

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie der
Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Der Effekt retinaler Lichtexposition auf die humane Interleukin-10 Konzentration im
Rahmen der
Cortisol awakening response

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Michael Göring
aus Lichtenfels

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand:

Erstgutachter:

Zweitgutachter:

Tag der Promotion: 13.01.2025

Für Familie und Freunde

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
1. Einleitung	1
1.1 Licht und das Auge als rezeptives Organ	3
1.1.1 Anatomie des Auges	4
1.1.2 Lichtverarbeitung im Auge	5
1.1.3 Signalverarbeitung im Auge	5
1.1.4 Signalweiterleitung über die Sehbahnen	8
1.1.5 Nicht-visuelle Lichteffekte	8
1.2 Zirkadiane Rhythmik, Cortisol und Interleukine	9
1.2.1 Zirkadiane Rhythmik	9
1.2.2 Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse	11
1.2.3 Cortisol und seine Effekte	12
1.2.4 Die Cortisol awakening response	13
1.2.5 Einfluss der Glucocorticoide auf die Expression von Interleukin-10	15
1.3 Forschungsstand	18
1.4 Hypothesenbildung	21
2. Material und Methoden	23
2.1 Stichprobenbeschreibung	23
2.2 Studiendesign und ethische Aspekte	24
2.3 Instrumente und Material	24
2.4 Quantitative IL-10 Bestimmung	27
2.5 Experimenteller Ablauf	27
2.6 Störfaktoren	29
2.7 Statistische Analysen	30

3. Ergebnisse	32
3.1 Test Hypothese H1	33
3.2 Test Hypothese H2	38
4. Diskussion	43
4.1 Interpretation der Ergebnisse	43
4.2 Klinische Implikationen	47
4.3 Stärken und Schwächen der Studie	48
4.4 Vorschläge für nachfolgende Studien	49
5. Zusammenfassung	51
6. Literaturverzeichnis	52
7. Anhang	66
7.1 Soziodemographische Angaben	66
7.2 Assumption Tests	67
7.3 Screeningbogen	69
7.4 Studienprotokoll	71
7.5 Erklärung	72
7.6 Danksagung	73

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropin
ANOVA	Varianzanalyse (engl. Analysis of variance)
CAR	Cortisol - Aufwachreaktion (engl. Cortisol awakening response)
cGMP	cyclisches Guanosinmonophosphat
CRH	Corticoliberin (engl. Corticotropin releasing hormon)
CRP	C reaktives Protein
GMP	Guanosinmonophosphat
GR	Glucocorticoid - Rezeptor
HPA	Hypothalamus - Hypophysen - Nebennierenrinden - Achse (engl. Hypothalamus - Pituitary - Adrenal Axis)
HRV	Herzratenvariabilität
IL	Interleukin
LED	Licht emittierende Diode (engl. Light emitting diodes)
LMM	gemischtes Modell (engl. Linear mixed model)
mRGC	Melanopsin - exprimierende retinale Ganglienzelle (engl. Melanopsin - containing retinal ganglion cell)
NaCl	Natrium - Chlorid
PACAP	Hypophysen - Adenylatcyclase - aktivierendes Polypeptid (engl. Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide)
PTBS	Posttraumatisches Belastungssyndrom
RAAS	Renin - Angiotensin - Aldosteron - System
RIA	Radio - Immuno - Assay

SCN

Nucleus suprachiasmaticus (engl. Suprachiasmatic nucleus)

TNF- α

Tumor Nekrose Faktor - α

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Spektrum elektromagnetischer Wellen	3
Abbildung 2: Querschnitt durch das menschliche Auge	4
Abbildung 3: Aufbau und Funktionen der Netzhaut	6
Abbildung 4a) Schematische Darstellung der Photorezeptoren innerhalb des Auges und der Retina. b) Schematische Darstellung der Sensitivität humaner Photorezeptoren in Abhängigkeit der Wellenlänge.....	7
Abbildung 5: Schematischer Aufbau der HPA mit dargestellter zirkadianer Rhythmik und Feedbackschleifen	12
Abbildung 6: Speichel - Cortisol im Tagesverlauf nach dem Aufwachen.....	13
Abbildung 7: Die anti-inflammatorischen Effekte von Glucocorticoiden.....	17
Abbildung 8: Schematischer Versuchsablauf	29
Abbildung 9: Stichprobenzuordnung zur jeweiligen Testbedingung	32
Abbildung 10: Graphische Darstellung der IL-10-Konzentration nach Messzeitpunkt und Lichtbedingung für Hypothese 1	36
Abbildung 11: Graphische Darstellung der IL-10-Konzentration je Messzeitpunkt und Lichtbedingung für Hypothese 2.....	41
Abbildung 12: Circadiane Rhythmik von IL-10 I	44
Abbildung 13: Circadian Rhythmik von IL-10 II.....	44
Abbildung 14: Circadiane Rhythmik von IL-10 III.....	45
Abbildung 15: Q-Q Plot für Hypothese 1	67
Abbildung 16: Residual Histogram für Hypothese 1	67
Abbildung 17: Q-Q Plot für Hypothese 2	68
Abbildung 18: Residual Histogram für Hypothese 2	68
Abbildung 19: Für die Probandenrekrutierung verwendeter Screeningbogen, Seite 1/2	69
Abbildung 20: Für die Probandenrekrutierung verwendeter Screeningbogen, Seite 2/2	70
Abbildung 21: Für die Datenerhebung verwendetes standartisiertes Studienprotokoll	71

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Eigenschaften der Lichtexposition	25
Tabelle 2: Omnibus Tests für Hypothese 1	33
Tabelle 3: Fixed Effects Parameter Estimates für Hypothese 1	34
Tabelle 4: Auswertung der IL-10 Konzentrationen für Hypothese 1	35
Tabelle 5: Post-Hoc-Analyse Lichtbedingung für Hypothese 1,.....	36
Tabelle 6: Post-Hoc-Analyse Messzeitpunkte für Hypothese 1.....	37
Tabelle 7: Omnibus Tests für Hypothese 2	38
Tabelle 8: Fixed Effects Parameter Estimates für Hypothese 2	39
Tabelle 9: Auswertung der IL-10 Konzentrationen für Hypothese 2	40
Tabelle 10: Post-Hoc-Analyse Lichtbedingung für Hypothese 2.....	41
Tabelle 11: Post-Hoc-Analyse Messzeitpunkte für Hypothese 2.....	42
Tabelle 12: Deskriptive Statistik a) Alter der Gesamtstichprobe.....	66
Tabelle 13: Deskriptive Statistik b) Alter der Gesamtstichprobe nach Lichtqualität ...	66
Tabelle 14: Deskriptive Statistik c) Beruf.....	66

1. Einleitung

Die Lebewesen auf unserem Planeten haben sich über Jahrmillionen an die Bedingungen, denen sie auf ihm ausgesetzt sind, evolutionär angepasst. Leben auf der Erde findet als Resultat der Drehung der Erde um ihre eigene Achse innerhalb von circa 24 Stunden, in Zyklen geprägt von der An- und Abwesenheit von Sonnenlicht, statt. Auch an diese Gegebenheit haben sich die Organismen, von der Pflanze bis zum Säugetier, in vielfältiger Art und Weise adaptiert.

Gleichzeitig trafen im Anthropozän, dem Zeitalter, in dem sich der Mensch zum wesentlichen Treiber für rasante Veränderungen entwickelt hat, sowohl er selbst als auch seine Umwelt auf Bedingungen, mit denen die Evolution nur schwer Schritt halten konnte.

Eine dieser Bedingungen war die Exposition von künstlichem, elektrisch erzeugtem Licht, die mit der Erfindung der Glühbirne Mitte des 19. Jahrhunderts ihren Anfang nahm und einen Prozess des technologischen Fortschritts in Gang brachte, der letztlich dazu führte, dass sich immer mehr Lebensbereiche, auch bei Nacht, hell erleuchtet vorfinden. Diese finden sich überall, vom urbanen Raum über den Arbeitsplatz bis in Privathaushalte, in denen die Zeit, die an Displays technischer Geräte wie Smartphones, Tablets, Fernseher und Computer verbracht wird, stark zugenommen hat.

Global nimmt Licht aus künstlichen Quellen immer mehr Raum ein und Lichtverschmutzung ist zu einem etablierten Begriff geworden. Eine aktuelle Studie zeigt auf, dass sich die Anzahl der von der Erde aus sichtbaren Sterne durch die enorme Zunahme der Helligkeit während der Nacht stark verringert hat (Kyba et al., 2023). Satellitenbilder der Erde und ihrer hell erleuchteten menschlichen Ballungszentren bei Nacht sind den meisten bekannt.

Auch in den klinischen Alltag hat Licht als Therapieform Einzug gefunden. Prominente Beispiele sind hier die Lichttherapie bei saisonaler depressiver Störung (Golden et al., 2005) zu Jahreszeiten mit ortsabhängig entsprechend kürzeren Sonnenstunden, Schlafstörungen wie der Insomnie (van Maanen et al., 2016). Auch in der Dermatologie haben lokale Lichtinterventionen Einzug gefunden. Mittels Exposition von blauem LED-Licht können Autoimmunerkrankungen wie Psoriasis vulgaris behandelt werden. Als

Einleitung

wesentlicher Mechanismus wird hierbei die T - Zell Modulation diskutiert (Pfaff et al., 2015, Lesiak et al., 2021).

Auch das Immunsystem unterliegt einer zirkadianen Rhythmik. Womöglich sind Organismen hierbei evolutionär adaptiert an Tageszeiten, an denen die Wahrscheinlichkeit mit pathogenen Erregern konfrontiert zu werden erhöht ist. Diese sind registrierbar durch veränderte Lichtbedingungen im Tagesverlauf (Scheiermann et al., 2013).

Aktuell noch weniger etabliert sind dabei Verfahren mit dem Ziel, mittels retinaler Lichtexposition das Immunsystem zu modulieren. Einzelne klinische Studien mit vielversprechenden Erkenntnissen wurden bereits publiziert (Lewis et al., 2018).

Neben dem Einfluss von Licht auf den Menschen ist auch die Bedeutung von Stress und daraus resultierende Krankheiten im 20. und 21. Jahrhundert gestiegen. Die Prävalenzsteigerung von empfundenem Stress, zuletzt beeinflusst durch die COVID-19 Pandemie (Nochaiwong et al., 2021), machte entsprechend verstärkte Forschungsaktivitäten, beispielsweise im Bereich der Psychoneuroendokrinologie, notwendig. Im Rahmen des Assessments von Stress etablierte sich, neben dem Einsatz von Fragebögen, das Hormon Cortisol als am häufigsten quantifizierter Biomarker für vielfältige Fragestellungen in Bezug auf Diagnose und Verlauf stressbedingter Krankheiten. Auch hier hat die Lichtexposition Einzug in verschiedene Forschungsaktivitäten gefunden, auf die im Verlauf dieser Arbeit Bezug genommen wird.

Ziel dieser Arbeit ist es, weitere grundlegende Erkenntnisse zu gewinnen, die einen Beitrag zum empirischen Fundament für den möglichen therapeutischen Nutzen von Licht im Bereich von beispielsweise stressbedingten und infektiösen Erkrankungen leisten.

1.1 Licht und das Auge als rezeptives Organ

In den folgenden Kapiteln soll der physikalische Reiz Licht, seine aufnehmenden Strukturen und seine Verarbeitung, dargestellt werden.

Zerlegt man Licht in seine Bestandteile, wird in der Physik je nach Betrachtungsweise von Wellen, Strahlen oder Photonen gesprochen. Trifft Licht auf ein Prisma, wird es in seine Spektralfarben zerlegt (Harten, 2020). Abbildung 1 zeigt das Spektrum elektromagnetischer Wellen mit dem für das menschliche Auge sichtbaren Lichtspektrum mit seinen Wellenlängen, sowie den angrenzenden, nicht sichtbaren Bereichen. Spezifische Wellenlängen entsprechen somit einem visuell sichtbaren Farbspektrum. Strahlen mit bestimmten Eigenschaften finden in verschiedensten medizinischen Bereichen Anwendung, klassisch beispielsweise im Bereich der Radiologie zur Bildgebung oder zur Therapie von Tumorerkrankungen.

Auf die verschiedenen Wellenlängen wird einerseits im weiteren Verlauf der Einleitung Bezug genommen, andererseits finden sie im experimentellen Teil dieser Arbeit Verwendung.

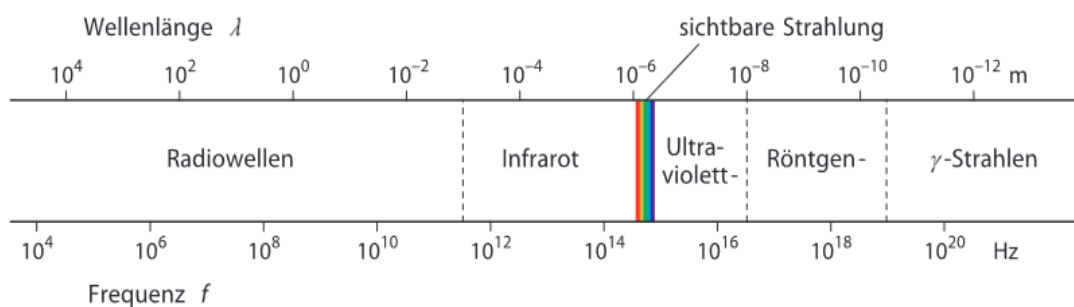


Abbildung 1: Spektrum elektromagnetischer Wellen, Quelle: (Harten, 2020, S. 284)

Einleitung

1.1.1 Anatomie des Auges

Das Auge des Menschen ist eines seiner komplexesten anatomischen Konstrukte und das zentrale Organ für die Lichtaufnahme und -verarbeitung. Es stellt somit ein unverzichtbares Element des Sehsinnes dar. Die Komplexität resultiert aus einer Vielzahl anatomischer Strukturen auf kleinem Raum, die notwendig sind, um dieser Funktion gerecht zu werden. Dieses Kapitel soll einen groben Überblick über den Aufbau des Auges bieten. Veranschaulichen soll dies Abbildung 2.

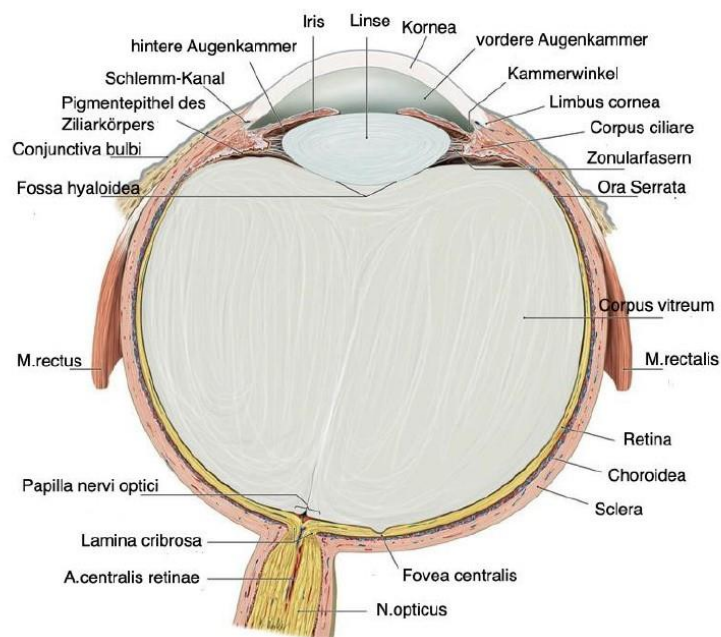


Abbildung 2: Querschnitt durch das menschliche Auge. Quelle: (Schulte et al., 2018, S. 162)

Betrachtet man den Wandaufbau des Auges, lassen sich drei Schichten voneinander differenzieren: Die äußere Augenhaut besteht aus der Sklera und der Kornea. Während die Sklera aufgrund ihres bindegewebigen Aufbaus eine Schutzfunktion innehat, ist die Kornea ein lichtbrechender Bestandteil des Auges und Teil des dioptrischen Apparates. Die mittlere Augenhaut (Uvea) beinhaltet die Choroidea, die mit ihrer Vielzahl an Blutgefäßen der Nährstoffversorgung dient. Zu ihr zählen außerdem der Ziliarkörper, notwendig für die Akkomodationsfunktion des Auges (Ziliarmuskel) und der Kammerwasserproduktion (Ziliarzotten), sowie die Iris, die den M. sphincter pupillae und den M. dilatator pupillae bildet. Die innere Augenhaut enthält die einzelnen Anteile der Retina. Entwicklungsgeschichtlich ist sie eine Ausstülpung

Einleitung

des Zwischenhirns und zeigt in der hinteren Augenhälfte einen dementsprechend sehr komplexen, mehrschichtigen Aufbau mit verschiedenen Neuronentypen. Diese dienen der Lichtverarbeitung- und Weiterleitung. Anatomisch im Zentrum des Auges befindet sich der form- und strukturgebende Glaskörper (Corpus vitreum). Vor diesem ist die Linse an den Zonulafasern des Ziliarkörpers aufgehängt. Sie ist verformbar und dient der Akkomodation des Auges (Deller et al., 2018).

Makroskopisch bildet das Zusammenspiel mehrerer quergestreifter Muskeln die Grundlage für die Bewegung des Auges: Der M. rectus lateralis und medialis für Horizontalbewegungen, der M. rectus superior und inferior für Vertikalbewegungen und der M. obliquus inferior und superior für Diagonalbewegungen. Wichtigstes blutzuführendes Gefäß ist die A. ophthalmica, ein Ast der A. carotis interna. Aus ihr geht die A. centralis retinae hervor, die wesentlich für die Versorgung des Augenhintergrundes ist. Die venöse Ableitung des Blutes erfolgt hauptsächlich über die V. ophthalmica und die V. facialis. Die zentrale Struktur der Weiterleitung aufgenommener optischer Reize ist der N. opticus, der von Ganglienzellen der Retina gebildet wird. Sensibel wird das Auge durch den N. ophthalmicus, einem Ast des N. trigeminus, versorgt (Schulte et al., 2018).

1.1.2 Lichtverarbeitung im Auge

Licht passiert bei der Durchwanderung des Auges mehrere Strukturen unterschiedlicher optischer Dichte, die es als dioptrischer Apparat brechen und so dafür sorgen, dass Objekte aus verschiedenen Distanzen scharf wahrgenommen werden können. Der dioptrische Apparat umfasst im Wesentlichen die Cornea und die Linse, da die Lichtbrechung an Grenzflächen zwischen Medien mit stark voneinander abweichenden Brechindices am größten ist. Ebenso beinhaltet er das Kammerwasser und den Glaskörper (Deller et al., 2018).

1.1.3 Signalverarbeitung im Auge

Die Umwandlung des physikalischen Reizes *Licht* in ein elektrisches, neuronales Potential für die anschließende Reizweiterleitung ist ein komplexer Vorgang und erfolgt in Photorezeptor-Zellen der Retina. Wesentliche biochemische Prozesse, die sich

Einleitung

während der Signaltransduktion in Photorezeptoren abspielen, werden in Abbildung 3 (am Beispiel eines Stäbchens) dargestellt.

Trifft Licht auf den Photorezeptor, wird eine Kaskade an enzymatischen Reaktionen durch Proteine in dessen Membran in Gang gesetzt, die in eine Schließung cGMP-abhängiger Kationenkanäle mündet. Stäbchen und Zapfen gelangen somit durch den Einfluss von Licht in einen hyperpolarisierten und bei dessen Abwesenheit in einen depolarisierten Zustand. Die Abnahme der intrazellulären cGMP-Konzentration erfolgt mittels Hydrolyse durch die Phosphodiesterase, die zuvor durch die Bindung der Alpha-Untereinheit des G-Proteins Transducin stimuliert wurde. Transducin wiederum wird durch die Bindung von Meta-Rhodopsin II aktiviert. Meta-Rhodopsin II entsteht aus Rhodopsin. Beide gehören zur Gruppe der Opsine, die eine zentrale Rolle in der Signaltransduktion spielen, da sie lichtreagible Anteile besitzen und daher lichtinduziert isomerisieren können. Durch die Isomerisierung von 11-cis-Retinal in all-trans-Retinal wird Rhodopsin in Meta-Rhodopsin II umgewandelt (Muller and Kaupp, 1998, Lamb and Pugh, 2006).

Die exprimierten Opsine unterscheiden sich je nach Photorezeptor. Während Stäbchen (Skotopisches Sehen) das Pigment Rhodopsin einsetzen, nutzen Ganglienzellen Melanopsin. Bei den Zapfen (Photopisches Sehen) der Retina lassen sich 3 verschiedene Typen (L, M und S) differenzieren, die sich in ihrem Absorptionsmaximum und damit in ihrer Empfindlichkeit gegenüber Licht einer bestimmten Wellenlänge (siehe Abbildung 4b) unterscheiden (Deller et al., 2018).

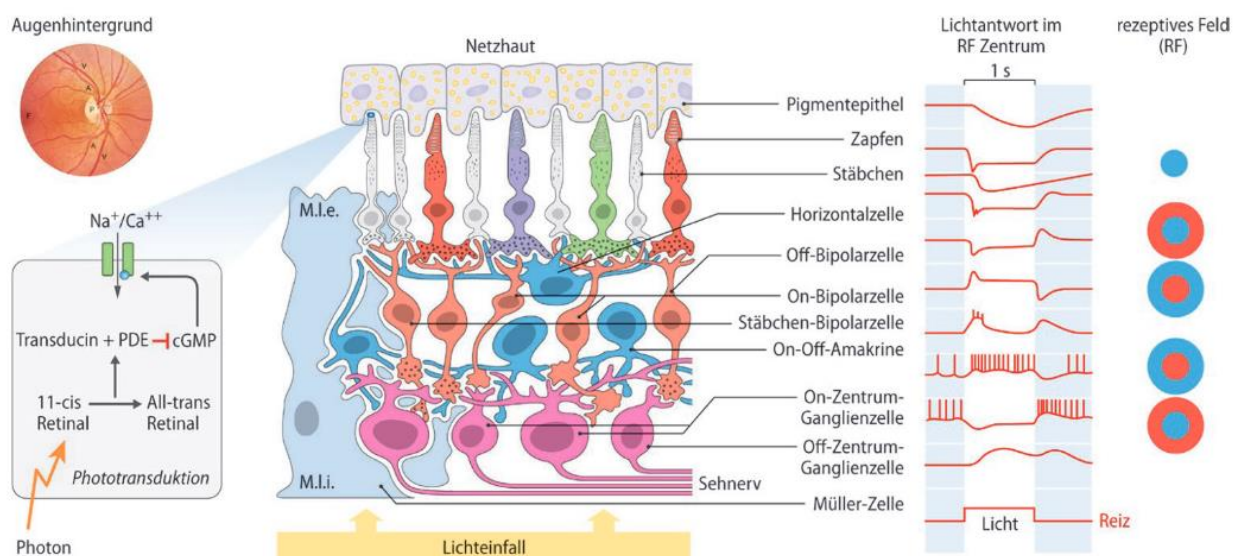


Abbildung 3: Aufbau und Funktionen der Netzhaut, Quelle: (Schmidt et al., 2019, S. 732)

Einleitung

Die neuronale Weiterleitung und Verschaltung des in den Photorezeptoren gebildeten Aktionspotentials erfolgt innerhalb der Retina über verschiedene Neuronentypen. Dieser Prozess ist komplex, nach wie vor Gegenstand aktueller Forschung und soll hier nur grob umrissen werden (siehe Abbildung 3). Von den Photorezeptorzellen (1. Neuron) wird das Signal klassischerweise auf Bipolarzellen (2. Neuron) übertragen, die es wiederum an Ganglienzellen (3. Neuron) weitergeben (Schmidt et al., 2019). Beim Stäbchensignalweg sind dabei noch Amakrine Zellen zwischen den Bipolar- und den Ganglienzellen geschaltet. Dieser Signalweg wird häufig als *vertikal* beschrieben. Daneben existieren horizontale und parallele Übertragungswege. Morphologisches Korrelat des horizontalen Weges sind zwei Interneuron-Typen, Amakrine Zellen und Horizontalzellen, die unter anderem der lateralen Hemmung und Kontrastierung dienen. In der Retina existieren unterschiedliche Typen von Ganglienzellen, die eine Grundlage für die parallele Signalverarbeitung darstellen und unterschiedlich sensibel auf verschiedene Reize sind. So reagieren Magnozelluläre Ganglienzellen empfindlich auf Bewegung, aber nicht auf Farbe, wie es Parvozelluläre Ganglienzellen (rot-grün) und Koniozelluläre Ganglienzellen (blau-gelb) tun (Masland, 2001).

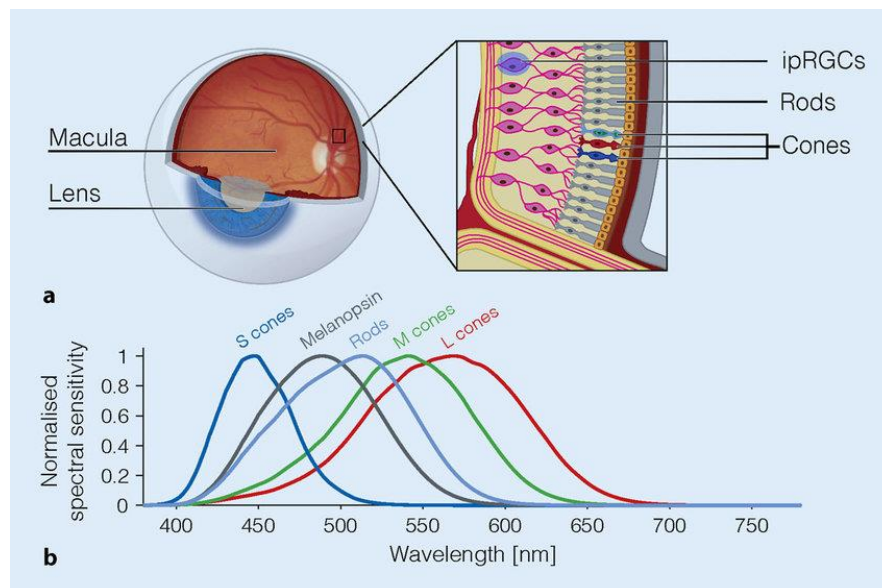


Abbildung 4a) Schematische Darstellung der Photorezeptoren innerhalb des Auges und der Retina. b) Schematische Darstellung der Sensitivität humaner Photorezeptoren in Abhängigkeit der Wellenlänge. ipRGCs = mRGC, Rods = Stäbchen, Cones = Zapfen. Quelle: (Blume et al, 2019, S. 151)

1.1.4 Signalweiterleitung über die Sehbahnen

Die Signalweiterleitung des visuellen Reizes von der Retina zu höher gelegenen neuronalen Strukturen erfolgt über ein Netzwerk an Neuronen. Das wesentliche Ziel ist der visuelle Cortex im Lobus Occipitalis des Großhirns.

Ausgangspunkt für die Signalweiterleitung sind Ganglienzellen der Retina, die mit ihren Axonen den N. opticus bilden. Die nasalen Anteile der Retina, die das temporale Gesichtsfeld darstellen, kreuzen dabei am Chiasma Opticum zur Gegenseite, die temporalen Anteile verlaufen ungekreuzt. Auch der Tractus opticus wird von den Axonen der Ganglienzellen gebildet und mündet in das Corpus geniculatum laterale, einem Teil des Thalamus. Hier erfolgt eine Verschaltung auf weitere Neurone, deren Axone die Radiatio Optica bilden, die in den visuellen Cortex mündet, wo die bewusste Wahrnehmung des visuellen Reizes erfolgt. Weiterhin existieren Projektionen in das Mittelhirn für den Pupillenreflex, Blickfolgebewegungen und der Kopplung des vestibulären und visuellen Systems (Schulte et al., 2018).

Neben diesem neuronalen Signalweg, der die physiologisch-anatomische Grundlage für die visuelle Bildverarbeitung darstellt, gibt es weitere, nicht-visuelle retinale Signalwege, vermittelt durch eine dritte Klasse von Photorezeptoren. Diese sind essenziell für diese Arbeit und sollen im nächsten Kapitel weiter beschrieben werden.

1.1.5 Nicht-visuelle Lichteffekte

Zu Beginn des 21. Jahrhunderts konnte die Existenz intrinsisch photosensibler, Melanopsin exprimierender, retinaler Ganglienzellen (mRGCs), sowie mit ihnen verknüpfte Signalwege nachgewiesen werden (Hattar et al., 2002, Provencio et al., 1998, Provencio et al., 2000, Brainard et al., 2001). Zuvor war unklar, warum sich die zirkadiane Rhythmik bei gentechnisch veränderten Mäusen mit degenerierten Stäbchen und Zapfen nicht von Mäusen mit intakter Retina unterscheiden ließ (Foster et al., 1991) und biologische Rhythmen wie z.B. die Melatoninkonzentration besonders bei Exposition von Licht im blauen, kurzwelligen Spektrum Veränderungen aufwies (Morita and Tokura, 1998). Das Absorptionsmaximum dieser Zellen konnte bei ca. 480nm Wellenlänge im kurzwelligen, blauen Lichtspektrum (siehe Abbildung 1 und 4b)

Einleitung

lokalisiert werden (Berson, 2007, Bailes and Lucas, 2013, Enezi et al., 2011, Hankins et al., 2008).

Die Funktion dieser Zellen ist konträr zu den Stäbchen und Zapfen primär nicht-visuell und dient somit unter anderem der Synchronisation biologischer Vorgänge im Organismus mit der Außenwelt (Lok, 2011). Dies wird durch direkte neuronale Projektionen der mRGCs über den Tractus retinohypothalamicus zum Nucleus suprachiasmaticus (SCN), einem Kerngebiet im Hypothalamus erreicht (Berson et al., 2002). Bereits früh konnte im Mausmodell gezeigt werden, dass Lichtexposition zu einer verstärkten Aktivität des sympathischen Nervensystems führt, nicht jedoch bei gleichzeitiger Schädigung des SCN (Nijima et al., 1992).

Als wichtiger Neurotransmitter im Rahmen der Signaltransduktion zwischen den mRGCs und dem SCN konnte hier PACAP identifiziert werden. Unter Ausschaltung des für PACAP kodierenden Gens in Knockout Mäusen, kam es nach Lichtexposition zu einer signifikant geringeren Aktivität des renalen sympathischen Nervensystems und zu geringeren Glucocorticoidkonzentrationen im Serum (Hatanaka et al., 2008).

Beide Systeme, das visuelle, dessen anatomische Grundlage Stäbchen und Zapfen darstellen, sowie das von den mRGCs geprägte nicht-visuelle scheinen nicht vollständig getrennt voneinander zu operieren (Hattar et al., 2003). Speziell die mRGC's erhalten synaptischen Input von den visuellen Photorezeptoren, besonders den Zapfen (Lall et al., 2010). Beide sind in ihrer Funktion folglich nicht isoliert voneinander zu betrachten (Dacey et al., 2005).

1.2 Zirkadiane Rhythmik, Cortisol und Interleukine

1.2.1 Zirkadiane Rhythmik

Die Adaption von Organismen und den in ihnen ablaufenden Prozessen an Periodenlängen von ca. 24h wird als zirkadiane Rhythmik bezeichnet (Acikgoz et al., 2021). Grundlegende Erkenntnisse hierfür lieferten die Experimente von Jürgen Aschoff in den 1960er Jahren (Aschoff, 1965). Versuche fanden an von Reizen der Außenwelt isolierten Probanden in Bunkern statt. Es sollte die Hypothese getestet werden, ob eine Innere Uhr existiert, die biologische Rhythmen koordiniert oder es externer Faktoren, sogenannter *Zeitgeber*, zur Synchronisation bedarf (Aschoff, 1967). Eine wesentliche Erkenntnis hierbei war, dass auch unabhängig von Umweltreizen

Einleitung

eine intrinsische Rhythmik existiert. Die relativ konstante Dauer der Periodenlängen konnte später auf negative Feedbackmechanismen der Transkription und Translation spezifischer Gene auf molekularer Ebene zurückgeführt werden, deren Entdeckung (Hardin et al., 1990, Sehgal et al., 1995) zum Nobelpreis für Medizin 2017 führte.

Zirkadiane Rhythmen werden also endogen gesteuert, können jedoch durch Umweltreize moduliert und damit mit der Umwelt synchronisiert werden. Licht stellt hier einen wesentlichen Reiz dar und beeinflusst nach Umwandlung in neuronale Potenziale in der Retina den SCN (siehe Kapitel 1.1.5) als zentralen Schrittmacher, der wiederum der Koordination peripherer zirkadianer Rhythmen auf zellulärer und molekularer Ebene dient (Blume et al., 2019). So wird unter anderem eine Synchronisation an unterschiedliche Lichtverhältnisse im Jahresverlauf erreicht. In einer Meta-Analyse wird auf mögliche Gesundheitsrisiken durch die Exposition von künstlichem Licht und damit verbundener Phasenverschiebungen der zirkadianen Rhythmik eingegangen (Tahkamo et al., 2019).

Bekanntere Beispiele biologischer Prozesse, die einer zirkadianen Rhythmik unterliegen, sind neben dem Schlaf-Wach-Rhythmus und der Thermoregulation die Hormonsynthese von Melatonin und Cortisol (Weitzman et al., 1971). In einem Review von Scheiermann et al. (2013) wird außerdem ausführlich die Verknüpfung zirkadianer Rhythmen mit Parametern des Immunsystems wie lymphatischen und myeloischen Immunzellen, sowie humoralen Faktoren wie Zytokinen, beschrieben.

Kommt es zur Dysregulation zentraler und peripherer zirkadianer Rhythmen, hat dies eine Beeinträchtigung der Glucocorticoidsekretion zur Folge, die zu multiplen negativen Effekten auf physiologischer, psychischer und behavioraler Ebene führt (Minton et al., 2009, Lightman, 2008, Oster et al., 2017). Beispielhaft ist hier der Einfluss auf Prozesse der Karzinogenese im Rahmen von Brust- und Lungenkrebs zu nennen (Eismann et al., 2010, Sephton et al., 2013, Sephton et al., 2000).

Aktuellere Arbeiten stellen das unizentrische Modell des SCN im Hypothalamus als Hauptzeitgeber in Frage. Sie betonen die Bedeutung peripherer Schrittmacher und die mit ihnen verknüpften komplexen molekularen, rhythmischen Transkriptionskaskaden, sowie mit ihnen verbundenen Feedbackschleifen (Bechtold et al., 2010, Takahashi, 2017). Folglich scheinen sowohl exogene Umweltfaktoren (z.B. Licht) und endogene, molekulare Mechanismen (z.B. Clock-Gene) zirkadiane Rhythmen und die letztendlich mit ihnen zusammenhängenden Funktionen (z.B. das Immunsystem) zu beeinflussen

Einleitung

(Arjona et al., 2012, Gibbs et al., 2012, Keller et al., 2009, Labrecque and Cermakian, 2015, Nakao, 2014, Poole and Kitchen, 2022, Curtis et al., 2014).

Einige immunologische Parameter wurden auf eine circadiane Rhythmik hin untersucht. Indizien für zirkadian schwankende IL-10-Werte zeigte eine Arbeit von Young et al. (1995). Hier wurde die IL-10-Konzentration im Plasma über 24h im Abstand von jeweils 3h bestimmt, wobei sich zwei Peaks, morgens und abends, sowie niedrigere Konzentrationen während der Nacht zeigten. In einer weiteren Arbeit zeigten sich höhere IL-10-Werte bei gesunden, männlichen Probanden am Tag im Vergleich zur Nacht (Lange et al., 2010). Auch das pro-inflammatorische IL-6 (Lissoni et al., 1998). und TNF- α (Young et al., 1995) zeigen in Studien tendenziell höhere Konzentrationen am Tag im Vergleich zur Nacht

1.2.2 Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse

Die HPA verbindet das neuronale und das hormonelle System miteinander und unterliegt einer zirkadianen Rhythmik. Das Corticotropin Releasing Hormon (CRH) wird im Hypothalamus freigesetzt und führt zur verstärkten Bildung von Adrenocorticotropin (ACTH) in der Hypophyse, welches wiederum eine verstärkte Exprimierung von Cortisol in der Nebennierenrinde initiiert. Gleichzeitig kommt es zu negativen Feedbackmechanismen, die diese Kaskade limitieren. Durch Stressexposition kommt es zu einer verstärkten Aktivität der HPA, die zu multiplen Effekten wie z.B. einen Anstieg von Blutglucose und Blutdruck führt, um den Organismus in einen Zustand zu versetzen, in dem er adäquat auf den Stressor reagieren kann (Alzheimer, 2019).

Ihren hierarchischen Aufbau, die ihr zu Grunde liegenden anatomischen Strukturen mit ihren biologischen Rhythmen, sowie positive bzw. negative Feedbackschleifen, zeigt Abbildung 5.

Einleitung

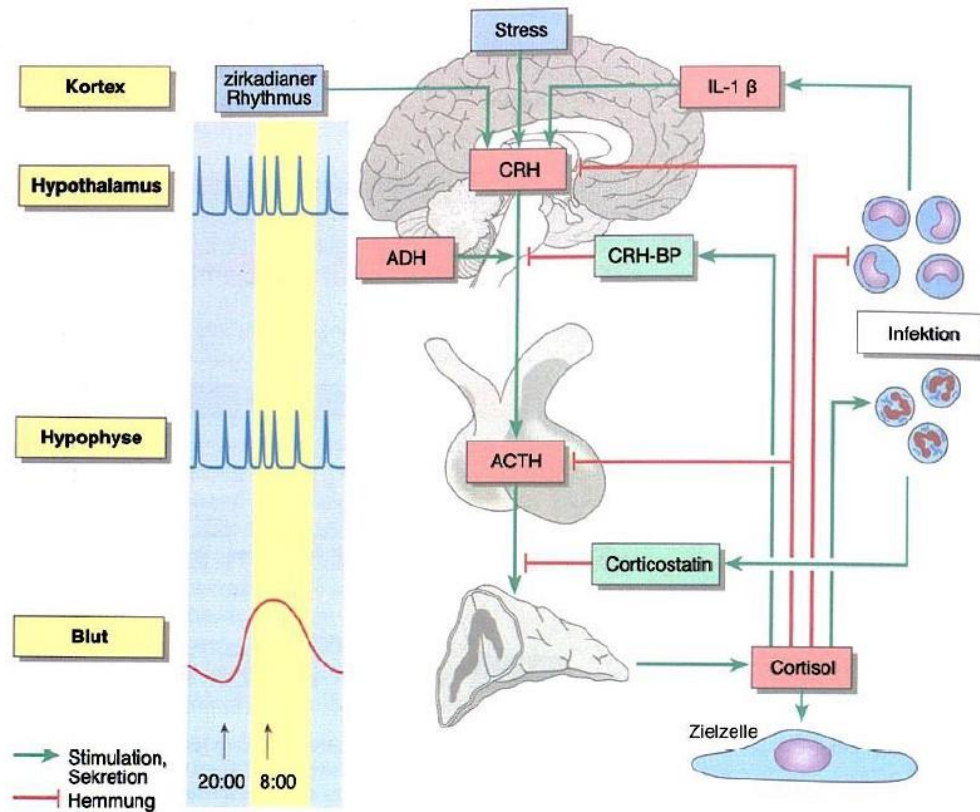


Abbildung 5: Schematischer Aufbau der HPA mit dargestellter zirkadianer Rhythmik und FeedbackschleifenQuelle: (Alzheimer, 2019, S. 718)

Im Bereich der Stressforschung ist die HPA und ihre Reagibilität stärker in den Fokus gerückt, da sie ein biologisches System darstellt, das stark von Stress beeinflusst wird und im Zusammenhang mit verschiedenen pathologischen Zuständen zu stehen scheint (Kudielka and Wust, 2010). Einige Reviews beschreiben Veränderungen der HPA durch z.B. Panikstörungen (Abelson et al., 2007), Schlafstörungen (Dressle et al., 2022), Angststörungen (Faravelli et al., 2012) und PTBS (Speer et al., 2019). Häufig konnten hier erhöhte Cortisol Konzentrationen nachgewiesen werden.

1.2.3 Cortisol und seine Effekte

Das Steroidhormon Cortisol ist ein prominenter Vertreter der Gruppe der Glucocorticoide und ein klassischer Parameter im Bereich der Stressforschung. Seine Biosynthese in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde wird hormonell über die HPA mittels konzentrationsabhängiger, positiver und negativer Feedback-Mechanismen reguliert (Kudielka and Wust, 2010). Cortisol übt mannigfaltige,

Einleitung

insbesondere auch immunologische Effekte, auf verschiedene Gewebetypen im Organismus aus. Auf molekularer Ebene entfaltet es seine potente anti-inflammatorische Wirkung durch nicht-genomische Effekte und direkte Genom-Interaktion wie die Inhibition der Transkription von NF- κ B, ein Transkriptionsfaktor für vor allem proinflammatorisch wirksame Proteine wie IL-6 und TNF- α (Rhen and Cidlowski, 2005). Die biochemischen Prozesse sind im Detail sehr komplex und weiterhin Gegenstand aktueller Forschung.

Die Cortisolkonzentration zeigt einen typischen und ausgiebig erforschten Tagesverlauf. Eine Meta-Analyse der Speichelcortisol-Konzentrationen von 18.698 Individuen, erhoben in 15 Studien (Miller et al., 2016), zeigte einen starken Anstieg am frühen Morgen, gefolgt von einem starken Abfall, sowie im Tagesverlauf bis zur Nacht kontinuierlich sinkende Werte (siehe Abbildung 6).

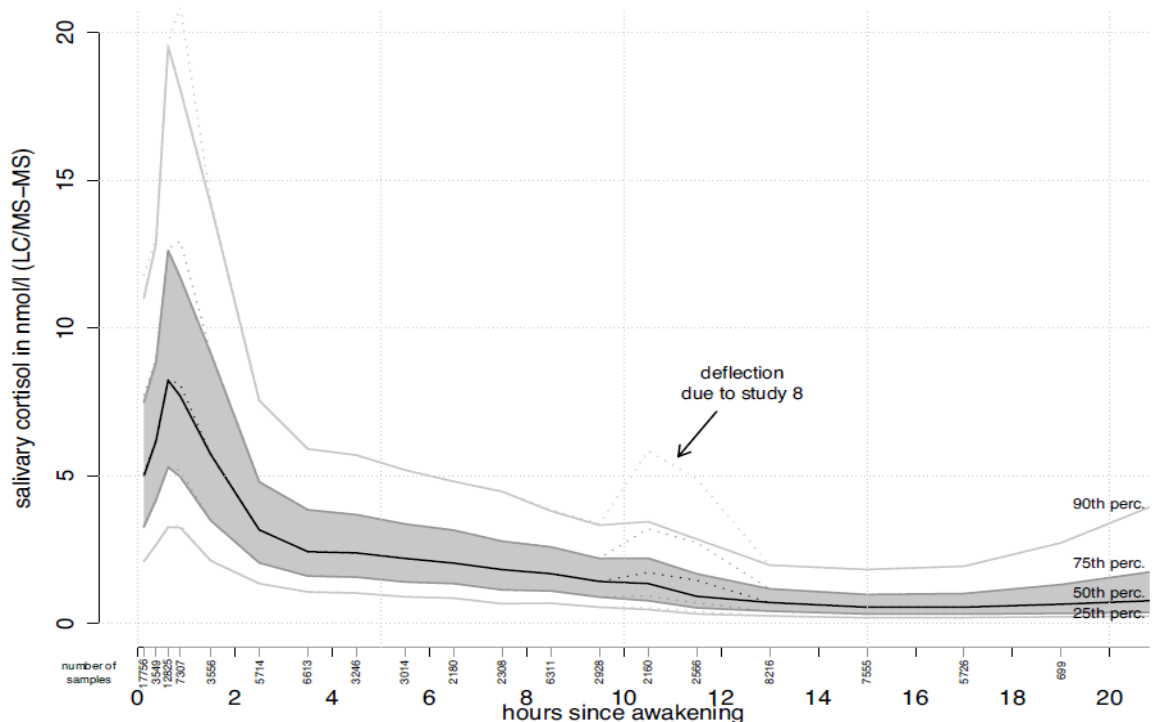


Abbildung 6: Speichel - Cortisol im Tagesverlauf nach dem Aufwachen. Quelle: (Miller et al., 2016, S.20)

1.2.4 Die Cortisol awakening response

Eine charakteristische Eigenschaft von Cortisol ist ein starker Anstieg seines Plasmaspiegels in der Phase des Aufwachens, mit einem Maximum innerhalb der ersten Stunde nach dem Erwachen (siehe Abbildung 6). Dieses Phänomen wird als Cortisol awakening response bezeichnet, deren Regulierung sich stark von der

Einleitung

Cortisol-Regulation des restlichen Tages zu unterscheiden scheint, da eine Replikation dieser Reaktion zu späteren Tageszeiten nicht möglich ist (Clow et al., 2004, Pruessner et al., 1997, Wilhelm et al., 2007). Sie wird als physiologischer Adaptionsvorgang an die Stressoren, die nach dem Aufwachen auf den Organismus einwirken, betrachtet, wobei die genaue Funktion weiterhin Gegenstand aktueller Forschung ist (Fries et al., 2009).

Als Grundlage hierfür werden verschiedene Mechanismen diskutiert. Einerseits über den klassischen, endokrinen, humoralen Weg über die HPA (siehe Kapitel 1.2.2). Andererseits konnten direkte neuronale Verbindungen zwischen dem SCN und dem Nucleus Paraventricularis (PVA) im Hypothalamus (Buijs et al., 2003b), sowie zwischen dem SCN und der Nebennierenrinde, dem Ort der Cortisol-Synthese, über das sympathische Nervensystem, nachgewiesen werden (Buijs et al., 2003a).

Auch eine veränderte Sensibilität gegenüber ACTH, einem Hormon, das die Cortisolsekretion physiologisch im Rahmen der HPA steuert, scheint eine Rolle zu spielen (Clow et al., 2010, Dickmeis, 2009, Ulrich-Lai et al., 2006). Ishida et al. (2005) konnten nachweisen, dass eine lichtinduzierte Erhöhung der Glucocorticoidspiegel im Serum von Mäusen über diese Wege ohne Aktivierung der hormonellen HPA-Achse möglich ist.

In den letzten Jahren wurden viele Studien sowie Meta-Analysen zur CAR publiziert, die weiteren Aufschluss über Einflussfaktoren geben. Dazu zählen das Alter, das Geschlecht und Fluktuationen im weiblichen Menstruationszyklus (Fries et al., 2009), sowie die jeweilig vorherrschende Jahreszeit mit unterschiedlichen Zeitpunkten des Sonnenaufgangs (Hadlow et al., 2014). Auch für unterschiedliche Chronotypen konnten Effekte auf die CAR nachgewiesen werden: Der mittels standardisierter Fragebögen ermittelte Morgen-Typ geht mit einer verstärkten CAR im Vergleich zum Abend-Typ einher (Kudielka et al., 2006, Randler and Schaal, 2010, Petrowski et al., 2020b). Auch der veränderte Schlaf-Wach-Rhythmus von Schichtarbeitenden wirkt sich auf die CAR aus (Lin et al., 2022, Griefahn and Robens, 2008). Weiterhin wurde die CAR im Kontext pathologischer Zustände wie PTBS (Wessa et al., 2006), Depression (Dedovic and Ngiam, 2015) und Persönlichkeitsstörungen (Rausch et al., 2021) betrachtet. Neben einer positiven Korrelation des Erlebens von Stress und der Ausprägung der CAR (Petrowski et al., 2019a, Hewig et al., 2008) ist auch die Erwartungshaltung an die Anforderungen des jeweiligen Tages als Einflussfaktor der CAR beschrieben (Rohleder et al., 2007). Durch die Zusammenhänge zwischen

Einleitung

pathologischen Zuständen und der CAR, hat diese als Biomarker für die HPA-Aktivität einen hohen Stellenwert in der psychoneuroendokrinen Forschung erhalten (Stalder et al., 2016, Chida and Steptoe, 2009).

Clow et al. (2010) postulieren in Ihrem Review über die CAR, dass die Grundlagenforschung in diesem Bereich ausgeweitet werden sollte, da die CAR wie in diesem Kapitel beschrieben stark mit Pathologien und anderen Zuständen kontextualisiert wird, jedoch Lücken im Wissen über fundamentale Funktionsweisen und Effekte dieser vorhanden sind.

Eine für diese Arbeit wesentliche Erkenntnis der letzten Jahre, ist die Möglichkeit der Modulation der CAR durch die Exposition von Licht verschiedener Wellenlängen. Dies wird in Kapitel 1.3 näher betrachtet.

1.2.5 Einfluss der Glucocorticoide auf die Expression von Interleukin-10

Interleukin-10 ist ein potentes, anti-inflammatorisch wirksames Peptidhormon aus der Gruppe der Zytokine, welches von vielen verschiedenen Zellen des angeborenen und adaptiven Immunsystems synthetisiert wird (Schmidt et al., 2010, Couper et al., 2008). Wie alle Zytokine greift es regulatorisch in immunologische Prozesse ein. Seine anti-inflammatorischen Effekte, für deren Übermittlung zelluläre Rezeptoren mit assoziierten Tyrosinkinasen und der JAK-STAT-Signalweg genutzt wird, sind gut erforscht und unstrittig (Moore et al., 2001, Rassow et al., 2016, Sabat et al., 2010).

Eine Mediation der IL-10 Synthese über den STAT-Signalweg durch Glucocorticoide wird angenommen, jedoch herrscht weiterhin Unklarheit über die konkreten molekularen Mechanismen, die dazu führen (Unterberger et al., 2008). Eine Viele Studien mit verschiedenen methodologischen Herangehensweisen zeigen einen Zusammenhang zwischen Glucocorticoiden und IL-10:

In vitro konnte eine verstärkte, glucocorticoid-induzierte IL-10-Expression in Monozyten (Mozo et al., 2004), in Makrophagen (Frankenberger et al., 2005) und in CD4+ T-Zellen (Barrat et al., 2002, Peek et al., 2005) nachgewiesen werden. Im Maus-Modell führten erhöhte endogene Glucocorticoid-Konzentrationen zu erhöhter IL-10 mRNA-Expression, sowie erhöhten IL-10-Spiegeln im Serum, die gleichzeitig bei blockiertem Glucocorticoid Rezeptor (GR) deutlich abgeschwächt waren (Swain et al., 1999).

Einleitung

Dandona et al. (1999a, 1999b) zeigten im Rahmen humaner in vivo-Studien während einer therapeutischen Intervention, dass sowohl Dexamethason (Dandona et al., 1999b), als auch Hydrocortison (Dandona et al., 1999a) zu erhöhten IL-10-Konzentrationen im Blutserum führten. Auch an mit Methylprednisolon therapierten Menschen mit Multipler Sklerose im akuten Schub, sowie ebenfalls in vitro, zeigten sich die selben Auswirkungen auf IL-10-Level (Gayo et al., 1998). Auf unterschiedliche Potenzen verschiedener Glucocorticoidpräparate sei an dieser Stelle hingewiesen.

Es gibt somit Evidenz, dass IL-10 und weitere immunologische Parameter wie IL-6 und TNF- α in variabler Ausprägung von Glucocorticoiden beeinflusst werden (Petrovsky, 2001, Silverman and Sternberg, 2012).

Cortisol weist tageszeitabhängige Schwankungen auf (s. Kapitel 1.2.4) und bereitet den Organismus damit möglicherweise mittels seiner immunologischen Effekte auf Stressoren, die auf ihn einwirken, vor (Curtis et al., 2014). I

Auf genomischer Ebene geht man davon aus, dass es zur direkten Interaktion zwischen dem GR und der up- und downregulation entsprechender Transkriptionsfaktoren kommt. Daraus resultiert eine verminderte Expression pro-inflammatorischer Zytokine von Immunzellen. (Scheiermann et al., 2013, Coutinho and Chapman, 2011, Cruz-Topete and Cidlowski, 2015). Abbildung 7 soll hierüber einen Überblick verschaffen.

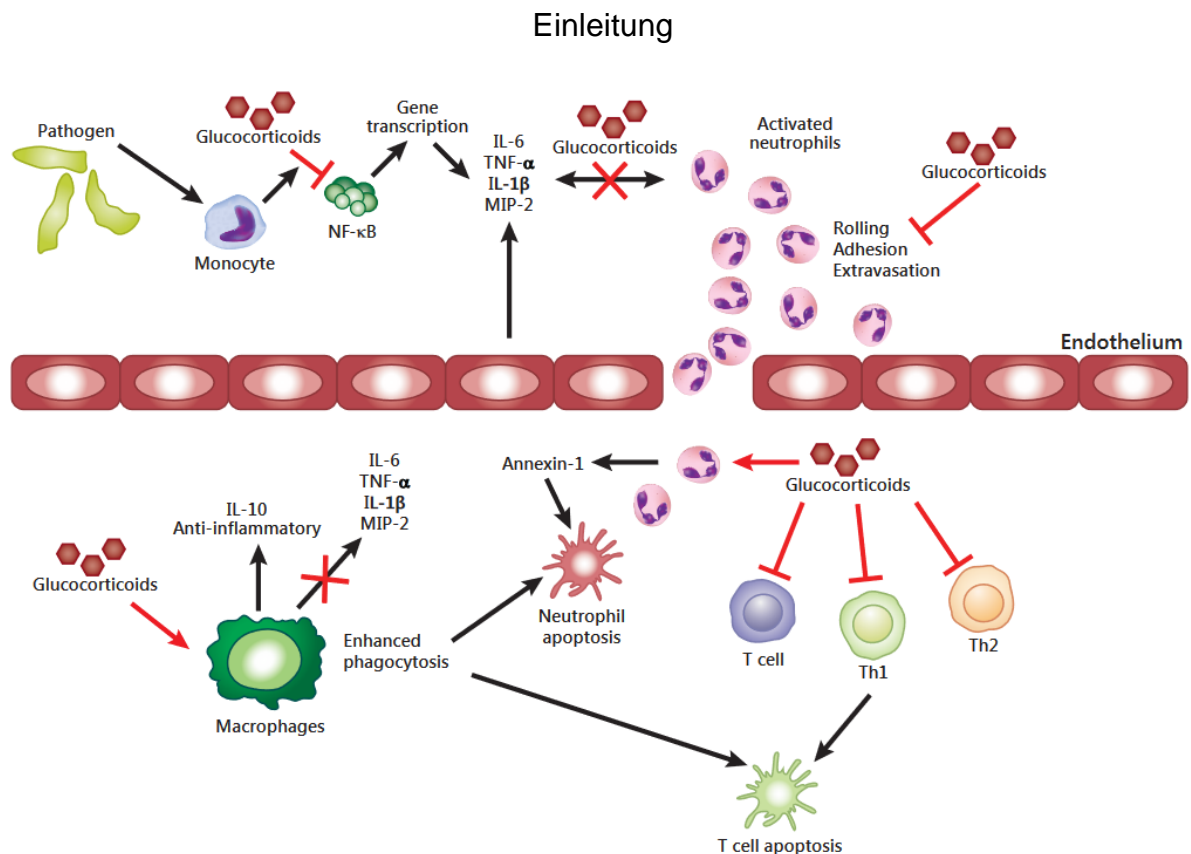


Abbildung 7: Die anti-inflammatorischen Effekte von Glucocorticoiden Quelle: (Cruz-Topete and Cidlowski, 2015, S. 21)

Gleichzeitig wurden Arbeiten publiziert, die eine komplexere Betrachtungsweise erfordern.

Zunächst wird in der aktuelleren Forschung von vielen GR Subtypen mit variablen Profilen und nicht "dem einen" GR Rezeptor ausgegangen (Oakley and Cidlowski, 2013). Weiterhin wurde unter pathologischen Umständen auch eine verstärkte Expression pro-inflammatorischer Mediatoren beobachtet (Sorrells and Sapolsky, 2007), sowie die eindeutige Zuschreibung von Zytokinen zur entweder eindeutig pro- bzw. anti-inflammatorischen Wirkung in Frage gestellt (Del Giudice and Gangestad, 2018).

Umgekehrt wurden auch Arbeiten publiziert, die umgekehrt einen Einfluss von IL-10 auf die Glucocorticoid Synthese im Sinne eines negativen Feedback Mechanismus nahelegen. In einer Studie von Koldzic-Zivanovic et al. (2006) weisen IL-10 knockout Mäuse geringere Glucocorticoid Konzentrationen im Serum im Vergleich zum Wildtyp auf.

Einleitung

Zusammenfassend sind die anti-inflammatorischen, immunologischen Effekte von Glucocorticoiden unstrittig, im Detail jedoch hochkomplex und unzureichend verstanden. Dazu beigetragen wird durch folgende Aspekte:

- Möglicherweise differenzierte Glucocorticoid Effekte im physiologischen und pathophysiologischen Zustand eines Organismus
- Komplexes immunologisches Zusammenspiel aus zellulären, humoralen und hormonellen Faktoren sowohl auf transkriptionaler, als auch post-transkriptionaler Ebene

1.3 Forschungsstand

Dieses Kapitel soll einen Überblick über den für diese Arbeit relevanten, aktuellen Forschungsstand im Bereich der retinalen Lichtexposition und seinen Auswirkungen auf die HPA mit ihrem wichtigstem Biomarker Cortisol und dem Immunsystem geben.

Murine Studien

Im Mausmodell konnten mehrere Arbeiten der letzten Jahre veränderte Immunparameter durch Lichtintervention zeigen. Bei einer Studie wurde der pathophysiologische Zustand einer Sepsis erzeugt und die Mäuse entweder 24h rotem, weißem oder blauem Licht exponiert. Bei Exposition von blauem Licht (1400 lux, 442 nm) zeigte sich eine im Vergleich zu den Kontrollgruppen geringer ausgeprägte systemische Inflammation (Lewis et al., 2018). Diese Ergebnisse konnten von derselben Arbeitsgruppe in einer weiteren Studie mit ähnlichem Design an Mäusen mit septischer Pneumonie repliziert werden (Griepentrog et al., 2020).

Pilorz et al. (2016) untersuchten in einer experimentellen Arbeit den Einfluss von Licht verschiedener Wellenlängen auf das Immunsystem und Schlaf. Blaues Licht (470nm) führte hier zum größten Anstieg der Glucocorticoid Konzentrationen im Plasma im Vergleich zu violetter und grünem Licht oder Dunkelheit. Bei Melanopsin knockout Mäusen zeigten sich geringere plasmatische Glucocorticoid Spiegel im Vergleich zum Wildtyp.

Humane Studien

Zwei Studien an Menschen konnten zur Jahrtausendwende zeigen, dass die Exposition männlicher Probanden mit polychromatischem, weißem Licht im Rahmen, der in Kapitel 1.2.4 beschriebenen CAR zu einer verstärkten Cortisolsekretion im Vergleich zu fehlender Lichtexposition führt und diese damit moduliert werden konnte:

Scheer und Buijs (1999) konnten an einer Stichprobe männliche Probanden (n = 14) um 35% erhöhte Cortisol-Konzentrationen im Speichel bei 1-stündiger Exposition mit weißem Licht (800 lux) am Morgen im Vergleich zur Kontrollgruppe (0 lux) nachweisen (Scheer and Buijs, 1999).

Eine Reproduktion dieser Ergebnisse erfolgte durch Leproult et al. (2001): Hier wurde eine Stichprobe gesunder männlicher Probanden (n = 8) mit Schlafentzug entweder einer 3-stündigen dynamischen Lichtexposition (2000 bis 4500lux) unterzogen oder der Kontrollgruppe (150 lux) zugeordnet. Eine 50%ige Steigerung der Cortisol-Konzentration im Speichel der Interventionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe konnte am Morgen nachgewiesen werden. Auffällig war, dass diese Modulation bei Lichtexposition unter gleichen Bedingungen am Nachmittag nicht reproduzierbar war und kein signifikanter Cortisol-Anstieg nachgewiesen werden konnte (Leproult et al., 2001).

Es wurden jedoch auch Arbeiten publiziert, bei denen dieser Effekt nicht beobachtet werden konnte. In einer Studie von Jung et al. (2010) kam es zu reduzierten Cortisol-Plasmaspiegeln unter der Exposition von hellem Licht (ca. 10.000 lux) und zu nur gering veränderten Konzentrationen bei Dunkelheit (ca. 3 lux) an einer Stichprobe (n = 20) von 5 Frauen und 15 Männern (Jung et al., 2010).

Weiterhin wurde im Rahmen einer Arbeit an Heranwachsenden nachgewiesen, dass besonders die Exposition von kurzwelligem, blauem Licht (40lux, 470nm) über 80 min. zu erhöhten Cortisol-Konzentrationen im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Lichtexposition während der CAR führt (Figueiro and Rea, 2012).

Eine Studie über den Effekt retinaler Lichtexposition auf die CAR mit hohem Standardisierungsgrad (n = 53), durchgeführt nach aktuellen wissenschaftlichen Richtlinien bezüglich der Forschung über die CAR (Stalder et al., 2016) und einer Nacht im Schlaflabor unter kontrollierter Lichtrestriktion führte zu folgenden Ergebnissen: Erstens führte gemischtes, weißes Licht (414 lux) gegenüber fehlender Lichtexposition (< 3 lux) zu einer verstärkten Cortisol-Sekretion im Speichel, zweitens

Einleitung

fürten verschiedene Lichtspektren zu unterschiedlichen Cortisol-Konzentrationen: Die stärksten Anstiege zeigten sich bei blauem (201 lux, 475 nm), gefolgt von grünem Licht (806 lux, 520 nm). Rotes Licht (235 lux, 635 nm) zeigte nur geringe Auswirkungen auf die CAR (Petrowski et al., 2019b).

In einer Folgestudie im selben Labor mit sehr ähnlichen Bedingungen, wurden die Probanden (n = 112) nach dem Aufwachen einem standardisiertem Stresstest unterzogen und anschließend die CAR durch Licht moduliert. Hierbei führte erneut gemischtes, weißes Licht zu einer stärkeren Cortisol-Sekretion im Speichel im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Lichtexposition. Ein signifikanter Anstieg der Cortisol-Konzentration durch Exposition von blauem Licht im Vergleich zu rotem Licht konnte in diesem Fall nicht bestätigt werden (Petrowski et al., 2020a)

Eine weitere Arbeit konnte die Modulation der Cortisol-Sekretion durch blaues, kurzwelliges Licht nachweisen. Hier verbrachten die Probanden (n = 49) eine Nacht im Schlaflabor. Vor der einstündigen Lichtexposition um 7:30 Uhr saßen die Probanden eine Stunde im Dunklen (< 3 Lux), eine Stressreaktion wurde nicht provoziert. Blaues Licht und gemischtes, weißes Licht führten hier im Vergleich zu rotem Licht und fehlender Lichtexposition zu höheren Cortisol-Konzentration (Petrowski et al., 2021).

Auch eine Studie mit sehr ähnlichem Studienprotokoll und technischem Setup kam zu diesen Erkenntnissen. Exposition über 2h von 6:00 bis 8:00 mit blauem Licht (476 nm) führte auch hier verglichen mit rotem Licht (649 nm) zu verstärkter Cortisol-Sekretion. Da es sich um eine Pilotstudie handelt, ist limitierend eine Stichprobengröße von n = 9 zu nennen (Babilon et al., 2022).

Diese Erkenntnisse konnten weiterhin einerseits repliziert, andererseits durch Hinzunahme weiterer immunologischer Parameter erweitert werden. Neben der Cortisol-Sekretion, wies auch das pro-inflammatorische Zytokin IL-6 nach einer Nacht im Schlaflabor höhere Konzentrationen im Blutserum bei Exposition männlicher Probanden (n = 55) mit weißem Licht während der CAR auf, im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Lichtexposition (Petrowski et al., 2022).

Zusammenfassend gibt es Evidenz für einen Zusammenhang zwischen Lichtexposition und der Cortisol- und Zytokinkonzentration im Speichel bzw. Blutserum.

Einleitung

Bei der Bewertung dieser Arbeiten muss folgendes berücksichtigt werden:

1. Die unterschiedlichen Studiendesigns mit variabler Stichprobengröße- und Zusammensetzung aus gesunden und erkrankten Teilnehmenden, sowie Phasenverschiebungen in der zirkadianen Rhythmik.
2. Die physikalischen Eigenschaften der Lichtexposition wie die Beleuchtungsdauer, Wellenlänge, Farbtemperatur, Leuchtdichte, sowie Bestrahlungs- und Beleuchtungsdichte.
3. Die eingeschränkte Übertragbarkeit von Ergebnissen im Tiermodell auf den Menschen

1.4 Hypothesenbildung

Die aktuell heterogene Studienlage und offene Forschungsfragen implizieren weitere Grundlagenforschung, um eingehendere Erkenntnisse über Mechanismen und Effekte der CAR zu erlangen und das empirische Fundament für Cortisol als Biomarker in der Stressforschung zu verstärken (Clow et al., 2010, Fries et al., 2009). Der aktuelle Forschungsstand lässt die Schlussfolgerung zu, dass die CAR durch retinale Lichtexposition moduliert werden kann. Sie zeigt sich in Abhängigkeit der dargebotenen Lichtspektren unterschiedlich ausgeprägt, was demnach ebenfalls einen Einfluss dieser auf immunologische Prozesse im menschlichen Organismus impliziert (siehe Kapitel 1.3).

Von der Initiation anti-inflammatorischer Prozesse im Rahmen der CAR ist aufgrund der physiologischen Effekte von Cortisol auszugehen. Eine Reduktion auf ausschließlich rein anti-inflammatorische Prozesse wird der Komplexität der Effekte von Cortisol nicht gerecht, dennoch scheinen diese zu überwiegen (siehe Kapitel 1.2.5).

Deren genaue Ausprägung und mögliche Modulation abhängig von der Exposition verschiedener Lichtspektren ist bisher unzureichend untersucht (Petrowski et al., 2022, Petrowski et al., 2021). Hierbei stellt Interleukin-10 als das am besten untersuchte anti-inflammatorische Zytokin einen geeigneten Parameter dar.

Einleitung

In Hinblick auf die Hypothesenbildung fließen aufgrund bisheriger empirischer Erkenntnisse folgende Überlegungen mit ein: Cortisol wird verstärkt durch die Exposition von weißem und blauem, kurzwelligem Licht im Rahmen der CAR sezerniert. Geringere Konzentrationen zeigten sich bei Exposition mit rotem Licht und Dunkelheit bzw. fehlender Lichtexposition (siehe Kapitel 1.3). Da in vorherigen Studien gezeigt werden konnte, dass erhöhte Cortisol-Sekretion mit erhöhten IL-10 Konzentrationen assoziiert ist, lauten die Hypothesen dieser Arbeit:

H1: Die retinale Exposition mit gemischtem, weißem Licht führt zu höheren IL-10-Konzentrationen im Serum im Vergleich zu Dunkelheit.

H2: Die retinale Exposition mit kurzwelligem, blauem Licht führt zu höheren IL-10-Konzentrationen im Serum im Vergleich zu rotem Licht.

2. Material und Methoden

2.1 Stichprobenbeschreibung

Im Rahmen der Studie wurden 145 gesunde Probanden als Basisstichprobe untersucht. Einschlusskriterien waren dabei:

- a) Alter zwischen 18 – 35 Jahren
- b) Männliches Geschlecht

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte über Aushänge an verschiedenen Instituten und Bibliotheken der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, sowie über die Homepage des Instituts für medizinische Psychologie und Soziologie.

Es wurden folgende Ausschlusskriterien mit dem Bestreben, mögliche Störfaktoren mit Auswirkungen auf Immunparameter im Serum zu minimieren bzw. auszuschalten, festgelegt:

- a) Psychische Erkrankungen
- b) Akute und chronische Krankheiten
- c) Einnahme von Psychopharmaka
- d) Nikotinkonsum ≥ 10 Zigaretten pro Tag
- e) BMI von $\geq 27\text{kg/m}^2$
- f) Rot-Grün-Schwäche
- g) Impfungen innerhalb der letzten 2 Wochen vor Studienteilnahme

Nach Exklusion der Probanden mit nicht validen IL-10-Messergebnissen verblieb eine Stichprobe von $n = 42$, die in dieser Arbeit betrachtet wird. Das detaillierte Vorgehen nach welchen Kriterien Messwerte als valide bzw. nicht-valide betrachtet wurden, ist in Kapitel 2.7 beschrieben. Die soziodemographischen Daten der untersuchten Probanden sind den Tabellen 12 - 14 im Anhang zu entnehmen.

2.2 Studiendesign und ethische Aspekte

Zur Überprüfung der Hypothesen wurde eine randomisierte kontrollierte Interventionsstudie mit einem between-subject-design konzipiert. Getestet wurden die Faktoren *Lichtqualität* und *Messzeitpunkt* als unabhängige Variablen in Bezug auf die abhängige Variable *Interleukin-10-Konzentration im Blutserum*. Jeder Proband unterzog sich einem standardisierten Ablaufprotokoll (siehe Anhang) in einem festgelegten Laborsetting im Schlaflabor des Instituts für medizinische Psychologie und Soziologie der Universitätsmedizin Mainz am Campus der Johannes Gutenberg-Universität Mainz von Oktober 2019 bis September 2020.

Das Studienprotokoll wurde vom Ethik Komitee der medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden (No #EK353092014) genehmigt und von der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz (No #2020-15018) begutachtet. Die komplette Studie wurde im Einklang mit der Deklaration von Helsinki (2013) durchgeführt. Weiterhin erfolgte eine Förderung der Studie durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) der Bundesrepublik Deutschland als Teil des Projekts *nicht-visuelle Lichtwirkungen* (Fördernummer: 13N13397). Alle Teilnehmer der Studie wurden vorab über den Ablauf der Studie informiert und gaben eine schriftliche Einverständniserklärung ab. Die Teilnahme an der Studie erfolgte freiwillig und konnte jederzeit, ohne Angaben von Gründen, abgebrochen werden. Sie wurde mit einem Betrag von 50€ pro Proband kompensiert. Die Probandenrekrutierung, Koordinierung und experimentelle Durchführung erfolgte durch den Autor dieser Dissertation und 7 weitere Medizinstudierende der Johannes Gutenberg-Universität Mainz.

2.3 Instrumente und Material

Zunächst sollen in diesem Kapitel die für den experimentellen Versuchsaufbau verwendeten Instrumente im Einzelnen näher beschrieben werden.

Lichtexposition

Für die Lichtexposition der Probanden wurden zwei halbierte Ulbricht-Lichtkugeln in einem abgedunkelten Testraum eingesetzt, die durch gleichmäßig um die Öffnungen

Material und Methoden

verteilte LEDs beleuchtet werden. Die Steuerung der LEDs erfolgte mit einer Software (*Dashlight Virtual Controller 3*) über ein USB/DMX Interface. Es wurden vier verschiedene Lichtqualitäten verwendet, von denen drei Qualitäten von den LED's erzeugt wurden (rot, blau, weiß). Eine Übersicht der technischen Eigenschaften bietet Tabelle 1.

Weißes, polychromatisches Licht entsteht durch die Mischung des roten und blauen mit grünem Licht (806 Lux). Für die Qualität *gedimmtes* Licht < 3 Lux wurde der abgedunkelte Testraum ohne Nutzung der Lichtkugeln eingesetzt. Während der Exposition saßen die Probanden auf einem Stuhl vor den Lichtkugeln, sodass diese direkt in die Lichtkugeln blickten. Dabei wurde eine Kinnhalterung (40cm Höhe) verwendet, um zusammen mit dem höhenverstellbaren Stuhl dieselbe Augenhöhe in Bezug zur Lichtkugel für jeden Probanden zu gewährleisten.

Tabelle 1: Eigenschaften der Lichtexposition, Quelle: Eigene Darstellung

Farbspektrum		Blau	Rot	Grün	Weiß (Hell)
Photonenanzahl		4.26E+14	4.26E+14	4.26E+14	4.26E+14
Bestrahlungsstärke	W/m ²	1.760	1.341	1.598	1.566
Beleuchtungsstärke auf Augenhöhe	Lux	201	235	806	414
Lichtspektrum	nm	475	635	520	Kombination aus Rot, Grün und Blau
Leuchtdichte innerhalb der Ulbricht - Halbkugeln	cd/m ²	64.0	74.8	256.6	131.8

Aktigraphie

Zur Messung der Aktivitäts- und Ruhephasen der Probanden während des Schlafs, wurden Motionlogger-Uhren und die MotionloggerWatchWare Software von Ambulatory Monitoring Inc. (*Motionlogger® Watch by Ambulatory Monitoring Inc., Ardsley, USA*) benutzt. Ziel war es, einen objektiven Nachweis über ein mögliches (zu frühes) Aufwachen und Unterbrechungen des Schlafs der Probanden zu erhalten. Dies wird auch in aktuellen Richtlinien zur Forschung im Bereich der CAR empfohlen (Stalder et al., 2016). Während des Versuchs wurden die Probanden mehrmals darum gebeten, manuell über die *Event* Funktion auf der Uhr eine Markierung für die spätere

Material und Methoden

Auswertung zu setzen. Diese Markierungen sollten zu drei Zeitpunkten gesetzt werden: Wenn die Probanden ins Bett gingen, wenn sie nachts aufstehen mussten und wenn sie morgens geweckt wurden, um so Aktivitätsphasen auch während der Nacht zu erfassen.

Blutproben

Über einen intravenösen Katheter (*Vasofix Safety, B. Braun, Melsungen, Deutschland*), der am Vorabend der jeweiligen Testung gelegt wurde, erfolgten die Blutentnahmen. Das Blut wurde in Serum-Gel-Monovetten® (*Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland*) abgenommen und für 30 min. bei Raumtemperatur in aufrechter Position gelagert. Im Anschluss wurden die Serum Monovetten für 10 Minuten bei 20°C und 2500g zentrifugiert. Pro Messzeitpunkt wurden vier Tubes (*Eppendorf Reaktionsgefäß, PP, 0,2ml, farblos, Hamburg*) mit jeweils 50µl des so gewonnenen Serums mittels Pipette (*EP Research® plus G, Eppendorf, Hamburg*) befüllt. Die so mit Serum abpipettierten 32 Tubes je Proband wurden direkt im Anschluss bei -80°C gelagert.

HRV

Für die Messung der Herzratenvariabilität wurden Polar RS-800CX® Uhren, RSCX 800 Science® Sensor Gürtel mit integrierten Elektroden und die dazugehörige Software Polar ProTrainer 5 (version 5.40.170) verwendet. Für die Auswertung wurden Markierungen zu Beginn und nach erfolgter Lichtexposition gesetzt, sowie vor und nach dem Atemmanöver (Taktatmung), um eine HRV-Baseline zu erhalten. Mit dem Polar ProTrainer 5 wurden die Rohdaten gefiltert (filter performance: moderate, minimum protection zone: 6 m 2).

Luxmeter

Die Beleuchtungsstärke wurde auf Augenhöhe vor und nach der Lichtexposition mit einem Luxmeter (*Pocket Lux 2, Lichtmesstechnik GmbH Berlin*) gemessen und dokumentiert, um gleiche Bedingungen für alle Probanden sicherzustellen.

2.4 Quantitative IL-10 Bestimmung

Die Konzentrationsbestimmung der Zytokine erfolgte durch das Labor Kirschbaum der psychologischen Fakultät der Technischen Universität Dresden mit radioimmunoassay (RIA) Kits unter Anwendung der Solid Phase Antigen Linked Technique (SPALT) mit dem LIAISON-Analyzer® (*DiaSorin, S.p.A., Italien*).

Dieses labormedizinische Verfahren dient der quantitativen Bestimmung von Substanzen wie Hormonen, Enzymen oder auch Zytokinen wie IL-10. Diese Methode, mit der auch sehr geringe Konzentrationen von Substanzen gemessen werden können, ist seit Jahrzehnten etabliert. Grundlage ist die kompetitive Bindung von dem zu messenden Antigen, als auch dem mit radioaktiven Isotopen markierten Antigen (Tracer) an einen Antikörper. Bringt man beide in Reaktion (Inkubation) entsteht ein Antigen-Antikörper-Komplex. Die Radioaktivität der gebundenen Antigene, kann nach der Entfernung der nicht gebundenen gemessen und daraus mathematisch Rückschlüsse auf die Konzentration des gesuchten Antigens geschlossen werden (Goldsmith, 1975, de Lemos Rieper et al., 2009).

2.5 Experimenteller Ablauf

Im Folgenden wird näher auf den experimentellen Aufbau, sowie den chronologischen Ablauf der Studie eingegangen. Einen Überblick verschafft hierbei Abbildung 8. Die verwendeten Instrumente wurden in Kapitel 2.3 detailliert beschrieben.

Der Ablauf der Studie gliederte sich in zwei Teile, dem Vorabend der Testung, sowie dem darauffolgenden Morgen mit der eigentlichen Intervention. Für den Ablauf wurde für jeden Probanden ein Protokoll erstellt (siehe Abbildung 21 im Anhang), auf das in diesem Kapitel Bezug genommen wird. Ein Screening-Bogen zur Identifikation von Ein- und Ausschlusskriterien wurde den Probanden vorab per E-Mail zugesendet, bevor diese eine Einladung zur Studienteilnahme erhielten (siehe Abbildung 19 und 20 im Anhang). Sie wurden angewiesen, am Vortag der Testung auf Sport und Alkoholkonsum zu verzichten.

Pro Testnacht wurden 1-2 Probanden getestet und gebeten, um 22 Uhr zu erscheinen. Am Vorabend waren von den Teilnehmern nach der Begrüßung, der Information über

Material und Methoden

den Ablauf und der Vorstellung der Räumlichkeiten ein Fragebogenpaket auszufüllen. Mit diesem wurden Daten zur Soziodemographie, Gesundheit, Schlaf und Chronotyp erfasst. Außerdem wurde für jeden Probanden eine individuelle Probanden-ID erstellt.

Hinzu kamen Einverständniserklärungen und Datenschutzrichtlinien, die von den Probanden unterzeichnet werden mussten. Die in den Fragebögen erhobenen Daten finden in weiteren Publikationen Verwendung.

Im Anschluss wurde der Aktigraph angebracht, welcher die komplette Testnacht zu tragen war. Ishihara-Farbtafeln wurden jedem Probanden präsentiert, um Farbsehstörungen zu erfassen. Sollte der Inhalt der Farbtafeln nicht wiedergegeben werden können, erfolgte der Ausschluss aus der Studie. Weiterhin wurde der intravenöse Zugang vom Studienteam gelegt. Um 23 Uhr wurden die Probanden gebeten, sich in den jeweiligen verdunkelten Schlafraum zu begeben. Für Toilettenbesuche während der Nacht wurde auf das Tragen dunkler Sonnenbrillen, die bereitgestellt wurden, hingewiesen. Ziel dieser Maßnahme war es zu frühe, ungesteuerte Lichtexposition zu verhindern. Weiteregehende Informationen hierzu finden sich im Kapitel 2.6.

Am nächsten Morgen wurden die Probanden um 5 Uhr durch das Studienteam geweckt. Diese frühe Weckzeit nimmt einerseits Bezug auf die je nach Tageszeit variierenden Zytokin-Konzentrationen (Petrovsky and Harrison, 1997, Petrovsky et al., 1998, Petrovsky, 2001), andererseits repliziert sie das Protokoll von Vorgängerstudien (Figueiro and Rea, 2012). Die Blutentnahmen über den venösen Zugang wurden nach einem festgelegten Zeitschema mit dem Ziel der Standardisierung über einen Zeitraum von 1:45 Stunden in 15-minütigen Intervallen durchgeführt. Es wurden insgesamt 8 Blutproben je Teilnehmer vor (T0), während (T1 bis T4) und nach der Lichtexposition (T5 bis T7) abgenommen (siehe Abbildung 8).

Die Intervention bzw. Lichtexposition erfolgte sitzend an den beleuchteten Ulbricht Lichtkugeln 10 min. nach dem Aufwachen. Welche der vier Lichtqualitäten den Probanden zugeteilt wurde, wurde über einen Zufallsgenerator entschieden. Mit dem Luxmeter wurden die Beleuchtungsstärke gemessen und dokumentiert. Nach der Lichtexposition saßen die Probanden für die letzten drei Proben im gedimmten (< 3 lux) Testraum.

Die Zentrifugation der Blutproben zur Serumgewinnung wurde ebenfalls nach einem festgelegten Schema, jeweils 30 Minuten nach der Blutentnahme, vorgenommen. Im

Material und Methoden

Anschluss wurden jeweils 50µl Serum jedes Entnahmezeitpunktes in jeweils 4 Eppendorf – Tubes pipettiert. Von jedem Probanden wurden somit 32 Tubes befüllt und im Anschluss bei -80°C gelagert.

Die Herzratenvariabilität wurde während der Testung mittels einer Polar Sportuhr gemessen. Diese wurde vor der Lichtexposition angelegt und die entsprechenden Markierungen zu Beginn und zum Ende dieser gesetzt. Die Ergebnisse der Herzratenvariabilität finden in weiteren Arbeiten Verwendung.

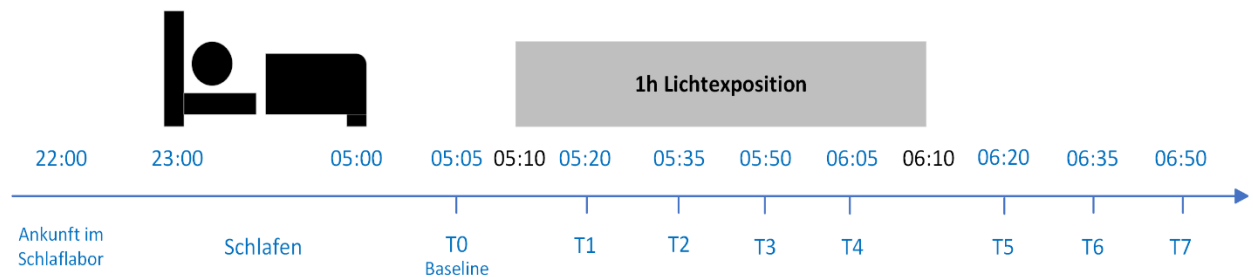


Abbildung 8: Schematischer Versuchsablauf, Quelle: Eigene Darstellung nach (Petrowski et al., 2022, S.3)

2.6 Störfaktoren

Während der Studienvorbereitung wurden folgende mögliche Störfaktoren identifiziert:

- Frühzeitige Lichtexposition
- Rot-Grün-Schwäche
- Beleuchtungsstärke der Lichtkugeln und Streulicht
- Venöse Blutentnahme
- Verdünnungseffekte

Um diese Faktoren zu minimieren, bzw. auszuschalten, wurden verschiedene Maßnahmen getroffen. Eine wesentliche Störvariable ist die Exposition von Licht im Intervall zwischen dem Schlafen gehen am Vorabend und der eigentlichen Intervention am Morgen. Hierfür wurde den Probanden jegliche Lichtexposition durch technische Geräte, z.B. Smartphones, untersagt. Die Fenster der Schlafräume der Probanden wurden mit lichtundurchlässigen Abdeckungen abgedunkelt und die Bewegungsmelder im Flur und der Toilette des Instituts abgedeckt. Zusätzlich erhielten die Probanden Brillen mit getönter Folie im Bereich der Gläser, die beim

Material und Methoden

Verlassen des Schlafrumes bis zur Intervention zu tragen waren. Da verschiedene Lichtspektren in der Studie eingesetzt werden, wurden die Probanden auf eine Rot-Grün-Schwäche mittels Ishihara-Farbtafeln getestet. Dies erfolgte zusätzlich zu den Ausschlusskriterien, falls eine Rot-Grün-Schwäche noch nicht bekannt war. Wie bereits oben erwähnt, wurde während der interventionellen Lichtexposition am Morgen mit einem Luxmeter das Streulicht im Testraum gemessen und dokumentiert. Weiterhin wurde mit dem Luxmeter vor jeder Intervention die Beleuchtungsstärke der Lichtkugeln gemessen, um diese für jeden Probanden des jeweiligen Lichtspektrums konstant zu halten.

Die venöse Blutentnahme stellt eine weitere mögliche Störvariable dar, da es sich um eine physikalische Reizung des Gewebes im Bereich der Punktionsstelle handelt und von einer anschließenden Immunreaktion auszugehen ist. Aus diesem Grund wurden die venösen Zugänge bereits am Vorabend gelegt und über Nacht belassen. Punktionsstellen am Testmorgen wurden damit umgangen. Um eine Okklusion des venösen Zugangs durch die physiologische Blutgerinnung zu vermeiden, wurde dieser nach jeder Blutentnahme mit physiologischer Kochsalzlösung (NaCl 0,9%) gespült. Vor der darauffolgenden Blutentnahme wurden deshalb 2ml Blut abgenommen und verworfen, um Verdünnungseffekte zu minimieren. Auf Störvariablen, die die Stichprobe betreffen wurde in Kapitel 2.1 eingegangen.

2.7 Statistische Analysen

Um die Hypothesen zu testen, wurde ein linear mixed model (LMM) mit Jamovi Version 2.3 und dem Modul *GAMLj General Analyses for the Linear Model in Jamovi* genutzt (*The jamovi project, 2022*).

LMMs haben einige Vorteile, die sich für die Gegebenheiten dieser Arbeit nutzen lassen. Sie sind ein empfohlenes statistisches Auswertungsinstrument für sich wiederholende Messzeitpunkte (Hox et al., 2017, Ansmann et al., 2017). Außerdem zeigt sie sich im Vergleich zur einer ANOVA robust gegenüber fehlender Messwerte (Baayen et al., 2008).

Folgendes statistisches Vorgehen kam zur Anwendung:

1. Datenbereinigung: Für die statistische Auswertung wurden die IL-10 Basiskonzentrationen mit 2 multipliziert. Bei < 4 von 8 validen Messwerten erfolgte der Ausschluss eines Probanden. Ein Messwert wurde als nicht valide betrachtet, wenn er sich entweder unterhalb des Detektionsniveaus von 0,4 pg/ml befand oder mehr als 3 Standardabweichungen vom Mittelwert des jeweiligen Messzeitpunkts über alle Probanden hinweg abwich. Dies führte zur Exklusion von 103 Probanden und resultierte in einer Stichprobe von $n = 42$, die in die statistische Auswertung einging.
2. Assumption Tests zur Testung auf eine Normalverteilung wurden durchgeführt (Kolmogorov-Smirnov-Test und Shapiro-Wilk-Test).
3. Es wurden zwei LMM mit den Faktoren Lichtbedingung (Weißes Licht vs. Dunkelheit bzw. rotes vs. blaues Licht) und Messzeitpunkt (der IL-10-Messungen) und der Probanden-ID als Clustervariable aufgestellt, um die Haupteffekte für Lichtbedingung und Messzeitpunkt, sowie den Interaktionseffekt zwischen beiden zu ermitteln.

3. Ergebnisse

Ziel war es, den Einfluss von Lichtexposition unterschiedlicher Farbspektren auf die Interleukin-10-Konzentration im Blutserum während der Cortisol Awakening Response sowie im folgenden Verlauf zu testen.

Zur Testung der beiden Hypothesen H1 und H2 wurden zwei getrennte Analysen mit den Datensätzen der Probanden, zugeordnet zur jeweiligen Lichtqualität, mit denselben Konfigurationen durchgeführt. Die Gesamtstichprobe $n = 42$ teilt sich auf H1 ($n = 22$) und H2 ($n = 20$) Hypothese 2 auf (siehe Abbildung 9).

Bezüglich der soziodemographischen Angaben wurden das Alter und die berufliche Situation erhoben (siehe Tabelle 12 – 14). Es handelte sich ausschließlich um männliche Studienteilnehmer mit einem mittleren Alter von $M = 25,4$ Jahren. 73,8% der Studienteilnehmer befanden sich im Studium, 23,8% waren berufstätig und 2,4% in Ausbildung.

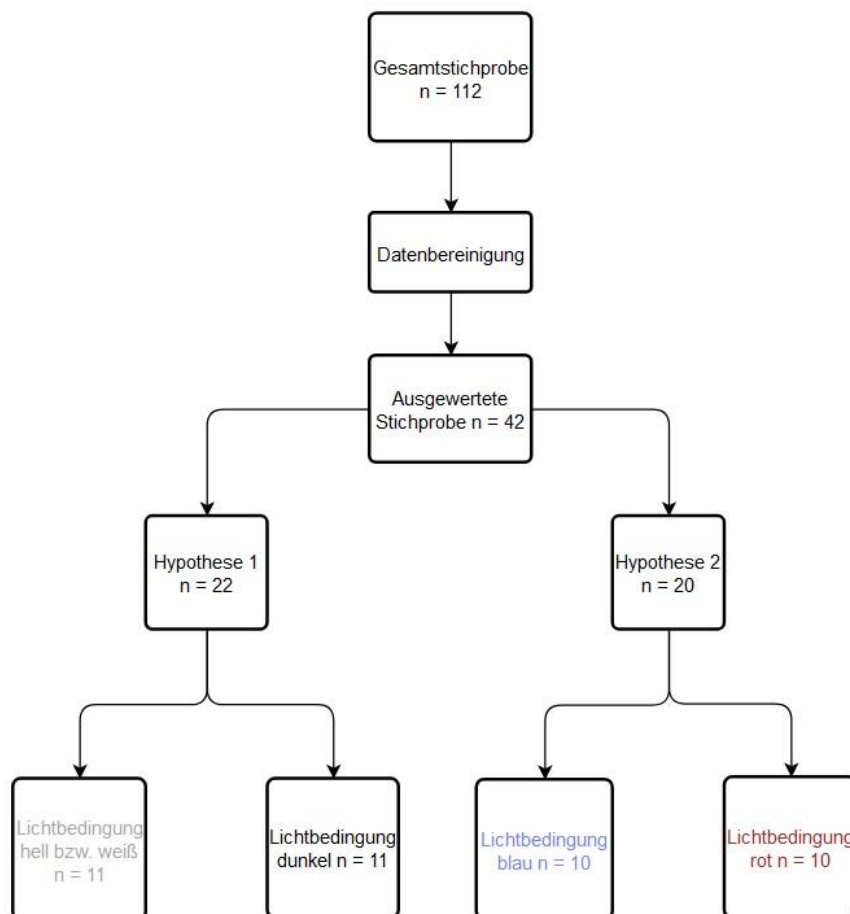


Abbildung 9: Stichprobenzuordnung zur jeweiligen Testbedingung, Quelle: Eigene Darstellung

Ergebnisse

3.1 Test Hypothese H1

Hypothese H1: Die retinale Exposition mit gemischtem, weißem Licht führt zu höheren IL-10-Konzentrationen im Serum im Vergleich zu Dunkelheit.

Zunächst wurden zur Testung der Normalverteilung Assumption Tests durchgeführt. Für die Daten von H1 ($n = 22$) wurde ein Kolmogorov-Smirnov-Test ($p = .746$) und ein Shapiro-Wilk-Test ($p = .149$) durchgeführt (siehe Tabelle 11 im Anhang). Eine Normalverteilung für die Gruppe weißes Licht ($n = 11$) und der Kontrollgruppe ohne Lichtexposition ($n = 11$) liegt somit vor (siehe Tabelle 11 im Anhang). Zusätzlich wurde ein Q-Q-Plot erstellt, bei dem sich mit wenigen Ausnahmen alle Punkte auf der Geraden befanden (siehe Abbildung 15 im Anhang). Auch im Histogramm zur graphischen Veranschaulichung zeigte sich bei dessen Betrachtung eine annähernde Normalverteilung (siehe Abbildung 16 im Anhang).

Zur Überprüfung der Hypothese H1 wurden Fixed Effect Omnibus Tests durchgeführt. Für die getesteten Faktoren *Messzeitpunkte* ($F_{(7, 144.3)} = 1.69$, $p = .115$), *Lichtbedingung* ($F_{(1, 21)} = 1.49$, $p = .236$) und dem Interaktionseffekt *Messzeitpunkte x Lichtbedingung* ($F_{(7, 144.3)} = 1.61$, $p = .138$) zeigten sich bei einem Signifikanzniveau von $p = .05$ keine signifikanten Ergebnisse (siehe Tabelle 2). Es handelt sich bei den F-Werten jeweils um Haupteffekte.

Tabelle 2: Omnibus Tests für Hypothese 1, Quelle: Eigene Darstellung

Fixed Effect Omnibus tests				
	F	Num df	Den df	p
Messzeitpunkte	1.69	7	144.3	0.115
Lichtbedingung	1.49	1	21.0	0.236
Messzeitpunkte * Lichtbedingung	1.61	7	144.3	0.138

Anmerkung. Satterthwaite method for degrees of freedom

Hinweis: F = F-Wert; Num df = Freiheitsgrade im Zähler, Den df = Freiheitsgrade im Nenner; p = p-Wert.

In Tabelle 3 sind die berechneten Fixed Effects mit den dazugehörigen statistischen Kennzahlen dargestellt. Im Bereich der Interaktionseffekte *Messzeitpunkt x*

Ergebnisse

Lichtbedingung zeigten sich bei keiner Testung p -Werte $< .05$, womit keine signifikanten Ergebnisse vorliegen. Für den Faktor *Messzeitpunkte* zeigten sich signifikante Ergebnisse für T1 vs. T0 ($p = .018$), T2 vs. T0 ($p = .014$), T5 vs. T0 ($p = .023$), T6 vs. T0 ($p = .023$).

Tabelle 3: Fixed Effects Parameter Estimates für Hypothese 1, Quelle: Eigene Darstellung

Fixed Effects Parameter Estimates									
Names	Effect	Estimate	SE	95% Confidence Interval		df	t	p	
				Lower	Upper				
(Intercept)	(Intercept)	1.567	0.259	1.0589	2.0747	21.0	6.046	< .001	
Messzeitpunkte1	T1 - T0	0.812	0.341	0.1445	1.4796	144.1	2.384	0.018	
Messzeitpunkte2	T2 - T0	0.834	0.335	0.1773	1.4910	143.9	2.489	0.014	
Messzeitpunkte3	T3 - T0	0.456	0.335	-0.2006	1.1131	143.9	1.361	0.175	
Messzeitpunkte4	T4 - T0	0.638	0.332	-0.0126	1.2886	144.2	1.922	0.057	
Messzeitpunkte5	T5 - T0	0.771	0.337	0.1112	1.4307	144.4	2.290	0.023	
Messzeitpunkte6	T6 - T0	0.774	0.337	0.1146	1.4341	144.4	2.300	0.023	
Messzeitpunkte7	T7 - T0	0.218	0.342	-0.4519	0.8889	144.6	0.639	0.524	
Lichtbedingung1	2 (dunkel) - 1 (hell)	0.632	0.518	-0.3838	1.6478	21.0	1.219	0.236	
Messzeitpunkte1 * Lichtbedingung1	T1 - T0 * 2 (dunkel) - 1 (hell)	-1.227	0.681	-2.5618	0.1083	144.1	-1.801	0.074	
Messzeitpunkte2 * Lichtbedingung1	T2 - T0 * 2 (dunkel) - 1 (hell)	-0.524	0.670	-1.8381	0.7893	143.9	-0.782	0.435	
Messzeitpunkte3 * Lichtbedingung1	T3 - T0 * 2 (dunkel) - 1 (hell)	-0.837	0.670	-2.1502	0.4771	143.9	-1.248	0.214	
Messzeitpunkte4 * Lichtbedingung1	T4 - T0 * 2 (dunkel) - 1 (hell)	-1.237	0.664	-2.5378	0.0645	144.2	-1.863	0.065	
Messzeitpunkte5 * Lichtbedingung1	T5 - T0 * 2 (dunkel) - 1 (hell)	-0.979	0.673	-2.2984	0.3407	144.4	-1.454	0.148	
Messzeitpunkte6 * Lichtbedingung1	T6 - T0 * 2 (dunkel) - 1 (hell)	-0.120	0.673	-1.4397	1.1994	144.4	-0.178	0.859	
Messzeitpunkte7 * Lichtbedingung1	T7 - T0 * 2 (dunkel) - 1 (hell)	0.406	0.684	-0.9347	1.7469	144.6	0.594	0.554	

Hinweis: Estimate = B-Koeffizient, SE = Standardfehler, Lower = untere Grenze des Konfidenzintervalls, Upper = Obere Grenze des Konfidenzintervalls, df = Freiheitsgrade, t = t-Wert, p = p-Wert

Tabelle 4 stellt die jeweiligen B-Koeffizienten, Standardfehler, Freiheitsgrade und die 95%- Konfidenzintervalle für die Interleukin-10-Konzentration je nach Messzeitpunkt und Lichtbedingung dar. Die höchsten Werte wurden zum Messzeitpunkt T2 und T6 in der Gruppe in Dunkelheit erreicht.

Ergebnisse

Tabelle 4: Auswertung der IL-10 Konzentrationen für Hypothese 1, Quelle: Eigene Darstellung

Lichtbedingung: Messzeitpunkte

Lichtbedingung	Messzeitpunkte	Mean	SE	df	95% Confidence Interval	
					Lower	Upper
1 (hell)	T0	0.405	0.476	56.5	-0.548	1.36
2 (dunkel)	T0	1.602	0.489	61.7	0.624	2.58
1 (hell)	T1	1.831	0.476	56.5	0.877	2.78
2 (dunkel)	T1	1.801	0.504	67.7	0.794	2.81
1 (hell)	T2	1.502	0.476	56.5	0.548	2.46
2 (dunkel)	T2	2.174	0.489	61.7	1.196	3.15
1 (hell)	T3	1.280	0.476	56.5	0.326	2.23
2 (dunkel)	T3	1.640	0.489	61.7	0.662	2.62
1 (hell)	T4	1.662	0.476	56.5	0.708	2.62
2 (dunkel)	T4	1.622	0.476	56.5	0.668	2.58
1 (hell)	T5	1.666	0.489	61.6	0.688	2.64
2 (dunkel)	T5	1.884	0.476	56.5	0.930	2.84
1 (hell)	T6	1.240	0.489	61.6	0.262	2.22
2 (dunkel)	T6	2.316	0.476	56.5	1.363	3.27
1 (hell)	T7	0.421	0.504	67.7	-0.585	1.43
2 (dunkel)	T7	2.024	0.476	56.5	1.070	2.98

Hinweis: Mean = B-Koeffizient, SE = Standardfehler, df = Freiheitsgrade, Lower = untere Grenze des Konfidenzintervalls, Upper = obere Grenze des Konfidenzintervalls

Das zugehörige Liniendiagramm der IL-10-Konzentration in Abhängigkeit von Messzeitpunkt und den Lichtbedingungen hell und dunkel zeigt Abbildung 10.

Ergebnisse

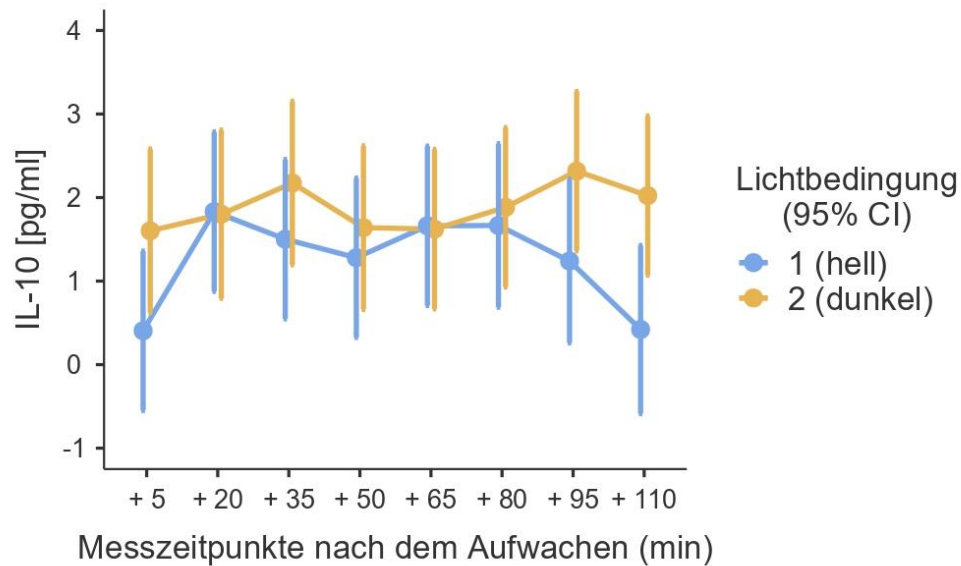


Abbildung 10: Graphische Darstellung der IL-10-Konzentration nach Messzeitpunkt und Lichtbedingung für Hypothese 1, Quelle: Eigene Darstellung

Eine post-hoc-Analyse wurde trotz nicht signifikanter Ergebnisse durchgeführt. Deren Resultate finden sich für Hypothese H1 in den Tabellen 5 und 6.

Tabelle 5: Post-Hoc-Analyse Lichtbedingung für Hypothese 1, Quelle: Eigene Darstellung

Post Hoc Comparisons - Lichtbedingung								
Comparison		Difference	SE	t	df	Pbonferroni	Pholm	
Lichtbedingung	Lichtbedingung							
1	- 2	-0.632	0.544	-1.16	20.0	0.259	0.259	

Hinweis: Difference = Differenz, SE = Standardabweichung, t = T-Wert, df = Freiheitsgrade

Ergebnisse

Tabelle 6: Post-Hoc-Analyse Messzeitpunkte für Hypothese 1. Quelle: Eigene Darstellung

Post Hoc Comparisons - Messzeitpunkte

Comparison		Difference	SE	t	df	Pbonferroni	Pholm
Messzeitpunkte	Messzeitpunkte						
T0	- T1	-0.81195	0.358	-2.26598	131	0.703	0.677
T0	- T2	-0.83418	0.353	-2.36600	131	0.545	0.545
T0	- T3	-0.45627	0.353	-1.29413	131	1.000	1.000
T0	- T4	-0.63819	0.349	-1.82730	131	1.000	1.000
T0	- T5	-0.77110	0.354	-2.17703	131	0.875	0.794
T0	- T6	-0.77447	0.354	-2.18653	131	0.855	0.794
T0	- T7	-0.21863	0.360	-0.60742	132	1.000	1.000
T1	- T2	-0.02223	0.358	-0.06204	131	1.000	1.000
T1	- T3	0.35568	0.358	0.99262	131	1.000	1.000
T1	- T4	0.17377	0.355	0.48940	131	1.000	1.000
T1	- T5	0.04085	0.360	0.11350	132	1.000	1.000
T1	- T6	0.03749	0.360	0.10415	132	1.000	1.000
T1	- T7	0.59333	0.366	1.62306	132	1.000	1.000
T2	- T3	0.37791	0.353	1.07187	131	1.000	1.000
T2	- T4	0.19600	0.349	0.56119	131	1.000	1.000
T2	- T5	0.06308	0.354	0.17809	131	1.000	1.000
T2	- T6	0.05972	0.354	0.16860	131	1.000	1.000
T2	- T7	0.61556	0.360	1.71024	132	1.000	1.000
T3	- T4	-0.18191	0.349	-0.52087	131	1.000	1.000
T3	- T5	-0.31483	0.354	-0.88885	131	1.000	1.000
T3	- T6	-0.31819	0.354	-0.89835	131	1.000	1.000
T3	- T7	0.23765	0.360	0.66027	132	1.000	1.000
T4	- T5	-0.13292	0.349	-0.38075	131	1.000	1.000
T4	- T6	-0.13628	0.349	-0.39038	131	1.000	1.000
T4	- T7	0.41956	0.355	1.18219	131	1.000	1.000
T5	- T6	-0.00336	0.353	-0.00954	131	1.000	1.000
T5	- T7	0.55248	0.358	1.54184	131	1.000	1.000
T6	- T7	0.55584	0.358	1.55123	131	1.000	1.000

Hinweis: Difference = Differenz, SE = Standardabweichung, t = T-Wert, df = Freiheitsgrade

3.2 Test Hypothese H2

Hypothese H2: Die retinale Exposition mit kurzwelligem, blauem Licht führt zu höheren IL-10-Konzentrationen im Serum im Vergleich zu rotem Licht.

Zunächst wurde erneut mittels der Assumption Tests die Normalverteilung geprüft. Auch für H2 ($n = 20$) wurde ein Kolmogorov-Smirnov-Test ($p = .796$) und ein Shapiro-Wilk-Test ($p = .019$) angewendet (siehe Tabelle 12 im Anhang). Eine Normalverteilung für die Gruppe blaues Licht ($n = 10$) und rotes Licht ($n = 10$) liegt somit nur im Kolmogorov-Smirnov-Test vor. Auch hier wurde ein Q-Q-Plot erstellt, welches nur wenige Punkte, die von der Geraden abweichen zeigt (siehe Abbildung 17 im Anhang). Ein erstelltes Histogramm zeigt eine, bis auf einen Ausreißer, annähernd graphische Normalverteilung (siehe Abbildung 18 im Anhang).

Der folgende Fixed Effect Omnibus Test kam zu folgenden Ergebnissen: Für den Faktor Messzeitpunkte ($F_{(7, 138.5)} = 2,223, p = .036$) zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt. Die Testung des Faktors *Lichtbedingung* ($F_{(1, 19.5)} = 0,267, p = .611$) und des Interaktionseffekts *Messzeitpunkte x Lichtbedingung* ($F_{(7, 138.5)} = 1.715, p = .110$) ergab keine signifikanten Ergebnisse (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Omnibus Tests für Hypothese 2, Quelle: Eigene Darstellung

Fixed Effect Omnibus tests				
	F	Num df	Den df	p
Messzeitpunkte	2.223	7	138.5	0.036
Lichtbedingung	0.267	1	19.5	0.611
Messzeitpunkte * Lichtbedingung	1.715	7	138.5	0.110

Anmerkung. Satterthwaite method for degrees of freedom

Hinweis: F = F-Wert; Num df = Freiheitsgrade im Zähler, Den df = Freiheitsgrade im Nenner; p = p-Wert

Ergebnisse

In Tabelle 8 werden die berechneten Fixed Effects mit den statistischen Kennzahlen dargelegt. Signifikante Interaktionseffekte zwischen Messzeitpunkten und Lichtbedingungen T4 vs. T0 und rot vs. blau liegen mit $p = .019$ vor. Alle weiteren Interaktionseffekte sind mit $p > .05$ nicht signifikant.

Tabelle 8: Fixed Effects Parameter Estimates für Hypothese 2, Quelle: Eigene Darstellung

Fixed Effects Parameter Estimates								
Names	Effect	Estimate	SE	95% Confidence Interval		df	t	p
				Lower	Upper			
(Intercept)	(Intercept)	1.24139	0.190	0.86934	1.6134	19.5	6.5396	< .001
Messzeitpunkte1	T1 - T0	0.18087	0.352	-0.50971	0.8715	138.7	0.5133	0.609
Messzeitpunkte2	T2 - T0	0.06237	0.352	-0.62821	0.7530	138.7	0.1770	0.860
Messzeitpunkte3	T3 - T0	0.28237	0.352	-0.40821	0.9730	138.7	0.8014	0.424
Messzeitpunkte4	T4 - T0	0.50937	0.352	-0.18121	1.2000	138.7	1.4457	0.151
Messzeitpunkte5	T5 - T0	0.68937	0.352	-0.00121	1.3800	138.7	1.9565	0.052
Messzeitpunkte6	T6 - T0	0.27637	0.352	-0.41421	0.9670	138.7	0.7844	0.434
Messzeitpunkte7	T7 - T0	-0.53063	0.352	-1.22121	0.1600	138.7	-1.5060	0.134
Lichtbedingung1	4 (rot) - 3 (blau)	-0.19628	0.380	-0.94039	0.5478	19.5	-0.5170	0.611
Messzeitpunkte1 * Lichtbedingung1	T1 - T0 * 4 (rot) - 3 (blau)	-0.12574	0.705	-1.50691	1.2554	138.7	-0.1784	0.859
Messzeitpunkte2 * Lichtbedingung1	T2 - T0 * 4 (rot) - 3 (blau)	-0.00874	0.705	-1.38991	1.3724	138.7	-0.0124	0.990
Messzeitpunkte3 * Lichtbedingung1	T3 - T0 * 4 (rot) - 3 (blau)	-0.18074	0.705	-1.56191	1.2004	138.7	-0.2565	0.798
Messzeitpunkte4 * Lichtbedingung1	T4 - T0 * 4 (rot) - 3 (blau)	-1.67874	0.705	-3.05991	-0.2976	138.7	-2.3822	0.019
Messzeitpunkte5 * Lichtbedingung1	T5 - T0 * 4 (rot) - 3 (blau)	-1.30674	0.705	-2.68791	0.0744	138.7	-1.8544	0.066
Messzeitpunkte6 * Lichtbedingung1	T6 - T0 * 4 (rot) - 3 (blau)	-0.70874	0.705	-2.08991	0.6724	138.7	-1.0058	0.316
Messzeitpunkte7 * Lichtbedingung1	T7 - T0 * 4 (rot) - 3 (blau)	-0.19074	0.705	-1.57191	1.1904	138.7	-0.2707	0.787

Hinweis: Estimate = B-Koeffizient, SE = Standardfehler, Lower = untere Grenze des Konfidenzintervalls, Upper = Obere Grenze des Konfidenzintervalls, df = Freiheitsgrade, t = t-Wert, p = p-Wert

Ergebnisse

Die für die Testung von H1 berechneten B-Koeffizienten, Standardabweichungen, Freiheitsgrade und 95%-Konfidenzintervalle sind in Tabelle 8 dargestellt. Die höchsten IL-10-Konzentrationen werden von der Gruppe mit blauer Lichtexposition zum Messzeitpunkt T4 und T5 erreicht.

Tabelle 9: Auswertung der IL-10 Konzentrationen für Hypothese 2, Quelle: Eigene Darstellung

Lichtbedingung: Messzeitpunkte

Lichtbedingung	Messzeitpunkte	Mean	SE	df	95% Confidence Interval	
					Lower	Upper
3 (blau)	T0	0.893	0.438	99.9	0.0235	1.76
4 (rot)	T0	1.222	0.421	91.5	0.3856	2.06
3 (blau)	T1	1.137	0.421	91.5	0.3006	1.97
4 (rot)	T1	1.340	0.421	91.5	0.5036	2.18
3 (blau)	T2	0.960	0.421	91.5	0.1236	1.80
4 (rot)	T2	1.280	0.421	91.5	0.4436	2.12
3 (blau)	T3	1.266	0.421	91.5	0.4296	2.10
4 (rot)	T3	1.414	0.421	91.5	0.5776	2.25
3 (blau)	T4	2.242	0.421	91.5	1.4056	3.08
4 (rot)	T4	0.892	0.421	91.5	0.0556	1.73
3 (blau)	T5	2.236	0.421	91.5	1.3996	3.07
4 (rot)	T5	1.258	0.421	91.5	0.4216	2.09
3 (blau)	T6	1.524	0.421	91.5	0.6876	2.36
4 (rot)	T6	1.144	0.421	91.5	0.3076	1.98
3 (blau)	T7	0.458	0.421	91.5	-0.3784	1.29
4 (rot)	T7	0.596	0.421	91.5	-0.2404	1.43

Hinweis: Mean = B-Koeffizient, SE = Standardabweichung, df = Freiheitsgrade, Lower = untere Grenze des Konfidenzintervalls, Upper = obere Grenze des Konfidenzintervalls

Das zugehörige Liniendiagramm in Abbildung 11 zeigt die IL-10-Konzentration in Abhängigkeit der Messzeitpunkte und den Lichtbedingungen blau und rot.

Ergebnisse

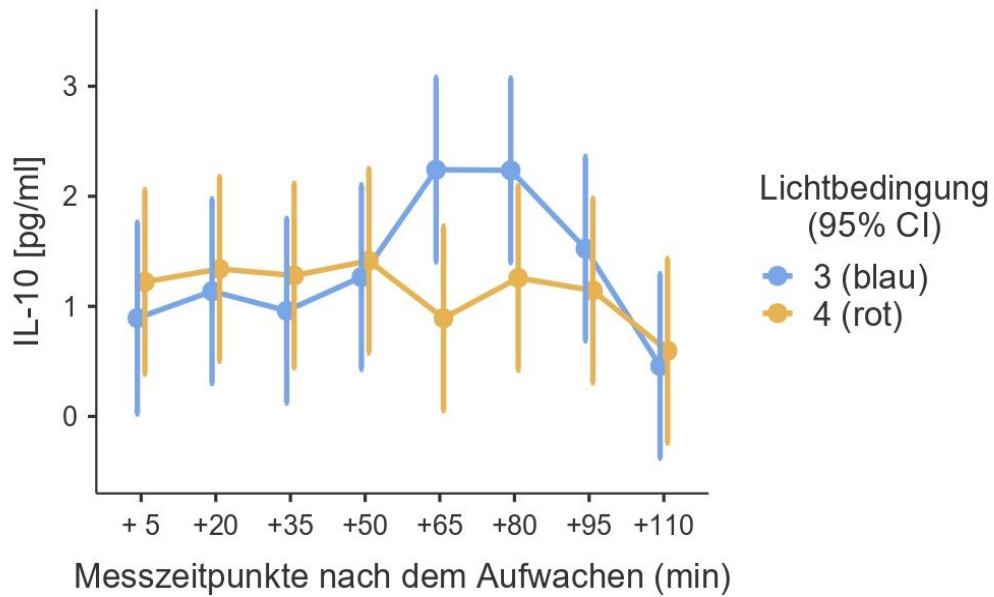


Abbildung 11: Graphische Darstellung der IL-10-Konzentration je Messzeitpunkt und Lichtbedingung für Hypothese 2, Quelle: Eigene Darstellung

Auch für H2 wurde trotz des nicht-signifikanten Omnibus Tests eine post-hoc-Analyse durchgeführt. Die Resultate finden sich in den Tabellen 10 und 11.

Tabelle 10: Post-Hoc-Analyse Lichtbedingung für Hypothese 2. Quelle: Eigene Darstellung

Post Hoc Comparisons - Lichtbedingung

Comparison		Difference	SE	t	df	P _{bonferroni}	P _{holm}
Lichtbedingung	Lichtbedingung						
3	- 4	0.196	0.400	0.490	18.0	0.630	0.630

Hinweis: Mean = B-Koeffizient, SE = Standardabweichung, t = T-Wert, df = Freiheitsgrade

Ergebnisse

Tabelle 11: Post-Hoc-Analyse Messzeitpunkte für Hypothese 2. Quelle: Eigene Darstellung

Post Hoc Comparisons - Messzeitpunkte

Comparison		Difference	SE	t	df	Pbonferroni	Pholm
Messzeitpunkte	Messzeitpunkte						
T0	- T1	-0.18089	0.372	-0.4868	125	1.000	1.000
T0	- T2	-0.06239	0.372	-0.1679	125	1.000	1.000
T0	- T3	-0.28239	0.372	-0.7600	125	1.000	1.000
T0	- T4	-0.50939	0.372	-1.3709	125	1.000	1.000
T0	- T5	-0.68939	0.372	-1.8553	125	1.000	1.000
T0	- T6	-0.27639	0.372	-0.7438	125	1.000	1.000
T0	- T7	0.53061	0.372	1.4279	125	1.000	1.000
T1	- T2	0.11850	0.366	0.3238	125	1.000	1.000
T1	- T3	-0.10150	0.366	-0.2774	125	1.000	1.000
T1	- T4	-0.32850	0.366	-0.8977	125	1.000	1.000
T1	- T5	-0.50850	0.366	-1.3895	125	1.000	1.000
T1	- T6	-0.09550	0.366	-0.2610	125	1.000	1.000
T1	- T7	0.71150	0.366	1.9442	125	1.000	1.000
T2	- T3	-0.22000	0.366	-0.6012	125	1.000	1.000
T2	- T4	-0.44700	0.366	-1.2215	125	1.000	1.000
T2	- T5	-0.62700	0.366	-1.7133	125	1.000	1.000
T2	- T6	-0.21400	0.366	-0.5848	125	1.000	1.000
T2	- T7	0.59300	0.366	1.6204	125	1.000	1.000
T3	- T4	-0.22700	0.366	-0.6203	125	1.000	1.000
T3	- T5	-0.40700	0.366	-1.1122	125	1.000	1.000
T3	- T6	0.00600	0.366	0.0164	125	1.000	1.000
T3	- T7	0.81300	0.366	2.2216	125	0.787	0.731
T4	- T5	-0.18000	0.366	-0.4919	125	1.000	1.000
T4	- T6	0.23300	0.366	0.6367	125	1.000	1.000
T4	- T7	1.04000	0.366	2.8419	125	0.147	0.141
T5	- T6	0.41300	0.366	1.1286	125	1.000	1.000
T5	- T7	1.22000	0.366	3.3338	125	0.032	0.032
T6	- T7	0.80700	0.366	2.2052	125	0.820	0.732

Hinweis: Difference = Differenz, SE = Standardabweichung, t = T-Wert, df = Freiheitsgrade

4. Diskussion

In der vorliegenden Studie, die als erste den Einfluss von Licht auf das anti-inflammatorische Zytokin IL-10 im Rahmen der CAR untersucht, konnten sowohl Hypothese 1 als auch Hypothese 2 mit den vorliegenden Daten und der statistischen Auswertung nicht verifiziert werden. Die Ergebnisse sollen hier kontextualisiert, mögliche Gründe diskutiert und Vorschläge für zukünftige Studien gemacht werden.

4.1 Interpretation der Ergebnisse

Die Ergebnisse der Studie entsprechen nicht den Erwartungen. Die Hypothesen waren *höhere IL-10 Werte bei der Exposition von hellem, gemischtem Licht gegenüber Dunkelheit bzw. höhere Werte bei blauem im Vergleich zu rotem Licht.*

Zunächst ist festzustellen, dass 70 Probanden aus der weiteren statistischen Auswertung exkludiert wurden. Als mögliche Gründe hierfür sind niedrige IL-10 Konzentrationen unter physiologischen Umständen zu nennen, die auch unter Nutzung hochsensitiver Analysemethoden nicht detektiert werden konnten.

Im Folgenden soll der Teilbereich Messzeitpunkte bzw. die Dynamik der IL-10 Konzentrationen von T0 - T7 betrachtet werden.

Über die konkrete circadiane Rhythmik von Interleukin-10 in gesunden Menschen gibt es nur wenig Evidenz. Eine Studie von Young et. al untersuchte an 9 Probanden zwischen 46 und 72 Jahren den circadianen Verlauf verschiedener Zytokine (Young et al., 1995). Hier konnten niedrigere IL-10 Konzentrationen während der Nacht im Vergleich zum Tag gemessen werden. Zu einem Anstieg kam es insbesondere zwischen 2 Uhr und dem ersten Peak um 7:30 Uhr morgens, aufgeweckt wurden die Teilnehmer um 6:15 Uhr, ein zweiter Peak zeigte sich um 19:30 Uhr. Die Blutentnahmen erfolgten in Intervallen von 3h.

Diskussion

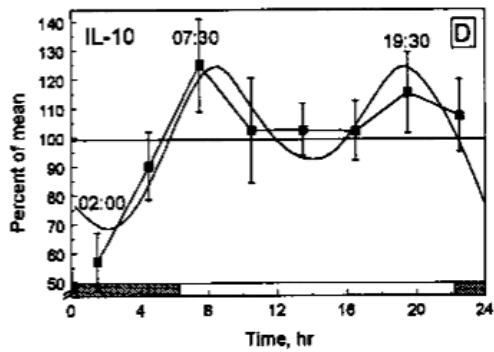


Abbildung 12: Circadiane Rhythmik von IL-10 | Quelle: (Young et al., 1995).

Eine weitere Arbeit von Lissoni et. al untersuchte mehrere Zytokine auf eine potenzielle circadiane Rhythmik und im Zusammenhang mit der Melatonin Konzentration an 6 männlichen und 4 weiblichen Teilnehmenden zwischen 28 und 42 Jahren mit normalem Tag-Nacht Rhythmus (Lissoni et al., 1998). Hier zeigten sich tendenziell höhere Werte am Tag im Vergleich zur Nacht. Ein signifikanter Effekt konnte hier jedoch nicht nachgewiesen werden, ein Anstieg zeigte sich jedoch insbesondere zwischen 4 Uhr und 8 Uhr morgens. Der hohe zeitliche Abstand von 4 - 5h zwischen den einzelnen Detektionszeiten muss an dieser Stelle erwähnt werden.

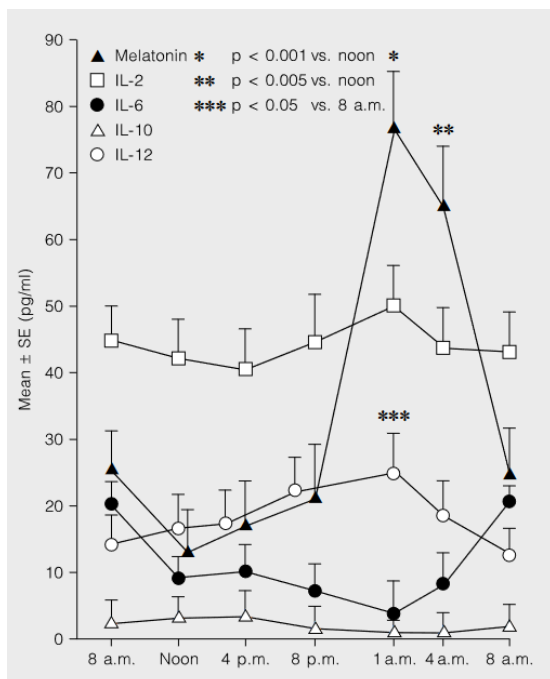


Abbildung 13: Circadian Rhythmik von IL-10 II Quelle: (Lissoni et al., 1998)

Diskussion

Eine dritte Arbeit konnte diese Resultate reproduzieren. In einer Studie von Lange et al. (2006) wurden an einer Stichprobe von 11 gesunden, männlichen Probanden erhöhte IL-10 Konzentrationen durch Produktion von Monozyten und dendritischen Zellen am Tag im Vergleich zur Nacht gemessen. Zwischen 5 Uhr und 8 Uhr morgens zeigte sich ein Anstieg von IL-10, wobei es zum stärksten Anstieg bereits zwischen 2 Uhr und 5 Uhr morgens kommt. Die Probanden schliefen zwischen 23 Uhr nachts und 7 Uhr morgens. Blutentnahmen erfolgten alle 1,5h - 3h, die Beleuchtung am Tag wird mit 300lux Raumbelichtung angegeben (Lange et al., 2006). Dieselben Ergebnisse wurden in einer späteren Arbeit unter anderem mit Cortisol kontextualisiert. Der IL-10 Anstieg begrenzt sich hier nicht allein auf die CAR. Diese ist die einzige über die Literaturrecherche identifizierte Arbeit, die sowohl IL-10, als auch Cortisol an gesunden Menschen über 24h quantifiziert (Lange et al., 2010).

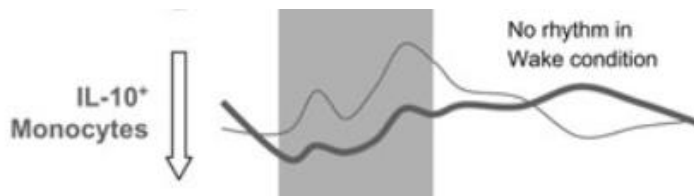


Abbildung 14: Circadiane Rhythmik von IL-10 III Quelle: (Lange et al., 2010). Anmerkung: Dicke Linie = Gruppe mit normalem Tag – Nacht – Rhythmus, helle Linie = Gruppe mit durchgehender Wachheit

Im Kontext dieser Studien wären steigende IL-10 Konzentrationen im Verlauf der Messungen von T0 – T7 zu erwarten gewesen. Insbesondere, da sich in allen drei Arbeiten ein Konzentrationsanstieg in diesem Bereich zeigt. Dies ist bei den gewonnenen Daten nicht der Fall. Sie zeigen im Falle von H1 für die Lichtbedingung *Hell* praktisch gleichbleibende Werte (T0: $\bar{x} = 0,41\text{pg/ml}$; T7: $\bar{x} = 0,42\text{pg/ml}$) bzw. für die Lichtbedingung *Dunkel* leicht ansteigende, nicht signifikante Werte (T0: $\bar{x} = 1,6\text{pg/ml}$ T7: $\bar{x} = 2,0\text{pg/ml}$). Für H2 zeigten sich überraschenderweise sogar sinkende Konzentrationen Bezüglich der Lichtbedingung *blau* (T0: $\bar{x} = 0,89\text{pg/ml}$; T7: $\bar{x} = 0,46\text{pg/ml}$), sowie auch für *rot* (T0: $\bar{x} = 1,22\text{pg/ml}$; T7: $\bar{x} = 0,6\text{pg/ml}$).

Ein möglicher Grund des ausbleibenden Anstiegs ist der späte erste Messzeitpunkt T0 um 5:05 Uhr morgens bzw. der frühe letzte Messzeitpunkt T7 um 6:50 Uhr morgens mit möglicherweise weiterem Anstieg sowohl vor-, als auch nachher. Da der Fokus der Arbeit auf der CAR liegt, wurde dies bei der Festlegung des Messintervalls priorisiert.

Diskussion

Nun soll auf auf den Teilbereich Interaktionseffekte bzw. Unterschiede der IL-10 Konzentration zwischen den Gruppen Hell vs. Dunkel und Blau vs. Rot eingegangen werden.

Im Messintervall von T4 – T6 zeigten sich höhere IL-10 Konzentrationen für die Lichtexposition mit blauem im Vergleich zu rotem Licht. Isoliert für den Messzeitpunkt T4 kam es im Falle von blauem Licht zu signifikanten Werten. Dies wäre im Einklang mit der Hypothese H2 und der Literatur, bei der sich durch blaues Licht am stärksten ein ausgeprägter Cortisol Anstieg zeigt (Petrowski et al., 2019b, Figueiro and Rea, 2012). In der Gesamtheit der Messergebnisse lässt sich dies jedoch nicht bestätigen. Zwischen den Gruppen Hell und Dunkel zeigten sich zu keinem Messzeitpunkt signifikante Unterschiede.

Ein auf Grund dieser Resultate zu diskutierender Themenkomplex sind Unklarheiten über die konkreten Effekte von Cortisol und sein Einfluss auf die Konzentration von Interleukinen. Ein rein bidirektionales Muster, bestehend aus dem Anstieg antiinflammatorischer bzw. Abfall proinflammatorischer Parameter bei erhöhten Cortisol Konzentrationen, scheint seine komplexen Effekte zu vereinfachen. Im Kapitel 1.2.5. sind vor allem Studien beschrieben, die einen Zusammenhang zwischen Cortisol und IL-10 bei therapeutischen Interventionen mit Glucocorticoiden variabler Potenz und pathophysiologischen Prozessen beschrieben. Die Interaktionseffekte bzw. deren Ausprägung sind möglicherweise also auch vom Zustand indem sich ein Organismus befindet, abhängig. Plausibel in Hinblick auf die vorliegenden Ergebnisse, wäre eine abweichende Dynamik im physiologischen Zustand, indem sich auch die Teilnehmer der Studie befanden.

Eine Modifikation der IL-10 Konzentrationen durch Licht, während der CAR, kann mit den vorliegenden Daten somit nicht bestätigt werden. Da es sich um die erste Studie handelt, die sich dieser Fragestellung widmet, erscheint eine Reproduktion sinnvoll. Möglicherweise lassen sich durch Anpassungen im Studiendesign weitere Erkenntnisse liefern, dies soll im Kapitel 4.3 besprochen werden.

4.2 Klinische Implikationen

Ein wesentliches Ziel der Forschung im Bereich der Modulation von Organismen durch Licht ist es die so gewonnen Erkenntnisse klinisch nutzbar zu machen (siehe Einleitung).

Grundsätzlich bietet die Nutzung von Licht viele Vorteile. Hier ist die einfache Erzeugbarkeit und ubiquitäre Verfügbarkeit von Licht durch LEDs zu nennen. Eigenschaften wie Wellenlänge, Beleuchtungsstärke-, Dauer und Zeitpunkte können je nach Zielsetzung variiert werden. Gleichzeitig handelt es sich um eine nicht-invasive Intervention, was ein flexibles Einsatzspektrum in den verschiedensten medizinischen Feldern und auch im außerklinischen Bereich möglich macht. Aus wirtschaftlicher Perspektive ist der Einsatz von Licht kostengünstig und erleichtert zusätzlich den praktischen Einsatz.

Erfolgreich eingesetzt wird Licht als Therapieform in unterschiedlichen Bereichen der Medizin. Eine Komplikation in der Intensivmedizin ist das Auftreten des Delirs bei den dort behandelten Patientinnen und Patienten. Hier wird unter anderem mit differenzierten, an menschliche Bedürfnisse angepassten Lichtkonzepten versucht die Auftretenswahrscheinlichkeit des Delirs zu reduzieren, da inadäquates Licht auch als Stressor fungieren kann (Luetz et al., 2019). Auch an akuten inflammatorischen Krankheitsbildern wurde die Lichtintervention als ein Therapieansatz erprobt. In der Studie von Lewis et al. (2018) wurden an Appendizitis erkrankte Menschen Licht exponiert. Hier kam es zur Reduktion von sowohl IL-6 als interessanterweise auch IL-10 bei perioperativer Exposition von blauem im Vergleich zu weißem Licht. Ein Ziel der Autoren ist es besonders im Bereich der Sepsis durch Phototherapie eine weitere therapeutische Option zu erforschen, da es sich um ein Krankheitsbild mit häufig letalem Ausgang handelt. Außerdem wird von Ihnen ein optisch – vagaler Signalweg beschrieben, der die IL-10 Konzentration im Plasma unabhängig von Cortisol bei systemischer Inflammation zu beeinflussen scheint. Auch in der Dermatologie ist die Lichttherapie seit Jahren als Behandlungsoption für beispielsweise Psoriasis oder atopischer Dermatitis etabliert (Ho et al., 2017). Ebenfalls seit Jahren eingesetzt wird Licht in der Psychiatrie im Rahmen der Therapie von z.B. Depressionen (Shirkavand et al., 2023)

Diskussion

Auch im außerklinischen Setting werden Lichtkonzepte eingesetzt. Wie in der Einleitung umrissen, ist der Mensch permanent Zuständen ausgesetzt, die nicht seinem evolutionären Stand entsprechen. Diesem Mismatch wird durch beispielsweise Beleuchtungskonzepte, die an den menschlichen Tag-Nacht Rhythmus angepasst sind, begegnet. Praktisch finden diese sich in Verkehrsmitteln wie Flugzeugen und Zügen oder auch öffentlichen Gebäuden. Auch in Aktivitätsphasen, die wie z.B. Schichtarbeit nicht dem natürlichen Schlaf-Wach-Rhythmus entsprechen kann Licht sinnvoll eingesetzt werden (Canazei et al., 2017, Huang et al., 2013).

4.3 Stärken und Schwächen der Studie

Die Studie besitzt sowohl Stärken als auch Schwächen. Eine definitive Stärke ist der hohe Standardisierungsgrad, der im Schlaflabor über das strikte Befolgen des Studienprotokolls für jeden Teilnehmer gewährleistet wurde (siehe Anhang). Die Probanden wurden vorab auf mögliche Störfaktoren gescreent, die Aktivität bei Nacht über Actigraphie erfasst und während der Lichtexposition überwacht. Eine vorzeitige Lichtexposition wurde mittels Abdunkelung der Räumlichkeiten und speziellen Brillen ausgeschlossen.

Zu den potenziellen Schwächen zählen das für die Probanden neue, ungewohnte Setting außerhalb des häuslichen Umfelds, die die CAR beeinflussen könnte. Da dies alle Probanden gleichermaßen betrifft erscheint eine Verzerrung jedoch unwahrscheinlich. Auch die geringe Stichprobenzahl für die einzelnen Lichtbedingungen und das Fehlen weiblicher Probanden zählt zu den Schwächen der Studie.

4.4 Vorschläge für nachfolgende Studien

Grundsätzlich ist eine Reproduktion der Ergebnisse mit einer größeren Stichprobe notwendig. Weiterhin wurde diese Studie mit dem Ziel zyklusbedingte, hormonelle Schwankungen auszuschalten nur an männlichen Probanden durchgeführt. Da das biologische Geschlecht einen Einflussfaktor auf die CAR und die HPA darzustellen scheint (Fries et al., 2009, Kudielka and Kirschbaum, 2005), sollten in Folgestudien auch in Hinblick auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse weibliche Probandinnen rekrutiert werden. Nach Erkenntnissen erster Studien hierzu zeigt sich die CAR über verschiedene Zeitpunkte des Zyklus weitgehend robust (Haase et al., 2024).

Eine weitere Überlegung wäre, statt dem in dieser Arbeit verwendeten between subject design ein within subject design anzuwenden. Beide Konzepte haben Vor- und Nachteile, die Vorteile eines within subject designs könnten gut für ein hier eingesetztes Studiendesign genutzt werden. Diese Vorteile sind beispielsweise eine in diesem Fall kleinere notwendige Stichprobe, eine gute Kontrolle interindividueller Unterschiede und eine möglicherweise höhere statistische Power (Charness et al., 2012).

Auch über den Messzeitraum, die Messintervalle, sowie den Zeitpunkt und Dauer der Lichtexposition sollte diskutiert werden. Sinnvoll erscheint es, den Messzeitraum zu erweitern, um ein größeres Gesamtbild der IL-10 Konzentration zu erreichen. Auch ein späteres Einsetzen der Lichtexposition ist denkbar, um den Peak der CAR sicher einzuschließen.

Als Schwäche des Studiendesigns wurde die Durchführung im Schlaflabor genannt, was einerseits den Vorteil der Standardisierung und Überwachung der korrekten Durchführung des Studienprotokolls durch das Studienteam mit sich bringt, andererseits wäre eine Reproduktion der Ergebnisse im gewohnten häuslichen Umfeld der Probanden und der Vergleich mit den hier gewonnenen Ergebnissen von Interesse. Möglicherweise können so Verzerrungen der Messergebnisse durch die mangelnde Adaption an die Umgebung umgangen werden. Realistisch ist hier jedoch eher eine Quantifizierung von Speichel Cortisol, da sich hier die Verarbeitung der Proben als wesentlich praktikabler darstellt als bei Interleukinen im Blutserum. Auch sind hier die Messergebnisse stark abhängig von der Compliance der Probanden in

Diskussion

Bezug auf potenzielle Störfaktoren wie zu früher Lichtexposition. Alternativ wären auch zur Förderung der Adaption eine oder mehrere Nächte im Schlaflabor vor der eigentlichen Testnacht denkbar, was jedoch mit deutlich erhöhtem organisatorischen, personellen und finanziellen Aufwand verbunden ist.

Für weiterführende Forschung sollten zusätzliche Parameter, neben Cortisol und Zytokinen bestimmt werden, um mögliche Interaktionseffekte aufzudecken. Melatonin ist bekannt für seine erhöhten Konzentrationen bei Abwesenheit von Licht. Besonders stark supprimiert wird es bei Lichtexposition im blauen Lichtspektrum (West et al., 2011). Es sind immunmodulatorische Effekte durch Melatonin beschrieben (Carrillo-Vico et al., 2005, Guerrero and Reiter, 2002), die sowohl eine pro- als auch antiinflammatorische Komponente beinhalten können (Carrillo-Vico et al., 2013). Ein möglicher Zusammenhang mit der IL-10 Konzentration während der Exposition von speziell blauem Licht wäre somit von Interesse. Auch das Hormon Prolaktin zeigt eine circadiane Rhythmik mit erhöhten Serumkonzentrationen am frühen Morgen (Nokin et al., 1972). Neben seinem Einfluss auf die Laktation entfaltet es auch immunologische Wirkungen und wird unter anderem von Zytokinen wie IL-6 reguliert (Borba et al., 2018). Ähnlich verhält es sich mit Aldosteron, einem Bestandteil des RAAS-Systems, welches ebenfalls erhöhte Konzentrationen im Blutserum am Morgen zeigt (Thosar et al., 2019). Auch hier sind Interaktionen mit immunologischen Parametern wie IL-6 und TNF- α beschrieben (Ferreira et al., 2021). Weiterhin wird die Cortisol Konzentration, möglicherweise durch eine Sensibilitätssteigerung, von ACTH aus der Hypophyse beeinflusst. Auch ein Einschließen von diesem Parameter erscheint für zukünftige Studien sinnvoll (Ulrich-Lai et al., 2006, Dickmeis, 2009). Letztendlich wäre auch die Quantifizierung vom klinisch wichtigen inflammatorischen Parameter CRP interessant, da es mit weiteren immunologischen Molekülen wie IL-6 interferiert (Del Giudice and Gangestad, 2018). Gerade die Zusammenschau von allen genannten Biomarkern wäre vielversprechend.

Weiterhin ist festzustellen, dass die Datenlage über IL-10 als Parameter, der einer zirkadianen Rhythmik zu unterliegen scheint, unzureichend ist. Arbeiten, die den Parameter im Tagesverlauf quantifizieren weisen eine geringe Stichprobengröße, sowie große Abstände zwischen den einzelnen Messzeitpunkten auf (s. Kapitel 4.1). Die Messung und Erstellung eines circadianen Profils von IL-10 mit einer größeren Stichprobe und kleineren Messintervallen wäre hier wünschenswert.

5. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde das Immunsystem im Kontext der zirkadianen Rhythmik und retinaler Lichtexposition untersucht. An einer Stichprobe gesunder, männlicher Probanden (n = 42) wurde experimentell in einem between subject design der Einfluss vier verschiedener Lichtqualitäten (hell, dunkel, blau und rot) im Rahmen der Cortisol awakening response auf das anti-inflammatorische Zytokin Interleukin-10 getestet. Ziel war es, neue Erkenntnisse des Einflusses dieser Lichtqualitäten auf das Zytokin und damit Teile des Immunsystems zu gewinnen und bestehendes Wissen über die CAR zu erweitern. Signifikante Effekte bei der Exposition von polychromatischem, hellem Licht gegenüber der Kontrollgruppe ohne Lichtexposition konnten nicht gezeigt werden. Es wurden partiell erhöhte IL-10 Konzentrationen bei der Exposition von blauem Licht gegenüber rotem Licht gemessen, wobei eine Modulation dieses Parameters durch Licht, während der CAR in dieser Arbeit nicht statistisch signifikant nachgewiesen werden konnte. Als mögliche Gründe hierfür wurden Unklarheiten über den Zusammenhang zwischen Cortisol und IL-10, sowie Defizite im Studiendesign diskutiert. Eine Reproduktion der Arbeit mit modifiziertem Studiendesign, einer größeren Stichprobe und weiteren Parametern wie z.B. Melatonin erscheint sinnvoll. In Folgestudien sollten außerdem zusätzlich weibliche Probanden berücksichtigt werden, um den Einfluss des Zyklus und der damit verbundenen hormonellen Schwankungen auf die CAR zu untersuchen.

6. Literaturverzeichnis

- ABELSON, J. L., KHAN, S., LIBERZON, I. & YOUNG, E. A. 2007. HPA axis activity in patients with panic disorder: review and synthesis of four studies. *Depress Anxiety*, 24, 66-76.
- ACIKGOZ, E., KARAHUSEYINOGLU, S., AYLA, S. & OKTEM, G. 2021. The Rhythmicity of Life: A Review of the Circadian Clocks. *Crit Rev Oncog*, 26, 37-53.
- ALZHEIMER, C. 2019. Physiologie : das Lehrbuch. *In: SPECKMANN, E.-J., HESCHELER, J. & KÖHLING, R. (eds.) 7. Auflage ed. München.*
- ANSMANN, L., KUHR, K., KOWALSKI, C. & FÜR DIE ARBEITSGRUPPE ORGANISATIONSBEZOGENE VERSORGUNGSFORSCHUNG DES, D. 2017. [Multilevel Analysis in Health Services Research in Healthcare Organizations: Benefits, Requirements and Implementation]. *Gesundheitswesen*, 79, 203-209.
- ARJONA, A., SILVER, A. C., WALKER, W. E. & FIKRIG, E. 2012. Immunity's fourth dimension: approaching the circadian-immune connection. *Trends Immunol*, 33, 607-12.
- ASCHOFF, J. 1965. Circadian Rhythms in Man. *Science*, 148, 1427-32.
- ASCHOFF, J. 1967. [Circadian rhythm in man in isolation]. *Verh Dtsch Ges Inn Med*, 73, 941-2.
- BAAYEN, H., DAVIDSON, D. & BATES, D. 2008. Mixed-effects modeling with crossed random effects for subjects and items. *Journal of Memory and Language*, 59, 390-412.
- BABILON, S., MYLAND, P., KLABES, J., SIMON, J. & KHANH, T. Q. 2022. Study protocol for measuring the impact of (quasi-)monochromatic light on post-awakening cortisol secretion under controlled laboratory conditions. *PLoS One*, 17, e0267659.
- BAILES, H. J. & LUCAS, R. J. 2013. Human melanopsin forms a pigment maximally sensitive to blue light (lambda_{max} approximately 479 nm) supporting activation of G(q/11) and G(i/o) signalling cascades. *Proc Biol Sci*, 280, 20122987.
- BARRAT, F. J., CUA, D. J., BOONSTRA, A., RICHARDS, D. F., CRAIN, C., SAVELKOUL, H. F., DE WAAL-MALEFYT, R., COFFMAN, R. L., HAWRYLOWICZ, C. M. & O'GARRA, A. 2002. In vitro generation of interleukin

Literaturverzeichnis

- 10-producing regulatory CD4(+) T cells is induced by immunosuppressive drugs and inhibited by T helper type 1 (Th1)- and Th2-inducing cytokines. *J Exp Med*, 195, 603-16.
- BECHTOLD, D. A., GIBBS, J. E. & LOUDON, A. S. 2010. Circadian dysfunction in disease. *Trends Pharmacol Sci*, 31, 191-8.
- BERSON, D. M. 2007. Phototransduction in ganglion-cell photoreceptors. *Pflugers Arch*, 454, 849-55.
- BERSON, D. M., DUNN, F. A. & TAKAO, M. 2002. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science*, 295, 1070-3.
- BLUME, C., GARBAZZA, C. & SPITSCHAN, M. 2019. Effects of light on human circadian rhythms, sleep and mood. *Somnologie (Berl)*, 23, 147-156.
- BORBA, V. V., ZANDMAN-GODDARD, G. & SHOENFELD, Y. 2018. Prolactin and Autoimmunity. *Front Immunol*, 9, 73.
- 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. *J Neurosci*, 21, 6405-12.
- BUIJS, R. M., LA FLEUR, S. E., WORTEL, J., VAN HEYNINGEN, C., ZUIDDAM, L., METTENLEITER, T. C., KALSBECK, A., NAGAI, K. & NIIJIMA, A. 2003a. The suprachiasmatic nucleus balances sympathetic and parasympathetic output to peripheral organs through separate preautonomic neurons. *J Comp Neurol*, 464, 36-48.
- BUIJS, R. M., VAN EDEN, C. G., GONCHARUK, V. D. & KALSBECK, A. 2003b. The biological clock tunes the organs of the body: timing by hormones and the autonomic nervous system. *J Endocrinol*, 177, 17-26.
- CANAZEI, M., POHL, W., BLIEM, H. R. & WEISS, E. M. 2017. Acute effects of different light spectra on simulated night-shift work without circadian alignment. *Chronobiol Int*, 34, 303-317.
- CARRILLO-VICO, A., GUERRERO, J. M., LARDONE, P. J. & REITER, R. J. 2005. A review of the multiple actions of melatonin on the immune system. *Endocrine*, 27, 189-200.
- CARRILLO-VICO, A., LARDONE, P. J., ALVAREZ-SANCHEZ, N., RODRIGUEZ-RODRIGUEZ, A. & GUERRERO, J. M. 2013. Melatonin: buffering the immune system. *Int J Mol Sci*, 14, 8638-83.

- CHARNESS, G., GNEEZY, U. & KUHN, M. A. 2012. Experimental methods: Between-subject and within-subject design. *Journal of Economic Behavior & Organization*, 81, 1-8.
- CHIDA, Y. & STEPTOE, A. 2009. Cortisol awakening response and psychosocial factors: a systematic review and meta-analysis. *Biol Psychol*, 80, 265-78.
- CLOW, A., HUCKLEBRIDGE, F. & THORN, L. 2010. The cortisol awakening response in context. *Int Rev Neurobiol*, 93, 153-75.
- CLOW, A., THORN, L., EVANS, P. & HUCKLEBRIDGE, F. 2004. The awakening cortisol response: methodological issues and significance. *Stress*, 7, 29-37.
- COUPER, K. N., BLOUNT, D. G. & RILEY, E. M. 2008. IL-10: the master regulator of immunity to infection. *J Immunol*, 180, 5771-7.
- COUTINHO, A. E. & CHAPMAN, K. E. 2011. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Mol Cell Endocrinol*, 335, 2-13.
- CRUZ-TOPETE, D. & CIDLOWSKI, J. A. 2015. One hormone, two actions: anti- and pro-inflammatory effects of glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation*, 22, 20-32.
- CURTIS, A. M., BELLET, M. M., SASSONE-CORSI, P. & O'NEILL, L. A. 2014. Circadian clock proteins and immunity. *Immunity*, 40, 178-86.
- DACEY, D. M., LIAO, H. W., PETERSON, B. B., ROBINSON, F. R., SMITH, V. C., POKORNY, J., YAU, K. W. & GAMLIN, P. D. 2005. Melanopsin-expressing ganglion cells in primate retina signal colour and irradiance and project to the LGN. *Nature*, 433, 749-54.
- DANDONA, P., ALJADA, A., GARG, R. & MOHANTY, P. 1999a. Increase in plasma interleukin-10 following hydrocortisone injection. *J Clin Endocrinol Metab*, 84, 1141-4.
- DANDONA, P., MOHANTY, P., HAMOUDA, W., ALJADA, A., KUMBKARNI, Y. & GARG, R. 1999b. Effect of dexamethasone on reactive oxygen species generation by leukocytes and plasma interleukin-10 concentrations: a pharmacodynamic study. *Clin Pharmacol Ther*, 66, 58-65.
- DE LEMOS RIEPER, C., GALLE, P., SVENSON, M., PEDERSEN, B. K. & HANSEN, M. B. 2009. Preparation and validation of radio iodinated recombinant human IL-10 for the measurement of natural human antibodies against IL-10. *J Immunol Methods*, 350, 46-53.

Literaturverzeichnis

- DEDOVIC, K. & NGIAM, J. 2015. The cortisol awakening response and major depression: examining the evidence. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 11, 1181-9.
- DEL GIUDICE, M. & GANGESTAD, S. W. 2018. Rethinking IL-6 and CRP: Why they are more than inflammatory biomarkers, and why it matters. *Brain Behav Immun*, 70, 61-75.
- DELLER, T., WELSCH, U. & KUMMER, W. 2018. *Histologie - Das Lehrbuch*, Elsevier Health Sciences.
- DICKMEIS, T. 2009. Glucocorticoids and the circadian clock. *J Endocrinol*, 200, 3-22.
- DRESSLE, R. J., FEIGE, B., SPIEGELHALDER, K., SCHMUCKER, C., BENZ, F., MEY, N. C. & RIEMANN, D. 2022. HPA axis activity in patients with chronic insomnia: A systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Sleep Med Rev*, 62, 101588.
- EISMANN, E. A., LUSH, E. & SEPHTON, S. E. 2010. Circadian effects in cancer-relevant psychoneuroendocrine and immune pathways. *Psychoneuroendocrinology*, 35, 963-76.
- ENEZI, J., REVELL, V., BROWN, T., WYNNE, J., SCHLANGEN, L. & LUCAS, R. 2011. A "melanopic" spectral efficiency function predicts the sensitivity of melanopsin photoreceptors to polychromatic lights. *J Biol Rhythms*, 26, 314-23.
- FARAVELLI, C., LO SAURO, C., LELLI, L., PIETRINI, F., LAZZERETTI, L., GODINI, L., BENNI, L., FIORAVANTI, G., TALAMBA, G. A., CASTELLINI, G. & RICCA, V. 2012. The role of life events and HPA axis in anxiety disorders: a review. *Curr Pharm Des*, 18, 5663-74.
- FERREIRA, N. S., TOSTES, R. C., PARADIS, P. & SCHIFFRIN, E. L. 2021. Aldosterone, Inflammation, Immune System, and Hypertension. *Am J Hypertens*, 34, 15-27.
- FIGUEIRO, M. G. & REA, M. S. 2012. Short-wavelength light enhances cortisol awakening response in sleep-restricted adolescents. *Int J Endocrinol*, 2012, 301935.
- FOSTER, R. G., PROVENCIO, I., HUDSON, D., FISKE, S., DE GRIP, W. & MENAKER, M. 1991. Circadian photoreception in the retinally degenerate mouse (rd/rd). *J Comp Physiol A*, 169, 39-50.
- FRANKENBERGER, M., HAUSSINGER, K. & ZIEGLER-HEITBROCK, L. 2005. Liposomal methylprednisolone differentially regulates the expression of TNF and IL-10 in human alveolar macrophages. *Int Immunopharmacol*, 5, 289-99.

Literaturverzeichnis

- FRIES, E., DETTENBORN, L. & KIRSCHBAUM, C. 2009. The cortisol awakening response (CAR): facts and future directions. *Int J Psychophysiol*, 72, 67-73.
- GAYO, A., MOZO, L., SUAREZ, A., TUNON, A., LAHOZ, C. & GUTIERREZ, C. 1998. Glucocorticoids increase IL-10 expression in multiple sclerosis patients with acute relapse. *J Neuroimmunol*, 85, 122-30.
- GIBBS, J. E., BLAIKLEY, J., BEESLEY, S., MATTHEWS, L., SIMPSON, K. D., BOYCE, S. H., FARROW, S. N., ELSE, K. J., SINGH, D., RAY, D. W. & LOUDON, A. S. 2012. The nuclear receptor REV-ERB α mediates circadian regulation of innate immunity through selective regulation of inflammatory cytokines. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 109, 582-7.
- GOLDEN, R. N., GAYNES, B. N., EKSTROM, R. D., HAMER, R. M., JACOBSEN, F. M., SUPPES, T., WISNER, K. L. & NEMEROFF, C. B. 2005. The efficacy of light therapy in the treatment of mood disorders: a review and meta-analysis of the evidence. *Am J Psychiatry*, 162, 656-62.
- GOLDSMITH, S. J. 1975. Radioimmunoassay: review of basic principles. *Semin Nucl Med*, 5, 125-52.
- GRIEFAHN, B. & ROBENS, S. 2008. The cortisol awakening response: a pilot study on the effects of shift work, morningness and sleep duration. *Psychoneuroendocrinology*, 33, 981-8.
- GRIEPENTROG, J. E., ZHANG, X., LEWIS, A. J., GIANFRATE, G., LABINER, H. E., ZOU, B., XIONG, Z., LEE, J. S. & ROSENGART, M. R. 2020. Frontline Science: Rev-Erb α links blue light with enhanced bacterial clearance and improved survival in murine *Klebsiella pneumoniae pneumoniae*. *J Leukoc Biol*, 107, 11-25.
- GUERRERO, J. M. & REITER, R. J. 2002. Melatonin-immune system relationships. *Curr Top Med Chem*, 2, 167-79.
- HAASE, L., VEHLEN, A., STROJNY, J. & DOMES, G. 2024. Effects of menstrual cycle phase and ovulation on the salivary cortisol awakening response. *Psychoneuroendocrinology*, 160, 106669.
- HADLOW, N. C., BROWN, S., WARDROP, R. & HENLEY, D. 2014. The effects of season, daylight saving and time of sunrise on serum cortisol in a large population. *Chronobiol Int*, 31, 243-51.
- HANKINS, M. W., PEIRSON, S. N. & FOSTER, R. G. 2008. Melanopsin: an exciting photopigment. *Trends Neurosci*, 31, 27-36.

Literaturverzeichnis

- HARDIN, P. E., HALL, J. C. & ROSBASH, M. 1990. Feedback of the *Drosophila* period gene product on circadian cycling of its messenger RNA levels. *Nature*, 343, 536-40.
- HARTEN, U. 2020. Physik für Mediziner. 16th ed. 2020 ed. Berlin, Heidelberg.
- HATANAKA, M., TANIDA, M., SHINTANI, N., ISOJIMA, Y., KAWAGUCHI, C., HASHIMOTO, H., KAKUDA, M., HABA, R., NAGAI, K. & BABA, A. 2008. Lack of light-induced elevation of renal sympathetic nerve activity and plasma corticosterone levels in PACAP-deficient mice. *Neurosci Lett*, 444, 153-6.
- 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, 1065-70.
- HATTAR, S., LUCAS, R. J., MROSOVSKY, N., THOMPSON, S., DOUGLAS, R. H., HANKINS, M. W., LEM, J., BIEL, M., HOFMANN, F., FOSTER, R. G. & YAU, K. W. 2003. Melanopsin and rod-cone photoreceptive systems account for all major accessory visual functions in mice. *Nature*, 424, 76-81.
- HEWIG, J., SCHLOTZ, W., GERHARDS, F., BREITENSTEIN, C., LURKEN, A. & NAUMANN, E. 2008. Associations of the cortisol awakening response (CAR) with cortical activation asymmetry during the course of an exam stress period. *Psychoneuroendocrinology*, 33, 83-91.
- HO, D., KOO, E., MAMALIS, A. & JAGDEO, J. 2017. A Systematic Review of Light Emitting Diode (LED) Phototherapy for Treatment of Psoriasis: An Emerging Therapeutic Modality. *J Drugs Dermatol*, 16, 482-488.
- HOX, J. J., MOERBEEK, M. & VAN DE SCHOOT, R. 2017. *Multilevel Analysis: Techniques and Applications, Third Edition*, Taylor & Francis.
- HUANG, L. B., TSAI, M. C., CHEN, C. Y. & HSU, S. C. 2013. The effectiveness of light/dark exposure to treat insomnia in female nurses undertaking shift work during the evening/night shift. *J Clin Sleep Med*, 9, 641-6.
- ISHIDA, A., MUTOH, T., UEYAMA, T., BANDO, H., MASUBUCHI, S., NAKAHARA, D., TSUJIMOTO, G. & OKAMURA, H. 2005. Light activates the adrenal gland: timing of gene expression and glucocorticoid release. *Cell Metab*, 2, 297-307.
- JUNG, C. M., KHALSA, S. B., SCHEER, F. A., CAJOCHEN, C., LOCKLEY, S. W., CZEISLER, C. A. & WRIGHT, K. P., JR. 2010. Acute effects of bright light exposure on cortisol levels. *J Biol Rhythms*, 25, 208-16.

Literaturverzeichnis

- KELLER, M., MAZUCH, J., ABRAHAM, U., EOM, G. D., HERZOG, E. D., VOLK, H. D., KRAMER, A. & MAIER, B. 2009. A circadian clock in macrophages controls inflammatory immune responses. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106, 21407-12.
- KOLDZIC-ZIVANOVIC, N., TU, H., JUELICH, T. L., RADY, P. L., TYRING, S. K., HUDNALL, S. D., SMITH, E. M. & HUGHES, T. K. 2006. Regulation of adrenal glucocorticoid synthesis by interleukin-10: a preponderance of IL-10 receptor in the adrenal zona fasciculata. *Brain Behav Immun*, 20, 460-8.
- KUDIELKA, B. M., FEDERENKO, I. S., HELLHAMMER, D. H. & WUST, S. 2006. Morningness and eveningness: the free cortisol rise after awakening in "early birds" and "night owls". *Biol Psychol*, 72, 141-6.
- KUDIELKA, B. M. & KIRSCHBAUM, C. 2005. Sex differences in HPA axis responses to stress: a review. *Biol Psychol*, 69, 113-32.
- KUDIELKA, B. M. & WUST, S. 2010. Human models in acute and chronic stress: assessing determinants of individual hypothalamus-pituitary-adrenal axis activity and reactivity. *Stress*, 13, 1-14.
- KYBA, C. C. M., ALTINTAS, Y. O., WALKER, C. E. & NEWHOUSE, M. 2023. Citizen scientists report global rapid reductions in the visibility of stars from 2011 to 2022. *Science*, 379, 265-268.
- LABRECQUE, N. & CERMAKIAN, N. 2015. Circadian Clocks in the Immune System. *J Biol Rhythms*, 30, 277-90.
- LALL, G. S., REVELL, V. L., MOMIJI, H., AL ENEZI, J., ALTIMUS, C. M., GULER, A. D., AGUILAR, C., CAMERON, M. A., ALLENDER, S., HANKINS, M. W. & LUCAS, R. J. 2010. Distinct contributions of rod, cone, and melanopsin photoreceptors to encoding irradiance. *Neuron*, 66, 417-28.
- LAMB, T. D. & PUGH, E. N., JR. 2006. Phototransduction, dark adaptation, and rhodopsin regeneration the proctor lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 47, 5137-52.
- LANGE, T., DIMITROV, S. & BORN, J. 2010. Effects of sleep and circadian rhythm on the human immune system. *Ann N Y Acad Sci*, 1193, 48-59.
- LANGE, T., DIMITROV, S., FEHM, H. L., WESTERMANN, J. & BORN, J. 2006. Shift of monocyte function toward cellular immunity during sleep. *Arch Intern Med*, 166, 1695-700.
- LEPROULT, R., COLECCHIA, E. F., L'HERMITE-BALERIAUX, M. & VAN CAUTER, E. 2001. Transition from dim to bright light in the morning induces an immediate elevation of cortisol levels. *J Clin Endocrinol Metab*, 86, 151-7.

- LESIAK, A., BEDNARSKI, I. A. & NARBUTT, J. 2021. Prospective 3-month study on the efficacy of UV-free blue light in mild psoriasis vulgaris treatment. *Postepy Dermatol Alergol*, 38, 446-449.
- LEWIS, A. J., ZHANG, X., GRIEPENTROG, J. E., YUAN, D., COLLAGE, R. D., WALTZ, P. K., ANGUS, D. C., ZUCKERBRAUN, B. S. & ROSENGART, M. R. 2018. Blue Light Enhances Bacterial Clearance and Reduces Organ Injury During Sepsis. *Crit Care Med*, 46, e779-e787.
- LIGHTMAN, S. L. 2008. The neuroendocrinology of stress: a never ending story. *J Neuroendocrinol*, 20, 880-4.
- LIN, Y. H., JEN, H. J., LIN, Y. K., SEO, J. D. & CHANG, W. P. 2022. Cortisol Awakening Response and Stress in Female Nurses on Monthly Shift Rotations: A Longitudinal Study. *Biomed Res Int*, 2022, 9506583.
- LISSONI, P., ROVELLI, F., BRIVIO, F., BRIVIO, O. & FUMAGALLI, L. 1998. Circadian secretions of IL-2, IL-12, IL-6 and IL-10 in relation to the light/dark rhythm of the pineal hormone melatonin in healthy humans. *Nat Immun*, 16, 1-5.
- LOK, C. 2011. Vision science: Seeing without seeing. *Nature*, 469, 284-5.
- LUETZ, A., GRUNOW, J. J., MORGELI, R., ROSENTHAL, M., WEBER-CARSTENS, S., WEISS, B. & SPIES, C. 2019. Innovative ICU Solutions to Prevent and Reduce Delirium and Post-Intensive Care Unit Syndrome. *Semin Respir Crit Care Med*, 40, 673-686.
- MASLAND, R. H. 2001. The fundamental plan of the retina. *Nat Neurosci*, 4, 877-86.
- MILLER, R., STALDER, T., JARCZOK, M., ALMEIDA, D. M., BADRICK, E., BARTELS, M., BOOMSMA, D. I., COE, C. L., DEKKER, M. C., DONZELLA, B., FISCHER, J. E., GUNNAR, M. R., KUMARI, M., LEDERBOGEN, F., POWER, C., RYFF, C. D., SUBRAMANIAN, S. V., TIEMEIER, H., WATAMURA, S. E. & KIRSCHBAUM, C. 2016. The CIRCORT database: Reference ranges and seasonal changes in diurnal salivary cortisol derived from a meta-dataset comprised of 15 field studies. *Psychoneuroendocrinology*, 73, 16-23.
- MINTON, G. O., YOUNG, A. H., MCQUADE, R., FAIRCHILD, G., INGRAM, C. D. & GARTSIDE, S. E. 2009. Profound changes in dopaminergic neurotransmission in the prefrontal cortex in response to flattening of the diurnal glucocorticoid rhythm: implications for bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*, 34, 2265-74.
- MOORE, K. W., DE WAAL MALEFYT, R., COFFMAN, R. L. & O'GARRA, A. 2001. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol*, 19, 683-765.

Literaturverzeichnis

- MORITA, T. & TOKURA, H. 1998. The influence of different wavelengths of light on human biological rhythms. *Appl Human Sci*, 17, 91-6.
- MOZO, L., SUAREZ, A. & GUTIERREZ, C. 2004. Glucocorticoids up-regulate constitutive interleukin-10 production by human monocytes. *Clin Exp Allergy*, 34, 406-12.
- MULLER, F. & KAUPP, U. B. 1998. [Signal transduction in photoreceptor cells]. *Naturwissenschaften*, 85, 49-61.
- NAKAO, A. 2014. Temporal regulation of cytokines by the circadian clock. *J Immunol Res*, 2014, 614529.
- NIIJIMA, A., NAGAI, K., NAGAI, N. & NAKAGAWA, H. 1992. Light enhances sympathetic and suppresses vagal outflows and lesions including the suprachiasmatic nucleus eliminate these changes in rats. *J Auton Nerv Syst*, 40, 155-60.
- NOCHAIWONG, S., RUENGORN, C., THAVORN, K., HUTTON, B., AWIPHAN, R., PHOSUYA, C., RUANTA, Y., WONGPAKARAN, N. & WONGPAKARAN, T. 2021. Global prevalence of mental health issues among the general population during the coronavirus disease-2019 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*, 11, 10173.
- NOKIN, J., VEKEMANS, M., L'HERMITE, M. & ROBYN, C. 1972. Circadian periodicity of serum prolactin concentration in man. *Br Med J*, 3, 561-2.
- OAKLEY, R. H. & CIDLOWSKI, J. A. 2013. The biology of the glucocorticoid receptor: new signaling mechanisms in health and disease. *J Allergy Clin Immunol*, 132, 1033-44.
- OSTER, H., CHALLET, E., OTT, V., ARVAT, E., DE KLOET, E. R., DIJK, D. J., LIGHTMAN, S., VGONTZAS, A. & VAN CAUTER, E. 2017. The Functional and Clinical Significance of the 24-Hour Rhythm of Circulating Glucocorticoids. *Endocr Rev*, 38, 3-45.
- PEEK, E. J., RICHARDS, D. F., FAITH, A., LAVENDER, P., LEE, T. H., CORRIGAN, C. J. & HAWRYLOWICZ, C. M. 2005. Interleukin-10-secreting "regulatory" T cells induced by glucocorticoids and beta2-agonists. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 33, 105-11.
- PETROVSKY, N. 2001. Towards a unified model of neuroendocrine-immune interaction. *Immunol Cell Biol*, 79, 350-7.

Literaturverzeichnis

- PETROVSKY, N. & HARRISON, L. C. 1997. Diurnal rhythmicity of human cytokine production: a dynamic disequilibrium in T helper cell type 1/T helper cell type 2 balance? *J Immunol*, 158, 5163-8.
- PETROVSKY, N., MCNAIR, P. & HARRISON, L. C. 1998. Diurnal rhythms of pro-inflammatory cytokines: regulation by plasma cortisol and therapeutic implications. *Cytokine*, 10, 307-12.
- PETROWSKI, K., BUEHRER, S., NIEDLING, M. & SCHMALBACH, B. 2020a. The effects of light exposure on the cortisol stress response in human males. *Stress*, 1-7.
- PETROWSKI, K., BUHRER, S., ALBUS, C. & SCHMALBACH, B. 2021. Increase in cortisol concentration due to standardized bright and blue light exposure on saliva cortisol in the morning following sleep laboratory. *Stress*, 24, 331-337.
- PETROWSKI, K., HERHAUS, B., SCHONIGER, C., FRANK, M. & PYRC, J. 2019a. Stress load of emergency service: effects on the CAR and HRV of HEMS emergency physicians on different working days (N = 20). *Int Arch Occup Environ Health*, 92, 155-164.
- PETROWSKI, K., SCHMALBACH, B., LINHARDT, M., MEKSCHRAT, L. & ROHLEDER, N. 2022. The inflammatory immune system after wake up in healthy male individuals: A highly standardized and controlled study. *Brain Behav Immun Health*, 25, 100504.
- PETROWSKI, K., SCHMALBACH, B., NIEDLING, M. & STALDER, T. 2019b. The effects of post-awakening light exposure on the cortisol awakening response in healthy male individuals. *Psychoneuroendocrinology*, 108, 28-34.
- PETROWSKI, K., SCHMALBACH, B. & STALDER, T. 2020b. Morning and evening type: The cortisol awakening response in a sleep laboratory. *Psychoneuroendocrinology*, 112, 104519.
- PFAFF, S., LIEBMANN, J., BORN, M., MERK, H. F. & VON FELBERT, V. 2015. Prospective Randomized Long-Term Study on the Efficacy and Safety of UV-Free Blue Light for Treating Mild Psoriasis Vulgaris. *Dermatology*, 231, 24-34.
- PILORZ, V., TAM, S. K., 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 Biol*, 14, e1002482.

Literaturverzeichnis

- POOLE, J. & KITCHEN, G. B. 2022. Circadian regulation of innate immunity in animals and humans and implications for human disease. *Semin Immunopathol*, 44, 183-192.
- PROVENCIO, I., JIANG, G., DE GRIP, W. J., HAYES, W. P. & ROLLAG, M. D. 1998. Melanopsin: An opsin in melanophores, brain, and eye. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95, 340-5.
- PROVENCIO, I., RODRIGUEZ, I. R., JIANG, G., HAYES, W. P., MOREIRA, E. F. & ROLLAG, M. D. 2000. A novel human opsin in the inner retina. *J Neurosci*, 20, 600-5.
- 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 Sci*, 61, 2539-49.
- RANDLER, C. & SCHAAL, S. 2010. Morningness-eveningness, habitual sleep-wake variables and cortisol level. *Biol Psychol*, 85, 14-8.
- RASSOW, J., HAUSER, K., NETZKER, R. & DEUTZMANN, R. 2016. *Duale Reihe Biochemie*, Thieme.
- RAUSCH, J., FLACH, E., PANIZZA, A., BRUNNER, R., HERPERTZ, S. C., KAESS, M. & BERTSCH, K. 2021. Associations between age and cortisol awakening response in patients with borderline personality disorder. *J Neural Transm (Vienna)*, 128, 1425-1432.
- RHEN, T. & CIDLOWSKI, J. A. 2005. Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med*, 353, 1711-23.
- ROHLEDER, N., BEULEN, S. E., CHEN, E., WOLF, J. M. & KIRSCHBAUM, C. 2007. Stress on the dance floor: the cortisol stress response to social-evaluative threat in competitive ballroom dancers. *Pers Soc Psychol Bull*, 33, 69-84.
- SABAT, R., GRUTZ, G., WARSZAWSKA, K., KIRSCH, S., WITTE, E., WOLK, K. & GEGINAT, J. 2010. Biology of interleukin-10. *Cytokine Growth Factor Rev*, 21, 331-44.
- SCHEER, F. A. & BUIJS, R. M. 1999. Light affects morning salivary cortisol in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 84, 3395-8.
- SCHEIERMANN, C., KUNISAKI, Y. & FRENETTE, P. S. 2013. Circadian control of the immune system. *Nat Rev Immunol*, 13, 190-8.
- SCHMIDT, R. F., LANG, F. & BRANDES, R. 2019. Physiologie des Menschen : mit Pathophysiologie. *Springer-Lehrbuch*. 32. Auflage ed. Berlin.

Literaturverzeichnis

- SCHMIDT, R. F., LANG, F. & HECKMANN, M. 2010. *Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie*, Springer Berlin Heidelberg.
- SCHULTE, E., SCHUMACHER, U. & SCHÜNKE, M. 2018. *PROMETHEUS Kopf, Hals und Neuroanatomie: LernAtlas Anatomie*, Thieme.
- SEHGAL, A., ROTHENFLUH-HILFIKER, A., HUNTER-ENSOR, M., CHEN, Y., MYERS, M. P. & YOUNG, M. W. 1995. Rhythmic expression of timeless: a basis for promoting circadian cycles in period gene autoregulation. *Science*, 270, 808-10.
- SEPHTON, S. E., LUSH, E., DEDERT, E. A., FLOYD, A. R., REBHOLZ, W. N., DHABHAR, F. S., SPIEGEL, D. & SALMON, P. 2013. Diurnal cortisol rhythm as a predictor of lung cancer survival. *Brain Behav Immun*, 30 Suppl, S163-70.
- SEPHTON, S. E., SAPOLSKY, R. M., KRAEMER, H. C. & SPIEGEL, D. 2000. Diurnal cortisol rhythm as a predictor of breast cancer survival. *J Natl Cancer Inst*, 92, 994-1000.
- SHIRKAVAND, A., AKHAVAN TAVAKOLI, M. & EBRAHIMPOUR, Z. 2023. A Brief Review of Low-Level Light Therapy in Depression Disorder. *J Lasers Med Sci*, 14, e55.
- SILVERMAN, M. N. & STERNBERG, E. M. 2012. Glucocorticoid regulation of inflammation and its functional correlates: from HPA axis to glucocorticoid receptor dysfunction. *Ann N Y Acad Sci*, 1261, 55-63.
- SORRELLS, S. F. & SAPOLSKY, R. M. 2007. An inflammatory review of glucocorticoid actions in the CNS. *Brain Behav Immun*, 21, 259-72.
- SPEER, K. E., SEMPLE, S., NAUMOVSKI, N., D'CUNHA, N. M. & MCKUNE, A. J. 2019. HPA axis function and diurnal cortisol in post-traumatic stress disorder: A systematic review. *Neurobiol Stress*, 11, 100180.
- STALDER, T., KIRSCHBAUM, C., KUDIELKA, B. M., ADAM, E. K., PRUESSNER, J. C., WUST, S., DOCKRAY, S., SMYTH, N., EVANS, P., HELLHAMMER, D. H., MILLER, R., WETHERELL, M. A., LUPIEN, S. J. & CLOW, A. 2016. Assessment of the cortisol awakening response: Expert consensus guidelines. *Psychoneuroendocrinology*, 63, 414-32.
- SWAIN, M. G., APPLEYARD, C., WALLACE, J., WONG, H. & LE, T. 1999. Endogenous glucocorticoids released during acute toxic liver injury enhance hepatic IL-10 synthesis and release. *Am J Physiol*, 276, G199-205.
- TAKAMO, L., PARTONEN, T. & PESONEN, A. K. 2019. Systematic review of light exposure impact on human circadian rhythm. *Chronobiol Int*, 36, 151-170.

- TAKAHASHI, J. S. 2017. Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock. *Nat Rev Genet*, 18, 164-179.
- THOSAR, S. S., RUEDA, J. F., BERMAN, A. M., LASAREV, M. R., HERZIG, M. X., CLEMONS, N. A., ROBERTS, S. A., BOWLES, N. P., EMENS, J. S., ELLISON, D. H. & SHEA, S. A. 2019. Separate and interacting effects of the endogenous circadian system and behaviors on plasma aldosterone in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 316, R157-R164.
- ULRICH-LAI, Y. M., ARNHOLD, M. M. & ENGELAND, W. C. 2006. Adrenal splanchnic innervation contributes to the diurnal rhythm of plasma corticosterone in rats by modulating adrenal sensitivity to ACTH. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 290, R1128-35.
- UNTERBERGER, C., STAPLES, K. J., SMALLIE, T., WILLIAMS, L., FOXWELL, B., SCHAEFER, A., KEMPKES, B., HOFER, T. P., KOEPEL, M., LOHRUM, M., STUNNENBERG, H., FRANKENBERGER, M. & ZIEGLER-HEITBROCK, L. 2008. Role of STAT3 in glucocorticoid-induced expression of the human IL-10 gene. *Mol Immunol*, 45, 3230-7.
- VAN MAANEN, A., MEIJER, A. M., VAN DER HEIJDEN, K. B. & OORT, F. J. 2016. The effects of light therapy on sleep problems: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*, 29, 52-62.
- 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. *J Clin Endocrinol Metab*, 33, 14-22.
- WESSA, M., ROHLEDER, N., KIRSCHBAUM, C. & FLOR, H. 2006. Altered cortisol awakening response in posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 31, 209-15.
- 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., HANIFIN, J. P. & BRAINARD, G. C. 2011. Blue light from light-emitting diodes elicits a dose-dependent suppression of melatonin in humans. *J Appl Physiol (1985)*, 110, 619-26.
- WILHELM, I., BORN, J., KUDIELKA, B. M., SCHLOTZ, W. & WUST, S. 2007. Is the cortisol awakening rise a response to awakening? *Psychoneuroendocrinology*, 32, 358-66.
- YOUNG, M. R., MATTHEWS, J. P., KANABROCKI, E. L., SOTHERN, R. B., ROITMAN-JOHNSON, B. & SCHEVING, L. E. 1995. Circadian rhythmometry of

Literaturverzeichnis

serum interleukin-2, interleukin-10, tumor necrosis factor-alpha, and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in men. *Chronobiol Int*, 12, 19-27.

7. Anhang

7.1 Soziodemographische Angaben

Tabelle 12: Deskriptive Statistik a) Alter der Gesamtstichprobe, Quelle: Eigene Darstellung

	N	Fehlend	Mittelwert	Median	Std.-abw.	Minimum	Maximum
Alter	42	0	25,4	25,0	4,82	18,0	35,0

Tabelle 13: Deskriptive Statistik b) Alter der Gesamtstichprobe nach Lichtqualität, Quelle: Eigene Darstellung

	Lichtqualität	N	Fehlend	Mittelwert	Median	Std.-Abw.	Minimum	Maximum
Alter	Hell	11	0	24,8	22,0	5,62	19,0	35,0
	Dunkel	11	0	25,6	24,0	6,09	18,0	35,0
	Blau	11	0	25,6	26,0	4,27	19,0	34,0
	Rot	9	0	25,6	26,0	3,13	19,0	30,0

Tabelle 14: Deskriptive Statistik c) Beruf, Quelle: Eigene Darstellung

Beruf	Anzahl	% von Gesamt	kumulierte %
Student	31	73,8%	73,8%
Berufstätig	10	23,8%	97,6%
Auszubildender	1	2,4%	100,0%

7.2 Assumption Tests

Tabelle 11: Tests zur Überprüfung der Normalverteilung für Hypothese 1, Quelle: Eigene Darstellung

Test for Normality of residuals			
Test	Statistics	p	
Kolmogorov-Smirnov	0.0525	0.746	
Shapiro-Wilk	0.9876	0.149	

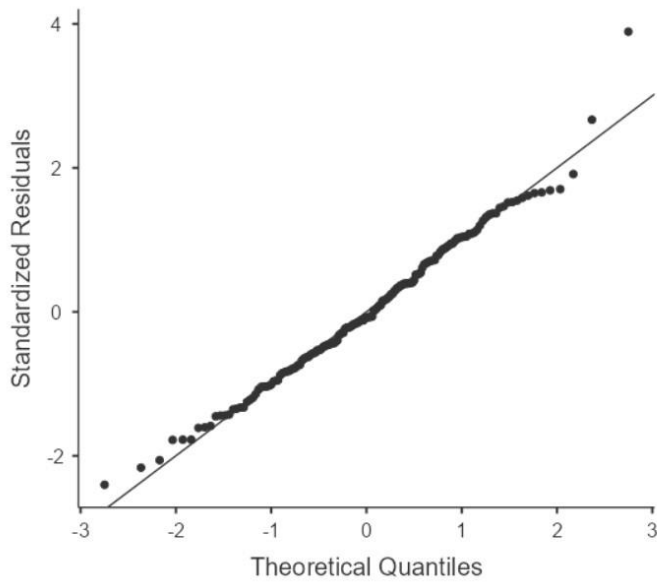


Abbildung 15: Q-Q Plot für Hypothese 1, Quelle: Eigene Darstellung

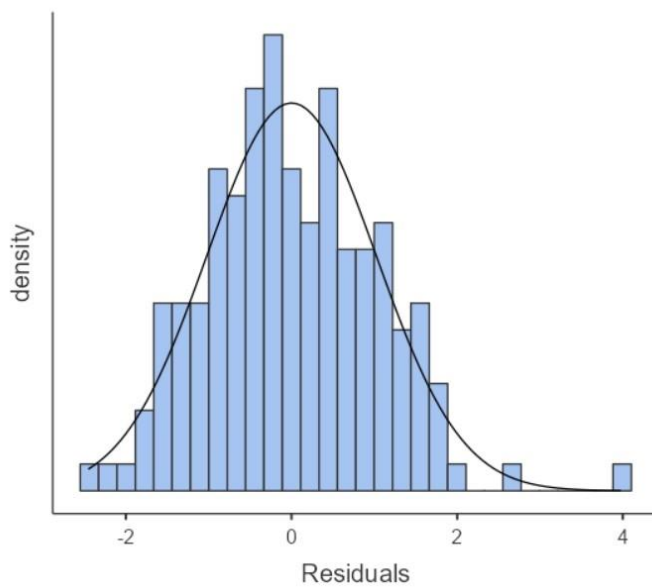


Abbildung 16: Residual Histogram für Hypothese 1, Quelle: Eigene Darstellung

Anhang

Tabelle 12: Tests zur Überprüfung der Normalverteilung für Hypothese 2, Quelle: Eigene Darstellung

Test for Normality of residuals		
Test	Statistics	p
Kolmogorov-Smirnov	0.0513	0.796
Shapiro-Wilk	0.9795	0.019

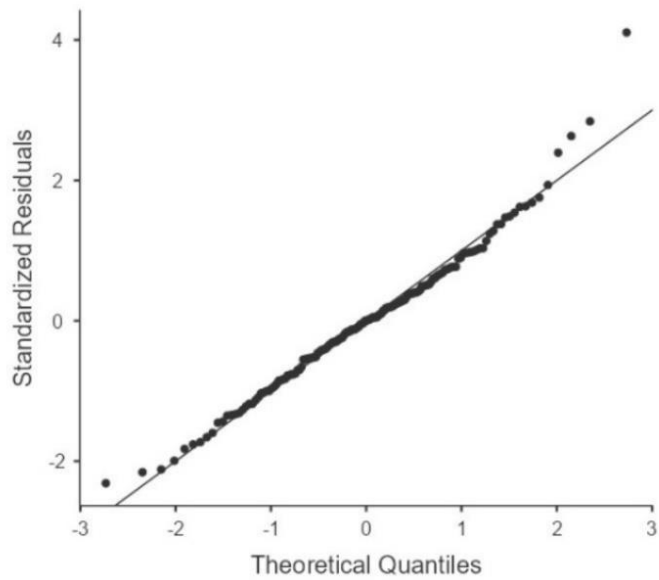


Abbildung 17: Q-Q Plot für Hypothese 2, Quelle: Eigene Darstellung

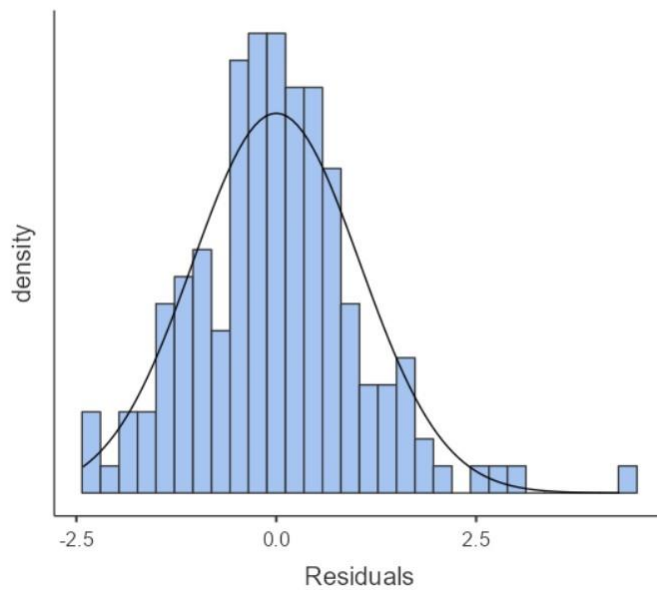


Abbildung 18: Residual Histogram für Hypothese 2, Quelle: Eigene Darstellung

7.3 Screeningbogen

Probandenscreening

Name

Vorname

Aufmerksamkeit auf die Studie durch

Telefonnummer

E-Mail Adresse

Geburtsdatum

(Note: Bei Ja/Nein Fragen bitte den Box vor der jeweiligen Antwort anklicken)

Alter zwischen 18 und 35	ja	nein
Größe/Gewicht/BMI	m	kg (kg/m ²)
Raucher	ja, wie viel/Tag	nein
Chronische Autoimmunerkrankungen (Rheuma, Neurodermitis, Schilddrüsenerkrankungen, MS, etc.)	ja	nein
Infektionskrankheiten (HIV, Hepatitiden, Nierenentzündung, etc.)	ja	nein
Psychische Erkrankungen (Depression, Psychosen, etc.)	ja	nein
Herzerkrankungen (Herzfehler, Angina Pectoris, Herzinsuffizienz, etc.)	ja	nein
Kreislauf- und Gefäßerkrankungen (Durchblutungsstörung, Bluthochdruck)	ja	nein
Lungen- und Atemwegserkrankungen (Lungenentzündung, Asthma, Bronchitis, etc.)	ja	nein
Lebererkrankung (Hepatitis, Gelbsucht, Leberverfettung)	ja	nein
Nieren- Harnwegserkrankung)	ja	nein
Chronische Erkrankung des Verdauungstraktes (Magen, Darm, etc.)	ja	nein
Stoffwechselerkrankung (Diabetes, Hypercholesterinämie, etc.)	ja, welche:	nein
Skelett- oder Muskelerkrankung	ja	nein
Bluterkrankung (entstehen bl. Flecken ohne bes. Anlass	ja	nein
Tropenaufenthalt in den letzten 6 Monaten	ja, wo/wie lange:	nein
Drogen- oder Alkoholkonsum	ja, wie oft:	nein
Sonstige Besonderheiten		
Zurzeit außergewöhnlichen Stress ausgesetzt	ja	nein
Psychische Erkrankungen oder in Behandlung von psychotherapeutischer Therapie	ja	nein

Abbildung 19: Für die Probandenrekrutierung verwendeter Screeningbogen, Seite 1/2

Anhang

Psychopharmaka	ja, welche: nein
Medikamente	ja nein
(Geplante) Impfungen	ja nein
Erfahrung mit Stressforschung	ja, welche: nein
Allergien	ja, welche: nein
Muttersprachler (Deutsch)	ja nein

Abbildung 20: Für die Probandenrekrutierung verwendeter Screeningbogen, Seite 2/2

Anhang

7.4 Studienprotokoll

Ablaufprotokoll Nivl 6 – Licht und Zytokine

ID:	Datum:		
Medizinische Fachkraft:			
Farbe/Setting:	Streulicht Testraum:	Lux:	
Testung?	(1) Hell	(2) Dunkel	(3) Blau (4) Rot
Sehhilfe?			
Welche Polar Uhr?			
Welcher Actigraph Nr.?			
Wann aufgewacht?			

	Uhrzeit			Kommentar
	21:45	Aufbau	Fragenbogenpaket gedruckt <input type="checkbox"/> Batterien Polar/Aktigraphen <input type="checkbox"/> Tubes/Etiketten vorbereiten	
	22:00	Begrüßung/Türe öffnen Bett beziehen	Aufklärungspaket, Zugang legen, Farbsehtest, Fragebogenpaket	
	22:50	Aktigraphie aktivieren	Software starten, Einstellung prüfen und über Infrarot starten	
	23:00	Aktigraphie- Start Marker	Info Toilette (Brille/Sensoren)	
	23:00	Schlafen		
	05:00	Wecken	Polar Uhr aktivieren	
	05:05	Aktigraphie- End Marker 1. Blutprobe (T0) Toilettenpause/Wasser trinken KSS Bogen 1		
Licht 60 min	05:10	Beginn Expo - HRV-Marker 1		
	05:20	2. Blutprobe (T1)		
	05:25			
	05:35	3. Blutprobe (T2)	5:35 Zentrifugieren T0	
	05:40	4. Blutprobe (T3)	5:50 Zentrifugieren T1	
	05:55			
	06:05	5. Blutprobe (T4)	6:05 Zentrifugieren T2	
	06:10	Ende Expo – HRV-Marker 2		
Dim licht		KSS Bogen 2		
	06:20	6. Blutprobe (T5)	6:20 Zentrifugieren T3	
	06:35	7. Blutprobe (T6)	6:35 Zentrifugieren T4	
	06:50	8. Blutprobe (T7)	6:50 Zentrifugieren T5	
		HRV-Marker 3 Taktatmung HRV-Marker 4 Verabschieden	Polar Gurt und Uhr zurück – Messung stopp, Datentransfer Notizen u. Tube ID in Labor- Excel schreiben 7:05 Zentrifugieren T6 7:20 Zentrifugieren T7	

Fragebögen–Abend bevor:

Soziodem. Fragebogen, PSQI, PSS-10, TICS-12, PHQ-9, SF-12, D-MEQ, NEO-FFL-25, ERQ, RS-11, Gesundheit Anamnese

Fragebogen – direkt vor Light Expo: KSS 1

Fragebögen – direkt nach Licht Expo: KSS 2

Fragebögen – bevor gehen: Schlafberichtsbogen am Morgen

Abbildung 21: Für die Datenerhebung verwendetes standardisiertes Studienprotokoll

7.5 Erklärung

Ich, Michael Göring, erkläre hiermit, dass die vorgelegte Dissertation von mir selbstständig, ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel, angefertigt wurde. Alle von mir benutzten Veröffentlichungen, ungedruckten Materialien, sonstige Hilfsmittel sowie Textstellen, die ich wörtlich oder inhaltlich aus gedruckten oder ungedruckten Arbeiten übernommen habe, habe ich als solche gekennzeichnet und mit den erforderlichen bibliographischen Angaben nachgewiesen.

Unterstützungsleistungen, die ich von anderen Personen erhalten habe, wurden in der Dissertationsschrift als solche benannt.

Die Dissertation wurde bei keiner anderen Fakultät oder einem anderen Fachbereich vorgelegt, weder im In- noch im Ausland.

Überdies bin ich nicht im Besitz eines anderen Doktorgrades.

Ich habe bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet.

Mir ist bekannt, dass die Zulassung zur Promotion zu versagen ist, wenn die Unterlagen unvollständig oder die Angaben unrichtig sind. Ich bin darüber informiert, dass ich zur Führung des Dokortitels erst mit Aushändigung der Promotionsurkunde berechtigt bin.

Erlangen, 13.08.2024

Michael Göring

7.6 Danksagung

Vielen Dank an alle Betreuenden, die bei Fragen und Problemstellungen, die im Verlauf eines Promotionsvorhabens entstehen, mit Rat und Tat zur Seite standen. Ein großer Dank geht außerdem an die Probanden, die sich zur Studienteilnahme bereiterklärt haben.

Zuletzt möchte ich mich noch bei meiner Partnerin, meiner Familie und meinen Freunden und Freundinnen bedanken, ohne deren kontinuierliche Unterstützung diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.