

Aus dem Institut für Endokrinologie und Diabetes  
der Universität zu Lübeck

Direktoren: Prof. Dr. med. Sebastian M. Schmid  
Prof. Dr. rer. nat. Jens Mittag

---

# **Einfluss von moderater nächtlicher Lichtexposition auf die menschliche Energiehomöostase**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

- aus der Sektion Medizin-

Vorgelegt von

Clara Catharina Röhl

aus Hamburg

Lübeck, 2020

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Sebastian M. Schmid

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Martin Rudolf

Tag der mündlichen Prüfung: 22.06.2021

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den: 22.06.2021

- Promotionskommission der Sektion Medizin-

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abbildungsverzeichnis .....	III
Tabellenverzeichnis .....	IV
Abkürzungsverzeichnis .....	V
Sonderzeichen .....	VII
1. Einleitung.....	1
1.1 Adipositas und Diabetes mellitus .....	1
1.1.1 Epidemiologie.....	3
1.1.2 Ursachen.....	4
1.1.3 Folgen.....	4
1.2 Regulation des menschlichen Energiestoffwechsels.....	5
1.2.1 Energiebilanz .....	5
1.2.2 Komponenten der Appetitregulation.....	6
1.2.3 Hormonelle Appetitregulation .....	8
1.2.4 Regulation des Glukosestoffwechsels .....	9
1.3 Nächtliche Lichtexposition und Stoffwechsel.....	11
1.4 Ziele und Fragestellung.....	15
2. Material und Methoden.....	16
2.1 Probanden.....	16
2.2 Studiendesign und Versuchsanordnung.....	18
2.3 Zielgrößen.....	21
2.3.1 Ruheenergieverbrauch .....	21
2.3.2 Körperliche Aktivität .....	21
2.3.3 Herzratenvariabilität.....	22
2.3.4 Symptomscores zu Hunger, Appetit und Schläfrigkeit.....	22
2.3.5 Glukosetoleranz.....	22
2.3.6 Hedonische und motivationale Bewertung von Essen.....	23

2.3.7 Hormonbestimmungen .....	23
2.4 Statistische Auswertung .....	24
3. Ergebnisse.....	25
3.1 Glukosestoffwechsel.....	25
3.2 Ruheenergieverbrauch.....	27
3.3 Herzratenvariabilität .....	28
3.4 Ghrelin und Leptin .....	28
3.5 Symptomscores zu Hunger und Sättigkeit .....	29
3.6 Hedonische und motivationale Bewertung von Essen.....	32
3.7 Autonome und neuroglykopene Symptome .....	32
4. Diskussion .....	33
4.1 Lichtexposition und Glukosestoffwechsel.....	33
4.2 Lichtexposition und Energiebalance.....	35
4.3 Lichtexposition und Herzratenvariabilität.....	38
4.4 Lichtexposition und Appetitregulation.....	39
4.4.1 Symptome von Hunger und Sättigkeit.....	39
4.4.2 Hormonelle orexigene und anorexigene Balance .....	41
4.4.3 Hedonische und motivationale Bewertung von Essen.....	43
4.5 Lichtexposition und autonome und neuroglykopene Symptome.....	45
4.6 Limitationen der Studie.....	46
4.7 Ausblick.....	47
5. Zusammenfassung.....	48
Literaturverzeichnis .....	49
Anhang .....	61
Danksagungen.....	66
Eidesstattliche Erklärung.....	67
Lebenslauf.....	68

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1</b> Schema des Studiendesigns .....	18
<b>Abbildung 2</b> Verlauf der Blutglukosewerte während des ivGTT; .....	26
<b>Abbildung 3</b> Verlauf der Insulinwerte während des ivGTT;.....	26
<b>Abbildung 4</b> Verlauf der C-Peptidwerte während des ivGGT ; .....	27
<b>Abbildung 5</b> REE Kontrollbedingung Tag 2 und 3, Lichtbedingung Tag 2 und 3 .....	28
<b>Abbildung 6</b> RMSSD und LF/HF-Ratio in Kontroll- und Lichtbedingung Tag 2 und 3; .....	28
<b>Abbildung 7</b> Aktives Ghrelin und Leptin im Zeitverlauf;.....	29
<b>Abbildung 8</b> Symptomcore zum Symptom Hunger im Zeitverlauf;.....	30
<b>Abbildung 9</b> Symptomscore zum Symptom Sättigkeit im Zeitverlauf;.....	30
<b>Abbildung 10</b> Symptomscore zum Bedürfnis nach Essen generell im Zeitverlauf;.....	31
<b>Abbildung 11</b> Symptomscore zum Bedürfnis nach Süßem im Zeitverlauf;.....	31
<b>Abbildung 12</b> Symptomscore zum Bedürfnis nach Herzhaftem im Zeitverlauf; .....	31
<b>Abbildung 13</b> „Liking“ und „Wanting“ in den verschiedenen Essenskategorien; .....	32

## **Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1</b> Klassifikation von Übergewicht und Adipositas.....	2
<b>Tabelle 2</b> Charakteristik der Probanden.....	17
<b>Tabelle 3</b> Analytische Sensitivität.....	24

## Abkürzungsverzeichnis

AC	Activity Counts/ Bewegungspunkte
AEE	Activity Energy Expenditure
AGRP	Agouti-Related Peptide
ANOVA	Analysis of Variance/ Varianzanalyse
AUC	Area under the Curve/ Fläche unter der Kurve
BMI	Body Mass Index
CBBM	Center of Brain Behavior and Metabolism
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
GIP	Glucose dependent insulinotropic Peptide
GLP-1	Glucagon-like Peptide
HF	High Frequency/ hohe Frequenz
HRV	Herzratenvariabilität
IBI	Inter-Beat-Interval
ID	Identifizierungscode
IFG	Impaired Fasting Glucose/ beeinträchtigte Nüchtern glukose
IGT	Impaired Glucose Tolerance/ beeinträchtigte Glukosetoleranz
ivGTT	intravenöser Glukosetoleranztest
Kcal	Kilokalorien
KG	Körpergewicht
LED	Light-emitting Diode
LF	Low Frequency/ niedrige Frequenz
NPY	Neuropeptide Y

PAL	Physical Activity Level/ körperliches Aktivitätsniveau
POMC	Pro-Opiomelanocortin
REE	Resting Energy Expenditure/ Ruheenergieverbrauch
TEE	Total Energy Expenditure/ Gesamtenergieverbrauch
WHO	World Health Organization/ Weltgesundheitsorganisation
$\alpha$ -MSH	$\alpha$ -Melanozyten-stimulierendes Hormon

## Sonderzeichen

$<$	kleiner als
$>$	größer als
$\leq$	kleiner gleich
$\pm$	plus / minus
$\alpha$	Alpha
$\beta$	Beta
$\delta$	Delta
$\$$	Dollar

## 1. Einleitung

Die Prävalenzen von Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 sind in den vergangenen Jahrzehnten weltweit dramatisch angestiegen und werden damit zu einer immer größeren gesundheitspolitischen und gesellschaftlichen Herausforderung (1,2). Zeitgleich zum Anstieg der Adipositasprävalenz hat die mittlere Schlafdauer abgenommen (3,4). Aber nicht nur eine verkürzte Schlafdauer, sondern auch verschobener Schlaf, z.B. bei Schichtarbeit, ist in der heutigen 24h-Gesellschaft häufig (5). Gleichzeitig gehört zu unserem heutigen Lebensstil auch eine erhöhte nächtliche Lichtexposition durch künstliche Lichtquellen sowohl außerhalb (6) als auch innerhalb (7–9) des Wohnraums oder bei der Schichtarbeit.

Es stellt sich also die Frage, ob die vermehrte nächtliche Lichtexposition auch einen Einfluss auf die Entwicklung von Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 haben könnte. In Tierstudien wurde dieser Zusammenhang bereits unter kontrollierten Bedingungen erforscht (10–13). Beim Menschen gibt es bis jetzt nur Querschnittsstudien oder experimentelle Studien, die, allerdings unter wenig standardisierten Bedingungen, einen Zusammenhang von nächtlicher Lichtexposition und Übergewicht nachweisen konnten (9,14).

Ziel dieser Studie ist es daher, den Zusammenhang zwischen nächtlicher Lichtexposition und metabolischen Veränderungen beim Menschen unter kontrollierten Bedingungen zu untersuchen. Dafür wurde der Einfluss von zwei Nächten mit nächtlicher Lichtexposition im Vergleich zu zwei Nächten Kontrollschlaf bei Dunkelheit auf metabolische Veränderungen im Glukosestoffwechsel und auf verschiedene Komponenten der Appetitregulation untersucht.

Das folgende Kapitel gibt zunächst ein Überblick über die Krankheitsbilder der Adipositas und des Diabetes mellitus Typ 2 sowie die grundlegenden Mechanismen des Energiestoffwechsels, der Appetitregulation und des Glukosestoffwechsels. Danach wird der bisherige Stand der Forschung zum Zusammenhang zwischen nächtlicher Lichtexposition und dem menschlichen Energiestoffwechsel erläutert und schließlich die Ziele, Fragestellungen und Hypothesen der Studie formuliert.

### 1.1 Adipositas und Diabetes mellitus

Adipositas wird definiert als eine starke Vermehrung des Körperfettgewebes, die die Gesundheit des Betroffenen beeinträchtigen kann (15).

Die Einteilung von Übergewicht und Adipositas erfolgt anhand des Body Mass Index (BMI). Dieser wird berechnet, indem das Körpergewicht in Kilogramm durch die Größe in Metern zum Quadrat dividiert wird (16). Je nach BMI-Kategorie ergibt sich ein unterschiedlich erhöhtes

Risiko für Folgekrankheiten (siehe Tabelle 1). In den letzten Jahren ist jedoch auch die Messung des Taillenumfangs zur Risikostratifizierung weiter in den Vordergrund gerückt, da besonders vermehrtes viszerales Fettgewebe als Risikofaktor für die kardiovaskulären und metabolischen Folgen der Adipositas gilt (17).

**Tabelle 1** Klassifikation von Übergewicht und Adipositas

Klassifikation	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Risiko für Komorbiditäten
Normalgewicht	18,5 -24,9	durchschnittlich
Übergewicht	≥ 25,0	
Präadipositas	25,0 - 29,9	erhöht
Adipositas Grad I	30,0 - 34,9	moderat erhöht
Adipositas Grad II	35,0 - 39,9	stark erhöht
Adipositas Grad III	≥ 40,0	sehr stark erhöht

Quelle: (16), BMI= Body Mass Index

Der Diabetes mellitus ist eine der ältesten bekannten Krankheiten der Menschheit, der Begriff stammt bereits aus der Antike und bedeutet so viel wie „honigsüßer Durchfluss“, was sich auf den durch den Urin ausgeschiedenen Zucker bezieht (18). Im Jahr 1939 wurde der Unterschied zwischen Diabetes mellitus Typ 2 und Diabetes mellitus Typ 1 beschrieben (19). Während bei einem Diabetes mellitus Typ 1 ein absoluter Insulinmangel durch eine durch Autoimmunreaktionen ausgelöste Zerstörung der Betazellen im Pankreas besteht, ist der Diabetes mellitus Typ 2 durch einen relativen Insulinmangel charakterisiert (20–22). Dessen Ursachen sind eine erniedrigte Sekretion von Insulin aber auch eine verminderte periphere Insulinsensitivität, bei der trotz zunächst hoher Insulin- und Glukosespiegel im Blut weniger Glukose in die Muskel- und Fettzellen aufgenommen wird (21,23,24). Lediglich 5-10% der Diabetiker leiden an einem Diabetes mellitus Typ 1, den Großteil der Betroffenen machen folglich die Typ 2-Diabetiker aus (22).

Die Diagnose eines Diabetes mellitus kann entweder über die Bestimmung des HbA1C- Wertes, der den Anteil des glykierten Hämoglobins angibt und als Indikator für den durchschnittlichen Blutglukosewert der letzten vier bis zwölf Wochen gilt, über einen oralen Glukosetoleranztest oder über die Bestimmung des Nüchternglukosewertes erfolgen.

Bei grenzwertigen Erhöhungen dieser Werte wird von einer Glukosetoleranzstörung (Impaired Glucose Tolerance, IGT) oder einer abnormen Nüchternglukose (Impaired Fasting Glucose, IFG) gesprochen. Bei den hiervon betroffenen Personen wird von einem erhöhten Risiko für

---

die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 ausgegangen und ein bereits erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen angenommen (22,25,26).

### 1.1.1 Epidemiologie

Die Prävalenz von Übergewicht, Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 ist in den letzten Jahrzehnten stetig angestiegen, so dass nicht selten von einer regelrechten Pandemie gesprochen wird. In den Jahren 1980 bis 2013 ist die Anzahl von Menschen mit Übergewicht und Adipositas weltweit von 921 Millionen auf 2,1 Milliarden gestiegen (1). Für das Jahr 2016 gab die Weltgesundheitsorganisation (WHO) eine Prävalenz von insgesamt 39% der Weltbevölkerung für Übergewicht und 13 % für Adipositas an (15). Schätzungen zufolge war Übergewicht im Jahr 2010 weltweit für 3,4 Millionen Todesfälle verantwortlich (27).

Seit dem Jahr 2000 veröffentlicht die „International Diabetes Federation“ in regelmäßigen Abständen den „Diabetes Atlas“ und wertet dafür weltweite epidemiologische Daten zum Diabetes mellitus aus. Für das Jahr 2017 weist der Atlas 451 Millionen Betroffene in der Altersgruppe zwischen 18 und 99 Jahren weltweit aus. Das ist eine Zunahme von 281% seit der ersten Datenauswertung im Jahr 2000. Zudem wird in dieser Ausgabe des Atlas‘ von einer hohen Dunkelziffer von nicht-diagnostizierten erwachsenen Menschen mit Diabetes von 224 Millionen weltweit ausgegangen, also fast nochmal die Hälfte zusätzlich zu den bereits diagnostizierten (28). Aufgrund dieser Daten prognostiziert der „Diabetes Atlas“ eine Zunahme der Erkrankten auf 629 Millionen Erwachsenen für das Jahr 2045 (28).

Auch die ökonomische Problematik, die dieses weltweite Phänomen mit sich bringt, ist von hoher Relevanz. So wurden die ökonomischen Kosten für Menschen mit Übergewicht und Adipositas alleine in den USA auf jährlich 254 Milliarden US\$ geschätzt (17). Die weltweiten Kosten für Diabetes mellitus werden gar auf jährlich 825 Milliarden US\$ beziffert (29). Hierbei handelt es sich sowohl um direkte medizinische Kosten als auch um indirekte Kosten durch den Verlust der Arbeitskraft oder auch einen vorzeitigen Tod der Patienten. Die WHO datierte zudem schon im Jahr 2000 die anteiligen Gesundheitskosten für Übergewicht, Adipositas und ihre Folgen in einigen Industriestaaten auf 2-7% der Gesamtausgaben für Gesundheit (16).

Aufgrund dieser Entwicklungen formulierte die WHO 2014 in ihrem „Global status report on noncommunicable diseases“ als eins von neun Zielen „Halt the rise in diabetes and obesity“, also den weiteren Anstieg der Prävalenz von Diabetes und Adipositas aufzuhalten (2).

Um diesen Trend entgegen wirken zu können, müssen die genauen Ursachen der Entstehung von Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 weiter erforscht werden.

### **1.1.2 Ursachen**

Übergewicht und Adipositas sind klassischerweise die Folgen einer gestörten Energiehomöostase zugunsten der Energieaufnahme, wobei eine Vielzahl verschiedener Faktoren zu dieser Imbalance führen können. Auf der Hand liegende Gründe sind die übermäßige Aufnahme hochkalorischer Nahrung gepaart mit Bewegungsmangel (16,17). Körperliche Inaktivität ist nachgewiesenermaßen mit einem erhöhten Risiko für Übergewicht und auch Folgeerkrankungen wie Diabetes mellitus Typ 2 und kardiovaskulären Erkrankungen verbunden (17).

Es spielen jedoch auch genetische, soziale, ökonomische und physiologische Faktoren bei der Entstehung von Übergewicht eine Rolle (17). In Zwillings- und Familienstudien wurde eine klare genetische Prädisposition für Übergewicht gefunden. Diese ist für 16-85% der Unterschiede im BMI verantwortlich (30). Ein niedriger sozioökonomischer Status gilt ebenfalls als positiver Prädiktor für die Entwicklung von Übergewicht. Dies ist besonders in hochentwickelten Industriestaaten der Fall, während in Entwicklungsländern eher ein gegenteiliger Zusammenhang beobachtet wird (31).

Auch die Ursachen der Entstehung eines Diabetes mellitus Typ 2 sind vielfältig. Hier spielen ebenfalls die genetische Komponente und der Lebensstil eine bedeutende Rolle, wobei vor allem physische Inaktivität, Übergewicht und besonders ein gesteigerter viszeraler Fettanteil sowie eine hochkalorische Ernährung zu nennen sind. Damit wird ersichtlich, warum Übergewicht und Diabetes mellitus Typ 2 so eng miteinander assoziiert sind. Aber auch Rauchen, Alkoholkonsum und ein hohes Alter sind prädisponierende Faktoren für die Entstehung eines Diabetes mellitus Typ 2 (32,33).

In den letzten Jahren rückte aber auch die Bedeutung von Schlaf, und insbesondere von zu kurzem und ineffektivem Schlaf, für die Entwicklung von Übergewicht und Diabetes mellitus Typ 2 immer mehr in den Fokus der Wissenschaft (34–37).

Alle diese Faktoren gehören zu einem Lebensstil, der aufgrund von gesellschaftlichen, demografischen und technologischen Entwicklungen in den letzten Jahrzehnten immer häufiger geworden ist (38).

### **1.1.3 Folgen**

Die gesundheitlichen Folgen von Übergewicht, Adipositas und besonders Diabetes mellitus Typ 2 sind sehr weitreichend. Allem voran das metabolische Syndrom, das als das gemeinsame Auftreten von viszeraler Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2, arterieller Hypertonie und

Fettstoffwechselstörungen definiert (39), gilt als der größte Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen (39,40). Die Verbindung zwischen Übergewicht und Typ 2 Diabetes mellitus ist hierbei so eng, dass schon seit den 1970er Jahren der Begriff der „Diabesity“ (Diabetes und obesity) geprägt wurde (41).

Insbesondere die kardiovaskulären Erkrankungen tragen auch maßgeblich zur erhöhten Mortalität und Morbidität von Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 bei (42). Zu den kardiovaskulären Risiken gehören ein erhöhtes Schlaganfall- und Herzinfarkt- Risiko sowie die periphere arterielle Verschlusskrankheit. Aber auch die kleinen Gefäße sind betroffen, was zu Erkrankungen der Netzhaut bis zur Erblindung und chronischer Niereninsuffizienz führen kann (43). Die WHO geht davon aus, dass im Jahr 2012 weltweit 3,7 Millionen Menschen an Diabetes oder seinen Folgen gestorben sind, wobei 2,2 Millionen davon auf Folgekrankheiten zurückzuführen sind (29).

Bei Menschen mit Übergewicht ergibt sich neben dem erhöhten kardiovaskulären Risiko ein erhöhtes Risiko für Krebserkrankungen, Erkrankungen der Gelenke, Störungen der Sexualfunktion und schlafbezogene Atemstörungen. Nicht zuletzt leiden Menschen mit Übergewicht auch häufiger an psychischen Erkrankungen wie z.B. Depressionen (41).

## **1.2 Regulation des menschlichen Energiestoffwechsels**

Eine auf der Hand liegende Ursache für Übergewicht und damit auch die Erhöhung des Risikos für einen Diabetes mellitus Typ 2 ist die Imbalance zwischen Energieaufnahme und Energieverbrauch. In den folgenden Abschnitten wird daher auf die Energiebilanz und die Regulation der Nahrungsaufnahme beim Menschen eingegangen.

### **1.2.1 Energiebilanz**

Um eine ausgeglichene Energiebilanz aufrechtzuerhalten, muss die Aufnahme und der Verbrauch von Energie durch den menschlichen Körper reguliert und möglichst konstant gehalten werden. Ziel ist es, sowohl einem Überschuss als auch einem Mangel an Energie vorzubeugen.

Der Gesamtenergieverbrauch (Total Energy Expenditure, TEE) setzt sich aus dem Ruheenergieverbrauch (Resting Energy Expenditure, REE), der nahrungsinduzierten Thermogenese und der für körperliche Aktivität aufgewandten Energie (Activity Energy Expenditure, AEE) zusammen.

Der REE, der den basalen Energieverbrauch für die Aufrechterhaltung der Körperfunktionen in Ruhe beschreibt, macht etwa 60-70 % des täglichen Energieverbrauchs aus. Die Höhe des

---

REE wird hauptsächlich durch die fettfreie Körpermasse bestimmt, da diese einen hohen Anteil an metabolisch aktiven Organen (Gehirn, Herz, Leber, Nieren) enthält (44). Da der Anteil an fettfreier Masse bei Frauen geringer ist als bei Männern und mit höherem Lebensalter abnimmt, haben Frauen und ältere Menschen einen geringeren REE (45).

Der REE kann sowohl direkt durch die Messung der Wärmeabgabe des Körpers (direkte Kalorimetrie) als auch indirekt durch die Messung des Verhältnisses von aufgenommenem Sauerstoff zu abgegebenem Kohlenstoffdioxid (indirekte Kalorimetrie) gemessen werden (44). Die nahrungsinduzierte Thermogenese entsteht im Rahmen eines erhöhten Energieverbrauchs durch Nahrungsaufnahme, da bei der Verstoffwechslung von Nährstoffen Energie aufgewendet werden muss. Der Anteil am täglichen Energieverbrauch beträgt ca. 5-10% und hängt von der Makronährstoffrelation ab (44).

Den variabelsten Anteil am täglichen Energieverbrauch hat die für körperliche Aktivität aufgewandte Energie (AEE), da diese vom individuellen Aktivitäts- und Bewegungsverhalten abhängig ist (46). Bei einem inaktiven Lebensstil wird von einem Anteil des AEE am Gesamtenergieverbrauch von 20-30% ausgegangen. Das Aktivitätslevel kann auch als Verhältnis des TEE zum REE (Physical Activity Level; PAL = TEE/REE) angegeben werden (44).

### **1.2.2 Komponenten der Appetitregulation**

Zur Aufrechterhaltung der Energiehomöostase spielt die Regulation der Nahrungsaufnahme eine große Rolle. Hier gibt es neben der klassischen homöostatischen Regulation auch nicht-homöostatische Komponenten der Regulation, die mit emotionalen Faktoren und dem endogenen Belohnungssystem des menschlichen Gehirns zusammenhängen. Zur Abgrenzung zur homöostatischen Regulation wird hier der Begriff hedonische Appetitregulation als Beschreibung der gefühlsbetonten und subjektiven Bewertung von Nahrung genutzt (47,48). Zudem ist auch die Kognition selbstverständlich eine wichtige Komponente der Appetitregulation, die im Normalfall auch in der Essensentscheidung die untergeordneten Areale der homöostatischen und hedonischen Komponenten überwiegt (49).

Die bedeutsamste Region im zentralen Nervensystem zur Appetitregulation ist der Hypothalamus (50). Hier spielen vor allem die AGRP/NPY- (agouti-related peptide/Neuropeptid Y) - und POMC (pro-opiomelanocortin) -Neuronen im Nucleus arcuatus des Hypothalamus eine Rolle, die direkt mit der Kontrolle der Nahrungsaufnahme in Verbindung stehen. AGRP und NPY haben einen orexigenen, also appetitsteigernden Effekt, während das POMC- Spaltprodukt  $\alpha$ -MSH ( $\alpha$ - Melanozyten-stimulierendes Hormon) anorexigen wirkt, also den Appetit hemmt (51).

---

Der Hypothalamus gilt als wichtige Schaltstelle, um die verschiedenen Informationen über den Ernährungszustand aus dem externen und internen Milieu zu integrieren. Diese Informationen erhält der Hypothalamus als externe Reize durch die Sinneswahrnehmung der Umgebung, aber auch durch interne Reize zum Beispiel aus dem Magen-Darm-Trakt und dem Fettgewebe. Der Hypothalamus steht zur Verarbeitung dieser Informationen jedoch mit weiteren Hirnregionen wie dem Cortico-limbischen System und dem Rhombencephalon in Kontakt. Bei der Nahrungsaufnahme werden Informationen über die Magendehnung und den Energiegehalt der Nahrung über den Nervus vagus und im Blut zirkulierende Hormone und Substrate an den Hypothalamus weitergegeben. Im Hypothalamus wird anschließend nach Integration aller Informationen über die Fortführung oder Beendigung der Nahrungsaufnahme "entschieden" (50). Bei diesem Prozess wird aber auch die hedonische Komponente durch die Beteiligung des limbischen Systems, das für den emotionalen und kognitiven Anteil bei der Nahrungsaufnahme eine Rolle spielt, mit einbezogen (50).

Die hedonischen und homöostatischen Regulationsmechanismen der Appetitregulation wirken also nicht unabhängig voneinander, sondern sind eng miteinander verbunden. So wird die Bewertung von Nahrung durch unser Gehirn zum Beispiel stark davon beeinflusst, ob wir gerade gefastet haben und daher ein Energiedefizit besteht. Eine Studie von *Goldstone et al.* konnte zeigen, dass Bereiche des Gehirns, die für die hedonische Bewertung von Essen verantwortlich sind, wie beispielsweise das ventrale Striatum, der Inselkortex, die Amygdala und der orbitofrontale Kortex, bei Bildern, die hoch-kalorisches Essen zeigen, stärker aktiviert wurden als bei Bildern, die niedrig-kalorisches Essen zeigen, wenn die Probanden vorher länger gefastet hatten (52). Dieser Zusammenhang erklärt auch die beiden Komponenten, die für den affektiven und den motivationalen Anteil an der Appetitregulation stehen, das „Liking“ und das „Wanting“. Während das hedonische „Liking“ eine Aussage darüber trifft, wie sehr man eine Speise generell aus subjektiver Vorliebe zu sich nimmt, bezieht sich das motivationale „Wanting“ darauf, wie groß die Motivation ist, in einem bestimmten Moment diese Speise zu sich zu nehmen (48,53). Dabei werden beide Komponenten in verschiedenen Hirnregionen verarbeitet und während das „Liking“ relativ stabil bleibt, ist das „Wanting“ stark davon abhängig, in welchem Ernährungsstatus sich der Befragte befindet(50).

Wie oben bereits erwähnt spielt selbstverständlich auch die Kognition eine Rolle in der Appetitregulation. Diese wird in Bereichen des Gehirns wie dem präfrontalen Kortex reguliert, die evolutionsbiologisch jünger und den bisher genannten Regionen als übergeordnet gelten. Hier spielen auch soziale Komponenten, die Erhaltung eines bestimmten Körperbaus sowie die langfristige Erhaltung der Gesundheit eine Rolle in der Essensentscheidung (49).

---

### 1.2.3 Hormonelle Appetitregulation

Im Zusammenspiel von homöostatischen Mechanismen der Appetitregulation sind die Hormone Leptin und Ghrelin wichtige Gegenspieler. Während Leptin als anorexigenes Hormon den Hunger und damit die Nahrungsaufnahme hemmt, steigert Ghrelin als orexigenes Hormon dieselben.

Leptin wurde 1994 durch *Zhang et al.* als das Genprodukt des „obese gens“ (ob-Gen) in Nagetieren und Menschen charakterisiert (54). Mäuse, die homozygot für das ob-Gen waren und daher kein Leptin produzieren konnten, zeigten einen deutlich vermehrten Appetit, eine gesteigerte Gewichtszunahme sowie im Zeitverlauf einen diabetischen Phänotyp im Vergleich zu ihren Artgenossen ohne die Homozygotie für das ob-Gen, die sich normal entwickelten (62). Eine absolute Leptindefizienz führt auch bei Menschen zu einer früh beginnenden extremen Gewichtszunahme. Es konnte in einem beschriebenen Fall bei einem betroffenen Kind durch die externe subkutane Gabe von Leptin jedoch eine komplette Normalisierung des Gewichts erreicht werden (56).

Leptin wird vorwiegend aus Adipozyten sezerniert und der Leptinspiegel ist unter anderem vom Körperfettanteil abhängig. Aufgrund dieser Tatsache gilt Leptin als „langfristiges“ Signal, das Informationen über den Status der Energiereserven des Körpers an das zentrale Nervensystem weitergibt (57). Leptin entfaltet seine anorexigene Wirkung hauptsächlich im Hypothalamus, indem es dort die Sekretion des orexigenen Signalpeptids Neuropeptid Y hemmt, und somit indirekt appetithemmend wirkt.

Adipöse Personen zeigen nicht wie vielleicht erwartet erniedrigte, sondern erhöhte Leptinspiegel, in dessen Folge sich dann eine Leptinresistenz entwickelt. Dies erklärt, warum eine externe Gabe von Leptin bei Normalgewichtigen eine Gewichtsabnahme bewirkt, während dieser Effekt bei Adipösen geringer ausfällt (58).

Neben einer erhöhten Körperfettmasse erhöhen auch eine hochkalorische Diät über einen gewissen Zeitraum sowie ein erhöhter Insulin- oder Glukokortikoidspiegel die Leptinsekretion (59). Zudem zeigt Leptin in seiner Sekretion einen zirkadianen Rhythmus mit bis zu 100% erhöhten Leptinspiegeln in der Nacht im Vergleich zur Mittagszeit (60). Eine weitere Wirkung des Leptins ist die Erhöhung des Ruheenergieverbrauchs (61).

Ghrelin ist ein Peptidhormon, das hauptsächlich im Magen, aber auch im Pankreas, der Niere, dem Hypothalamus und der Hypophyse sezerniert wird. Die Sekretion von Ghrelin stimuliert die Nahrungsaufnahme, demzufolge wird Ghrelin auch als „Hungerhormon“ bezeichnet (57,62). Vor der Nahrungsaufnahme steigt der Ghrelinspiegel an und sinkt innerhalb einer

---

Stunde nach der Nahrungsaufnahme wieder auf das Ursprungsniveau ab (63). Der appetitanregende Effekt des Ghrelin wird ebenfalls seiner Wirkung auf den Nucleus arcuatus des Hypothalamus zugeschrieben, wo es gegensätzlich zu Leptin die Sekretion der orexigenen Peptide Neuropeptid Y und AGRP steigert (57,64). Zusätzlich zu seiner appetitsteigernden Wirkung wurden Effekte von Ghrelin auf das Körpergewicht, den Fettstoffwechsel, die Glukosehomöostase und die Magenmotilität nachgewiesen. Ghrelin zeigt hier adipogene, diabetogene und lipogene Effekte (65). Neben seiner Wirkung als „Hungerhormon“ hat Ghrelin also auch einen tiefgreifenden Einfluss auf den gesamten Energiestoffwechsel. Außerdem wird diskutiert, ob es sich bei Ghrelin weniger um ein Signal zur Initiierung der Nahrungsaufnahme als vielmehr zur Vorbereitung des Körpers auf die folgende Nahrungsaufnahme und die Verarbeitung der aufgenommenen Metabolite handele (66).

Verschiedene Parameter zeigen einen Einfluss auf den Ghrelinspiegel und tragen so zum Anstieg und Abfall der Ghrelinspiegel um die Nahrungsaufnahme herum bei. Neben konstanten Größen wie ein höheres Alter und höherer BMI haben die Glukose- und Insulinspiegel ebenfalls einen hemmenden Effekt auf die Ghrelinsekretion. Auch das Geschlecht hat einen Einfluss, in dem Sinne, dass Frauen einen insgesamt höheren Ghrelinspiegel aufweisen. Außerdem hemmt die Nahrungsaufnahme die Ghrelinsekretion (61). Hierbei wiesen *Monteleone et al.* bereits im Jahr 2003 nach, dass auch die Zusammensetzung der Mahlzeit eine Rolle spielt, da die Ghrelinspiegel nach einer kohlenhydratreichen Mahlzeit stärker absinken als nach einer fettreichen Mahlzeit. Zudem zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen den Ghrelinspiegeln im Blut und dem subjektiven Hungergefühl der Probanden (67). Zusätzlich zu einer Veränderung der Ghrelinspiegel um die Nahrungsaufnahme herum zeigt auch das Ghrelin einen zirkadianen Rhythmus mit erhöhten Ghrelinspiegeln in der Nacht im Vergleich zum Tag (63). Obwohl Leptin und Ghrelin gegensätzliche Effekte auf Hunger, Energie- und Glukosestoffwechsel haben, bleibt bisher unklar, ob und wenn ja in welchem Ausmaß sie sich im Rahmen eines Regelkreislaufes gegenseitig beeinflussen (61).

#### **1.2.4 Regulation des Glukosestoffwechsels**

Die Regulation des menschlichen Energiestoffwechsels erfolgt mit dem Ziel der Sicherstellung einer ausreichenden Energieversorgung aller Organe. Eine besondere Stellung nimmt hierbei das zentrale Nervensystem ein, da es zum einen von Glukose als hauptsächlichem Substrat seiner Energieversorgung abhängig ist, zum anderen jedoch nur über geringe eigene Reserven an Glykogen als Hauptspeicherform der Glukose verfügt (68,69). Eine daher nötige kontinuierliche Bereitstellung von Glukose wird durch ein komplexes Zusammenspiel von Hormonen und Substraten gewährleistet. So wird der Blutglukosespiegel beim Gesunden in

---

einem relativ engen Bereich zwischen 55 und 165 mg/dl beziehungsweise 4-6 mmol/l „gehalten“ (69,70). Niedrigere Glukosekonzentrationen im Blut führen zu neurologischen Beeinträchtigungen bis hin zum Tod, während höhere Glukosekonzentrationen über einen längeren Zeitraum zu kardiovaskulären Komplikationen führen (71–74).

Die Blutglukosekonzentration wird durch das Verhältnis von Glukoseaufnahme durch periphere Gewebe zu Glukoseabgabe ins Blut und der Zufuhr von Glukose über die Nahrung determiniert. Dieses Verhältnis wiederum wird durch ein komplexes Regulationssystem bestimmt. In diesem spielen die Hormone Insulin und Glukagon sowie Katecholamine die große Rolle, da diese den Blutglukosespiegel direkt beeinflussen (69). Sie steigern, für den Fall von Insulin, beziehungsweise hemmen, für den Fall von Glukagon und Katecholaminen, jeweils die Aufnahme von Glukose in die Zellen zur Verstoffwechslung und Speicherung als Glykogen. Ihre Wirkung ist jeweils umgekehrt auf die Abgabe von Glukose ins Blut, die durch Glukoneogenese oder den Abbau des Glykogens in der Leber und der Niere gewonnen wurde. Insulin ist ein Peptidhormon, das in den Beta-Zellen des Pankreas gebildet wird. Die wichtigste Größe, die die Insulinsekretion reguliert, ist die Blutglukosekonzentration. Dadurch kann der Plasmainsulinspiegel 30-60 Minuten nach dem Essen einer Mahlzeit auf das Drei- bis Vierfache des präprandialen Wertes ansteigen (69). Neben der Blutglukosekonzentration gibt es jedoch noch eine Vielzahl weiterer Größen, die auf die Insulinsekretion Einfluss haben. Dazu zählen zunächst Substrate, die mit der Nahrung aufgenommen werden wie Proteine und langkettige freie Fettsäuren, die ebenfalls die Insulinsekretion fördern (69,70,75). Außerdem gibt es die Gruppe der Inkretine, das Glucagon-like peptide (GLP-1) und das Glucose dependent insulinotropic peptide (GIP). Dies sind Hormone, die in der Darmschleimhaut von Ileum und Kolon gebildet werden und ebenfalls die Insulinsekretion in den Betazellen fördern. Diese führen zum sogenannten Inkretin-Effekt, der beschreibt, dass oral aufgenommene Glukose den Insulinspiegel höher ansteigen lässt als intravenös zugeführte Glukose (70). Katecholamine wie Adrenalin und Noradrenalin hingegen haben einen inhibitorischen Effekt auf die Insulinsekretion (69).

Ein steigender Insulinspiegel im Blut hat viele Effekte auf den menschlichen Stoffwechsel. Die wichtigsten sind die Steigerung der Aufnahme von Glukose in die Muskel- und Fettzellen, die Hemmung der Abgabe von Glukose ins Blut durch die Leber und die Nieren und die indirekte Steigerung der Glykogensynthese in Leber und Nieren (69).

Der „Gegenspieler“ des Insulins ist Glukagon, ebenfalls ein Peptidhormon, das in den Alpha-Zellen des Pankreas gebildet wird (68). Die Glukagonsekretion wird auch multifaktoriell, am

---

stärksten jedoch durch die Blutglukosekonzentration reguliert. Eine Hypoglykämie steigert die Sekretion von Glukagon, während eine Hyperglykämie und erhöhte Insulinkonzentrationen im Blut die Glukagonsekretion hemmen. Glukagon wirkt vornehmlich an der Leber, wo es zu einer gesteigerten Glykogenolyse führt. Dadurch wird Glukose von der Leber in das Blut abgegeben und der Blutglukosespiegel steigt (69).

Katecholamine, die durch eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems bei Stress aber auch bei einer Hypoglykämie vermehrt ausgeschüttet werden, haben neben der Inhibition der Insulinsekretion auch direkte Effekte auf den Blutglukosespiegel. Indem sie die Glykogenolyse und Glukoneogenese in der Leber steigern und die Glukoseaufnahme des Muskelgewebes vermindern, heben sie den Blutglukosespiegel an (69).

In den letzten Jahren wurde zudem der Einfluss des zirkadianen Rhythmus‘ auf den Glukosestoffwechsel genauer untersucht (76). Es besteht starke Evidenz, dass eine Verschiebung oder Störung dieses Rhythmus‘ zu einer verminderten Glukosetoleranz führen kann und es damit zu einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 kommen könnte (77–79).

### **1.3 Nächtliche Lichtexposition und Stoffwechsel**

Eine große Errungenschaft in der jüngeren Geschichte der Menschheit war die Erfindung, Nutzung und weltweite Verbreitung von elektrischem Licht. Neben vielen anderen Einflüssen ermöglicht sie den Menschen ihre Schlaf/Wach-Zeiten selbst zu wählen und beispielsweise Nacht- und Schichtarbeit zu betreiben (80). Doch durch die weltweite Nutzung von elektrischem Licht auch in der Nacht hat sich in den letzten Jahren die sogenannte „Lichtverschmutzung“ zu einem Thema von großem Forschungsinteresse entwickelt. Die Messung des Lichts von Satelliten aus dem Weltall sowie die Messung von der Erdoberfläche hat die Quantifizierung der Erleuchtung des nächtlichen Himmels möglich gemacht. Hier zeigt sich, dass 83 % der Weltbevölkerung unter einem durch Licht „verschmutzten“ Himmel leben. In vielen Orten ist es nachts so hell, dass das menschliche Auge sich dort nie an komplette Dunkelheit adaptieren kann beziehungsweise muss (6). Dies lässt also den Schluss zu, dass ein Großteil der Menschheit gar nicht mehr einem echten Hell/Dunkel-Rhythmus ausgesetzt ist. Dies wird durch die verlängerte helle Phase des Tages, durch Benutzung von elektrischem Licht am Abend und in der Nacht sowie das Leben in nachts helleren Gegenden im städtischen Raum hervorgerufen (81–83).

Licht in der Nacht hat verschiedene Effekte auf die menschliche Gesundheit. Neben metabolischen Effekten, auf denen hier der Fokus liegt, besteht zum Beispiel auch starke

---

Evidenz für die positive Korrelation zwischen nächtlicher Lichtexposition und dem Brustkrebsrisiko bei Frauen und es gibt Hinweise auf eine gestörte Immunfunktion (84). Auch wirkt nächtliche Lichtexposition als Stressor für den menschlichen Organismus, führt also eine Stressreaktion herbei (85). Eine nicht-invasive Methode um die Aktivität des autonomen Nervensystems zu erfassen, das eine direkte Reaktion des Körpers auf Stress anzeigt, ist die Messung der Herzratenvariabilität (86,87). Es konnten bereits Effekte von Lichtexposition, schlechter Schlafqualität und Schlafdeprivation auf die Herzratenvariabilität nachgewiesen werden (86,88,89).

Die metabolischen Effekte von nächtlicher Lichtexposition sind an Tieren bereits untersucht und es zeigte sich, dass bereits eine Lichtexposition von 0,2-8 Lux bei Nagetieren Effekte auf den Stoffwechsel hervorruft (10–13,90,91). Für Licht einer Beleuchtungsstärke von 3 Lux wurde ein Einfluss auf den menschlichen Stoffwechsel nachgewiesen (92). Dabei entsprechen 3 Lux etwa dem Licht eines Sonnenuntergangs kurz bevor die Sonne komplett untergeht, also einer geringen Beleuchtungsstärke.

Die Arbeitsgruppe um *Laura Fonken* konnte 2010 in einer Studie an männlichen Mäusen eindrücklich zeigen, dass Mäuse unter Konditionen mit geringer nächtlicher Lichtexposition (Dim light/DM) für 8 Wochen eine deutliche Gewichtszunahme und verringerte Glukosetoleranz im Vergleich zu der Kontrollgruppe im normalen Hell/Dunkel-Rhythmus (Light dark /LD) aufwiesen. Diese Ergebnisse zeigten sich trotz gleicher körperlicher Aktivität und Menge der Nahrungsaufnahme der DM-Mäuse. Es wurde lediglich die Verschiebung der Zeit der Nahrungsaufnahme dahingehend beobachtet, dass die Mäuse vermehrt Nahrung in der eigentlich inaktiven, hellen Phase des Tages aufnahmen (10).

In einer folgenden Studie von *Fonken et al.*, die diese Ergebnisse einerseits untermauern konnte, konnte zudem eine Dämpfung der regelmäßigen zirkadianen Expressionen von Genen im Nucleus suprachiasmaticus nachgewiesen werden, der als zentraler Zeitgeber der zirkadianen Rhythmik im Körper von Tieren und Menschen fungiert (90). Eine weitere Studie von *Borniger et al.* zeigte, dass der zirkadiane Rhythmus der Körpertemperatur durch die Lichtexposition beeinträchtigt wurde und die Mäuse einen geringeren TEE aufwiesen (11). Zudem konnte auch bei weiblichen Mäusen der Effekt der Gewichtszunahme durch nächtliches schwaches Licht und eine Reversibilität der metabolischen Effekte durch die Rückkehr zu einem normalen Hell/Dunkel-Rhythmus gezeigt werden (93,94).

Diese tierexperimentellen Studien deuten auf metabolische Effekte von nächtlicher Lichtexposition, die in Form von Gewichtszunahme und verringerter Glukosetoleranz zu Übergewicht und Diabetes mellitus Typ 2 führen könnten. Die Untersuchungen geben

---

zusätzlich einen Hinweis darauf, dass die Effekte durch eine Phasenverschiebung und Dämpfung in der zirkadianen Rhythmik hervorgerufen werden.

Es gibt verschiedene Theorien, wie die metabolischen Effekte von nächtlicher Lichtexposition wirksam werden. Eine Theorie verfolgt den Ansatz, dass die metabolischen Effekte von nächtlicher Lichtexposition durch eine Suppression des Hormons Melatonin vermittelt werden. Melatonin wird in der Epiphyse von Menschen und Säugetieren gebildet und in einer zirkadianen Rhythmik ausgeschüttet. In der Nacht liegen hohe Melatoninspiegel im Blut vor, während diese am Tag geringer sind (95). Melatonin hat tiefgreifende Effekte auf den Stoffwechsel (96) und es ist seit längerem bekannt, dass eine nächtliche Lichtexposition und insbesondere kurzwelliges Licht (446-477nm) die Sekretion von Melatonin supprimieren kann (97–99). Diese kurzen Wellenlängen befinden sich in einem Bereich, der vom menschlichen Auge als blau empfunden wird und es konnte bereits gezeigt werden, dass Lichtexposition mit blauem Licht besonders am Abend Effekte auf den menschlichen Stoffwechsel ausübt(100). Gleichzeitig sind die Menschen durch die vermehrte Verbreitung von hocheffizienten Leuchtmitteln wie LED- und Xenon-Lampen, die einen hohen Blauanteil besitzen, diesem immer mehr ausgesetzt (101).

Eine andere Theorie sieht den Zusammenhang zwischen nächtlicher Lichtexposition und verändertem Metabolismus in einer Störung der zirkadianen Rhythmik des Körpers. Eine „innere“ Uhr mit einem nahezu 24-stündigen Rhythmus ist in fast allen Geweben als ein autoregulatorischer Feedback-Mechanismus vorhanden mit dem Nucleus suprachiasmaticus im Hypothalamus als Hauptzeitgeber. Der wichtigste externe Faktor für diese Rhythmen ist das Licht, so dass dauerhafte Lichtexposition oder Dunkelheit zu einer Desynchronisation der zirkadianen Rhythmik führen. Mäuse mit Mutationen in bestimmten Genen des zirkadianen Systems neigen außerdem zur Entwicklung eines metabolischen Syndroms, das zirkadiane System hat also auch einen Einfluss auf den Metabolismus (80).

Eine weitere Theorie sieht die Effekte des nächtlichen Lichts auf den Stoffwechsel als ein Ergebnis der Störung des Schlafes durch die Lichtexposition (80).

Es ist anzunehmen, dass die zuvor dargestellten Effekte auch auf den Menschen zu übertragen sind. Es gibt bisher jedoch nur wenige Untersuchungen, die die metabolischen Effekte von schwacher Lichtexposition in der Nacht auf den Menschen untersucht haben. Der Zusammenhang zwischen Schichtarbeit und metabolischen Folgen wie Übergewicht und Diabetes ist zwar besser erforscht (102), allerdings lassen sich diese Folgen nicht direkt auf den Effekt der Lichtexposition in der Nacht reduzieren (Übersicht in (80)). Hingegen wurde eine stärkere Lichtexposition in der Nacht bereits intensiver erforscht und hier konnten Effekte auf

---

den Stoffwechsel im Sinne von postprandial erhöhten Insulin- und Glukosespiegeln, sowie erniedrigten Melatoninspiegeln gezeigt werden (103). Allerdings sind insbesondere geringe Beleuchtungsstärken in der Nacht ein häufiges Phänomen durch kleine Lichtquellen im Innenraum oder vermehrte Beleuchtung der Außenumgebung, was die Relevanz von Forschungsaktivitäten in diesem Zusammenhang herausstellt.

Meiner Literaturrecherche zufolge haben sich bislang epidemiologische Studien mit der Frage nach nächtlicher Lichtexposition von geringer Beleuchtungsstärke und metabolischen Störungen beim Menschen beschäftigt.

Zwei Studien von *Obayashi et al.*, die an älteren Menschen in Japan durchgeführt wurden, untersuchten im Quer- und Längsschnitt den Zusammenhang zwischen nächtlicher Lichtexposition und Übergewicht beziehungsweise Diabetes. Im Rahmen der Querschnittsanalyse zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhter nächtlicher Lichtexposition ( $> 3$  Lux) und erhöhtem Körpergewicht, BMI. Bezüglich des Nüchternblutglukosewerts und des HbA1C konnte hier allerdings kein statistisch signifikanter Zusammenhang gezeigt werden (14). Über einen Zeitraum von 21 Monaten konnten die japanischen Forscher einen Anstieg des BMI und der Waist-to-hip-ratio bei den Probanden finden, die einer erhöhten nächtlichen Beleuchtung ( $> 3$  Lux) ausgesetzt waren (8). Eine weitere Studie, die an über 100.000 Frauen ab 16 Jahren in England durchgeführt wurde, konnte ebenfalls einen positiven Zusammenhang zwischen erhöhter nächtlicher Lichtexposition und einem erhöhtem BMI sowie erhöhter Waist-to-hip-ratio nachweisen. Dieser Zusammenhang war von Kontrollgrößen wie dem Alter oder dem sozioökonomischen Status unabhängig (9).

Einen weltweiten Ansatz verfolgend wurde der Zusammenhang zwischen nächtlicher Lichtexposition und Übergewicht auf Staatenebene untersucht. Hierzu wurde die Helligkeit von Satellitenbildern erfasst, die in der Nacht aufgenommen wurden und mit WHO-Daten zu Übergewicht und Adipositas in 137 (Frauen) beziehungsweise 91 Ländern (Männer) verglichen. Dabei wurde eine nächtliche Lichtexposition als positiver Prädiktor für Übergewicht und Adipositas insbesondere bei Frauen identifiziert (104).

Diese epidemiologischen Untersuchungen lassen einen metabolischen Effekt von moderater nächtlicher Lichtexposition auch beim Menschen vermuten. Allerdings muss dieser Effekt noch weiter und vor allem unter kontrollierten, experimentellen Bedingungen untersucht werden. Denn die bisherigen hier genannten Studien fanden jeweils nur unter nicht- kontrollierten Bedingungen statt und es wurden lediglich Korrelationen festgestellt.

## 1.4 Ziele und Fragestellung

Aufgrund der so dramatisch ansteigenden Zahl an Menschen mit Übergewicht und Diabetes in unserer Gesellschaft ist es wichtig, dass noch weitere Ursachen für diese Zunahme gefunden werden, um ihnen entgegenwirken zu können. Gibt es also noch andere Faktoren unseres neuen Lebensstils, die den scheinbar unaufhaltsamen Vormarsch von Adipositas und Diabetes begünstigen könnten?

In tierexperimentellen Studien unter kontrollierten Bedingungen und in epidemiologischen Studien am Menschen unter wenig kontrollierten Bedingungen gibt es bereits Hinweise auf Effekte von moderater nächtlicher Lichtexposition auf den Stoffwechsel. Daher sollen in der hier vorgestellten Studie die Effekte von nur sehr geringer Lichtexposition, die auch unbewusst durch kleine Lichtquellen im Schlafraum oder in der Umgebung vorhanden sein können, am Menschen unter kontrollierten Bedingungen experimentell untersucht werden.

Hierzu wurden 20 gesunde, junge, männliche Probanden in zwei Versuchsbedingungen jeweils für zwei Nächte untersucht. In der Versuchsbedingung erfolgte eine nächtliche Bestrahlung mit blauem Licht mit einer Intensität von 3 Lux, in der Kontrollbedingung schliefen die Probanden in kompletter Dunkelheit. Parallel wurden Daten zum Glukosestoffwechsel, Energiehomöostase und zur Appetitregulation sowohl auf hormoneller als auch auf Verhaltensebene erhoben und die folgende primäre und sekundäre Hypothese verfolgt:

1. Eine nächtliche Lichtexposition von 3 Lux während zwei aufeinanderfolgenden Nächten vermindert bei gesunden Probanden im Vergleich zu zwei Kontrollnächten die Glukosetoleranz.
2. Eine nächtliche Lichtexposition von 3 Lux während zwei aufeinanderfolgenden Nächten verändert bei gesunden Probanden im Vergleich zu zwei Kontrollnächten die Blutkonzentrationen von Leptin und Ghrelin und führt damit zu einer veränderten Verarbeitung von Essensreizen. Ebenso führt sie zu einer veränderten Energiehomöostase.

---

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Probanden

Für die geplante Studie wurden 20 gesunde, normalgewichtige (BMI: 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>) Männer zu je zwei Versuchen, jeweils zwei aufeinanderfolgende Nächte und den Tag dazwischen, sowie am dritten Tag vormittags untersucht (**Abbildung 1**). Die Probanden wurden durch Aushänge auf dem Campus sowie durch Emails über den Universitätsverteiler rekrutiert. Die Männer waren zwischen 19 und 28 Jahre alt und hatten einen BMI zwischen 19,0 und 24,9 kg/m<sup>2</sup> (**Tabelle 2**). Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie waren Rauchen, vegetarische Ernährung, Schichtarbeit, regelmäßige Medikamenteneinnahme und chronische Erkrankungen. Zudem durfte kein Diabetes mellitus bei Verwandten bis 3. Grades der Probanden bekannt sein.

Während der Versuche nahmen die Probanden an keinen anderen Studien teil und spendeten während der Teilnahme und in den 4 Wochen zuvor kein Blut. Eine Woche vor den Versuchen durften die Probanden nicht exzessiv Sport betreiben und sollten einen normalen Schlaf-Wach-Rhythmus einhalten.

Im Rahmen einer Voruntersuchung erfolgte eine ausführliche Anamnese bezüglich Vorerkrankungen und aktuellen Beschwerden sowie eine komplette körperliche Untersuchung. Zusätzlich wurden die Probanden zu ihren Schlafgewohnheiten befragt. Außerdem wurde ein kleines Blutbild erstellt sowie Nieren-, Leber-, Schilddrüsenparameter, Elektrolyte, Blutfette, Nüchternblutzucker und HbA1C bestimmt.

Die Versuchsteilnehmer wurden im Vorfeld schriftlich und mündlich genau über das Ziel der Studie, den Versuchsablauf und die geplanten Untersuchungen aufgeklärt. Dazu gehörten auch die Risiken der Anlage einer Venenverweilkanüle und des intravenösen Glukosetoleranztests. Alle Probanden nahmen freiwillig an der Studie teil und gaben nach ausführlicher Aufklärung über die Durchführung und Ziele der Studie ihr schriftliches Einverständnis. Sie konnten außerdem zu jeder Zeit ohne Angabe von Gründen die Studienteilnahme abbrechen.

Die Probanden erhielten bei vollständigem Abschluss der Studie 250 € als Aufwandsentschädigung. Die Studie wurde im Vorfeld durch die Ethikkommission der Universität zu Lübeck genehmigt (Aktenzeichen 15-331, **Anhang I**).

**Tabelle 2** Charakteristik der Probanden

N	20
Alter, Jahre	22,8 ± 1,6
Größe, m	1,83 ± 0,05
Gewicht, kg	75,7 ± 5,2
BMI, kg/m <sup>2</sup>	22,5 ± 1,6
Habituelle Schlafdauer an Arbeitstagen, hh:mm	08: 19 ± 00:41
Habituelle Schlafdauer an freien Tagen, hh:mm	08: 42 ± 01:02
Einschlafzeitpunkt am Abend vor dem Versuch, hh:mm	23:03 ± 0:34
Aufwachzeitpunkt am Morgen des Versuches, hh:mm	7:44 ± 0:51
Wohlbefinden zu Beginn des Versuchs (1=schlecht, 5=sehr gut)	4,1 ± 0,6

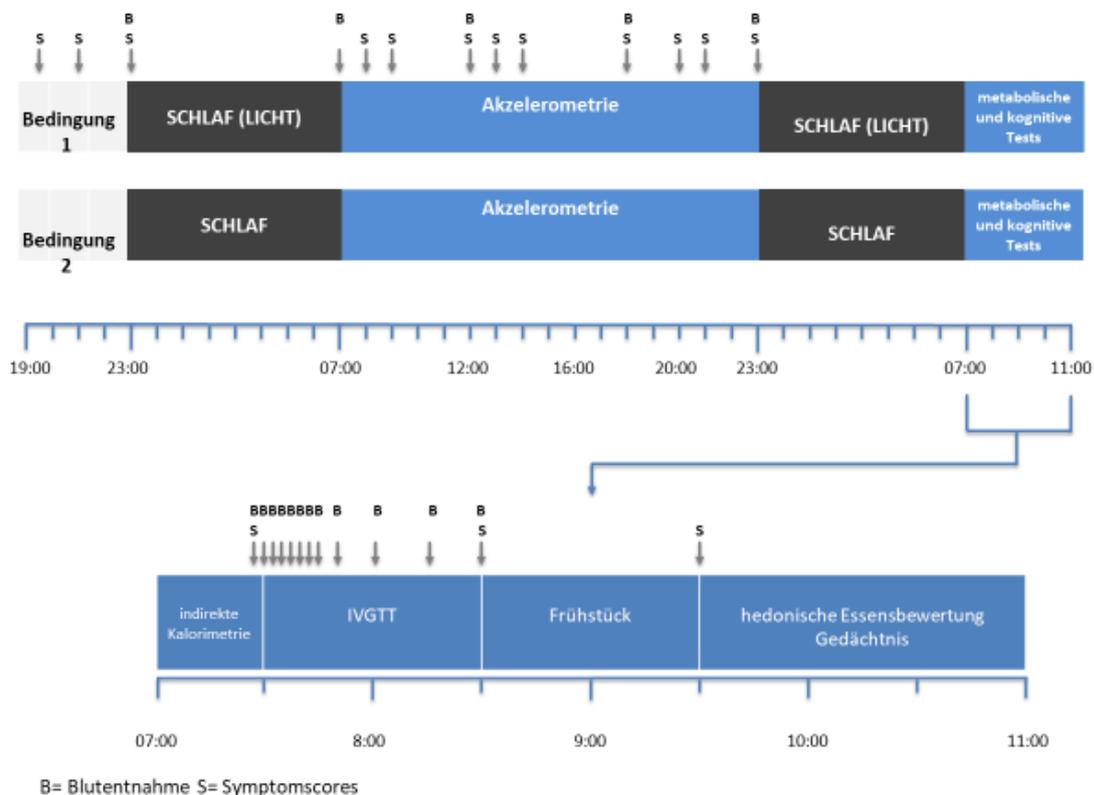
BMI= Body Mass Index; Alle Daten als Mittelwert ± Standardabweichung

## 2.2 Studiendesign und Versuchsanordnung

Die Studie wurde in einem balancierten cross-over Design durchgeführt, d.h. dass ein Versuch der Kontrolle diente und beim anderen die Intervention durchgeführt wurde (**Abbildung 1**). Der Abstand zwischen den beiden Versuchen betrug zwischen 8 und 28 Tagen. Die Probanden kamen zunächst vor den Versuchen zu einer Probenacht ins Schlaflabor, um sich an die Schlafumgebung im Labor und die Polysomnographie zu gewöhnen. Zum Versuch waren sie dann jeweils von abends 19:00 Uhr bis am übernächsten Tag 11:30 Uhr im Labor.

Abhängig davon, ob es sich um einen Kontrollversuch oder einen Interventionsversuch handelte, schliefen die Probanden nachts im komplett abgedunkelten Schlaflabor (Kontrolle) oder es wurde, sobald der Proband schlief, ein blaues Licht mit einer Beleuchtungsstärke von 3 Lux angeschaltet (Intervention/ DimLight). Das blaue Licht wurde durch eine Bogenlampe (Brilliant Vessa Bogenstandleuchte, 60 W, Brilliant AG, Deutschland) mit einer LED-Glühbirne (E27 LED-Farbwechsellampe klein, RGB (multicolor)) mit Fernbedienung, 5 W, dimmbar, 120 °, Qualilux) appliziert, die neben dem Bett des Probanden stand und den Probanden von oben beleuchtete. Die Probanden waren für die Versuchsbedingung verblindet.

**Abbildung 1** Schema des Studiendesigns



Die Probanden kamen zu den Versuchen jeweils am ersten Tag um 19:00 Uhr in die Metabolic Core Unit des Center of Brain Behaviour and Metabolism (CBBM/ Haus 66 der Universität zu Lübeck). Am Tag vor dem Versuch sollten sie nicht später als 23:00 Uhr ins Bett gehen, am Tag des Versuches nur bis 13:00 Uhr etwas Leichtes essen und keine koffein- oder alkoholhaltigen Getränke zu sich nehmen. Zu Beginn wurden die Probanden erneut gefragt, ob sie noch mit der Durchführung des Versuches einverstanden sind. Dann wurde standardisiert die Befindlichkeit, die Schlafenszeit am Vortag, eventueller außergewöhnlicher Stress im Laufe des Tages und die letzte Mahlzeit abgefragt, sowie Größe und Gewicht der Probanden bestimmt.

Um 19:30 Uhr wurden den Probanden der Bewegungsmesser angelegt, der wie eine Armbanduhr bis zum Ende des Versuchs an Tag 3 kontinuierlich getragen wurde. Zudem erfolgte die erste standardisierte Abfrage der Befindlichkeit mittels visueller Analogskalen und Symptom-Rating-Skalen, sowie der Müdigkeit durch die Stanford-Schläfrigkeits-Skala(105). Diese Abfrage der Befindlichkeit wurde während des gesamten Versuches in regelmäßigen Abständen durchgeführt. Um 20:00 Uhr nahmen die Probanden eine standardisierte Abendmahlzeit (778 kcal, Nährstoffzusammensetzung: Protein: 26 g, Fett 37 g, Kohlenhydrate 82 g) zu sich. Die Probanden mussten jede Mahlzeit komplett aufessen, um zu gewährleisten, dass jeder Proband während aller Versuche die gleiche Nahrungsmenge und -zusammensetzung zu sich nahm.

Um 21:00 Uhr erfolgte die Lernphase der Lernaufgaben für das deklarative und prozedurale Gedächtnis.

Nach den Tests wurden den Probanden zur polysomnographischen Überwachung des Schlafes standardisiert Elektroden am Kopf (Elektroenzephalogramm, EEG), horizontal und vertikal um die Augen herum (Elektrookulogramm) sowie am Kinn (Elektromyogramm) angebracht. Die Elektroden wurden mit dem Verstärker und dem Aufnahmegerät (Neurofax EEGSystem, Nihon Kohden Europe GmbH, Rosbach v.d.H, Deutschland) im Nachbarraum verbunden.

Wenn die Probanden im Bett lagen, wurde die Bogenlampe für die nächtliche Beleuchtung so im Raum aufgestellt, dass auf der Stirn des Probanden bei Rückenlage mit dem Kopf auf dem Kissen eine Beleuchtungsstärke von 3 Lux entstand. Dies wurde mit einem Luxmeter (Testo 540 Luxmeter, Testo SE & Co. KGaA, Lenzkirch, Deutschland) direkt an der Stirn der Probanden gemessen.

Kurz vor 23:00 Uhr erfolgte die erste Blutentnahme und Anlage einer Venenverweilkanüle.

Um 23:00 Uhr wurde das Licht gelöscht. Aus dem Nachbarraum konnte über den Monitor des EEG-Systems die Aufzeichnung der Elektroden beobachtet werden. Wenn es sich um eine Interventionsnacht handelte, wurde, sobald sich der Proband über 5 Minuten sicher in der Schlafphase S2 befand, das Licht der Bogenlampe angeschaltet. Das Anschalten erfolgte mittels einer Fernbedienung durch ein Loch in der Wand, welches das Schlaflabor und den Arbeitsraum verband, sodass der Proband nicht in seinem Schlaf gestört wurde. Morgens vor dem Wecken um 7 Uhr wurde das Licht der Bogenlampe auf die gleiche Weise wieder ausgeschaltet. Im Falle einer Kontrollnacht blieb das Licht ausgeschaltet und der Proband schlief in kompletter Dunkelheit.

In beiden Bedingungen wurden die Probanden an Tagen 2 und 3 um 7:00 Uhr geweckt. anschließend erfolgte die indirekte Kalorimetrie (Kap. 2.3).

Nach der indirekten Kalorimetrie erfolgte die Anlage einer Venenverweilkanüle (BRAUN, Braunüle, 18 G) und die zweite Blutentnahme. Um 8:00 Uhr wurde vom Probanden ein standardisiertes Frühstück (611 kcal, Nährstoffzusammensetzung: Protein: 25 g, Fett: 16 g, Kohlenhydrate 87 g) eingenommen.

Im Verlauf des Tages durften die Probanden Lesen, Lernen oder Musik hören. Nicht erlaubt waren körperliche Betätigungen oder der Verzehr von Lebensmitteln außer den standardisierten Mahlzeiten, sowie Getränken außer Wasser. In regelmäßigen Abständen wurde die Befindlichkeit wie oben erläutert abgefragt. Außerdem folgten weitere Blutentnahmen um 12:00, 18:00 und 23:00 Uhr. Um 13:00 Uhr nahmen die Probanden eine standardisierte Mittagsmahlzeit (1174 kcal, Nährstoffzusammensetzung: Protein 53 g, Fett 41 g, Kohlenhydrate 145 g) zu sich und um 20:00 Uhr eine standardisierte Abendmahlzeit, die der vom Vortag glich.

Um 21:00 wurde wie am Vortag mit der Anlage der Elektroden begonnen und, als der Proband im Bett lag, das Licht adjustiert. Um 23:00 Uhr wurde das Licht gelöscht und wie zuvor wurde je nachdem, ob es ein Interventions- oder Kontrollversuch war, das Licht der Bogenlampe angeschaltet, sobald der Proband schlief. Wiederum wurde im Falle einer Interventionsnacht das Licht der Bogenlampe morgens vor dem Wecken wieder ausgeschaltet.

Der Proband wurde an Tag 3 wieder um 7:00 Uhr geweckt und es erfolgte die indirekte Kalorimetrie, anschließend die letzte reguläre Blutentnahme und nach Anlage einer zweiten Venenverweilkanüle der intravenöse Glukosetoleranztest (ivGTT) (siehe Kap. 2.3.5). Um 8:30 Uhr nahmen die Probanden das gleiche standardisierte Frühstück wie an Tag 2 zu sich. Um 9:30 Uhr folgte dann zunächst eine letzte Abfrage der Befindlichkeit und dann füllten die Probanden einen Fragebogen zur Evaluation der Empfindlichkeit gegenüber Essen und Essensreizen in

ihrer Umgebung aus (sog. Power of food scale(106)). Zudem führten die Probanden am PC einen Test zur hedonischen beziehungsweise motivationalen Bewertung von Essen (Wanting/Liking) durch. Danach erfolgte die Lernabfrage der Aufgaben zum prozeduralen und deklarativen Gedächtnis vom Abend des Tages 1. Abschließend wurden noch neurokognitive und psychologische Tests durchgeführt, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll.

Um 11:30 Uhr wurden den Probanden die Akzelerometer abgenommen und sie wurden nachhause entlassen.

### **2.3 Zielgrößen**

#### **2.3.1 Ruheenergieverbrauch**

Die indirekte Kalorimetrie wurde mit einem offenen Haubensystem (Vmax, Carefusion, Beasweiler, Deutschland) jeweils an Tag 2 und Tag 3 des Versuchs direkt nach dem Wecken des Probanden durchgeführt. Zuvor erfolgte die Kalibration des Gerätes entsprechend der Herstellerangaben mit Eichgasgemischen und einer 3 L-Pumpe. Für die Messung wurde der Proband instruiert sich nicht zu bewegen und nicht einzuschlafen, das Raumlicht wurde leicht gedimmt angeschaltet. Die Messung wurde für 25 Minuten durchgeführt, die letzten 20 Minuten davon wurden für die Ermittlung eines „steady-state“ genutzt. Messwerte waren u.a. die aufgenommene Sauerstoffmenge ( $VO_2$ ), die abgegebene Kohlenstoffdioxidmenge ( $VCO_2$ ), der sich daraus berechnete respiratorische Quotient ( $RQ = \frac{VCO_2}{VO_2}$ ) und REE. Alle Daten wurden in einem Intervall von 1 Minute erhoben.

Für die Auswertung wurden alle REE-Daten aufgetragen und in Zeitabschnitte von 5 Minuten eingeteilt. Für jede Untersuchung wurde der 10-Minuten-Abschnitt mit dem geringsten Variationskoeffizienten der REE-Werte und korrespondierende Werte des RQ ausgewählt und als „steady state“ gewertet.

#### **2.3.2 Körperliche Aktivität**

Die Bewegungsmessungen erfolgten während der Versuche jeweils mittels einer Motionwatch (Motionwatch® 8, CamNtech Ltd., Cambridge, United Kingdom). Die Motionwatch wurde an der nicht dominanten Hand während des gesamten Versuchs getragen. Das Gerät nimmt die körperliche Aktivität wahr und diese kann mithilfe der Herstellersoftware (Motionware®, CamNtech Ltd., Cambridge, United Kingdom) als Activity-Counts (AC) im zeitlichen Verlauf angegeben werden.

### 2.3.3 Herzratenvariabilität

Die Messung der Herzratenvariabilität erfolgte mit zwei Actiheart-Geräten (Actiheart®, CamNtech Ltd., Cambridge, United Kingdom). Die Actiheart-Geräte wurden mit zwei EKG-Elektroden auf der Haut befestigt. Die eine Elektrode wurde 4 cm unter der Mamille angebracht, die zweite etwa 10 cm entfernt nach waagrecht medial. Die Actiheart-Geräte erfassen Rumpfbewegungen und nehmen ein EKG auf. Damit kann die Herzfrequenz bestimmt werden, aber auch die Inter-Beat-Intervalle als Zeitabstände zwischen den R-Zacken des EKG, und damit verschiedene rechnerische Parameter der Herzratenvariabilität (23). Die Daten der Actiheart-Geräte wurden mit der Actiheart® Software des Herstellers ausgewertet. Es wurde für die Auswertung ein Zeitraum von 21 Minuten während der Kalorimetrie gewählt (7:09 Uhr bis 7:30 Uhr, jeweils Tag 2 und Tag 3), da sich in dieser Zeitspanne die Probanden in absoluter körperlicher Ruhe befanden.

Es wurden die spektralanalytischen Parameter der High-Frequency und Low-Frequency Komponenten betrachtet und der Quotient von Low-Frequency zu High-Frequency (LF/HF-Ratio) errechnet. Als zeitreihenanalytischer Parameter wurde der der Root Mean Square of Successive Differences (RMSSD) berücksichtigt (108,109).

### 2.3.4 Symptomscores zu Hunger, Appetit und Schläfrigkeit

Mithilfe zweier Fragebögen (**Anhang II und III**) wurden zum einen 27 verschiedene Symptome abgefragt, die die Probanden von 0 (überhaupt nicht) bis 9 (sehr) zum aktuellen Zeitpunkt bewerten sollten. Zum anderen mussten sie eine visuelle Analogskala zum Befinden und zum Bedürfnis nach Essen im Allgemeinen und im Speziellen auf süße beziehungsweise salzige Speisen ausfüllen. Neben der expliziten Auswertung einzelner Symptome wurden noch Symptome als neuroglykopen beziehungsweise autonome Symptome zusammengefasst. Hier wurden Kribbelgefühl, verschwommenes Sehen, Konzentrationsschwäche, Schwindel und Schwäche als neuroglykopen Symptome betrachtet. Als autonome Symptome galten Ängstlichkeit, Schwitzen, Zittern, Herzklopfen und Nervosität (74). Zudem wurde mit Hilfe der Stanford-Schläfrigkeitsskala/**Anhang IV**) die Schläfrigkeit der Probanden abgefragt.

### 2.3.5 Glukosetoleranz

Der ivGTT erfolgte an Tag 3 und begann zwischen 7:30 Uhr und 8:00 nach der Anlage einer zweiten Venenverweilkanüle, die am jeweils anderen Arm als die erste lag. Zunächst erfolgte eine basale Blutentnahme zum Zeitpunkt  $t = -5$ , fünf Minuten vor Beginn der Glukosegabe. Bis zum Zeitpunkt  $t = 0$  wurden dem Probanden über einen Venenzugang eine standardisierte Menge von 0,3 g/kgKG Glukose mit 20% Glukoselösung verabreicht, danach erfolgte die

Blutentnahme zum Zeitpunkt  $t=0$  über den anderen Venenzugang. Weitere Blutentnahmen wurden zum Zeitpunkt  $t= 2, 4, 6, 8, 10, 15, 30, 45$  und  $60$  Minuten durchgeführt.

Zusätzlich zur venösen Blutentnahme wurde zu allen Zeitpunkten auch eine sofortige Messung der Glukosekonzentration im Blut durch ein enzymatisch-amperometrisches Messprinzip mit dem Gerät BIOSEN C-Line (EKF-Diagnostics, Barleben, Deutschland) durchgeführt. Eine Kalibration des Geräts erfolgte alle  $60$  Minuten. Die Messpräzision wurde vom Hersteller mit einem Variationskoeffizienten (VK)  $<1,5\%$  ( $12\text{ mmol/l}$ ) angegeben (111).

Für die Glukosewerte während des ivGTT wurde zusätzlich die „Area under the curve“ (AUC) errechnet und für die Nüchternglukose und Insulinwerte vor dem ivGTT wurde außerdem ein homeostasis model assessment (HOMA-IR) nach dem Homöostase-Modell von Turner berechnet (112).

### 2.3.6 Hedonische und motivationale Bewertung von Essen

Um die hedonische Bewertung von Essen zu untersuchen, wurden die Probanden nach der von *Finlayson et al.* etablierten Methode befragt(113). Den Probanden wurden hierzu  $42$  verschiedene standardisierte Essensbilder auf einem PC-Bildschirm gezeigt, die drei Kategorien zugeordnet waren: „hoch-kalorisch süß“, hoch-kalorisch herzhaft“ und „niedrig-kalorisch“. Die Probanden sollten zunächst die Bilder auf einer Skala von  $1-4$  danach bewerten, wie gerne sie die Speise/das Lebensmittel im Augenblick konsumieren möchten (Wanting) und daraufhin, wie sehr sie diese/dieses im Allgemeinen mögen (Liking).

### 2.3.7 Hormonbestimmungen

Alle Hormonbestimmungen erfolgten aus den aliquotierten, bei  $-80^{\circ}\text{C}$  gelagerten Blutproben. Alles entnommene Blut wurde bei  $3000\text{ g}$  zentrifugiert (Zentrifuge: SIGMA® 4-16 K, Sigma Laborzentrifugen GmbH, Osterode im Harz, Deutschland), aliquotiert und zunächst bei  $-20^{\circ}\text{C}$  gelagert, dann später in  $-80^{\circ}\text{C}$  überführt.

Das Leptin wurde aus dem Serum, das totale sowie das aktive Ghrelin aus dem EDTA-Plasma mittels Radio-Immunoassay bestimmt (RIA Kit, EMD Millipore Corporation, St. Louis, Missouri, USA).

Die Bestimmung des Insulins und C-Peptids wurde durch einen Chemilumineszenz Immunoassay durchgeführt (Immulite®/Immulite® 2000, Siemens Healthcare Diagnostic Products Ltd, Glyn Rhonwy, Llanberis, United Kingdom).

Die analytische Sensitivität sowie die Intra- und Inter-Assay-Variationskoeffizienten waren wie folgt:

**Tabelle 3** Analytische Sensitivität  
sowie Intra- und Inter-Assay-Variationskoeffizienten der Hormonbestimmungsmethoden

<b>Hormon</b>	<b>Analytische Sensitivität</b>	<b>Intra-Assay Variationskoeffizient (%)</b>	<b>Inter-Assay Variationskoeffizient (%)</b>
Leptin	0,437 ng/ml	< 8,3	< 6,2
Ghrelin (total)	0,0093 ng/ml	< 10	< 17,8
Ghrelin (aktiv)	0,0078 ng/ml	< 9,5	< 16,2
Insulin	2 µU/ml	< 5,5	< 7,3
C-Peptid	0,08 ng/ml	< 2,3	< 4,8

## 2.4 Statistische Auswertung

Die erhobenen Daten wurden mit der SPSS-Version 22.0 für Mac statistisch ausgewertet. Die Daten der Symptomrankings sowie der Hormonbestimmungen und der während des ivGTT ermittelten Daten wurden mittels einer Varianzanalyse mit Messwertwiederholung (ANOVA) nach den Haupteffekten „Bedingung“ (Kontrolle vs. Licht) und „Zeit“ (stehend für alle entsprechenden Zeitpunkte der Erhebung) ausgewertet. Einzelpunktvergleiche erfolgten mit dem T-Test für gepaarte Stichproben.

Die Ergebnisse werden, falls nicht anders angegeben, in Einheiten des Système international (SI) als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler des Mittelwertes angegeben. Als statistisch signifikant wurden p-Werte  $< 0,05$  angesehen.

---

### 3. Ergebnisse

Zu erwähnen ist, dass im Rahmen dieser Studie Daten erhoben wurden, die hier nicht mit berichtet werden. Dies bezieht sich auf die Schlafdaten, die kognitiven, neurokognitiven und psychologischen Tests sowie ausgewählte Blutparameter wie Melatonin. Ein Teil dieser Daten wird in der Dissertationsschrift von Annika Holst dargestellt und bewertet.

Die Gesamtschlafzeiten der Probanden waren in der Kontroll- und der Lichtbedingung vergleichbar (Kontrolle:  $454,2 \pm 2,3$  min; Licht:  $451,4 \pm 2,5$  min;  $p= 0,91$ ). Ebenso zeigte sich kein Unterschied bei den Belichtungszeiten innerhalb der Lichtbedingungen zwischen Nacht 1 und Nacht 2 (Nacht 1:  $413,1 \pm 19,9$  min; Nacht 2:  $413,1 \pm 16,1$  min;  $p= 1,00$ ).

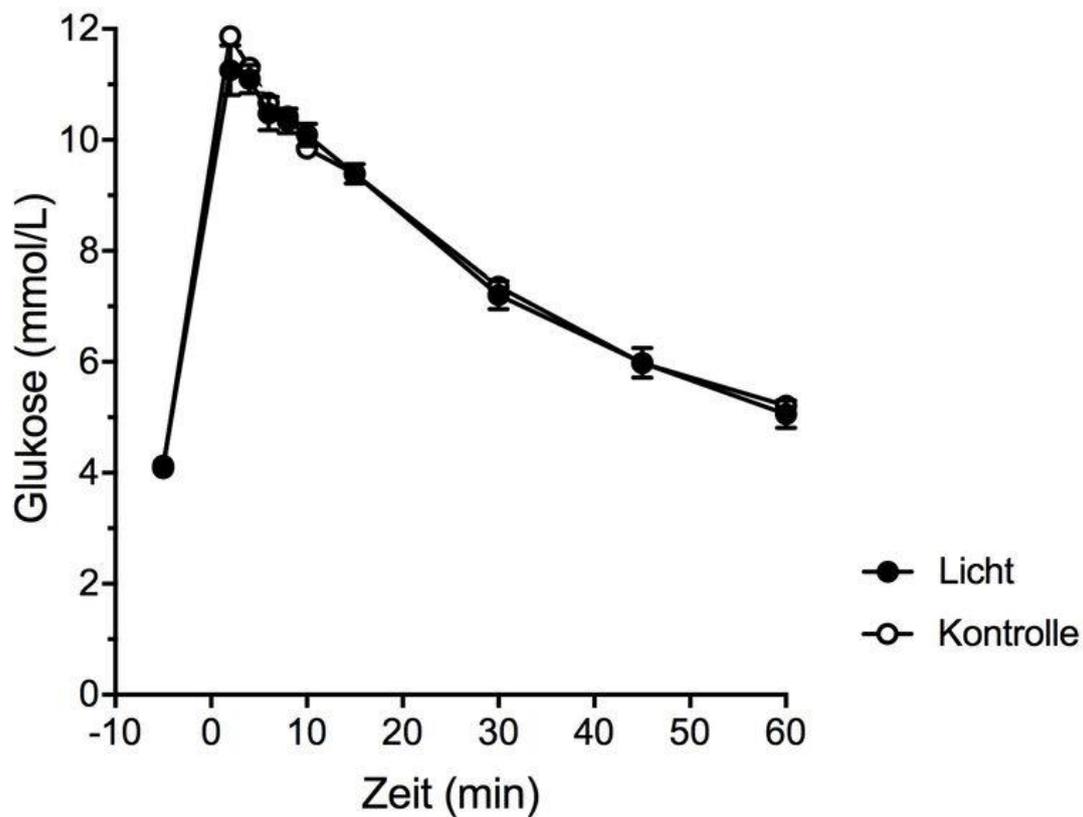
Auch die Bewegungsaktivität der Probanden in der Kontroll- und der Lichtbedingung waren nicht unterschiedlich (Kontrolle:  $67212 \pm 26417$  AC; Licht:  $67230 \pm 26595$  AC;  $p= 0,996$ ).

#### 3.1 Glukosestoffwechsel

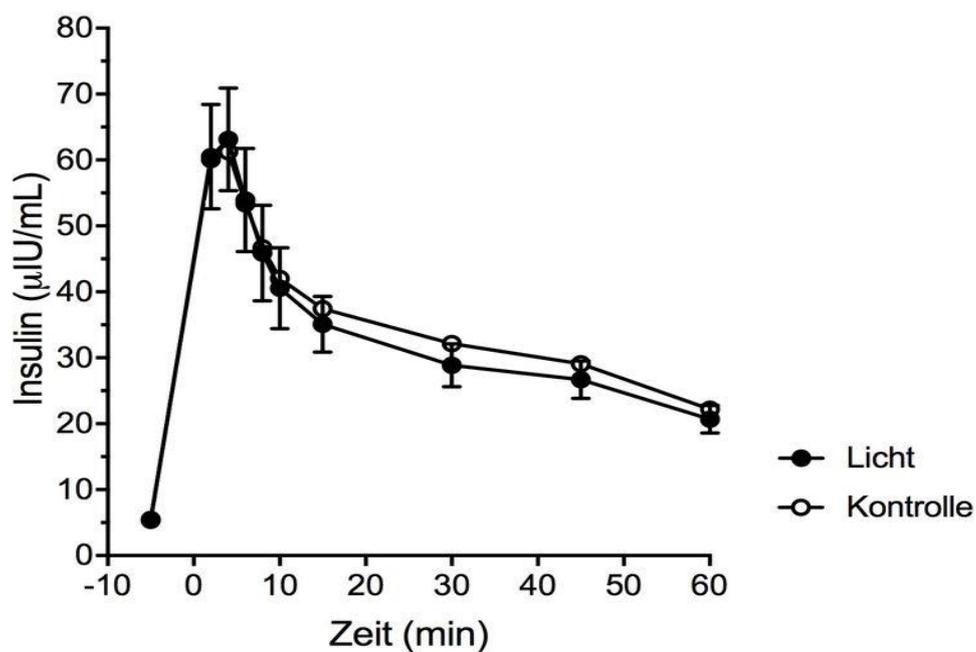
Der HOMA-Wert vor dem ivGTT war zwischen den Bedingungen vergleichbar ( $p= 0,992$  im gepaarten t-Test).

Es zeigte sich kein Unterschied zwischen den Bedingungen im Verlauf der Glukosewerte über den gesamten ivGTT (Glukose:  $p= 0,447$  in der ANOVA) mit dem typischen Verlauf der Glukosewerte mit einem steilen Anstieg in den ersten 10 min und darauffolgenden Abfall ( $p < 0,001$  für ANOVA Zeiteffekt), auch der Interaktionseffekt zeigte sich nicht signifikant ( $p= 0,577$  für ANOVA Effekt Zeit x Bedingung) (**Abbildung 2**). Für die AUC der Blutglukosewerte während des ivGTT zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Bedingungen (Kontrolle:  $230,1 \pm 25,5$  mmol/l; Licht:  $227,7 \pm 25,7$  mmol/l;  $p= 0,471$  im gepaarten t-Test).

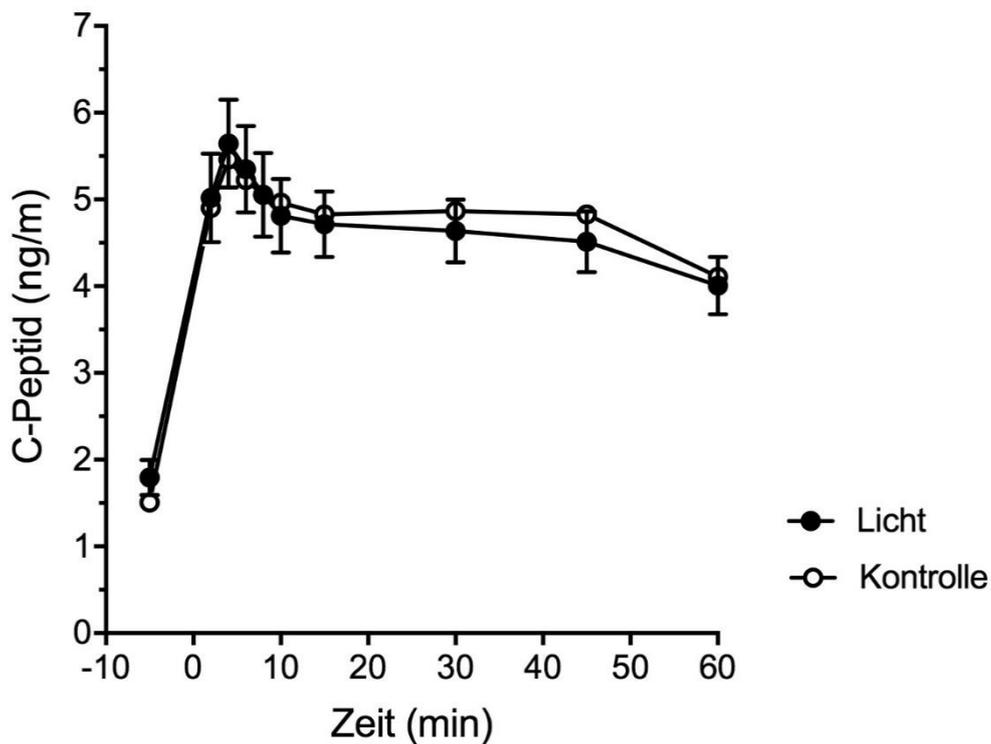
Auch die Insulin- sowie C-Peptid- Werte über den Verlauf des ivGTT zwischen den beiden Bedingungen vergleichbar (beide  $p > 0,396$  für ANOVA Effekt Zeit x Bedingung) und zeigten ebenso den typischen Verlauf beim ivGTT (beide  $p < 0,001$  für ANOVA Zeiteffekt) und zeigten keinen Unterschied zwischen den Bedingungen (Insulin:  $p= 0,741$ ; C-Peptid:  $p= 0,833$  in der ANOVA) (**Abbildung 3, Abbildung 4**).



**Abbildung 2** Verlauf der Blutglukosewerte während des ivGTT;  
Werte als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler des Mittelwerts



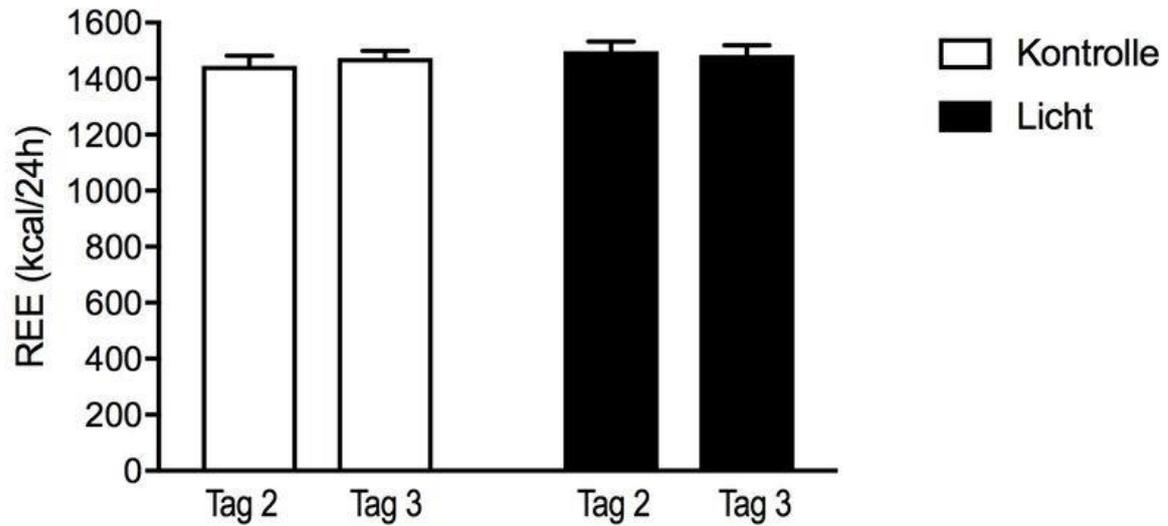
**Abbildung 3** Verlauf der Insulinwerte während des ivGTT;  
Werte als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler des Mittelwerts



**Abbildung 4** Verlauf der C-Peptidwerte während des ivGGT ;  
Werte als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler des Mittelwerts

### 3.2 Ruheenergieverbrauch

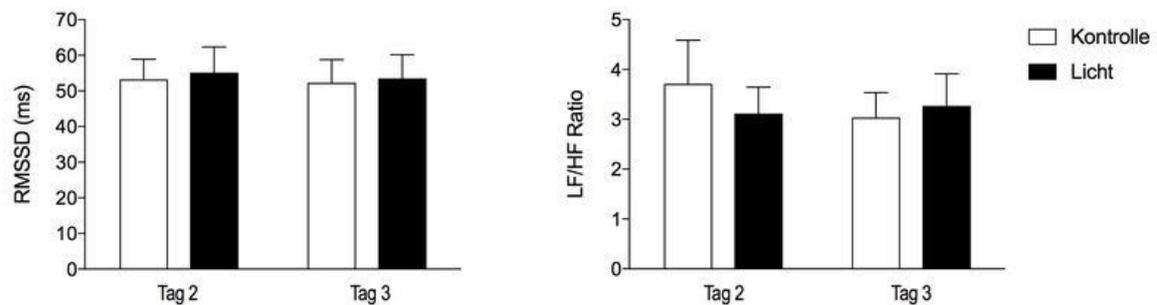
Bei der Messung der REE ergaben sich am Tag 2 des Versuchs im Vergleich von der Licht- zur Kontrollbedingung ein Trend zu erhöhten REE- Werten in der Lichtbedingung ohne Signifikanz ( $p=0,061$  im gepaarten t-Test). Dies galt jedoch nicht an Tag 3, die REE an Tag 3 war zwischen den Bedingungen nicht unterschiedlich ( $p=0,15$  im gepaarten t-Test; **Abbildung 5**). Innerhalb der beiden Bedingungen war der REE am Morgen von Tag 2 zu Tag 3 vergleichbar (Tag 2:  $1512,2 \pm 176,1$  Tag 3:  $1502,8 \pm 156,8$  kcal/24h, Licht  $p=0,66$  im gepaarten t-Test, Tag 2:  $1448,3 \pm 155,1$ ; Tag 3:  $1470,0 \pm 120,7$  kcal/24h, Kontrolle  $p=0,335$  im gepaarten t-Test). Der RQ war zwischen den Bedingungen sowohl am Morgen von Tag 2 als auch am Morgen von Tag 3 vergleichbar ( $p=0,636$  am Tag 2;  $p=0,826$  am Tag 3 im gepaarten t-Test).



**Abbildung 5** REE Kontrollbedingung Tag 2 und 3, Lichtbedingung Tag 2 und 3;  
Werte als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler des Mittelwerts

### 3.3 Herzratenvariabilität

Für den RMSSD-Wert ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Bedingungen an den Tagen 2 und 3 ( $p = 0,530$  im gepaarten t-Test; **Abbildung 6**). Ebenso war die LF/HF-Ratio nicht unterschiedlich zwischen den Bedingungen ( $p = 0,331$  im gepaarten t-Test; **Abbildung 6**).



**Abbildung 6** RMSSD und LF/HF-Ratio in Kontroll- und Lichtbedingung Tag 2 und 3;  
Werte als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler des Mittelwerts

### 3.4 Ghrelin und Leptin

Die Konzentrationen des aktiven Ghrelins zeigten keinen signifikanten Bedingungseffekt ( $p = 0,099$  in der ANOVA) aber einen signifikanten Verlaufseffekt ( $p = 0,011$  in der ANOVA). Es zeigte sich ebenfalls kein Interaktionseffekt ( $p = 0,161$  für Effekt Zeit x Bedingung in der ANOVA). Im Einzelpunktvergleich zwischen den Bedingungen zu verschiedenen Zeitpunkten

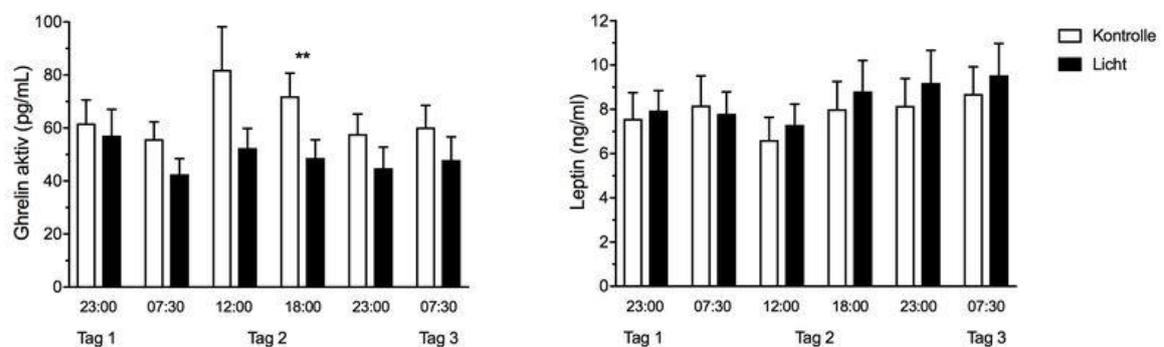
zeigte sich um 7:30 Uhr an Tag 2 ein Trend für erhöhte aktive Ghrelinwerte in der Kontrollbedingung im Vergleich zur Lichtbedingung ohne Signifikanz ( $p=0,05$  im gepaarten t-Test). Um 18 Uhr am Tag 2 zeigte sich ein signifikant erhöhter Ghrelinwert in der Kontrollbedingung im Vergleich zur Lichtbedingung ( $p=0,007$  im gepaarten t-Test;

**Abbildung 7).**

Die Leptinwerte boten ebenfalls einen signifikanten Zeiteffekt ( $p=0,001$  in der ANOVA), aber keine Interaktion mit der Versuchsbedingung ( $p=0,370$  für ANOVA Zeit x Bedingungs-Interaktion) sowie keinen signifikanten Bedingenseffekt ( $p=0,156$  in der ANOVA;

**Abbildung**

7).

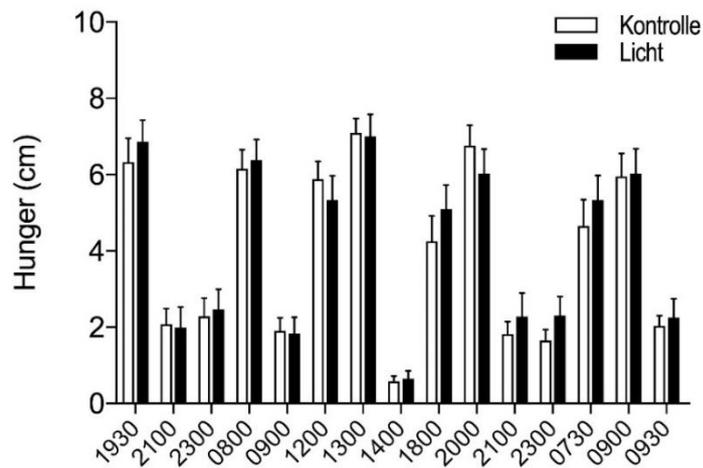


**Abbildung 7** Aktives Ghrelin und Leptin im Zeitverlauf;

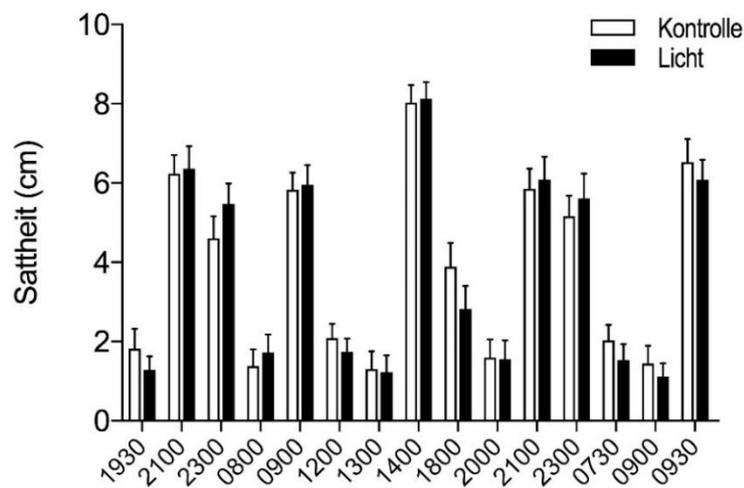
Werte als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler des Mittelwerts; \*\*  $p<0,01$

### 3.5 Symptomscores zu Hunger und Sättigkeit

Das Symptom Hunger zeigte zwar einen signifikanten Zeiteffekt ( $p=0,001$  in der ANOVA), aber keinen signifikanten Bedingenseffekt ( $p=0,511$  in der ANOVA) und keine Interaktion mit der Versuchsbedingung ( $p=0,192$  für ANOVA Zeit x Bedingungs-Interaktion; **Abbildung 8**). Das Symptom Sättigkeit zeigte hierzu komplementär ebenfalls einen signifikanten Zeiteffekt ( $p=0,001$  in der ANOVA), jedoch keinen Bedingenseffekt ( $p=0,770$  in der ANOVA) und keine Interaktion mit der Versuchsbedingung ( $p=0,245$  für ANOVA Zeit x Bedingungs-Interaktion; **Abbildung 9**).

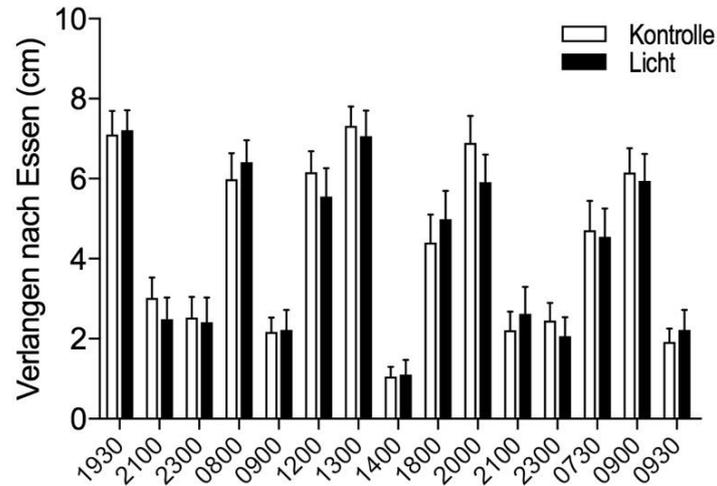


**Abbildung 8** Symptomcore zum Symptom Hunger im Zeitverlauf;  
Werte als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler des Mittelwerts

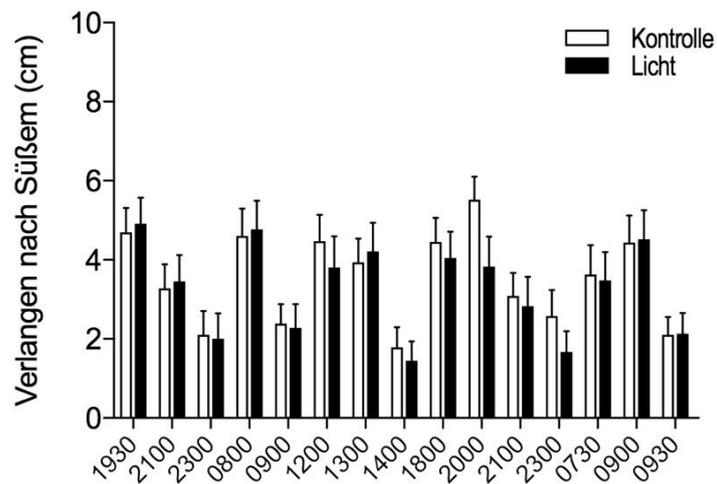


**Abbildung 9** Symptomscore zum Symptom Satttheit im Zeitverlauf;  
Werte als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler des Mittelwerts

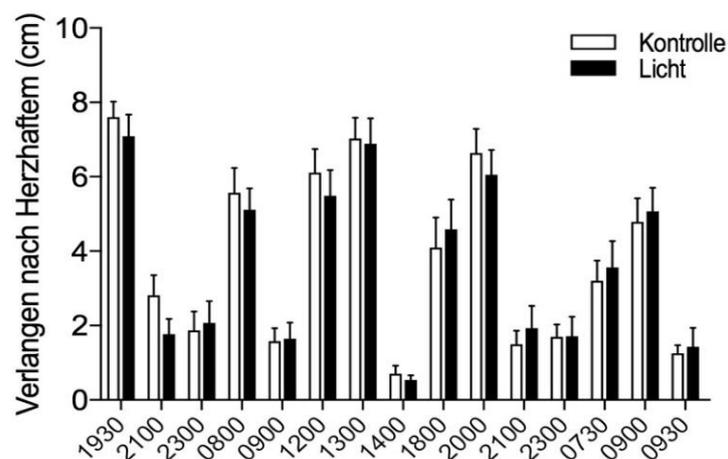
Bei den Angaben zum Bedürfnis nach Essen generell, nach Süßem und nach Herzhaftem zeigte sich jeweils auch ein signifikanter Zeiteffekt (alle  $p = 0,001$  in der ANOVA), aber kein signifikanter Bedingungseffekt (alle  $p > 0,05$ ) sowie keine Interaktion mit der Versuchsbedingung (alle  $p > 0,05$  für ANOVA Zeit x Bedingung-Interaktion; **Abbildung 10**, **Abbildung 11**, **Abbildung 12**).



**Abbildung 10** Symptomscore zum Bedürfnis nach Essen generell im Zeitverlauf;  
Werte als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler des Mittelwerts



**Abbildung 11** Symptomscore zum Bedürfnis nach Süßem im Zeitverlauf;  
Werte als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler des Mittelwerts

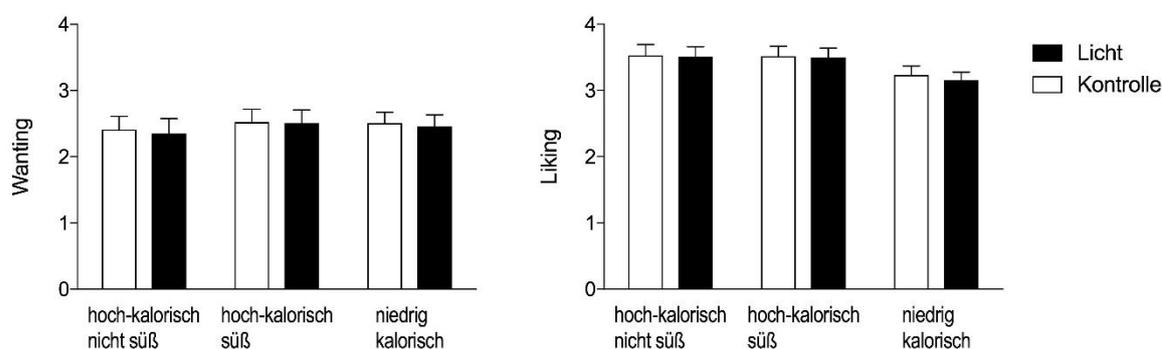


**Abbildung 12** Symptomscore zum Bedürfnis nach Herzhaftem im Zeitverlauf;  
Werte als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler des Mittelwerts

### 3.6 Hedonische und motivationale Bewertung von Essen

Im Test zur hedonischen Bewertung von Essen zeigten sich in allen drei Essenskategorien weder beim „Liking“ noch beim „Wanting“ signifikante Unterschiede zwischen den Bedingungen ( $p=0,698$  für „Liking“,  $p=0,642$  für „Wanting“ insgesamt über alle Kategorien im gepaarten t-Test)

Auch in den speziellen Essenskategorien („hoch-kalorisch süß“, „hoch-kalorisch herzhaft“ und „niedrig-kalorisch“) zeigten sich jeweils bei „Liking“ und „Wanting“ keine signifikanten Unterschiede zwischen den Bedingungen (alle  $p$  im gepaarten t-Test  $> 0,05$ ; **Abbildung 13**).



**Abbildung 13** „Liking“ und „Wanting“ in den verschiedenen Essenskategorien;  
Werte als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler des Mittelwerts

### 3.7 Autonome und neuroglykopen Symptome

In der Auswertung der neuroglykopenen und autonomen Symptomen fanden sich jeweils ein signifikanter Zeiteffekt (alle  $p < 0,05$  in der ANOVA), aber kein signifikanter Bedingungseffekt (alle  $p > 0,05$  in der ANOVA) sowie keine Interaktion mit der Versuchsbedingung (alle  $p > 0,05$  für ANOVA Zeit x Bedingung-Interaktion).

---

## 4. Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss von zwei Nächten schwacher Lichtexposition mit blauem Licht auf den Energiestoffwechsel, Glukosestoffwechsel, die sympatovagale Balance und die Appetitregulation untersucht.

Laut meiner Recherche wurde hier zum ersten Mal unter experimentellen Bedingungen im Schlaflabor beim Menschen der direkte Effekt von schwacher nächtlicher Lichtexposition auf den Stoffwechsel untersucht. Hierbei konnte im Gegensatz zu vorangegangenen tierexperimentellen Studien (10,12) sowie epidemiologischen Humanstudien (9) kein Einfluss auf den Glukosestoffwechsel gezeigt werden. Es ergaben sich auch keine eindeutigen Ergebnisse bezüglich eines Effektes auf die Energiebalance oder die sympatovagale Balance, die über die Herzratenvariabilität abgebildet wurde.

Auch auf die Appetitregulation hatte die Lichtexposition keine nachweisbaren Effekte. Und bei der Untersuchung der anorexigenen/orexigenen Balance waren entgegen unseren Erwartungen die Ghrelinwerte in der Lichtbedingung sogar zum Teil signifikant erniedrigt, während die Leptinwerte nicht beeinflusst wurden. Bei der hedonischen Bewertung von Essen anhand von Bildern zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Effekt zwischen den beiden Bedingungen bezüglich des „Wanting“ und „Liking“ in den verschiedenen Speisekategorien.

Unsere Studienergebnisse bestätigten die aufgestellten Hypothesen bezüglich des Glukosestoffwechsels und der Appetitregulation also nicht. Aufgrund der Datenlage aus tierexperimentellen und epidemiologischen Humanstudien, in denen deutliche Effekte gezeigt werden konnten, werden im Folgenden vor dem Hintergrund vorangegangener Studien eventuelle Gründe für unsere Ergebnisse diskutiert.

### 4.1 Lichtexposition und Glukosestoffwechsel

Die Lichtexposition über zwei Nächte mit blauem Licht hat entgegen unseren Erwartungen nicht zu signifikanten Veränderungen im Glukosestoffwechsel geführt. Sowohl die Glukose-, Insulin- und C-Peptidwerte, die während des ivGTT gemessen wurden, als auch die AUC-Werte für die Glukose zeigten keine Unterschiede zwischen den Bedingungen. Die HOMA-IR als Maß der Glukosetoleranz war nicht verändert.

Die einzige der epidemiologischen Humanstudien, die sich mit dem Einfluss von nächtlicher Lichtexposition auf den Glukosestoffwechsel beschäftigte setzte Nüchternglukosewerte und HbA1C-Werte der Probanden in Bezug zu ihrer nächtlichen Lichtexposition. Hier zeigte sich genauso lediglich ein Trend zu erhöhten HbA1C- und Nüchternglukosewerten in der Gruppe

---

mit erhöhter Lichtexposition ( $> 3$  Lux), Der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant(14). Es ist allerdings fraglich, wie sehr dieses Ergebnis mit unserem vergleichbar ist, da es sich nicht um eine genaue Lichtexposition von 3 Lux wie in unserer Studie handelte, sondern um einen Cut-off Wert, so dass in der Gruppe mit erhöhter Lichtexposition sehr inhomogene und deutliche höhere Beleuchtungsstärken möglich waren und diese nicht unter kontrollierten Bedingungen stattfanden.

In einer weiteren Humanstudie, die unter experimentellen Bedingungen den Einfluss von hoher Lichtexposition auf den Stoffwechsel untersucht hat, wurde die in unserer Studie gewählte Lichtexposition von 3 Lux als Kontrollbedingung genutzt. Hier zeigten sich für die Licht-Bedingung (ca. 300 Lux) im Vergleich zur Kontrollbedingung signifikante Veränderungen im Glukosestoffwechsel. Es zeigten sich erhöhte Glukose- und Insulinwerte vor sowie nach einem standardisierten Abendessen während einer Lichtexposition vom Abend bis zum nächsten Morgen(103). Diese Studie suggeriert, dass eine größere Lichtexposition nötig ist, um den Glukosestoffwechsel akut signifikant zu beeinflussen. Es kann jedoch nicht direkt daraus geschlossen werden, dass bei niedrigerer Beleuchtungsstärke kein Effekt vorhanden ist, da die Studie keine weitere Kontrollbedingung in kompletter Dunkelheit enthielt.

Weiter gestützt werden diese Erkenntnisse über den Einfluss von Lichtexposition auf den Glukosestoffwechsel durch eine andere Humanstudie von *Cheung et al.*, die den Einfluss von blauem Licht am Abend im Vergleich zum Morgen untersuchte. Die Probanden wurden hier entweder abends oder morgens drei Stunden lang mit blauem Licht (260 Lux) bestrahlt. Als Kontrolle fungierte ein vorangegangener Tag im Labor mit durchgehend niedriger Lichtexposition ( $<20$  Lux). Hier zeigten sich sowohl für die Morgen- als auch die Abendgruppe ein erhöhter HOMA-IR im Vergleich zur Kontrolle. Die Abendgruppe bot zusätzlich erhöhte Glukose- und Insulinwerte nach einer eingenommenen standardisierten Mahlzeit (100). Es lässt sich hier also ein Effekt des blauen Lichtes mit hoher Beleuchtungsstärke auf den Glukosestoffwechsel ablesen, der sehr akut eintritt und am Abend stärker zu sein scheint als am Morgen.

Einen weiteren Hinweis auf eine Beeinflussung des Glukosestoffwechsels auch schon bei geringer Beleuchtungsstärke ergibt sich aus tierexperimentellen Studien aus der Gruppe um Laura Fonken. In deren erster Studie zu diesem Thema (10) zeigten männliche Mäuse nach 4 Wochen nächtlicher Lichtexposition (5 Lux) eine verminderte Glukosetoleranz. Da die Mäuse der Lichtbedingung zu diesem Zeitpunkt bereits signifikant mehr an Gewicht zugenommen hatten als die der Kontrollbedingung, wäre hier allerdings zu diskutieren, ob der Effekt der

---

erniedrigten Glukosetoleranz auch auf einen erhöhten BMI zurückzuführen ist oder dadurch zumindest verstärkt wurde. Der im Vergleich zu unserer Humanstudie deutlich längere Zeitraum der Lichtexposition von vier Wochen könnte ein Hinweis darauf sein, dass auch beim Menschen eine nur kurze Lichtexposition mit geringer Beleuchtungsstärke nicht ausreichend ist, um einen Effekt auf den Glukosestoffwechsel auszuüben, und daher eine längere Exposition unter experimentellen Bedingungen nötig wäre.

Die zweite Studie der Arbeitsgruppe, die den Einfluss von Lichtexposition auf den Glukosestoffwechsel untersuchte (12), untermauerte die Ergebnisse der ersten, indem sie ebenfalls in einer Lichtbedingung mit 5 Lux nach vier Wochen eine erniedrigte Glukosetoleranz bei den Mäusen nachwies. Interessanterweise hatten die Mäuse zusätzlich in einer weiteren, zwei Wochen später gewonnenen, Blutprobe weiterhin veränderte Insulinwerte unter der Lichtbedingung. Während bei den Mäusen der Kontrollbedingung die erhobenen Insulinwerte in der dunklen Tageszeit hoch und in der hellen Tageszeit niedrig waren, waren die Werte bei den Mäusen der Lichtbedingung zu beiden Tageszeiten nahezu gleich. Die Mäuse der Lichtbedingung boten also einen aufgehobenen Tag/Nacht-Rhythmus des Insulins. Es bleibt unklar, ob dieser Effekt durch die veränderten Zeiten der Nahrungsaufnahme, die bei den Mäusen ebenfalls beobachtet wurde, bedingt ist, oder andersherum. Die zirkadiane Rhythmik des Glukosestoffwechsels scheint aber ebenfalls durch Lichtexposition verändert zu sein, ein Effekt, der eventuell auch beim Menschen zu beobachten wäre.

In unserer Studie wurde der Glukosestoffwechsel lediglich einmalig am Morgen bestimmt, also in der Zeit des Tages, zu der beim Menschen die Glukosetoleranz ohnehin am größten ist (114,115). Es wäre aber weitergehend interessant gewesen, ob sich womöglich schon vor einer signifikanten Veränderung der Glukosetoleranz am Morgen eine Dämpfung der zirkadianen Rhythmik von Glukose- und Insulinspiegeln als Zeichen eines Einflusses auf den Glukosestoffwechsel nachweisen lässt. Hierzu wären bei nachfolgenden Untersuchungen Messungen von Parametern des Glukosestoffwechsels zu unterschiedlichen Tageszeiten nötig.

## **4.2 Lichtexposition und Energiebalance**

Bei der Messung des REE mittels indirekter Kalorimetrie zeigte sich für die erste Kalorimetrie am Tag 2 des Versuchs ein Trend zu einem erhöhten Ruheenergieverbrauch in der Lichtbedingung, allerdings nicht an Tag 3 und somit nach längerer Lichtexposition. Es zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied in den Mittelwerten der zwei Zeitpunkte zwischen den Bedingungen. Somit kann man insgesamt sagen, dass die hier gefunden Ergebnisse schwer

---

zu interpretieren sind sich hier aber keine eindeutigen Hinweise auf eine veränderte Energiebalance zeigen ließen.

Auch der RQ, der, wenn er erhöht ist, für die Präferenz der Kohlenhydrat- über die Fettstoffwechselung spricht, unterschied sich nicht zwischen den Bedingungen.

In vorangegangenen Studien bei Menschen und auch Tieren zeigten sich ambivalente Ergebnisse bezüglich des Einflusses von Schlafbedingungen auf den Energieverbrauch. Es konnte sowohl bei Menschen als auch Nagetieren mehrfach ein erhöhter Energieverbrauch nach Schlafrestriktion nachgewiesen werden (35, 54, 71, 75, 110).

Diese Messungen erfolgten jedoch in einer „Respirationskammer“ über 24 Stunden, es wurde also nicht nur der kurzzeitige REE gemessen, sondern der tatsächliche Gesamtenergieverbrauch über einen Tag. Und zusätzlich ist der komplette oder partielle Schlafentzug sicherlich eine stärkere Intervention und nicht direkt mit der reinen Lichtexposition im Schlaf zu vergleichen. Trotzdem wird auch im Folgenden weiter auf Studien eingegangen, die Effekte nach Schlafrestriktion untersuchten, da es noch am ehesten unserer Intervention entspricht und es bis jetzt keine vergleichbaren Studien nach Lichtexposition beim Menschen gibt.

Interessanterweise zeigte sich bei einer der Studien zur Schlafrestriktion, die für die Probanden gleichzeitig *ad libitum* Nahrung bereitstellten, also die tägliche Kalorienaufnahme nicht vorgaben, eine vermehrte Nahrungsaufnahme nach einer Woche Schlafdeprivation. Hierbei war vor allem die Aufnahme von Kohlenhydraten gesteigert. Dies führte dazu, dass die Energiebilanz trotz erhöhten Energieverbrauchs positiv war und die Probanden an Gewicht zunahmten (35). Es wird diskutiert, dass der erhöhte Energieverbrauch durch die verlängerte Wachheit der Probanden zustande kommt, da der Energieverbrauch im Schlaf geringer ist als bei Wachheit (35,120).

Diese Erklärung könnte bei unserer Studie jedoch nicht geltend gemacht werden, da die Probanden 8 Stunden schlafen durften, also keine verlängerte Wachheit bestand.

Eine Studie, bei der der REE am Morgen nach 24 Stunden Wachheit gemessen wurde, zeigte im Gegensatz zu den oben genannten einen geringeren REE nach der Schlafrestriktion bei männlichen Probanden. Hier wurde auch kein Effekt durch die Schlafrestriktion auf die Nahrungsaufnahme beobachtet (121). Der Unterschied zu den oben genannten Studien lag allerdings auch darin, dass der Energieverbrauch, wie in unserer Studie, am Morgen als REE gemessen wurde und damit die verlängerte Wachheits-Phase nicht mit in die Berechnung eines

---

24-Stunden-Energieverbrauchs einging. Der hier gezeigte Effekt, könnte jedoch eine Erklärung für die Gewichtszunahme bei insuffizientem Schlaf geben.

Weitere Studien, die die tatsächliche Verschiebung des zirkadianen Rhythmus‘ durch Modelle von Schichtarbeit, also nächtlicher Wachheit und Schlaf am Tag, untersuchten, konnten ebenfalls einen erniedrigten Energieverbrauch bei ihren Probanden zeigen (119,122). Doch auch diese Studien sind mit unserer Studie nur schwer vergleichbar, da die Probanden bei uns keine tatsächliche Verschiebung der Aktivitäts- und Ruhephasen erfuhren.

Die einzige Studie, die nach unserem Kenntnisstand die tatsächlich den Einfluss von nächtlicher Lichtexposition auf den Energieverbrauch untersuchte, ist eine tierexperimentelle Studie an Ratten (11). Hier wiesen *Borniger et al.* bei den Ratten nach zwei Wochen schwacher nächtlicher Lichtexposition (5 Lux) einen erniedrigten Energieverbrauch nach und zusätzlich zeigte sich ein erhöhter respiratorischer Quotient. Die Ratten nahmen bei gleicher Nahrungsaufnahme insgesamt bei nächtlicher Lichtexposition mehr Gewicht zu als bei nächtlicher Dunkelheit. Der erniedrigte Energieverbrauch könnte also zusammen mit der Präferenz zur Verstoffwechslung von Kohlenhydraten, ohne Beeinflussung der Gesamtmenge an Nahrung, zur vermehrten Gewichtszunahme der Mäuse geführt haben, und damit einen Mechanismus zeigen, wie nächtliche Lichtexposition zu Gewichtszunahme führt.

Diese ambivalente Studienlage spiegelt sich in unseren uneindeutigen Ergebnissen wider, da unsere Probanden zwar einen Trend zum erhöhten Energieverbrauch nach einmaliger nächtlicher Lichtexposition, aber nicht nach zweimaliger, im Vergleich zur Dunkelheit zeigten, und auch keine Veränderung des respiratorischen Quotienten zu verzeichnen war. Daher bleibt es weiterhin fraglich, wie und ob sich eine nächtliche Lichtexposition über einen längeren Zeitraum auf den Ruheenergieverbrauch auswirkt.

Auch vor dem Hintergrund der ambivalenten Datenlage zum Energieverbrauch nach veränderten Schlafbedingungen wäre es nötig, in weiteren Untersuchungen die Auswirkungen von längerer nächtlicher Lichtexposition auf den Energiestoffwechsel beim Menschen zu untersuchen.

Zusätzlich wäre eine Untersuchung des tatsächlichen Verhaltens der Probanden bei *ad libitum* Nahrungsaufnahme nach der Intervention von Interesse, um zu sehen, ob, wie bei der Schlafrestriktion gezeigt, trotz eines erhöhten Energieverbrauchs eine positive Energiebilanz durch vermehrte Nahrungsaufnahme entsteht (35).

Ebenfalls wäre in diesem Zusammenhang von Interesse zu erfahren, wie viel sich die Probanden unter normalen Bedingungen außerhalb des Labors spontan bewegen, um das Aktivitätsniveau

---

in die tatsächliche Energiebilanz mit einbeziehen zu können. In unserer Untersuchung war die Bewegung der Probanden in beiden Bedingungen nahezu identisch, was aber darauf zurückzuführen ist, dass die Probanden auch angehalten wurden, sich während der Versuche nicht viel zu bewegen, um die Bedingungen abgesehen von unserer Intervention gleich zu halten. Da *Schmid et al.* zeigen konnten, dass das Aktivitätsniveau von Probanden bei Schlafrestriktion unter Alltagsbedingungen verständlicherweise deutlich höher war als unter Laborbedingungen (105), wäre dies womöglich auch bei unserer Intervention zu erwarten und es könnte ein Unterschied der Aktivitätsniveau zwischen den Bedingungen außerhalb des Labors besser detektiert werden.

### 4.3 Lichtexposition und Herzratenvariabilität

Unsere Untersuchungen zeigen keine Unterschiede im RMSSD-Wert und in der LF/HF-Ratio zwischen den Bedingungen.

Es existieren einige Humanstudien, die den Effekt von Lichtexposition, entweder in der Nacht oder auch tagsüber auf die Herzratenvariabilität untersucht haben (86,98,124,125).

Zwei Studien untersuchten, ähnlich wie in unserem Protokoll, gesunde Probanden in einem cross-over Design. *Kim et al.* untersuchten die Herzratenvariabilität der Probanden während des Schlafes bei 10 Lux und bei Dunkelheit jeweils für eine Nacht. Sie wiesen eine Reduktion sowohl der HF- als auch der LF- Komponente in der Tiefschlafphase bei Lichtexposition nach (124). Eine weitere Studie von *Yamauchi et al.* zeigte eine Erhöhung der LF/HF-Ratio während einer Nacht mit Schlaf unter einer Exposition von 1000 Lux im Vergleich zur Dunkelheit (125). Hier war also eine Verschiebung der sympathovagalen Balance zu einer höheren Sympathikusaktivität hin nachweisbar. Dies entspräche auch unserer Hypothese, dass nächtliche Lichtexposition die Sympathikusaktivität erhöht und damit einen „Stressor“ darstellt, der weitere metabolische Folgen haben könnte.

Allerdings wurde in beiden genannten Studien die Herzratenvariabilität während der Intervention gemessen, während wir lediglich die Herzratenvariabilität am Morgen nach der Intervention betrachteten.

Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine andere Studie, die jedoch nur den Effekt der Lichtexposition am Tag untersuchte. Hier wurden Probanden jeweils eine halbe Stunde tagsüber mit verschiedenen Beleuchtungsstärken bis 10000 Lux bestrahlt. Es zeigte sich hier bei diesen sehr hohen Beleuchtungsstärken eine erhöhte LF/HF-Ratio (124). Eine andere Studie befasste sich insbesondere mit dem Effekt von blauem Licht auf die Herzfrequenz. *Cajochen et al.*

---

untersuchten hier den Effekt von kurzweiligem, blauen Licht mit einer Beleuchtungsstärke von 2 Lux im Vergleich zu anderen Wellenlängen, mit denen Probanden jeweils zwei Stunden am Abend bestrahlt wurden. Das blaue Licht erhöhte im Vergleich zu den anderen Wellenlängen die Herzfrequenz der Probanden (98). Hier wurde jedoch nicht wie bei unserer Studie die Herzratenvariabilität, sondern lediglich die Herzfrequenz als Parameter des autonomen Nervensystems genutzt. Zudem wurde hier wieder im Vergleich zu unserer Messung die Herzfrequenz während und nicht nach der Intervention untersucht.

Dennoch zeigen diese Studien eindrucksvoll, dass bereits sehr kleine Beleuchtungsstärken von blauem Licht einen Effekt auf das autonome Nervensystem haben können.

Zuletzt konnte eine Studie an Kindern zeigen, dass auch eine schlechte Schlafqualität eine Erhöhung der LF/HF Ratio führt (88). Es wäre also auch vorstellbar, dass über eine schlechtere Schlafqualität durch die nächtliche Lichtexposition eine Veränderung der sympathovagalen Balance entsteht.

Insgesamt lässt sich sagen, dass in bisherigen Studien bereits kleine Beleuchtungsstärken insbesondere mit blauem Licht einen akuten Effekt auf die Herzratenvariabilität im Sinne einer erhöhten Sympathikusaktivität nachwiesen. Hier wurde jedoch immer der direkte Effekt während der Intervention gemessen, während wir die Daten jeweils nach der Intervention betrachteten.

Es wäre aufgrund der genannten Forschungsergebnisse wichtig, den Effekt einer nächtlichen Lichtexposition tatsächlich während der Intervention zu betrachten. Unser Ergebnis zeigt lediglich, dass sich die sympathovagale Balance nach unserer kurzen Intervention in einem schmalen Zeitraum danach nicht grundsätzlich beeinflussen ließ.

## **4.4 Lichtexposition und Appetitregulation**

### **4.4.1 Symptome von Hunger und Sättigkeit**

Die Lichtexposition führte zu keinen signifikant veränderten Hungergefühlen. Bezüglich des Symptoms Sättigkeit gab es ebenfalls zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen den Bedingungen. Auch die Betrachtung von Bedürfnis nach Süßen oder salzigen Speisen ergab zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede.

Erkenntnisse aus Tierstudien zu geringer nächtlicher Lichtexposition lassen sich hier nur bedingt zum Vergleich heranziehen, da bei Tieren naturgemäß nur die Menge und der Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme untersucht werden kann. Hier zeigte sich jedoch in vielen Studien durch die Lichtexposition zwar keine vermehrte Gesamtaufnahme von Nahrung, aber die

---

Verschiebung der Nahrungsaufnahme in die eigentlich inaktive Phase der Tiere. Und trotz der hier nicht veränderten Gesamtaufnahme von Nahrung und gleicher physischer Aktivität nahmen die Tiere unter Lichtexposition an Gewicht zu (10,13,90). Diese Studien suggerieren einen starken Effekt des Zeitpunktes der Nahrungsaufnahme auf eine eventuelle Gewichtszunahme und eine Beeinflussung des Zeitpunktes durch die Lichtexposition. Es wäre also gemäß unserer Hypothese zu erwarten gewesen, dass sich gerade zur inaktiven Phase, also der Nacht, bei unseren Probanden vermehrte Hungergefühle zeigen. Die Hungergefühle wurden jedoch bei uns in dieser Zeitspanne gar nicht erhoben, da die Patienten schliefen.

In Studien an Menschen wurde laut meiner Literaturrecherche noch nie der direkte Effekt von Lichtexposition auf Hungergefühle untersucht. In einer epidemiologischen Studie zur nächtlichen Lichtexposition von *Obayashi et al.* wurden die Probanden lediglich zu ihrer täglichen Kalorienaufnahme befragt. Interessanterweise fand sich ein erhöhter BMI und erhöhte Waist-to-hip-ratio bei vermehrter Lichtexposition unabhängig von der täglichen Kalorienaufnahme (8). Dies ist ein Hinweis, dass der Effekt einer möglichen Gewichtszunahme bei erhöhter Lichtexposition nicht unbedingt über eine erhöhte Kalorienaufnahme vermittelt wird, sondern durch andere Faktoren wie zum Beispiel einen veränderten Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme bei Verschiebung des circadianen Rhythmus.

Eine weitere Studie untersuchte den Effekt von Schlafdeprivation auf die Aktivität und Nahrungsaufnahme von Probanden. Zwar zeigten sich bei weiblichen Probanden, die jeweils drei Nächte mit einer normalen Schlafdauer im Vergleich zu drei Nächten mit kurzer Schlafdauer (4,5 Stunden) untersucht wurden, ebenfalls keine veränderte Gesamtaufnahme von Nahrung (126), aber die Insulin- und Cortisolwerte waren bereits erhöht, was wiederum auch für einen Effekt auf den Stoffwechsel jenseits der reinen Nahrungsaufnahme spräche.

Gegensätzlich hierzu boten junge Männer einer Studie von *Schmid et al.* schon nach einer Nacht totaler Schlafdeprivation vermehrte Hungergefühle am Morgen (127). Auch *Spiegel et al.* wiesen nach Schlafrestriktion, jedoch von mehreren Nächten, vermehrte Hungergefühle bei Probanden nach (128).

Insgesamt lässt sich sagen, dass die Untersuchung des Einflusses von nächtlicher Lichtexposition auf Hungergefühle unter kontrollierten Bedingungen noch nie direkt untersucht wurde, und somit eine Einordnung unserer Daten in die Literatur schwer ist. Bisherige Studien zum Einfluss einer Schlafdeprivation auf Hungergefühle konnten erst bei kompletter Schlafdeprivation einen Effekt belegen (126,127). Es ist also anzunehmen, dass

---

unsere Intervention mit 8 Stunden Schlaf und nur geringer Lichtexposition zu schwach war, um hier einen signifikanten Einfluss auf die Hungergefühle der Probanden zu haben.

In zukünftigen Studien müsste dennoch der Effekt der Lichtexposition auf die tatsächliche Nahrungsaufnahme der Probanden untersucht werden, um zu überprüfen, ob eine Verschiebung der Zeit der Nahrungsaufnahme auftritt. Hierzu sind möglicherweise auch eine verlängerte Expositionszeit oder eine stärkere Lichtexposition notwendig.

#### **4.4.2 Hormonelle orexigene und anorexigene Balance**

Für die hormonelle orexigene und anorexigene Balance bestimmten wir Leptin und Ghrelin. Konträr zu unserer Hypothese ergab sich einmal ein signifikant erniedrigter aktiver Ghrelinwert in der Lichtbedingung. Aufgrund unserer Hypothese, dass die nächtliche Lichtexposition durch verstärkte Hungergefühle auf lange Sicht zu einer Gewichtszunahme führt, wäre hier eine Erhöhung der Ghrelinwerte zu erwarten gewesen.

Die Leptinwerte waren in beiden Bedingungen vergleichbar, wurden also nicht durch die nächtliche Lichtexposition beeinflusst.

Der Einfluss von nächtlicher Lichtexposition auf die Hormone Leptin und Ghrelin wurde meines Wissens zuvor weder an Tieren noch an Menschen untersucht. Aber es gibt Humanstudien, die den Einfluss von Schlafrestriktion auf Leptin und Ghrelin untersuchten und einen erhöhenden Effekt auf die Ghrelinwerte erkennen ließen. Veränderungen des Schlafes scheinen also einen Einfluss auf das orexigene Hormon zu haben (34,127,128). Hier sind die Ghrelinwerte auch stets mit vermehrten Hungergefühlen der Probanden verbunden. Auch außerhalb der Untersuchung des Schlafes ist die Korrelation zwischen Ghrelin und Hungergefühl bekannt (67,129).

Allerdings zeigen andere Studien im Zusammenhang mit Schlafrestriktion auch Ergebnisse, nach denen die Probanden zwar mehr aßen, aber sich dies nicht in den Hormonkonstellationen widerspiegelte. So zeigte sich in einer Studie von *Markwald et al.* nach einer fünftägigen Schlafrestriktion auf 5 Stunden Schlaf zwar eine vermehrte Nahrungsaufnahme, besonders abends und besonders durch vermehrte Kohlenhydrataufnahme. Gleichzeitig waren die Hormone entgegen den Erwartungen bei erhöhter Nahrungsaufnahme genau andersherum konstelliert. Das Ghrelin war erniedrigt, das Leptin erhöht (35). Dies entspricht auch unserer Konstellation mit erniedrigten Ghrelinwerten.

Es ist nicht noch nicht geklärt, wie die erniedrigten Ghrelinwerte am Abend durch die nächtliche Lichtexposition zustande kommen.

---

Eine Studie von *Figueiro et al.* widmete sich dem Einfluss von Lichtexposition verschiedenener Wellenlängen am Morgen nach einer Schlafrestriktion auf Hungergefühle, Leptin- und Ghrelinwerte. Hier konnten die Ghrelinwerte durch rotes und grünes Licht am Morgen signifikant gesenkt werden, während sie sich durch blaues Licht nicht signifikant veränderten. Allerdings war diese Intervention zu einer anderen Tageszeit als unsere nächtliche Lichtintervention und es ist fraglich, ob man sich daher darauf beziehen kann. Dennoch zeigt es grundsätzlich einen Effekt, den Lichtexposition auf die Leptin- und Ghrelinwerte haben kann (130).

Bei *Cheung et al.* wurde lediglich blaues Licht verwendet, um damit Probanden, die keine Schlafrestriktion erfahren hatten, entweder morgens oder abends jeweils 3 Stunden lang zu bestrahlen. Passend zu den Ergebnissen von *Figueiro et al.* zeigten sich beim blauen Licht weder morgens noch abends Effekte auf die Ghrelinwerte (100).

Die Leptinwerte wurden durch unsere Intervention nicht beeinflusst. Andere Studien mit Schlafrestriktion bieten eine inkonsistente Datenlage bezüglich des Einflusses auf das Leptin. In einigen Studien konnte eine Erniedrigung der Werte des anorexigenen Hormons Leptin bei Schlafrestriktion gezeigt werden (34,128,131), andere Untersuchungen konnten keinen Einfluss auf das Leptin bei Schlafrestriktion nachweisen (121,123,127,132). Die gleichen Studien zeigten zum Teil trotz unveränderter Leptinwerte erhöhte Ghrelinwerte und Hungergefühle der Probanden bei Schlafrestriktion (121,127). In der oben genannten Studie von *Markwald et al.* wurden wiederum sogar erhöhte Leptinwerte nach Schlafrestriktion festgestellt (35).

Es bleibt offen, warum die Studien inkonsistente Ergebnisse bezüglich des Leptins hervorbrachten. Womöglich spielt hier die Länge der Intervention eine Rolle, da Leptin ein eher langfristiges Signal zum Energiestatus des Körpers darstellt (57) und daher eventuell nicht schnell auf Interventionen reagiert. Andererseits ist zu diskutieren, ob der Zeitpunkt des Schlafes bei der Schlafrestriktion eine Rolle spielt beziehungsweise ob durch die Veränderung des Schlafes auch eine direkte Veränderung der zirkadianen Rhythmik vorgenommen wird. Außerdem wird an anderer Stelle von *St-Onge* diskutiert, ob die körperlichen Voraussetzungen (Alter/BMI/Gewicht/Geschlecht) der Probanden und die Energiebilanz während der Versuche so unterschiedlich sind, dass die Ergebnisse bezüglich des Leptins sich deshalb stark unterscheiden (133).

Bezüglich des Effektes von Lichtexposition auf das Leptin ergaben sich ebenfalls unterschiedliche Ergebnisse. In der oben genannten Studie von *Figueiro et al.* konnte sowohl blaues als auch rotes und grünes Licht am Morgen nach einer Schlafrestriktion die Leptinwerten der Probanden signifikant anheben (130).

---

*Cheung et al.* wiederum konnten bei Probanden, die nach normalen Schlafbedingungen (8h Nachtschlaf) entweder am Morgen oder am Abend mit blauem Licht bestrahlt wurden, keinen Unterschied zur Kontrollbedingung oder zwischen den Zeitpunkten der Bestrahlung zeigen (100).

Diese Studien sind jedoch wieder nur bedingt mit unserer Intervention zu vergleichen, da die Lichtexposition während des Tages bei wachen Probanden stattfand und deutlich höhere Beleuchtungsstärken gewählt wurden (60 /260 Lux).

Die Studie von *Figueiro et al.*, spricht jedoch dafür, dass Licht insgesamt einen Effekt auf das Leptin haben kann und das bereits nach einer sehr kurzen Intervention (2 Stunden Lichtexposition) (130).

Falls schwache nächtliche Lichtexposition trotz unseres anderen Ergebnisses einen Effekt auf die Leptinwerte beim Menschen hat, könnte dieser vermutlich erst durch eine längere Intervention hervorgerufen werden. Es ist außerdem möglich, dass eine so geringe Beleuchtungsstärke, wie sie von uns gewählt wurde, keinen Effekt auf die Leptinwerte hat.

Insgesamt lässt sich sagen, dass unsere Ergebnisse bezüglich der orexigenen/anorexigenen Balance zum Teil aber nicht umfassend die bisherige Datenlage zu Schlafrestriktion und Lichtexposition am Tag unterstützen.

Daher wäre es wichtig, in weiteren Studien den Effekt der nächtlichen Lichtexposition auf die Hormonkonstellationen zu untersuchen. Dafür müsste möglicherweise eine längere Interventionszeit oder eine höhere Beleuchtungsstärke gewählt werden. In diesem Zusammenhang wäre es ebenfalls wie schon oben genannt interessant, wie sich die Intervention auf die tatsächliche Nahrungsaufnahme der Probanden bei dauerhaft verfügbarer Nahrung auswirkt und wie dies wiederum die Hormonkonstellation verändern würde.

#### **4.4.3 Hedonische und motivationale Bewertung von Essen**

Unsere Untersuchungen zeigten keine Veränderungen der hedonischen und motivationalen Bewertung von Essen durch die schwache nächtliche Lichtexposition. Es ergaben sich sowohl beim „Liking“ als auch beim „Wanting“ der verschiedenen Essenskategorien keine Unterschiede zwischen den Bedingungen.

Wie bei der hormonellen Bilanz existieren auch bei der Bewertung von Essen weder Human- noch Tierstudien, die sich explizit dem Effekt von Lichtexposition gewidmet haben. Den am nächsten liegenden Vergleich, den man ziehen kann, bilden hier wieder Studien, die den Effekt bei Schlafrestriktion untersucht haben.

---

Eine Studie von *McNeil et al.* untersuchte direkt den Einfluss von Schlafrestriktion auf die erste Nachthälfte im Vergleich zur zweiten Nachthälfte und einer Kontrolle mit normalem Schlaf auf Appetit und die Bewertung von Essen. Der Schlaf wurde auf vier Stunden entweder in der ersten oder zweiten Nachthälfte verkürzt. Die Autoren fanden sowohl höhere Appetitwerte als auch vermehrtes „Wanting“ von Speisen in der Schlafrestriktion auf die erste Nachthälfte im Vergleich zu den anderen Bedingungen (134). Eine weitere Studie von *McNeil et al.* zeigte ebenfalls ein vermehrtes „Wanting“ von Speisen bei Probanden mit verkürzter Schlafzeit und früherem Aufstehen (135).

In der ersten Studie wurde zur Objektivierung von „Wanting“ und „Liking“ der Probanden der von *Finlayson et al.* 2008 (136) etablierte Leeds Food Reference Questionnaire genutzt. In diesem werden im Vergleich zu unserem Test zu „Wanting“ und „Liking“ Bilder von Speisen verwendet, die zu den zuvor angegebenen Vorlieben und Gewohnheiten der Probanden entsprechen. Außerdem wurde zur Vertiefung des impliziten „Wanting“ ein Test durchgeführt, bei dem die Probanden zwischen verschiedenen Speisen die gerade bevorzugte auswählen mussten.

Im Vergleich zu unserem Test hätte dieser womöglich auch bei unseren Probanden validere Ergebnisse geliefert, da genauer auf die Vorlieben der Probanden eingegangen worden wäre.

In beiden Studien ist jedoch zu beachten, dass jeweils die frühe Schlafrestriktion zu einer Vermehrung des „Wanting“ geführt hat und diese eventuell dadurch verursacht wurde, dass die Zeit vom Aufstehen der Probanden bis zur Durchführung des Tests deutlich länger war als in den anderen Bedingungen, die Probanden also länger wach gefastet haben (134).

Einen anderen Ansatz verfolgte eine Studie von *St-Onge et al.*, bei der die Probanden nach sechstägiger Schlafrestriktion im Vergleich zu normalem Schlaf im fMRT untersucht wurden. Hier wurde deutlich, dass nach Schlafrestriktion sowohl die neuronale Gesamtaktivität als auch die Aktivität in Belohnungszentren des Gehirns bei gezeigten Essensbildern deutlich höher war, wenn die Probanden nur 4 Stunden geschlafen hatten (137). Das könnte also ein Hinweis darauf sein, dass veränderte Schlafbedingungen durch eine auf neuronaler Ebene veränderte Bewertung von Essen zu vermehrtem Konsum von vor allem hochkalorischen Speisen führen.

Unsere Ergebnisse unterstützen die die bisher besprochenen Studien nicht, da sich keine Veränderung von „Wanting“ und „Liking“ durch die Lichtintervention nachweisen ließ. Es könnte allerdings sein, dass ein, möglicherweise ja sehr kleiner, Effekt besser zu einem anderen Zeitpunkt messbar gewesen wäre, da unsere Probanden kurz nach dem Frühstück, also gesättigt

---

und nicht nüchtern den Test durchliefen. Außerdem könnte zusätzlich das tatsächliche Essverhalten anders sein, als durch unseren Test zur Bewertung von Essen gemessen wurde. Solche eine Diskrepanz zwischen „Wanting“ von Speisen und tatsächlichem Konsum fand sich nämlich auch bei *McNeil et al.* nach der Schlafrestriktion (134). Diese wurde dort so diskutiert, dass natürlich neben dem „Wanting“ andere kognitive Prozesse ebenfalls die letztendliche Entscheidung zu essen mit beeinflussen.

#### **4.5 Lichtexposition und autonome und neuroglykopene Symptome**

Die nächtliche Lichtexposition führte in unseren Untersuchungen nicht zu veränderten Scores bei den als neuroglykopen und autonom zusammengefassten Symptomen.

Neuroglykopene Symptome treten typischerweise ab einer Blutglukosekonzentration von unter 2,8 mmol/l auf (74). *Schmid et al.* konnten bereits zeigen, dass die neuroglykopenen Symptome von Probanden nach einer Nacht kompletter Schlafdeprivation sowohl vor als auch während eines hypoglykämischen Clamp-Versuch signifikant erhöht waren (138). Diesen Effekt konnten wir nach unserer milden Intervention mit nächtlicher Lichtexposition nicht nachweisen.

Autonome Symptome sprechen für eine Aktivierung des autonomen Nervensystems zum Beispiel bei Stress. In der oben genannten Studie von *Schmid et al.* wurden auch erhöhte autonome Symptome nach Schlafdeprivation nachgewiesen (138). Hier zeigt sich also die Schlafdeprivation wieder als „Stressor“ für den menschlichen Organismus.

Da wir keine Erhöhung der autonomen und neuroglykopenen Symptome nachweisen konnten, ist zu vermuten, dass unsere milde Intervention mit nur 3 Lux blauem Licht in der Nacht kein ausreichender „Stressor“ war, um die Aktivität des autonomen Nervensystems nachhaltig zu erhöhen.

---

## 4.6 Limitationen der Studie

Es ergeben sich einige Limitationen der Studie, die zum Teil schon an entsprechender Stelle ausgeführt wurden.

Zum einen ist die Auswahl der Probanden unidimensional. Es wurden lediglich junge gesunde Männer in die Studie eingeschlossen, um das Probandenkollektiv möglichst homogen zu halten. Daher sind aber die Ergebnisse nicht repräsentativ für die Allgemeinbevölkerung.

Desweiteren ließen sich keine komplett standardisierten Bedingungen, wie z.B. im Tiermodell, herstellen, da die Probanden in den Wochen vor den Untersuchungen zwar möglichst angehalten waren Verhaltensregeln einzuhalten aber eine komplette Standardisierung z.B: des Ess-, Bewegungs- und Schlafverhaltens ist so natürlich dennoch nicht möglich und könnte unsere Ergebnisse beeinflusst haben.

Außerdem untersuchten wir mit 20 Probanden nur eine relativ kleine Anzahl. Auch wenn in ähnlichen Studien zum Thema Schlafrestriktion und Metabolismus signifikante Ergebnisse mit einer vergleichbaren Probandenzahl zu verzeichnen waren, wäre es möglich, dass in weiteren Untersuchungen mit einer größeren statistischen Power noch weitere Einflüsse von nächtlicher Lichtexposition sichtbar würden.

Unsere Intervention mit nächtlicher Lichtexposition mit 3 Lux von blauem Licht war sehr mild im Vergleich zu anderen Untersuchungen. Eventuell wäre hier eine etwas größere Beleuchtungsstärke nötig, um die zu untersuchenden Effekte aufzuzeigen. Tierexperimentelle Studien wählten zum Beispiel auch 5 Lux (10–13,90,94). Doch zum einen ist es allerdings fraglich, ob dieser kleine Unterschied in der Beleuchtungsstärke tatsächlich einen größeren Effekt auf den Metabolismus hätte und zum anderen war es unser klares Ziel, keine zu starke Lichtexposition zu untersuchen, sondern zu prüfen ob, schon eine sehr geringe Beleuchtung in der Nacht Effekte zeigt.

Des Weiteren war unsere Intervention mit zwei Nächten recht kurz. Eine längere Intervention entspräche eher den tatsächlichen Schlafgegebenheiten von Menschen mit häufiger Lichtexposition. und würde eventuell Effekte zeigen, die eben erst bei einer längeren Intervention sichtbar werden.

Wie bereits an anderen Stellen erwähnt, war es uns durch das Studiendesign mit Blick auf kontrollierte Bedingungen bezüglich des Essverhaltens und der körperlichen Aktivität der Probanden nicht möglich, einen Einfluss der Lichtexposition auf diese Parameter unter normalen Bedingungen zu untersuchen.

---

## 4.7 Ausblick

Vor dem Hintergrund der epidemiologischen Evidenz beim Menschen und aus tierexperimentellen Studien erwarteten wir, dass die hier vorgestellte Studie Hinweise darauf geben könnte, dass bereits eine kurze nächtliche Lichtexposition mit blauem Licht von schwacher Beleuchtungsstärke den menschlichen Stoffwechsel beeinflusst. Dies konnte jedoch unsere Studie an dem recht kleinen Kollektiv nicht nachweisen. Da dies jedoch erst die erste humanexperimentelle Studie war, die diesen Zusammenhang unter experimentellen Bedingungen untersucht hat, sind weitere Studien nötig, um die Effekte, insbesondere auch die einer längeren Lichtexposition, zu untersuchen. Berücksichtigt man zudem, dass in der heutigen Welt immer weniger Menschen nachts zu physiologischer Zeit und in kompletter Dunkelheit schlafen, ist womöglich schon im normalen Umfeld von einer nächtlichen Lichtexposition über Jahre auszugehen. Zudem muss man sagen, dass unsere Intervention mit nur 3 Lux Beleuchtungsstärke sehr milde war. Es wäre in zukünftigen Studien zum Beispiel eine schrittweise Erhöhung der Beleuchtungsstärke denkbar, um den unteren Grenzwert von Einflüssen auf den Stoffwechsel durch nächtliche Lichtexposition zu erfassen.

Aufgrund des zu unserer Hypothese widersprüchlichen Ergebnisses mit einmalig erniedrigten Ghrelinwerten bei Lichtexposition und dabei gleichzeitig unveränderten Leptinwerten und Hungergefühlen sind zur Verifizierung weitere Untersuchungen des Einflusses der nächtlichen Lichtexposition auf die Appetitregulation erforderlich. Dies sollte möglichst auch unter Betrachtung der tatsächlichen Nahrungsaufnahme bei frei verfügbarer Nahrung geschehen. Bezüglich des Glukosestoffwechsels zeigte unsere Studie keine Veränderungen, trotzdem sollte ein Einfluss durch eventuell längere nächtliche Lichtexposition weiter in Betracht gezogen und näher untersucht werden.

Das Risiko einer nächtlichen Lichtexposition und Lichtverschmutzung auf die Bevölkerung sollte im Rahmen weitergehender Forschung auf diesem Gebiet analysiert und quantifiziert werden. Bereits vereinzelt existierende Präventionsmaßnahmen wie zum Beispiel der Einsatz von speziellen Brillen, die den Einfluss von blauem Licht auf den Metabolismus während der Schichtarbeit verhindern (139), müssen weiter vorangetrieben werden. Dadurch könnten bessere Schlafbedingungen für die Bevölkerung und gesündere Arbeitsbedingungen für Schichtarbeiter geschaffen werden, um womöglich auch der steigenden Evidenzen von Übergewicht und Adipositas entgegenzuwirken.

## 5. Zusammenfassung

Vor dem Hintergrund der dramatisch steigenden Prävalenzen von Diabetes mellitus Typ 2 sowie Übergewicht und Adipositas weltweit ist es notwendig, Gründe für diese Zunahme zu untersuchen. Zu unserem heutigen Lebensstil gehört auch die Möglichkeit, durch Beleuchtung seinen Schlaf/Wach-Rhythmus selbst zu wählen und komplette Dunkelheit ist, selbst in der Nacht, selten geworden. Tierexperimentelle und epidemiologische Humanstudien geben Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen nächtlicher Lichtexposition und der Entstehung von Diabetes mellitus Typ 2, Übergewicht und Adipositas.

In der vorliegenden Studie wird dieser Zusammenhang nach unserem Wissensstand erstmals in einer experimentellen Humanstudie mit schwacher nächtlicher Lichtexposition untersucht.

Es wurden dazu 20 junge gesunde Männer in einem Cross-Over Design mit zwei Nächten in kompletter Dunkelheit und zwei Nächten mit Lichtexposition mit blauem Licht von 3 Lux Beleuchtungsstärke untersucht. Es wurden während der Versuche vor allem Daten zur Appetitregulation und dem Energiestoffwechsel erhoben und am Ende des Versuchs mit Hilfe eines intravenösen Glukosetoleranztests der Glukosestoffwechsel untersucht.

Wider Erwarten ergaben sich keine signifikanten Veränderungen im Glukosestoffwechsel. In den Untersuchungen der Appetitregulation fanden sich ebenfalls keine zu unserer Hypothese passenden Ergebnisse. Bei unveränderten Leptinwerten und Hungergefühlen zeigten sich bei Lichtexposition erniedrigte Ghrelinwerte. Ebenfalls unbeeinflusst blieb die hedonische Bewertung von Essen am dritten Versuchstag. Wir fanden keine eindeutigen Hinweise auf Veränderungen der Energiebilanz in der Lichtbedingung.

Zusammenfassend konnten wir feststellen, dass eine sehr geringe Lichtexposition in der Nacht über einen kurzen Zeitraum noch keinen messbaren Einfluss auf den Stoffwechsel hatte. Dennoch sollte der Einfluss von längerfristiger nächtlicher Lichtexposition und eventuell auch höherer Beleuchtungsstärke dringend weiter untersucht werden, da in epidemiologischen und tierexperimentellen Studien deutliche Hinweise für negative Effekte auf den Stoffwechsel vorliegen.

---

## Literaturverzeichnis

1. Ng, M., Fleming, T., Robinson, M., et al. (2014) Global, regional and national prevalence of overweight and obesity in children and adults 1980-2013: A systematic analysis. *Lancet*, **384**, 766–781.
2. Mendis, S., Armstrong, T., Bettcher, D., et al. (2014) Global status report on noncommunicable diseases 2014. World Health Organisation. *Global status report on noncommunicable diseases 2014. World Health Organisation.*; (2014) .
3. Knutson, K. L., Van Cauter, E., Rathouz, P. J., et al. (2010) Trends in the Prevalence of Short Sleepers in the USA: 1975–2006. *Sleep*, **33**, 37–45.
4. Grandner, M. A., Seixas, A., Shetty, S., et al. (2016) Sleep Duration and Diabetes Risk: Population Trends and Potential Mechanisms. *Curr. Diab. Rep.*, **16**, 106.
5. Harrington, J. M. (2001) Health effects of shift work and extended hours of work. *Occup. Environ. Med.*, **58**, 68–72.
6. Falchi, F., Cinzano, P., Duriscoe, D., et al. (2016) The new world atlas of artificial night sky brightness. *Sci. Adv.*, **2**, e1600377.
7. Van den Bulck, J. (2007) Adolescent Use of Mobile Phones for Calling and for Sending Text Messages After Lights Out: Results from a Prospective Cohort Study with a One-Year Follow-Up. *Sleep*, **30**, 1220–1223.
8. Obayashi, K., Saeki, K. and Kurumatani, N. (2016) Ambient Light Exposure and Changes in Obesity Parameters: A Longitudinal Study of the HEIJO-KYO Cohort. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **101**, 3539–3547.
9. McFadden, E., Jones, M. E., Schoemaker, M. J., et al. (2014) The Relationship Between Obesity and Exposure to Light at Night: Cross-Sectional Analyses of Over 100,000 Women in the Breakthrough Generations Study. *Am. J. Epidemiol.*, **180**, 245–250.
10. Fonken, L. K., Workman, J. L., Walton, J. C., et al. (2010) Light at night increases body mass by shifting the time of food intake. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **107**, 18664–18669.
11. Borniger, J. C., Maurya, S. K., Periasamy, M., et al. (2014) Acute dim light at night increases body mass, alters metabolism, and shifts core body temperature circadian rhythms. *Chronobiol. Int.*, **31**, 917–925.
12. Fonken, L. K., Lieberman, R. A., Weil, Z. M., et al. (2013) Dim Light at Night

- 
- Exaggerates Weight Gain and Inflammation Associated With a High-Fat Diet in Male Mice. *Endocrinology*, **154**, 3817–3825.
13. Cissé, Y. M., Peng, J. and Nelson, R. J. (2017) Effects of Dim Light at Night on Food Intake and Body Mass in Developing Mice. *Front. Neurosci.*, **11**, 1–8.
  14. Obayashi, K., Saeki, K., Iwamoto, J., et al. (2013) Exposure to Light at Night, Nocturnal Urinary Melatonin Excretion, and Obesity/Dyslipidemia in the Elderly: A Cross-Sectional Analysis of the HEIJO-KYO Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **98**, 337–344.
  15. WHO (2016) Obesity and overweight: Fact sheet No 311. Obesity and overweight: Fact sheet No 311 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311> (accessed Jul 17, 2018).
  16. Bjorntorp, P., Bray, G. A., Carroll, K. K., et al. (2000) Obesity : Preventing and Managing the Global Epidemic. *WHO Tech. Rep. Ser.*, 253.
  17. Bhupathiraju, S. N. and Hu, F. B. (2016) Epidemiology of Obesity and Diabetes and Their Cardiovascular Complications. *Circ. Res.*, **118**, 1723–1735.
  18. Ahmed, A. M. (2002) History of diabetes mellitus. *Saudi Med. J.*, **23**, 373–8.
  19. Himsworth, H. P. (1939) The Mechanisms of Diabetes mellitus. *Lancet*, **234**, 171–176.
  20. Ozougwu, O. (2013) The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *J. Physiol. Pathophysiol.*, **4**, 46–57.
  21. Alberti, K. G. M. M. and Zimmet, P. Z. (1998) Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation. *Diabet. Med.*, **15**, 539–553.
  22. American Diabetes Association (2018) 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care*, **41**, S13–S27.
  23. Kahn, C. R. (1994) Insulin Action, Diabetogenes, and the Cause of Type II Diabetes. *Diabetes*, **43**, 1066–1085.
  24. Féry, F. and Paquot, N. (2010) Etiopathogenesis and pathophysiology of type 2 diabetes. *Rev. Med. Liege*, **60**, 361–8.
  25. (BÄK), B. and Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2014) Nationale

- 
- Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Version 4 August 2013, zuletzt geändert November 2014. .
26. Danaei, G., Lawes, C. M., Vander Hoorn, S., et al. (2006) Global and regional mortality from ischaemic heart disease and stroke attributable to higher-than-optimum blood glucose concentration: comparative risk assessment. *Lancet*, **368**, 1651–1659.
  27. Lim, S. S., Vos, T., Flaxman, A. D., et al. (2012) A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, **380**, 2224–2260.
  28. Cho, N. H., Shaw, J. E., Karuranga, S., et al. (2018) IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, **138**, 271–281.
  29. Tareque, M. I., Koshio, A., Tiedt, A. D., et al. (2015) Are the Rates of Hypertension and Diabetes Higher in People from Lower Socioeconomic Status in Bangladesh? Results from a Nationally Representative Survey. *PLoS One*, **10**, e0127954.
  30. Yang, W., Kelly, T. and He, J. (2007) Genetic Epidemiology of Obesity. *Epidemiol. Rev.*, **29**, 49–61.
  31. McLaren, L. (2007) Socioeconomic Status and Obesity. *Epidemiol. Rev.*, **29**, 29–48.
  32. Olokoba, A.B., Obatero, O.A., Olokoba, L. B. (2012) Type 2 diabetes mellitus: A review of current trends. *Oman Med. J.*, **27**, 269–273.
  33. Kaku, K. (2010) Pathophysiology of type 2 diabetes and its treatment policy. *Japan Med. Assoc. J.*, **53**, 41–46.
  34. Taheri, S., Lin, L., Austin, D., et al. (2004) Short Sleep Duration Is Associated with Reduced Leptin, Elevated Ghrelin, and Increased Body Mass Index. *PLoS Med.*, **1**, e62.
  35. Markwald, R. R., Melanson, E. L., Smith, M. R., et al. (2013) Impact of insufficient sleep on total daily energy expenditure, food intake, and weight gain. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **110**, 5695–5700.
  36. Schmid, S. M., Hallschmid, M. and Schultes, B. (2015) The metabolic burden of sleep loss. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, **3**, 52–62.
  37. Bosy-Westphal, A., Hinrichs, S., Jauch-Chara, K., et al. (2008) Influence of Partial Sleep

- 
- Deprivation on Energy Balance and Insulin Sensitivity in Healthy Women. *Obes. Facts*, **1**, 266–273.
38. Popkin, B. M. (1999) Urbanization, Lifestyle Changes and the Nutrition Transition. *World Dev.*, **27**, 1905–1916.
39. Alberti, K. G. M. M., Zimmet, P. and Shaw, J. (2006) Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet. Med.*, **23**, 469–480.
40. Yusuf, S., Hawken, S., Ôunpuu, S., et al. (2004) Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, **364**, 937–952.
41. Haslam, D. W. and James, W. P. T. (2005) Obesity. *Lancet*, **366**, 1197–1209.
42. Yu, O. H. Y. and Suissa, S. (2016) Identifying Causes for Excess Mortality in Patients With Diabetes: Closer but Not There Yet. *Diabetes Care*, **39**, 1851–1853.
43. Nathan, D. M. (1993) Long-Term Complications of Diabetes Mellitus. *N. Engl. J. Med.*, **328**, 1676–1685.
44. Müller, M., Bosy-Westphal, A., Dilba, B., et al. (2006) Energieverbrauch und Energiebedarf gesunder Menschen. *Aktuel. Ernährungsmed.*, **31**, 98–109.
45. Waters, R. L. and Mulroy, S. (1999) The energy expenditure of normal and pathologic gait. *Gait Posture*, **9**, 207–231.
46. Drenowatz, C. (2015) Reciprocal Compensation to Changes in Dietary Intake and Energy Expenditure within the Concept of Energy Balance. *Adv. Nutr.*, **6**, 592–599.
47. Berthoud, H.-R. (2011) Metabolic and hedonic drives in the neural control of appetite: who is the boss? *Curr. Opin. Neurobiol.*, **21**, 888–896.
48. Berridge, K. C. and Robinson, T. E. (2003) Parsing reward. *Trends Neurosci.*, **26**, 507–513.
49. Alonso-alonso, M. and Pascual-Leone, A. (2007) The Right Brain Hypothesis for Obesity Role of the Brain in the Control. *J. Am. Med. Assoc.*, **297**, 1819–1822.
50. Berthoud, H. R., Münzberg, H. and Morrison, C. D. (2017) Blaming the Brain for Obesity: Integration of Hedonic and Homeostatic Mechanisms. *Gastroenterology*, **152**,

- 
- 1728–1738.
51. Luquet, S. (2005) NPY/AgRP Neurons Are Essential for Feeding in Adult Mice but Can Be Ablated in Neonates. *Science.*, **310**, 683–685.
  52. Goldstone, A. P., Pechtl de Hernandez, C. G., Beaver, J. D., et al. (2009) Fasting biases brain reward systems towards high-calorie foods. *Eur. J. Neurosci.*, **30**, 1625–1635.
  53. Berridge, K. C. (2009) “Liking” and “wanting” food rewards: Brain substrates and roles in eating disorders. *Physiol. Behav.*, **97**, 537–550.
  54. Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., et al. (1994) Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, **372**, 425–432.
  55. Lindström, P. (2007) The Physiology of Obese-Hyperglycemic Mice [ ob/ob Mice]. *Sci. World J.*, **7**, 666–685.
  56. Farooqi, I. S., Jebb, S. A., Langmack, G., et al. (1999) Effects of Recombinant Leptin Therapy in a Child with Congenital Leptin Deficiency. *N. Engl. J. Med.*, **341**, 879–884.
  57. Meier, U. and Gressner, A. M. (2004) Endocrine Regulation of Energy Metabolism: Review of Pathobiochemical and Clinical Chemical Aspects of Leptin, Ghrelin, Adiponectin, and Resistin. *Clin. Chem.*, **50**, 1511–1525.
  58. Heymsfield, S. B., Greenberg, A. S., Fujioka, K., et al. (1999) Recombinant Leptin for Weight Loss in Obese and Lean Adults. *JAMA*, **282**, 1568.
  59. Koutkia, P., Canavan, B., Johnson, M. L., et al. (2003) Characterization of leptin pulse dynamics and relationship to fat mass, growth hormone, cortisol, and insulin. *Am. J. Physiol. Metab.*, **285**, E372–E379.
  60. Sinha, M. K., Ohannesian, J. P., Heiman, M. L., et al. (1996) Nocturnal rise of leptin in lean, obese, and non-insulin-dependent diabetes mellitus subjects. *J. Clin. Invest.*, **97**, 1344–1347.
  61. Klok, M. D., Jakobsdottir, S. and Drent, M. L. (2007) The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obes. Rev.*, **8**, 21–34.
  62. Langhans, W. (2010) Hunger und Sättigung. *Ernährungs Umschau*, **57**, 550–558.
  63. Cummings, D. E., Purnell, J. Q., Frayo, R. S., et al. (2001) A Preprandial Rise in Plasma Ghrelin Levels Suggests a Role in Meal Initiation in Humans. *Diabetes*, **50**, 1714–1719.

- 
64. Nakazato, M., Murakami, N., Date, Y., et al. (2001) A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature*, **409**, 194–198.
  65. Müller, T. D., Nogueiras, R., Andermann, M. L., et al. (2015) Ghrelin. *Mol. Metab.*, **4**, 437–460.
  66. Kirchner, H., Gutierrez, J. A., Solenberg, P. J., et al. (2009) GOAT links dietary lipids with the endocrine control of energy balance. *Nat. Med.*, **15**, 741–745.
  67. Monteleone, P., Bencivenga, R., Longobardi, N., et al. (2003) Differential Responses of Circulating Ghrelin to High-Fat or High-Carbohydrate Meal in Healthy Women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **88**, 5510–5514.
  68. Rösen, P. (1999) Physiologische Glukoseregulation. *Kompendium Diabetologie*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp. 3–31.
  69. Alsahli M., Shrayyef M.Z., G. J. E. (2010) Principles of Diabetes Mellitus. In Poretsky, L. (ed.), *Poretsky L. Principles of Diabetes Mellitus*, Springer US, Boston, MA, pp. 19–35.
  70. Röder, P. V., Wu, B., Liu, Y., et al. (2016) Pancreatic regulation of glucose homeostasis. *Exp. Mol. Med.*, **48**, e219–e219.
  71. Aronson, D. and Rayfield, E. J. (2002) How hyperglycemia promotes atherosclerosis: Molecular Mechanisms. *Cardiovasc. Diabetol.*, **1**, 1.
  72. Keen, H., Jarrett, R. J., Fuller, J. H., et al. (1981) Hyperglycemia and arterial disease. *Diabetes*, **30**, 49–53.
  73. Tominaga, M., Eguchi, H., Manaka, H., et al. (1999) Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care*, **22**, 920–924.
  74. Mitrakou, A., Ryan, C., Veneman, T., et al. (1991) Hierarchy of glycemic thresholds for counterregulatory hormone secretion, symptoms, and cerebral dysfunction. *Am. J. Physiol. Metab.*, **260**, E67–E74.
  75. Newsholme, P., Bender, K., Kiely, A., et al. (2007) Amino acid metabolism, insulin secretion and diabetes. *Biochem. Soc. Trans.*, **35**, 1180–1186.
  76. Qian, J. and Scheer, F. A. (2016) Circadian system and glucose metabolism: implications for physiology and disease. *Trends Endocrinol. Metab.*, 282–293.

- 
77. Van Cauter, E., Blackman, J. D., Roland, D., et al. (1991) Modulation of glucose regulation and insulin secretion by circadian rhythmicity and sleep. *J. Clin. Invest.*, **88**, 934–942.
  78. Reutrakul, S. and Van Cauter, E. (2014) Interactions between sleep, circadian function, and glucose metabolism: implications for risk and severity of diabetes. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1311**, 151–173.
  79. Shea, S. A., Hilton, M. F., Orlova, C., et al. (2005) Independent Circadian and Sleep/Wake Regulation of Adipokines and Glucose in Humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **90**, 2537–2544.
  80. Fonken, L. K. and Nelson, R. J. (2014) The Effects of Light at Night on Circadian Clocks and Metabolism. *Endocr. Rev.*, **35**, 648–670.
  81. Vollmer, C., Michel, U. and Randler, C. (2012) Outdoor Light at Night (LAN) Is Correlated With Eveningness in Adolescents. *Chronobiol. Int.*, **29**, 502–508.
  82. Stothard, E. R., McHill, A. W., Depner, C. M., et al. (2017) Circadian Entrainment to the Natural Light-Dark Cycle across Seasons and the Weekend. *Curr. Biol.*, **27**, 508–513.
  83. Wright, K. P., McHill, A. W., Birks, B. R., et al. (2013) Entrainment of the Human Circadian Clock to the Natural Light-Dark Cycle. *Curr. Biol.*, **23**, 1554–1558.
  84. Navara, K. J. and Nelson, R. J. (2007) The dark side of light at night: physiological, epidemiological, and ecological consequences. *J. Pineal Res.*, **43**, 215–224.
  85. Cho, Y., Ryu, S.-H., Lee, B. R., et al. (2015) Effects of artificial light at night on human health: A literature review of observational and experimental studies applied to exposure assessment. *Chronobiol. Int.*, **32**, 1294–1310.
  86. Tsunoda, M., Endo, T., Hashimoto, S., et al. (2001) Effects of light and sleep stages on heart rate variability in humans. *Psychiatry Clin. Neurosci.*, **55**, 285–286.
  87. Kim, H.-G., Cheon, E.-J., Bai, D.-S., et al. (2018) Stress and Heart Rate Variability: A Meta-Analysis and Review of the Literature. *Psychiatry Investig.*, **15**, 235–245.
  88. Michels, N., Clays, E., Buyzere, M. De, et al. (2013) Children’s Sleep and Autonomic Function: Low Sleep Quality Has an Impact on Heart Rate Variability. *Sleep*, **36**, 1939–1946.
  89. Jensen, M. A., Garde, A. H., Kristiansen, J., et al. (2016) The effect of the number of

- consecutive night shifts on diurnal rhythms in cortisol, melatonin and heart rate variability (HRV): a systematic review of field studies. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **89**, 531–545.
90. Fonken, L. K., Aubrecht, T. G., Meléndez-fernández, O. H., et al. (2013) Dim Light at Night Disrupts Molecular Circadian Rhythms and Affects Metabolism. *J. Biol. Rhythms*, **28**, 262–271.
91. Dauchy, R. T., Dauchy, E. M., Tirrell, R. P., et al. (2010) Dark-phase light contamination disrupts circadian rhythms in plasma measures of endocrine physiology and metabolism in rats. *Comp. Med.*, **60**, 348–56.
92. Zeitzer, J. M., Dijk, D.-J., Kronauer, R. E., et al. (2000) Sensitivity of the human circadian pacemaker to nocturnal light: melatonin phase resetting and suppression. *J. Physiol.*, **526**, 695–702.
93. Fonken, L. K., Weil, Z. M. and Nelson, R. J. (2013) Dark nights reverse metabolic disruption caused by dim light at night. *Obesity*, **21**, 1159–1164.
94. Aubrecht, T. G., Jenkins, R. and Nelson, R. J. (2015) Dim light at night increases body mass of female mice. *Chronobiol. Int.*, **32**, 557–560.
95. Brainard, G. C., Rollag, M. D. and Hanifin, J. P. (1997) Photic Regulation of Melatonin in Humans: Ocular and Neural Signal Transduction. *J. Biol. Rhythms*, **12**, 537–546.
96. Cipolla-Neto, J., Amaral, F. G., Afeche, S. C., et al. (2014) Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review. *J. Pineal Res.*, **56**, 371–381.
97. Lewy, A., Wehr, T., Goodwin, F., et al. (1980) Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science*, **210**, 1267–1269.
98. Cajochen, C., Münch, M., Kobiacka, S., et al. (2005) High Sensitivity of Human Melatonin, Alertness, Thermoregulation, and Heart Rate to Short Wavelength Light. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **90**, 1311–1316.
99. Brainard, G. C., Hanifin, J. P., Greeson, J. M., et al. (2001) Action spectrum for melatonin regulation in humans: evidence for a novel circadian photoreceptor. *J. Neurosci.*, **21**, 6405–12.
100. Cheung, I. N., Zee, P. C., Shalman, D., et al. (2016) Morning and Evening Blue-Enriched Light Exposure Alters Metabolic Function in Normal Weight Adults. *PLoS*

- 
- One*, **11**, e0155601.
101. Pauley, S. M. (2004) Lighting for the human circadian clock: recent research indicates that lighting has become a public health issue. *Med. Hypotheses*, **63**, 588–596.
  102. Wang, X.-S., Armstrong, M. E. G., Cairns, B. J., et al. (2011) Shift work and chronic disease: the epidemiological evidence. *Occup. Med. (Chic. Ill.)*, **61**, 78–89.
  103. Albreiki, M. S., Middleton, B. and Hampton, S. M. (2017) A single night light exposure acutely alters hormonal and metabolic responses in healthy participants. *Endocr. Connect.*, **6**, 100–110.
  104. Rybnikova, N. A., Haim, A. and Portnov, B. A. (2016) Does artificial light-at-night exposure contribute to the worldwide obesity pandemic? *Int. J. Obes.*, **40**, 815–823.
  105. Hoddes, E., Zarcone, V., Smythe, H., et al. (1973) Quantification of Sleepiness: A New Approach. *Psychophysiology*, **10**, 431–436.
  106. Lowe, M. R., Butryn, M. L., Didie, E. R., et al. (2009) The Power of Food Scale. A new measure of the psychological influence of the food environment. *Appetite*, **53**, 114–118.
  107. Camntech Ltd. Actiheart Overview. Actiheart Overview <https://www.camntech.com/products/actiheart/actiheart-overview> (accessed Aug 9, 2018).
  108. Malik, M., Camm, A. J., Bigger, J. T., et al. (1996) Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur. Heart J.*, **17**, 354–381.
  109. Wittling, W. and Wittling, R. A. (2012) Herzschlagvariabilität:Frühwarnsystem, Stress- und Fitnessindikator. *Herzschlagvariabilität:Frühwarnsystem, Stress- und Fitnessindikator*; Eichsfeld Verlag, Heiligenstadt, (2012) .
  110. Roden, M. (2007) Clinical Diabetes Research. *Clinical Diabetes Research*; Roden, M. (ed.); John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, (2007) .
  111. EKF Diagnostics Produktblatt zu Biosen C-Line. EKF Diagnostics Produktblatt zu Biosen C-Line <https://www.ekfdiagnostics.de/produkt/biosen-glukose-und-laktatmessgerate/> (accessed Feb 26, 2020).
  112. Matthews, D. R., Hosker, J. P., Rudenski, a S., et al. (1985) Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, **28**, 412–419.

- 
113. Finlayson, G., King, N. and Blundell, J. E. (2007) Is it possible to dissociate 'liking' and 'wanting' for foods in humans? A novel experimental procedure. *Physiol. Behav.*, **90**, 36–42.
  114. Van Cauter, E. (1997) Roles of Circadian Rhythmicity and Sleep in Human Glucose Regulation. *Endocr. Rev.*, **18**, 716–738.
  115. Morris, C. J., Yang, J. N., Garcia, J. I., et al. (2015) Endogenous circadian system and circadian misalignment impact glucose tolerance via separate mechanisms in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **112**, E2225–E2234.
  116. Shechter, A., Rising, R., Albu, J. B., et al. (2013) Experimental sleep curtailment causes wake-dependent increases in 24-h energy expenditure as measured by whole-room indirect calorimetry. *Am. J. Clin. Nutr.*, **98**, 1433–1439.
  117. Jung, C. M., Melanson, E. L., Frydendall, E. J., et al. (2011) Energy expenditure during sleep, sleep deprivation and sleep following sleep deprivation in adult humans. *J. Physiol.*, **589**, 235–244.
  118. Everson, C. A., Bergmann, B. M. and Rechtschaffen, A. (1989) Sleep Deprivation in the Rat: III. Total Sleep Deprivation. *Sleep*, **12**, 13–21.
  119. McHill, A. W., Melanson, E. L., Higgins, J., et al. (2014) Impact of circadian misalignment on energy metabolism during simulated nightshift work. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **111**, 17302–17307.
  120. McHill, A. W. and Wright, K. P. (2017) Role of sleep and circadian disruption on energy expenditure and in metabolic predisposition to human obesity and metabolic disease. *Obes. Rev.*, **18**, 15–24.
  121. Benedict, C., Hallschmid, M., Lassen, A., et al. (2011) Acute sleep deprivation reduces energy expenditure in healthy men. *Am. J. Clin. Nutr.*, **93**, 1229–1236.
  122. Melanson, E. L., Ritchie, H. K., Dear, T. B., et al. (2018) Daytime bright light exposure, metabolism, and individual differences in wake and sleep energy expenditure during circadian entrainment and misalignment. *Neurobiol. Sleep Circadian Rhythm.*, **4**, 49–56.
  123. Schmid, S., Hallschmid, M., Jauch-Chara, K., et al. (2009) Short-term sleep loss decreases physical activity under free-living conditions but does not increase food intake under time-deprived laboratory conditions in healthy men. *Am. J. Clin. Nutr.*, **90**,

- 
- 1476–82.
124. Kim, T. J., Lee, B. U., Sunwoo, J. S., et al. (2017) The effect of dim light at night on cerebral hemodynamic oscillations during sleep: A near-infrared spectroscopy study. *Chronobiol. Int.*, **34**, 1325–1338.
125. Yamauchi, M., Jacono, F. J., Fujita, Y., et al. (2014) Effects of environment light during sleep on autonomic functions of heart rate and breathing. *Sleep Breath.*, **18**, 829–835.
126. Tajiri, E., Yoshimura, E., Hatamoto, Y., et al. (2018) Effect of sleep curtailment on dietary behavior and physical activity: A randomized crossover trial. *Physiol. Behav.*, **184**, 60–67.
127. Schmid, S. M., Hallschmid, M., Jauch-Chara, K., et al. (2008) A single night of sleep deprivation increases ghrelin levels and feelings of hunger in normal-weight healthy men. *J. Sleep Res.*, **17**, 331–334.
128. Spiegel, K., Tasali, E., Penev, P., et al. (2004) Brief Communication: Sleep Curtailment in Healthy Young Men Is Associated with Decreased Leptin Levels, Elevated Ghrelin Levels, and Increased Hunger and Appetite. *Ann. Intern. Med.*, **141**, 846.
129. Cummings, D. E., Frayo, R. S., Marmonier, C., et al. (2004) Plasma ghrelin levels and hunger scores in humans initiating meals voluntarily without time- and food-related cues. *Am. J. Physiol. Metab.*, **287**, E297–E304.
130. Figueiro, M. G., Plitnick, B. and Rea, M. S. (2012) Light Modulates Leptin and Ghrelin in Sleep-Restricted Adults. *Int. J. Endocrinol.*, **2012**, 1–6.
131. Spiegel, K., Leproult, R., L’Hermite-Balériaux, M., et al. (2004) Leptin Levels Are Dependent on Sleep Duration: Relationships with Sympathovagal Balance, Carbohydrate Regulation, Cortisol, and Thyrotropin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **89**, 5762–5771.
132. Nedeltcheva, A. V., Kilkus, J. M., Imperial, J., et al. (2009) Sleep curtailment is accompanied by increased intake of calories from snacks. *Am. J. Clin. Nutr.*, **89**, 126–133.
133. St-Onge, M.-P. (2013) The Role of Sleep Duration in the Regulation of Energy Balance: Effects on Energy Intakes and Expenditure. *J. Clin. Sleep Med.*, **09**, 73–80.
134. McNeil, J., Forest, G., Hintze, L. J., et al. (2017) The effects of partial sleep restriction

- 
- and altered sleep timing on appetite and food reward. *Appetite*, **109**, 48–56.
135. McNeil, J., Cadieux, S., Finlayson, G., et al. (2015) Associations between sleep parameters and food reward. *J. Sleep Res.*, **24**, 346–350.
136. Finlayson, G., King, N. and Blundell, J. (2008) The role of implicit wanting in relation to explicit liking and wanting for food: Implications for appetite control. *Appetite*, **50**, 120–127.
137. St-Onge, M.-P., McCreynolds, A., Trivedi, Z. B., et al. (2012) Sleep restriction leads to increased activation of brain regions sensitive. *Am. J. Clin. Nutr.*, 818–824.
138. Schmid, S. M., Hallschmid, M., Jauch-Chara, K., et al. (2007) Sleep Loss Alters Basal Metabolic Hormone Secretion and Modulates the Dynamic Counterregulatory Response to Hypoglycemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **92**, 3044–3051.
139. Kayumov, L., Casper, R. F., Hawa, R. J., et al. (2005) Blocking Low-Wavelength Light Prevents Nocturnal Melatonin Suppression with No Adverse Effect on Performance during Simulated Shift Work. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **90**, 2755–2761.

---

# Anhang

## Anhang I Ethikvotum



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universität zu Lübeck · Ratzeburger Allee 160 · 23538 Lübeck

Herrn  
Prof. Dr. med. Schmid  
Medizinische Klinik I

im Hause

nachrichtlich:

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

### **Ethik-Kommission**

Vorsitzender:

Herr Prof. Dr. med. Alexander Katalinic

Universität zu Lübeck

Stellv. Vorsitzender:

Herr Prof. Dr. med. Frank Gieseler

Ratzeburger Allee 160

23538 Lübeck

Sachbearbeitung: Frau Janine Erdmann

Tel.: +49 451 500 4639

Fax: +49 451 500 3026

ethikkommission@uni-luebeck.de

**Aktenzeichen: 15-331**

**Datum: 17. Dezember 2015**

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

**Antragsteller: Herr Prof. Schmid**

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

Sehr geehrter Herr Prof. Schmid,

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

Die Kommission hat gegen die Durchführung der Studie keine Bedenken.

Bei Änderung des Studiendesigns sollte der Antrag erneut vorgelegt werden.

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

Die Deklaration von Helsinki in der aktuellen Fassung fordert in § 35 dazu auf, jedes medizinische Forschungsvorhaben mit Menschen zu registrieren. Daher empfiehlt die Kommission grundsätzlich die Studienregistrierung in einem öffentlichen Register (z.B. unter [www.drks.de](http://www.drks.de)).

Die ärztliche und juristische Verantwortung des Studienleiters und der an der Studie teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethikkommission durch unsere Stellungnahme unberührt.

Mit freundlichem Gruß bin ich

Ihr



Prof. Dr. med. Alexander Katalinic  
Vorsitzender

**Anhang II:** Symptom-Rating-Skala

Bitte kreuzen Sie an, wie stark die folgenden Symptome **momentan** bei Ihnen vorhanden sind:

Symptom:	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	<i>schwach</i>			<i>mittel</i>			<i>stark</i>			
1. Angst	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
2. Schwitzen	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
3. Körperliches Unwohlsein	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
4. Innere Unruhe	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
5. Kribbelgefühl	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
6. Zittern	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
7. Hunger	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
8. Herzklopfen	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
9. Verschwommenes Sehen	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
10. Konzentrationsfähigkeit	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
11. Durst	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
12. Ärger	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
13. Kopfschmerzen	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
14. Satttheit	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
15. Übelkeit	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
16. Traurigkeit	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
17. Atembeschwerden	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
18. Freude	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
19. Müdigkeit	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
20. Schwindel	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
21. Nervosität	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
22. Appetit	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
23. Juckreiz	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
24. Schwäche	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
25. Wärme	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
26. Aktivität	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
27. Völlegefühl	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9

**Anhang III: Visuelle-Analog-Skala**

In welchem Ausmaß treffen folgende Aussagen zur Beurteilung ihres **momentanen** subjektiven Gefühles auf Sie zu? **Bitte markieren Sie bei jeder Aussage die entsprechende Stelle auf der schwarzen Linie mit einem Kreuz.**

Wie ... fühlen Sie sich im Moment?	
Überhaupt nicht	hungrig _____ Extrem
Überhaupt nicht	satt _____ Extrem
Überhaupt nicht	durstig _____ Extrem
Überhaupt nicht	ängstlich _____ Extrem
Überhaupt nicht	fröhlich _____ Extrem
Überhaupt nicht	gestresst _____ Extrem
Überhaupt nicht	schläfrig _____ Extrem

	konzentriert	_____	Extrem
Überhaupt nicht			
<b>Wie stark ist Ihr momentanes Bedürfnis nach Essen?</b>			
	...generell	_____	Sehr stark
Überhaupt nicht stark			
	...nach Süßem	_____	Sehr stark
Überhaupt nicht stark			
	...nach Herzhaftem	_____	Sehr stark
Überhaupt nicht stark			

**Anhang IV:** Stanford-Schläfrigkeits-Skala**Stanford-Schläfrigkeits-Skala**

Probanden-Nr.:

Datum:

abends/ morgens

Im Folgenden soll der Grad der Schläfrigkeit (wie wach fühlen Sie sich?) erhoben werden:

Kreuzen Sie bitte das entsprechende Kästchen an.

Schläfrigkeitsgrad	Punktwert
Ich fühle mich aktiv, lebhaft, aufmerksam oder sehr wach	1
Ich kann konzentriert arbeiten, habe aber kein Leistungshoch	2
Ich fühle mich wach, entspannt und aufnahmefähig aber nicht voll konzentriert	3
Ich fühle mich irgendwie träge	4
Ich fühle mich träge, verlangsamt, und könnte mich hinlegen	5
Ich fühle mich schläfrig, benebelt, kämpfe gegen die Müdigkeit und würde mich lieber hinlegen	6
Ich bin kurz vor dem Einschlafen und habe bereits traumähnliche Gedanken	7
Ich schlafe	8

---

## Danksagungen

Zunächst möchte ich dem Institutsdirektor und auch meinem Doktorvater **Prof. Dr. med. Sebastian M. Schmid** für die Überlassung des Themas und der Räumlichkeiten und Materialien danken. Durch ihn war die Verfassung dieser Arbeit überhaupt möglich und er stand während der gesamten Studienplanung, Durchführung und Schreiben der Arbeit bei Fragen und Problemen immer zu Verfügung.

Als nächstes möchte ich meiner Betreuerin **PD Dr. oec. troph. Britta Wilms** für die Zuverlässige und enge Betreuung besonders beim Schreibprozess und der statistischen Verarbeitung der Daten der Arbeit danken. Ebenso Danke ich **Dr. Rodrigo Chamorro** für die Unterstützung bei der Verarbeitung der Versuchsdaten.

Bei **Frau Anne Windjäger** bedanke ich mich für die Unterstützung bei der Organisation der Studie und Hilfe bei jeglichen Fragen während der Durchführung der Studie.

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

Außerdem möchte ich mich bei meinen Freunden und meiner Familie für die Unterstützung während aller Höhen und Tiefen bei der Entstehung dieser Arbeit danken. Insbesondere danke ich hier noch meiner Tante **Petra Röhl** und meiner Mutter **Dr. Annia Röhl** für das Korrekturlesen der Arbeit.

Zuletzt bedanke ich mich bei **Annika Holst**, die gemeinsam mit mir an der Studie gearbeitet hat. Ohne die Zusammenarbeit mit ihr wäre die Durchführung der Studie nicht so reibungslos verlaufen, ich danke ihr auch für die Unterstützung und Freundschaft über die Durchführung der Studie hinaus!

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich versichere, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel verwendet habe. Die Stellen, die anderen Werken wörtlich oder sinngemäß entnommen sind, sind als solche kenntlich gemacht. Ich versichere weiterhin, dass die Arbeit in gleicher oder ähnlicher Form noch keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegen hat.

Lübeck, den 04.08.2020

---

Unterschrift

## Lebenslauf

Clara Röhl  
Marlesgrube 47  
23552 Lübeck  
01704964685  
clararoehl@online.de



geboren am 01.02.1993  
in Hamburg

### Schulische Bildung:

1999 - 2001	Heinrich- Rantzau- Schule, Bad Segeberg
2001 - 2002	Burgfeldschule, Bad Berleburg
2002 - 2011	Johannes- Althusius- Gymnasium, Bad Berleburg

### Studium:

Oktober 2011 - Mai 2018	Studium der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck Mündliches Staatsexamen am 15.05.2018
-------------------------	--

### Promotion:

Seit 11/2015	Doktorandin im Institut für Endokrinologie und Diabetes der Universität zu Lübeck bei Prof. Dr. Sebastian M. Schmid Thema der Doktorarbeit: <i>„Einfluss von moderater nächtlicher Lichtexposition auf die menschliche Energiehomöostase“</i>
--------------	--

Mai 2016 - März 2017	Durchführung der Versuche
Mai 2018 - Juni 2020	Verfassen der Doktorarbeit

### Praktisches Jahr

Mai 2017 - September 2017	DRK Krankenhaus Mölln-Ratzeburg, Innere Medizin
September 2017 - Dezember 2017	AK Segeberger Kliniken, Chirurgie
Dezember 2017 - April 2018	Universitätsklinikum Aachen, Anästhesiologie

### Berufserfahrung

Seit 12/2018	Assistenzärztin für Innere Medizin am Allgemeinen Krankenhaus der Segeberger Kliniken in Bad Segeberg (Schleswig-Holstein)
--------------	--