faktoren (wie Breitengrad und Tageslänge) und beeinflussen viele Aspekte unseres Lebens (Roenneberg et al., 2003, Randler and Rahafar, 2017). Der „Morningness-Eveningness-Questionnaire“ (MEQ), entwickelt von Horne und Österberg 1976, bestimmt mittels größtenteils subjektiver Fragen bezüglich (bevorzugter) Schlaf und Aktivitätszeiten den Chronotyp beziehungsweise welche Schlafphasenlage (zum Beispiel frühes oder spätes ins Bett gehen beziehungsweise Aufstehen) bevorzugt wird (Horne and Östberg, 1976). Es wird zwischen definitivem, moderatem Morgen-, sowie Abendtyp und Neutraltyp (auch Intermediärtyp genannt) unterschieden. Morgentypen, umgangssprachlich auch „Lerchen“ genannt, bevorzugen beispielsweise einen früheren Zeitpunkt des Aufstehens und zu Bett Gehens und haben morgens meist ihre höchste kognitive Leistungsfähigkeit (Korczak et al., 2008). Abendtypen oder „Eulen“ hingegen präferieren spätere Zeiten (Reis and Bahraini, 2024).

Diese persönlichen Präferenzen korrelieren mit den zirkadianen und biologischen Rhythmen einer Person. Gemessen werden kann dies beispielsweise an

Temperaturschwankungen, Melatonin- oder Cortisolverläufen sowie dem objektiv gemessenen Schlaf-Wach-Verhalten (Bailey and Heitkemper, 2001, Duffy et al., 2001, Duffy et al., 1999, Kantermann et al., 2015, Thun et al., 2012). Bei Morgentypen beginnt der Melatoninanstieg und somit das gesamte Melatoninprofil, früher als bei Neutraltypen. Bei Abendtypen ist das Melatoninprofil wiederum noch weiter nach hinten versetzt (Griefahn, 2002, Morera-Fumero et al., 2013).

Es zeigt sich, bezogen auf den Chronotyp, eine Veränderung der Verteilung in verschiedenen Altersgruppen: In der Jugend sowie Adoleszenz weisen mehr Menschen den Abendtyp auf, mit fortschreitendem Alter findet eine Verschiebung zu Gunsten der Morgentypen statt (Roenneberg et al., 2004, Randler et al., 2017, Duffy and Czeisler, 2002).

Die oben angesprochenen genetischen Einflussfaktoren der Chronotypen aber auch der zirkadianen Rhythmik sollen im Folgenden besprochen werden. Uhrgene bilden die Basis eines zellulären Zeitmesssystems, das im gesamten Körper vorhanden ist und in etwa 24-Stunden-Rhythmen Physiologie und Verhalten steuert. Die Expression dieser Gene und ihrer Proteine schwankt in einem nahezu 24-stündigen Rhythmus. Auf molekularer Ebene bestehen zirkadiane Uhren aus mehreren transkriptionell-translationalen Rückkopplungsschleifen von Uhrproteinen und Genen (Takahashi et al., 2008, Siepka et al., 2007). Hierüber werden wichtige physiologische und verhaltensbezogene Prozesse, wie der Schlaf-Wach-Zyklus, reguliert (Lowrey and Takahashi, 2011). Das *PER3*-Gen ist eines dieser Uhrgene und wird im Folgenden näher beleuchtet. Beim Menschen verfügt dieses Gen über eine Region von „variable number tandem repeats“, auch VNTRs genannt. Dies sind kurze, sich wiederholende Nukleotidsequenzen, welche sich von Individuum zu Individuum unterscheiden. Im Fall des untersuchten *PER3* Längenpolymorphismus umfassen sie 54 Basenpaare (bp) und werden vier oder fünfmal wiederholt (Archer et al., 2003, Ebisawa et al., 2001, Pereira et al., 2005). Dieser VNTR-Polymorphismus spielt eine Rolle bei der Regulierung physiologischer Prozesse. So hängt er unter anderem mit der Schlafhomöostase (Archer et al., 2008, Dijk and Archer, 2010) oder der Anpassung des zirkadianen Systems an den Hell-Dunkel-Zyklus der Umwelt

(Chellappa et al., 2012, Viola et al., 2007) zusammen. Auch beeinflusst es die Schlafphasen und das Aktivitätsniveau (Hasan et al., 2011). Er beeinflusst weiter, wie Lichtexposition den Melatoninspiegel aber auch die Wachheit von Menschen verändert. Bei Personen mit dem PER3^{5/5}-Genotyp unterdrückt blau angereichertes Licht die Melatoninproduktion und steigert die Wachheit im Vergleich zu Personen mit dem PER3^{4/4}-Genotyp signifikant stärker (Chellappa et al., 2012). Dies legt nahe, dass der PER3-Polymorphismus die Lichtempfindlichkeit mitbeeinflusst und die Regulierung von Melatonin als auch das Maß an Wachsamkeit steuern könnte. Es konnte gezeigt werden, dass Mutationen unter anderem des PER3-Gens mit einer Schlafstörung, dem „delay phase sleep syndrom“ (DSPS), in Zusammenhang stehen. Hierbei ist erheblicher Anteil der Betroffenen homozygot für das kürzere Allel (Archer et al., 2003).

Auch konnte ein Zusammenhang zwischen der Anzahl der VNTRs und dem Chronotyp eines Menschen hergestellt werden: Menschen, die durch den D-MEQ (Deutsche Übersetzung des Morningness-Eveningness-Questionnaire) als Morgentyp kategorisiert werden, tendieren dazu 5 Wiederholungen im PER3-Gen zu haben (Archer et al., 2003). Bei älteren Menschen mit PER3^{5/5}- im Vergleich zu PER3^{4/4}-Polymorphismus zeigt sich die Schlafkonsolidierung sowie Schlaffeffizienz geringer, ebenfalls zeigt sich ein früherer Aktivitätsbeginn am Morgen sowie ein früheren Melatoninmittelwert (Viola et al., 2012b). Diese Ergebnisse legen nahe, dass der PER3-Polymorphismus den Zeitpunkt und die Phase der Melatoninproduktion beeinflussen kann, was sich wiederum auf die zirkadianen Rhythmen und Schlafmuster älterer Erwachsener auswirken kann. Die Expression des PER3-Gens selbst zeigt ebenfalls zirkadiane Schwankungen (King and Takahashi, 2000). Nach Blaulichtexposition kam es, wie auch bei Melatonin, in einer Studie von Ackermann und Kolleg*innen zu einem Phasensprung der Akrophase, also dem Spitzenwert der PER3-Genexpression (Ackermann et al., 2009).

Zusammenfassend kann man sagen, dass das PER3-Gen gemeinsam mit anderen Uhrgenen an der genauen Regulierung des zirkadianen Systems wirkt und sowohl den individuellen Chronotyp, die Wirkung von Licht auf biologische

Prozesse, als auch die Empfindlichkeit gegenüber Schlafstörungen und Schlafmangel beeinflusst.

1.1.4 Störungen der zirkadianen Rhythmik sowie des Melatoninmetabolismus: Folgen für die Gesundheit

Der Schlaf-Wach-Rhythmus, physiologische Funktionen, die Synchronisation mit Melatonin und weiteren Hormonen ist ein komplexes Zusammenspiel. Störungen des zirkadianen Rhythmus, wie sie durch Schichtarbeit, Jetlag oder unregelmäßige Schlafmuster auftreten können, sind mit verschiedenen gesundheitlichen Problemen verbunden, darunter Schlafstörungen, Depressionen, Stoffwechselerkrankungen und ein erhöhtes Risiko für chronische Krankheiten (Maywood et al., 2006).

Schlafstörungen, welche durch die Diskrepanz zwischen dem äußeren Hell-Dunkel- sowie dem intrinsischen Schlaf-Wach-Rhythmus charakterisiert sind, sind Folgen mit starken gesundheitlichen Auswirkungen wie verminderte Aufmerksamkeit oder Tagesmüdigkeit der Betroffenen (Thomas et al., 2003, Mendelson, 1995). Es besteht bei chronischen Schlafstörungen eine Entkopplung des nächtlichen Melatoninpeaks und der nächtlichen minimalen Körpertemperatur mit dem morgendlichen Aufwachzeitpunkt (Oren et al., 1995).

Viele Menschen arbeiten in pflegerischen Berufen (wie beispielsweise Altenpfleger*in), welche häufig Nachtschichtarbeit voraussetzen. Während Nachtarbeit kommt es zu einer Störung in der zirkadianen Phasenlage des Körpers. Langfristige Folgen sind ein Abfall der Leistung sowie kognitive Defizite, Müdigkeit und einer damit verbundenen höheren Wahrscheinlichkeit für Unfälle (Shanafelt et al., 2019).

Vergleichbar ist dies mit dem „Jetlag“, welcher ebenfalls aufgrund der abrupten Änderung des Hell-Dunkel-Zyklus der Umgebung nach Transmedianflügen auftreten kann und sich in Symptomen wie Schlafstörungen und kognitiven Beeinträchtigungen äußert (Boulos et al., 1995). Über synthetisches Melatonin können die Resynchronisation moderat beschleunigt, als auch die Symptome des Jetlags verringert werden (Eastman and Burgess, 2009). Hierüber zeigt sich die wichtige

Rolle des Melatonins im Zusammenhang mit der Synchronisation der äußeren und inneren Rhythmen.

Bei Menschen, welche völlig erblindet sind und so den Lichteinfall nicht wahrnehmen können, kann es zu einer unkontrollierten Melatoninsekretion mit Folgen wie Schlafstörungen oder Tagesmüdigkeit kommen. Hier kann ebenfalls eine Medikation mit Melatonin helfen, diesen gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus wieder anzugleichen (Lockley et al., 2000, Tabandeh et al., 1998).

Verschiedene Studien haben die Melatoninsekretion von Menschen, welche an Depression leiden, mit gesunden Menschen verglichen. Einige Studien ergaben, dass diese eine geringere Melatoninsekretion aufweisen (Brown et al., 1985, Paparrigopoulos et al., 2001, Lam et al., 1990). Es konnte in diesem Zusammenhang auch gezeigt werden, dass schwere Symptome wie Suizidgedanken mit dem Abfall des Melatoninspiegels korrelieren (Rao et al., 1983). Darüber hinaus kommt es zu einer Phasenverschiebung und Änderung des Musters der Melatoninsekretion mit niedrigerer Amplitude bei depressiven Patient*innen (Beck-Friis et al., 1985b, Rubin et al., 1992, Lam et al., 1990). Im Winter fällt eine höhere Rate spezifischer Erkrankungen, wie der saisonal-affektive Störung (engl. „seasonal affective disorder“, abgekürzt SAD) und Schlafstörungen, auf. Eine SAD, auch bekannt als „Winterdepression“, aufgrund des Auftretens in den Herbst- und Wintermonaten, äußert sich in Symptomen, die denen einer Depression ähneln, beispielsweise gesteigerter Appetit, Hypersomnie oder Insomnie und gedrückte Stimmung (Deisenhammer and Hausmann, 2012). Es gibt einen Zusammenhang zwischen der SAD und der Länge des Tageslichts (Molin et al., 1996, Young et al., 1997). Auch die Ätiologie der SAD beruht auf der Hypothese der Phasenverschiebung, welche aussagt, dass aufgrund der verkürzten Tage der zirkadiane Rhythmus nicht mehr mit dem Schlaf-Wach-Rhythmus übereinstimmt, was wiederum zu emotionalem Stress führt. Zudem zeigen Erkrankte ebenfalls eine Änderung des Melatonin-Offsets (Wehr et al., 2001b). Die Erkenntnisse der Chronobiologie konnten in die Therapie von Schlafstörungen, aber auch psychischen Erkrankungen wie der SAD, implementiert werden: Rosenthal und Kolleg*innen stellten fest, dass sich die depressiven Symptome der SAD-Patient*innen unter hellem Licht verbesserten (Rosenthal et al., 1984) und mittlerweile ist die

Lichttherapie bei SAD etabliert (Chopra et al., 2023, Pjrek et al., 2020, Lewy et al., 1998, Ravindran et al., 2016).

Auch in weiteren Bereichen hat die Lichttherapie mittlerweile einen hohen Stellenwert. Eine Studie von Wright und Kolleg*innen legt nahe, dass eine zunehmende Exposition gegenüber natürlichem Licht dazu beitragen könnte, die physiologischen, kognitiven und gesundheitlichen Folgen einer zirkadianen Fehlausrichtung zu verringern (Wright et al., 2013).

1.1.5 Der zirkadiane Rhythmus sowie der Stellenwert von Melatonin bei älteren Menschen

Viele Forschungen beschäftigen sich mit dem zirkadianen Rhythmus sowie dem Stellenwert von Melatonin im Alter.

Mit fortschreitendem Alter sinken die Melatoninkonzentrationen: Die Melatoninspitzenwerte sind bei Kleinkindern am höchsten (Brzezinski, 1997) und nehmen dann im Laufe des Lebens ab (Scholtens et al., 2016, Zhao et al., 2002). Bei älteren Menschen tritt der Schlafzeitpunkt früher auf, ebenfalls kommt es zu einer Phasenverschiebung der Melatoninsekretion nach vorne im Vergleich mit jüngeren Erwachsenen (Yoon et al., 2003).

Bei älteren Menschen mit niedrigeren Melatoninkonzentrationen scheint der Rückgang der Melatoninsekretion ein Hauptgrund für Störungen des zirkadianen Rhythmus, wie beispielsweise Delir oder Schlafstörungen zu sein (de Rooij and van Munster, 2013, Fitzgerald et al., 2013, Haimov et al., 1994, Hajak et al., 1995, Riemann et al., 2002). Auch bei Älteren mit psychischen Erkrankungen findet sich ein erniedrigter Melatoninspiegel (Srinivasan et al., 2006, Lanfumey et al., 2013). Im Gegensatz dazu stehen höhere Melatoninkonzentrationen im Zusammenhang mit einem gesunden Alterungsprozess (Hardeland, 2013).

Es ist bekannt, dass die Alterung des Nucleus suprachiasmaticus (SCN) durch eine reduzierte neuronale Aktivität gekennzeichnet ist (Swaab et al., 1985a, Swaab et al., 1992). Zudem wird angenommen, dass Veränderungen in der Regulierung der zirkadianen Rhythmen, unter anderem durch eben genannte Degeneration des SCN, zu Symptomen verschiedener altersbedingter Erkrankungen, wie Schlafstörungen und Depressionen, beitragen (Schwartz et al., 1986,

Cohen and Albers, 1991). Darüber hinaus haben viele ältere Menschen eine geringere Exposition zu Licht, was zu einer Veränderung der Melatoninsekretion führen kann: Es haben mehrere Studien gezeigt, dass in Pflegeheimen die Lichtmenge zu gering für die dort Lebenden ist (De Lepeleire et al., 2007, McMurdo and Gaskell, 1991). Auch ältere Menschen mit seniler Demenz vom Alzheimer Typ (SDAT) sind deutlich geringeren Mengen an hellem Licht ausgesetzt, als gesunde Kontrollpersonen (Campbell et al., 1988). Zusätzlich kann es zu einer Beeinträchtigung der Lichtdurchlässigkeit, v.a. im blauen Spektrum, der Linse aufgrund physischer Veränderungen mit zunehmendem Alter kommen. Zu diesen Veränderungen können eine Gelbfärbung der Linse, eine erhöhte Linsendichte und die Entstehung von Katarakten gehören (Kessel et al., 2010). Diese Faktoren können die Lichtmenge, die die Netzhaut und damit den SCN erreicht, verringern, insbesondere bei schlechten Lichtverhältnissen.

Dies wiederum führt zu Änderungen im zirkadianen System, was Folgen wie Schlafstörungen oder Depressionen mit sich bringen kann: In epidemiologischen Studien konnte gezeigt werden, dass in der alternden Bevölkerung, besonders bei Frauen, Schlafstörungen weit verbreitet sind (40-70 %). Diese nehmen mit dem Alter zu und neigen zur Chronifizierung (Fry, 1987, Middelkoop et al., 1994, Buysse et al., 1991, Wang et al., 2020, Low et al., 2019). Sie sind gezeichnet von verringerter Schlafeffizienz und -kontinuität (Carskadon et al., 1982) sowie verkürzter Schlafdauer, wobei frühes Erwachen am Morgen und Einschlafstörungen häufig auftretende Probleme darstellen (Feinsilver, 2003). Hinzu kann der Verlust von Tiefschlaf, einer Beeinträchtigung der Tagesfunktion und damit verbundenen erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität älterer Erwachsener kommen (Brewster et al., 2018, Dijk et al., 2001, Dijk et al., 1999). Ebenfalls stellte sich heraus, dass bei älteren Menschen mit Schlafstörungen die Melatoninspiegel im Plasma signifikant niedriger sind als bei gleichaltrigen ohne Schlafstörungen (Fischer et al., 2003, Olbrich and Dittmar, 2011). Schlafstörungen bei älteren Erwachsenen können zu einer verminderten Immunität und einer erhöhten Anfälligkeit für Infektionen und chronische Krankheiten wie Adipositas, Diabetes und Herz-Kreislauf-Erkrankungen führen (AIDabal and BaHammam, 2011).

Ancoli-Israel und Kolleg*innen untersuchten die 24-Stunden-Aktivitätsmuster des zirkadianen Rhythmus sowie die Schlaf-Wach-Aktivität in Pflegeheimen und fanden dabei signifikante Störungen, die besonders bei den schwerst demenzkranken Patient*innen am deutlichsten ausgeprägt waren (Ancoli-Israel et al., 1997). Die oben beschriebene Reduktion der Melatoninsekretion kommt, unter anderem aufgrund der geringeren Lichteinwirkung, zustande (Kabuto et al., 1982, Nair et al., 1986, Mishima et al., 2001). Auch bei Melanopsin zeigte sich bei 480 nm, also seinem Absorptionspeak, ein deutlicher Rückgang der Übertragung mit fortschreitendem Lebensalter (Kessel et al., 2010). Chronobiologische Behandlungen haben sich als vielversprechend erwiesen, um den Schlaf-Wach-Rhythmus sowohl bei gesunden als auch bei dementen älteren Menschen zu verbessern (Van Someren, 2000). Eine angemessene Beleuchtung und gutes Sehen fördern beispielsweise ein gesundes Altern und eine verbesserte Lichtqualität kann das Wohlbefinden steigern (Falkenberg et al., 2019).

Münch und Kolleg*innen konnten zeigen, dass eine tägliche, höhere Lichtexposition positive Auswirkungen auf die Emotionen von schwer dementen Patient*innen hat und somit mit einer verbesserten Lebensqualität einhergeht (Münch et al., 2017).

Eine langfristige Exposition gegenüber intensiver Beleuchtung kann nachweislich den kognitiven Abbau bei Alzheimer-Patient*innen verlangsamen sowie den Schlaf und die kognitive Leistungsfähigkeit bei älteren Menschen ohne Demenz verbessern (Campbell et al., 1988). Blau angereichertes Licht zeigte dabei bisher gemischte Ergebnisse: Einige Studien berichteten von einer Verbesserung des Schlafs und der Stimmung (Figueiro et al., 2011, Rubiño et al., 2020), während andere keine signifikanten Effekte feststellen konnten (Juda et al., 2020).

Der SCN spielt eine zentrale Rolle im zirkadianen Zeitsystem. Er behält auch im fortgeschrittenen Lebensalter eine hohe Plastizität, was darauf hindeutet, dass altersbedingte Veränderungen im zirkadianen System möglicherweise reversibel sind. So wurde im Tiermodell gezeigt, dass eine verstärkte Lichtexposition die zirkadiane Amplitude im Schlaf-Wach-Rhythmus wieder auf das Niveau junger Ratten anheben kann (Witting et al., 1993).

Ältere Menschen bewegen sich, v.a. in Form von anstrengenden Tätigkeiten, weniger. Neben Maßnahmen wie verbesserter Lichtqualität gilt Bewegung als Möglichkeit die zirkadianen Rhythmik zu verbessern (Van Someren et al., 1994). Auch erholsamer Schlaf wird als neuroprotektive Maßnahme gesehen, die den Verlauf und die Ergebnisse verschiedener Gehirnerkrankungen positiv beeinflussen und somit ebenfalls die Lebensqualität sowohl der Betroffenen als auch ihrer Familien steigern kann (Pandi-Perumal et al., 2005).

Friedman und Kolleg*innen führten eine Studie durch, deren Ergebnisse vermuten lassen, dass eine kurze Exposition von 30 Minuten bei hellem Licht am Morgen nicht ausreichend ist, um den Schlaf älterer Menschen mit Gedächtnisproblemen oder ihrer Pflegekräfte zu verbessern (Friedman et al., 2012), was nahe legt, gerade bei Älteren auf eine längere Lichtexposition oder veränderte Lichteigenschaften zu achten.

1.2 Cortisol

Cortisol ist ein Steroidhormon, welches als "Stresshormon" bekannt ist, das von den Nebennieren produziert wird und für die Aufrechterhaltung der Homöostase in unserem Körper unerlässlich ist. Eine Störung dieser Funktion oder Sekretion kann zu verschiedenen Gesundheitsproblemen führen, darunter kardiovaskuläre Erkrankungen, Depressionen und Stoffwechselstörungen (Wei et al., 2004, Qin et al., 2016). Gleichzeitig unterliegt auch Cortisol einem zirkadianen Rhythmus, welcher durch den SCN gesteuert wird (Kirschbaum and Hellhammer, 1999). Licht im blauwelligen Bereich sowie Melatonin können diesen beeinflussen (Figueiro and Rea, 2012, Zisapel et al., 2005). Das Verständnis dieses Zusammenhangs ist essenziell, um Therapiemöglichkeiten zu entwickeln, welche bei der Behandlung stressbedingter Störungen und der Verbesserung des allgemeinen Wohlbefindens, helfen könnten.

1.2.1 Überblick über die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse sowie Cortisolwerte im Tagesverlauf

Die Synthese und Sekretion von Cortisol wird über die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HHNA) gesteuert. Der paraventriculäre Kern des

Hypothalamus setzt das Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) frei. Dieses stimuliert den Hypothalamusvorderlappen, welcher das adrenocorticotrope Hormon (ACTH) freisetzt. ACTH bindet an der Zona fasciculata der Nebennierenrinde, wo es das Wachstum und somit die Produktion und Freisetzung von Glucocorticoiden stimuliert. Den Ausgangsstoff der Synthese für Cortisol stellt Cholesterin dar. Dieses wird mithilfe verschiedener Enzyme über mehrere Zwischenschritte nach Bindung von ACTH in der Nebennierenrinde in Cortisol umgewandelt. Es erfolgt anschließend die Freisetzung ins Blut, hierbei sind mindestens 90% Protein gebunden (Albumin, Cortisol bindendes Globulin (CBG)), jedoch ist nur der freie Anteil an Cortisol biologisch wirksam (Smith et al., 1980, Coolens et al., 1987, Brien, 1981). Cortisol bindet dann in den Zellen am nukleären Glucocorticoidrezeptor und beeinflusst die Transkription im Sinne einer Hemmung oder Steigerung der Transkriptionsaktivität.

Darüber hinaus kann es die Blut-Hirn-Schranke überwinden und auch hier an Glucocorticoidrezeptoren binden. Diese Rezeptoren sind zum einen der Glucocorticoidrezeptor Typ I oder auch Mineralocorticoidrezeptor (MR) genannt, zum anderen der „klassische“ Glucocorticoidrezeptor Typ II (GR) (McEwen et al., 1968). Über den GR wird, nach Erreichen eines Schwellenwerts von Cortisol im Blut, auf Ebene des Hypothalamus und der Hypophyse (Spencer et al., 2010), die negative Rückkopplung durch ACTH und CRH vermittelt (Charmandari et al., 2005, Habib et al., 2001).

Cortisol und anderen Corticosteroide weisen, ebenso wie Melatonin, eine zirkadiane Rhythmik auf, welche durch den SCN reguliert wird (Czeisler and Klerman, 1999, Klerman et al., 2002, Kalsbeek et al., 1996, Kirschbaum and Hellhammer, 1999). Am Morgen kommt es zur sogenannten Cortisol-Aufwachreaktion (CAR = Cortisol awakening response), welche 1997 erstmalig beschrieben wurde (Pruessner et al., 1997). Bei gesunden Erwachsenen kommt es etwa 30-50 Minuten nach dem Erwachen zu einem dynamischen Anstieg des Cortisolwerts um 50-156 % (Clow et al., 2004, Pruessner et al., 1997, Wüst et al., 2000). Im Tagesverlauf fällt der Cortisolspiegel bis zum tiefsten Wert gegen Mitternacht ab (Timmermans et al., 2019). Dabei kommt es nicht zu einer permanenten, sondern zu einer pulsatilen Ausschüttung von Cortisol mit 7-15 Spitzen, Amplitude und

Frequenz variieren hierbei innerhalb von 24 Stunden (Veldhuis et al., 1989, Weitzman et al., 1971). Akute Veränderungen des Cortisolspiegels werden durch verschiedene Faktoren wie Stress oder Angst (Czeisler et al., 1976), körperliche Aktivität (Leproult et al., 1997b) oder Lichteinwirkung (Scheer and Buijs, 1999, Jung et al., 2010) vermittelt. Blaues Licht am Morgen verstärkt die CAR (Figueiro and Rea, 2012), was zu einer erhöhten Wachheit führt, gleichzeitig scheint helles Licht, gerade am Morgen (Beck-Friis et al., 1985a), die Spitzenwerte der Cortisolspiegel zu unterdrücken (Jung et al., 2010), was wiederum die negativen Effekte des Cortisols reduzieren könnte.

Cortisol kann aufgrund seiner kleinen Molekülgröße in jede Körperzelle eindringen und so theoretisch in jeder Zelle gemessen werden. Etablierte Messmethoden sind im Blut, Urin, Speichel oder Haaren. Der Nachteil der Gewinnung von Blut, Urin, Speichel oder Serum ist, dass sie eine Momentaufnahme des Cortisolspiegels widerspiegeln und daher zu genauen Zeiten und öfter abgenommen werden müssen. Sie können außerdem eine größere Belastung der Proband*innen darstellen, da gerade Blut oder Serum eine invasive Entnahmetechnik voraussetzt. In der vorliegenden Arbeit wurde Cortisol im Haar mittels Massenspektrometrie gemessen, da hierbei im Vergleich zu den o.g. Abnahmemethoden, die kumulative Cortisolausschüttung über Monate stabil gemessen werden kann (Wright et al., 2015, Short et al., 2016, Zhang et al., 2017).

1.2.2 Cortisol als Stresshormon und Auswirkungen gestörter Cortisolausschüttung

Cortisol spielt eine zentrale Rolle in der Stressreaktion des Körpers. Empfängt der Körper einen Stressfaktor (physisch oder psychisch) wird die HNNa in Gang gesetzt und die Freisetzung des katabol wirkenden Cortisols begünstigt wiederum die Freisetzung von Energiespeichern: Es fördert unter anderem die Gluconeogenese und reduziert den Glucoseverbrauch im Gewebe. Zusätzlich hemmt es die Immunantwort über eine verringerte Transkription von Genen, welche wichtige immunmodulatorische Proteine und Enzyme wie Interleukin-6 oder TNF- α kodieren. So verhindert es eine ungebremste Entzündung, welche zu Organschäden führen würde (Kirschbaum and Heinrichs, 2011). Es führt außerdem

zu einer Steigerung von antiinflammatorisch wirksamer Gentranskriptionen (McKay and Cidlowski, 1999, Barnes, 1998, Kamgang et al., 2023). Der PER3-Genotyp scheint die Cortisolausschüttung zu beeinflussen, wobei die genauen Effekte auf den zirkadianen Rhythmus und die täglichen Cortisolspitzenwerte noch nicht eindeutig geklärt sind: Einige Studien deuten auf einen Einfluss auf die CAR (Archer et al., 2008, Wirth et al., 2013) und den Tagesverlauf hin, andere konnten keinen Zusammenhang feststellen (Viola et al., 2007). Auch der Chronotyp beeinflusst die Cortisolwerte: Morgentypen zeigen einen früheren Anstieg der Cortisolwerte und weisen höhere Cortisolkonzentrationen auf (Bailey and Heitkemper, 2001), ebenfalls zeigen sie eine verringerte Reaktion auf Stress am Nachmittag als Abendtypen (Willis et al., 2005).

Chronischer Stress wird mit einer Dysregulation der HNN-Achse (Holsboer and Barden, 1996) sowie der Entstehung einer Vielzahl von Erkrankungen in Verbindung gebracht. Es besteht eine Assoziation zwischen chronischem Stress und erhöhten Cortisolspiegeln (McEwen, 1998, Strausbaugh et al., 1999). Er kann zudem zu einer unterdrückten zellulären und humoralen Immunität führen, welche wiederum Infektionskrankheiten begünstigt (Cohen et al., 1991). Des Weiteren sind Herzkreislauferkrankungen wie koronare Herzerkrankung, Hypertonie (Wei et al., 2004, Crawford et al., 2019, Ortiz et al., 2022) oder eine erhöhte Prävalenz für das metabolische Syndrom (Stalder et al., 2013, Mazgelytė et al., 2021) sowie Diabetes mellitus (Hackett et al., 2016) als mögliche Folgen zu nennen. Ebenfalls wird die Dysregulation der HHNA-Achse mit einer Vielzahl neurologischer Störungen in Verbindung gebracht. Darunter affektive Störungen, Depressionen (Qin et al., 2016), Angststörungen und Gedächtnisprobleme (Nestler et al., 2002, Kring et al., 2007). Bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen wie Asthma, Multipler Sklerose oder Neurodermitis kann hingegen eine zu geringe Cortisolausschüttung zu einem ungünstigeren Krankheitsverlauf führen (Heidbrink et al., 2010, Shin et al., 2014, Bruijnzeel-Koomen et al., 2008).

Der zirkadiane Rhythmus von Cortisol wird auch durch den Schlaf beeinflusst. Wie oben beschrieben sinkt der Cortisolspiegel beim Einschlafen (Weitzman et al., 1983). Akut erhöht werden kann der Cortisolspiegel durch Schlafstörungen. Hier seien Schlafverlust (Leproult et al., 1997a, Spiegel et al., 2004),

Lichtexposition während des Schlafs (Scheer and Buijs, 1999, Leproult et al., 2001, Kostoglou-Athanassiou et al., 1998) oder Erwachen aus dem Schlaf (Weibel et al., 1995) genannt.

Geringere Stresslevel hängen mit geringeren Cortisolwerten zusammen. Techniken zur Stressreduktion wie Meditation oder Yoga können die Cortisolproduktion hemmen (Binu, 2022). Aber auch Lichteinwirkung am Morgen kann, wie oben beschrieben, den Cortisolspiegel verringern (Jung et al., 2010, Scheer and Buijs, 1999).

1.2.3 Veränderung der Cortisolwerte bei älteren Menschen

Im Tiermodell wurde gezeigt, dass es zu einem Rückgang von Glucocorticoidrezeptoren und ihrer mRNA im Hippocampus von älteren Ratten mit einer anhaltenden Aktivierung der HHNA-Achse während der Erholungsphase nach Stress kommt. Ebenfalls hat langanhaltender Stress auch den Verlust von Neuronen zur Folge (Peiffer et al., 1991, Sapolsky et al., 1983, Sapolsky et al., 1985, Landfield et al., 1978). Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass chronischer Stress mit nachfolgender Hypersekretion von Glucocorticoiden diesen Prozess beschleunigt („glucocorticoid cascade hypothesis of aging“). Mehrere Studien haben daraufhin belegt, dass im Alter der nächtliche Cortisolnadir (Van Cauter et al., 1996), als auch die mittlere Cortisolkonzentration ansteigen, ebenso flachen die Tagesamplituden ab (Deuschle et al., 1997, Purnell et al., 2004), es bleibt jedoch ein zirkadianer Rhythmus erkennbar (Hatfield et al., 2004). Dies deutet darauf hin, dass die HHNA eine erhöhte Basalaktivität im Alter aufweist.

In einer großangelegten longitudinalen Studie konnten Feeney und Kollegen 2020 einen inversen Zusammenhang der Cortisolwerte und der kognitiven Leistung als auch des Gedächtnisses bei Älteren feststellen. Höhere Cortisolwerte führten unter anderem zu einer erhöhten Fehlerrate beim Durchführen des Mini-Mental State Tests als auch zu einer schlechteren Leistung beim sofortigen und verspäteten Abrufen einer 10-Wörter-Liste (Feeney et al., 2020). Auch in anderen Studien konnte gezeigt werden, dass ein durchschnittlich hoher Cortisolwert mit schlechterer deklarativer Gedächtnisleistung zusammenhängt (Montoliu et al., 2018, Lee et al., 2007, MacLulich et al., 2005, Li et al., 2006, Seeman et al.,

1997). Zusätzlich kommt es zu einer erhöhten Rate an beeinträchtigten immunologischen Funktionen, einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und depressiven Symptomen in Zusammenhang mit den veränderten Cortisolmuster bei älteren Menschen (Kumari et al., 2011).

1.2.4 Melatonin und Cortisol

Bei gesunden Erwachsenen werden sowohl Cortisol als auch Melatonin durch zirkadiane Rhythmen reguliert. Die Melatoninproduktion wird durch den Nucleus suprachiasmaticus gesteuert. Sie erreicht ihren Höhepunkt mitten in der Nacht und nimmt gegen Sonnenaufgang ab. Cortisol wird zum einen durch die HHNA gesteuert, zum anderen wird die zirkadiane Rhythmik durch den SCN reguliert, wobei sein Spiegel am frühen Morgen seinen Höhepunkt erreicht und am Nachmittag um die Hälfte abnimmt. In der Regel besteht eine inverse Beziehung zwischen den beiden Hormonen: Der Cortisolspiegel ist niedrig, wenn der Melatoninspiegel hoch ist und umgekehrt. Dieses Muster unterstützt den Schlaf-Wach-Rhythmus des Körpers, wobei Melatonin den Schlaf fördert und Cortisol als Stresshormon die Wachheit und Wachsamkeit fördert (Chapotot et al., 1998).

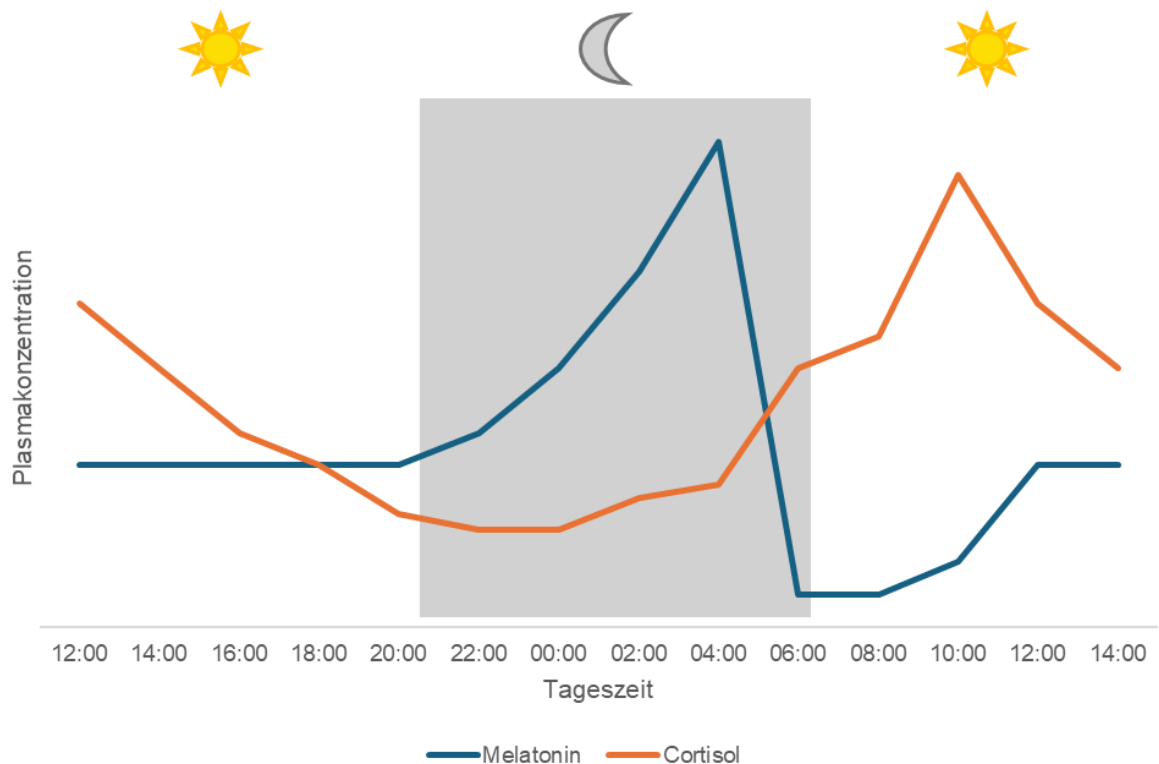


Abbildung 2 - Schematischer Tagesverlauf der Plasmakonzentrationen von Cortisol (orange) und Melatonin (blau). Modifiziert nach (Hickie et al., 2013, Robertson-Dixon et al., 2023).

Diese Beziehung zwischen Cortisol und Melatonin ist für die Aufrechterhaltung eines gesunden Schlaf-Wach-Zyklus und das allgemeine Wohlbefinden unerlässlich. Störungen dieses Gleichgewichts können zu verschiedenen Gesundheitsproblemen führen, was die Bedeutung der Aufrechterhaltung eines regelmäßigen Tagesrhythmus unterstreicht.

Mit zunehmendem Alter können sich diese Rhythmen ändern: Die Melatoninproduktion nimmt ab und verlagert sich auf spätere Stunden (Haimov et al., 1994, Sharma et al., 1989), während die Cortisolproduktion zunimmt und ihr Höhepunkt früher in der Nacht erreicht wird; das Zusammenspiel dieser Veränderungen kann zu Schlafstörungen führen (Riemann et al., 2002, Hajak et al., 1995, Vgontzas et al., 2001, Vgontzas et al., 2003). Ältere Menschen scheinen besonders empfindlich gegenüber einer Störung oder Entkopplung dieser Rhythmen zu sein (Wever, 1979). Das Verständnis der Beziehung zwischen diesen Rhythmen ist entscheidend für die Behandlung von Schlafstörungen und anderen Gesundheitsproblemen. Eine Therapie mit exogenem Melatonin kann beispielsweise

helfen, den Beginn der (vorverlagerten) Cortisolsekretion zu verzögern, insbesondere bei älteren Patienten mit Schlafstörungen, und damit die Schlafqualität zu verbessern (Zisapel et al., 2005, Garfinkel et al., 1995, Leger et al., 2004). Im Tiermodell (Maus) konnte gezeigt werden, dass die Verabreichung von Melatonin Angstzustände sowie den Kortikosteronspiegel senkte. Dies deutet darauf hin, dass die Melatoningabe zur Vorbeugung von maladaptivem Stress dienen kann (Onaolapo et al., 2017).

Bei Patient*innen mit dem Cushing-Syndrom, welches durch übermäßige Konzentration von Glucocorticoiden (unter anderem Cortisol) gekennzeichnet ist, fand sich ein erniedrigter Melatoninspiegel im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Dies deutet darauf hin, dass ein Hypercortisolismus zu einem Rückgang des Melatoninspiegels führt und den natürlichen Tagesrhythmus stört (Soszyński et al., 1989).

Ein Zusammenhang zwischen Lichteinwirkung, Melatoninsekretion und Cortisolwerten liegt somit nahe.

1.3 Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)

Der „brain-derived neurotrophic factor“ (BDNF) ist ein Neurotrophin. Dies sind kleine, basische Signalproteine aus der Klasse der Zytokine, die als Neuromodulatoren dienen. Entdeckt wurde BDNF von Barde und Kolleg*innen (Barde et al., 1982). Weitere Neurotrophine sind beispielsweise NGF (nerv growth factor) oder Neurotrophin-3 (NT-3) und NT-4/5.

Gebildet wird BDNF im peripheren und zentralen Nervensystem (ZNS) (Leibrock et al., 1989), unter anderem in den Dendriten des Hippocampus (Lu, 2003), in Thrombozyten, Lymphozyten oder Fibroblasten (Leibrock et al., 1989). Die Expression von BDNF findet vor allem im Hippocampus und der Hirnrinde statt (Phillips et al., 1990, Wetmore et al., 1990).

Zunächst wird pro-BDNF gebildet, welches unter anderem aktivitätsabhängig in den synaptischen Spalt ausgeschüttet wird, um hier unter anderem durch Plasmin, eine Protease, zu BDNF gespalten zu werden. Plasmin wird zuvor durch den Gewebe-Plasminogenaktivator (tPA) von Plasminogen abgespalten (Calabresi et al., 2000). Der gespaltene BDNF bindet dann an den Tyrosin-

Kinase-B (TrkB)-Rezeptor (Poo, 2001). Diese Umwandlung bewirkt eine Langzeitpotenzierung der Neuronen des Hippocampus (Pang et al., 2004). BDNF ist bei der frühen als auch späten Phase der Langzeitpotenzierung beteiligt (Egan et al., 2003, Korte et al., 1998, Figurov et al., 1996, Xu et al., 2000), also bei der Bildung von Langzeitgedächtnis (Yamada and Nabeshima, 2003). Ebenfalls spielt es eine wichtige Rolle bei der Neuroplastizität und -genese (Acheson et al., 1995, Patapoutian and Reichardt, 2001).

Es konnte zudem ein Zusammenhang zwischen der Schlafqualität und geringeren BDNF-Leveln nachgewiesen werden, dergestalt, dass geringere BDNF-Serum-Level mit Schlaflosigkeit oder kürzeren Schlafphasen einhergehen (Giese et al., 2014, Fan et al., 2019). Es konnte nachgewiesen werden, dass BDNF-Spiegel bei Menschen ohne Schlaflosigkeit signifikant höher sind als bei Proband*innen mit Schlaflosigkeit/-störungen (Sánchez-García et al., 2023). Zudem besteht ein Zusammenhang mit Stress: die Höhe der Stresswahrnehmung (gemessen mittels der Perceived Stress Scale (PSS)) hat einen maßgeblichen Effekt auf die Reduktion des BDNF-Spiegels. Es wurde ein Mediationsmodell aufgestellt, welches aussagt, dass Schlaf als Vermittler zwischen Stress und BDNF fungiert: Stress beeinflusst den Schlaf negativ, was den BDNF-Spiegel senkt (Giese et al., 2013). Mehrere Studien legen nahe, dass chronischer Stress über die Aktivierung der HHNA den Cortisolspiegel erhöht und die BDNF-Produktion unterdrücken kann. Schlafstörungen verstärken dies durch Reduktion des BDNF-Spiegels, wodurch wiederum die Anfälligkeit für Stress erhöht wird (Monteiro et al., 2017b, Schmitt et al., 2016).

Zusätzlich gehen die erniedrigten Spiegel auch beispielsweise mit stress-abhängigen Erkrankungen wie Depressionen oder anderen Erkrankungen wie Diabetes Mellitus einher (Giese et al., 2013, Krabbe et al., 2007). Gleichzeitig können wirksame Antidepressiva (Dias et al., 2003, Chen et al., 2001) oder körperliche Aktivität die BDNF-Spiegel erhöhen (Laske et al., 2010, Vaynman et al., 2003, Neeper et al., 1995).

Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass Sonneneinstrahlung den BDNF-Spiegel im Serum beeinflussen kann, im Frühjahr und Sommer sind die BDNF-Spiegel höher als in den Winter- und Herbstmonaten (Molendijk et al., 2012).

Dies rechtfertigt weitere Studien zur Behandlung mit hellem Licht bei Erkrankungen, die die BDNF-Expression beeinflussen (wie zum Beispiel Depressionen oder Schlafstörungen (Giese et al., 2013)).

1.3.1 BDNF bei älteren Menschen

Es scheint eine negative Korrelation zwischen Alter und BDNF-Spiegel zu existieren (Lommatzsch et al., 2005, Siuda et al., 2017, Driscoll et al., 2012). Darüber hinaus gibt es einen positiven Zusammenhang zwischen der Größe des Hippocampus und der Höhe des BDNF-Levels im Blut (Puhlmann et al., 2021, Driscoll et al., 2012). Mit steigendem Alter verändert sich das Volumen und die Struktur des Hippocampus (de Flores et al., 2015) und der BDNF-Spiegel sinkt (Erickson et al., 2010). Einige Studien deuten darauf hin, dass BDNF die Veränderungen des Hippocampusvolumens vermittelt (Erickson et al., 2010, Erickson et al., 2011). Sánchez-García und Kolleg*innen führten 2022 eine Studie durch, die ergab, dass Schlaflosigkeit bei Älteren signifikant mit einer erniedrigten BDNF-Konzentration zusammenhängt, unabhängig vom kognitiven Status (Sánchez-García et al., 2022).

Auf der anderen Seite kann es - als Reaktion von älteren Menschen auf Stressoren, wie beispielsweise Längere Bettruhe - zu einem Anstieg des BDNF-Spiegels kommen, welches möglicherweise als Kompensationsmechanismus des Körpers zu verstehen ist (Soavi et al., 2016). Weitere Studienergebnisse deuten darauf hin, dass höhere BDNF-Serumspiegel das Risiko eine Demenz oder Alzheimerdemenz zu entwickeln verringern beziehungsweise eine schützende Rolle spielen könnten (Weinstein et al., 2014).

Bei Studien zur Alzheimer-Erkrankung konnte in präklinischen Stadien nachgewiesen werden, dass der BDNF-Spiegel im Verlaufe der Erkrankung sinkt (Peng et al., 2005). Zu Beginn der Erkrankung zeigte sich eine Erhöhung der BDNF-Aktivität, was eine Strategie sein könnte, die Auswirkungen der Alzheimerkrankheit zu lindern (Tapia-Arancibia et al., 2008).

1.3.2 SNP des BDNF-Gens

Es existiert ein funktioneller single-nucleotide Polymorphismus (SNP) des BDNF-Gens. SNPs sind Polymorphismen, die durch eine Punktmutation entstehen und in einer Häufigkeit von >1% in der Bevölkerung vorkommen.

Der untersuchte BDNF-SNP (dbSNP number rs6265) ist in der kaukasischen Bevölkerung mit einer Allelfrequenz von 20-30% zu finden: Eine Punktmutation (Missensemutation) führt zu einem Tausch der Aminosäuren, in diesem Fall von Valin (Val) zu Methionin (Met) im Codon 66 der 5'Promotor-Region (Hariri et al., 2003). Im Folgenden Val⁶⁶Met (Valine 66 to methionine) bezeichnet.

Dieser Aminosäuretausch kommt aufgrund der Substitution von Cytosin zu Thymin zustande.

Tabelle 2 - Übersicht über Allel und zugehörige Aminosäure des SNPs des BDNF-Gens

Allel	Aminosäuren
Guanin/Guanin (homozygot)	Valin/Valin (Val/Val) = Wildtyp
Guanin/ Adenin (heterozygot)	Valin/Methionin (Val/Met)
Adenin/Adenin (homozygot)	Methionin/Methionin (Met/Met)

Der untersuchte BDNF-Polymorphismus liegt in der codierenden Region des BDNF-Gens und ist ein funktioneller SNP. Er ändert sowohl die Expression als auch die Proteinabundanz: Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass die Met-BDNF-Variante mit einer verminderten aktivitätsbedingten Sekretion von BDNF assoziiert ist und somit unter anderem zu einer verminderten Langzeitpotenzierung führt (Egan et al., 2003). Weitere Studien ergaben, dass das Methionin-Allel unter anderem mit einem schlechteren episodischen Gedächtnis (Egan et al., 2003), kleinerem Volumen des Hippocampus (Bueller et al., 2006), einer veränderten Konsolidierung episodischer Erinnerungen im Schlaf (Rovný et al., 2023) als auch einem größeren Gedächtnisverlust assoziiert ist (Lim et al., 2021).

In der vorliegenden Studie wurde der SNP (rs6265) des BDNF-Gens bestimmt, um zu überprüfen, ob dieser ein intrinsischer Faktor ist, der das Ansprechen auf die Beleuchtung beeinflussen kann.

1.4 Zielsetzung der Arbeit

Licht wurde als der Haupttaktgeber unserer inneren Uhr identifiziert (Daan and Pittendrigh, 1976, Duffy and Czeisler, 2009). Über die ipRGCs, welche sich in der Retina befinden, wird der SCN, als Sitz unserer inneren Uhr, mit dem Hell-Dunkel-Zyklus synchronisiert (Reppert and Weaver, 2002, Berson et al., 2002). Die ipRGCs werden vor allem durch blauwelliges Licht als auch eine hohe Beleuchtungsstärke stimuliert (Pilorz et al., 2016, Lucas et al., 2001). Auch die Hormone Melatonin und Cortisol, welche als eine Art Gegenspieler in der Regulation des Schlaf-Wach-Rhythmus fungieren, werden über den zirkadianen Rhythmus und den Lichteinfall gesteuert (Lewy et al., 1980, Figueiro and Rea, 2012, Zisapel et al., 2005). Während Melatonin in den Abendstunden ansteigt und so gesunden Schlaf fördert, sinkt Cortisol, welches Wachheit und Energie fördert (Chapotot et al., 1998, Arendt, 2000).

Eine Störung dieses Zusammenspiels kann schwerwiegende Auswirkungen auf verschiedene Aspekte der Gesundheit sowie der Schlafhomöostase haben: Das Auftreten eines gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus nimmt gerade bei älteren Menschen zu (Middelkoop et al., 1994, Buysse et al., 1991). Folgen sind die Erhöhung von kardiovaskulären Erkrankungen oder psychischen Erkrankungen wie Depressionen (Baglioni et al., 2016, Yang et al., 2015, Hoevenaar-Blom et al., 2011, Grandner, 2017). Erniedrigte Melatoninspiegel werden zudem mit psychischen Erkrankungen oder Delir in Verbindung gebracht (Srinivasan et al., 2006, Lanfumey et al., 2013). Cortisol hingegen ist ein „Stresshormon“ und spielt eine zentrale Rolle in der Stressregulation. Chronischer Stress und folgend ein erhöhter Cortisolspiegel steht mit Depressionen oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Verbindung (Qin et al., 2016, Crawford et al., 2019).

Der Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gilt als Plastizitätsmodulator und ist für die Langzeitpotenzierung des Gedächtnisses von Bedeutung. Studien zeigen, dass BDNF nicht nur positive Effekte auf Lern- und Gedächtnisprozesse hat oder eine unterstützende Rolle in gesunden Alterungsprozessen spielt, sondern sich seine Spiegel auch bei stressbedingten Erkrankungen und Demenzen verändern (Weinstein et al., 2014, Sánchez-García et al., 2022, Soavi et al., 2016, Giese et al., 2013)..

Gerade bei älteren Menschen zeigt sich bereits eine hohe Rate an Multimedikation, welche wiederum negative Auswirkungen auf die Gesundheit haben kann (Hales et al., 2019). Licht als nicht-invasive Methode um die oben genannten gesundheitlichen Auswirkungen zu verbessern, rückte daher in den Fokus der Forschung (Riemersma-van der Lek et al., 2008, Figueiro et al., 2011). Es konnte bereits gezeigt werden, dass hohe Beleuchtungsstärken aber auch blauweißes Licht am Morgen einen positiven Einfluss auf die Stimmung von Demenzerkrankten oder Depressionen haben (Münch et al., 2017, Rosenthal et al., 1984).

Diese Arbeit zielt darauf ab, die Wirkung einer eigens für die NiviL-Studie entwickelte dynamischen und spektralmodulierten Beleuchtung in Seniorenheimen auf die Biomarker Melatonin, Cortisol und BDNF zu untersuchen, um mögliche Effekte auf die zirkadiane Rhythmik und neuronale Plastizität zu bewerten. Die Studienbeleuchtung wurden mit einem erhöhten Blaulichtanteil am Morgen eingestellt und veränderte die Beleuchtungsstärke dynamisch über den Tag. Die zentrale Frage lautet, ob eine dynamisch angepasste Beleuchtung zu signifikanten Veränderungen der genannten Biomarker führt. Zusätzlich wurden genetische Faktoren wie der PER3-VNTR, BDNF-SNP und der Chronotyp mittels D-MEQ erhoben, um individuelle Einflussfaktoren zu berücksichtigen. Durch die gewonnenen Erkenntnisse soll ein Beitrag zur Entwicklung evidenzbasierter Beleuchtungskonzepte geleistet werden, die den Schlaf-Wach-Rhythmus und die neuronale Gesundheit unterstützen.

Folgende Hypothesen wurden im Rahmen dieser Arbeit untersucht:

Hypothese I:

Die Melatoninkonzentration steigt im Studienarm DYN über den Verlauf der Studie stärker an als in der Kontrollgruppe (Studienarm LAU).

Es zeigt sich kein Einfluss des PER3-VNTR oder des D-MEQ Chronotyps auf die Melatoninkonzentration unter der Studienbeleuchtung.

Hypothese II:

Die Cortisolkonzentration über den Verlauf der Studie fällt im Studienarm (DYN) stärker ab als in der Kontrollgruppe (Studienarm LAU).

Es zeigt sich kein Einfluss des PER3-VNTR oder des D-MEQ Chronotyps auf die Cortisolkonzentration unter der Studienbeleuchtung.

Hypothese III:

Die BDNF-Konzentration steigt im Studienarm DYN über den Verlauf der Studie stärker an als in der Kontrollgruppe (Studienarm LAU).

Es zeigt sich kein Einfluss des BDNF SNP auf eine Änderung der BDNF-Konzentration unter der Studienbeleuchtung.

2. Material und Methoden

2.1 Materialien

In Tabelle 3 sind die verwendeten Materialien, Geräte und Stoffe abgebildet.

Tabelle 3 - Materialien, Stoffe, Geräte und Hersteller

Materialien, Geräte	Hersteller
<i>AE-Buffer</i>	QIAGEN, Hilden, Germany
<i>Agarose</i>	GE Healthcare, Amersham, UK
<i>BDNF ELISA Kit</i>	Mature BDNF Rapid™ ELISA Kit: Human, Mouse, Rat; Biosensis Pty Ltd., SA, Australia [BEK-2211-1P/2P]
<i>Borsäure krist.</i>	MERCK KGaA, Darmstadt, Germany
<i>Cyanfarbstoff</i>	SYBR®Safe DNA Gel Stain – lifetechnologies™, Carlsbad, CA, USA (=Invitrogen)
<i>DNA-Ladder</i>	Promega, Fitchburg, WI, USA
<i>Plate reader</i>	Nano-Quant infinite M200 Pro, Tecan, Männedorf, Switzerland
<i>Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA)</i>	Titriplex® - MERCK KGaA, Darmstadt, Germany
<i>EDTA-Röhrchen</i>	S-Monovette® - SARSTEDT, Nürnberg, Germany
<i>Elektrophorese-Kämme</i>	PEQLAB, Darmstadt, Germany
<i>Eppendorf-Reaktionsgefäß</i>	Eppendorf, Hamburg, Germany
<i>Ethanol</i>	AnalaR NORMAPUR Ethanol absolute - VWR Prolab
<i>Falcons</i>	BD, Heidelberg, Germany 50 ml Falcon™, konische Zentrifugenröhrchen der Firma Thermo Fisher Scientific Inc.
<i>Fluorometer</i>	Qubit® 2.0 Fluorometer - ThermoFisher scientific, Waltham, MA, USA
<i>Geldokumentation</i>	E-Box VX2 2.0 MP - PEQLAB, Darmstadt, Germany

<i>Genotyping Assay</i>	TaqMan®SNP Genotyping Assay C__11592758_10, life technologies; Darmstadt; Germany.
<i>Gelkammer</i>	Mini Horizontal Gel System, Perfect-Blue™ Gel System Mini M – PEQLAB, Darmstadt, Germany
<i>Heizblock</i>	RSM-10HS – Phoenix Instruments, Garbsen, Land
<i>IBM® SPSS® Statistics</i>	Version 29.0 - IBM, Armonk, NY, USA
<i>Loading Dye</i>	Blue/Orange 6x Loading Dye - Promega, Fitchburg, WI, USA
<i>Microplate Washer</i>	Hydroflex, Tecan, Männedorf, Switzerland.
<i>Melatonin ELISA Kit</i>	IBL international GmbH, Hamburg, Germany, [RE54041]
<i>2.7 ml Monovette®</i>	Sarstedt, Sarstedt, Germany
<i>Natriumchlorid</i>	Carl Roth, Karlsruhe, Germany
<i>Natriumhydroxid</i>	Carl Roth, Karlsruhe, Germany
<i>PCR-MasterMix</i>	PyroMark PCR-MasterMix, 2x - QIAGEN, Hilden, Germany
<i>PCR-Platte</i>	96 Multiply PCR-Platte - SARSTEDT, Nürnbergrecht, Germany
<i>PCR-Tubes</i>	8 strip-reaction tube (0,2ml) + domed caps - Biometra, Göttingen, Germany
<i>Primer</i>	Metabion; Planegg, Deutschland
<i>Pyrosequenzierer</i>	Pyromark Q24 – QIAGEN, Hilden, Land
<i>Pyromark GoldReagents</i>	QIAGEN, Hilden, Land
<i>RNase-freies Wasser</i>	Promega, Fitchburg, WI, USA
<i>Schüttler</i>	DPC MicroMix® 5 - DPC, Los Angeles, CA, US
<i>Sepharose Beads</i>	GE-Healthcare, Amersham, UK
<i>Step One System</i>	StepOne system, life technologies; Darmstadt; Germany

<i>Stromquelle für Elektrophorese</i>	Electrophoresis Power Supply EPS 300 - Pharmacia Biotech, Uppsala Schweden (jetzt GE Healthcare, Amersham; UK)
<i>Thermocycler</i>	peqSTAR 96 Universal Gradient Thermocycler - PEQLAB, Darmstadt, Germany
<i>Tris</i>	Trizma®-base - SIGMA-ALDRICH, St.Louis, MO, USA
<i>Vortexer</i>	VortexMixer neolab® 7-2020 - neolab®, Heidelberg, Germany
<i>Waage</i>	Mettler PM 4600 DeltaRange® - Mettler Toledo, Gießen, Germany
<i>Wasser</i>	Ampuwa®; Fresenius Kabi Deutschland, Bad Homburg v.d.H. , Germany
<i>Wasserbad</i>	GFL®, Burgwedel, Germany
<i>Zentrifugen</i>	HERAEUS Multifuge 3L-R – Heraeus Holding, Hanau, Germany HERAEUS Fresco 21 Microzentrifuge - Heraeus Holding, Hanau, Germany

2.2 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit wurde im Rahmen der NiviL (Nicht visuelle Wirkung von Licht)-Studie erstellt. Die NiviL-Studie ist ein vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördertes Projekt. Ziel der Studie war es, wie bereits dem Namen zu entnehmen, die nicht-visuelle Wirkung von Licht zu untersuchen. Insgesamt wurde die Studie in fünf Projekte unterteilt. Im Studienstandort Tübingen wurde untersucht, inwiefern Wohlbefinden, Gesundheit und Lebensqualität von älteren Menschen sowie des Pflegepersonals in Seniorenheimen durch spektral modifizierte, dynamische Beleuchtung verbessert werden können (NiviL-Prüfplan, 2016).

Die Tübinger Arbeitsgruppe setzte sich dabei aus der gerontopsychiatrischen Abteilung, dem stz-eyetrial der Augenklinik und dem physikalisch-chemischen Institut der Universität Tübingen zusammen.

2.2.1 Studienstandorte, Studienarme und Beleuchtungseinstellungen

Die Studienstandorte waren zwei Seniorenheimen der BruderhausDiakonie. Es handelte sich um das Seniorenzentrum Herzog Christoph in Bad Urach, sowie das Seniorenzentrum am Markwasen in Reutlingen. Für die NiviL-Studie wurde durch die Heusel+Siess GbR Leuchten entworfen, welche als Studienbeleuchtung nach den Bedingungen der Studie eingestellt und angepasst werden konnten. Eine Leuchte bestand aus vier Modulen, welches jeweils 150 Einzel-LEDs (Licht emittierende Diode) umfasste. Die 600 LEDs pro Leuchte umfassten 200 blaue, 200 warmweiße und 200 neutralweiße LEDs. Es wurde eine Farbtemperatur von 2000 K (warmweiße LEDs) bis 4000 K (neutralweiße LEDs) erzielt. Die blauen LEDs erreichten Wellenlängen von 475-480 nm. Insgesamt konnten durch Kombination der LEDs eine Farbtemperatur bis 16000 K erreicht werden. Durch die blauen LEDs, welche der Modulation des Blaulichtanteils dienten, konnten unterschiedliche spektrale Strahlungsverteilungen des weißen Lichts erreicht werden.

Es erfolgte die Dichotomisierung der Population in zwei Studienarme. Die spektralmodulierte, dynamische Studienbeleuchtung DYN („Dynamisches Licht“) wurde stockwerkweise in Bewohnerzimmern, Badezimmern und

Aufenthaltsräumen eingebaut. Die jeweils anderen Stockwerke wurden mit ihrer ursprünglichen Beleuchtung belassen, bildeten also den Studienarm LAU („light as usual“) und dienten so als Kontrollgruppe. Die LAU-Einstellungen umfassten hierbei 11 % Warmweiß-, 36 % Neutralweiß- und 0 % Blaulichtanteil und waren stets so eingestellt. Es wurde eine Beleuchtungsstärke von unter 500 Lux durch die Beleuchtung erreicht.

Im DYN-Bereich hingegen sollte der Tageslichtverlauf in seiner Farbzusammensetzung und der Beleuchtungsstärke abhängig der Uhrzeit imitiert werden. Von 22:00 bis 6:00 Uhr wurden die LEDs wie im LAU-Bereich eingestellt. Ab 6 Uhr wurde die Studienbeleuchtung moduliert. Alle zwei Stunden wurde der prozentuale Anteil der verschiedenen LEDs am Gesamtlicht angepasst. Innerhalb von zwei Stunden erfolgte die Anpassung in kleinen Schritten, welche für das menschliche Auge nicht sichtbar waren. Ähnlich wie auch im natürlichen Tageslichtverlauf war von 10 bis 12 Uhr der Blaulichtanteil des Lichts am höchsten, der neutralweiße Anteil von 8 bis 16 Uhr und der warmweiße Anteil erreichte seinen Peak von 18 bis 20 Uhr. In Abbildung 3 ist der Tagesverlauf der Studienbeleuchtung mit den prozentualen Anteilen der LEDs nach Uhrzeit zu entnehmen.

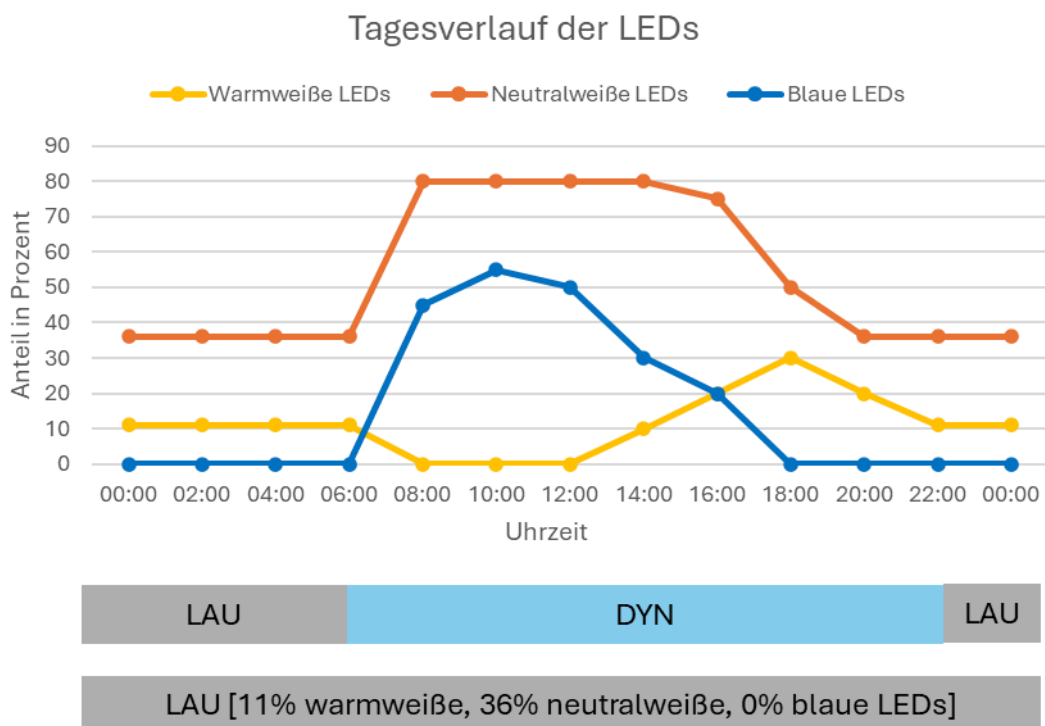


Abbildung 3 - Prozentualer Tagesverlauf der LEDs nach Uhrzeit, modifiziert nach (Hoemann, 2022).

Die Beleuchtungsstärke der Studienleuchten war ebenfalls dynamisch kontrollierbar. Auch hier wurde der natürliche Tageslichtverlauf nachempfunden. Die Beleuchtungsstärke wurde von 1500 Lux (morgens) hin zu 480 Lux (abends) verändert.

Bei Bewohner*innen, die nicht in die Studienteilnahme eingewilligt hatten und deren Zimmer sich im DYN-Bereich befand, wurde sichergestellt, dass die ursprüngliche Beleuchtung (LAU) eingestellt war. In den Gemeinschaftsräumen und Aufenthaltsbereichen des DYN-Arms wurden allerdings alle Bewohnenden dem Studienlicht ausgesetzt, es bestand zu jeder Zeit die Möglichkeit das Licht an- beziehungsweise auszuschalten. Es wurde, durch das Steuerungsmodul, die Beleuchtungsdauer (in Stunden) pro Tag und Raum festgehalten.

Die Einstellungen der Studienbeleuchtung wurden durch Messungen der Technischen Universität, im Folgenden TU, Berlin in den Seniorenzentren überprüft. Es kamen unter anderem die Aktivitätstracker (siehe Kapitel „Aktigraphie“), welche auch in der Studie verwendet wurden, zum Einsatz. Mithilfe dieser konnten die Farbspektren (rot, blau, grün, UV und infrarot) sowie die Beleuchtungsstärke gemessen werden.

2.2.2 Aufbau der Studie

Nach einer Pilotstudie, welche im Winter 2015/2016 durchgeführt wurde, wurde die eigentliche Studie dann in den Wintern 2016/17 (Winter 1) und 2017/18 (Winter 2) durchgeführt, die vorliegende Arbeit handelt von den Ergebnissen des zweiten Winters. Es wird daher im Folgenden vor allem der zweite Winter beleuchtet.

2.2.1.1 Visiten

Es wurden jeweils vier Visiten (Winter 1: Visite 1-4, Winter 2: Visite 5-8) in den Wintermonaten ab Oktober durchgeführt, an denen in den Seniorenzentren Speichel-, Haar- und Blutproben entnommen wurden, sowie Messungen und Datenerhebungen stattfanden. Die Spanne der Probeentnahmen betrug im Schnitt drei bis vier Tage pro Seniorenzentrum, wobei immer im Seniorenzentrum am

Markwasen in Reutlingen begonnen wurde. Nach Ende des Visitenzeitraums wurde die Studienbeleuchtung auf die ursprüngliche Beleuchtung zurückgesetzt. Die Baseline wurde als Zustand vor Einschalten des Lichts definiert. Hier wurde die erste Visite, in Winter 1 Visite 1 und in Winter 2 Visite 5, durchgeführt. Die weiteren folgten dann im Abstand von jeweils drei Wochen. Da die folgende Arbeit von Daten des zweiten Winters handelt, sind dies Visite 5, 6, 7 und 8.

2.2.3 Studienpopulation

Die Studienpopulation wurde sowohl von Bewohner*innen als auch den Mitarbeiter*innen der beiden Alten- und Pflegeheime gebildet. Die vorliegende Studie wurde von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität und des Universitätsklinikums Tübingen genehmigt (Projektnummer 641/2016BO1) und wurde nach den ethischen Richtlinien der Deklaration von Helsinki durchgeführt. In beiden Seniorenzentren wurden Informationsveranstaltungen für Mitarbeiter*innen, Senior*innen, Angehörige, behandelnde Hausärzte und Hausärztinnen und die Öffentlichkeit abgehalten. Danach wurden ausführliche Aufklärungs- und Einwilligungsgespräche mit den Teilnehmenden (Mitarbeiter*innen und Bewohner*innen) beziehungsweise bei nicht-einwilligungsfähigen Bewohner*innen mit ihren Angehörigen durchgeführt. Alle eingeschlossenen Proband*innen oder ihre gesetzlichen Betreuer*innen beziehungsweise Angehörige stimmten dem Einschluss in die Studie zu. Außerdem wurden die Mitarbeiter*innen in die Fragebögen eingewiesen und zur korrekten Durchführung geschult.

Ein- und Ausschlusskriterien wurden vor Beginn der Studie und Einschluss in die Studie und in die vorliegende Arbeit definiert.

Die Bewohner*innen mussten zum Zeitpunkt der Studie in einem der o.g. Seniorenzentren wohnen. Waren sie nicht einwilligungsfähig konnten sie bei Einverständnis der gesetzlichen Betreuer*innen oder Angehörigen an der NivIL-Studie teilnehmen, allerdings wurde dann auf sämtliche invasive Maßnahmen verzichtet und sie wurden somit nicht in die vorliegende Arbeit eingeschlossen.

Mitarbeiter*innen mussten während des gesamten Beobachtungszeitraums an einem der beiden Seniorenzentren tätig sein und ihre Bereiche, also Zuteilung

zum DYN-/LAU-Studienarm, nicht wechseln. Waren sie längerer Zeit der Studienbeleuchtung nicht ausgesetzt oder arbeiteten mehr als 50% ihrer Arbeitszeit in Nachtschichten, wurden sie ausgeschlossen. Ebenfalls wurden keine Auszubildenden, aufgrund der längeren Abwesenheit durch Schulbesuche, eingeschlossen.

Ausgeschlossen wurden Proband*innen, welche eine Erkrankung hatten, von der angenommen wird, dass sie zur Beeinträchtigung der zirkadianen, intrinsisch photosensitiven Ganglienzellen (ipRGCs) führt. Beispielsweise schwere Glaukomschäden, Optikusneuropathie oder fortgeschrittene Katarakt. Zuletzt mussten ausreichende Deutschkenntnisse vorliegen, um sichergehen zu können, dass alle Punkte im Aufklärungsgespräch verstanden wurden.

In die vorliegende Arbeit wurden so 72 einwilligungsfähige Proband*innen, welche zusätzlich ihre Einwilligung für die invasiven Maßnahmen gegeben hatten eingeschlossen. 40 Proband*innen im DYN und 23 im LAU-Studienarm wurden eingeschlossen. Es zeigte sich eine ausgeglichene Verteilung der Bewohner*innen und Mitarbeiter*innen (siehe Tabelle 4). Der Altersdurchschnitt der Proband*innen des Studienarms DYN betrug 66,15 Jahre und LAU 66,47 Jahre.

*Tabelle 4 - Übersicht über die Studienpopulation, aufgeteilt nach Studienarm DYN und LAU sowie nach Mitarbeiter*innen und Bewohner*innen*

	DYN	LAU
Proband*innen gesamt, Anzahl	40	32
Bewohner*innen, Anzahl	23	16
Mitarbeiter*innen, Anzahl	17	16
Alter in Jahren (m)	66,15	66,47

2.2.3.1 Drop-outs

Kam es zu einer Situation, in der die Proband*innen längere, visitenübergreifende Abwesenheiten aufwiesen, wie beispielsweise Krankenhausaufenthalte, Krankheiten oder Urlaube (von mehr als 4 Wochen) oder erfolgte eine Änderung des Studienarms durch Umzug (Bewohner*innen) beziehungsweise Versetzung (Mitarbeiter*innen) galten sie als Drop-outs. Auch durch eine palliative Situation zählten die Proband*innen als Drop-outs.

Wurde die weitere Teilnahme abgelehnt („withdrawn“) wurde die Datenerhebung gestoppt und die bisher erhobenen Daten wurden nicht in die Analyse eingeschlossen.

2.2.4 Testmethoden

Abbildung 4 veranschaulicht die verschiedenen durchgeführten Tests sowie Probenentnahmen, aufgeteilt nach Bewohner*innen und Mitarbeiter*innen. Die in der vorliegenden Arbeit eingeschlossenen Tests sind hierbei rot umrandet.

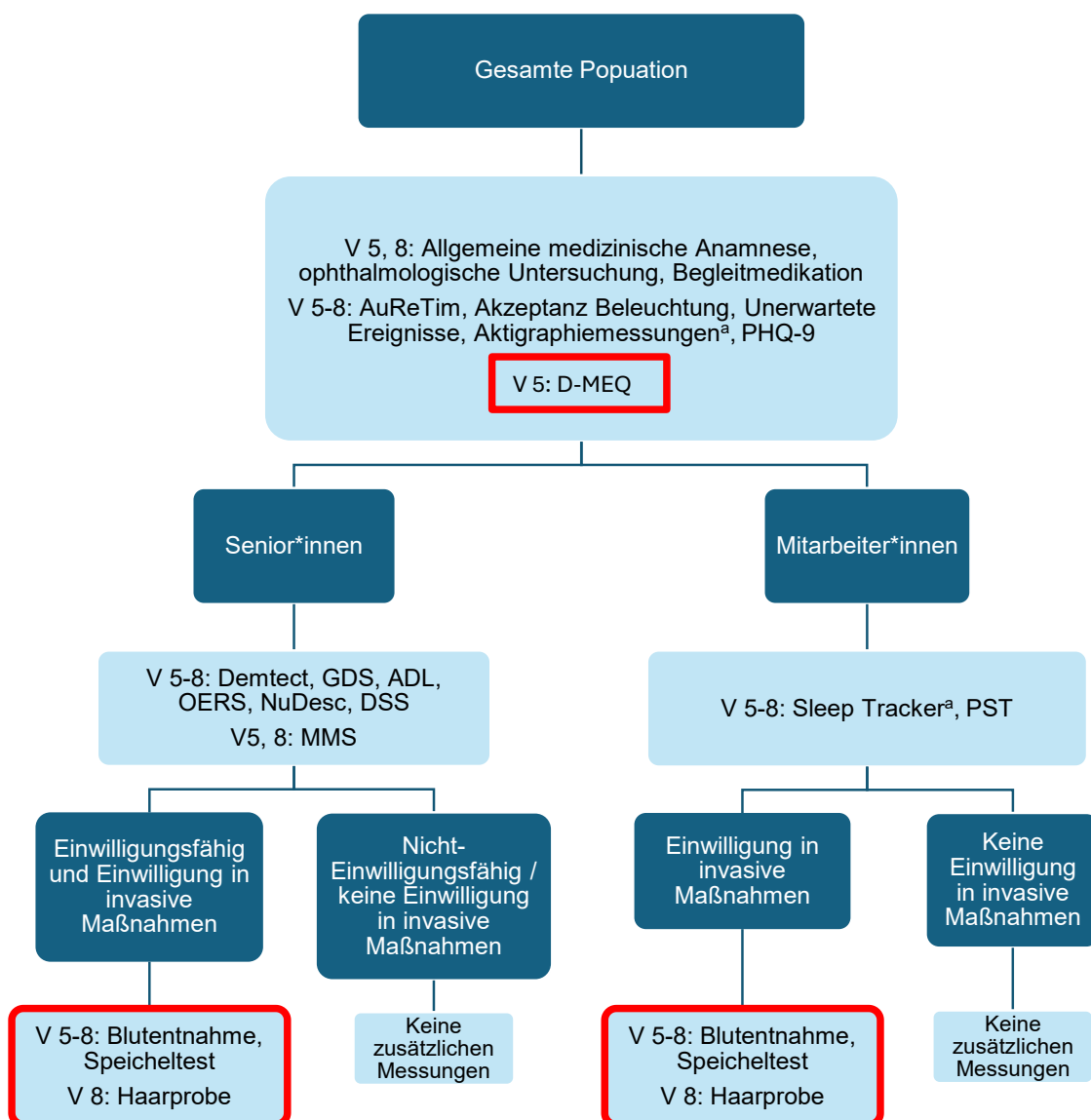


Abbildung 4 - Übersicht über die verschiedenen Erhebungen während der NivIL-Studie. V=Visite, ^anur ausgewählte Proband*innen. Rot umkreist: Parameter, welche in der vorliegenden Arbeit ausgewertet wurden

Wie Abbildung 4 zu entnehmen wurden Parameter aus den Untersuchungen „Blutentnahme“, „Speicheltest“, „Haarprobe“ sowie „D-MEQ“ analysiert. In Abbildung 5 ist schematisch der Zeitstrahl der Probengewinnung für die vorliegende Doktorarbeit aufgezeigt. „Genotypen“ steht hier für den PER3-VNTR sowie den BDNF-SNP.

Start Winter 2

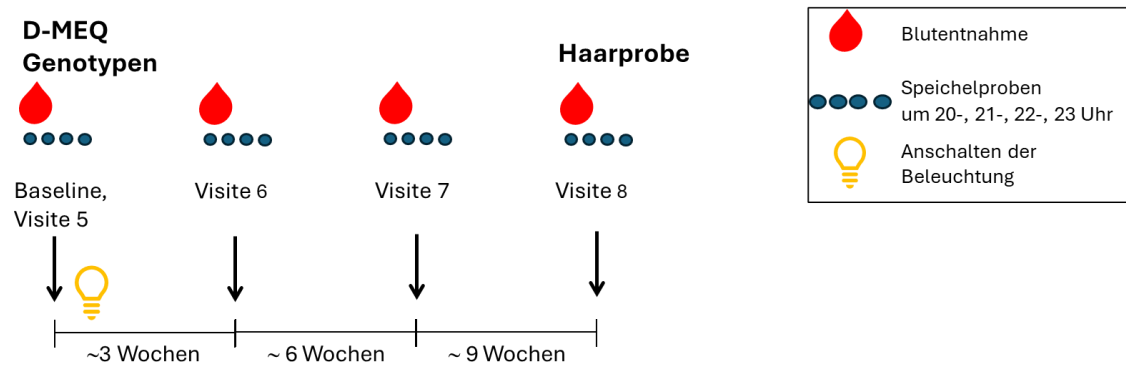


Abbildung 5 - Zeitstrahl der Probengewinnung in Winter 2 der NiviL-Studie für die vorliegende Doktorarbeit. Genotypen = PER3-VNTR und BDNF-SNP.

2.2.4.1 Testmethoden der NiviL-Studie

In Abbildung 4 werden Testmethoden genannt, welche nicht Teil der vorliegenden Arbeit sind. Diese wurden auch während der NiviL-Studie durchgeführt und von Johanna Brunner (Doktorandin der gerontopsychiatrischen Abteilung unter Prof. Dr. G. Eschweiler) und Luisa Hoemann (Doktorandin der Augenklinik unter Prof. Dr. B. Wilhelm) analysiert. Sie sind ausführlich in ihren Dissertationsschriften zu finden. Diese Testmethoden werden im Folgenden nur kurz beschrieben, um einen Überblick über die NiviL-Studie zu geben.

AuReTim (Audiotest)

Der AuReTim ist ein auditiver psychomotorischer Vigilanztest, welcher von der Arbeitsgruppe Wilhelm (Tübingen) entwickelt wurde. Mit ihm soll die Reaktions- und Konzentrationsfähigkeit der Proband*innen bestimmt werden.

Pupillographischer Schläfrigkeitstest (PST)

Der PST ist eine validierte Messmethode zur Bestimmung der Schläfrigkeit und Wachheit von Proband*innen (Wilhelm et al., 1998b, Wilhelm et al., 1998a). Die Grundlage des Tests sind die erstmals von Lowenstein et al beschriebene, sichtbare vermehrte Oszillationen der Pupille bei Müdigkeit (LOWENSTEIN and LOEWENFELD, 1951, Lowenstein and Loewenfeld, 1952). Diese sichtbaren spontanen Schwankungen des Pupillendurchmessers werden mit dem PST erfasst. Während des Testdurchlaufs werden der Pupillen-Unruhe-Index (PUI) sowie der Pupillendurchmesser gemessen. Zudem wurde nach Beendigung der Messung mittels Stanford Schläfrigkeitsskala (SSS) die auftretende Müdigkeit während der Messung erfragt.

Aktigraphie

Die Aktigraphie ist eine Methode, um Schlaf-Wach-Muster und die zirkadiane Rhythmik eines Individuums zu messen (Littner et al., 2003). In der NiviL-Studie wurden dafür Aktivitäts-Tracker der Firma Wolf Technologie (Dipl. Ing. Luzian Wolf Technologie-Object-Tracker, Österreich) verwendet.

Diese machten es möglich, unterschiedliche Umgebungsparameter der Proband*innen zu messen. Diese waren die Luxstärke, der die Proband*innen ausgesetzt waren, das Farbspektrum des umgebenden Lichts (UV, grün, rot, blau und infrarot), die Temperatur der Umgebung sowie die Bewegungen der Proband*innen in drei Achsen.

Für die Aktigraphiemessung der Senior*innen wurden ausgewählten Bewohner*innen die Objekt-Tracker alle zwei Wochen für je eine Woche permanent mittels eines Magnetverschlusses an die Kleidung angehängt. Durch das permanente Tragen kam es zur Beobachtung des Bewegungsmusters am Tag und in der Nacht. Die Objekt-Tracker waren so in Winter 2016/17 über die gesamte Studiendauer im Einsatz.

Die Mitarbeitenden erhielten den Tracker an einer Brille mit Fensterglas befestigt. So konnte das Tragen beim Arbeiten ohne Einschränkungen gewährleistet werden. Darüber hinaus befand sich der Sensor auf Augenhöhe. Mitarbeiter*innen, welche die Brille trugen durften selbst keine Brille tragen. Die Aktigraphiemessung erfolgte während der Studienzeit in jeder Woche im DYN-Bereich sowohl in der Früh- als auch in der Spätschicht.

2.2.4.1.1 Fragebögen zu Objektiven Parametern

Die Fragebögen, welche objektive Parameter abfragten, wurden ausschließlich bei den Bewohner*innen angewandt und über die Fremdbeobachtung des Pflegepersonals erhoben.

Barthel-Index/ADL (Activities of Daily Living)

Der Barthel-Index (Mahoney and Barthel, 1965) zielt auf die Erfassung der Selbstständigkeit im alltäglichen Leben, beziehungsweise der Pflegebedürftigkeit ab. Die Items bestehen aus den Tätigkeitsbereichen Essen, Baden, Körperpflege, An- und Auskleiden, Stuhl- und Urinkontrolle, Toilettenbenutzung, Bettbeziehungsweise Stuhltransfer, Mobilität (gehfähige Strecke) und Treppensteigen. Der maximal erreichbare Punktwert sind 100 Punkte, was bedeutet, dass alle Tätigkeiten ohne Hilfe ausgeführt werden können. Der ADL nach Barthel ist hier als Synonym für den Barthel-Index zu sehen.

Demenzscreening Skala (DSS)

Die DSS wurde speziell zur schnellen Anwendung von Pflegenden in Seniorenzentren entwickelt (Köhler et al., 2007). Sie dient der orientierenden Abschätzung der Schwere einer Demenz bei Bewohner*innen. Sie enthält acht Fragen, die das Pflegepersonal mit „nie“ (1 Punkt), „gelegentlich“ (2 Punkte) und „immer“ (3 Punkte) beantworten kann. Das Ergebnis korreliert negativ mit der Schwere der dementiellen Entwicklung. Abgefragt werden kognitive Fähigkeiten des Alltags.

Nursing Delirium Screening Scale (NU-DESC)

Die von Gaudreau und Kolleg*innen 2005 entwickelte Skala, ist ein Instrument zur schnellen (innerhalb von zwei Minuten), von den Pflegekräften durchgeführten, Delirdiagnostik, welches unter anderem auf Intensivstationen, postoperativ und in Pflegeeinrichtungen zur Anwendung kommt (Gaudreau et al., 2005). Hierbei werden in fünf Items Desorientierung, unangemessenes Verhalten, unangemessene Kommunikation, Illusionen/Halluzinationen und psychomotorische Retardierung bewertet. Pro Item können 0 (=nicht vorhanden), 1 (=vorhanden) oder

2 (=stark ausgeprägt) Punkte vergeben werden. Es können zwischen 0 und 10 Punkten erreicht werden, wobei ab ≥ 2 Punkten von einem Delir ausgegangen werden kann.

Pro Visite wurde die Skala jeweils dreimal erhoben, im Früh-, Spät- und Nachtdienst, da ein Delir durch seine verschiedenen Erscheinungsformen an verschiedenen Tagespunkten so besser erkannt beziehungsweise ausgeschlossen werden kann (Marcantonio et al., 1994).

Observed emotion rating scale (OERS)

Die OERS wurde 1999 von Lawton und Kolleg*innen entwickelt und hat das Ziel Emotionen und Affekte von Demenzerkrankten zu erfassen. Der OERS wird ebenfalls vom Pflegepersonal durchgeführt (Lawton et al., 1999).

2.2.4.1.2 Fragebögen zu subjektiven Parametern

Mini-Mental-Status-Test (MMST)

Der MMST, 1975 von Folstein et al. entwickelt, stellt ein Screeninginstrument zur Feststellung kognitiver Defizite beispielsweise bei Vorliegen einer Demenz oder Depression dar (Folstein et al., 1975). Überprüft werden Merkfähigkeit, Orientierung, Erinnerungsfähigkeit, Aufmerksamkeit sowie Rechenfähigkeit als auch Sprache und Sprachverständnis. Außerdem wird die Fähigkeit der Proband*innen überprüft, Gegenstände zu benennen, komplexe geometrische Figuren nachzuzeichnen und spontane Sätze zu schreiben. Es wird je nach erreichten Punkten die kognitive Funktion bewertet.

Geriatrische Depressions-Skala (GDS)

Die GDS, 1983 von Yesavage et al. (Yesavage et al., 1982) entwickelt, dient der Erfassung depressiver Verstimmungen von Älteren. Die NivIL-Studie verwendete hierbei eine Kurzversion mit reduzierter Fragenanzahl (Yesavage and Sheikh, 1986).

DemTect (Demenz Detection)

Der DemTect stellt einen sensitiven Screeningtest dar, der 2000 von Kessler et al. entwickelt wurde (Kessler et al., 2000). Er kann bereits leichte kognitive Störungen sowie beginnende demenzielle Entwicklungen erkennen. Daher wird er auch altersabhängig, getrennt für unter und über 60- beziehungsweise 80-jährige Proband*innen, bewertet (Kalbe et al., 2004). Er wurde 2000 in der NivIL-Studie durchgehend die DemTect Version A verwendet. Abgeprüft werden Funktionen des verbalen Gedächtnisses, intellektuelle Flexibilität, Aufmerksamkeit als auch Wortflüssigkeit.

SF12 Fragebogen

Der SF12 Fragebogen ermittelt die gesundheitsbezogene Lebensqualität und stellt die gekürzte Fassung des SF36 und umfasst 12 Items. Hauptkategorien stellen der physische und psychische Gesundheitszustand dar, des Weiteren werden acht Unterkategorien erfasst (Ware Jr et al., 1996). In der Studie wurde die Version SF12v2 verwendet, welche den Gesundheitszustand der letzten vier Wochen erfragt.

PHQ-9 (Patient Health Questionnaire-9)

Der PHQ-9 ist ein weiterer Fragebogen, welcher die Depressivität der Proband*innen in den letzten zwei Wochen abfragt. Entwickelt wurde er von Kroenke und Kolleg*innen (Kroenke and Spitzer, 2002). Mit jedem seiner neun Items, welche mit „überhaupt nicht“ (=0 Punkte), „an einzelnen Tagen“ (=1), „an mehr als der Hälfte der Tage“ (=2) und „Beinahe jeden Tag“ (=3) beantwortet werden können, werden Kriterien der Diagnose (nach DSM-IV) „Major Depression“ abgefragt. Die Höhe der Punktzahl korreliert mit der Schwere der Depression.

2.2.5 D-MEQ (Morningness-Eveningness-Questionnaire)

Der D-MEQ ist die deutsche Übersetzung (Griefahn et al., 2001) eines 1976 von Horne und Östberg entwickelten Fragebogens, der als Ziel hat den individuellen Chronotyp einer Person zu bestimmen (Horne and Östberg, 1976). Hierbei wird zwischen definitivem, moderatem Morgen-, sowie Abendtyp und Neutraltyp (auch Intermediärtyp genannt) unterschieden.

Es werden 19 Fragen bearbeitet, die unter anderem Schlafgewohnheiten, Präferenzen zu verschiedenen Tageszeiten (beispielsweise „Zu welcher Tageszeit fühlen Sie sich Ihrer Meinung nach am besten?“ (Griefahn et al., 2001)) sowie Energielevel anhand von dargelegten Situationen abfragen. Oft sollen den Situationen Uhrzeiten zugeordnet werden, siehe beispielhaft Abbildung 6.

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

- 8-10 Uhr
- 11-13 Uhr
- 15-17 Uhr
- 19-21 Uhr

Abbildung 6 - Beispielfrage D-MEQ, übernommen aus (Griefahn et al., 2001)

Zuletzt wurden Alter und Geschlecht abgefragt. Insgesamt erreicht werden konnten 86 Punkte, was die maximale Form des Morgentyps darstellt. Er wurde sowohl von Mitarbeiter*innen als auch von Bewohner*innen einmalig zu Beginn der Studie (Visite 1 oder 5) bearbeitet.

Es erfolgte anschließend eine Kategorisierung anhand der erzielten Punkte in fünf verschiedene Chronotypen, welche in Tabelle 5 zu sehen ist (Griefahn et al., 2001).

Tabelle 5 - Kategorisierung des D-MEQ

Punkte	Chronotyp
14-30	Definitiver Abendtyp
31-41	Moderater Abendtyp
42-58	Neutraltyp
59-69	Moderater Morgentyp
70-86	Definitiver Morgentyp

2.2.6 Laborparameter

2.2.6.1 BDNF

In der vorliegenden Arbeit wurde der Genotyp von BDNF mittels TaqMan Real-Time PCR (siehe „**2.5.2 BDNF Genotypisierung des Val⁶⁶Met-Polymorphismus durch allelische Diskriminierung mittels Real-Time PCR**“) bestimmt (Met66Val). Ebenfalls wurde in jeder Visite die BDNF-Konzentration im Serum mittels eines ELISAs bestimmt (siehe „**2.6.2 BDNF ELISA**“).

2.2.6.2 PERIOD3 Gen (PER3)

Es wurde eine Genotypisierung (**2.5.1 PER3 Genotypisierung**) mittels PCR und Gelelektrophorese durchgeführt. Hierbei wurde in homozygot für das Allel mit 5 Wiederholungen (PER^{5/5}), 4 Wiederholungen (PER^{4/4}) oder heterozygot (PER^{4/5}) unterschieden.

2.2.6.3 Cortisol

Für die Analyse des Cortisolwerts wurden Haarsträhnen der einwilligungsfähigen Proband*innen verwendet, da Cortisol in die Haare eingelagert wird und so die Konzentration über mehrere Monate gemessen werden kann (Davenport et al., 2006, Koren et al., 2007). Die Strähne wurde so nah wie möglich an der Kopfhaut abgeschnitten und musste mindestens 4 cm lang sein. Es wurden vor Abnahme nochmals mündlich nach der expliziten Zustimmung gefragt.

2.2.6.4 Melatonin

Es wurden bei einwilligungsfähigen Proband*innen pro Visite jeweils Speichelproben um 20-, 21-, 22- und 23-Uhr genommen. Für die Speichelprobe kauten

die Proband*innen für eine Minute ein Filterkissen, das den Speichel so aufnahm. Ebenfalls wurden sie gebeten eine halbe Stunde zuvor keine Nahrung oder Flüssigkeit mehr zu sich zu nehmen, um sowohl einen Verdünnungseffekt als auch eine Verunreinigung zu vermeiden. Im Anschluss wurde das Speichelkissen entnommen und gekühlt in das Labor in Tübingen transportiert, wo es bei -20°C bis zur weiteren Analyse gelagert wurde. Die weitere Analyse ist Teil der vorliegenden Doktorarbeit und unter 2.2.6.4 Melatonin zu finden.

2.3 DNA-Isolierung

Die Blutproben wurden in EDTA-Röhrchen entnommen und bei -20°C gelagert, bis sie weiterverarbeitet wurden. Mittels des *QIAamp DNA Blood Maxi Kit* (Artikelnummer; Qiagen, Hilden, GER) wurde die Desoxyribonukleinsäure (DNA) nach Herstellerangaben von Danuta Altpaß (medizinisch-technische Assistentin) und Louisa Silberkuhl isoliert und anschließend auf eine Konzentration von $10\text{ ng}/\mu\text{l}$ und $50\text{ ng}/\mu\text{l}$ mit RNAase freiem Wasser verdünnt.

Zunächst erfolgt die Lyse der sich in der Blutprobe befindenden Zellen zur Freisetzung der DNA mithilfe des Protease-Lysebuffer (Buffer AL) Gemischs. Die DNA wird anschließend mit Ethanol gefällt und an die Membran spezieller Säulen (QIAamp Maxi Spin Columns) gebunden. Diese stellen einen geladenen Filter mit geladener Membran dar. Danach wird die DNA in mehreren Waschvorgängen von den restlichen lysierten Blutbestandteilen (z.B. Proteine, RNA) gereinigt. Als letzter Schritt wird die DNA im Puffer (Buffer AE) eluiert und ihre Konzentration gemessen.

2.3.1 Messung der DNA-Konzentration

Die Konzentration der durch Extraktion gewonnenen DNA wurde durch das *Qubit® 2.0 Fluorometer* (Life Technologies, Carlsbad, CA) fluorometrisch bestimmt.

Hierzu werden $199\ \mu\text{l}$ *Qubit® working solution* vorgelegt und $1\ \mu\text{l}$ DNA hinein pipettiert, anschließend gevortext und zwei Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Die *working solution*, welche verwendet wurde, besteht aus $200\ \mu\text{l}$ *working buffer* sowie $1\ \mu\text{l}$ des Fluoreszenzfarbstoffs (*working dye*). Nur bei Bindung an die DNA

fluoresziert der Farbstoff wodurch das Fluormeter durch eine Fluoreszenzmes-
 sung und einer hinterlegten Standardkurve die DNA-Konzentration der verwen-
 deten Probe bestimmen kann. Verdünnungen von 50 ng/µl und 10 ng/µl werden
 mittels *Elutions-Buffer AE* (Quiagen) hergestellt und anschließend in ein 1,5 ml
 Eppendorf-Reaktionsgefäß überführt. Die Lagerung erfolgt bei -20°C bis zur
 Durchführung der PCR.

2.4 DNA-Vervielfältigung mittels Polymerasekettenreaktion

Vor Bestimmung der Genotypen werden spezifische DNA-Sequenzen mittels
 PCR exponentiell vervielfältigt.

Um das Period 3 Gen auf Chromosom 1 bestimmen zu können wurde der
 GoTaq® G2 Hot Start Master Mix (Catalog number M7422) der Firma Promega
 verwendet, welcher bereits die Polymerase, Buffer und dNTPs enthält. Ebenfalls
 benötigt werden Primer (s. Tabelle 6) als auch die zuvor isolierte DNA (s. 2.4
 DNA-Isolierung).

Tabelle 6 - forward und reverse primer, welche zur Amplifizierung des PER3-Gens verwendet wurden

<i>Per3</i> forward	5' TTA CAG GCA ACA ATG GCA GT
<i>Per3</i> reverse	5' CCA CTA CCT GAT GCT GCT GA

Das Grundprinzip der PCR besteht aus drei Schritten. Der erste Schritt ist die
 Denaturierung, das Trennen der zwei DNA-Stränge bei 95°C. Dies ermöglicht
 den zweiten Schritt, das Binden spezieller Primer (reverse und forward) an den
 gewünschten DNA-Abschnitt („annealing“). Eine hitzestabile DNA-Polymerase
 vervielfältigt nun den DNA-Abschnitt zwischen den beiden Primern („extention“).
 Diese Schritte werden durch Temperatureinstellungen gesteuert und in 50 Zyklen
 wiederholt.

Der PCR-Ansatz sieht wie folgt aus:

Tabelle 7 - PCR-Ansatz BDNF und PER3

Komponente	Volumen pro Reaktion
2x PyroMark PCR Master Mix	12,5 µl
DNA (50 ng/µl)	1 µl
Per3 Primer forward	1 µl
Per3 Primer reverse	1 µl
RNAse freies Wasser	9,5 µl

Die Ansätze werden in PCR-Tubes gemischt und im Thermocycler mit dem jeweiligen Programm (Tabelle 8) inkubiert. Die vervielfältigte DNA wird bis zur Weiterverarbeitung bei -20°C aufbewahrt.

Tabelle 8 - Zyklus PCR für PER3

Schritt	Dauer	Temperatur (°C)	
Vorwärmen	3 min	95	50 Zyklen
Denaturierung	30 sec	95	
Anlagerung	30 sec	60	
Verlängerung/Denaturierung	30 sec	72	
Anlagerung	10 min	72	
	∞	4	

2.4.1 Gelelektrophorese

Zur Erfolgskontrolle der PCR, wird eine Gelelektrophorese durchgeführt, bei welcher die DNA-Abschnitte ihrer Größe nach aufgetrennt werden. Es wird die physikalische Eigenschaft genutzt, dass die DNA (im neutralen bis alkalischen pH-Bereich) aufgrund ihrer negativen Ladung im elektrischen Feld zum positiven Pol wandert. Die Geschwindigkeit dieses Prozesses variiert abhängig von der Größe und Konformation der DNA. Größere Fragmente bewegen sich langsamer durch die vernetzte Agarose-Matrix.

Als Trägermatrix dient ein zweiprozentiges Agarosegel. Für dieses werden 2 g Agarose in 100 ml Borax-Puffer (Di-Natriumtetraborat 19 g (50 mM) werden ad 1000ml demin. H₂O aufgefüllt) in der Mikrowelle geschmolzen und gelöst. 45 ml der Lösung werden mit 1 µl SYBR®Safe DNA Gel Stain, einem Cyanfarbstoff zur Markierung und späteren Detektion der DNA unter UV-Licht, versetzt. Um das Gel später befüllen zu können, werden Elektrophorese-Kämme (PEQLAB,

Darmstadt) direkt nach Gießen des Gels hineingesteckt, um die Taschen zu bilden. Ist das Gel ausgehärtet, werden die einzelnen Taschen befüllt.

5 µl des vervielfältigten DNA-Abschnitts werden mit 1 µl Blue/Orange 6-fachem Loading Dye Puffer vermischt. Im Anschluss werden 5 µl des hergestellten Gemischs in eine Tasche pipettiert. Durch den glycerinhaltigen Loading Dye Puffer verbleibt die DNA – ungeachtet ihren eigentlichen Dichteverhältnissen – solange am Boden der Geltasche, bis eine Spannung angelegt wird. Als Referenz werden 5 µl einer 100 basenpaarigen (bp) DNA-Ladder anstelle des PCR-Produkts verwendet. In der *PEQLAB Electrophoresis* Apparatur werden über 20 Minuten 250 Volt angelegt, wodurch die Trennung der Fragmente erfolgt. Im Anschluss wird das Gel entnommen und unter UV-Licht mit dem Geldokumentationssystem der Firma PEQLAB analysiert.

2.5 Genotypisierung

2.5.1 PER3 Genotypisierung

Die PER3 Genotypisierung wird mittels PCR und Gelelektrophorese wie in den Kapiteln 2.3.1 Polymerasekettenreaktion und 2.3.2 Gelelektrophorese beschrieben durchgeführt.

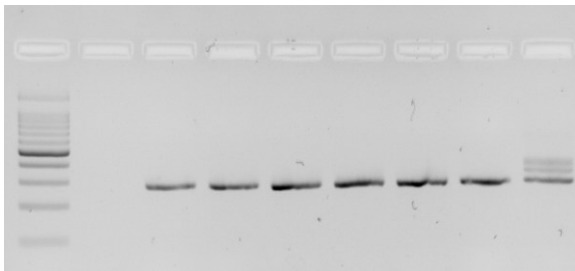


Abbildung 7 - Beispielhafte PCR für PER3. Aufgetragen ist ein 100 bp Marker, eine Negativkontrolle und 7 Proben. Die Länge des Produkts beträgt zwischen 347 und 401 bp.

2.5.2 BDNF Genotypisierung des Val⁶⁶Met-Polymorphismus durch allelische Diskriminierung mittels Real-Time PCR

Die BDNF Genotypisierung hinsichtlich des SNPs rs6265 wurde mittels der TaqMan RealTime PCR der Firma *Thermo Fisher Scientific* durchgeführt. Das Verfahren basiert im Ansatz auf der PCR wie in Kapitel 2.3.1 beschrieben, auch hier erfolgen die Schritte Denaturieren, Anlagern und Verlängern. Bei der Real-

Time PCR wird DNA allerdings mit Oligonukleotidsonden gemischt, welche ein Reporter-Fluoreszenzstoff am 5'-Ende sowie am 3'-Ende ein Quencher-Farbstoff besitzen. Der Reporter (F) wurde mit fluoreszierendem Farbstoff (FAM™ und VIC™) markiert. Der Quencher (Q) reduziert durch die räumliche Nähe die Fluoreszenz, welche vom Reporter abgegeben wird, solange die Sonde noch intakt ist. Die Unterdrückung der Fluoreszenz erfolgt durch den sogenannten Fluoreszenz-Resonanzenergietransfer (FRET). Diese Oligonukleotidsonden sind komplementär zur spezifischen DNA-Variation. Ist diese vorhanden, binden die Sonden unterhalb der Primerstellen und werden durch die Nukleaseaktivität der Taq-DNA-Polymerase (AmpliTaq Gold® der Firma Thermo Fischer Scientific) gespalten und somit vom Zielstrang. Die eigentliche Primerverlängerung und das Amplifizieren der DNA werden also nicht gestört. Bei Spaltung trennen sich Reporter- und Quencher-Farbstoff, wodurch das Signal des Reporter-Farbstoffs erhöht wird. Bei jedem durchlaufenen Zyklus und somit Abspaltung der Sonden und damit Trennung der beiden Farbstoffe wird die Fluoreszenzintensität proportional zum DNA-Produkt erhöht. Da sich die zwei verschiedenen Farbstoffe (FAM™ und VIC™) in ihren Emissionsspektren unterscheiden, wird so die Unterscheidung der in der Probe vorhandenen, verschiedenen Allele ermöglicht.

Durchführung:

In einer 48-wells Platte werden 2 µl genomische DNA in der Verdünnung 10 ng/µl mit 3 µl Mastermix (im TaqMan™ *SNP Genotyping Assay*-Kit (Artikelnummer 4371355) enthalten, beinhaltet *AmpliTaq Gold*® Polymerase) und 0,15 µl Assay vermischt. Im Assay befinden sich spezifische Fluoreszenzmarkierte Sonden, sowie Primer (Catalog number 4351379). Zusätzlich werden 1,85 µl RNase. freies Wasser hinzugegeben. Anschließend werden die Proben mit einer Folie abgedichtet und die Platte in das *StepOne*™ *Real-Time PCR System* der Firma Thermo Fisher Scientific Inc. gestellt. Hier durchlaufen die Proben den in Tabelle 9 dargestellten Zyklus.

Tabelle 9 - Zyklus RealTime PCR für BDNF

Schritt	Dauer	Temperatur (°C)	
Pre-PCR Read (Holding Stage)	30 sec	60	
Holding Stage	10 min	95	
Cycling Stage Denaturierung	30 sec	95	40 Zyklen
Cycling Stage Anneal/Extend	1 min	60	
Post-PCR Read (Holding Stage)	30 sec	60	
	∞	4	

Mittels der Software *StepOne™ v.2.2.2* erfolgte die Auswertung der Daten. Hierbei werden die verschiedenen Fluoreszenzsignale, die während der Real-Time PCR erfasst wurden, analysiert. Sie können dabei auf einer Amplifikationskurve dargestellt werden und stehen in direktem Zusammenhang mit der Menge an amplifizierter DNA. Aufgrund der oben beschriebenen verschiedenen Emissionsspektren der gebundenen, fluoreszierenden Farbstoffe an die verschiedenen Allele kann so in heterozygot oder jeweils homozygot unterschieden werden. Ein beispielhafter Plot hierfür ist Abbildung 8.

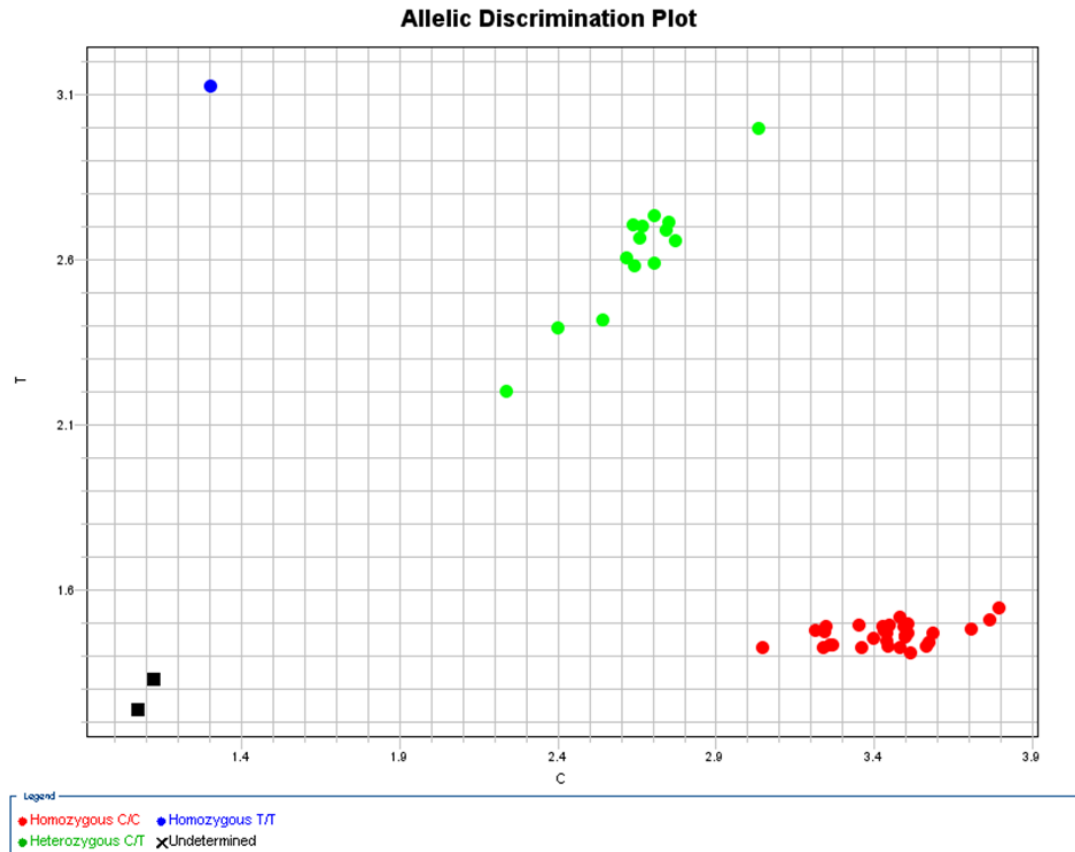


Abbildung 8 - Beispielhafter Ergebnischart der Analyse der Genotypen. Aufgetragen sind auf der x-Achse die Nukleinbasen Cytosin = C und y-Achse Thymin = T. Die Genotypen werden durch Punkte abgebildet: homozygot T/T = blau, C/C = rot, heterozygot C/T = grün.

2.6 ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay)

Ein ELISA ist ein Immunassay-Verfahren, welches dazu dient, Konzentrationen von beispielsweise Proteinen oder Hormonen in einer Probe zu bestimmen. Spezifische, mit einem Enzym markierte, Antikörper binden an den zu bestimmenden Stoff. Durch eine Enzym-Substrat-Reaktion wird ein Farbumschlag hervorgerufen. Die Konzentration kann durch Messung der Signalstärke mittels eines Photometers sehr genau bestimmt werden.

2.6.1 Melatonin direct saliva ELISA

Bei dem verwendeten Melatonin ELISA (*Melatonin direct saliva ELISA der Firma IBL*) handelt es sich um einen kompetitiven Enzymimmunoassay. Die Probe (nicht biotinyliertes Antigen) konkurriert mit dem biotinylierten Antigen um die begrenzte Anzahl an Bindungsstellen der Antikörper, welche sich auf den

Mikrotiterstreifen der Wells befinden. Nach der Inkubation werden die nicht gebundenen, biotinylierten Antigene durch einen Waschvorgang entfernt. Durch eine Streptavidinperoxidase als Marker und TMB als Substrat wird das antikörpergebundene biotinylierte Antigen bestimmt. Die Intensität der gebildeten Farbe durch die Enzym-Substrat-Reaktion ist umgekehrt proportional zur Antigen-Konzentration in den Proben.

Zunächst werden die bei -20 °C eingefrorenen Speichelproben bei Raumtemperatur aufgetaut und anschließend inklusive Wattepad bei 1000 rpm zwei Minuten zentrifugiert.

Die folgende Durchführung erfolgte nach den Herstellerangaben. Zuletzt wird die optische Dichte mit einem Photometer bei 450 nm innerhalb von 15 Minuten nach zuführen der Stopplösung gemessen. Der Photometer berechnet anhand der ermittelten Standard-Werte die Standardkurve, durch welche die Konzentrationen der Proben abgelesen werden können. Die vom Hersteller angegebene analytische Sensitivität (Nachweisgrenze) beträgt 0,3 pg/ml. Die Werte wurden in pg/ml ausgegeben.

2.6.2 BDNF ELISA

Der verwendete BDNF ELISA *Mature BDNF Rapid™ ELISA Kits* der Firma *biosensis* ist ein „Sandwich“ ELISA, was bedeutet, dass zwei Antikörper verwendet werden, die beide an das zu bestimmende Antigen, im vorliegenden Fall BDNF, binden. Der Primärantikörper ist bereits auf der mitgelieferten Platte beschichtet, der Sekundärantikörper wird hinzugegeben. Zunächst wurden die Serum-Röhrchen (S-Monovette® Serum von Sarstedt) nach Entnahme bei -4 °C gelagert und im Anschluss bei 2-8 °C und 1,500 x g für 15 Minuten mit langsamem Abbremsen zentrifugiert und das überstehende Serum in ein Eppendorf-Reaktionsgefäß abpipettiert. Die Serumproben wurden dann bei -20 °C gelagert und vor der Durchführung bei Raumtemperatur aufgetaut. Die Durchführung erfolgte nach den Angaben des Herstellers. Das ELISA-Kit enthält eine Platte, welche mit einem monoklonalen anti-proBDNF Antikörper beschichtet ist. Durch Zugabe der Proben, eines biotinylierten anti-BDNF „Detektions“-Antikörpers, eines mit Meerrettichperoxidase konjugiertes Streptavidins, sowie eines mitgelieferten Substrats,

entsteht ein Farb-Reaktions-Produkt, welches in der Farbintensität direkt proportional zur BDNF-Konzentration ist. Am Ende der Versuchsdurchführung kann die BDNF-Konzentration so indirekt mit dem Photometer gemessen werden. Auch hier wird, wie bereits im Kapitel „2.6.1 Melatonin direct saliva ELISA“ beschrieben, eine Standardkurve angelegt, anhand derer man die Konzentrationen ablesen kann. Die Werte wurden in pg/ml ausgegeben.

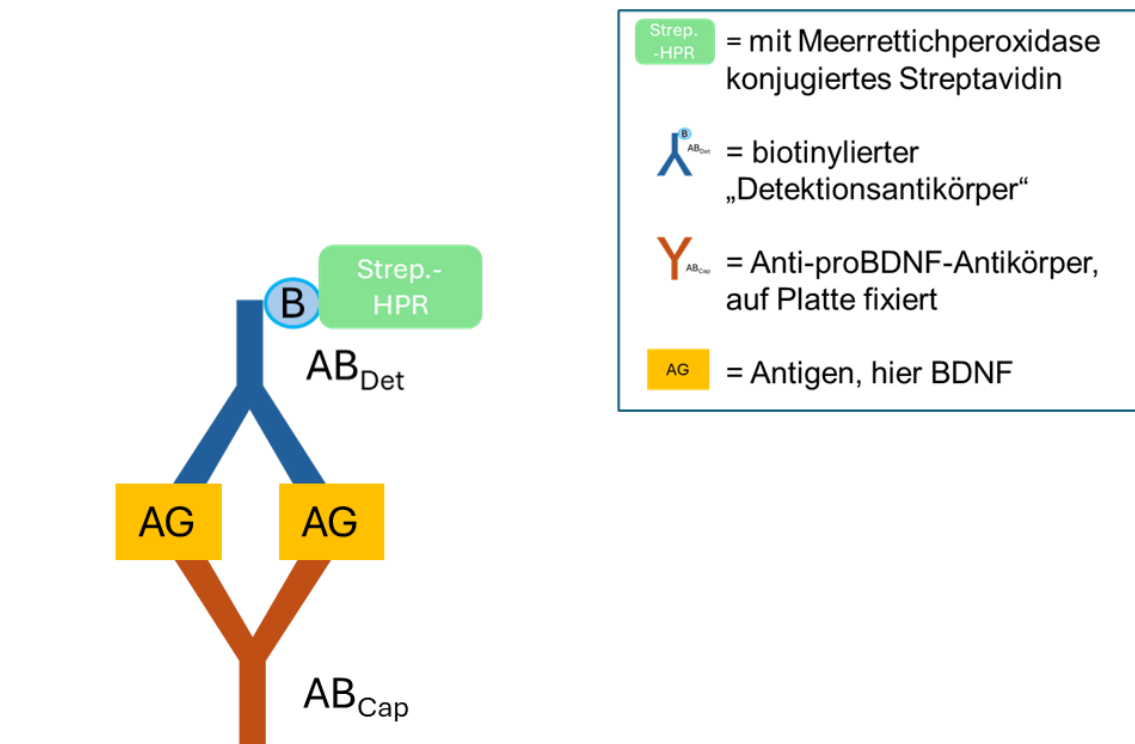


Abbildung 9 - Schematischer Aufbau des BDNF ELISAs, abgeändert aus dem Manual des verwendeten Assays (biosensis®, 2018)

2.7 Cortisol

Für die Analyse des Cortisolwerts wurden Haarsträhnen der Proband*innen verwendet. Die Haarsträhne musste mindestens 4 cm lang und 1 cm breit sein, da vier Cortisolwerte (über die vier Monate der Visiten), gemessen werden. Die Annahme hierbei war, dass die Haare etwa 1 cm pro Monat wachsen (LeBeau et al., 2011, Wennig, 2000). Die Strähne wurde so nah wie möglich an der Kopfhaut abgeschnitten. Es wurde eine unauffällige Stelle am hinteren Scheitelpunkt der Kopfhaut verwendet, da hier die Varianz des Cortisollevels am geringsten ist (Sauvé et al., 2007). Die kopfhautnahe Seite wurde mittels eines Fadens markiert

und die Haarsträhnen der Proband*innen wurden einzeln in Alufolie und somit lichtgeschützt verpackt und so verschickt. Die Länge der Segmente wurde mit 1 cm angegeben, die Anzahl mit 4 Segmenten.

Die Haarproben wurden am 18.03.2018 an die Dresden LabService GmbH verschickt, welche den Cortisolgehalt der Segmente durch Massenspektrographie bestimmten.

2.8 Statistische Auswertung

2.8.1 Datensicherung und -auswertung

Die im Labor erhobenen Daten wurden im Laborbuch festgehalten und in einer Exceltabelle (Microsoft®) digitalisiert. Zusammengeführt wurden die Ergebnisse aus dem Labor sowie die Ergebnisse der Fragebögen in einer Jmp-Tabelle (SAS®) durch das Team der Augenklinik Tübingen und auf ihrem Server gespeichert.

Mit SPSS® Statistics Version 29.0 (IBM, Armonk, NY, USA) wurde die statistische Auswertung der Ergebnisse des D-MEQ Fragebogens, der Genotypisierungen, die ELISA-Ergebnisse des BDNF sowie Melatonin, als auch die Ergebnisse der externen Cortisolanalysen durchgeführt. Die Graphen wurden zum einen ebenfalls mit SPSS® Statistics Version 29.0 (IBM, Armonk, NY, USA), zum anderen mittels Excel (Microsoft®) erstellt.

2.8.2 Deskriptive Auswertung

Die deskriptive Analyse erfolgte jeweils getrennt nach den Studienarmen DYN und LAU und für Visite 5 (Baseline).

Für die nominalen Variablen erfolgte durch eine Kreuztabelle die Bestimmung der absoluten sowie relativen Häufigkeiten. Anschließend wurden sie mittels des Pearson-Chi-Quadrat-Tests auf Signifikanz getestet. Variablen, welche Fallzahlen kleiner fünf aufzeigten wurden mittels exaktem Test nach Fisher-Freeman-Halton analysiert.

Die metrischen Variable wurden zunächst ebenfalls mittels einfacher Häufigkeitsverteilung ausgewertet. Bei normalverteilten metrischen Variablen, hier „Alter“,

wurde der Mittelwert mit Standardabweichung bestimmt. Die Variablen „Cortisol-Wert“, „BDNF-Serum-Wert“ und „Melatonin-Wert“ waren nach Betrachtung der Schiefe und Kurtosis nicht normalverteilt, daher wurden der Median sowie die 25. und 75. Perzentile bestimmt. Anschließend erfolgte die parametrische Auswertung mit einem t-Test bei unabhängigen Stichproben, es wurde der zweiseitige p-Wert betrachtet. Wir verwendeten den Mann-Whitney-U-Test bei nicht normalverteilten metrischen Variablen.

Es wurde außerdem die Variable „Rolle“ (Mitarbeiter*in/Bewohner*in) deskriptiv über die 4 Visiten und aufgeteilt nach DYN/LAU verglichen. Verwendet wurden jeweils die oben genannten Tests.

2.8.2.1 Melatoninwerte

Bei den Melatoninwerten ergaben sich einige Werte, die unter der vom Hersteller genannten analytischen Sensitivität von 0,3 pg/ml lagen. Wir legten diese Werte für die Berechnung alle als 0,3 pg/ml fest. Ebenfalls zeigten sich bei drei Probandinnen Werte, welche über dem maximal messbaren Niveau lagen. Wir teilten daher die Population über die Variable „Rolle“ in die Gruppe Mitarbeiter*innen und Bewohner*innen ein und ermittelten den größten Wert als auch die Standardabweichung. Die Werte, welche über dem maximal messbaren Niveau lagen, wurden als größter Wert + Standardabweichung definiert. Bei den Bewohnenden betrug dieser Wert 56,11 pg/ml bei den Mitarbeitenden 50,25 pg/ml.

2.8.3 Analytische Auswertung mittels linear gemischten Modells

Mittels eines linear gemischten Modells („linear mixed models“ = LMM) wurden die BDNF-Serum-, Cortisol-, sowie Melatonin-Werte der Proband*innen analysiert.

LMM wurden hier angewandt, da hierdurch Daten analysiert werden können, deren Beobachtungen nicht unabhängig voneinander sind. Sie ermöglichen die Modellierung von Daten mit wiederholten Messungen, und berücksichtigen alle verfügbaren Informationen zur abhängigen Variable. Darüber hinaus sind sie stabil gegen fehlende Daten der Proband*innen bei einzelnen Visiten.

Es wurde bei allen linear gemischten Modellen mit der REML („Restricted Maximum Likelihood“)-Schätzmethode (Eingeschränkte Maximum-Likelihood-Schätzung) und verschiedenen Kovarianzstrukturen gerechnet. Bei BDNF und Melatonin mit Diagonal, Cortisol mit Unstrukturiert.

Die Anpassung des Modells erfolgte durch das Akaike-Informationskriterium (AIC) und das Schwarzsches Bayes-Kriterium (BIC). Ebenfalls wurden die Residuen auf ausreichende Normalverteilung mittels QQ-Diagramms getestet.

Die abhängige Variable wurde durch den BDNF-Serum-, Cortisol- oder Melatonin (23-20 Uhr)-Wert definiert. Die wiederholten Messungen waren durch die Visiten definiert. Der Random Intercept wurde auf der Ebene einzelner Proband*innen festgelegt.

Für das LMM Melatonin wurde zunächst das Delta der Melatoninwerte (23 Uhr und 20 Uhr) in eine Variable transformiert. Mit dieser wurde, um die Veränderung über die Zeit abzubilden, das finale LMM gerechnet.

Die Variablenauswahl und Inklusion in das jeweilige finale Modell erfolgten aufgrund der Fragestellungen der Dissertation (s. Tabelle 10). Da bei den Variablen „Alter“ und „Rolle“ von einer Abhängigkeit ausgegangen wird, wurden die linear gemischten Modelle nur mit der Variable „Rolle“ (Mitarbeiter*in/Bewohner*in) modelliert.

Alle unabhängigen Variablen wurden als Basisvariablen festgelegt, alle Effekte wurden als fest modelliert. Zunächst wurde für jede unabhängige Variable ein bivariates Modell gerechnet, um den Zusammenhang zwischen den unabhängigen und abhängigen Variablen im finalen Modell nachvollziehen zu können.

Es wurde für jedes volle linear gemischte Modell die Interaktion Studienarm*Visite getestet. Zeigte sich keine signifikante Interaktion wurde sie im finalen Modell nicht mit einbezogen.

Eine Übersicht über alle verwendeten Variablen (sowohl im deskriptiven als auch analytischen Teil) ist der folgenden Tabelle 10 zu entnehmen. Die erhobenen Variablen „Alter“ als auch „Haus“ wurden nicht in die Modellierung der linear gemischten Modelle eingeschlossen.

Tabelle 10 - Übersicht über die Variablen mit Merkmalsausprägung (deskriptive Statistik) sowie Verwendung im LMM: x=im jeweiligen LMM eingeschlossen

Variablen	Merkmalsausprägung	Linear gemischte Modelle		
		BDNF	Cortisol	Melatonin (23-20Uhr)
Visiten	Visite 5, Visite 6, Visite 7, Visite 8	x	x	x
Geschlecht	Weiblich/Männlich	x	x	x
Studienarm	DYN/LAU	x	x	x
Rolle	Mitarbeiter*in/ Bewohner*in	x	x	x
BDNF-Genotyp	Val/Val, Val/Met, Met/Met	x		
D-MEQ Chronotyp	Definitiver Abendtyp, Moderater Abendtyp, Neutraltyp, Moderater Morgentyp, Definitiver Morgentyp		x	x
PER3-Genotyp	4/4, 4/5, 5/5		x	x
Melatonin 20 Uhr				x
Melatonin 23-20				x

2.8.4 Fehlende Werte

Fehlende Daten wurden zunächst deskriptiv analysiert. Hierbei wurde auf einen Unterschied zwischen den erhobenen und fehlenden Daten getestet. Die nominalen und metrischen Variablen wurden mit denselben Tests wie in **2.8.2 Deskriptive Auswertung** beschrieben analysiert. Bei der Variable „Studienarm“ erfolgte die Erhebung des Signifikanzniveaus mittels Pearson-Chi-Quadrat-Test. Es erfolgte ein fallweiser Ausschluss fehlender Daten der unabhängigen Variablen für alle Analysen.

Linear gemischte Modelle sind stabil gegen einzelne fehlende Werte. Für fehlende Werte erfolgte bei den LMM keine Imputation, sondern alle verfügbaren Daten der abhängigen Variablen wurden verwendet.

2.8.5 Signifikanzniveau

Als Signifikanzniveau wurde für alle Verfahren $p \leq 0,05$ festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

Abbildung 10 stellt ein Flussdiagramm dar, welches aufzeigt, wie sich die Population dieser Dissertation zusammensetzt. Die Population der NiviL-Studie in Winter 2 bestand aus 99 Proband*innen. Da in der vorliegenden Dissertation nur Werte aus invasiven Maßnahmen sowie D-MEQ analysiert wurden, wurden nicht einwilligungsfähige Proband*innen oder Proband*innen, die nicht in invasive Maßnahmen einwilligten (s. Abbildung 4) ausgeschlossen. Während der Studie kam es zu drei Drop-outs: ein Bewohner verstarb, zwei Mitarbeitende lehnten eine weitere Teilnahme der Studie ab („withdrawn“). Ein Proband wechselte zwischen den zwei Wintern die Gruppe vom DYN- zum LAU-Bereich. Da zwischen den Wintern die Beleuchtung ausgeschaltet wurde und er so 9 Monate der Studienbeleuchtung nicht ausgesetzt war, wurde er trotzdem eingeschlossen.

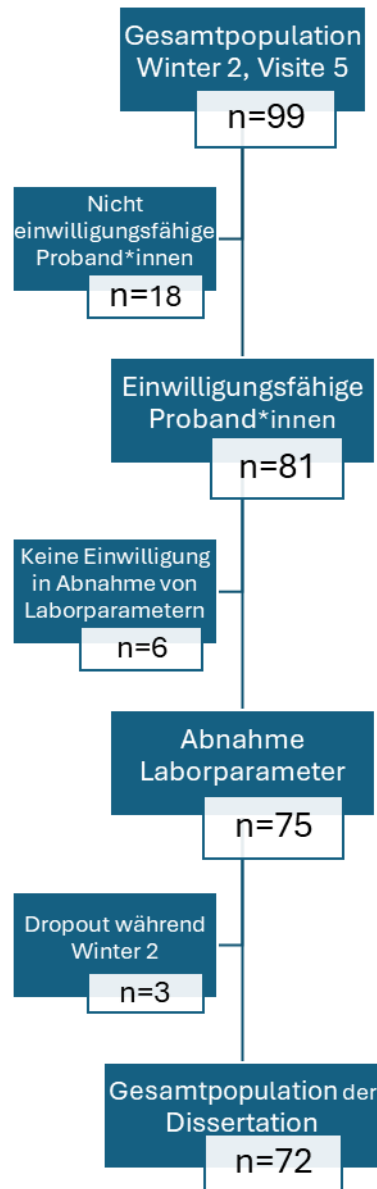


Abbildung 10 - Flussdiagramm der eingeschlossenen Proband*innen der vorliegenden Arbeit

Die Gesamtpopulation der Arbeit bestand somit aus $n=72$. Tabelle 11 vergleicht die Studienpopulation zwischen DYN und LAU. Als Referenz wurde jeweils das Merkmal in Klammer verwendet, siehe für die genauere Beschreibung der Variablen Tabelle 10. Es war keine Randomisierung der Population aufgrund des Studiendesigns möglich.

Tabelle 11 - Vergleichstabelle der Population zwischen DYN und LAU. Erhebung des Signifikanzniveaus mittels ^aPearson-Chi-Quadrat, ^bt-Test, ^cExakter Test nach Fisher-Freeman-Halton, ^dMann-Whitney-U-Test. Fett hervorgehoben ist die beschriebene Variablenausprägung.

Variable	DYN	LAU	p values
Geschlecht (weiblich/männlich)	33 (82,5 %)	23 (71,9 %)	0,281 ^a
Ort (Bad Urach/Reutlingen)	13 (32,5 %)	23 (71,9 %)	0,001 ^a
Rolle (Bewohner*in/Mitarbeiter*in)	23 (57,5 %)	16 (50 %)	0,526 ^a
Alter m (± SD)	66,15 (± 25,137)	66,47 (± 20,837)	0,954 ^b
PER3-Genotyp			
4/4	23 (57,5 %)	10 (31,3 %)	0,117 ^c
4/5	14 (35,0 %)	16 (50,0 %)	
5/5	2 (5,0 %)	3 (9,4 %)	
Fehlend	1 (2,5 %)	3 (9,4 %)	
BDNF-Genotyp			
Val/Val	25 (62,5 %)	23 (71,9%)	0,336 ^c
Val/Met	13 (32,5 %)	6 (18,8 %)	
Met/Met	1 (2,5 %)	0	
Fehlend	1 (2,5 %)	3 (9,4 %)	
D-MEQ Chronotyp			
Definitiver Abendtyp	0	0	0,752 ^c
Moderater Abendtyp	1 (2,5 %)	1 (3,1 %)	
Neutraltyp	16 (40 %)	10 (31,3 %)	
Moderater Morgentyp	14 (35 %)	15 (46,9 %)	
Definitiver Morgentyp	7 (17,5 %)	4 (12,5 %)	
Fehlend	2 (5 %)	2 (6,3%)	
BDNF im Serum, Visite 5			
Median (Perzentile 25 - 75)	12,56 (9,62 - 20,01)	14,01 (6,05 - 20,40)	0,640 ^d
Fehlend	2 (5,0 %)	3 (9,4 %)	
Cortisol im Haar, Visite 5			
Median (Perzentile 25 - 75)	3,84 (2,34-11,68)	2,84 (1,67- 4,25)	0,176 ^d

Fehlend	13 (32,5 %)	11 (34,4 %)	
Melatonin, Visite 5, 20 Uhr			
Median (Perzentile 25 - 75)	0,54 (0,3-1,23)	1,09 (0,3-1,94)	0,239 ^d
Fehlend	10 (25 %)	12 (37,5 %)	
Melatonin, Visite 5, 23-20 Uhr			
Median (Perzentile 25 - 75)	1,97 (0,53-6,37)	0,17 (-0,21-4,14)	0,165 ^d
Fehlend	11 (27,5 %)	15 (46,88%)	

Es zeigte sich eine ungleiche Verteilung der beiden Gruppen bezüglich des Orts, mit einer signifikant höheren Anzahl an Teilnehmenden im LAU-Bereich, die aus Bad Urach kamen. Kein Unterschied der Gruppen fand sich in den weiteren beschriebenen Variablen.

Es konnte ein signifikanter Altersunterschied zwischen Bewohner*innen und Mitarbeiter*innen beobachtet werden. Der Mittelwert des Alters bei Bewohner*innen betrug 84,97 ($\pm 8,93$), bei Mitarbeiter*innen 44,21 ($\pm 12,96$). Im durchgeführten t-Test zeigte sich $p < 0,001$.

3.1.1 Fehlende Werte

Die fehlenden Werte der unabhängigen Variablen ergeben sich aus den sich weiter unterscheidenden Subgruppen. Die vier Proband*innen, bei denen keine Daten des PER3- als auch BDNF-Genotyps erhoben wurden, waren dieselben. Bei einer zusätzlichen Probandin wurden der BDNF-Serumwert sowie der D-MEQ-Chronotyp in Visite 5 nicht erhoben.

3.1.2 Melatonin

3.1.2.1 Deskriptive Statistik Melatonin

Wie bereits oben beschrieben zeigt sich kein signifikanter Unterschied der Melatoninwerte (23-20 Uhr) zwischen den Studienarmen DYN und LAU an der Baseline. Abbildung 11 und Tabelle 12 zeigen den Verlauf der Mediane von Melatonin

23-20 Uhr (Delta 23-20 Uhr) mittels Boxplot. Im Studienarm DYN kann man eine leichte Tendenz zu höheren Werten erkennen, allerdings bei großer Streuung.

Tabelle 12 - Vergleich der Mediane mit CI 95% von Melatonin (23-20 Uhr) in pg/ml zwischen den beiden Studienarmen DYN und LAU

Visite	Median (25-75 % Perzentile) DYN	Median (25-75 % Perzentile) LAU
5	1,97 (0,53-6,37)	0,17 (-0,21-4,14)
6	0,12 (0-4,97)	0,23 (0-3,91)
7	2,55 (0,74-7,47)	1,53 (0,73-6,53)
8	3,50 (0,19-8,95)	2,97 (1,62-5,02)

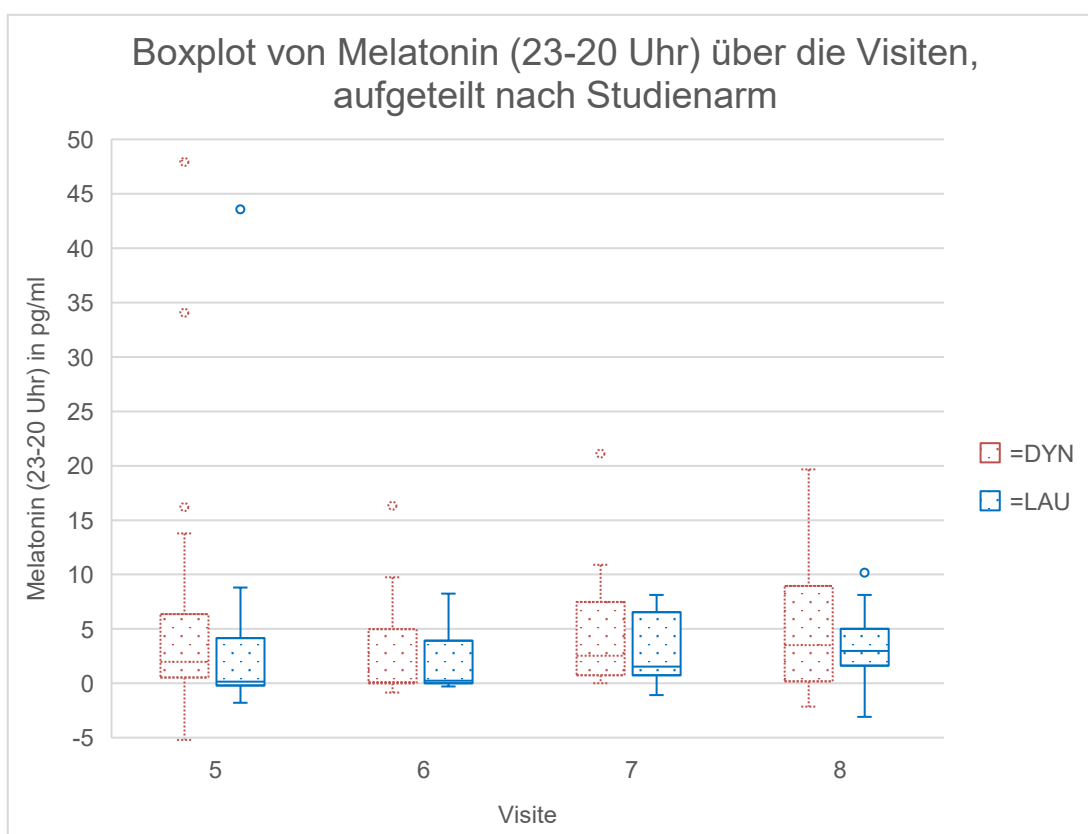


Abbildung 11 - Boxplot der Melatoninwerte aufgeteilt nach den Studienarmen über die Visiten

3.1.2.2 Fehlende Werte Subpopulation Melatonin

Bei Melatonin fällt eine deutlich erhöhte Rate an fehlenden Werten auf. Dies hängt unter anderem mit der Entnahmetechnik der Speichelkollektion zusammen. Der Vergleich der fehlenden Werte ist Tabelle 13 zu entnehmen. Es zeigt

sich kein signifikanter Unterschied der erhobenen und fehlenden Werte der Variablen Geschlecht, Ort, Rolle, Alter, D-MEQ-Chronotyp oder PER3-Genotyp. Das finale LMM wurde mit n=56 gerechnet.

*Tabelle 13 - Vergleich der erhobenen und fehlenden Proband*innen für Melatonin. Erhebung des Signifikanzniveaus mittels ^aPearson-Chi-Quadrat, ^bt-Test, ^cExakter Test nach Fisher-Freeman-Halton. Fett hervorgehoben ist die beschriebene Variablenausprägung*

	Erhoben	Fehlend	p values
Geschlecht (weiblich/männlich)	40 (80,00 %)	16 (72,70 %)	0,494 ^a
Ort (Bad Urach/Reutlingen)	24 (48,00 %)	12 (54,50 %)	0,609 ^a
Rolle (Bewohner*in/Mitarbeiter*in)	24 (48,00 %)	15 (68,20 %)	0,113 ^a
Alter m (SD)	63,54 (10,070)	72,55 (10,000)	0,130 ^b
Studienarm (DYN/LAU)	30 (60,00 %)	10 (45,50 %)	0,253 ^a
per3 Genotyp			
4/4	25 (52,10 %)	8 (40,00 %)	0,548 ^c
4/5	19 (39,60 %)	11 (55,00 %)	
5/5	4 (8,30 %)	1 (5,00 %)	
Fehlend	4		
D-MEQ-Chronotyp			
Definitiver Abendtyp	0	0	0,888 ^c
Moderater Abendtyp	2 (4,20 %)	0	
Neutraltyp	19 (39,60 %)	7 (35,00 %)	
Moderater Morgentyp	20 (41,70 %)	9 (45,00 %)	
Definitiver Morgentyp	7 (14,60 %)	4 (20,00 %)	
Fehlend	4		

3.1.3 Cortisol

3.1.3.1 Deskriptive Beschreibung der Cortisol-Werts

Abbildung 12 zeigt den deskriptiven Verlauf der Mediane mittels Boxplot von Cortisol über die Visiten, aufgeteilt nach den Studienarmen (DYN/LAU). Man erkennt sowohl im DYN- als auch im LAU-Arm einen Anstieg über die Visiten mit großer Streubreite der Werte (DYN<LAU). Tabelle 14 sind die Mediane mit Angabe der 25.-75. Perzentile zu entnehmen.

Tabelle 14 - Vergleich der Mediane mit CI 95% von Cortisol in pg/mg zwischen den beiden Studienarmen DYN und LAU

Visite	Median (25-75 % Perzentile) DYN	Median (25-75 % Perzentile) LAU
5	3,84 (2,34-11,68)	2,84 (1,67-4,25)
6	4,50 (2,34-12,68)	2,50 (2,09-4,61)
7	4,34 (2,59-8,26)	2,67 (2,00-5,92)
8	4,50 (2,84-9,38)	3,00 (2,00-5,75)

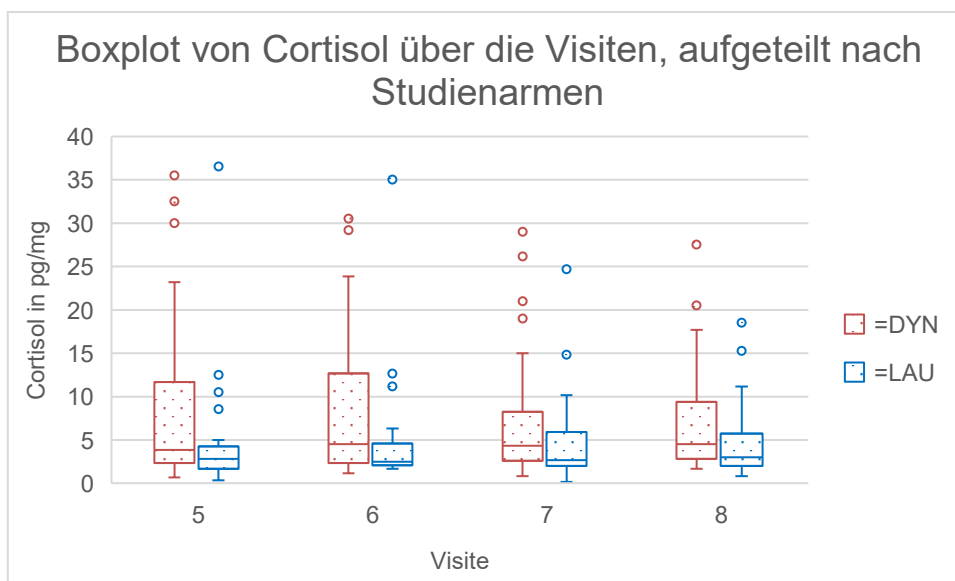


Abbildung 12 - Boxplot der Cortisol-Werte in pg/mg über die Visiten, aufgeteilt nach Studienarm (DYN/LAU)

3.1.3.2 Fehlende Werte Subpopulation Cortisol

Bei Cortisol fällt eine erhöhte Rate an fehlenden Werten auf. Diese lässt sich vor allem aufgrund der Gewinnungsmethode erklären. Es wurden Haarsträhnen von mindestens 4 cm benötigt. Einige Proband*innen willigten aus kosmetischen oder persönlichen Gründen nicht in die Entnahme der Haarsträhne ein, bei anderen waren die Haare nicht lang genug.

Die fehlenden Werte sind Tabelle 15 zu entnehmen. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied in den Variablen Ort, Rolle, Alter, D-MEQ-Chronotyp oder PER3-Genotyp. Ein signifikanter Unterschied ergibt sich nur für die Variable Geschlecht $p < 0,001$, es konnte bei mehr Männern kein Cortisolwert bestimmt werden.

Die Berechnung des LMM von Cortisol wurde mit n=43 durchgeführt. Nur in Visite 7 konnte bei einem Proband*innen der Cortisol-Wert im Labor nicht bestimmt werden.

Tabelle 15 - Vergleich der erhobenen und fehlenden Werte für Cortisol. Erhebung des Signifikanzniveaus mittels ^aPearson-Chi-Quadrat, ^bt-Test, ^cExakter Test nach Fisher-Freeman-Halton. Fett hervorgehoben ist die beschriebene Variablenausprägung.

	Erhoben	Fehlend	p values
Geschlecht (weiblich/männlich)	47 (97,9 %)	9 (37,5 %)	<0,001 ^a
Ort (Bad Urach/Reutlingen)	27 (56,3 %)	9 (37,5 %)	0,134 ^a
Rolle (Bewohner*/Mitarbeiter*in)	27 (56,3 %)	12 (50,0 %)	0,616 ^a
Alter m (SD)	67,77 (± 22,57)	63,33 (± 24,54)	0,447 ^b
Studienarm (DYN/LAU)	27 (56,3 %)	13 (54,2 %)	0,867 ^a
PER3-Genotyp			
4/4	25 (55,6 %)	8 (34,8 %)	0,217 ^c
4/5	17 (37,8 %)	12 (56,5 %)	
5/5	3 (6,7 %)	2 (8,7 %)	
Fehlend	4		
D-MEQ-Chronotyp			
Definitiver Abendtyp	0	0	0,237 ^c
Moderater Abendtyp	2 (4,3 %)	0	
Neutraltyp	20 (43,5 %)	6 (27,3 %)	
Moderater Morgentyp	19 (41,3 %)	10 (45,5 %)	
Definitiver Morgentyp	5 (10,9 %)	6 (27,3 %)	
Fehlend	4		

3.1.4 BDNF

3.1.4.1 Deskriptive Beschreibung der BDNF-Werte

Tabelle 16 und Abbildung 13 zeigen den Verlauf der Mediane von BDNF über die Visiten mittels Boxplot, aufgeteilt nach den Studienarmen (DYN/LAU). Im Allgemeinen zeigt sich ein Abwärtstrend der Medianwerte beider Studienarme über die Visiten.

Tabelle 16 - Vergleich der Mediane mit 25-75 % Perzentilen von BDNF in pg/ml zwischen den beiden Studienarmen DYN und LAU

Visite	Median (25-75 % Perzentile) DYN	Median (25-75 % Perzentile) LAU
5	12,56 (9,62-20,01)	14,01 (6,05-20,40)
6	11,42 (7,42-16,67)	9,47 (4,29-22,15)
7	12,45 (8,42-20,24)	10,20 (5,21-15,42)
8	7,98 (5,11-11,53)	8,04 (4,30-11,94)

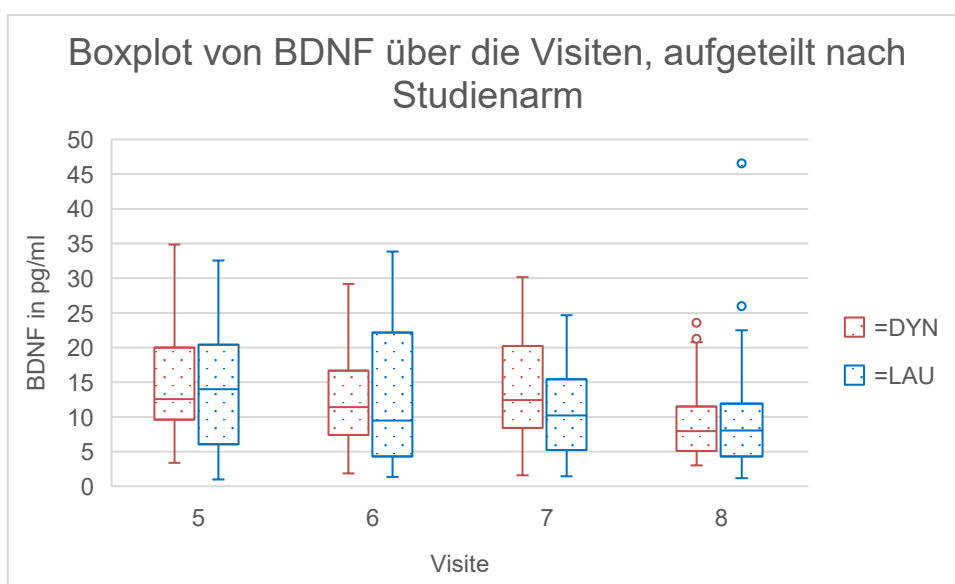


Abbildung 13 - Boxplot der BDNF-Werte in pg/ml über die Visiten, aufgeteilt nach Studienarm (DYN/LAU)

3.1.4.2 Fehlende Werte BDNF

Es kam bei dem LMM von BDNF zu einer unterschiedlichen Anzahl fehlender Werte zwischen den Visiten. Insgesamt wurde das Modell mit n=67 Proband*innen gerechnet. In Visite 5 fehlten im Vergleich zur Gesamtpopulation der Arbeit 5 Werte (6,9 %), in Visite 6 fehlten 8 Werte (11,1 %), in Visite 7 fehlten 7 Werte (9,7 %) und in Visite 8 fehlten 13 Werte (18,1 %).

3.1.5 Vergleich der Variable „Rolle“ (Bewohner*innen und Mitarbeiter*innen)

3.1.5.1 Melatonin

Im Vergleich der Rollen an der Baseline (Visite 5) zeigt sich ein signifikant erhöhter Melatoninanstieg (23-20 Uhr) der Mitarbeiter*innen im Vergleich zu den Bewohner*innen ($p=0,031$).

Tabelle 17 - Median mit 25-75 % Perzentile der Melatoninwerte (23-20 Uhr), aufgeteilt nach Rolle (Bewohner*in/Mitarbeiter*in) in Visite 5

Rolle	Median Visite 5 (25-75 % Perzentile)
Bewohner*innen	0,711 (-0,14-2,33)
Mitarbeiter*innen	2,832 (0,33-7,16)

Abbildung 14 zeigt den Verlauf des Melatoninanstiegs der Bewohner*innen über die 4 Visiten. Im Vergleich von Visite 8 zur Baseline erhöht sich der Median sowohl im LAU als auch im DYN-Bereich. Bei Betrachtung der Perzentilen fällt allerdings eine große Streuung auf.

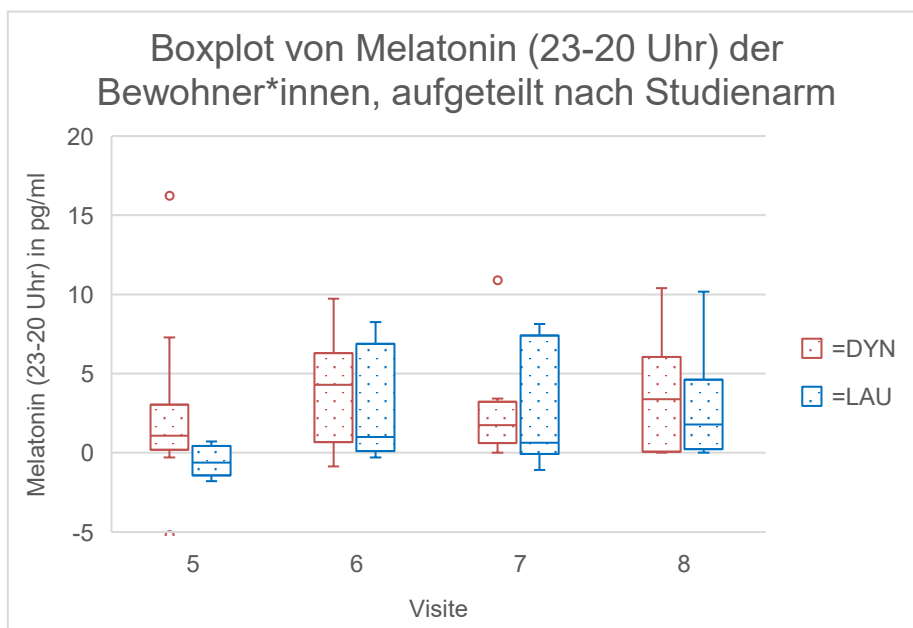


Abbildung 14 - Verlauf der Melatoninwerte der Bewohner*innen aufgeteilt nach Studienarmen und über die Visiten

Abbildung 15 veranschaulicht den Melatoninanstieg der Mitarbeiter*innen mittels Boxplot über die Zeit. Zur besseren Vergleichbarkeit der Graphen wurden die y-Achsen der Mitarbeiter*innen angepasst, 3 Ausreißer nach oben in Visite 5 (2 im

DYN-Arm, 1 im LAU-Arm) werden nicht abgebildet. Auch hier wird ein leichter Anstieg der Mediane zwischen Visite 5 und 8 sichtbar, allerdings zeigt sich auch in dieser Gruppe eine große Streuung der Werte.

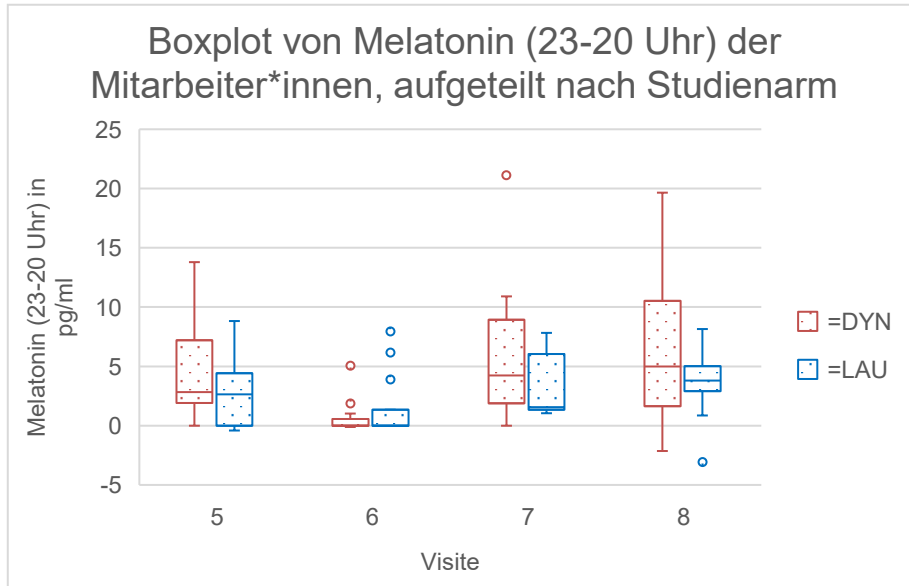


Abbildung 15 - Verlauf der Melatoninwerte der Mitarbeiter*innen aufgeteilt nach Studienarmen über die Visiten

3.1.5.2 Cortisol

Im Vergleich der Rollen bei Visite 5 (Baseline) zeigt sich kein Unterschied der Cortisolwerte ($p=0,473$).

Tabelle 18 - Median mit 25-75 % Perzentile der Cortisolwerte, aufgeteilt nach Rolle (Bewohner*in/Mitarbeiter*in) in Visite 5

Rolle	Median Visite 5 (25-75 % Perzentile)
Bewohner*innen	3,837 (2,34-8,84)
Mitarbeiter*innen	3,336 (1,42-6,28)

Über die Visiten zeigen sich in beiden Gruppen (DYN/LAU) und beiden Rollen (Bewohner*in/Mitarbeiter*in) nur marginale Änderungen der Mediane über die Zeit mit leichtem Anstieg des Cortisolwerts in Visite 8 verglichen mit Visite 5.

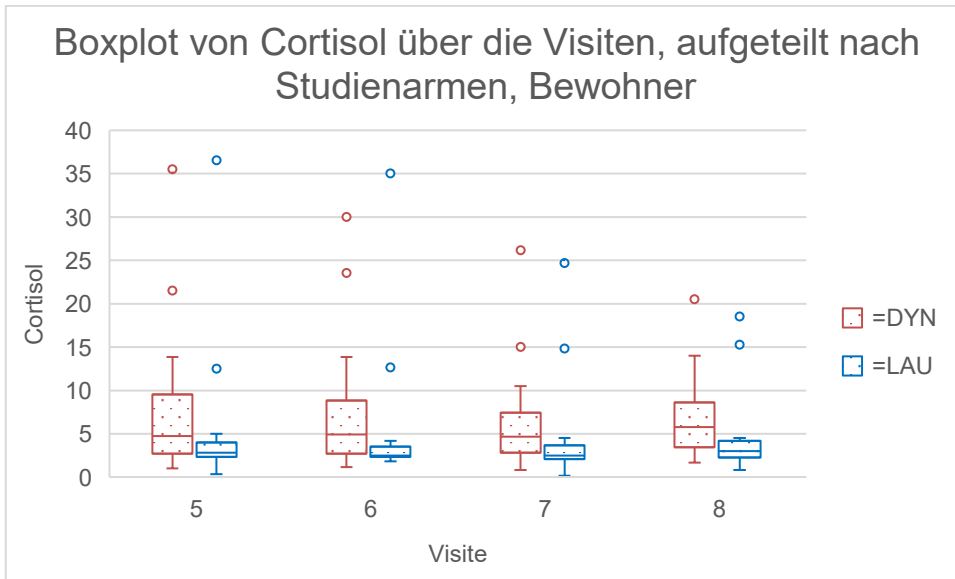


Abbildung 16 - Verlauf der Cortisolwerte der Bewohner*innen aufgeteilt nach Studienarmen über die Visiten

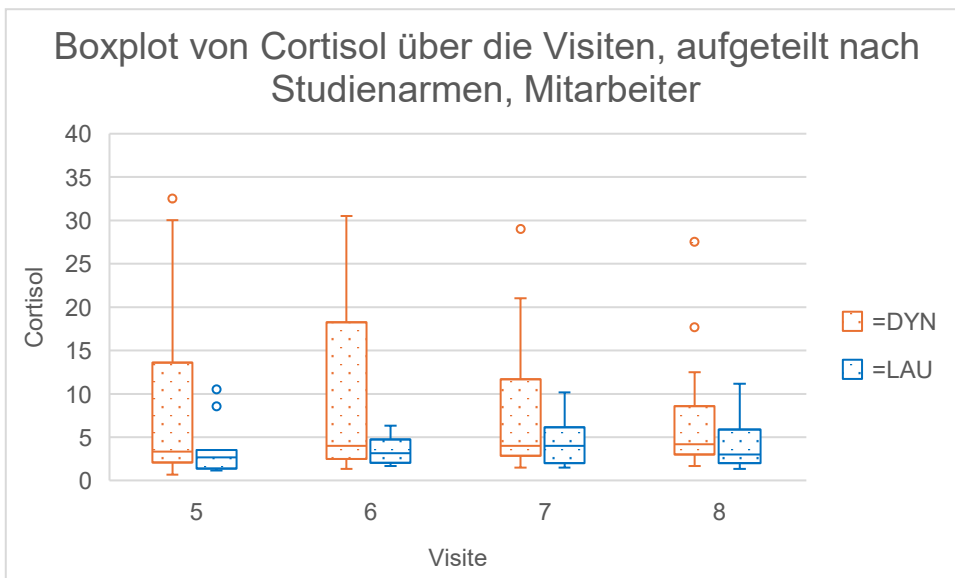


Abbildung 17 - Verlauf der Cortisolwerte der Bewohner*innen aufgeteilt nach Studienarmen über die Visiten

3.1.5.3 BDNF

Es erfolgte der Vergleich der Ausgangswerte der Mitarbeiter*innen und Bewohner*innen zu Visite 5 (Baseline). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Gruppen ($p=0,488$). Bei den Mitarbeiter*innen zeigt sich eine größere Perzentile im Vergleich zu den Bewohner*innen.

Tabelle 19 - Vergleich der BDNF-Mediane der Rollen an der Baseline

Rolle	Median (25-75 % Perzentile)
Bewohner*innen	14,006 (9,78-10,08)
Mitarbeiter*innen	16,029 (8,38-20,47)

Bei den Bewohner*innen zeigen sich im DYN-Bereich stabile Werte von Visite 5 bis 7, in Visite 8 kommt es dann zum Abfall des Medians. Im LAU-Bereich kommt es in Visite 6 zunächst zu einem Anstieg des BDNF-Medians, in den weiteren Visiten kommt es dann ebenfalls zu einem Abfall der medianen BDNF-Werte.

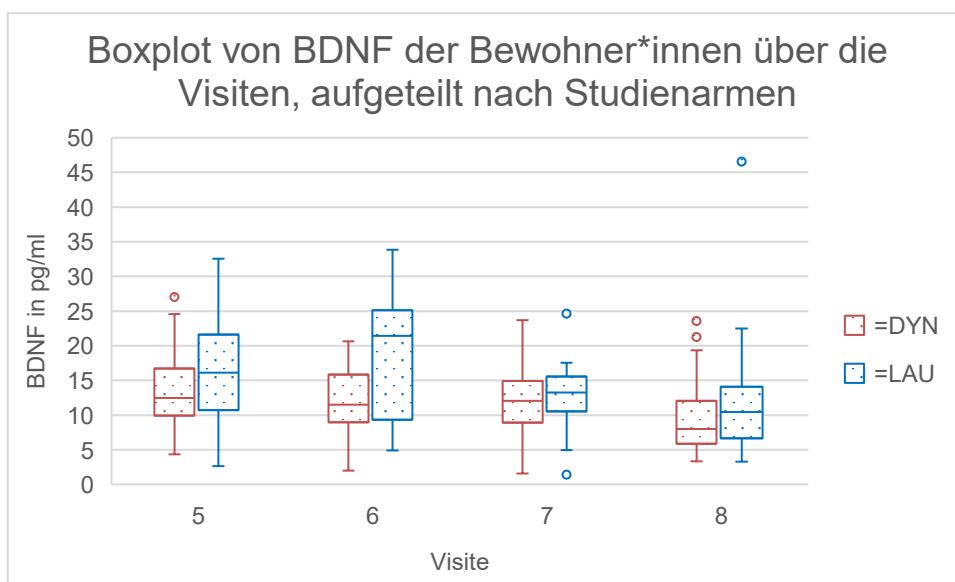


Abbildung 18 - Verlauf der BDNF-Werte der Bewohner*innen aufgeteilt nach Studienarmen über die Visiten

Bei den Mitarbeiter*innen im DYN-Bereich kommt es von Visite 5 zu Visite 8 zu einem Abfall des BDNF-Medians. Im LAU-Bereich sind die BDNF-Werte zu Beginn etwas niedriger als im LAU-Bereich und fallen dann bis Visite 8 ebenfalls ab.

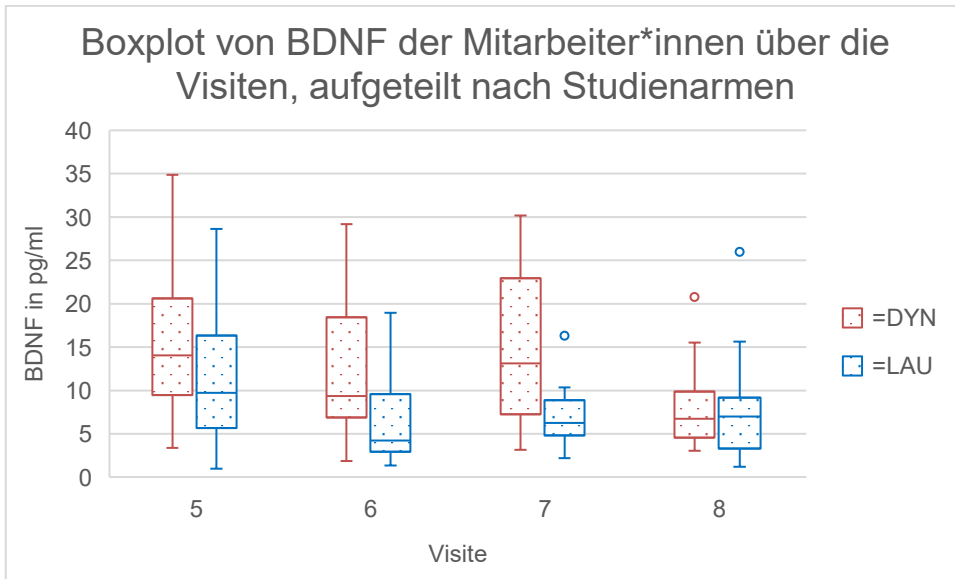


Abbildung 19- Verlauf der BDNF-Werte der Mitarbeiter*innen aufgeteilt nach Studienarmen über die Visiten

3.1.6 Val⁶⁶Met-Polymorphismus des BDNF-Gens

Insgesamt wurde bei 68 Proband*innen der BDNF-Genotyp bestimmt. Am häufigsten vertreten war der Genotyp Val⁶⁶Val mit 70,6 %, siehe Abbildung 20. Da die Ausprägung Met⁶⁶Met nur einmalig vertreten war, wurde sie in den weiteren statistischen Analysen dem Val⁶⁶Met-Genotyp zugeordnet. Die Probandin mit dem Met⁶⁶Met-Polymorphismus war weiblich, 79 Jahre, eine Bewohnerin und wohnte im Seniorenheim in Reutlingen. Nach Zuteilung dieses Genotyps zu Val⁶⁶Met zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

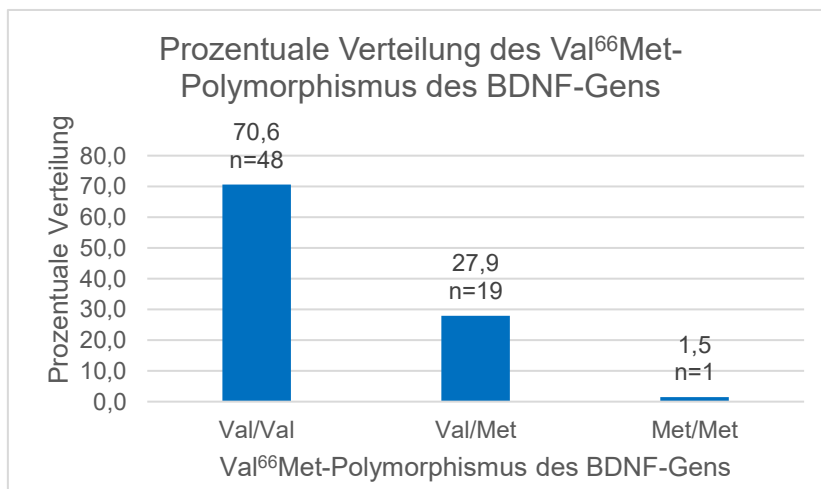


Abbildung 20 - Prozentuale Verteilung des Val⁶⁶Met-Polymorphismus des BDNF-Gens

3.1.7 PER3-Genotyp

Insgesamt wurde bei 68 Proband*innen der PER3-Genotyp bestimmt. Am seltensten vertreten war der Genotyp 5/5 mit 7,4 %.

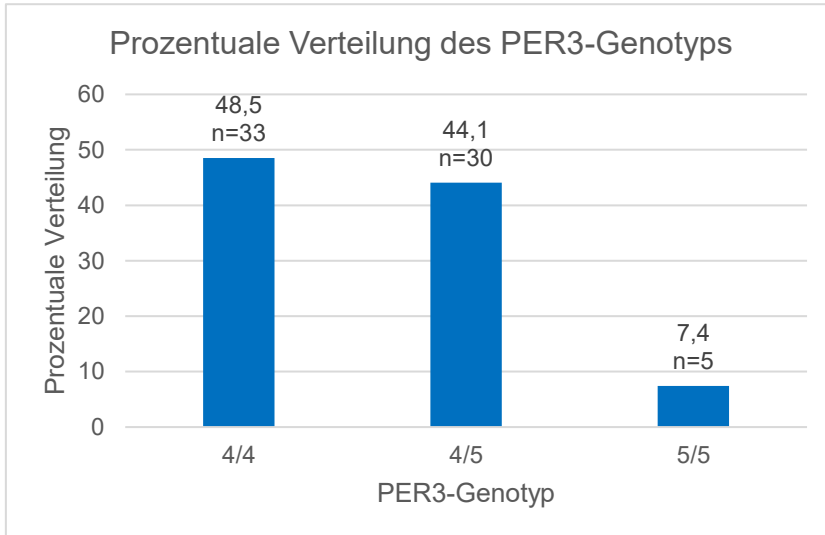


Abbildung 21 - Prozentuale Verteilung des PER3-Genotyps

3.1.8 D-MEQ Chronotyp

Es wurde bei 68 Proband*innen der D-MEQ Chronotyp bestimmt. Es fand sich kein*e Proband*in mit dem Chronotyp „definitiver Abendtyp“ (s. Abbildung 22).

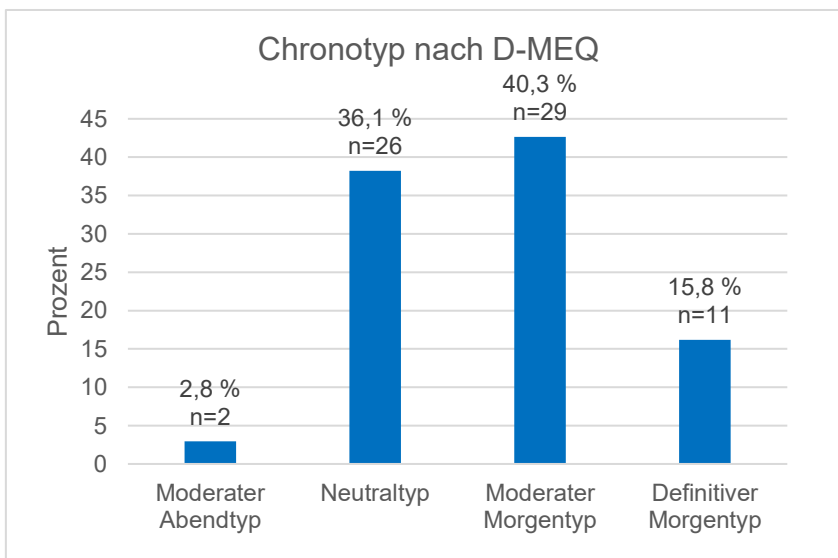


Abbildung 22 - Prozentuale Verteilung des D-MEQ Chronotyps

3.1.9 PER3-Genotyp und D-MEQ Chronotyp

Tabelle 20 zeigt die Verteilung der PER3-Genotypen auf die Chronotypen nach D-MEQ. Mittels exaktem Test nach Fisher-Freeman-Halton zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang der Verteilung (p-Wert 0,778).

Tabelle 20 - Kreuztabelle der Verteilung von PER3-Genotyp auf Chronotyp nach D-MEQ. MA=Moderater Abendtyp, NT=Neutraltyp, MM=Moderater Morgentyp, DM=Definitiver Morgentyp.

PER3-Genotyp		Chronotyp nach D-MEQ				Gesamt
		MA	NT	MM	DM	
4/4	Anzahl	2	9	14	6	31
	% Gesamt	3,1%	14,1%	21,9%	9,4%	48,4%
4/5	Anzahl	0	12	12	5	29
	% Gesamt	0,0%	18,8%	18,8%	7,8%	45,3%
5/5	Anzahl	0	2	2	0	4
	% Gesamt	0,0%	3,1%	3,1%	0,0%	6,3%

3.2 Linear gemischte Modelle

Wie bereits beschrieben, erfolgte die Variablenauswahl aufgrund des Studienmodells. Siehe Tabelle 10 für die eingeschlossenen Variablen. Zunächst wurde jede unabhängige Variable in einem bivariaten Regressionsmodell modelliert.

Es wurde außerdem für jede abhängige Variable ein LMM gerechnet, in dem die Interaktion zwischen Studienarm und Visite unter Einschluss von Studienarm und Visite als Variablen unabhängig voneinander, getestet wurde. Es konnte in keinem der Modelle eine Signifikanz gezeigt werden. Daher wurde für die finalen LMM BDNF und Melatonin eine kombinierte Variable aus Studienarm und Visite („Studienarm*Visite“) erstellt, um die Beziehung dieser zu verstehen. Das finale LMM für Cortisol wurde ohne diese kombinierte Variable gerechnet, da nach Betrachtung der QQ-Diagramme die Abweichungen von der Normalverteilung zu groß waren.

3.2.1 Melatonin

3.2.1.1 Bivariates Modell Melatonin

Im bivariaten Regressionsmodell zeigte sich ausschließlich bei der Variable „Melatonin 20 Uhr“ ein signifikanter ($p < 0,001$) positiver Einfluss (Schätzer 0,405, CI (95%) 0,13-0,68) auf den Melatoninwert (Delta 23-20 Uhr; Tabelle 21).

Tabelle 21 - Ergebnistabelle bivariates Regressionsmodell für Melatonin (Delta 23-20 Uhr)

Bivariates Regressionsmodell Melatonin			
Variablen	Schätzer	(95 % CI)	p-Wert
Rolle, konstanter Term	3,174	(2,06 - 4,29)	<0,001
Bewohner*in	-0,625	(-2,27 - 1,02)	0,450
Mitarbeiter*in			
Geschlecht, konstanter Term	4,023	(2,25 - 5,80)	<0,001
weiblich	-1,454	(-3,44 - 0,53)	0,148
männlich			
Studienarm, konstanter Term	2,222	(1,02 - 3,43)	0,001
DYN	1,171	(-0,44 - 2,78)	0,151
LAU			
PER3-Genotyp, konstanter Term	3,256	(0,04 - 6,47)	0,047
4/4	-1,513	(-4,92 - 1,90)	0,376
4/5	0,687	(-2,74 - 4,12)	0,689
5/5	Referenz		
D-MEQ-Chronotyp, konstanter Term	1,626	(-0,53 - 3,78)	0,137
Moderater Abendtyp	0,744	(-3,87 - 5,36)	0,746
Neutraltyp	2,062	(-0,48 - 4,60)	0,110
Moderater Morgentyp	1,275	(-1,24 - 3,79)	0,313
Definitiver Morgentyp	Referenz		
Zeitpunkt, konstanter Term	2,359	(1,17 - 3,55)	<0,001
Visite 8	1,646	(0,08 - 3,21)	0,040
Visite 7	1,416	(-0,31 - 3,14)	0,106
Visite 6	-0,290	(-1,75 - 1,17)	0,692
Visite 5	Referenz		
Melatonin 20 Uhr, konstanter Term	2,346	(1,48 - 3,21)	<0,001
	0,405	(0,13 - 0,68)	<0,001

3.2.1.2 Finales linear gemischtes Modell Melatonin

Bei Betrachtung der Residuen mittels QQ-Diagramm zeigten sich eine Verzerrung im Bereich der oberen Melatoninwerte.

Das finale LMM ergab mit der Kovarianzstruktur „Diagonal“ ein AIC von 884 und ein BIC von 899.

Im vollen Regressionsmodell von Melatonin, Tabelle 22, hat wie bereits im bivariaten Modell lediglich die unabhängige Variable „Melatonin 20 Uhr“ einen signifikant positiven Einfluss auf den Anstieg des Melatoninwerts (p 0,002, Schätzer 0,639, CI 95 % (0,232-1,046)). Die weiteren unabhängigen Variablen haben keinen signifikanten Einfluss auf den Melatoninwert (23-20 Uhr).

Tabelle 22 - Ergebnistabelle finales LMM für Melatonin (Delta 23-20 Uhr)

Volles Regressionsmodell, n=56			
	Schätzer	(95 % CI)	p-Wert
Konstanter Term	2,141	(-5,029 - 9,310)	0,554
Interaktion			
DYN*Visite 8	1,343	(-4,229 - 6,916)	0,631
DYN*Visite 7	1,443	(-4,093 - 6,980)	0,603
DYN*Visite 6	-0,003	(-5,446 - 5,441)	0,999
DYN*Visite 5	3,021	(-3,551 - 9,592)	0,359
LAU*Visite 8	-0,883	(-6,370 - 4,603)	0,747
LAU*Visite 7	-0,194	(-5,659 - 5,271)	0,943
LAU*Visite 6	-1,079	(-6,448 - 4,290)	0,688
LAU*Visite 5	Referenz		
PER3-Genotyp			
4/4	-1,963	(-6,256 - 2,330)	0,356
4/5	0,547	(-3,637 - 4,731)	0,790
5/5	Referenz		
D-MEQ-Chronotyp			
Moderater Abendtyp	2,334	(-2,633 - 7,301)	0,343
Neutraltyp	1,809	(-1,074 - 4,691)	0,211
Moderater Morgentyp	2,372	(-0,447 - 5,190)	0,097
Definitiver Morgentyp	Referenz		
Rolle			
Bewohner*in	0,160	(-1,888 - 2,209)	0,875
Mitarbeiter*in	Referenz		
Geschlecht			
weiblich	-1,259	(-3,781 - 1,264)	0,319
männlich	Referenz		
Melatonin 20 Uhr	0,639	(0,232 - 1,046)	0,002

3.2.2 Cortisol

3.2.2.1 Modellierung linear gemischtes Modell Cortisol

Bei Betrachtung der Residuen mittels QQ-Diagramms zeigte sich keine ausreichende Normalverteilung. Daher wurde das Modell mit dem natürlichen Logarithmus von Cortisol erneut modelliert. Hierbei zeigte sich das QQ-Diagramm ausreichend normalverteilt. Auch die Informationskriterien zeigten deutlich geringere Werte. Daher wurde das finale volle Regressionsmodell mit dem natürlichen Logarithmus des Cortisol-Werts gerechnet.

Das volle Regressionsmodell ergab mit der Kovarianzstruktur „Unstrukturiert“ ein AIC von 305 und ein BIC von 339.

3.2.2.2 Bivariates Modell Cortisol

Wie Tabelle 23 zu entnehmen zeigte sich bei keiner der eingeschlossenen Variablen ein Effekt auf die Cortisol-Konzentration über die Visiten im bivariaten Modell.

Tabelle 23 - Ergebnistabelle bivariates Regressionsmodell für Cortisol (natürlicher logarithmischer Wert).

Bivariates Regressionsmodell Cortisol			
Variablen	Schätzer	(95 % CI)	p-Wert
Rolle , konstanter Term	1,448	(1,07 - 1,07)	<0,001
Bewohner*in	0,016	(-0,48 - -0,48)	0,950
Mitarbeiter*in	Referenz		
Geschlecht , konstanter Term	0,786	(-0,92 - 2,49)	0,358
weiblich	0,686	(-1,04 - 2,41)	0,427
männlich	Referenz		
Studienarm , konstanter Term	1,209	(0,85 - 1,57)	<0,001
DYN	0,443	(-0,04 - 0,93)	0,070
LAU	Referenz		
PER3-Genotyp , konstanter	1,012	(0,00 - 2,03)	0,050
4/4	0,591	(-0,48 - 1,66)	0,272
4/5	0,389	(-0,71 - 1,49)	0,479
5/5	Referenz		
D-MEQ-Chronotyp , konstan-	1,401	(0,60 - 2,20)	0,001
Moderater Abendtyp	0,193	(-1,31 - 1,69)	0,796
Neutraltyp	0,003	(-0,89 - 0,90)	0,994
Moderater Morgentyp	0,128	(-0,77 - 1,03)	0,776
Definitiver Morgentyp	Referenz		
Zeitpunkt , konstanter Term	1,354	(1,07 - 1,64)	<0,001
Visite 8	0,130	(-0,05 - 0,31)	0,149
Visite 7	0,037	(-0,17 - 0,24)	0,720
Visite 6	0,133	(-0,07 - 0,34)	0,191
Visite 5	Referenz		

3.2.2.3 Finales linear gemischtes Modell Cortisol

Im finalen Regressionsmodell von Cortisol, siehe Tabelle 24, zeigt sich bei keiner der Variablen ein signifikanter Unterschied auf die Cortisol-Werte über die Visiten.

Tabelle 24 - Ergebnistabelle finales LMM für Cortisol (natürlicher logarithmischer Wert)

Volles Regressionsmodell Cortisol, n=43			
Variablen	Schätzer	(95 % CI)	p-Wert
Konstanter Term	-0,003	(-2,33 - 2,33)	0,998
Visite			
Visite 8	0,115	(-0,09 - 0,32)	0,271
Visite 7	0,016	(-0,23 - 0,27)	0,897
Visite 6	0,137	(-0,02 - 0,29)	0,084
Visite 5	Referenz		
Studienarm			
DYN	0,408	(-0,15 - 0,97)	0,146
LAU	Referenz		
PER3-Genotyp			
4/4	0,572	(-0,52 - 1,67)	0,296
4/5	0,428	(-0,68 - 1,54)	0,440
5/5	Referenz		
D-MEQ-Chronotyp			
Moderater Abendtyp	-0,123	(-1,64 - 1,40)	0,870
Neutraltyp	-0,054	(-0,97 - 0,87)	0,906
Moderater Morgentyp	-0,080	(-0,97 - 0,81)	0,856
Definitiver Morgentyp	Referenz		
Rolle			
Bewohner*in	0,011	(-0,64 - 0,66)	0,973
Mitarbeiter*in	Referenz		
Geschlecht			
weiblich	0,768	(-1,08 - 2,62)	0,405
männlich	Referenz		

3.2.3 BDNF

3.2.3.1 Bivariates Modell

Im bivariaten Modell (siehe Tabelle 25) stellt sich ein signifikanter Abfall des BDNF-Werts zwischen Visite 5 (Baseline) und Visite 7 (Schätzer -2,596, CI 95% -4,38 bis -0,81) dar. Auch in Visite 6 zeichnet sich ein Trend zu einem Abfall des BDNF-Werts im Vergleich zu Visite 5 ab (Schätzer -1,920, $p = 0,055$).

Tabelle 25 - Ergebnistabelle bivariates Regressionsmodell für BDNF

Bivariates Regressionsmodell BDNF			
Variable	Schätzer	(95 % CI)	p-Wert
Rolle, konstanter Term	11,125	(8,87 - 13,38)	<0,001
Bewohner*in	2,196	(-0,83 - 5,22)	0,152
Mitarbeiter*in	Referenz		
Geschlecht, konstanter Term	11,758	(8,53 - 14,98)	<0,001
weiblich	0,763	(-2,89 - 4,42)	0,678
männlich	Referenz		
Studienarm, konstanter Term	11,816	(9,50 - 14,13)	<0,001
DYN	0,929	(-2,14 - 4,00)	0,547
LAU	Referenz		
BDNF-Genotyp, konstanter Term	11,911	(9,13 - 14,69)	<0,001
Val/Val	0,623	(-2,70 - 3,95)	0,709
Val/Met und Met/Met	Referenz		
Zeitpunkt, konstanter Term	14,547	(12,63 - 16,46)	<0,005
Visite 8	-4,502	(-6,56 - -2,45)	<0,005
Visite 7	-2,596	(-4,38 - -0,81)	0,005
Visite 6	-1,920	(-3,88 - 0,04)	0,055
Visite 5	Referenz		

3.2.3.2 Finales Modell BDNF

Das volle Regressionsmodell ergab mit der Kovarianzstruktur „Diagonal“ ein AIC von 1661 und ein BIC von 1678.

Bei Betrachtung der Residuen mittels QQ-Diagramm zeigte sich eine Normalverteilung mit einem Wert, der nach oben ausreißt. Hierbei handelt es sich um eine

weibliche Bewohnerin aus Bad Urach, Studienarm war der LAU-Bereich in Visite 8.

Im finalen Regressionsmodell von BDNF, Tabelle 26 zu entnehmen, zeigte sich im Vergleich zu Visite 5, LAU-Arm ein signifikanter Abfall des BDNF-Werts im LAU-Arm in Visite 7 und 8 als auch im DYN-Arm und Visite 8. Die weiteren unabhängigen Variablen haben keinen Einfluss auf den BDNF-Wert über die vier Visiten.

Tabelle 26 - Ergebnistabelle finales LMM für BDNF

Volles Regressionsmodell BDNF, n=67			
Variablen	Schätzer	(95 % CI)	p-Wert
Konstanter Term	11,963	(6,89 - 17,04)	<0,001
Studienarm*Visite			
DYN*Visite 8	-5,660	(-9,75 - -1,57)	0,007
DYN*Visite 7	-1,312	(-5,18 - 2,55)	0,503
DYN*Visite 6	-1,965	(-5,99 - 2,06)	0,335
DYN*Visite 5	-0,004	(-4,04 - 4,03)	0,998
LAU*Visite 8	-3,053	(-6,10 - -0,01)	0,049
LAU*Visite 7	-4,462	(-7,16 - -1,76)	0,002
LAU*Visite 6	-1,858	(-4,91 - 1,19)	0,229
LAU*Visite 5	Referenz		
BDNF-Genotyp			
Val/Val	1,044	(-2,41 - 4,49)	0,547
Val/Met und Met/Met	Referenz		
Rolle			
Bewohner*in	2,251	(-0,90 - 5,40)	0,159
Mitarbeiter*in	Referenz		
Geschlecht			
weiblich	0,788	(-3,00 - 4,57)	0,679
männlich	Referenz		

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse und Zielsetzung der NiviL-Studie

Ziel der NiviL-Studie war es zu untersuchen inwiefern die nicht-visuelle Lichtwirkung die Gesundheit, Wohlbefinden und Lebensqualität - gemessen unter anderem durch Aufmerksamkeit, Stimmung, Kognition und zirkadiane Rhythmik - älterer Menschen und des Pflegepersonals in Seniorenheimen beeinflusst.

Die vorliegende Arbeit beschäftigte sich hierbei hauptsächlich mit der Auswirkung der Studienbeleuchtung im zweiten Winter auf die Laborparameter BDNF, Melatonin und Cortisol.

In zwei Pflegeheimen wurde die Studienpopulation, bestehend aus den Bewohner*innen und Mitarbeiter*innen, in zwei Studienarme (DYN und LAU) aufgeteilt. Im DYN-Bereich wurden innovative Tageslichtlampen installiert, welche über den Tagesverlauf in der Beleuchtungsstärke und im Blaulichtanteil, angelehnt an den natürlichen Lichtverlauf, dynamisch angepasst wurden. Der LAU-Arm diente als Kontrollgruppe. Es erfolgte eine Messung der Parameter zur Baseline (Visite 5) und anschließend weitere Messungen zu drei Visiten (Visite 6-8) nach jeweils etwa einem Monat.

Ziel war es, durch die spektralmodifizierte, dynamische Beleuchtung positive Effekte auf den BDNF-, Melatonin- sowie Cortisol-Spiegel zu erreichen, um weitere Empfehlungen des Einsatzes der Tageslichtlampen geben zu können.

Um eine Aussage über den Anstieg des Melatonins machen zu können wurde das Delta dieser zwischen 23 und 20 Uhr bestimmt. Im Studienarm DYN zeigt sich deskriptiv eine leichte Tendenz zu höheren Werten bei allerdings sehr großer Streuung der Werte.

Im Vergleich der Rollen zeigt sich an der Baseline ein signifikant erhöhter Melatoninanstieg der Mitarbeiter*innen. In der deskriptiven Statistik zeigte sich bei beiden Rollen eine positive Entwicklung des Melatoninanstiegs im LAU- als auch DYN-Arm mit höherem Median des DYN-Arms, allerdings ebenfalls mit großer Streuung der Werte. Im finalen LMM für die Melatoninwerte hatte lediglich die unabhängige Variable „Melatoninwert um 20 Uhr“ einen positiven Einfluss auf

diese. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied des Melatoninwerts über die Visiten und der beiden Studienarme.

Die Cortisolwerte steigen in der deskriptiven Auswertung in beiden Studienarmen über die Visiten an, zudem sind große Konfidenzintervalle hervorzuheben. Auffällig war bei Cortisol eine erhöhte Rate an fehlenden Werten, welche sich vor allem über die Gewinnungsmethode erklären lässt. Im Vergleich der Variable „Rolle“ (Mitarbeiter*innen/Bewohner*innen) fallen keine Unterschiede zur Baseline auf. Das finale LMM von Cortisol wurde nach Betrachtung der Normalverteilung der Residuen mittels natürlichem Logarithmus der Cortisolwerte gerechnet. Hier zeigt sich kein signifikanter Unterschied des Cortisolwerts über die Visiten oder zwischen den Studienarmen.

Weder bei Cortisol noch Melatonin ließ sich ein Zusammenhang mit dem PER3-Genotyp oder D-MEQ-Chronotyp sehen. Es fällt auf, dass eine ungleiche Verteilung der beiden Variablen vorliegt. Es konnte kein Zusammenhang der Verteilung von PER3-Genotyp und Chronotyp nach D-MEQ gefunden werden.

In der deskriptiven Statistik zeigte sich eine Abnahme der BDNF-Werte über die vier Visiten in beiden Studienarmen. Im Vergleich der „Rollen“ zeigen sich zur Baseline und über die Visiten keine Unterschiede der BDNF-Werte. Bei der Bestimmung des Val⁶⁶Met-Polymorphismus des BDNF-Gens fiel der größte Teil (70,6 %) auf Val⁶⁶Val, nur eine Probandin zeigte die Ausprägung Met⁶⁶Met und wurde daher Val⁶⁶Met zugeordnet. In der explorativen Statistik zeigte sich im LMM für BDNF ein signifikanter Abfall des BDNF-Werts über die Dauer der Studie in beiden Studienarmen (LAU*Visite 5 auf LAU*Visite8 ($p= 0,049$) und auf DYN*Visite8 ($p= 0,007$)). Keine der weiteren unabhängigen Variablen hatte einen Einfluss auf den BDNF-Wert.

4.2 Methodische Aspekte des Studiendesigns

Licht ist unser wichtigster Zeitgeber des zirkadianen Rhythmus (Schmoll et al., 2011, Pickard and Sollars, 2012). Die Entdeckung der ipRGCs und deren Rolle in Bezug auf die nicht-visuelle Wirkung (Berson et al., 2002) auf den zirkadianen Rhythmus führte dazu, dass sich die Forschung vermehrt mit der Möglichkeit der Verbesserung des Alltags durch Anpassung der Innenbeleuchtung in Helligkeit

und Wellenlänge beschäftigte. Gerade ältere Menschen haben vermehrt beispielsweise Schlafstörungen oder auch depressive Episoden, welche oft medikamentös therapiert werden. Hierbei fällt eine erhöhte Nebenwirkungsrate auf. Die Anpassung der Innenbeleuchtung wäre ein nebenwirkungsarmer Ansatz diese Störungen zu verbessern, welche unter anderem auf einer gestörten zirkadianen Rhythmik beruhen. Unklar ist, ob vor allem die Beleuchtungsstärke oder das Farbspektrum maßgeblich für die Beeinflussung des Biorhythmus und weiterer Gesundheitsfaktoren ist. Viele Studien zeigen einen Einfluss von blauwelligem Licht auf zirkadiane Rhythmen. Es konnten positive Effekte auf verschiedene Bereiche der menschlichen Gesundheit gezeigt werden (Rubiño et al., 2020, Figueiro et al., 2011, Do et al., 2022). Damit Beleuchtung gezielt auch für nicht visuelle Effekte genutzt werden kann, sind weitere Studien nötig, um eine messbare Grundlage zu schaffen.

Ein Studiendesign an dem sich die NiviL-Studie hauptsächlich orientierte war die Studie von Riemersma-van der Lek und Kolleg*innen (2008). Ziel der Studie war es festzustellen, inwiefern sich die Kombination zweier wichtiger Zeitgeber, Melatonin sowie helles Licht, auf kognitive und nicht-kognitive Funktionen bei älteren Bewohner*innen von Gruppenpflegeeinrichtungen auswirkt.

Eingeschlossen wurden 189 Bewohner*innen aus 12 verschiedenen Altenheimen, welche, randomisiert und doppelverblindet, verschiedenen Gruppen zugeordnet wurden. Zum einen erfolgte die Aufteilung in ein aktives oder Placebo-Lichtverhältnis in den Gemeinschaftsräumen. Im aktiven Lichtverhältnis wurde die Beleuchtungsstärke über eingebaute Leuchtstoffröhren, zwischen 10 und 18 Uhr auf etwa 1000 Lux erhöht. Im Kontrolllichtverhältnis wurden ebenfalls Leuchtstoffröhren eingebaut, diese erbrachten aber lediglich 300 Lux Beleuchtungsstärke ohne wesentlichen Anstieg im Tagesverlauf.

Weiter wurden die Gruppen unterteilt in eine abendliche 2,5 mg Melatonin-, oder Placebo-Gabe. Die Proband*innen wurden zur Baseline, nach 6 Wochen und folgend alle 6 Monate (im Schnitt insgesamt 15 Monate), nach Beginn der Studie untersucht. Es zeigte sich, dass helles Licht die kognitiven Defizite und depressiven Symptome reduzierte, als auch den Anstieg von

Funktionseinschränkungen dämpfte. Die zusätzliche Melatoningabe verschlechterte einige dokumentierte Verhalten (Riemersma-van der Lek et al., 2008).

Es lassen sich im Vergleich der NiviL-Studie zur eben beschriebenen Studie mehrere Unterschiede feststellen: In der NiviL-Studie wurde die dynamische Beleuchtung zum einen durch den Abfall der Beleuchtungsstärke (morgens 1500 Lux, abends 480 Lux) als auch um die Änderung des Blaulichtanteils (475 - 480 nm), welcher am Vormittag erhöht war, ergänzt. Des Weiteren erfolgte keine Melatoningabe, da die alleinige Therapie mit Licht einer Melatoningabe nach den Ergebnissen von Riemersma-van der Lek (s.o.), vorzuziehen ist (Riemersma-van der Lek et al., 2008).

Auch die Häufigkeit und Zeitpunkte der Datenerhebung unterschieden sich: Die NiviL-Studie setzte sich unter anderem als Ziel auch Langzeitveränderungen, über insgesamt 12 Wochen, abzubilden. In der Studie von Riemersma-van der Lek und Kolleg*innen zeigt sich bei Betrachtung der Studienpopulation eine homogene Gruppe in Bezug auf das Geschlecht: Es wurden deutlich mehr Frauen als Männer eingeschlossen. Auch in der NiviL-Studie wurden zwar mehr Frauen (n=56) als Männer (n=16) eingeschlossen, in Bezug auf die zwei Studienarme zeigt sich aber eine heterogene Verteilung ($p=0,281$).

Des Weiteren war keine Doppelverblindung aufgrund des Studiendesigns möglich: In der NiviL-Studie wurde die Studienbeleuchtung auf den gesamten Stockwerken eingebaut, die Stockwerke mit der LAU-Beleuchtung blieben durch die bereits eingebaute Beleuchtung unverändert. Bereits visuell war also der Unterschied für die Proband*innen als auch Erhebenden eindeutig. Dem folgte auch, dass sich die LAU-Beleuchtung und somit die Kontrollbedingung zwischen den beiden Pflegeheimen (Bad Urach und Reutlingen) in ihrer Beleuchtungsstärke und -intensität unterschied. Da Bewohner*innen und auch das Pflegepersonal bereits auf festgelegten Stockwerken lebten oder arbeiteten war ebenfalls keine Randomisierung möglich. Daher konnten mögliche Einflussfaktoren, die eine Verteilung der Mitarbeitenden oder Bewohner*innen auf die Stockwerke beeinflusst haben könnten, nicht berücksichtigt werden.

Zahlreiche Studien beschäftigen sich mit dem Einfluss der Lichttherapie beziehungsweise -exposition auf die menschliche Gesundheit. Davon finden allerdings

viele unter kontrollierten Laborbedingungen statt wodurch nur eine mäßig konkrete Aussage bezüglich der Lichttherapie im Alltag getroffen werden kann. Darüber hinaus gibt es kaum Studien, welche konkret ältere Menschen einschließen (Tähkämö et al., 2019). Durch das Design als Feldstudie wurde zum einen nicht in die Tagesabläufe und Gewohnheiten der Proband*innen eingegriffen um eine möglichst realistische Abbildung der Tagesabläufe und Gewohnheiten der Proband*innen zu erhalten. Zum anderen sollte eine künstliche Laboratmosphäre und Maßnahmen wie tägliche Interventionen (beispielsweise mittels Leuchtkästen (Friedman et al., 2012)) vermieden werden, um den Tagesablauf nicht zu stören. Hierzu gehörte auch, dass die Proband*innen jederzeit die Studienbeleuchtung aus- oder einschalten, als auch das Seniorenheim verlassen konnten. Die Gesamtzeit der einzelnen Proband*innen, welche unter Studienbedingungen verbracht wurde, wurde nicht dokumentiert, von den Mitarbeitenden wurde allerdings berichtet, dass die Studienbeleuchtung häufig ausgeschaltet blieb. In der Studie von Riemersma-van der Lek und Kolleg*innen wurde eine dauerhafte Beleuchtungsstärke garantiert. Die dynamische Anpassung der Beleuchtung in der NiviL-Studie könnte möglicherweise dazu beitragen, dass der Melatoninanstieg ausbleibt.

Das Risiko von Störfaktoren oder unerwünschten, nicht erfassten Variablen war allerdings aufgrund des Designs als Feldstudie im Vergleich zu Laborbedingungen erhöht.

Die eingeschlossenen Proband*innen stellten die Mitarbeiter*innen als auch die Bewohner*innen der Seniorenzentren dar. Anstelle der Variable „Alter“ führten wir die Variable „Rolle“, aufgeteilt nach Mitarbeiter*innen und Bewohner*innen, ein. Hierüber konnte ein Alterseffekt in die statistische Analyse eingeschlossen werden. Die Bewohner*innen hatten ein durchschnittlich höheres Alter (ca. 85 Jahre) als die Mitarbeiter*innen (ca. 44 Jahre). Die Mitarbeiter*innen hatten im Vergleich zu den Bewohner*innen immer wieder Störungen des zirkadianen Rhythmus aufgrund der verrichteten Schichtarbeit. Darüber hinaus war in der Spät- oder Nachtschicht der Blaulichtanteil als auch die Beleuchtungsstärke in den Seniorenzentren bereits deutlich reduziert. Zusätzlich arbeiteten die Mitarbeitenden in den Seniorenzentren, lebten aber außerhalb der

Studienbeleuchtung, was wiederum zur Folge hatte, dass sie der Studienbeleuchtung kürzer ausgesetzt waren. Allerdings muss auch bedacht werden, dass sie an freien Tagen, oder auch in der Zeit vor der Spät- oder Nachtschicht und nach der Frühschicht ggf. mehr Zeit im Freien verbringen konnten und somit wiederum mehr natürliches Blaulicht wahrnehmen. Dies stellt einen weiteren unvorhersagbaren Faktor des Studiendesigns dar.

Wie beispielsweise von Juda und Kolleg*innen (Juda et al., 2020) vorgeschlagen fand die NiviL-Studie in den Wintermonaten, statt. Während dieser verbringen Menschen mehr Zeit in Räumlichkeiten (Cole et al., 1995), wodurch die Überlegung entstand, dass die Proband*innen der Studienbeleuchtung dann länger ausgesetzt sind.

4.3 Melatonin

4.3.1 Methodische Aspekte der Melatoninmessungen

Die Speichelabnahme für die Melatoninmessungen wurden an einem Termin pro Visite um 20, 21, 22 und 23 Uhr vorgenommen, da Melatonin gegen 21 Uhr beginnt anzusteigen (Claustrat et al., 2005). Der Anstieg des Melatonins stellt eine gute Möglichkeit dar, den zirkadianen Rhythmus eines Menschen zu messen (Lewy and Sack, 1989). Melatonin steigt im Verlauf der Nacht weiter an, das Maximum wird zwischen 1 Uhr und 4 Uhr erreicht (Scholtens et al., 2016, Arendt, 1994). Der nächtliche Anstieg des Melatonins steht in engem Zusammenhang mit einer erhöhten Schläfrigkeit (Dijk and Cajochen, 1997) und das Melatoninprofil definiert die biologische Nacht (Wehr et al., 2001a). Bei Berechnung des Deltas zwischen dem Melatoninwert um 23 Uhr und um 20 Uhr zeigen sich in beiden Studienarmen durchgängig positive Werte, was den oben beschriebenen Anstieg zwischen 20 und 23 Uhr belegt. Die Messzeitpunkte waren also gut gewählt, um diesen zu erfassen.

Zunächst lässt sich die Gewinnungsmethode diskutieren. Gängige Körperflüssigkeiten, um Melatonin zu messen, sind neben dem Speichel zum einen der Urin und das Plasma. Im Urin wird der Metabolit 6-Sulfatoxymelatonin gemessen. Es handelt sich hierbei um die akkumulierte Menge dieses während eines bestimmten Zeitraums, also beispielsweise über die Nacht (Mahlberg et al., 2006). Diese

ist wiederum vergleichbar mit der im selben Zeitraum gemessenen Gesamtmenge von Melatonin im Plasma (Amaral and Cipolla-Neto, 2018).

Zum anderen kann Melatonin im Plasma gemessen werden. Hierzu muss entweder eine Venenpunktion erfolgen oder es wird, bei mehreren aufeinander folgenden Messungen wie in der NiviL-Studie, eine periphere Venenverweilkanüle gelegt. Beide Abnahmemethoden stellen invasivere Maßnahmen dar und erfordern eine größere Expertise der Anwendenden (Benloucif et al., 2008b).

Es wurde die Messung der Melatoninwerte im Speichel genutzt. Vorteile sind hier im Vergleich zum Urin, dass eine kontinuierliche Messung gewährleistet sowie kurzfristige Änderungen der Konzentrationen detektiert werden konnten (Kennaway, 2020). Diese sollte, um den Anstieg der Melatoninwerte bestimmen zu können, idealerweise alle 10-60 Minuten erfolgen (Crowley et al., 2016). In der NiviL-Studie wurde sich für einen stündlichen Abstand zwischen den Messungen entschieden, da so Schlaf zwischen den Messungen möglich war. Ein Vorteil gegenüber dem Plasma ist die einfache Anwendung ohne erforderliche Fachkenntnisse. Die Mitarbeiter*innen waren am Abend der Probenabnahme oft zuhause. Diese Gruppe wäre bei der Messung im Plasma, aufgrund der Notwendigkeit einer abnehmenden Person, komplett ausgeschlossen worden.

Ein Nachteil der Speichelgewinnung gegenüber der Gewinnung von Plasma über eine periphere Venenverweilkanüle ist die Unterbrechung des Nachtschlafs.

Es wird angenommen, dass die Melatoninkonzentration im Speichel, diese im Plasma widerspiegelt (Kennaway and Voultzios, 1998). Die Melatoninkonzentration im Plasma des Menschen ist dreimal höher als die im Speichel (Voultzios et al., 1997, Vakkuri, 1985). Es ist zusätzlich bekannt, dass es zu einem Abfall der Melatoninwerte mit fortschreitendem Alter kommt (Scholtens et al., 2016, Zhao et al., 2002), was unsere Ergebnisse ebenfalls widerspiegeln (siehe Kapitel 4.3.2). Im deskriptiven Vergleich der Rollen an der Baseline (Visite 5) zeigt sich ein signifikant erhöhter Melatoninanstieg (23-20 Uhr) der Mitarbeiter*innen im Vergleich zu den Bewohner*innen ($p=0,031$) und viele Bewohner*innen wiesen Messwerte auf, welche unterhalb der Nachweisgrenze lagen. Es hätte also eventuell durch die Messung der Melatoninwerte im Plasma eine genauere Messung, gerade im unteren Standardkurvenbereich, erfolgen können. Messungen im

unteren Standardkurvenbereich sind häufiger erschwert, allerdings nicht nur bei Melatoninmessungen im Speichel (Kozaki et al., 2011).

Zusätzlich kann es zu einer Beeinträchtigung der Lichtdurchlässigkeit, aufgrund physischer Veränderungen mit zunehmendem Alter kommen, v.a. im blauen Spektrum der Linse (Kessel et al., 2010). Auch wenn sich in der deskriptiven Statistik ein signifikanter Unterschied der Melatoninwerte für die Variable „Rolle“ zeigte, hatte sie im finalen LMM für Melatonin keinen Einfluss auf die Melatoninwerte, sodass diese Beeinträchtigung vernachlässigbar zu sein scheint.

Es wurden nur bei Proband*innen Blut- oder Speichelproben entnommen, welche einwilligungsfähig waren, was ein starkes kognitives Defizit ausschloss. Diese Gruppe könnte allerdings gerade von einer angepassten Beleuchtung profitieren (Münch et al., 2017, Figueiro et al., 2014). Die Ergebnisse einer Feldstudie - ähnlich der NivIL-Studie - welche auch kognitiv beeinträchtigte Personen einschließt, wären sicherlich interessant, um diesen Aspekt mit abzudecken.

Es kann bei dem verwendeten ELISA zu Interferenzen durch Verunreinigungen oder zu hoher Viskosität der Probe gekommen sein. Bei einigen Proben fielen visuell deutliche Verunreinigungen, beispielsweise durch Blutbeimengungen, auf. Diese können beispielsweise auf Zahnfleischbluten der Bewohner*innen aufgrund des Tragens einer Zahnprothese oder eines Gebisses zurückzuführen sein. Die Proband*innen wurden mündlich gebeten, eine halbe Stunde vor Probenabnahme keine Nahrung oder Flüssigkeit mehr zu sich zu nehmen, um einen Verdünnungseffekt als auch eine Verunreinigung zu vermeiden. Dies wurde allerdings nicht immer eingehalten und auch nicht dokumentiert.

Auch zeigen frühere Studien, dass Frauen durchschnittlich höhere Melatoninwerte aufweisen als Männer (Touitou et al., 1985, Gunn et al., 2016, Cain et al., 2010). Bei Frauen ist die Melatoninsuppression durch helles Licht ebenfalls ausgeprägter als bei Männern (Monteleone et al., 1995). Die Variable „Geschlecht“ zeigte im LMM der vorliegenden Arbeit jedoch keinen Einfluss auf die Melatoninwerte ($p=0,148$).

4.3.2 Diskussion der Ergebnisse – Auswirkungen der Studienbeleuchtung auf die Melatoninkonzentration

Die getestete Hypothese war, dass die spektralmodifizierte Beleuchtung mit morgendlich erhöhtem Blaulichtanteil im Vergleich zum Abend die Melatoninsynthese in der Nacht erhöht. Licht ist einer der wichtigsten Zeitgeber des zirkadianen Rhythmus und supprimiert die Melatoninsynthese (Lewy et al., 1980). Es ist bekannt, dass von den Lichtspektren blau am wirksamsten ist, Melatonin zu unterdrücken und eine Phasenverschiebung zu erreichen (Brainard et al., 2001, West et al., 2011), ebenfalls unterdrückt eine hohe Lichtintensität die Melatoninproduktion (Wirz-Justice et al., 2004). Eine vermehrte Exposition gegenüber natürlichem Licht kann zur Folge haben, dass die Folgen der Störung des zirkadianen Rhythmus verringert werden (Wright et al., 2013).

Im LMM für Melatonin zeigt sich über die Visiten kein Unterschied der Studienarme in Bezug auf den Anstieg der Melatoninwerte (Melatonin Delta 23-20 Uhr). Die einzige unabhängige Variable, welche einen positiven Einfluss auf den Anstieg der Melatoninwerte hatte, war der Melatoninwert um 20 Uhr ($p < 0,002$, Schätzer 0,639, CI 95 % (0,232-1,046)). Dies lässt sich am ehesten durch die Physiologie des Melatoninanstiegs erklären. Je höher der Ausgangswert, desto höher scheint auch der Anstieg zu sein.

Es ist bekannt, dass die Synthese von Melatonin durch Umgebungslicht (>2500 Lux) und kurzwelliges blaues Licht (460-480 nm) gehemmt wird (Wright and Lack, 2001, Thapan et al., 2001). Lichtexposition am Abend beziehungsweise während der „Dunkelperiode“ führt zu einer Melatoninsuppression (Wright and Lack, 2001, Arendt, 1994) als auch zu Unregelmäßigkeiten beim Einschlafen (Wallace et al., 2024) und folgender Phasenverschiebung von Melatonin (Griefahn et al., 2006). Die Melatoninwerte sollte daher bei Lichtintensitäten unter 30 Lux, besser unter 10 Lux gemessen werden, da bei höheren Lichtintensitäten eine signifikante Melatoninsuppression oder Phasenverzögerung auftritt (Phillips et al., 2019, Wirz-Justice et al., 2004). Gleichzeitig verzögert die abendliche Exposition gegenüber eines (LED-)Bildschirms den abendlichen Anstieg des Melatonins (Cajochen et al., 2011). Es zeigten sich diesbezüglich mehrere Fehlerquellen: Während der Probenentnahmen wurden die Abnehmenden oft von den Bewohner*innen

erwartet, sie blieben also während der Probeentnahmezeiten wach. Schließen die Proband*innen bereits wurde der Nachtschlaf, wie oben beschrieben, durch die Probenentnahme gestört. Diese mögliche Änderung des Schlafrhythmus kann den Beginn der Melatoninsynthese und -freisetzung verzögern und so aufgrund der Messzeiten nicht ausreichend abgebildet werden (Sletten et al., 2010, Tsfasman et al., 2013). Oft waren auch die Nachttischlampen eingeschaltet oder es wurde Fernsehen geschaut, was üblicherweise eine Lichtintensität >30 Lux erzeugt. Die Nachttischlampen oder ihre Leuchtmittel wurden nicht ausgetauscht, somit konnte auch keine Information über die genaue Beleuchtungsstärke, Wellenlänge oder Lichtintensität gewonnen werden. Ebenfalls erfolgte keine Dokumentation, wie lange die Lampen oder der Fernseher in Benutzung waren. Da die Mitarbeitenden die Speichelproben selbst entnahmen, ist hier keine Beobachtung des Verhaltens während der Abnahmetage beziehungsweise -abende zu berichten. In weiteren Studien könnten die Proband*innen erneut Informationsveranstaltungen erhalten, in welchen die Wichtigkeit der geringen Beleuchtung am Abend hervorgehoben wird und auch nochmals auf den Verzicht von Nahrungs- oder Flüssigkeitszufuhr 30 Minuten vor Abnahme hinzuweisen. Es könnte zusätzlich die Nachttischbeleuchtung, beispielsweise durch Leuchtmittel ohne Wellenlängen im Blaulichtbereich oder eine definierte Lichtintensität, ausgetauscht werden.

Das Design der Feldstudie war darauf ausgelegt, dass die Lampen immer aktiv ein- und ausgeschaltet werden konnten. Zusätzlich zum abendlichen Lichteinfall berichteten die Mitarbeiter*innen, dass die Studienbeleuchtung tagsüber wenig eingeschaltet war und es so zu geringerer Exposition der Studienbeleuchtung kam. Dies führt dazu, dass die Studienarme sich tagsüber deutlich weniger unterscheiden als im Studiendesign vorgesehen.

Eine weitere Fehlerquelle stellt die zu geringe Menge produzierten beziehungsweise gewonnenen Speichels dar. Die Menge vieler gewonnener Proben, v.a. der Bewohner*innen, war weniger als 100 µg und somit zu wenig, um mit dem verwendeten Assay eine Konzentrationsbestimmung durchzuführen. Dies führte zu einer deutlichen Reduktion der Stichgruppengröße. Wie in „3.1.2.2 Fehlende Werte Subpopulation Melatonin“ beschrieben, zeigte sich erfreulicherweise kein

signifikanter Unterschied der Population zwischen erhobener und fehlender Werten. Die verringerte Speichelproduktion mit zunehmenden Alter ist kongruent mit Ergebnissen einer Studie von Smith und Kolleg*innen aus dem Jahr 2013 (Smith et al., 2013).

Generell zeigten sich sehr niedrige Messwerte, die zum Teil unter die Sensitivitätsgrenze des verwendeten Assays fielen. Wie bereits in „**2.2.6.4 Melatonin**“ erklärt, mussten einige der Werte auf die Sensitivitätsgrenze des Assays von 0,3 pg/ml angehoben werden. Der Melatoninanstieg der Mitarbeiter*innen gegenüber der Bewohner*innen zeigte sich in der deskriptiven Statistik an der Baseline deutlich größer (Median (25-75 % Perzentile): Bewohner*innen 0,711 (-0,14-2,33), Mitarbeiter*innen 2,832 (0,33-7,16), $p=0,031$). Dies ist kongruent mit vielen vorherigen Studien, welche zeigten, dass die Melatonin-Spitzenkonzentrationen und die -Synthese im Alter abnehmen (Zhao et al., 2002, Karasek and Reiter, 2002, Skene et al., 1990). Einen weiteren Grund für erniedrigte Melatoninspiegel stellen psychiatrische Erkrankungen dar, als Beispiel sei die Depression (Brown et al., 1985, Srinivasan et al., 2006, Scholtens et al., 2016) genannt. Auch diese häufen sich zum einen bei älteren Menschen (Flood and Buckwalter, 2009), als auch im Winter (Raza et al., 2024, Strakosch et al., 2024). Die SAD („Winterdepression“), kann beispielsweise zu verändertem Melatoninspiegel führen (Wehr et al., 2001b). Für weitere Arbeiten könnten die psychiatrischen Erkrankungen in eine statistische Auswertung mit einfließen um diese als Störvariable auszuschließen. Einen weiteren Einfluss auf die Melatoninwerte haben diverse Medikamente. Zum Beispiel unterdrücken Betablocker den endogenen Melatoninspiegel in der Nacht, was wiederum zu Schlafstörungen führen kann (Van Den Heuvel et al., 1997, Cajochen et al., 1998). Auch nicht steroidale Antirheumatika wie Ibuprofen (Murphy et al., 1996, Surrall et al., 1987), aber auch Benzodiazepine wie Diazepam (Monteleone et al., 1989) oder Fluoxetin, ein Wirkstoff, der bei Depressionen angewandt wird (Childs et al., 1995), supprimieren Melatonin. Gerade ältere Menschen nehmen oft mehrere Medikamente ein (Hales et al., 2019). Daher wurde die Einnahme im zweiten Winter der NivIL-Studie dokumentiert. Es könnte in weiteren Auswertungen untersucht werden, inwiefern die Melatoninspiegel mit den eingenommenen Medikamenten korrelieren. Alkohol (Röjdmarm et al., 1993,

Ekman et al., 1993) und Koffein (Wright et al., 1997) reduzieren ebenfalls die nächtliche Melatoninausschüttung. Der Genuss von Alkohol oder Nikotin wurde weder dokumentiert noch wurden, auch aufgrund des Designs als Feldstudie, die Proband*innen gebeten während des Studienzeitraums auf Alkohol oder Koffein zu verzichten. Dies wären zusätzliche Parameter, welche in weiteren Studien erhoben werden könnten.

Karami und Kolleg*innen führten 2016 eine Studie durch, bei der sie ebenfalls Bewohnende von Pflegeheimen (n=19, Mittelwert $80 \pm 11,27$ Jahre) über sechs Wochen täglich einer Intervention unterzogen. Die Bewohnenden hatten, wie in der vorliegenden Population, keine kognitive Störung. Die Intervention war definiert als Tageslicht im Sommer. Sie setzen hierbei deutlich höhere Lichtintensitäten von größer 20.000 lx (vertikale Flächen) und 50.000 lx (horizontale Flächen) fest. Da die NiviL-Studie durch die spektralmodifizierte Beleuchtung den natürlichen Tageslichtverlauf versucht abzubilden, eignet sich die Studie von Karami und Kolleg*innen als Vergleich. Die Proband*innen wurden jeden Tag am Morgen und am Nachmittag für je 30 Minuten dem Tageslicht ausgesetzt. Der Melatoninspiegel wurde um 7 und 20 Uhr bestimmt. Nach der Intervention zeigte sich der morgendliche mittlere Melatoninspiegel signifikant erhöht, der abendliche allerdings nicht ($p=0,081$). Die Studie verwendete eine deutlich höhere Beleuchtungsstärke und die Anwendung war auf zwei Zeitpunkte à 30 Minuten begrenzt. Aufgrund der Verwendung des Sonnenlichts wird allerdings eine ähnliche spektrale Verteilung wie in der NiviL-Studie erreicht. Auch in dieser Studie zeigt sich keine signifikante Änderung des Melatoninwerts am Abend trotz der Sonnenlichtintervention am Morgen (Karami et al., 2016). Dies könnte auf die geringe Dauer der Lichteinwirkung zurückzuführen sein, welche die NiviL-Studie versuchte zu verlängern. Die Beleuchtungsintensität ist hier deutlich größer als in der NiviL-Studie, der Blaulichtanteil wiederum ähnelt dem der NiviL-Studie.

Eine von Sander und Kolleg*innen im Jahr 2015 durchgeführte Studie richtete sich ebenfalls an gesunde, ältere Menschen (n=29, Durchschnittsalter 69,7 Jahre), welche allerdings noch zuhause wohnten. Es wurde ein randomisiertes Crossover-Design angewandt: Die Probandinnen wurde entweder blauangereichertem (Wellenlängenmaximum bei 450 nm) oder blauunterdrücktem Licht

(Wellenlängenmaximum bei 625 nm) über jeweils 3 Wochen, nach einwöchiger Pause der anderen Bedingung, im häuslichen Umfeld ausgesetzt. Die Beleuchtungsstärke wurde ebenfalls im Tagesverlauf reduziert (280 Lux am Vormittag, 100 Lux am Nachmittag). Melatonin wurde durch Speichelproben gesammelt. Es wurde kein signifikanter Unterschied im Melatoninspiegel zwischen den beiden Lichtverhältnissen festgestellt. Es gab große Unterschiede in der Melatoninkonzentration zwischen den Teilnehmer*innen. Einige hatten Konzentrationen unter 2 pg/ml ohne nachweisbaren nächtlichen Anstieg (Sander et al., 2015). Dies ist vergleichbar mit den Ergebnissen der NivIL-Studie. Es zeigten sich auch hier große interindividuelle Unterschiede von nicht messbaren Werten <0,3 pg/ml bis 47,89 pg/ml. Dies deckt sich mit weiteren Arbeiten, in welchen generell eine große interindividuelle Variabilität des Melatoninspiegels gezeigt wurde (Morera-Fumero et al., 2013).

Weiter zu diskutieren ist die geringe Größe der Studienpopulation sowohl bei Sander et al., Karami et al., als auch der vorliegenden Arbeit (Sander et al., 2015, Karami et al., 2016). Eine geringe Studienpopulation erschwert die explorative Datenanalyse.

Friedman und Kolleg*innen untersuchten 2012 inwiefern eine tägliche, morgendliche, 30-minütigen Intervention mittels hellen weißen Lichts (4200 Lux) den Schlaf von Proband*innen mit kognitiven Einschränkungen verbessern kann. Es zeigte sich keine Besserung des Schlafs. Sie stellten die Überlegung an, dass eine individuell angepasste Lichttherapie vonnöten ist oder eine Verbesserung des Schlafes nur bei Proband*innen mit spezifischen zirkadianen Störungen mittels Lichttherapie möglich sein könnte (Friedman et al., 2012). Da Melatonin die Schlafhomöostase steuert könnte diese Überlegung auf die Melatoninspiegel übertragen werden (Wehr et al., 2001a), es bedarf allerdings diesbezüglich weiterer Forschung.

Zwischen Alter und Parodontalerkrankungen wurde eine signifikante positive Korrelation gefunden (Tadjoedin et al., 2017). Wie Mhaske und Kolleg*innen feststellten bedingen sich ein niedriger Melatoninspiegel und chronische Erkrankungen des Mundraums wie beispielsweise Parodontitis (Mhaske et al., 2010). Personen mit Parodontalerkrankungen wie Gingivitis und Parodontitis weisen einen

niedrigeren Melatoninspiegel im Speichel als Personen mit gesundem Zahnhalteapparat auf (Franco and Bollero, 2020, Saeralaathan et al., 2021, Rathi et al., 2022). Der bereits reduzierte Melatoninspiegel von älteren Menschen kann also zusätzlich durch chronische Entzündungen (als Beispiel sei hier auch das Tragen eines Gebisses genannt (Balaji et al., 2015)) reduziert werden.

Die Vergleichbarkeit der bisher durchgeführten Studien ist zum Teil sehr eingeschränkt: Zum einen werden, wie bereits beschrieben, verschiedene Dauern sowie Zeitpunkte der Beleuchtung verwendet. In der Therapie der SAD ist beispielsweise eine Dauer von 30 Minuten als wirksam beschrieben (Chopra et al., 2023, Pjrek et al., 2020, Lewy et al., 1998, Ravindran et al., 2016) und so orientieren sich viele Studien an deutlich geringeren Beleuchtungsdauern (Do et al., 2022, Friedman et al., 2012, Karami et al., 2016).

Zum anderen unterscheiden sich die angewandten Leuchtmittel in der Lichtintensität und Wellenlänge. Die Studie von Riemersma-van der Lek verwendete beispielsweise eine Beleuchtungsstärke von 1000 Lux zwischen 9 und 18 Uhr, legte allerdings kein Augenmerk auf die Wellenlänge, um ein optimales Ansprechen der ipRGCs zu erreichen (Riemersma-van der Lek et al., 2008). Die NivIL-Studie hingegen änderte die Beleuchtungsstärke über den Tag: 1500 lx am Morgen wurden auf 480 lx am Abend reduziert, zusätzlich zur spektralmodulierten Beleuchtung. Ebenfalls erfolgten bei Riemersma-van der Lek und Kolleg*innen eine zusätzliche Melatoningabe am Abend, auf welche aufgrund der beschriebenen negativen Auswirkungen verzichtet wurde (Riemersma-van der Lek et al., 2008). Aufgrund der eben genannten Unterschiede könnte jedoch eine Melatoningabe in weiteren Studien mit spektralmodifizierter Beleuchtung erwogen werden.

Zusammenfassend war Melatonin im vorliegenden Studiendesign kein Biomarker, welcher zuverlässig die Wirkung der spektralmodifizierten Beleuchtung widerspiegelt.

In aktuellen Studien zeigen sich Hinweise darauf, dass das Uhrgen PER3 bei älteren Menschen einen Einfluss auf den Verlauf der Melatoninwerte, den Tag-Nacht-Rhythmus, als auch den Schlaf hat (Viola et al., 2012a). Bei Personen mit dem PER3^{5/5}-Genotyp unterdrückt blau angereichertes Licht die Melatoninproduktion und steigert die Wachheit im Vergleich zu Personen mit dem PER3^{4/4}-

Genotyp signifikant stärker (Chellappa et al., 2012). Daher wurden der D-MEQ als auch der Genotyp PER3 bestimmt, um zu überprüfen, ob diese einen Einfluss auf die Melatoninwerte haben.

Weder der D-MEQ-Chronotyp noch der PER3-Genotyp hatten einen Einfluss auf den Anstieg der Melatoninwerte (LMM p jeweils $>0,005$). Der PER3^{5/5}-Genotyp war in der vorliegenden Arbeit nur fünfmal (7,4 %) vertreten, sodass man sehr wahrscheinlich keinen Effekt dieses feststellen kann.

Menschen, die durch den D-MEQ als Morgentyp kategorisiert werden, tendieren dazu fünf Wiederholungen im PER3-Gen zu haben (Archer et al., 2003). In der vorliegenden Arbeit konnte kein Zusammenhang zwischen dem D-MEQ und dem PER3-Genotyp hergestellt werden. Dies könnte an der geringen Stichprobengröße liegen. Bei der durch Archer und Kolleg*innen durchgeführten Studie wurden Menschen mit extremen Präferenzen im MEQ ausgewählt und anschließend die Genotypen bestimmt (Archer et al., 2003). Auch bei den Studien, die einen Zusammenhang des PER3-Genotyps mit dem Verlauf der Melatoninwerte und dem Ansprechen auf blau angereichertes Licht fanden, wurden die Proband*innen im Vorhinein nach Genotyp ausgewählt (Viola et al., 2012a, Chellappa et al., 2012). Dies war bei der vorliegenden Arbeit aufgrund des Studiendesigns nicht möglich und auch nicht das vorrangige Ziel.

4.4 Cortisol

Es zeigte sich in der Auswertung der Cortisolwerte im Haar kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen DYN und LAU. Ebenfalls zeigten die Visiten sowie die weiteren eingeschlossenen unabhängigen Variablen keinen Einfluss auf die Cortisolwerte im Haar. In der deskriptiven Statistik zeigte sich ein Anstieg der Cortisolwerte über die Visiten, welcher im LMM nicht bestätigt wurde. Es kam im Vergleich zur Gesamtpopulation zu einer kleineren Stichprobe ($n=43$). Einige Proband*innen lehnten spezifisch diese Probenentnahme aufgrund der Gewinnungsmethode, z.B. aus kosmetischen Gründen, ab. Andere konnten aufgrund von Haarausfall oder Haarschnitt keine Probe abgeben, da eine mindestens 4 cm lange Haarsträhne abgeschnitten werden musste. Dies führte dazu, dass nur ein männlicher Proband eingeschlossen wurde. Es kommt also zu einer

geschlechtsspezifischen Verzerrung aufgrund ungleicher Verteilung. Aktuell deuten einige Studien daraufhin, dass Frauen einen niedrigeren Cortisolspiegel aufweisen als Männer (Staufenbiel et al., 2015, Manenschijn et al., 2013, Lanfear et al., 2020). Eine ausgeglichene Stichprobe hätte diese Verzerrung also vermindern können, war aber aufgrund der vorbestehenden Studienpopulation nicht möglich.

Neben den Haaren kann Cortisol in anderen Körperflüssigkeiten bestimmt werden. Serum oder Plasma eignen sich besonders für kurzfristige Änderungen und Messungen des Tagesverlaufs des Cortisols, sie stellen Momentaufnahmen der Cortisolspiegel dar (Turpeinen and Hämäläinen, 2013). Diese haben den Nachteil, dass sie wiederum invasive Methoden darstellen und Blutentnahme/n erfordern. Meist wird eine (früh)morgendliche Cortisolabnahme durchgeführt, um den Cortisolpeak abzubilden (siehe „1.2.1 Überblick über die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse sowie Cortisolwerte im Tagesverlauf“).

Auch kann Cortisol im Speichel gemessen werden. Diese Methode bildet ebenfalls eine Momentaufnahme des Cortisolspiegels ab. Sie bietet den Vorteil der nicht-invasiven Abnahmetechnik, weshalb sie im nicht-klinischen Setting oft bevorzugt wird (Inder et al., 2012). Die geringe Menge an gewonnenem Speichel in der vorliegenden Arbeit, wie bereits bei der Melatoninbestimmung gesehen (siehe „4.3.2 Diskussion der Ergebnisse – Auswirkungen der Studienbeleuchtung auf die Melatoninkonzentration“), stellt einen großen Nachteil dar.

Das oben genannte Geschlechterungleichgewicht hätte jedoch durch Bestimmung in Plasma Serum oder Speichel vermeiden werden können.

Die Cortisolanalyse aus den Haaren kann den chronischen Cortisolspiegel über mehrere Wochen abbilden. Da Cortisol durch viele exogene Stimuli wie beispielsweise körperliche Aktivität oder psychische Belastung kurzfristig beeinflusst wird (Kirschbaum, 1991, Follenius et al., 1992), wurde, um die langfristigen Auswirkungen der Studienbeleuchtung auf den Cortisolspiegel abzubilden, Cortisol aus den Haaren bestimmt. Allerdings werden auch Erkrankungen wie Depressionen (Dettenborn et al., 2012), Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Manenschijn et al., 2013) sowie Adipositas (Wester et al., 2014) mit langfristig erhöhten Cortisolwerten und somit auch in Messungen, welche aus den Haaren erfolgen, in

Verbindung gebracht (Feeney et al., 2020). Auch verschiedene Medikamente beeinflussen den Cortisolspiegel (Masharani et al., 2005, Granger et al., 2009). Die Medikamenteneinnahme oder Erkrankungen der Proband*innen wurden ebenfalls nicht mit in die statistische Auswertung einbezogen, können jedoch ebenfalls nicht einberechnete Störvariablen darstellen.

Die Haarcortisolanalyse bietet viele Vorteile wie die nicht-invasive und einfache Probenentnahme, erfordert allerdings auch die Berücksichtigung verschiedener Einflussfaktoren wie Haarbehandlungen, Wachstumsrate der Haare und äußere Verunreinigungen, um präzise Ergebnisse zu gewährleisten: häufiges Haarewaschen und Bleichen der Haare gehen beispielsweise mit erniedrigten Cortisolwerten einher (Staufenbiel et al., 2015, Manenschijn et al., 2011) und auch die Haarfarbe hat einen Einfluss auf die Werte (Lanfear et al., 2020, Binz et al., 2018). Dies sind Faktoren, welche nicht erfasst wurden, allerdings Auswirkungen auf die Cortisolwerte haben können.

Zudem zeigt sich auch bei den Cortisolwerten ein saisonaler Einfluss, so scheinen die Cortisolspiegel im Frühling und Sommer erhöht zu sein (Staufenbiel et al., 2015). Ein anderer Zeitpunkt der Studie hätte sinnvoll sein können, widerspricht aber dem Design der NivL-Studie, welche ein längeres Nutzen der Studienbeleuchtung durch die Wahl des Winters erhöhen wollte (siehe „4.3.1 Methodische Aspekte der Melatoninmessungen“).

Auch wenn die Bewohner*innen und die Mitarbeiter*innen einen signifikanten Altersunterschied aufweisen, konnte kein Einfluss der Rolle auf den Cortisolwert gefunden werden. Im Gruppenvergleich zeigten die Bewohner*innen einen Trend zu leicht erhöhten Werten, jedoch ohne statistische Signifikanz ($p=0,473$). Höhere Cortisolwerte in den Haaren scheinen einen negativen Einfluss auf das Gedächtnis und die kognitive Funktion von älteren Menschen zu haben (Feeney et al., 2020) und mehrere Studien konnten nachweisen, dass ein höheres Alter mit höheren Cortisolwerten einhergeht (Kirschbaum, 1991, Staufenbiel et al., 2015). Erhöhte Cortisolwerte der Bewohner*innen konnten in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden.

Der PER3-Genotyp sowie der mittels D-MEQ bestimmte Chronotyp wurden in die statistische Auswertung eingeschlossen um intrinsische Faktoren, welche den

Einfluss der spektralmodifizierten Beleuchtung auf die Cortisolspiegel beeinflussen können, zu identifizieren. Bei Morgen- im Vergleich zu Abendtypen ist eine durchschnittlich höhere Cortisolkonzentration, als auch ein früherer Beginn des Cortisolanstiegs zu verzeichnen (Bailey and Heitkemper, 1991, Bailey and Heitkemper, 2001). Weder der PER3-Genotyp noch der D-MEQ-Chronotyp zeigten einen Einfluss auf den Cortisolwert. Dies könnte zum einen an der bereits beschriebenen, ungleichen Verteilung der Chronotypen als auch an der Bestimmung der Werte über mehrere Monate, im Vergleich zur stündlichen Abnahme, gelegen haben. Zusätzlich wurde eine Vorauswahl der Chronotypen in den zitierten Studien durchgeführt, was wie bereits in **„4.3.2 Diskussion der Ergebnisse – Auswirkungen der Studienbeleuchtung auf die Melatoninkonzentration“** beschrieben, in der NivIL-Studie nicht vorgesehen und auch nicht das vorrangige Ziel war. Viola und Kolleg*innen konnten keinen Einfluss des PER3-Genotypens auf den zirkadianen Rhythmus von Cortisol zeigen (Viola et al., 2007), wohingegen Archer und Kolleg*innen einen Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt des Cortisolspitzenwerts und dem PER3^{5/5} VNTR (Archer et al., 2008) und Wirth und Kolleg*innen höhere Cortisolwerte bei Proband*innen mit dem PER3^{5/5/4/5} VNTR (Wirth et al., 2013) feststellen konnten. Weitere Forschung des Einflusses des PER3-Genotyps auf die Cortisolwerte sind erforderlich, um diesen Zusammenhang zu verstehen.

Jung und Kolleg*innen führten 2010 eine Studie durch, in der sie Proband*innen in unterschiedlichen zirkadianen Phasen 10.000 lx für circa sieben Stunden, während natürlich hoher Cortisolwerte (während der zirkadianen Auf- oder Abstiegsphase) aussetzen. Zudem wurde eine Schlafphase von acht Stunden festgelegt. Die Kontrollbedingung stellte gedimmtes Licht mit < 3 lx dar. Die Ergebnisse zeigen, dass die Lichtexposition, während eines natürlichen hohen Cortisolspiegels, diesen senkte (Jung et al., 2010). Die Ergebnisse deuten also darauf hin, dass helles Licht den Cortisolspiegel in bestimmten Phasen senken kann. Diese Studie zielte nicht auf einen erhöhten Blaulichtanteil ab, bei der NivIL-Studie war zudem die Beleuchtungsstärke deutlich reduziert. Zum anderen wurden in der vorliegenden Studie aufgrund des Designs als Feldstudie die Schlafphasen weder reglementiert noch beeinflusst. Weitere Studien berichten von einem Anstieg der

Cortisollevel durch Lichteinwirkung am Morgen (Leproult et al., 2001, Jung et al., 2010, Scheer and Buijs, 1999) aber auch von keiner Änderung des Cortisolspiegels (Leproult et al., 1997a) oder eine Suppression dieses nach Lichtexposition am Morgen, jedoch nicht am Abend (Beck-Friis et al., 1985a). Diese Studien unterscheiden sich deutlich in der Beleuchtungsstärke und beziehen keine spezifischen Wellenlängen mit ein. Gleichzeitig zeichnen sie kurzfristige Änderungen der Cortisolspiegel auf. Die Inkonsistenzen dieser Ergebnisse können auf Unterschiede in der Lichtintensität, Dauer und zirkadianen Expositionsphase zurückzuführen sein. Die Ergebnisse von Jung und Kolleg*innen deuten darauf hin, dass helles Licht nicht zu einer schnellen Veränderung des Cortisolspiegels führt, sondern dessen Spitzenwerte senkt (Jung et al., 2010). Die NiviL-Studie versuchte daher die langfristige Änderung des Cortisolspiegels abzubilden.

Zusammenfassend scheint Cortisol kein guter Biomarker zu sein, um die Wirkung der verwendeten Beleuchtung abbilden zu können, auch wenn Licht als der Zeitgeber des Tag-Nacht-Rhythmus gilt sowie Schlaf und der Cortisolspiegel eng zusammenhängen: kürzere Schlafdauern oder Schlafentzug gehen mit erhöhten (Späth-Schwalbe et al., 1992, Von Treuer et al., 1996, Meerlo et al., 2008, Leproult et al., 1997a), ein verbesserter Schlaf-Wach-Rhythmus mit erniedrigten Cortisolspiegeln einher (Cohen Feit et al., 2023).

4.5 BDNF

Zwischen den beiden Studienarmen wurden keine signifikanten Unterschiede in den BDNF-Serumspiegeln festgestellt. Zudem zeigte sich kein Einfluss des Valin-Methionin-Polymorphismus. Es zeigt sich allerdings ein negativer Einfluss der Visiten auf die BDNF-Spiegel (LMM LAU*Visite 8: $p=0,049$, DYN*Visite 8: $p=0,007$).

BDNF gilt als ein neuronaler Plastizitätsmodulator, welcher bei der Bildung und Erhöhung der Plastizität von Neuronen eine wichtige Rolle spielt (Acheson et al., 1995, Patapoutian and Reichardt, 2001). Außerdem korreliert er negativ mit vielen Erkrankungen wie beispielsweise Depressionen (Giese et al., 2013) oder der Alzheimererkrankung (Peng et al., 2005). Höhere BDNF-Serumspiegel hingegen könnten das Risiko eine Demenz oder Alzheimerdemenz zu entwickeln

verringern beziehungsweise eine schützende Rolle spielen (Weinstein et al., 2014, Erickson et al., 2011).

Karpova und Kolleg*innen konnten im Tiermodell zeigen, dass die BDNF-mRNA und die BDNF-Proteinspiegel nach Lichtentzug in der Sehrinde von Ratten signifikant reduziert sind (Karpova et al., 2010). Gleichzeitig deuten Forschungsergebnisse von Molendijk und Kolleg*innen darauf hin, dass die Serum-BDNF-Konzentration positiv mit der Menge an Sonnenlicht korreliert (Molendijk et al., 2012). Diese Erkenntnisse rechtfertigen weitere Studien, welche den Einfluss von hellem Licht in auf den BDNF-Spiegel überprüfen, gerade in Hinblick auf Erkrankungen, welche mit dem BDNF-Spiegel korrelieren. Es konnte gezeigt werden, dass sowohl eine Erhöhung der Beleuchtung als auch blauangereichertes Licht bei Patient*innen mit der Alzheimer-Erkrankung sich unter anderem positiv auf das Schlafverhalten sowie die Kognition ausüben (Ancoli-Israel et al., 2003, Kim et al., 2021). Dies steht im Gegensatz zu den vorliegenden Ergebnissen, da das blauangereicherte Licht (Studienarm DYN) hier keinen Einfluss auf den BDNF-Spiegel hatte. Die Hypothese, dass die spektralmodifizierte Beleuchtung den BDNF-Spiegel positiv beeinflusst, muss also verworfen werden.

Weiter muss der negative Einfluss der Visiten auf den BDNF-Spiegel diskutiert werden. BDNF wird durch viele Faktoren beeinflusst. Eine Abnahme im nicht nüchternen Zustand, eine spätere Messung oder Alkoholkonsum senken den BDNF-Spiegel (Bus et al., 2011). Wie bereits in **„4.3.2 Diskussion der Ergebnisse – Auswirkungen der Studienbeleuchtung auf die Melatoninkonzentration“** besprochen, wurde in der NivIL-Studie der Alkoholkonsum nicht erfasst. Die Probenabnahme erfolgte zudem nicht nüchtern. Dies sind weitere Faktoren, welche den BDNF-Spiegel negativ beeinflusst haben können.

Allgemein deutet die Forschung darauf hin, dass eine negative Korrelation zwischen Alter und BDNF-Spiegel existiert (Lommatzsch et al., 2005, Siuda et al., 2017, Driscoll et al., 2012): Mit steigendem Alter sinkt BDNF-Spiegel (Erickson et al., 2010). Der Vergleich der Rollen in der vorliegenden Arbeit erbrachte keinen Unterschied der BDNF-Werte an der Baseline ($p=0,488$), ebenfalls hatte die Variable „Rolle“ im LMM keinen Einfluss auf die BDNF-Werte. Die untersuchte Studienpopulation weist eine hohe Spannweite des Alters auf (20-100 Jahre), was

die Werte und auch die beobachtete breite Wertestreuung weiter beeinflusst haben kann.

Zirkadiane Schwankungen haben einen Einfluss auf den BDNF-Spiegel. Es zeigt sich in mehreren Studien, dass die BDNF-Werte am Abend geringer sind als am Morgen (Tirassa et al., 2012, Begliuomini et al., 2008). Die Blutabnahmen der NiviL-Studie waren nicht auf konkrete Uhrzeiten festgelegt, die zirkadianen Schwankungen könnten so einen Einflussfaktor auf die BDNF-Spiegel darstellen. BDNF scheint außerdem saisonalen Schwankungen zu unterliegen: In den Frühlings- und Sommermonaten bei erhöhtem Sonnenlicht waren die BDNF-Spiegel in einer Studie von Molendijk und Kolleg*innen signifikant höher als in den Herbst- und Wintermonaten (Molendijk et al., 2012). Sie betonten, dass die saisonalen Schwankungen bei der Interpretation weiterer Ergebnisse zu berücksichtigen sind (Molendijk et al., 2012). Im Verlauf der NiviL-Studie, welche bewusst, um die Verwendung der Studienbeleuchtung zu erhöhen, in den Herbst- und Wintermonaten durchgeführt wurde, nahmen die BDNF-Werte ab (Deskriptiv: Median Visite 5 DYN 12,56 pg/ml, LAU 14,01 pg/ml, Median Visite 8 DYN 7,98 pg/ml, LAU 8,04 pg/ml), dies könnte zum Teil auf die Effekte der Saisonalität zurückzuführen sein.

Auch somatische Erkrankungen beeinflussen die BDNF-Spiegel. Der BDNF-Spiegel ist bei Erkrankungen wie Diabetes mellitus Typ II im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen niedriger (Krabbe et al., 2007).

Zudem hat die Schlafqualität einen Einfluss auf den BDNF-Spiegel. Geringere BDNF-Serum-Level gehen mit Schlaflosigkeit oder kürzeren Schlafphasen einhergehen (Giese et al., 2014, Fan et al., 2019, Sánchez-García et al., 2022). Gerade ältere Menschen in Pflegeheimen neigen zu Schlafstörungen (Ancoli-Israel et al., 1989, Mirmiran et al., 1992), was den BDNF-Abfall erklären könnte. Es wurde zudem ein Mediationsmodell aufgestellt, welches aussagt, dass Schlaf als Vermittler zwischen Stress und BDNF fungiert: Stress beeinflusst den Schlaf negativ, was den BDNF-Spiegel senkt (Giese et al., 2013). In der Analyse der Cortisol-Werte als Stresshormon zeigte sich keine signifikante Änderung über die Visiten, welche diese Überlegung mit den vorliegenden Werten in Zusammenhang hätte bringen können. Konträr dazu kann die Blaulichttherapie am Morgen

sowohl zu einer Verbesserung des Schlafes führen (Lee and Jung, 2023, Sergeeva et al., 2023), welcher dann wiederum zu einer Stressreduktion führen kann (Scott et al., 2021).

Der BDNF-Spiegel wird hingegen beispielsweise durch körperliche Aktivität erhöht (Laske et al., 2010, Vaynman et al., 2003, Neeper et al., 1995). Es konnte allerdings auch gezeigt werden, dass die Aktivität mit höherem Lebensalter und in Pflegeheimen abnimmt (Werth et al., 2002, Ancoli-Israel et al., 1997, Van Someren et al., 1994).

Mehrere Studien ergaben, dass bezüglich des Val⁶⁶Met-Polymorphismus, das Methionin-Allel unter anderem mit einem schlechteren episodischen Gedächtnis (Egan et al., 2003), kleinerem Volumen des Hippocampus (Bueller et al., 2006) als auch einem größeren Gedächtnisverlust assoziiert ist (Lim et al., 2021). Des Weiteren hat eine Studie von Colle und Kolleg*innen 2017 ergeben, dass dieser Polymorphismus einen Einfluss auf die BDNF-Spiegel nimmt: Proband*innen mit dem Met-Allel (Val⁶⁶Met und Met⁶⁶Met) zeigten niedrigere BDNF-Plasmaspiegel als Personen mit dem Val⁶⁶Val-Genotyp (Colle et al., 2017). Es wurde daher der Polymorphismus bestimmt, um intrinsische Faktoren zu identifizieren, die einen Einfluss auf die BDNF-Spiegel unter der spektralmodifizierten Beleuchtung haben könnten.

Es zeigte sich nur eine Person mit Met⁶⁶Met, diese wurden daher in den weiteren Analysen Val⁶⁶Met zugeordnet. Das Met-Allel war deutlich weniger vertreten (n=20, 29,4%) als der homozygote Genotyp für das Val-Allel (n=48, 70,6 %), was der Verteilung vorheriger Studien ähnelt (Colle et al., 2017). Die ungleiche Verteilung der Genotypen könnte jedoch zu einer statistischen Verzerrung führen, wodurch ein potenzieller Einfluss der Genotypen auf die abhängige Variable nur eingeschränkt beurteilt werden kann. Vorherige Studien trafen, um den Einfluss des SNPs zu untersuchen, eine Vorauswahl der Proband*innen, sodass eine gleichmäßige Verteilung der Genotypen oder eine ausreichende Anzahl an homozygoten Trägern des Met-Allels, zustande kam (Egan et al., 2003, Colle et al., 2017). Dies war in der NiviL-Studie aufgrund des Designs nicht möglich und auch nicht das vorrangige Ziel. Sollte der Einfluss der Genotypen weiter untersucht werden wollen, wäre dies eine Möglichkeit, die Effektstärke zu erhöhen.

Die Ergebnisse des LMM erbrachten, dass der Polymorphismus keinen Einfluss auf die BDNF-Spiegel hatte. Dies kann unter anderem daran liegen, dass eine ungleiche Verteilung der Genotypen vorliegt. Es ist uns aktuell keine Studie bekannt, die spezifisch den Einfluss des BDNF-Polymorphismus auf die BDNF-Spiegel unter Lichttherapie oder -einwirkung untersucht.

Zusammenfassend sanken die Werte der BDNF-Spiegel in beiden Studienarmen signifikant und der Studienarm hatte keinen Einfluss. Die Lichttherapie in Hinblick auf den Verlauf der BDNF-Werte im Serum ist kritisch zu betrachten. Gleichzeitig wurde die Studienbeleuchtung weniger als vorgesehen verwendet und es muss bedacht werden, dass BDNF von vielfältigen weiteren Faktoren beeinflusst wird. BDNF stellt sich nicht als geeigneter Marker dar, welcher in der vorliegenden Studie die Auswirkungen der nicht-visuellen Lichtwirkung abbildet.

4.6 Ausblick und praktische Konsequenzen

Zusammenfassend war das Ziel der NiviL-Studie durch eine spektralmodifizierte, dynamische Beleuchtung positive Effekte auf den BDNF-, Melatonin- sowie Cortisol-Spiegel zu erreichen, um weitere Empfehlungen des Einsatzes der Tageslichtlampen geben zu können und um Biomarker zu identifizieren, die Effekte der Beleuchtung abbilden. Keine der in „1.4 Zielsetzung der Arbeit“ genannten Haupthypothesen konnte bestätigt werden: Es konnte kein signifikanter Einfluss der Studienbeleuchtung auf Cortisol, Melatonin oder BDNF nachgewiesen werden. Auch weitere analysierte Einflussfaktoren wie der D-MEQ-Chronotyp, der PER3-VNTR oder der BDNF-SNP zeigten keinen Effekt auf die gemessenen Werte.

Das gewählte Studiendesign als Feldstudie hatte den Vorteil, die Anwendung der Beleuchtung unter Alltagsbedingungen zu untersuchen. Dennoch brachte es einige methodische Einschränkungen mit sich. Ein Hauptpunkt stellte sicher das freie Ausschalten der Beleuchtung dar. Hierdurch waren die Proband*innen einer geringeren Dauer ausgesetzt. Künftige Studien sollten auf eine festgelegte Beleuchtungsdauer achten. Des Weiteren sollten externe Einflussfaktoren wie Medikamenteneinnahme, Alkohol- und Nikotinkonsum, Schlafenszeiten (welche sowohl Melatonin, Cortisol als auch BDNF beeinflussen können) erfasst und in die

Analyse mit einbezogen werden. Auch eine größere Stichprobe wäre in Hinblick auf die explorative Datenanalyse sinnvoll.

Menschen mit einem kognitiven Defizit können besonders von einer verbesserten Beleuchtung profitieren (Münch et al., 2017, Figueiro et al., 2014). Diese wurden allerdings nicht in die vorliegende Studie eingeschlossen. Weitere Studien könnten gezielt auf diese Personengruppe abzielen, um mögliche Verbesserungen der Lebensqualität durch eine angepasste Beleuchtung zu erzielen. Es könnten zudem erneut die verschiedenen Abnahmetechniken abgewogen werden. Gerade in Bezug auf die Melatoninwerte bietet sich neben den Speichelproben auch beispielweise eine Blutabnahme über periphere Venenverweilkanülen zur Bestimmung von Melatonin im Serum oder Plasma an. Diese hätte den Vorteil, den Nachtschlaf der Bewohner*innen nicht zu unterbrechen. Auch die Cortisolwerte könnten so bestimmt werden.

Bezüglich der Melatoninwerte wären in weiteren Studien in ähnlichem Setting festgelegte Rahmenbedingungen mit Lux-Werten <10 an den Abenden der Abnahme wünschenswert. Hier wäre auch die Dokumentation des Gebrauchs von Fernsehern und Nachttischlampen (als weitere Lichtquelle) gerade am Tag der Melatoninabnahme sinnvoll. Da berichtet wurde, dass eine Lichtwirkung auf die Melatoninproduktion zum Teil erst nach mehreren Monaten vollständig zum Tragen kommen kann (Honma and Hiroshige, 1978), wären weitere Langzeitstudien interessant. So könnten die Veränderungen der Melatoninspiegel unter der spektralmodulierten Beleuchtung, ggf. auch unter weiterer Anpassung dieser, erfasst werden. Dadurch ließen sich nicht nur die unmittelbaren Effekte von Licht auf den zirkadianen Rhythmus, sondern auch die potenziellen Langzeitauswirkungen genauer analysieren. Es wurde bewusst auf zusätzliche Methoden wie die Gabe von Melatonin verzichtet. Es zeigten sich sowohl positive Ergebnisse auf die zirkadiane Rhythmik durch exogene Zufuhr von Melatonin (Garfinkel et al., 1995), als auch negative (Riemersma-van der Lek et al., 2008). Zukünftige Studien könnten untersuchen, ob die Kombination von Beleuchtung und Melatoninzufuhr in spezifischen Settings oder bei bestimmten Erkrankungen zu synergistischen Effekten führt.

In Hinblick auf Cortisol konnten mehrere Studien einen Zusammenhang zwischen einem schlechteren Schlaf und erhöhten Cortisolspiegeln nachweisen (Spiegel et al., 2004, Weibel et al., 1995). Zudem konnte bereits gezeigt werden, dass durch morgendliches blaues Licht ein besserer Schlaf-Wach-Rhythmus gefördert werden kann (Mottram et al., 2011), welcher wiederum niedrigere Stresslevel zur Folge hat (Scott et al., 2021). Es haben bereits einige Studien den Einfluss von Beleuchtung auf Cortisolspiegel untersucht, es zeigen sich jedoch sehr inkonsistente Beleuchtungseinstellungen und Ergebnisse (Leproult et al., 1997a, Beck-Friis et al., 1985a, Jung et al., 2010).

Weitere Studien wären wünschenswert, die systematisch Beleuchtungseinstellungen und ihren Einfluss auf den Cortisolspiegel und mögliche positive Ergebnisse auf die Gesundheit untersuchen, um die bereits erhobenen, teils widersprüchlichen Ergebnisse, einzuordnen. Die Cortisolwerte werden durch äußere Faktoren wie Haarbehandlungen beeinflusst, welche in der vorliegenden Studie nicht erfasst wurden. In weiteren Arbeiten sollten diese erhoben werden.

BDNF wird als wichtiger Plastizitätsfaktor betrachtet und ist Gegenstand aktueller Forschung einer möglichen therapeutischen Nutzung oder Verbesserung bei Erkrankungen, an deren Entstehung BDNF beteiligt ist (Sánchez-García et al., 2023, Monteiro et al., 2017a, Giese et al., 2014). Studien zeigen, dass multiple Faktoren den BDNF-Spiegel beeinflussen, wobei deren genaue kausale Zusammenhänge bisher nicht vollständig geklärt sind (Bus et al., 2011). Die NiviL-Studie (Winter 2) zeigte einen negativen Einfluss auf die BDNF-Werte, was auf weiteren Forschungsbedarf zur Ursachenklärung hinweist. Generell wären Studien, welche andere Faktoren identifizieren, die einen Einfluss auf die Plastizität des Gehirns abbilden, wünschenswert. Darüber hinaus wären Studien sinnvoll, welche alltagsnahe, einfach anwendbare Faktoren identifizieren, die die Neuroplastizität älterer Menschen fördern könnten.

5. Zusammenfassung

Der Nucleus suprachiasmaticus (SCN) steuert unsere innere (zirkadiane) Rhythmik und damit viele physiologische Prozesse wie den Schlaf-Wach-Rhythmus und die Produktion verschiedener Hormone, darunter Melatonin und Cortisol (Reppert and Weaver, 2002, Lewy et al., 1980). Die Synchronisation des SCN mit dem natürlichen Hell-Dunkel-Rhythmus erfolgt über den wichtigsten „Zeitgeber“, das Licht. Diese Information wird durch die intrinsisch photosensitiven retinalen Ganglienzellen der Retina (ipRGCs) an den SCN übertragen (Daan and Pittendrigh, 1976, Duffy and Czeisler, 2009, Berson et al., 2002). Das spektrale Maximum der ipRGCs liegt im blauwelligen Bereich (Pilorz et al., 2016, Lucas et al., 2001). Cortisol und Melatonin fungieren als eine Art „Gegenspieler“ in der Regulation des Schlaf-Wach-Rhythmus (Arendt, 2000, Chapotot et al., 1998). Störungen der zirkadianen Rhythmik werden mit Erkrankungen wie Depressionen, kardiovaskulären Störungen und weiteren gesundheitlichen Beeinträchtigungen in Verbindung gebracht (Maywood et al., 2006, Riemann et al., 2002, Hoevenaar-Blom et al., 2011, Baglioni et al., 2016). Der Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) spielt eine wichtige Rolle bei der Langzeitpotenzierung des Gedächtnisses (Egan et al., 2003, Korte et al., 1998, Figurov et al., 1996, Xu et al., 2000) und wirkt unterstützend auf Lernprozesse und gesunde Alterungsprozesse (Weinstein et al., 2014). Hingegen zeigt er bei stressbedingten Erkrankungen und Demenzen Veränderungen in seiner Konzentration und gilt als Plastizitätsmodulator (Sánchez-García et al., 2022, Soavi et al., 2016). Das wachsende Verständnis der zirkadianen Rhythmik hat die Forschung zur Entwicklung neuer Beleuchtungskonzepte angeregt. Hohe Beleuchtungsstärken aber auch blauwelliges Licht am Morgen können positive Effekte auf demenzielle Entwicklungen, Depressionen und weitere psychische Störungen haben (Hashimoto et al., 1997, Rosenthal et al., 1984, Wright et al., 2013). Melatonin ist bereits als Biomarker etabliert, um die Auswirkungen von Beleuchtung auf die zirkadiane Rhythmik darzustellen (Van Cauter et al., 1994, Park and Tokura, 1999).

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss dynamischer und spektralmodifizierter Beleuchtung auf die Biomarker Melatonin, Cortisol und BDNF untersucht. Zu diesem Zweck wurde in zwei Seniorenheimen eine Beleuchtung installiert, die

den natürlichen Tageslichtverlauf simulieren sollte. Die Blauanteile und Beleuchtungsstärken wurden über den Tag angepasst: am Morgen wurden 1500 Lux mit einem Blaulichtpeak um 10 Uhr erreicht, am Abend reduzierte sich die Beleuchtung auf 480 Lux. Die Studienpopulation bestand aus Bewohner*innen und Mitarbeiter*innen der Pflegeheime. Es erfolgte die Dichotomisierung in die Studienarme DYN (dynamisches Licht) und LAU („light as usual“, Kontrollgruppe). Nach einer Baseline-Messung (Visite 5) folgten drei weitere Visiten von November bis Februar, in denen Melatonin (Speichel) und BDNF (Serum) mittels ELISA-Analyse bestimmt wurden. Am Ende der Studie wurde Cortisol über Haarproben analysiert, um die Cortisolwerte des Studienzeitraums zu erfassen. Zusätzlich wurden der Chronotyp nach dem D-MEQ, der BDNF-SNP sowie das PER3-VNTR-Genotyp ermittelt, um intrinsische Faktoren zu identifizieren, welche die Wirkung der Studienbeleuchtung beeinflussen könnten.

In der vorliegenden Arbeit konnte kein Einfluss der Studienbeleuchtung auf die Melatonin- sowie Cortisolwerte der Proband*innen nachgewiesen werden. Weder der PER3-Chronotyp noch der Chronotyp nach D-MEQ hatten einen Einfluss auf die Cortisol- oder Melatoninwerte unter der Studienbeleuchtung. Es zeigte sich ein signifikant höherer Anstieg des Melatoninwerts der Mitarbeiter*innen von 20-23 Uhr im Vergleich zu den Bewohner*innen ($p=0,031$) an der Baseline. Für den BDNF-Spiegel ergaben die Analysen mittels linear gemischten Modells einen negativen Einfluss der Visiten auf beide Studienarme (LAU*Visite 8: $p = 0,049$; DYN*Visite 8: $p = 0,007$). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass der Rückgang der BDNF-Werte eher durch die Durchführung der Studie selbst (z. B. Anwesenheit der Forschenden oder andere störende Faktoren) und nicht durch die Studienbeleuchtung beeinflusst wurde. Weder BDNF noch Cortisol scheinen daher geeignete Biomarker für die Untersuchung des Lichteinflusses auf die zirkadiane Rhythmik in dieser Studie zu sein. Obwohl mehrere frühere Studien einen positiven Effekt dynamischer Beleuchtung auf die Melatoninausschüttung nachgewiesen haben, konnte Melatonin in der vorliegenden Arbeit ebenfalls nicht als passender Biomarker für die Wirkung der Studienbeleuchtung bestätigt werden. Möglicherweise beeinträchtigt das offene Feldstudiendesign die Ergebnisse. Diese Ergebnisse legen nahe, dass das gewählte Studiendesign und die

Beleuchtungseinstellungen möglicherweise nicht ausreichen, um signifikante Effekte auf die untersuchten Biomarker zu zeigen. Weitere Studien mit optimierten Versuchsbedingungen und modifizierten Beleuchtungseinstellungen sind erforderlich, um die Wirkung spektralmodulierter Beleuchtung auf Melatonin, Cortisol und BDNF weiter zu untersuchen und geeignete Biomarker zu identifizieren.

6. Literaturverzeichnis

- ACHESON, A., CONOVER, J. C., FANDL, J. P., DECHIARA, T. M., RUSSELL, M., THADANI, A., SQUINTO, S. P., YANCOPOULOS, G. D. & LINDSAY, R. M. 1995. A BDNF autocrine loop in adult sensory neurons prevents cell death. *Nature*, 374, 450-453.
- ACKERMANN, K., SLETTEN, T. L., ACKERMANN, K., SLETTEN, T. L., REVELL, V. L., ARCHER, S. N. & SKENE, D. J. 2009. Blue-light phase shifts PER3 gene expression in human leukocytes. *Chronobiology international*, 26, 769-779.
- ALDABAL, L. & BAHAMMAM, A. S. 2011. Metabolic, endocrine, and immune consequences of sleep deprivation. *The open respiratory medicine journal*, 5, 31.
- AMARAL, F. G. D. & CIPOLLA-NETO, J. 2018. A brief review about melatonin, a pineal hormone. *Archives of endocrinology and metabolism*, 62, 472-479.
- ANCOLI-ISRAEL, S., GEHRMAN, P., MARTIN, J. L., SHOCHAT, T., MARLER, M., COREY-BLOOM, J. & LEVI, L. 2003. Increased Light Exposure Consolidates Sleep and Strengthens Circadian Rhythms in Severe Alzheimer's Disease Patients. *Behavioral Sleep Medicine*, 1, 22-36.
- ANCOLI-ISRAEL, S., KLAUBER, M. R., JONES, D. W., KRIPKE, D. F., MARTIN, J., MASON, W., PAT-HORENCZYK, R. & FELL, R. 1997. Variations in Circadian Rhythms of Activity, Sleep, and Light Exposure Related to Dementia in Nursing-Home Patients. *Sleep*, 20, 18-23.
- ANCOLI-ISRAEL, S., PARKER, L., SINAE, R., FELL, R. L. & KRIPKE, D. F. 1989. Sleep fragmentation in patients from a nursing home. *Journal of Gerontology*, 44, M18-M21.
- ARCHER, S. N., ROBILLIARD, D. L., SKENE, D. J., SMITS, M., WILLIAMS, A., ARENDT, J. & VON SCHANTZ, M. 2003. A length polymorphism in the circadian clock gene Per3 is linked to delayed sleep phase syndrome and extreme diurnal preference. *SLEEP*, 26, 413-415.
- ARCHER, S. N., VIOLA, A. U., KYRIAKOPOULOU, V., VON SCHANTZ, M. & DIJK, D.-J. 2008. Inter-individual differences in habitual sleep timing and entrained phase of endogenous circadian rhythms of BMAL1, PER2 and PER3 mRNA in human leukocytes. *Sleep*, 31, 608-617.
- ARENDT, J. 1994. *Melatonin and the mammalian pineal gland*, Springer Science & Business Media.
- ARENDT, J. 2000. Melatonin, circadian rhythms, and sleep. *N Engl J Med*, 343, 1114-6.
- ASCHOFF, J. 1965. CIRCADIAN RHYTHMS IN MAN. *Science*, 148, 1427-32.
- BAGLIONI, C., NANOVSKA, S., REGEN, W., SPIEGELHALDER, K., FEIGE, B., NISSEN, C., REYNOLDS III, C. F. & RIEMANN, D. 2016. Sleep and mental disorders: A meta-analysis of polysomnographic research. *Psychological Bulletin*, 142, 969-990.
- BAILEY, S. L. & HEITKEMPER, M. M. 1991. Morningness-eveningness and early-morning salivary cortisol levels. *Biological Psychology*, 32, 181-192.

- BAILEY, S. L. & HEITKEMPER, M. M. 2001. CIRCADIAN RHYTHMICITY OF CORTISOL AND BODY TEMPERATURE: MORNINGNESS-EVENINGNESS EFFECTS. *Chronobiology International*, 18, 249-261.
- BALAJI, T. M., VASANTHI, H. R. & RAO, S. R. 2015. Gingival, plasma and salivary levels of melatonin in periodontally healthy individuals and chronic periodontitis patients: a pilot study. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 9, ZC23.
- BARDE, Y. A., EDGAR, D. & THOENEN, H. 1982. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *The EMBO Journal*, 1, 549-553-553.
- BARNES, P. J. 1998. Anti-inflammatory Actions of Glucocorticoids: Molecular Mechanisms. *Clinical Science*, 94, 557-572.
- BECK-FRIIS, J., BORG, G. & WETTERBERG, L. 1985a. Rebound Increase of Nocturnal Serum Melatonin Levels following Evening Suppression by Bright Light Exposure in Healthy Men: Relation to Cortisol Levels and Morning Exposure. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 453, 371-375.
- BECK-FRIIS, J., KJELLMAN, B. F., APERIA, B., UNDÉN, F., VON ROSEN, D., LJUNGGREN, J. G. & WETTERBERG, L. 1985b. Serum melatonin in relation to clinical variables in patients with major depressive disorder and a hypothesis of a low melatonin syndrome. *Acta Psychiatr Scand*, 71, 319-30.
- Begliuomini, S., Lenzi, E., Ninni, F., Casarosa, E., Merlini, S., Pluchino, N., Valentino, V., Luisi, S., Luisi, M. & Genazzani, A. R. 2008. Plasma brain-derived neurotrophic factor daily variations in men: correlation with cortisol circadian rhythm. *Journal of Endocrinology*, 197, 429.
- BENLOUCIF, S., BURGESS, H. J., KLERMAN, E. B., LEWY, A. J., MIDDLETON, B., MURPHY, P. J., PARRY, B. L. & REVELL, V. L. 2008a. Measuring Melatonin in Humans. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 04, 66-69.
- BENLOUCIF, S., BURGESS, H. J., KLERMAN, E. B., LEWY, A. J., MIDDLETON, B., MURPHY, P. J., PARRY, B. L. & REVELL, V. L. 2008b. Measuring melatonin in humans. *J Clin Sleep Med*, 4, 66-9.
- BERSON, D. M., DUNN, F. A. & TAKAO, M. 2002. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science*, 295, 1070-1073.
- BINU, I. M. 2022. Investigating the impact of selfcare stress reduction strategies on cortisol levels. *Global Journal of Medical and Clinical Clinical Image*, 9, 057-062.
- BINZ, T. M., RIETSCHER, L., STREIT, F., HOFMANN, M., GEHRKE, J., HERDENER, M., QUEDNOW, B. B., MARTIN, N. G., RIETSCHER, M., KRAEMER, T. & BAUMGARTNER, M. R. 2018. Endogenous cortisol in keratinized matrices: Systematic determination of baseline cortisol levels in hair and the influence of sex, age and hair color. *Forensic Science International*, 284, 33-38.
- BIOSENSIS® 2018. Manual "biosensis® proBDNF Rapid™ ELISA Kit: Human, Rat* and Mouse*", Catalogue Number: BEK-2237-1P/2P".

- BORN, J., LANGE, T., HANSEN, K., MÖLLE, M. & FEHM, H. L. 1997. Effects of sleep and circadian rhythm on human circulating immune cells. *The Journal of Immunology*, 158, 4454-4464.
- BOULOS, Z., CAMPBELL, S. S., LEWY, A. J., TERMAN, M., DIJK, D.-J. & EASTMAN, C. I. 1995. Light Treatment for Sleep Disorders: Consensus Report:VII. Jet Lag. *Journal of Biological Rhythms*, 10, 167-176.
- BRAINARD, G. C., HANIFIN, J. P., GREESON, J. M., BYRNE, B., GLICKMAN, G., GERNER, E. & ROLLAG, M. D. 2001. Action spectrum for melatonin regulation in humans: evidence for a novel circadian photoreceptor. *Journal of Neuroscience*, 21, 6405-6412.
- BRAINARD, G. C., SLINEY, D., HANIFIN, J. P., GLICKMAN, G., BYRNE, B., GREESON, J. M., JASSER, S., GERNER, E. & ROLLAG, M. D. 2008. Sensitivity of the Human Circadian System to Short-Wavelength (420-nm) Light. *Journal of Biological Rhythms*, 23, 379-386.
- BREWSTER, G. S., RIEGEL, B. & GEHRMAN, P. R. 2018. Insomnia in the Older Adult. *Sleep Medicine Clinics*, 13, 13-19.
- BRIEN, T. G. 1981. HUMAN CORTICOSTEROID BINDING GLOBULIN. *Clinical Endocrinology*, 14, 193-212.
- BROWN, R., KOCSIS, J. H., CAROFF, S., AMSTERDAM, J., WINOKUR, A., STOKES, P. E. & FRAZER, A. 1985. Differences in nocturnal melatonin secretion between melancholic depressed patients and control subjects. *Am J Psychiatry*, 142, 811-6.
- BRUIJNZEEL-KOOMEN, C. A., HAECK, I. M., TIMMER-DE MIK, L., LENTJES, E. G., BUSKENS, E., HIJNEN, D., GUIKERS, K. & DE BRUIN-WELLER, M. S. Low Basal Serum Cortisol in Patients with Severe Atopic Dermatitis: Potent Topical Corticosteroids Wrongfully Accused. *Dermatitis*, 2008. LWW, 218-238.
- BRZEZINSKI, A. 1997. Melatonin in Humans. *New England Journal of Medicine*, 336, 186-195.
- BUELLER, J. A., AFTAB, M., SEN, S., GOMEZ-HASSAN, D., BURMEISTER, M. & ZUBIETA, J. K. 2006. BDNF Val66Met allele is associated with reduced hippocampal volume in healthy subjects. *Biol Psychiatry*, 59, 812-5.
- BUS, B. A. A., MOLENDIJK, M. L., PENNINX, B. J. W. H., BUITELAAR, J. K., KENIS, G., PRICKAERTS, J., ELZINGA, B. M. & VOSHAAR, R. C. O. 2011. Determinants of serum brain-derived neurotrophic factor. *Psychoneuroendocrinology*, 36, 228-239.
- BUYSSE, D. J., REYNOLDS, C. F., III, MONK, T. H., HOCH, C. C., YEAGER, A. L. & KUPFER, D. J. 1991. Quantification of Subjective Sleep Quality in Healthy Elderly Men and Women Using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). *Sleep*, 14, 331-338.
- CAIN, S. W., DENNISON, C. F., ZEITZER, J. M., GUZIK, A. M., KHALSA, S. B., SANTHI, N., SCHOEN, M. W., CZEISLER, C. A. & DUFFY, J. F. 2010. Sex differences in phase angle of entrainment and melatonin amplitude in humans. *J Biol Rhythms*, 25, 288-96.
- CAJOCHEN, C., FREY, S., ANDERS, D., SPÄTI, J., BUES, M., PROSS, A., MAGER, R., WIRZ-JUSTICE, A. & STEFANI, O. 2011. Evening exposure

- to a light-emitting diodes (LED)-backlit computer screen affects circadian physiology and cognitive performance. *Journal of Applied Physiology*, 110, 1432-1438.
- CAJOCHEN, C., KRÄUCHI, K., DANILENKO, K. V. & WIRZ-JUSTICE, A. 1998. Evening administration of melatonin and bright light: Interactions on the EEG during sleep and wakefulness. *Journal of Sleep Research*, 7, 145-157.
- CALABRESI, P., NAPOLITANO, M., CENTONZE, D., MARFIA, G. A., GUBELLINI, P., TEULE, M. A., BERRETTA, N., BERNARDI, G., FRATI, L., TOLU, M. & GULINO, A. 2000. Tissue plasminogen activator controls multiple forms of synaptic plasticity and memory. *European Journal of Neuroscience*, 12, 1002-1012.
- CAMPBELL, S. S., KRIPKE, D. F., GILLIN, J. C. & HRUBOVCAK, J. C. 1988. Exposure to light in healthy elderly subjects and alzheimer's patients. *Physiology & Behavior*, 42, 141-144.
- CARSKADON, M. A., BROWN, E. D. & DEMENT, W. C. 1982. Sleep fragmentation in the elderly: relationship to daytime sleep tendency. *Neurobiology of aging*, 3, 321-327.
- CHAPOTOT, F., GRONFIER, C., JOUNY, C., MUZET, A. & BRANDENBERGER, G. 1998. Cortisol secretion is related to electroencephalographic alertness in human subjects during daytime wakefulness. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 83, 4263-4268.
- CHARMANDARI, E., TSIGOS, C. & CHROUSOS, G. 2005. Endocrinology of the stress response. *Annu. Rev. Physiol.*, 67, 259-284.
- CHELLAPPA, S. L., VIOLA, A. U., SCHMIDT, C., BACHMANN, V., GABEL, V., MAIRE, M., REICHERT, C. F., VALOMON, A., GÖTZ, T. & LANDOLT, H.-P. 2012. Human melatonin and alerting response to blue-enriched light depend on a polymorphism in the clock gene PER3. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97, E433-E437.
- CHEN, B., DOWLATSHAHI, D., MACQUEEN, G. M., WANG, J.-F. & YOUNG, L. T. 2001. Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Biological psychiatry*, 50, 260-265.
- CHILDS, P. A., RODIN, I., MARTIN, N. J., ALLEN, N. H., PLASKETT, L., SMYTHE, P. J. & THOMPSON, C. 1995. Effect of fluoxetine on melatonin in patients with seasonal affective disorder and matched controls. *Br J Psychiatry*, 166, 196-8.
- CHOPRA, H., KHAN, M. S., CAVALU, S., RAUTA, P. R., DHAMA, K. & EMRAN, T. B. 2023. Light therapy for seasonal affective disorder: correspondence. *Annals of Medicine and Surgery*, 85.
- CLAUSTRAT, B., BRUN, J. & CHAZOT, G. 2005. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev*, 9, 11-24.
- CLOW, A., THORN, L., EVANS, P. & HUCKLEBRIDGE, F. 2004. The Awakening Cortisol Response: Methodological Issues and Significance. *Stress*, 7, 29-37.
- COHEN FEIT, G. E., CHANCE, A. B., KEEFE, J. R., HOANG, H. & GABBAY, V. 2023. 6.57 Elevated Cortisol Relates to Poor Sleep Outcomes Among

- Adolescents With Mood and Anxiety Symptoms and Healthy Controls. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 62, S304.
- COHEN, R. A. & ALBERS, E. H. 1991. Disruption of human circadian and cognitive regulation following a discrete hypothalamic lesion: A case study. *Neurology*, 41, 726-729.
- COHEN, S., TYRRELL, D. A. & SMITH, A. P. 1991. Psychological stress and susceptibility to the common cold. *New England journal of medicine*, 325, 606-612.
- COLE, R. J., KRIPKE, D. F., WISBEY, J., MASON, W. J., GRUEN, W., HAURI, P. J. & JUAREZ, S. 1995. Seasonal variation in human illumination exposure at two different latitudes. *J Biol Rhythms*, 10, 324-34.
- COLLE, R., TRABADO, S., DAVID, D. J., BRAILLY-TABARD, S., HARDY, P., FALISSARD, B., FÈVE, B., BECQUEMONT, L., VERSTUYFT, C. & CORRUBLE, E. 2017. Plasma BDNF level in major depression: biomarker of the Val66Met BDNF polymorphism and of the clinical course in met carrier patients. *Neuropsychobiology*, 75, 39-45.
- COOLENS, J.-L., VAN BAELEN, H. & HEYNS, W. 1987. Clinical use of unbound plasma cortisol as calculated from total cortisol and corticosteroid-binding globulin. *Journal of Steroid Biochemistry*, 26, 197-202.
- CRAWFORD, A. A., SODERBERG, S., KIRSCHBAUM, C., MURPHY, L., ELIASSON, M., EBRAHIM, S., DAVEY SMITH, G., OLSSON, T., SATTAR, N. & LAWLOR, D. A. 2019. Morning plasma cortisol as a cardiovascular risk factor: findings from prospective cohort and Mendelian randomization studies. *European journal of endocrinology*, 181, 429-438.
- CROWLEY, S. J., SUH, C., MOLINA, T. A., FOGG, L. F., SHARKEY, K. M. & CARSKADON, M. A. 2016. Estimating the dim light melatonin onset of adolescents within a 6-h sampling window: the impact of sampling rate and threshold method. *Sleep Medicine*, 20, 59-66.
- CZEISLER, C. A., DUFFY, J. F., SHANAHAN, T. L., BROWN, E. N., MITCHELL, J. F., RIMMER, D. W., RONDA, J. M., SILVA, E. J., ALLAN, J. S. & EMENS, J. S. 1999. Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. *Science*, 284, 2177-2181.
- CZEISLER, C. A. & KLERMAN, E. B. 1999. Circadian and sleep-dependent regulation of hormone release in humans. *Recent progress in hormone research*, 54, 97-130; discussion 130.
- CZEISLER, C. A., MOORE EDE, M. C., REGESTEIN, Q. R., KISCH, E. S., FANG, V. S. & EHRLICH, E. N. 1976. Episodic 24-hour cortisol secretory patterns in patients awaiting elective cardiac surgery. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 42, 273-283.
- DAAN, S. & PITTENDRIGH, C. S. 1976. A functional analysis of circadian pacemakers in nocturnal rodents. II. The variability of phase response curves. *Journal of Comparative Physiology A*, 106, 253-266.
- DAVENPORT, M. D., TIEFENBACHER, S., LUTZ, C. K., NOVAK, M. A. & MEYER, J. S. 2006. Analysis of endogenous cortisol concentrations in the

- hair of rhesus macaques. *General and comparative endocrinology*, 147, 255-261.
- DE FLORES, R., LA JOIE, R. & CHÉTELAT, G. 2015. Structural imaging of hippocampal subfields in healthy aging and Alzheimer's disease. *Neuroscience*, 309, 29-50.
- DE LEPELEIRE, J., BOUWEN, A., DE CONINCK, L. & BUNTINX, F. 2007. Insufficient lighting in nursing homes. *J Am Med Dir Assoc*, 8, 314-7.
- DE ROOIJ, S. E. & VAN MUNSTER, B. C. 2013. Melatonin Deficiency Hypothesis in Delirium: A Synthesis of Current Evidence. *Rejuvenation Research*, 16, 273-278.
- DEISENHAMMER, E. A. & HAUSMANN, A. 2012. Affektive Störungen (ICD-10 F3). In: FLEISCHHACKER, W. W. & HINTERHUBER, H. (eds.) *Lehrbuch Psychiatrie*. Vienna: Springer Vienna.
- DETTENBORN, L., MUHTZ, C., SKOLUDA, N., STALDER, T., STEUDTE, S., HINKELMANN, K., KIRSCHBAUM, C. & OTTE, C. 2012. Introducing a novel method to assess cumulative steroid concentrations: increased hair cortisol concentrations over 6 months in medicated patients with depression. *Stress*, 15, 348-353.
- DEUSCHLE, M., GOTTHARDT, U., SCHWEIGER, U., WEBER, B., KÖRNER, A., SCHMIDER, J., STANDHARDT, H., LAMMERS, C.-H. & HEUSER, I. 1997. With aging in humans the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal system increases and its diurnal amplitude flattens. *Life sciences*, 61, 2239-2246.
- DIAS, B. G., BANERJEE, S. B., DUMAN, R. S. & VAIDYA, V. A. 2003. Differential regulation of brain derived neurotrophic factor transcripts by antidepressant treatments in the adult rat brain. *Neuropharmacology*, 45, 553-563.
- DIJK, D.-J. & ARCHER, S. N. 2010. PERIOD3, circadian phenotypes, and sleep homeostasis. *Sleep Medicine Reviews*, 14, 151-160.
- DIJK, D.-J. & CAJOCHEN, C. 1997. Melatonin and the Circadian Regulation of Sleep Initiation, Consolidation, Structure, and the Sleep EEG. *Journal of Biological Rhythms*, 12, 627-635.
- DIJK, D.-J., DUFFY, J. F. & CZEISLER, C. A. 2001. Age-Related Increase in Awakenings: Impaired Consolidation of NonREM Sleep at All Circadian Phases. *Sleep*, 24, 565-577.
- DIJK, D. J., DUFFY, J. F., RIEL, E., SHANAHAN, T. L. & CZEISLER, C. A. 1999. Ageing and the circadian and homeostatic regulation of human sleep during forced desynchrony of rest, melatonin and temperature rhythms. *J Physiol*, 516 (Pt 2), 611-27.
- DO, A., LI, V. W., HUANG, S., MICHALAK, E. E., TAM, E. M., CHAKRABARTY, T., YATHAM, L. N. & LAM, R. W. 2022. Blue-light therapy for seasonal and non-seasonal depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 67, 745-754.
- DRISCOLL, I., MARTIN, B., AN, Y., MAUDSLEY, S., FERRUCCI, L., MATTSON, M. P. & RESNICK, S. M. 2012. Plasma BDNF is associated with age-

- related white matter atrophy but not with cognitive function in older, non-demented adults. *PloS one*, 7, e35217.
- DUFFY, J. F. & CZEISLER, C. A. 2002. Age-related change in the relationship between circadian period, circadian phase, and diurnal preference in humans. *Neuroscience Letters*, 318, 117-120.
- DUFFY, J. F. & CZEISLER, C. A. 2009. Effect of Light on Human Circadian Physiology. *Sleep Medicine Clinics*, 4, 165-177.
- DUFFY, J. F., DIJK, D.-J., HALL, E. F. & CZEISLER, C. A. 1999. Relationship of endogenous circadian melatonin and temperature rhythms to self-reported preference for morning or evening activity in young and older people. *Journal of investigative medicine: the official publication of the American Federation for Clinical Research*, 47, 141.
- DUFFY, J. F., RIMMER, D. W. & CZEISLER, C. A. 2001. Association of intrinsic circadian period with morningness–eveningness, usual wake time, and circadian phase. *Behavioral neuroscience*, 115, 895.
- DUFFY, J. F., ZITTING, K. M. & CHINOY, E. D. 2015. Aging and Circadian Rhythms. *Sleep Med Clin*, 10, 423-34.
- EASTMAN, C. I. & BURGESS, H. J. 2009. How to travel the world without jet lag. *Sleep medicine clinics*, 4, 241-255.
- EBISAWA, T., UCHIYAMA, M., KAJIMURA, N., MISHIMA, K., KAMEI, Y., KATOH, M., WATANABE, T., SEKIMOTO, M., SHIBUI, K., KIM, K., KUDO, Y., OZEKI, Y., SUGISHITA, M., TOYOSHIMA, R., INOUE, Y., YAMADA, N., NAGASE, T., OZAKI, N., OHARA, O., ISHIDA, N., OKAWA, M., TAKAHASHI, K. & YAMAUCHI, T. 2001. Association of structural polymorphisms in the human period3 gene with delayed sleep phase syndrome. *EMBO reports*, 2, 342-346.
- EDGAR, D. M. & DEMENT, W. C. 1991. Regularly scheduled voluntary exercise synchronizes the mouse circadian clock. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 261, R928-R933.
- EGAN, M. F., KOJIMA, M., CALLICOTT, J. H., GOLDBERG, T. E., KOLACHANA, B. S., BERTOLINO, A., ZAITSEV, E., GOLD, B., GOLDMAN, D., DEAN, M., LU, B. & WEINBERGER, D. R. 2003. The BDNF val66met Polymorphism Affects Activity-Dependent Secretion of BDNF and Human Memory and Hippocampal Function. *Cell*, 112, 257-269.
- EKMAN, A. C., LEPPÄLUOTO, J., HUTTUNEN, P., ARANKO, K. & VAKKURI, O. 1993. Ethanol inhibits melatonin secretion in healthy volunteers in a dose-dependent randomized double blind cross-over study. *J Clin Endocrinol Metab*, 77, 780-3.
- ERICKSON, K. I., MILLER, D. L. & ROECKLEIN, K. A. 2011. The Aging Hippocampus: Interactions between Exercise, Depression, and BDNF. *The Neuroscientist*, 18, 82-97.
- ERICKSON, K. I., PRAKASH, R. S., VOSS, M. W., CHADDOCK, L., HEO, S., MCLAREN, M., PENCE, B. D., MARTIN, S. A., VIEIRA, V. J., WOODS, J. A., MCAULEY, E. & KRAMER, A. F. 2010. Brain-Derived Neurotrophic Factor Is Associated with Age-Related Decline in Hippocampal Volume. *The Journal of Neuroscience*, 30, 5368.

- FALKENBERG, H. K., KVIKSTAD, T. M. & EILERTSEN, G. 2019. Improved indoor lighting improved healthy aging at home—an intervention study in 77-year-old Norwegians. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, 315-324.
- FAN, T.-T., CHEN, W.-H., SHI, L., LIN, X., TABARAK, S., CHEN, S.-J., QUE, J.-Y., BAO, Y.-P., TANG, X.-D., SHI, J., LU, L., SUN, H.-Q. & LIU, J. J. 2019. Objective sleep duration is associated with cognitive deficits in primary insomnia: BDNF may play a role. *Sleep*, 42, zsy192.
- FEENEY, J. C., O'HALLORAN, A. M. & KENNY, R. A. 2020. The association between hair cortisol, hair cortisone, and cognitive function in a population-based cohort of older adults: results from the Irish longitudinal study on ageing. *The Journals of Gerontology: Series A*, 75, 257-265.
- FEINSILVER, S. H. 2003. Sleep in the elderly. What is normal? *Clinics in geriatric medicine*, 19, 177-88, viii.
- FIGUEIRO, M. G., LESNIAK, N. Z. & REA, M. S. 2011. Implications of controlled short-wavelength light exposure for sleep in older adults. *BMC Res Notes*, 4, 334.
- FIGUEIRO, M. G., PLITNICK, B. A., LOK, A., JONES, G. E., HIGGINS, P., HORNICK, T. R. & REA, M. S. 2014. Tailored lighting intervention improves measures of sleep, depression, and agitation in persons with Alzheimer's disease and related dementia living in long-term care facilities. *Clinical interventions in aging*, 1527-1537.
- FIGUEIRO, M. G. & REA, M. S. 2012. Short-Wavelength Light Enhances Cortisol Awakening Response in Sleep-Restricted Adolescents. *International Journal of Endocrinology*, 2012, 301935.
- FIGUROV, A., POZZO-MILLER, L. D., OLAFSSON, P., WANG, T. & LU, B. 1996. Regulation of synaptic responses to high-frequency stimulation and LTP by neurotrophins in the hippocampus. *Nature*, 381, 706-709.
- FISCHER, S., SMOLNIK, R. D., HERMS, M., BORN, J. & FEHM, H. L. 2003. Melatonin Acutely Improves the Neuroendocrine Architecture of Sleep in Blind Individuals. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88, 5315-5320.
- FITZGERALD, J. M., ADAMIS, D., TRZEPACZ, P. T., O'REGAN, N., TIMMONS, S., DUNNE, C. & MEAGHER, D. J. 2013. Delirium: A disturbance of circadian integrity? *Medical Hypotheses*, 81, 568-576.
- FLOOD, M. & BUCKWALTER, K. C. 2009. Recommendations for mental health care of older adults: Part 1--an overview of depression and anxiety. *J Gerontol Nurs*, 35, 26-34.
- FOLLENIUS, M., BRANDENBERGER, G., BANDESAPT, J. J., LIBERT, J. P. & EHRHART, J. 1992. Nocturnal cortisol release in relation to sleep structure. *Sleep*, 15, 21-7.
- FOLSTEIN, M. F., FOLSTEIN, S. E. & MCHUGH, P. R. 1975. "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12, 189-198.
- FRANCO, R. & BOLLERO, P. 2020. Melatonin as an index of periodontal disease. *European Journal of General Dentistry*, 9, 103-107.

- FRIEDMAN, L., SPIRA, A. P., HERNANDEZ, B., MATHER, C., SHEIKH, J., ANCOLI-ISRAEL, S., YESAVAGE, J. A. & ZEITZER, J. M. 2012. Brief morning light treatment for sleep/wake disturbances in older memory-impaired individuals and their caregivers. *Sleep Med*, 13, 546-9.
- FRY, J. M. 1987. Sleep Disorders. *Medical Clinics of North America*, 71, 95-110.
- GARFINKEL, D., LAUDON, M., NOF, D. & ZISAPPEL, N. 1995. Improvement of sleep quality in elderly people by controlled-release melatonin. *The Lancet*, 346, 541-544.
- GAUDREAU, J.-D., GAGNON, P., HAREL, F., TREMBLAY, A. & ROY, M.-A. 2005. Fast, Systematic, and Continuous Delirium Assessment in Hospitalized Patients: The Nursing Delirium Screening Scale. *Journal of Pain and Symptom Management*, 29, 368-375.
- GIESE, M., UNTERNAEHRER, E., BRAND, S., CALABRESE, P., HOLSBOER-TRACHSLER, E. & ECKERT, A. 2013. The interplay of stress and sleep impacts BDNF level. *PloS one*, 8, e76050-e76050.
- GIESE, M., UNTERNÄHRER, E., HÜTTIG, H., BECK, J., BRAND, S., CALABRESE, P., HOLSBOER-TRACHSLER, E. & ECKERT, A. 2014. BDNF: an indicator of insomnia? *Molecular psychiatry*, 19, 151-152.
- GRANDNER, M. A. 2017. Sleep, Health, and Society. *Sleep Medicine Clinics*, 12, 1-22.
- GRANGER, D. A., HIBEL, L. C., FORTUNATO, C. K. & KAPELEWSKI, C. H. 2009. Medication effects on salivary cortisol: Tactics and strategy to minimize impact in behavioral and developmental science. *Psychoneuroendocrinology*, 34, 1437-1448.
- GRIEFAHN, B. 2002. The validity of the temporal parameters of the daily rhythm of melatonin levels as an indicator of morningness. *Chronobiology International*, 19, 561-577.
- GRIEFAHN, B., KUENEMUND, C. & ROBENS, S. 2006. Shifts of the hormonal rhythms of melatonin and cortisol after a 4 h bright-light pulse in different diurnal types. *Chronobiology International*, 23, 659-673.
- GRIEFAHN, B., KÜNEMUND, C., BRÖDE, P. & MEHNERT, P. 2001. Zur Validität der deutschen Übersetzung des Morningness-Eveningness-Questionnaires von Horne und Östberg. *Somnologie*, 5, 71-80.
- GUNN, P. J., MIDDLETON, B., DAVIES, S. K., REVELL, V. L. & SKENE, D. J. 2016. Sex differences in the circadian profiles of melatonin and cortisol in plasma and urine matrices under constant routine conditions. *Chronobiology international*, 33, 39-50.
- HABIB, K. E., GOLD, P. W. & CHROUSOS, G. P. 2001. Neuroendocrinology of stress. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 30, 695-728.
- HACKETT, R. A., KIVIMÄKI, M., KUMARI, M. & STEPTOE, A. 2016. Diurnal cortisol patterns, future diabetes, and impaired glucose metabolism in the Whitehall II cohort study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 101, 619-625.
- HAIMOV, I., LAUDON, M., ZISAPPEL, N., SOUROUJON, M., NOF, D., SHLITNER, A., HERER, P., TZISCHINSKY, O. & LAVIE, P. 1994. Sleep disorders and melatonin rhythms in elderly people. *Bmj*, 309, 167.

- HAJAK, G., RODENBECK, A., STAEDT, J., BANDELOW, B., HUETHER, G. & RÜTHER, E. 1995. Nocturnal plasma melatonin levels in patients suffering from chronic primary insomnia. *Journal of Pineal Research*, 19, 116-122.
- HALES, C. M., SERVAIS, J., MARTIN, C. B. & KOHEN, D. 2019. Prescription drug use among adults aged 40–79 in the United States and Canada.
- HARDELAND, R. 2013. Melatonin and the theories of aging: a critical appraisal of melatonin's role in antiaging mechanisms. *Journal of Pineal Research*, 55, 325-356.
- HARIRI, A. R., GOLDBERG, T. E., MATTAY, V. S., KOLACHANA, B. S., CALLICOTT, J. H., EGAN, M. F. & WEINBERGER, D. R. 2003. Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism affects human memory-related hippocampal activity and predicts memory performance. *J Neurosci*, 23, 6690-4.
- HASAN, S., VAN DER VEEN, D. R., WINSKY-SOMMERER, R., DIJK, D.-J. & ARCHER, S. N. 2011. Altered sleep and behavioral activity phenotypes in PER3-deficient mice. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 301, R1821-R1830.
- HASHIMOTO, S., KOHSAKA, M., NAKAMURA, K., HONMA, H., HONMA, S. & HONMA, K.-I. 1997. Midday exposure to bright light changes the circadian organization of plasma melatonin rhythm in humans. *Neuroscience Letters*, 221, 89-92.
- HATFIELD, C. F., HERBERT, J., VAN SOMEREN, E. J., HODGES, J. & HASTINGS, M. 2004. Disrupted daily activity/rest cycles in relation to daily cortisol rhythms of home-dwelling patients with early Alzheimer's dementia. *Brain*, 127, 1061-1074.
- HATTAR, S., LIAO, H.-W., TAKAO, M., BERSON, D. M. & YAU, K.-W. 2002. Melanopsin-containing retinal ganglion cells: architecture, projections, and intrinsic photosensitivity. *Science*, 295, 1065-1070.
- HEIDBRINK, C., HÄUSLER, S. F., BUTTMANN, M., OSSADNIK, M., STRIK, H. M., KELLER, A., BUCK, D., VERBRAAK, E., VAN MEURS, M. & KROCKENBERGER, M. 2010. Reduced cortisol levels in cerebrospinal fluid and differential distribution of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenases in multiple sclerosis: implications for lesion pathogenesis. *Brain, behavior, and immunity*, 24, 975-984.
- HICKIE, I. B., NAISMITH, S. L., ROBILLARD, R., SCOTT, E. M. & HERMENS, D. F. 2013. Manipulating the sleep-wake cycle and circadian rhythms to improve clinical management of major depression. *BMC medicine*, 11, 1-27.
- HOEMANN, L. E. 2022. *Nichtvisuelle Effekte einer spektral modulierten Raumbelichtung auf Bewohner und Personal in Pflegeheimen*. Universität Tübingen.
- HOEVENAAR-BLOM, M. P., SPIJKERMAN, A. M., KROMHOUT, D., VAN DEN BERG, J. F. & VERSCHUREN, W. M. 2011. Sleep duration and sleep quality in relation to 12-year cardiovascular disease incidence: the MORGEN study. *Sleep*, 34, 1487-1492.

- HOLSBOER, F. & BARDEN, N. 1996. Antidepressants and hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation. *Endocrine reviews*, 17, 187-205.
- HONMA, K. I. & HIROSHIGE, T. 1978. Endogenous ultradian rhythms in rats exposed to prolonged continuous light. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 235, R250-R256.
- HORNE, J. A. & ÖSTBERG, O. 1976. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *International Journal of Chronobiology*, 4, 97-110.
- ILLNEROVA, H. 1991. The suprachiasmatic nucleus and rhythmic pineal melatonin production. *Suprachiasmatic nucleus: the mind's clock*, 197-216.
- INDER, W. J., DIMESKI, G. & RUSSELL, A. 2012. Measurement of salivary cortisol in 2012 – laboratory techniques and clinical indications. *Clinical Endocrinology*, 77, 645-651.
- JONES, C. R., CAMPBELL, S. S., ZONE, S. E., COOPER, F., DESANO, A., MURPHY, P. J., JONES, B., CZAJKOWSKI, L. & PTČEK, L. J. 1999. Familial advanced sleep-phase syndrome: A short-period circadian rhythm variant in humans. *Nature medicine*, 5, 1062-1065.
- JUDA, M., LIU-AMBROSE, T., FELDMAN, F., SUVAGAU, C. & MISTLBERGER, R. E. 2020. Light in the senior home: effects of dynamic and individual light exposure on sleep, cognition, and well-being. *Clocks & sleep*, 2, 557-576.
- JUNG, C., KHALSA, S. B., SCHEER, F., CAJOCHEN, C., LOCKLEY, S., CZEISLER, C. & WRIGHT, K. 2010. Acute Effects of Bright Light Exposure on Cortisol Levels. *Journal of biological rhythms*, 25, 208-16.
- KABUTO, M., OTSUKA, T., SAITO, K. & MARUYAMA, S. 1982. A preliminary report on the levels and rhythmicity of urinary melatonin in the patients with senile dementia of the Alzheimer type. *Mental Health Research*, 29, 65-77.
- KALBE, E., KESSLER, J., CALABRESE, P., SMITH, R., PASSMORE, A. P., BRAND, M. & BULLOCK, R. 2004. DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 19, 136-143.
- KALSBECK, A., VAN DER VLIET, J. & BUIJS, R. M. 1996. Decrease of endogenous vasopressin release necessary for expression of the circadian rise in plasma corticosterone: a reverse microdialysis study. *Journal of neuroendocrinology*, 8, 299-307.
- KAMGANG, V. W., MURKWE, M. & WANKEU-NYA, M. 2023. Biological Effects of Cortisol.
- KANTERMANN, T., SUNG, H. & BURGESS, H. J. 2015. Comparing the Morningness-Eveningness Questionnaire and Munich ChronoType Questionnaire to the Dim Light Melatonin Onset. *Journal of Biological Rhythms*, 30, 449-453.
- KARAMI, Z., GOLMOHAMMADI, R., HEIDARIPHAHLAVIAN, A., POOROLAJAL, J. & HEIDARIMOGHADAM, R. 2016. Effect of Daylight on Melatonin and Subjective General Health Factors in Elderly People. *Iran J Public Health*, 45, 636-43.

- KARASEK, M. & REITER, R. J. 2002. Melatonin and aging. *Neuro Endocrinol Lett*, 23 Suppl 1, 14-6.
- KARPOVA, N. N., RANTAMÄKI, T., DI LIETO, A., LINDEMANN, L., HOENER, M. C. & CASTRÉN, E. 2010. Darkness Reduces BDNF Expression in the Visual Cortex and Induces Repressive Chromatin Remodeling at the BDNF Gene in Both Hippocampus and Visual Cortex. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 30, 1117-1123.
- KATZENBERG, D., YOUNG, T., FINN, L., LIN, L., KING, D. P., TAKAHASHI, J. S. & MIGNOT, E. 1998. A CLOCK Polymorphism Associated with Human Diurnal Preference. *Sleep*, 21, 569-576.
- KENNAWAY, D. J. 2020. Measuring melatonin by immunoassay. *Journal of Pineal Research*, 69, e12657.
- KENNAWAY, D. J. & VOULTSIOS, A. 1998. Circadian Rhythm of Free Melatonin in Human Plasma¹. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 83, 1013-1015.
- KESSEL, L., LUNDEMAN, J. H., HERBST, K., ANDERSEN, T. V. & LARSEN, M. 2010. Age-related changes in the transmission properties of the human lens and their relevance to circadian entrainment. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 36, 308-312.
- KESSLER, J., CALABRESE, P., KALBE, E. & BERGER, F. 2000. DemTect: Ein neues Screening-Verfahren zur Unterstützung der Demenzdiagnostik. *Psycho*, 26, 343-347.
- KIM, S. J., LEE, S. H., SUH, I. B., JANG, J.-W., JHOO, J. H. & LEE, J. H. 2021. Positive effect of timed blue-enriched white light on sleep and cognition in patients with mild and moderate Alzheimer's disease. *Scientific reports*, 11, 10174.
- KING, D. P. & TAKAHASHI, J. S. 2000. Molecular genetics of circadian rhythms in mammals. *Annual review of neuroscience*, 23, 713-742.
- KIRSCHBAUM, C. 1991. *Cortisolmessung im Speichel-eine Methode der biologischen Psychologie*, Huber.
- KIRSCHBAUM, C. & HEINRICHS, M. 2011. Biopsychologische Grundlagen. In: WITTCHEN, H.-U. & HOYER, J. (eds.) *Klinische Psychologie & Psychotherapie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- KIRSCHBAUM, C. & HELLHAMMER, D. 1999. Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse. *Enzyklopädie der Psychologie. Psychoendokrinologie und Psychoimmunologie*, 3, 79-140.
- KLERMAN, E. B., GERSHENGORN, H. B., DUFFY, J. F. & KRONAUER, R. E. 2002. Comparisons of the variability of three markers of the human circadian pacemaker. *Journal of biological rhythms*, 17, 181-193.
- KÖHLER, L., WEYERER, S. & SCHÄUFELE, M. 2007. Proxy screening tools improve the recognition of dementia in old-age homes: results of a validation study. *Age and Ageing*, 36, 549-554.
- KÖLZOW, C. 2022. Grundlagen. In: WILLEMS, W. M. (ed.) *Lehrbuch der Bauphysik: Wärme – Feuchte – Klima – Schall – Licht – Brand*. Wiesbaden: Springer Fachmedien Wiesbaden.

- KORCZAK, A., MARTYNHAK, B., PEDRAZZOLI, M., BRITO, A. & LOUZADA, F. 2008. Influence of chronotype and social zeitgebers on sleep/wake patterns. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 41, 914-919.
- KOREN, G., WALSH RN, G., TOKMAKEJIAN, S. & VAN UUM, S. H. 2007. Measurement of cortisol in human hair as a biomarker of systemic exposure. *Clinical and Investigative Medicine*, 30, E183-E191.
- KORTE, M., KANG, H., BONHOEFFER, T. & SCHUMAN, E. 1998. A role for BDNF in the late-phase of hippocampal long-term potentiation. *Neuropharmacology*, 37, 553-559.
- KOSTOGLU-ATHANASSIOU, I., TREACHER, D. F., WHEELER, M. J. & FORSLING, M. L. 1998. Bright light exposure and pituitary hormone secretion. *Clinical endocrinology*, 48, 73-79.
- KOZAKI, T., LEE, S., NISHIMURA, T., KATSUURA, T. & YASUKOUCHI, A. 2011. Effects of saliva collection using cotton swabs on melatonin enzyme immunoassay. *Journal of Circadian Rhythms*, 9, 1.
- KRABBE, K. S., NIELSEN, A. R., KROGH-MADSEN, R., PLOMGAARD, P., RASMUSSEN, P., ERIKSTRUP, C., FISCHER, C. P., LINDEGAARD, B., PETERSEN, A. M., TAUDORF, S., SECHER, N. H., PILEGAARD, H., BRUUNSGAARD, H. & PEDERSEN, B. K. 2007. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. *Diabetologia*, 50, 431-8.
- KRING, A. M., DAVISON, G. C., NEALE, J. M. & JOHNSON, S. L. 2007. *Abnormal psychology*, John Wiley & Sons, Inc.
- KROENKE, K. & SPITZER, R. L. 2002. The PHQ-9: a new depression diagnostic and severity measure. *Psychiatric annals*, 32, 509-515.
- KUMARI, M., SHIPLEY, M., STAFFORD, M. & KIVIMAKI, M. 2011. Association of diurnal patterns in salivary cortisol with all-cause and cardiovascular mortality: findings from the Whitehall II study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96, 1478-1485.
- KUREK, J., GADOMSKA, A., GORZYŃSKI, R., MOLCZYK-SIEŃCZAK, J., GARSTKA, M., DOMINIK, H., CZUDY, Z., PAWĘSKA, W., RADWAŃSKI, J. & POLATOWSKA, M. 2023. Blue light emitted from digital devices-impact on our sleep. *Journal of Education, Health and Sport*, 40, 68-82.
- LAM, R. W., BERKOWITZ, A. L., BERGA, S. L., CLARK, C. M., KRIPKE, D. F. & GILLIN, J. C. 1990. Melatonin suppression in bipolar and unipolar mood disorders. *Psychiatry research*, 33, 129-134.
- LANDFIELD, P. W., WAYMIRE, J. & LYNCH, G. 1978. Hippocampal aging and adrenocorticoids: quantitative correlations. *Science*, 202, 1098-1102.
- LANFEAR, J. H., VOEGEL, C. D., BINZ, T. M. & PAUL, R. A. 2020. Hair cortisol measurement in older adults: Influence of demographic and physiological factors and correlation with perceived stress. *Steroids*, 163, 108712.
- LANFUMEY, L., MONGEAU, R. & HAMON, M. 2013. Biological rhythms and melatonin in mood disorders and their treatments. *Pharmacology & therapeutics*, 138, 176-184.
- LASKE, C., BANSCHBACH, S., STRANSKY, E., BOSCH, S., STRATEN, G., MACHANN, J., FRITSCHKE, A., HIPPEL, A., NIESS, A. & ESCHWEILER, G.

- W. 2010. Exercise-induced normalization of decreased BDNF serum concentration in elderly women with remitted major depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 13, 595-602.
- LAWTON, M. P., HAITSMAN, K. V. & KLAPPER, J. A. 1999. Observed Emotion Rating Scale.
- LEBEAU, M. A., MONTGOMERY, M. A. & BREWER, J. D. 2011. The role of variations in growth rate and sample collection on interpreting results of segmental analyses of hair. *Forensic Science International*, 210, 110-116.
- LEE, B. K., GLASS, T. A., MCATEE, M. J., WAND, G. S., BANDEEN-ROCHE, K., BOLLA, K. I. & SCHWARTZ, B. S. 2007. Associations of salivary cortisol with cognitive function in the Baltimore memory study. *Archives of general psychiatry*, 64, 810-818.
- LEE, W. & JUNG, K.-Y. 2023. Effect of the Combined Use of Morning Blue-Enriched Lighting and Night Blue-Suppressed Lighting (MENS) on Sleep Quality. *Journal of Sleep Medicine*, 20, 118-126.
- LEGER, D., LAUDON, M. & ZISAPPEL, N. 2004. Nocturnal 6-sulfatoxymelatonin excretion in insomnia and its relation to the response to melatonin replacement therapy. *Am J Med*, 116, 91-5.
- LEIBROCK, J., LOTTSPREICH, F., HOHN, A., HOFER, M., HENGERER, B., MASIAKOWSKI, P., THOENEN, H. & BARDE, Y.-A. 1989. Molecular cloning and expression of brain-derived neurotrophic factor. *Nature*, 341, 149-152.
- LEPROULT, R., COLECCHIA, E. F., L'HERMITE-BALÉRIAUX, M. & VAN CAUTER, E. 2001. Transition from dim to bright light in the morning induces an immediate elevation of cortisol levels. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*, 86, 151-157.
- LEPROULT, R., COPINSCHI, G., BUXTON, O. & VAN CAUTER, E. 1997a. Sleep loss results in an elevation of cortisol levels the next evening. *Sleep*, 20, 865-870.
- LEPROULT, R., VAN REETH, O., BYRNE, M. M., STURIS, J. & VAN CAUTER, E. 1997b. Sleepiness, performance, and neuroendocrine function during sleep deprivation: effects of exposure to bright light or exercise. *Journal of biological rhythms*, 12, 245-258.
- LEWY, A. J., BAUER, V. K., CUTLER, N. L., SACK, R. L., AHMED, S., THOMAS, K. H., BLOOD, M. L. & LATHAM JACKSON, J. M. 1998. Morning vs Evening Light Treatment of Patients With Winter Depression. *Archives of General Psychiatry*, 55, 890-896.
- LEWY, A. J. & SACK, R. L. 1989. The dim light melatonin onset as a marker for circadian phase position. *Chronobiology international*, 6, 93-102.
- LEWY, A. J., WEHR, T. A., GOODWIN, F. K., NEWSOME, D. A. & MARKEY, S. P. 1980. Light Suppresses Melatonin Secretion in Humans. *Science*, 210, 1267-1269.
- LI, G., CHERRIER, M. M., TSUANG, D. W., PETRIE, E. C., COLASURDO, E. A., CRAFT, S., SCHELLENBERG, G. D., PESKIND, E. R., RASKIND, M. A. & WILKINSON, C. W. 2006. Salivary cortisol and memory function in human aging. *Neurobiology of aging*, 27, 1705-1714.

- LIM, Y. Y., LAWS, S. M., PERIN, S., PIETRZAK, R. H., FOWLER, C., MASTERS, C. L. & MARUFF, P. 2021. BDNF VAL66MET polymorphism and memory decline across the spectrum of Alzheimer's disease. *Genes Brain Behav*, 20, e12724.
- LITTNER, M., KUSHIDA, C. A., ANDERSON, W. M., BAILEY, D., BERRY, R. B., DAVILA, D. G., HIRSHKOWITZ, M., KAPEN, S., KRAMER, M., LOUBE, D., WISE, M. & JOHNSON, S. F. 2003. Practice parameters for the role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms: an update for 2002. *Sleep*, 26, 337-41.
- LOCKLEY, S., SKENE, D., JAMES, K., THAPAN, K., WRIGHT, J. & ARENDT, J. 2000. Melatonin administration can entrain the free-running circadian system of blind subjects. *J Endocrinol*, 164, R1-6.
- LOCKLEY, S. W., SKENE, D. J., TABANDEH, H., BIRD, A. C., DEFRANCE, R. & ARENDT, J. 1997. Relationship between napping and melatonin in the blind. *Journal of Biological Rhythms*, 12, 16-25.
- LOMMATZSCH, M., ZINGLER, D., SCHUHBAECK, K., SCHLOETCKE, K., ZINGLER, C., SCHUFF-WERNER, P. & VIRCHOW, J. C. 2005. The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiology of Aging*, 26, 115-123.
- LOW, D. V., WU, M. N. & SPIRA, A. P. 2019. Sleep Duration and Cognition in a Nationally Representative Sample of U.S. Older Adults. *Am J Geriatr Psychiatry*, 27, 1386-1396.
- LOWENSTEIN, O. & LOEWENFELD, I. E. 1951. TYPES OF CENTRAL AUTONOMIC INNERVATION AND FATIGUE: Pupillographic Studies. *A.M.A. Archives of Neurology & Psychiatry*, 66, 580-599.
- LOWENSTEIN, O. & LOEWENFELD, I. E. 1952. DISINTEGRATION OF CENTRAL AUTONOMIC REGULATION DURING FATIGUE AND ITS REINTEGRATION BY PSYCHOSENSORY CONTROLLING MECHANISMS. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 115.
- LOWREY, P. L. & TAKAHASHI, J. S. 2011. Chapter 6 - Genetics of Circadian Rhythms in Mammalian Model Organisms. *In: BRODY, S. (ed.) Advances in Genetics*. Academic Press.
- LU, B. 2003. BDNF and activity-dependent synaptic modulation. *Learn Mem*, 10, 86-98.
- LUCAS, R. J., DOUGLAS, R. H. & FOSTER, R. G. 2001. Characterization of an ocular photopigment capable of driving pupillary constriction in mice. *Nat Neurosci*, 4, 621-6.
- MACLULLICH, A. M., DEARY, I. J., STARR, J. M., FERGUSON, K. J., WARDLAW, J. M. & SECKL, J. R. 2005. Plasma cortisol levels, brain volumes and cognition in healthy elderly men. *Psychoneuroendocrinology*, 30, 505-515.
- MAHLBERG, R., TILMANN, A., SALEWSKI, L. & KUNZ, D. 2006. Normative data on the daily profile of urinary 6-sulfatoxymelatonin in healthy subjects between the ages of 20 and 84. *Psychoneuroendocrinology*, 31, 634-641.
- MAHONEY, F. I. & BARTHEL, D. W. 1965. Functional evaluation: The Barthel Index: A simple index of independence useful in scoring improvement in

- the rehabilitation of the chronically ill. *Maryland State Medical Journal*, 14, 61-65.
- MANENSCHIJN, L., KOPER, J. W., LAMBERTS, S. W. J. & VAN ROSSUM, E. F. C. 2011. Evaluation of a method to measure long term cortisol levels. *Steroids*, 76, 1032-1036.
- MANENSCHIJN, L., SCHAAP, L., VAN SCHOOR, N. M., VAN DER PAS, S., PEETERS, G. M. E. E., LIPS, P., KOPER, J. W. & VAN ROSSUM, E. F. C. 2013. High Long-Term Cortisol Levels, Measured in Scalp Hair, Are Associated With a History of Cardiovascular Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98, 2078-2083.
- MARCANTONIO, E. R., GOLDMAN, L., MANGIONE, C. M., LUDWIG, L. E., MURACA, B., HASLAUER, C. M., DONALDSON, M. C., WHITTEMORE, A. D., SUGARBAKER, D. J., POSS, R. & ET AL. 1994. A clinical prediction rule for delirium after elective noncardiac surgery. *Jama*, 271, 134-9.
- MASHARANI, U., SHIBOSKI, S., EISNER, M. D., KATZ, P. P., JANSON, S. L., GRANGER, D. A. & BLANC, P. D. 2005. Impact of exogenous glucocorticoid use on salivary cortisol measurements among adults with asthma and rhinitis. *Psychoneuroendocrinology*, 30, 744-752.
- MAYWOOD, E. S., O'NEILL, J., WONG, G. K. Y., REDDY, A. B. & HASTINGS, M. H. 2006. Circadian timing in health and disease. *In: KALSBECK, A., FLIERS, E., HOFMAN, M. A., SWAAB, D. F., VAN SOMEREN, E. J. W. & BUIJS, R. M. (eds.) Progress in Brain Research*. Elsevier.
- MAZGELYTĖ, E., MAŽEIKIENĖ, A., BUROKIENĖ, N., MATUZEVIČIENĖ, R., LINKEVIČIŪTĖ, A., KUČINSKIENĖ, Z. A. & KARČIAUSKAITĖ, D. 2021. Association between hair cortisol concentration and metabolic syndrome. *Open Medicine*, 16, 873-881.
- MAZZOCOLI, G., GIULIANI, A., CARUGHI, S., DE CATA, A., PUZZOLANTE, F., LA VIOLA, M., URBANO, N., PERFETTO, F. & TARQUINI, R. 2004. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis and melatonin in humans: possible interactions in the control of body temperature. *Neuro endocrinology letters*, 25, 368-372.
- MCEWEN, B. S. 1998. Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med*, 338, 171-9.
- MCEWEN, B. S., WEISS, J. M. & SCHWARTZ, L. S. 1968. Selective retention of corticosterone by limbic structures in rat brain. *Nature*, 220, 911-912.
- MCKAY, L. I. & CIDLOWSKI, J. A. 1999. Molecular Control of Immune/Inflammatory Responses: Interactions Between Nuclear Factor- κ B and Steroid Receptor-Signaling Pathways. *Endocrine Reviews*, 20, 435-459.
- MCMURDO, M. E. & GASKELL, A. 1991. Dark adaptation and falls in the elderly. *Gerontology*, 37, 221-224.
- MEERLO, P., SGOIFO, A. & SUCHECKI, D. 2008. Restricted and disrupted sleep: Effects on autonomic function, neuroendocrine stress systems and stress responsivity. *Sleep Medicine Reviews*, 12, 197-210.
- MENDELSON, W. B. 1995. Long-term follow-up of chronic insomnia. *Sleep*, 18, 698-701.

- MHASKE, N., MARAWAR, P., SHEKER, A. & MOTE, N. 2010. Evaluation of melatonin levels in saliva in periodontal health and disease: A clinico-biochemical study. *Journal of the International Clinical Dental Research Organization*, 2, 119-125.
- MIDDELKOOP, H. A. M., KERKHOF, G. A., DOEL, D. A. S.-V. D., LIGTHART, G. J. & KAMPHUISEN, H. A. C. 1994. Sleep and Ageing: The Effect of Institutionalization on Subjective and Objective Characteristics of Sleep. *Age and Ageing*, 23, 411-417.
- MIRMIRAN, M., SWAAB, D., HOFMAN, M., WITTING, W., KOK, J. & VAN GOOL, W. 1992. Circadian rhythms and the suprachiasmatic nucleus in perinatal development, aging and Alzheimer's disease. *Progress in brain research*, 93, 151-163.
- MISHIMA, K., OKAWA, M., SHIMIZU, T. & HISHIKAWA, Y. 2001. Diminished Melatonin Secretion in the Elderly Caused by Insufficient Environmental Illumination¹. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86, 129-134.
- MOLENDIJK, M. L., HAFFMANS, J. P., BUS, B. A., SPINHOVEN, P., PENNINX, B. W., PRICKAERTS, J., VOSHAAR, R. C. O. & ELZINGA, B. M. 2012. Serum BDNF concentrations show strong seasonal variation and correlations with the amount of ambient sunlight. *PloS one*, 7, e48046.
- MOLIN, J., MELLERUP, E., BOLWIG, T., SCHEIKE, T. & DAM, H. 1996. The influence of climate on development of winter depression. *Journal of Affective Disorders*, 37, 151-155.
- MONTEIRO, B. C., MONTEIRO, S., CANDIDA, M., ADLER, N., PAES, F., ROCHA, N., NARDI, A. E., MURILLO-RODRIGUEZ, E. & MACHADO, S. 2017a. Relationship Between Brain-Derived Neurotrophic Factor (Bdnf) and Sleep on Depression: A Critical Review. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*, 13, 213-219.
- MONTEIRO, B. C., MONTEIRO, S., CANDIDA, M., ADLER, N., PAES, F., ROCHA, N., NARDI, A. E., MURILLO-RODRIGUEZ, E. & MACHADO, S. 2017b. Relationship between brain-derived neurotrophic factor (Bdnf) and sleep on depression: a critical review. *Clinical practice and epidemiology in mental health: CP & EMH*, 13, 213.
- MONTELEONE, P., ESPOSITO, G., LA ROCCA, A. & MAJ, M. 1995. Does bright light suppress nocturnal melatonin secretion more in women than men? *Journal of Neural Transmission/General Section JNT*, 102, 75-80.
- MONTELEONE, P., FORZIATI, D., ORAZZO, C. & MAJ, M. 1989. Preliminary observations on the suppression of nocturnal plasma melatonin levels by short-term administration of diazepam in humans. *J Pineal Res*, 6, 253-8.
- MONTOLIU, T., HIDALGO, V., PULOPULOS, M. M., IVORRA, J. L., MARTÍNEZ, M. J. & SALVADOR, A. 2018. The relationship between cortisol and cognitive function in healthy older people: The moderating role of Apolipoprotein E polymorphism. *Neurobiology of learning and memory*, 155, 297-305.
- MORERA-FUMERO, A. L., ABREU-GONZÁLEZ, P., HENRY-BENÍTEZ, M., DÍAZ-MESA, E., YELMO-CRUZ, S. & GRACIA-MARCO, R. 2013.

- Chronotype as modulator of morning serum melatonin levels. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 41, 149-153.
- MÜNCH, M., SCHMIEDER, M., BIELER, K., GOLDBACH, R., FUHRMANN, T., ZUMSTEIN, N., VONMOOS, P., SCARTEZZINI, J. L., WIRZ-JUSTICE, A. & CAJOCHEN, C. 2017. Bright Light Delights: Effects of Daily Light Exposure on Emotions, Restactivity Cycles, Sleep and Melatonin Secretion in Severely Demented Patients. *Curr Alzheimer Res*, 14, 1063-1075.
- MURPHY, P. J., MYERS, B. L. & BADIA, P. 1996. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs alter body temperature and suppress melatonin in humans. *Physiology & Behavior*, 59, 133-139.
- NAIR, N. P. V., HARIHARASUBRAMANIAN, N., PILAPIL, C., ISAAC, I. & THAVUNDAYIL, J. X. 1986. Plasma melatonin—An index of brain aging in humans? *Biological Psychiatry*, 21, 141-150.
- NEEPER, S. A., GÓAUCTEMEZ-PINILLA, F., CHOI, J. & COTMAN, C. 1995. Exercise and brain neurotrophins. *Nature*, 373, 109-109.
- NESTLER, E. J., BARROT, M., DILEONE, R. J., EISCH, A. J., GOLD, S. J. & MONTEGGIA, L. M. 2002. Neurobiology of depression. *Neuron*, 34, 13-25.
- NIVIL-PRÜFPLAN 2016. Nivil Prüfplan.
- OLBRICH, D. & DITTMAR, M. 2011. Older Poor-Sleeping Women Display a Smaller Evening Increase in Melatonin Secretion and Lower Values of Melatonin and Core Body Temperature Than Good Sleepers. *Chronobiology International*, 28, 681-689.
- ONAOLAPO, A. Y., ADEBAYO, A. N. & ONAOLAPO, O. J. 2017. Exogenous daytime melatonin modulates response of adolescent mice in a repeated unpredictable stress paradigm. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 390, 149-161.
- OREN, D. A., TURNER, E. H. & WEHR, T. A. 1995. Abnormal circadian rhythms of plasma melatonin and body temperature in the delayed sleep phase syndrome. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 58, 379.
- ORTIZ, R., KLUWE, B., LAZARUS, S., TERUEL, M. N. & JOSEPH, J. J. 2022. Cortisol and cardiometabolic disease: a target for advancing health equity. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 33, 786-797.
- PANDI-PERUMAL, S. R., ZISAPEL, N., SRINIVASAN, V. & CARDINALI, D. P. 2005. Melatonin and sleep in aging population. *Experimental Gerontology*, 40, 911-925.
- PANG, P. T., TENG, H. K., ZAITSEV, E., WOO, N. T., SAKATA, K., ZHEN, S., TENG, K. K., YUNG, W.-H., HEMPSTEAD, B. L. & LU, B. 2004. Cleavage of proBDNF by tPA/Plasmin Is Essential for Long-Term Hippocampal Plasticity. *Science*, 306, 487-491.
- PAPARRIGOPOULOS, T., PSARROS, C., BERGIANNAKI, J.-D., VARSOU, E., DAFNI, U. & STEFANIS, C. 2001. Melatonin response to clonidine administration in depression: indication of presynaptic α 2-adrenoceptor dysfunction. *Journal of Affective Disorders*, 65, 307-313.

- PAPE, H.-C. 2018. Der zirkadiane Rhythmus. *In: PAPE, H.-C., KURTZ, A. & SILBERNAGL, S. (eds.) Physiologie*. 8. unveränderte Auflage ed.: Georg Thieme Verlag, 936-37.
- PARK, S.-J. & TOKURA, H. 1999. Bright Light Exposure During the Daytime Affects Circadian Rhythms of Urinary Melatonin and Salivary Immunoglobulin A. *Chronobiology International*, 16, 359-371.
- PATAPOUTIAN, A. & REICHARDT, L. F. 2001. Trk receptors: mediators of neurotrophin action. *Current Opinion in Neurobiology*, 11, 272-280.
- PEIFFER, A., BARDEN, N. & MEANEY, M. J. 1991. Age-related changes in glucocorticoid receptor binding and mRNA levels in the rat brain and pituitary. *Neurobiology of aging*, 12, 475-479.
- PENG, S., WUU, J., MUFSON, E. J. & FAHNESTOCK, M. 2005. Precursor form of brain-derived neurotrophic factor and mature brain-derived neurotrophic factor are decreased in the pre-clinical stages of Alzheimer's disease. *Journal of neurochemistry*, 93, 1412-1421.
- PEREIRA, D. S., TUFIK, S., LOUZADA, F. M., BENEDITO-SILVA, A. A., LOPEZ, A. R., LEMOS, N. A., KORCZAK, A. L., D'ALMEIDA, V. & PEDRAZZOLI, M. 2005. Association of the length polymorphism in the human Per3 gene with the delayed sleep-phase syndrome: does latitude have an influence upon it? *Sleep*, 28, 29-32.
- PHILLIPS, A. J. K., VIDAFAR, P., BURNS, A. C., MCGLASHAN, E. M., ANDERSON, C., RAJARATNAM, S. M. W., LOCKLEY, S. W. & CAIN, S. W. 2019. High sensitivity and interindividual variability in the response of the human circadian system to evening light. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116, 12019-12024.
- PHILLIPS, H. S., HAINS, J. M., LARAMEE, G. R., ROSENTHAL, A. & WINSLOW, J. W. 1990. Widespread Expression of BDNF But Not NT3 by Target Areas of Basal Forebrain Cholinergic Neurons. *Science*, 250, 290-294.
- PICKARD, G. E. & SOLLARS, P. J. 2012. Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*, 162, 59-90.
- PILORZ, V., TAM, S. K. E., HUGHES, S., POTHECARY, C. A., JAGANNATH, A., HANKINS, M. W., BANNERMAN, D. M., LIGHTMAN, S. L., VYAZOVSKIY, V. V., NOLAN, P. M., FOSTER, R. G. & PEIRSON, S. N. 2016. Melanopsin Regulates Both Sleep-Promoting and Arousal-Promoting Responses to Light. *PLOS Biology*, 14, e1002482.
- PJREK, E., FRIEDRICH, M.-E., CAMBIOLI, L., DOLD, M., JÄGER, F., KOMOROWSKI, A., LANZENBERGER, R., KASPER, S. & WINKLER, D. 2020. The efficacy of light therapy in the treatment of seasonal affective disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 89, 17-24.
- POO, M.-M. 2001. Neurotrophins as synaptic modulators. *Nature Reviews Neuroscience*, 2, 24-32.
- PRUESSNER, J. C., WOLF, O. T., HELLHAMMER, D. H., BUSKE-KIRSCHBAUM, A., VON AUER, K., JOBST, S., KASPERS, F. & KIRSCHBAUM, C. 1997. Free cortisol levels after awakening: a reliable

- biological marker for the assessment of adrenocortical activity. *Life sciences*, 61, 2539-2549.
- PUHLMANN, L. M. C., LINZ, R., VALK, S. L., VRTICKA, P., VOS DE WAEL, R., BERNASCONI, A., BERNASCONI, N., CALDAIROU, B., PAPASSOTIRIOU, I., CHROUSOS, G. P., BERNHARDT, B. C., SINGER, T. & ENGERT, V. 2021. Association between hippocampal structure and serum Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in healthy adults: A registered report. *NeuroImage*, 236, 118011.
- PURNELL, J. Q., BRANDON, D. D., ISABELLE, L. M., LORIAUX, D. L. & SAMUELS, M. H. 2004. Association of 24-hour cortisol production rates, cortisol-binding globulin, and plasma-free cortisol levels with body composition, leptin levels, and aging in adult men and women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89, 281-287.
- QIN, D.-D., RIZAK, J., FENG, X.-L., YANG, S.-C., LÜ, L.-B., PAN, L., YIN, Y. & HU, X.-T. 2016. Prolonged secretion of cortisol as a possible mechanism underlying stress and depressive behaviour. *Scientific reports*, 6, 1-9.
- RANDLER, C., FAßL, C. & KALB, N. 2017. From Lark to Owl: developmental changes in morningness-eveningness from new-borns to early adulthood. *Scientific reports*, 7, 45874.
- RANDLER, C. & RAHAFAR, A. 2017. Latitude affects Morningness-Eveningness: evidence for the environment hypothesis based on a systematic review. *Scientific Reports*, 7, 39976.
- RAO, A. V., DEVI, S. P. & SRINIVASAN, V. 1983. Urinary melatonin in depression. *Indian J Psychiatry*, 25, 167-72.
- RATHI, T., AKOLU, P., CHAUDHARI, A., DODWAD, V., BHOSALE, N. & KHOT, T. 2022. Comparison of melatonin levels in saliva in individuals with healthy periodontium, generalized chronic gingivitis and generalized chronic periodontitis.
- RAVINDRAN, A. V., BALNEAVES, L. G., FAULKNER, G., ORTIZ, A., MCINTOSH, D., MOREHOUSE, R. L., RAVINDRAN, L., YATHAM, L. N., KENNEDY, S. H. & LAM, R. W. 2016. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 5. Complementary and alternative medicine treatments. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 61, 576-587.
- RAZA, A., PARTONEN, T., HANSON, L. M., ASP, M., ENGSTRÖM, E., WESTERLUND, H. & HALONEN, J. I. 2024. Daylight during winters and symptoms of depression and sleep problems: A within-individual analysis. *Environment International*, 183, 108413.
- REIS, D. & BAHRAINI, N. 2024. 0354 Early to Bed and Early to Rise? A Comparison of Actigraphy-derived Sleep and Circadian Timing Across Chronotypes. *Sleep*, 47, A152-A152.
- REPPERT, S. M. & WEAVER, D. R. 2002. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature*, 418, 935-941.
- RIEMANN, D., KLEIN, T., RODENBECK, A., FEIGE, B., HORNY, A., HUMMEL, R., WESKE, G., AL-SHAJLAWI, A. & VODERHOLZER, U. 2002.

- Nocturnal cortisol and melatonin secretion in primary insomnia. *Psychiatry Research*, 113, 17-27.
- RIEMERSMA-VAN DER LEK, R. F., SWAAB, D. F., TWISK, J., HOL, E. M., HOOGENDIJK, W. J. & VAN SOMEREN, E. J. 2008. Effect of bright light and melatonin on cognitive and noncognitive function in elderly residents of group care facilities: a randomized controlled trial. *Jama*, 299, 2642-55.
- ROBERTSON-DIXON, I., MURPHY, M. J., CREWETHER, S. G. & RIDDELL, N. 2023. The influence of light wavelength on human Hpa axis rhythms: A systematic review. *Life*, 13, 1968.
- ROENNEBERG, T., KUEHNLE, T., PRAMSTALLER, P. P., RICKEN, J., HAVEL, M., GUTH, A. & MERROW, M. 2004. A marker for the end of adolescence. *Current Biology*, 14, R1038-R1039.
- ROENNEBERG, T., WIRZ-JUSTICE, A. & MERROW, M. 2003. Life between Clocks: Daily Temporal Patterns of Human Chronotypes. *Journal of Biological Rhythms*, 18, 80-90.
- RÖJDMARK, S., WIKNER, J., ADNER, N., ANDERSSON, D. E. H. & WETTERBERG, L. 1993. Inhibition of melatonin secretion by ethanol in man. *Metabolism*, 42, 1047-1051.
- ROSENTHAL, N. E., SACK, D. A., GILLIN, J. C., LEWY, A. J., GOODWIN, F. K., DAVENPORT, Y., MUELLER, P. S., NEWSOME, D. A. & WEHR, T. A. 1984. Seasonal Affective Disorder: A Description of the Syndrome and Preliminary Findings With Light Therapy. *Archives of General Psychiatry*, 41, 72-80.
- ROVNÝ, R., MARKO, M., MICHALKO, D., MITKA, M., CIMROVÁ, B., VANČOVÁ, Z., JARČUŠKOVÁ, D., DRAGAŠEK, J., MINÁRIK, G. & RIEČANSKÝ, I. 2023. BDNF Val66Met polymorphism is associated with consolidation of episodic memory during sleep. *Biological Psychology*, 179, 108568.
- RUBIN, R. T., HEIST, E. K., MCGEOY, S. S., HANADA, K. & LESSER, I. M. 1992. Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression. XI. Serum melatonin measures in patients and matched control subjects. *Arch Gen Psychiatry*, 49, 558-67.
- RUBIÑO, J. A., GAMUNDÍ, A., AKAARIR, M., CANELLAS, F., RIAL, R. & NICOLAU, M. C. 2020. Bright light therapy and circadian cycles in institutionalized elders. *Frontiers in Neuroscience*, 14, 359.
- SAERALAATHAN, S., RAJKUMAR, A., BALAJI, T. M., RAJ, A. T. & GANESH, A. 2021. Salivary melatonin is depleted in patients with dental caries due to the elevated oxidative stress. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 11, 547-551.
- SÁNCHEZ-GARCÍA, S., MORENO-TAMAYO, K., RAMÍREZ-ALDANA, R., GARCÍA-PEÑA, C., MEDINA-CAMPOS, R. H., DE LA TORRE, P. G. & RIVERO-SEGURA, N. A. 2022. Association of co-existence of insomnia with cognitive decline on BDNF concentration in serum samples from older adults.
- SÁNCHEZ-GARCÍA, S., MORENO-TAMAYO, K., RAMÍREZ-ALDANA, R., GARCÍA-PEÑA, C., MEDINA-CAMPOS, R. H., GARCÍA DELA TORRE, P. & RIVERO-SEGURA, N. A. 2023. Insomnia Impairs Both the Pro-BDNF

- and the BDNF Levels Similarly to Older Adults with Cognitive Decline: An Exploratory Study. *International Journal of Molecular Sciences* [Online], 24.
- SANDER, B., MARKVART, J., KESSEL, L., ARGYRAKI, A. & JOHNSEN, K. 2015. Can sleep quality and wellbeing be improved by changing the indoor lighting in the homes of healthy, elderly citizens? *Chronobiology International*, 32, 1049-1060.
- SAPOLSKY, R. M., KREY, L. C. & MCEWEN, B. S. 1983. The adrenocortical stress-response in the aged male rat: Impairment of recovery from stress. *Experimental Gerontology*, 18, 55-64.
- SAPOLSKY, R. M., KREY, L. C. & MCEWEN, B. S. 1985. Prolonged glucocorticoid exposure reduces hippocampal neuron number: implications for aging. *Journal of Neuroscience*, 5, 1222-1227.
- SAUVÉ, B., KOREN, G., WALSH, G., TOKMAKEJIAN, S. & VAN UUM, S. H. 2007. Measurement of cortisol in human hair as a biomarker of systemic exposure. *Clin Invest Med*, 30, E183-91.
- SCHEER, F. & BUIJS, R. M. 1999. Light affects morning salivary cortisol in humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 84, 3395-3398.
- SCHMIDT, T. M., CHEN, S. K. & HATTAR, S. 2011. Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells: many subtypes, diverse functions. *Trends Neurosci*, 34, 572-80.
- SCHMITT, K., HOLSBOER-TRACHSLER, E. & ECKERT, A. 2016. BDNF in sleep, insomnia, and sleep deprivation. *Annals of Medicine*, 48, 42-51.
- SCHMOLL, C., LASCARATOS, G., DHILLON, B., SKENE, D. & RIHA, R. L. 2011. The role of retinal regulation of sleep in health and disease. *Sleep Med Rev*, 15, 107-13.
- SCHOLTENS, R. M., VAN MUNSTER, B. C., VAN KEMPEN, M. F. & DE ROOIJ, S. E. J. A. 2016. Physiological melatonin levels in healthy older people: A systematic review. *Journal of Psychosomatic Research*, 86, 20-27.
- SCHWARTZ, W. J., BUSIS, N. A. & TESSA HEDLEY-WHYTE, E. 1986. A discrete lesion of ventral hypothalamus and optic chiasm that disturbed the daily temperature rhythm. *Journal of Neurology*, 233, 1-4.
- SCOTT, A. J., WEBB, T. L., MARTYN-ST JAMES, M., ROWSE, G. & WEICH, S. 2021. Improving sleep quality leads to better mental health: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Sleep Medicine Reviews*, 60, 101556.
- SEEMAN, T. E., MCEWEN, B. S., SINGER, B. H., ALBERT, M. S. & ROWE, J. W. 1997. Increase in Urinary Cortisol Excretion and Memory Declines: MacArthur Studies of Successful Aging1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 82, 2458-2465.
- SERGEEVA, M., BORISOVA, O., ROMANCHUK, N., VIDENIN, A., PYATIN, V., SHUSHARINA, N., ZAKHAROV, A. V. & KOLSANOV, A. 2023. The Effect of Circadian Photoreceptors Stimulation on the Stress Response of Subjects with High Anxiety: A Pilot Study. *Applied Sciences*, 13, 6679.

- SHANAFELT, T., BALCH, C., BECHAMPS, G., SHANAFELT, T., BECHAMPS, G., BOONE, S., TAN, L., SHIROM, A., NIREL, N. & VINOKUR, A. 2019. 79 Shiftwork and Health. *Cambridge Handbook of Psychology, Health and Medicine*, 11, 357.
- SHARMA, M., PALACIOS-BOIS, J., SCHWARTZ, G., ISKANDAR, H., THAKUR, M., QUIRION, R. & NAIR, N. P. V. 1989. Circadian rhythms of melatonin and cortisol in aging. *Biological Psychiatry*, 25, 305-319.
- SHIN, Y. S., LIU, J. N., KIM, J.-H., NAM, Y.-H., CHOI, G. S., PARK, H.-S., ASTHMA, P. R. A. N. E. I. & GROUP, A. D. S. 2014. The impact of asthma control on salivary cortisol level in adult asthmatics. *Allergy, asthma & immunology research*, 6, 463-466.
- SHORT, S. J., STALDER, T., MARCEAU, K., ENTRINGER, S., MOOG, N. K., SHIRTCLIFF, E. A., WADHWA, P. D. & BUSS, C. 2016. Correspondence between hair cortisol concentrations and 30-day integrated daily salivary and weekly urinary cortisol measures. *Psychoneuroendocrinology*, 71, 12-18.
- SIEPKA, S. M., YOO, S.-H., PARK, J., LEE, C. & TAKAHASHI, J. S. Genetics and neurobiology of circadian clocks in mammals. Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology, 2007. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 251-259.
- SIUDA, J., PATALONG-OGIEWA, M., ŻMUDA, W., TARGOSZ-GAJNIAK, M., NIEWIADOMSKA, E., MATUSZEK, I., JĘDRZEJOWSKA-SZYPUŁKA, H. & RUDZIŃSKA-BAR, M. 2017. Cognitive impairment and BDNF serum levels. *Neurologia i neurochirurgia polska*, 51, 24-32.
- SKENE, D. J., VIVIEN-ROELS, B., SPARKS, D. L., HUNSAKER, J. C., PÉVET, P., RAVID, D. & SWAAB, D. F. 1990. Daily variation in the concentration of melatonin and 5-methoxytryptophol in the human pineal gland: effect of age and Alzheimer's disease. *Brain Res*, 528, 170-4.
- SLETTEN, T. L., VINCENZI, S., REDMAN, J. R., LOCKLEY, S. W. & RAJARATNAM, S. M. 2010. Timing of sleep and its relationship with the endogenous melatonin rhythm. *Frontiers in Neurology*, 1, 137.
- SMITH, C. H., BOLAND, B., DAUREEAWOO, Y., DONALDSON, E., SMALL, K. & TUOMAINEN, J. 2013. Effect of Aging on Stimulated Salivary Flow in Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 61, 805-808.
- SMITH, J. B., NOLAN, G. & JUBIZ, W. 1980. The relationship between unbound and total cortisol: Its usefulness in detecting CBG abnormalities. *Clinica Chimica Acta*, 108, 435-445.
- SOAVI, C., MARUŠIČ, U., SANZ, J. M., MORIERI, M. L., DALLA NORA, E., ŠIMUNIČ, B., PIŠOT, R., ZULIANI, G. & PASSARO, A. 2016. Age-related differences in plasma BDNF levels after prolonged bed rest. *Journal of Applied Physiology*, 120, 1118-1123.
- SOSZYŃSKI, P., STOWIŃSKA-SRZEDNICKA, J., KASPERLIK-ZATUSKA, A. & ZGLICZYŃSKI, S. 1989. Decreased melatonin concentration in Cushing's syndrome. *Hormone and metabolic research*, 21, 673-674.
- SPÄTH-SCHWALBE, E., SCHÖLLER, T., KERN, W., FEHM, H. L. & BORN, J. 1992. Nocturnal adrenocorticotropin and cortisol secretion depends on

- sleep duration and decreases in association with spontaneous awakening in the morning. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 75, 1431-1435.
- SPENCER, R. L., KALMAN, B. A. & DHABHAR, F. S. 2010. Role of endogenous glucocorticoids in immune system function: regulation and counterregulation. *Comprehensive Physiology*, 381-423.
- SPIEGEL, K., LEPROULT, R., L'HERMITE-BALÉRIAUX, M., COPINSCHI, G., PENEV, P. D. & VAN CAUTER, E. 2004. Leptin Levels Are Dependent on Sleep Duration: Relationships with Sympathovagal Balance, Carbohydrate Regulation, Cortisol, and Thyrotropin. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89, 5762-5771.
- SRINIVASAN, V., SMITS, M., SPENCE, W., LOWE, A. D., KAYUMOV, L., PANDI-PERUMAL, S. R., PARRY, B. & CARDINALI, D. P. 2006. Melatonin in mood disorders. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 7, 138-151.
- STALDER, T., KIRSCHBAUM, C., ALEXANDER, N., BORNSTEIN, S. R., GAO, W., MILLER, R., STARK, S., BOSCH, J. A. & FISCHER, J. E. 2013. Cortisol in Hair and the Metabolic Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98, 2573-2580.
- STATISTISCHES BUNDESAMT. 2024. *Bevölkerungsvorausberechnung, 15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung, Annahmen und Ergebnisse* [Online]. Available: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/begleitheft.html> [Accessed 04.11. 2024].
- STAUFENBIEL, S. M., PENNINX, B. W. J. H., DE RIJKE, Y. B., VAN DEN AKKER, E. L. T. & VAN ROSSUM, E. F. C. 2015. Determinants of hair cortisol and hair cortisone concentrations in adults. *Psychoneuroendocrinology*, 60, 182-194.
- STRAKOSCH, A.-M., SCHULZE, K., MIANO, A., PRUESSNER, L. & BARNOW, S. 2024. Winter is coming: Deciphering the longitudinal associations between everyday emotion regulation and depressive symptoms across the seasons. *Current Psychology*, 1-16.
- STRASSMAN, R. J., QUALLS, C. R., LISANSKY, E. J. & PEAKE, G. T. 1991. Elevated rectal temperature produced by all-night bright light is reversed by melatonin infusion in men. *Journal of applied physiology*, 71, 2178-2182.
- STRAUSBAUGH, H. J., DALLMAN, M. F. & LEVINE, J. D. 1999. Repeated, but not acute, stress suppresses inflammatory plasma extravasation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96, 14629-14634.
- SUMOVA, A., TRAVNICKOVA, Z., PETERS, R., SCHWARTZ, W. J. & ILLNEROVA, H. 1995. The rat suprachiasmatic nucleus is a clock for all seasons. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 92, 7754-7758.
- SURRALL, K., SMITH, J., BIRD, H., OKALA, B., OTHMAN, H. & PADWICK, D. 1987. Effect of ibuprofen and indomethacin on human plasma melatonin. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 39, 840-843.

- SWAAB, D., GRUNDKE-IQBAL, I., IQBAL, K., KREMER, H., RAVID, R. & VAN DE NES, J. 1992. τ and ubiquitin in the human hypothalamus in aging and Alzheimer's disease. *Brain research*, 590, 239-249.
- SWAAB, D. F., FLIERS, E. & PARTIMAN, T. 1985a. The suprachiasmatic nucleus of the human brain in relation to sex, age and senile dementia. *Brain research*, 342, 37-44.
- SWAAB, D. F., FLIERS, E. & PARTIMAN, T. S. 1985b. The suprachiasmatic nucleus of the human brain in relation to sex, age and senile dementia. *Brain Research*, 342, 37-44.
- TABANDEH, H., LOCKLEY, S. W., BUTTERY, R., SKENE, D. J., DEFRANCE, R., ARENDT, J. & BIRD, A. C. 1998. Disturbance of sleep in blindness. *American journal of ophthalmology*, 126, 707-712.
- TADJOEDIN, F. M., FITRI, A. H., KUSWANDANI, S. O., SULIJAYA, B. & SOEROSO, Y. 2017. The correlation between age and periodontal diseases. *Journal of International Dental and Medical Research*, 10, 327.
- TÄHKÄMÖ, L., PARTONEN, T. & PESONEN, A.-K. 2019. Systematic review of light exposure impact on human circadian rhythm. *Chronobiology International*, 36, 151-170.
- TAKAHASHI, J. S., HONG, H.-K., KO, C. H. & MCDEARMON, E. L. 2008. The genetics of mammalian circadian order and disorder: implications for physiology and disease. *Nature reviews genetics*, 9, 764-775.
- TAPIA-ARANCIBIA, L., ALIAGA, E., SILHOL, M. & ARANCIBIA, S. 2008. New insights into brain BDNF function in normal aging and Alzheimer disease. *Brain research reviews*, 59, 201-220.
- THAPAN, K., ARENDT, J. & SKENE, D. J. 2001. An action spectrum for melatonin suppression: evidence for a novel non-rod, non-cone photoreceptor system in humans. *The Journal of Physiology*, 535, 261-267.
- THOMAS, M. L., SING, H. C., BELENKY, G., HOLCOMB, H. H., MAYBERG, H. S., DANNALS, R. F., WAGNER, H. N., THORNE, D. R., POPP, K. A., ROWLAND, L. M., WELSH, A. B., BALWINSKI, S. M. & REDMOND, D. P. 2003. Neural basis of alertness and cognitive performance impairments during sleepiness: II. Effects of 48 and 72 h of sleep deprivation on waking human regional brain activity. *Thalamus & Related Systems*, 2, 199-229.
- THUN, E., BJORVATN, B., OSLAND, T., STEEN, V. M., SIVERTSEN, B., JOHANSEN, T., LILLEHOLT, T. H., UDNES, I., NORDHUS, I. H. & PALLESEN, S. 2012. An actigraphic validation study of seven morningness-eveningness inventories. *European Psychologist*.
- TIMMERMANS, S., SOUFFRIAU, J. & LIBERT, C. 2019. A General Introduction to Glucocorticoid Biology. *Frontiers in Immunology*, 10.
- TIRASSA, P., BERSANI, G., ALOE, L., BRANCHI, I., ALLEVA, E., CALZA, A., MAZZA, M., CIRULLI, F., SORNELLI, F., IANNITELLI, A. & PACITTI, F. 2012. Daily serum and salivary BDNF levels correlate with morning-evening personality type in women and are affected by light therapy. *Rivista di Psichiatria*, 47, 527-534.

- TOUITOU, Y., FEVRE-MONTANGE, M., PROUST, J., KLINGER, E. & NAKACHE, J. 1985. Age-and sex-associated modification of plasma melatonin concentrations in man. Relationship to pathology, malignant or not, and autopsy findings. *European Journal of Endocrinology*, 108, 135-144.
- TSFASMAN, A., GOROKHOV, V. & ALPAEV, D. 2013. Circadian rhythms of melatonin secretion during nocturnal sleep deprivation. *Problems of Endocrinology*, 59, 40-44.
- TURPEINEN, U. & HÄMÄLÄINEN, E. 2013. Determination of cortisol in serum, saliva and urine. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 27, 795-801.
- VAKKURI, O. 1985. Diurnal rhythm of melatonin in human saliva. *Acta Physiologica Scandinavica*, 124, 409-412.
- VAN CAUTER, E., LEPROULT, R. & KUPFER, D. J. 1996. Effects of gender and age on the levels and circadian rhythmicity of plasma cortisol. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 81, 2468-2473.
- VAN CAUTER, E., STURIS, J., BYRNE, M., BLACKMAN, J., LEPROULT, R., OFEK, G., L'HERMITE-BALÉRIAUX, M., REFETOFF, S., TUREK, F. & VAN REETH, O. 1994. Demonstration of rapid light-induced advances and delays of the human circadian clock using hormonal phase markers. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 266, E953-E963.
- VAN DEN HEUVEL, C. J., REID, K. J. & DAWSON, D. 1997. Effect of atenolol on nocturnal sleep and temperature in young men: reversal by pharmacological doses of melatonin. *Physiology & behavior*, 61, 795-802.
- VAN SOMEREN, E., LIJZENGA, C., MIRMIRAN, M. & SWAAB, D. 1994. Effect of physical activity on the circadian system in the elderly. *Environment and physiology*. Narosa Publishing House.
- VAN SOMEREN, E. J. W. 2000. Circadian and sleep disturbances in the elderly. *Experimental Gerontology*, 35, 1229-1237.
- VAN SOMEREN, E. J. W. 2003. Thermosensitivity of the circadian timing system. *Sleep and Biological Rhythms*, 1, 55-64.
- VAYNMAN, S., YING, Z. & GOMEZ-PINILLA, F. 2003. Interplay between brain-derived neurotrophic factor and signal transduction modulators in the regulation of the effects of exercise on synaptic-plasticity. *Neuroscience*, 122, 647-657.
- VELDHUIS, J. D., IRANMANESH, A., LIZARRALDE, G. & JOHNSON, M. L. 1989. Amplitude modulation of a burstlike mode of cortisol secretion subserves the circadian glucocorticoid rhythm. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 257, E6-E14.
- VGONTZAS, A. N., BIXLER, E. O., LIN, H.-M., PROLO, P., MASTORAKOS, G., VELA-BUENO, A., KALES, A. & CHROUSOS, G. P. 2001. Chronic Insomnia Is Associated with Nyctohemeral Activation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis: Clinical Implications. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86, 3787-3794.

- VGONTZAS, A. N., ZOUMAKIS, M., BIXLER, E. O., LIN, H.-M., PROLO, P., VELA-BUENO, A., KALES, A. & CHROUSOS, G. P. 2003. Impaired Nighttime Sleep in Healthy Old Versus Young Adults Is Associated with Elevated Plasma Interleukin-6 and Cortisol Levels: Physiologic and Therapeutic Implications. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88, 2087-2095.
- VIOLA, A. U., ARCHER, S. N., JAMES, LYNETTE M., GROEGER, J. A., LO, J. C. Y., SKENE, D. J., VON SCHANTZ, M. & DIJK, D.-J. 2007. PER3 Polymorphism Predicts Sleep Structure and Waking Performance. *Current Biology*, 17, 613-618.
- VIOLA, A. U., CHELLAPPA, S. L., ARCHER, S. N., PUGIN, F., GÖTZ, T., DIJK, D.-J. & CAJOCHEM, C. 2012a. Interindividual differences in circadian rhythmicity and sleep homeostasis in older people: effect of a PER3 polymorphism. *Neurobiology of aging*, 33, 1010. e17-1010. e27.
- VIOLA, A. U., CHELLAPPA, S. L., ARCHER, S. N., PUGIN, F., GOTZ, T., DIJK, D. J. & CAJOCHEM, C. 2012b. Interindividual differences in circadian rhythmicity and sleep homeostasis in older people: effect of a PER3 polymorphism. *Neurobiol Aging*, 33, 1010 e17-27.
- VON TREUER, K., NORMAN, T. R. & ARMSTRONG, S. M. 1996. Overnight human plasma melatonin, cortisol, prolactin, TSH, under conditions of normal sleep, sleep deprivation, and sleep recovery. *Journal of pineal research*, 20, 7-14.
- VOULTSIOS, A., KENNAWAY, D. J. & DAWSON, D. 1997. Salivary melatonin as a circadian phase marker: validation and comparison to plasma melatonin. *J Biol Rhythms*, 12, 457-66.
- WALLACE, D. A., QIU, X., SCHWARTZ, J., HUANG, T., SCHEER, F. A. J. L., REDLINE, S. & SOFER, T. 2024. Light exposure during sleep is bidirectionally associated with irregular sleep timing: The multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Environmental Pollution*, 344, 123258.
- WANG, P., SONG, L., WANG, K., HAN, X., CONG, L., WANG, Y., ZHANG, L., YAN, Z., TANG, S. & DU, Y. 2020. Prevalence and associated factors of poor sleep quality among Chinese older adults living in a rural area: a population-based study. *Aging Clin Exp Res*, 32, 125-131.
- WARE JR, J. E., KOSINSKI, M. & KELLER, S. D. 1996. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Medical care*, 220-233.
- WEHR, T. A., AESCHBACH, D. & DUNCAN, W. C., JR. 2001a. Evidence for a biological dawn and dusk in the human circadian timing system. *J Physiol*, 535, 937-51.
- WEHR, T. A., DUNCAN, W. C., JR., SHER, L., AESCHBACH, D., SCHWARTZ, P. J., TURNER, E. H., POSTOLACHE, T. T. & ROSENTHAL, N. E. 2001b. A circadian signal of change of season in patients with seasonal affective disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 58, 1108-14.
- WEI, L., MACDONALD, T. M. & WALKER, B. R. 2004. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Annals of internal medicine*, 141, 764-770.

- WEIBEL, L., FOLLENIUS, M., SPIEGEL, K., EHRHART, J. & BRANDENBERGER, G. 1995. Comparative Effect of Night and Daytime Sleep on the 24-Hour Cortisol Secretory Profile. *Sleep*, 18, 549-556.
- WEINSTEIN, G., BEISER, A. S., CHOI, S. H., PREIS, S. R., CHEN, T. C., VORGAS, D., AU, R., PIKULA, A., WOLF, P. A., DESTEFANO, A. L., VASAN, R. S. & SESHADRI, S. 2014. Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor and the Risk for Dementia: The Framingham Heart Study. *JAMA Neurology*, 71, 55-61.
- WEITZMAN, E. D., FUKUSHIMA, D., NOGEIRE, C., ROFFWARG, H., GALLAGHER, T. F. & HELLMAN, L. 1971. Twenty-four Hour Pattern of the Episodic Secretion of Cortisol in Normal Subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 33, 14-22.
- WEITZMAN, E. D., ZIMMERMAN, J. C., CZEISLER, C. A. & RONDA, J. 1983. Cortisol secretion is inhibited during sleep in normal man. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 56, 352-358.
- WENNIG, R. 2000. Potential problems with the interpretation of hair analysis results. *Forensic science international*, 107, 5-12.
- WERTH, E., SAVASKAN, E., KNOBLAUCH, V., GASIO, P. F., VAN SOMEREN, E. J. W., HOCK, C. & WIRZ-JUSTICE, A. 2002. Decline in Long-Term Circadian Rest-Activity Cycle Organization in a Patient with Dementia. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 15, 55-59.
- WEST, K. E., JABLONSKI, M. R., WARFIELD, B., CECIL, K. S., JAMES, M., AYERS, M. A., MAIDA, J., BOWEN, C., SLINEY, D. H. & ROLLAG, M. D. 2011. Blue light from light-emitting diodes elicits a dose-dependent suppression of melatonin in humans. *Journal of applied physiology*.
- WESTER, V. L., STAUFENBIEL, S. M., VELDHORST, M. A. B., VISSER, J. A., MANENSCHIJN, L., KOPER, J. W., KLESSENS-GODFROY, F. J. M., VAN DEN AKKER, E. L. T. & VAN ROSSUM, E. F. C. 2014. Long-term cortisol levels measured in scalp hair of obese patients. *Obesity*, 22, 1956-1958.
- WETMORE, C., ERNFORS, P., PERSSON, H. & OLSON, L. 1990. Localization of brain-derived neurotrophic factor mRNA to neurons in the brain by in situ hybridization. *Experimental Neurology*, 109, 141-152.
- WEVER, R. A. 1979. Influence of physical workload on freerunning circadian rhythms of man. *Pflügers Archiv*, 381, 119-126.
- WILHELM, B., WILHELM, H., LÜDTKE, H., STREICHER, P. & ADLER, M. 1998a. Pupillographic assessment of sleepiness in sleep-deprived healthy subjects. *Sleep*, 21, 258-265.
- WILHELM, H., LÜDTKE, H. & WILHELM, B. 1998b. Pupillographic sleepiness testing in hypersomniacs and normals. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*, 236, 725-729.
- WILLIS, T. A., O'CONNOR, D. B. & SMITH, L. 2005. The influence of morningness-eveningness on anxiety and cardiovascular responses to stress. *Physiology & behavior*, 85, 125-133.
- WIRTH, M., BURCH, J., VIOLANTI, J., BURCHFIEL, C., FEKEDULEGN, D., ANDREW, M., ZHANG, H., MILLER, D. B., YOUNGSTEDT, S. D. &

- HÉBERT, J. R. 2013. Association of the Period3 clock gene length polymorphism with salivary cortisol secretion among police officers. *Neuro endocrinology letters*, 34, 27.
- WIRZ-JUSTICE, A., KRÄUCHI, K., CAJOCHEN, C., DANILENKO, K. V., RENZ, C. & WEBER, J. M. 2004. Evening melatonin and bright light administration induce additive phase shifts in dim light melatonin onset. *Journal of pineal research*, 36, 192-194.
- WITTING, W. 2014. *Licht. Sehen. Gestalten.: Lichttechnische und wahrnehmungspsychologische Grundlagen für Architekten und Lichtdesigner.*, Wien, Birkhäuser.
- WITTING, W., MIRMIRAN, M., BOS, N. P. A. & SWAAB, D. F. 1993. Effect of light intensity on diurnal sleep-wake distribution in young and old rats. *Brain Research Bulletin*, 30, 157-162.
- WRIGHT, H. R. & LACK, L. C. 2001. EFFECT OF LIGHT WAVELENGTH ON SUPPRESSION AND PHASE DELAY OF THE MELATONIN RHYTHM. *Chronobiology International*, 18, 801-808.
- WRIGHT, K. D., HICKMAN, R. & LAUDENSLAGER, M. L. 2015. Hair cortisol analysis: A promising biomarker of HPA activation in older adults. *The Gerontologist*, 55, S140-S145.
- WRIGHT, K. P., BADIA, P., MYERS, B. L., PLENZLER, S. C. & HAKEL, M. 1997. Caffeine and light effects on nighttime melatonin and temperature levels in sleep-deprived humans. *Brain Research*, 747, 78-84.
- WRIGHT, KENNETH P., JR., MCHILL, ANDREW W., BIRKS, BRIAN R., GRIFFIN, BRANDON R., RUSTERHOLZ, T. & CHINOY, EVAN D. 2013. Entrainment of the Human Circadian Clock to the Natural Light-Dark Cycle. *Current Biology*, 23, 1554-1558.
- WÜST, S., WOLF, J., HELLHAMMER, D. H., FEDERENKO, I., SCHOMMER, N. & KIRSCHBAUM, C. 2000. The cortisol awakening response-normal values and confounds. *Noise and health*, 2, 79-88.
- XU, B., GOTTSCHALK, W., CHOW, A., WILSON, R. I., SCHNELL, E., ZANG, K., WANG, D., NICOLL, R. A., LU, B. & REICHARDT, L. F. 2000. The Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor Receptors in the Mature Hippocampus: Modulation of Long-Term Potentiation through a Presynaptic Mechanism involving TrkB. *The Journal of Neuroscience*, 20, 6888.
- YAMADA, K. & NABESHIMA, T. 2003. Brain-Derived Neurotrophic Factor/TrkB Signaling in Memory Processes. *Journal of Pharmacological Sciences*, 91, 267-270.
- YANG, X., CHEN, H., LI, S., PAN, L. & JIA, C. 2015. Association of sleep duration with the morbidity and mortality of coronary artery disease: a meta-analysis of prospective studies. *Heart, Lung and Circulation*, 24, 1180-1190.
- YESAVAGE, J. A., BRINK, T. L., ROSE, T. L., LUM, O., HUANG, V., ADEY, M. & LEIRER, V. O. 1982. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *Journal of psychiatric research*, 17, 37-49.

- YESAVAGE, J. A. & SHEIKH, J. I. 1986. 9/Geriatric Depression Scale (GDS). *Clinical Gerontologist*, 5, 165-173.
- YOON, I. Y., KRIPKE, D. F., ELLIOTT, J. A., YOUNGSTEDT, S. D., REX, K. M. & HAUGER, R. L. 2003. Age-related changes of circadian rhythms and sleep-wake cycles. *Journal of the American Geriatrics Society*, 51, 1085-1091.
- YOUNG, M. A., MEADEN, P. M., FOGG, L. F., CHERIN, E. A. & EASTMAN, C. I. 1997. Which environmental variables are related to the onset of seasonal affective disorder? *Journal of abnormal psychology*, 106, 554.
- ZHANG, Q., CHEN, Z., CHEN, S., XU, Y. & DENG, H. 2017. Intraindividual stability of cortisol and cortisone and the ratio of cortisol to cortisone in saliva, urine and hair. *Steroids*, 118, 61-67.
- ZHAO, Z.-Y., XIE, Y., FU, Y.-R., BOGDAN, A. & TOUITOU, Y. 2002. AGING AND THE CIRCADIAN RHYTHM OF MELATONIN: A CROSS-SECTIONAL STUDY OF CHINESE SUBJECTS 30–110 YR OF AGE. *Chronobiology International*, 19, 1171-1182.
- ZISAPPEL, N., TARRASCH, R. & LAUDON, M. 2005. The relationship between melatonin and cortisol rhythms: clinical implications of melatonin therapy. *Drug Development Research*, 65, 119-125.

7. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Arbeitsgruppe für molekulare Psychiatrie der Universitätsklinik Tübingen für Psychiatrie und Psychotherapie Tübingen durchgeführt, Betreuung übernahm Frau Prof. Dr. Vanessa Nieratschker.

Das Studiendesign wurde von der Arbeitsgruppe Nichtvisuelle Lichtwirkungen in Zusammenarbeit mit der BruderhausDiakonie entworfen.

Die Datenerhebung und Entnahme von Blut-, Speichel- und Haarproben erfolgte in Zusammenarbeit mit Luisa Hoemann (Doktorandin der Augenklinik, hauptverantwortlich für die Reaktionszeit-, Aktivitäts- und Beleuchtungseinstellungsmessungen) und Johanna Brunner (Doktorandin der Psychiatrie, hauptverantwortlich für die Fragebögen zum kognitiven Status).

Die Durchführung der Cortisolmessung im Haar erfolgte im biochemischen Labor der technischen Universität Dresden.

Die Weiterverarbeitung der Proben war nach Einarbeitung durch Anne Sophie Meixner und Danuta Altpaß ebenfalls vollständig mir übertragen. Im Rahmen dieser Arbeit wurden Blut-, Speichel- sowie Haarproben verwertet.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch Dr. You-Shan Feng, Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie Tübingen.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Esslingen, den 11.02.2024

8. Danksagung

Zunächst möchte ich meiner Doktormutter, Prof. Dr. Vanessa Nieratschker, meinen Dank aussprechen. Sie hat mich hervorragend betreut, stand mir mit ihrer fachlichen Expertise zur Seite und hatte stets ein offenes Ohr für meine Fragen. Mein Dank gilt auch dem gesamten Team der Arbeitsgruppe Molekulare Psychiatrie, mit dem ich gemeinsam nach Lösungen suchen und jederzeit auf Unterstützung zählen konnte.

Des Weiteren möchte ich mich beim gesamten Team der NiviL-Studie für die außergewöhnliche Zusammenarbeit sowie bei Dr. You-Shan Feng für die Unterstützung in der statistischen Auswertung herzlich bedanken.

Auch dem BMBF danke ich für die finanzielle Unterstützung für das Projekt NiviL.

Ein ganz besonderer Dank geht an meine Familie und meinen Freund*innen. Danke, dass ihr immer hinter mir gestanden habt. Ihr habt mich ermutigt, durchzuziehen und mir den Rückhalt gegeben, den ich gebraucht habe. Insbesondere danke ich meiner Mama, die stets für mich da war und mich motiviert hat, wenn ich es brauchte, sowie meiner Patentante und meinem Patenonkel, die mir immer den Rücken gestärkt haben. Ohne euch wäre diese Dissertation niemals fertig geworden.

Zuletzt möchte ich mich bei Dominik bedanken. Danke, für dein Da-sein, deine Geduld und deine unerschütterliche Unterstützung. Deine Motivation und deine Energie haben mir immer die Kraft gegeben, diese Dissertation zu schreiben.