

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Zentrum für Experimentelle Medizin

Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie

**Beeinflusst Melatonin
den Glukosestoffwechsel und zirkadiane Rhythmen?**

—

Eine klinische Studie an 24 Nachtschichtarbeitern

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften
an der Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften
Fachbereich Chemie der Universität Hamburg

vorgelegt von

Anika Maren Laing

Hamburg, Mai 2018

Hamburg, Juli 2013 – November 2017

Datum der Disputation: 07. September 2018

Datum der Zulassung zur Veröffentlichung: 03. Oktober 2018

Gutachter

Prof. Dr. med. Rainer H. Böger

Prof. Dr. med. Elke Oetjen

Das schönste Glück des denkenden Menschen ist,
das Erforschliche erforscht zu haben
und das Unerforschliche ruhig zu verehren.

Johann Wolfgang von Goethe

I Inhaltsverzeichnis

I	INHALTSVERZEICHNIS	I
II	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	I
1	ZUSAMMENFASSUNG	1
2	ABSTRACT	2
3	EINLEITUNG	3
3.1	NACHTSCHICHTARBEIT – ZAHLEN UND FAKTEN	3
3.2	ZIRKADIANER RHYTHMUS BEIM MENSCHEN	4
3.2.1	ZENTRALE TAKTGEBER (<i>MASTER CLOCK</i>)	5
3.2.2	PERIPHERE UHREN	6
3.2.3	ANPASSUNG VON PERIPHERER UND ZENTRALER UHR (SYNCHRONISATION)	7
3.2.4	CHRONOTYPEN.....	10
3.3	MELATONIN	11
3.3.1	EIGENSCHAFTEN	11
3.3.2	FUNKTION UND WIRKUNG.....	13
3.3.3	MELATONIN IM KLINISCHEN GEBRAUCH	13
3.4	FOLGEN EINES GESTÖRTEN ZIRKADIANEN RHYTHMUS	15
3.4.1	BESTIMMUNG DER PHASENLAGE DES ZIRKADIANEN RHYTHMUS	15
3.4.2	DIABETES MELLITUS.....	17
3.5	EURHYTHDIA PROJEKT	29
3.5.1	KLINISCHE STUDIE	29
3.6	ZIELSETZUNG DER VORLIEGENDEN ARBEIT	30
4	MATERIAL UND METHODEN	31
4.1	KLINISCHE STUDIE	31
4.1.1	REGULATORISCHE ASPEKTE	31
4.1.2	STUDIENDESIGN	33
4.1.3	BEHANDLUNG DER NACHTSCHICHTARBEITER	39
4.1.4	UNTERSUCHUNGEN, ERHOBENE PARAMETER UND ENDPUNKTE.....	42
4.2	EXPERIMENTELLE BESTIMMUNG VON PARAMETERN	50
4.2.1	INSULIN ELISA.....	50
4.2.2	MELATONIN	51
4.2.3	CORTISOL.....	51
4.3	AUSWERTUNG UND STATISTISCHE BERECHNUNGEN	52
4.3.1	KONFORMITÄT MIT DEM PRÜFPLAN – EINNAHME DER PRÜFMEDIKATION	52
4.3.2	UNTERSUCHUNGEN UND BLUTABNAHMEN	53
4.3.3	FRAGEBÖGEN.....	55
4.3.4	STATISTISCHE BERECHNUNGEN	57
4.4	SICHERHEIT DER EINNAHME VON MELATONIN	58
5	ERGEBNISSE	60
5.1	KLINISCHE DURCHFÜHRUNG	60
5.1.1	STUDIENEINSCHLUSS	60
5.1.2	STUDIENVERLAUF – BEHANDLUNGSGRUPPE	60

5.2	ERHOBENE PARAMETER/UNTERSUCHUNGEN	67
5.2.1	BASELINE-CHARAKTERISTIKA	67
5.2.2	ORALE GLUKOSETOLERANZTEST	69
5.2.3	ROUTINE-BLUTUNTERSUCHUNG	78
5.2.4	ANTHROPOMETRIE.....	79
5.2.5	24H-PROFILE VON BIOMARKERN	81
5.2.6	AMBULATORISCHE 24H-BLUTDRUCKMESSUNG	85
5.2.7	PROBANDEN FRAGEBÖGEN	93
5.3	SICHERHEITSPARAMETER	99
5.4	ZUSAMMENFASSUNGEN DER ERGEBNISSE	101
6	<u>DISKUSSION.....</u>	<u>104</u>
6.1	DISKUSSION DER FRAGESTELLUNGEN UND ZIELSETZUNG	104
6.2	DISKUSSION DER METHODIK.....	105
6.2.1	STUDIENDESIGN	105
6.2.2	ERHOBENE PARAMETER	109
6.2.3	SICHERHEIT DER EINNAHME VON MELATONIN	113
6.3	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	114
6.3.1	ORALER GLUKOSETOLERANZTEST	114
6.3.2	ROUTINE-BLUTUNTERSUCHUNG	115
6.3.3	24H-PROFILE VON BIOMARKERN	116
6.3.4	AMBULATORISCHE 24H-BLUTDRUCKMESSUNG	117
6.3.1	PROBANDEN FRAGEBÖGEN	118
6.3.2	SICHERHEIT DER EINNAHME VON MELATONIN	119
6.4	AUSBLICK	120
7	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	<u>123</u>
8	<u>ANHANG.....</u>	<u>133</u>
8.1	TABELLENVERZEICHNIS	133
8.2	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	135
8.3	MATERIALIEN.....	139
8.3.1	SUBSTANZEN UND REAGENZIEN	139
8.3.2	VERBRAUCHSMATERIALIEN	140
8.3.3	LABORGERÄTE.....	141
8.3.4	SOFTWARE	141
8.3.5	FRAGEBÖGEN.....	142
8.4	HAZARDOUS UND PRECAUTIONARY (H UND P) SÄTZE	165
9	<u>LEBENS LAUF</u>	<u>167</u>
10	<u>VERÖFFENTLICHUNGEN</u>	<u>168</u>
11	<u>DANKSAGUNG</u>	<u>169</u>
12	<u>EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG.....</u>	<u>171</u>

II Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse Event
AMG	Arzneimittelgesetz
AUC	Area Under The Curve
ALP	Alkalische Phosphatase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body Mass Index
CRF	Case Report Form
CTC	Clinical Trial Center
DAkkS	Deutsche Akkreditierungsstelle
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.
DHL	Deutsche Hochdruckliga e.V.
DLMO	Dim light melatonin onset
Dm2	Diabetes mellitus Typ 2
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DSUR	Development Safety Update Report
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
EVB	Erythrozytenverteilungsbreite
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials
EuRhythDia	Europäische Forschung der zirkadianen Rhythmen und Diabetes
GCP	Gute klinische Praxis
GCP-V	Gute klinische Praxis-Verordnung
GHS	Global harmonisiertes System
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
HbA1c	Hämoglobin A1c
hCG	Humanes Choriongonadotropin
HDL	High-Density Lipoprotein
HOMA	Homeostasis Model Assessment
IPAC	International Physical Activity Questionnaires
ISF	Investigator Site File
LDL	Low-Density Lipoprotein
LITG	Deutsche Lichttechnische Gesellschaft e.V.
MCV	Mittlere Erythrozyteneinzelvolumen
MCH	Mittleres Korpuskuläres Hämoglobin

MCHC	Mittlere Korpuskuläre Hämoglobinkonzentration
MCTQ	Munich ChronoType Questionnaire
MDRD	Modifikation of Diet in Renal Disease
MSH	Melanozyten-stimulierende Hormone
NEM	Nahrungsergänzungsmittel
o.D.	Ohne Datum
OGTT	Oraler Glukosetoleranztest
PBMC	Periphere Mononukleäre Blutzelle
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
QUICKI	Quantitative Insulin Sensitivity Check Index
RBC	Red blood cell
SAE	Serious Adverse Event
SCN	Suprachiasmatic nucleus
SD	Standardabweichung
SOP	Standard Operating Procedure
Stumvoll-ISI	Stumvoll Insulin Sensitivity Index
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
WBC	White blood cell
WHO	Weltgesundheitsorganisation

1 Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Sicherheit und den Effekt einer Melatonintherapie auf den Glukosestoffwechsel und zirkadiane Rhythmen zu untersuchen. Dabei sollten die Fragen geklärt werden, ob durch eine 12-wöchige Melatonineinnahme das um bis zu fünffach erhöhte Risiko von Nachtschichtarbeitern an Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken, reduziert sowie die Phasenlage des zirkadianen Rhythmus positiv beeinflusst werden können (Pietrojusti et al., 2010). In vorangegangenen Studien wurde bereits gezeigt, dass Melatonin den HbA1c-Wert von Diabetes mellitus Typ 2 Patienten signifikant reduzieren kann (Garfinkel et al., 2011).

Es wurden 24 Nachtschichtarbeitern untersucht und mit 12 gesunden Nicht-Nachtschichtarbeiter verglichen. Die Nachtschichtarbeiter wurden dafür an drei Zeitpunkten; vor und nach der Behandlungsphase sowie nach der Auswaschphase, im Rahmen von 24h-Visiten untersucht. Bei jeder Visite wurden unter anderem ein oraler Glukosetoleranztest durchgeführt, Routine-Blutuntersuchungen vorgenommen, 24h-Profile von Biomarkern (Melatonin und Cortisol), vom Blutdruck sowie von Parametern der Gefäßfunktion erstellt und anthropometrische Untersuchungen durchgeführt.

Nach der 12-wöchigen, zeitlich gerichteten Behandlung mit einmal täglich 2 mg Melatonin, konnte kein Effekt auf den Glukosestoffwechsel und der Phasenlage des zirkadianen Rhythmus festgestellt werden. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den mit Melatonin und mit dem Placebo behandelten Studienteilnehmer. Die 12-wöchige Melatonintherapie wurde dabei als sicher bewertet. Beim Vergleich der Nachtschichtarbeiter mit den Nicht-Nachtschichtarbeitern konnten Trends hin zu einem besseren Zustand des Glukosestoffwechsels der Nicht-Nachtschichtarbeiter festgestellt werden. Die Phasenlage des zirkadianen Rhythmus scheint bei den Nachtschichtarbeitern um etwa zwei Stunden nach hinten verschoben zu sein.

Ein Zeitraum von 12 Wochen ist für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 zu kurz. Damit bleibt ein möglicher präventiver Langzeit Effekt des Melatonins auf die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 unklar. In dieser Studie wurden ausschließlich gesunde Probanden ohne Störung des Glukosestoffwechsels betrachtet. Ein positiver Effekt von Melatonin auf den Glukosestoffwechsel wurde allerdings bisher nur in Patienten beobachtet, bei denen bereits eine Störung vorlag. Ein Effekt auf die Phasenlage des zirkadianen Rhythmus wurde ebenfalls nicht festgestellt. Hierfür hätte die Melatonineinnahme in Abhängigkeit des DLMOs (*Dim light melatonin onset*) erfolgen müssen.

2 Abstract

The aim of this study was to investigate the safety and effect of melatonin therapy on glucose metabolism and circadian rhythms. The aim was to clarify whether 12 weeks of melatonin intake could reduce the risk of night shift workers suffering from diabetes mellitus type 2, which is up to five times higher, and positively influence the phase of the circadian rhythm (Pietrojusti et al., 2010). In previous studies it has already been shown that melatonin can significantly reduce the HbA1c value of diabetes mellitus type 2 patients (Garfinkel et al., 2011).

24 night shift workers were examined and compared with 12 healthy non-night shift workers. The night shift workers were examined at three points in time; before and after the treatment phase as well as after the washout phase, within the framework of 24-hour visits. At each visit, an oral glucose tolerance test was performed, routine blood tests were performed, 24h profiles of biomarkers (melatonin and cortisol), blood pressure and parameters of vascular function were established and anthropometric tests were performed.

After 12 weeks of treatment with 2 mg melatonin once daily, no effect on glucose metabolism and circadian rhythm phase was observed. There were no significant differences between participants treated with melatonin and those treated with placebo. The 12-week melatonin therapy was evaluated as safe. When night shift workers were compared with non-night shift workers, trends towards a better state of glucose metabolism among non-night shift workers were observed. The phase of the circadian rhythm seems to have been shifted back about two hours in the case of night shift workers.

A period of 12 weeks is too short for the development of diabetes mellitus type 2. Thus, a possible preventive long-term effect of melatonin on the development of diabetes mellitus type 2 remains unclear. In this study, only healthy volunteers without glucose metabolism disorders were considered. However, a positive effect of melatonin on glucose metabolism has so far only been observed in patients who already had a disorder. An effect on the phase position of the circadian rhythm was also not observed. For this purpose, melatonin intake should have been dependent on the DLMO (dim light melatonin onset).

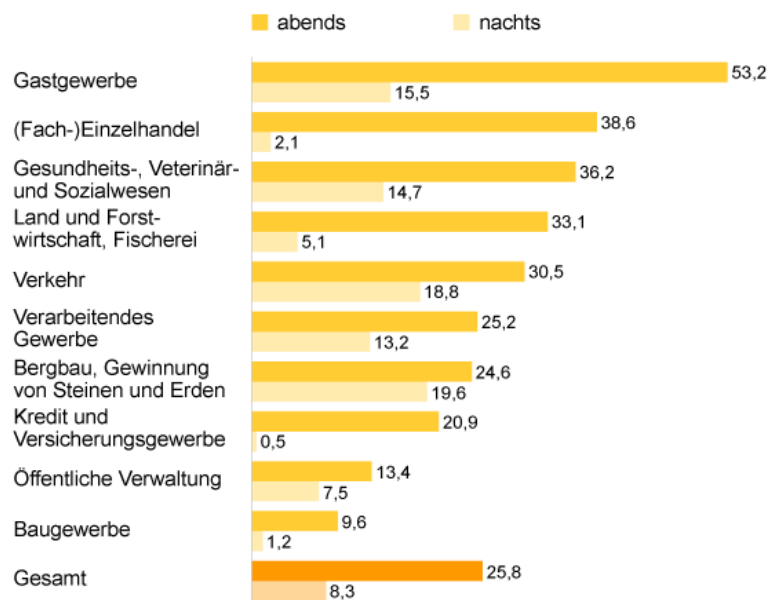
3 Einleitung

3.1 Nachtschichtarbeit – Zahlen und Fakten

In Deutschland gibt es etwa drei Millionen Menschen, die regelmäßig nachts arbeiten. Das statistische Bundesamt definiert Nachtarbeit als Arbeit, die zwischen 23:00 und 06:00 Uhr ausgeführt wird. Damit ist ein unter diesen Bedingungen arbeitender Mensch dazu gezwungen, zu arbeiten, wenn es die Umweltbedingungen vorsehen zu schlafen, und umgekehrt zu schlafen, wenn die Bedingungen es vorsehen, wach und aktiv zu sein (Statistisches Bundesamt, o.D.).

Männer arbeiten dabei häufiger nachts als Frauen. So sind über zwei Drittel der Nachtschichtarbeiter männlich und überwiegend im mittleren Lebensalter. Nachtarbeit findet in verschiedenen Wirtschaftszweigen statt und ist für das Aufrechterhalten und Gewährleisten des heutigen Lebensstandards unabdingbar. Besonders häufig fällt Nacht- oder Abendarbeit (Arbeiten zwischen 18:00 und 23:00 Uhr) dabei im Gastgewerbe, im Gesundheitswesen oder auch in der Landwirtschaft an, wie in der folgenden Abbildung 3-1 dargestellt (Statistisches Bundesamt, 2010).

Erwerbstätige in Abend- und Nachtarbeit nach Wirtschaftszweig 2009, in %



© Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2010

Abbildung 3-1: Anteil der Erwerbstätigen in Abend- und Nachtschichten nach Wirtschaftszweigen im Jahr 2009 in Prozent (Statistisches Bundesamt, 2010).

Arbeiten zu üblichen Schlafenszeiten und damit einem unnatürlichen Schlaf/Wach-Rhythmus ausgesetzt zu sein, birgt für den einzelnen Nachtschichtarbeiter und sein soziales Umfeld verschiedene Probleme bzw. Herausforderungen. Dazu gehören gestörte familiäre und soziale Beziehungen oder gestörte biologische Rhythmen bzw. Prozesse und Schlafstörungen (Seibt et al., 2006). Um die Folgen von Nachtarbeit auf den Glukosestoffwechsel und biologische Rhythmen geht es in der vorliegenden Arbeit. Die Vergabe des Nobelpreises für Physiologie und Medizin 2017 an die drei US-Wissenschaftler Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash und Michael W. Young für ihre Arbeit an der inneren Uhr zeigt dabei die Relevanz des Themas (Nobel Media AB, o.D.).

3.2 Zirkadianer Rhythmus beim Menschen

Der Begriff „zirkadian“ wird im Pschyrembel folgendermaßen definiert: „Tagesrhythmisch, den biologischen 24-Stunden-Rhythmus betreffend, über den ganzen Tag verteilt“ (Pschyrembel et al., 2002). Das Wort „zirkadian“ lässt sich aus dem Lateinischen ableiten mit „circa“ für ringsum/über und „dies“ für Tag. Der Wortgeber ist 1959 Franz Halberg gewesen (Halberg und Stephens, 1959). Franz Halberg war es auch, der 1962 erstmals von zirkadianen Systemen und Rhythmen sprach. So seien Zellen, Gewebe, Organe und Organismen zirkadiane Systeme, sofern sie, angepasst an äußere Bedingungen, rhythmische Änderungen im Laufe eines 1-Tages-Zyklus aufweisen. Der Mensch oder einzelne physiologische Funktionen verfügen also über endogene Perioden (Halberg, 1963). Zyklisch rhythmische Prozesse lassen sich nach Halberg (1969) über folgende Eigenschaften charakterisieren: die Zeitkonstante (Tau), die Phasenlage (Peak- und Tal-Zeit), die Amplitude und das mittlere Niveau, um welches sich die zeitlichen Veränderungen manifestieren (Halberg, 1969). Ein beispielhafter zyklischer, periodischer Prozess ist in der folgenden Abbildung 3-2 dargestellt.

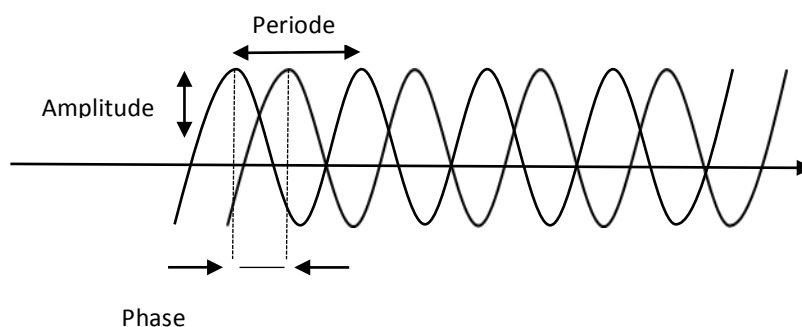


Abbildung 3-2: Zyklischer, periodischer Prozess. Ein zyklisch periodisierender Prozess lässt sich über seine Periodenlänge, die Länge seiner Phase sowie die Höhe seiner Amplitude charakterisieren.

Aus Isolationsexperimenten von Jürgen Aschoff ist bekannt, dass der zirkadiane Rhythmus auch ohne äußere Synchronisierungsbedingungen, unter sogenannten Freilaufbedingungen, besteht. Dann läuft der zirkadiane Rhythmus allerdings nicht mit einer Periodenlänge von 24 Stunden, sondern davon abweichend mit einer Periodenlänge von ca. 25 Stunden (Aschoff, 1965). Der endogene, unter Isolationsbedingungen bestehende zirkadiane Rhythmus ist also um etwa eine Stunde länger, als ein Tag (Aschoff, 1965). Wer oder was führt also dazu, dass sich der endogene, 25 Stunden dauernde zirkadiane Rhythmus an die geophysikalische Länge eines Tages von 24 Stunden anpasst?

Es sind die sogenannten „Zeitgeber“. Zeitgeber sind exogene Umweltgrößen, in erster Linie Licht, aber auch Aktivität, Mahlzeiten oder soziale Kontakte, die auf den Organismus reizwirksam sind und den Organismus dadurch an periodisierende Umweltbedingungen anpassen (Aschoff, 1954). Auf diese Weise werden zum Beispiel das Einschlafen und Aufwachen mit der Tageszeit synchronisiert (Albrecht, 2001). Durch Manipulation bzw. Veränderungen exogener Umweltgrößen kann es zu Verschiebungen bzw. Desynchronisierung verschiedener Funktionen innerhalb einer Periodik kommen (Halberg, 1963). Dabei spielt das Ausmaß und die Art der Manipulation eine wichtige Rolle bei der erneuten Synchronisation der physiologischen Periodik zur Umweltperiodik (Aschoff, 1962).

Diese Erkenntnisse haben noch ihre Gültigkeit. Allerdings kennen wir mittlerweile die mechanistischen Hintergründe genauer. So wissen wir heute, dass zirkadiane Rhythmen eine genetische Grundlage haben. An der Regulierung rhythmischer Prozesse beteiligte Gene lassen sich zum einen im zentralen Nervensystem, zum anderen in peripheren Geweben, wie zum Beispiel Haut und Schleimhaut finden (Weaver, 1998; Bjarnason et al., 2001). Dem entsprechend wird zwischen einer zentralen *Master Clock* und einer *peripheren Clock* unterschieden.

3.2.1 Zentrale Taktgeber (*Master Clock*)

Die zirkadiane Rhythmik vieler physiologischer Prozesse, wie der Schlaf/Wach-Zyklus, die Produktion von Hormonen, die Thermoregulierung oder die Verdauung, werden zentral durch den zentralen Taktgeber (*Master Clock*) auf selbsterhaltende Art und Weise kontrolliert. Das zentrale System im Gehirn beruht dabei auf mehreren Oszillatoren. An oberster Stelle steht der suprachiasmatische Kern (*suprachiasmatic nucleus*, SCN) (Smolensky et al., 2016). Dieser primäre, zentrale Taktgeber ist oberhalb der Sehnervkreuzung (*chiasma opticum*) im Hypothalamus lokalisiert und stellt damit die oberste Instanz des hierarchischen zirkadianen Systems dar (Reppert und Weaver, 2001).

Die Besonderheit des SCNs besteht darin, äußere Signale (Licht bzw. Dunkelheit) direkt von der Retina über den retino-hypothalamischen Trakt zu empfangen, in einen Rhythmus zu übertragen, diesen Rhythmus zu erhalten und an andere Zellen im Körper (periphere Uhren) weiterzugeben. Die Aufgabe des zentralen Taktgebers besteht damit darin, physiologische Prozesse mit äußeren Bedingungen zu synchronisieren. Die Signalkaskaden erfolgen dabei auf verschiedenen (neuronalen), direkten oder indirekten Wegen (Welsh et al., 2010).

Auf den genauen Mechanismus und die Regulation auf genetischer und molekularer Ebene soll in dieser Arbeit nicht näher eingegangen werden, da diese nicht von Bedeutung für das Verständnis der vorliegenden Arbeit sind. Bedeutend für diese Arbeit ist allerdings der Zusammenhang zwischen Licht und Melatonin synthese bzw. -Ausschüttung, dies ist unter dem Abschnitt 3.3 zu finden.

3.2.2 Periphere Uhren

Nahezu jede Zelle von Säugetieren verfügt über eine molekulare Uhr und ist somit Bestandteil des zirkadianen Systems (Balsalobre et al., 1998; Stenvers et al., 2012). Zum Beispiel weisen im menschlichen Fettgewebe etwa 25% der Gene einen zirkadianen Rhythmus in ihrer Expression auf (Loboda et al., 2009).

Die Anwesenheit von zirkadianen, molekularen Systemen in peripheren Zellen und Geweben dient der kontinuierlichen Synchronisation innerhalb eines Gewebes sowie mit anderen Geweben, um den gesamten Organismus in einer stabilen inneren Phase zu halten. Um dies leisten zu können, müssen die einzelnen Zellen in der Lage sein, einen externen und/oder internen Stimulus aufzunehmen (*Input*), die Information zu verarbeiten (*Clock*) und schließlich an andere Zellen weiterzugeben (*Output*) (Eskin, 1979; Albrecht, 2012).

Eine Übersicht über das zirkadiane System zeigt die Abbildung 3-3.

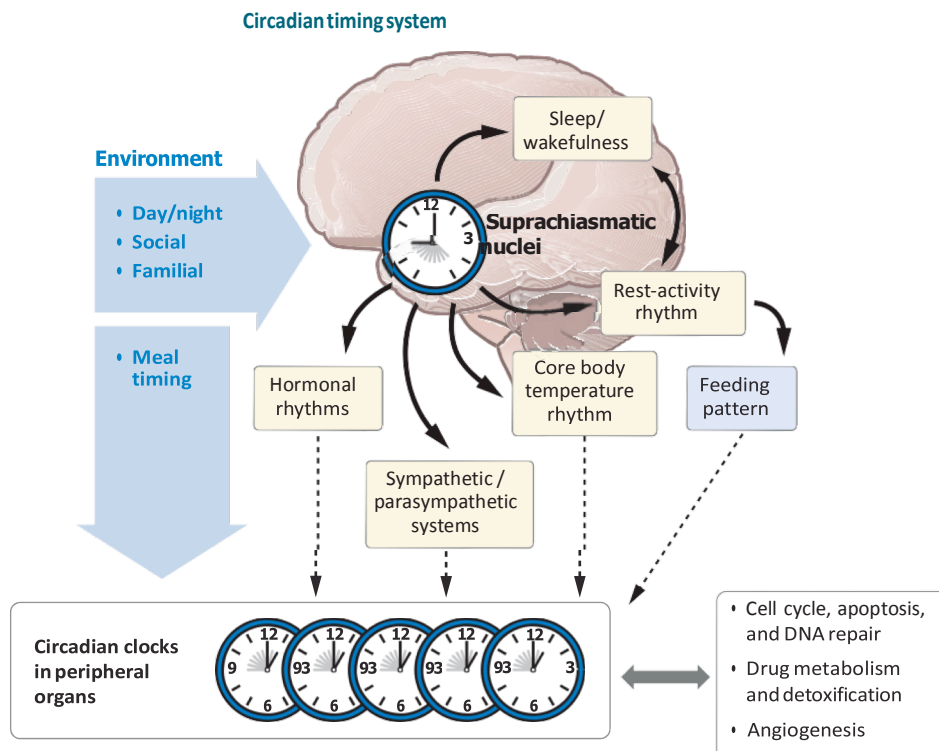


Abbildung 3-3: Überblick über das zirkadiane taktgebende System. Äußere Reize, wie Licht, werden vom SCN aufgenommen, verarbeitet und die Informationen an periphere Uhren weitergeleitet. Daneben werden von den peripheren Uhren ebenfalls äußere Reize, wie Zeitpunkt der Mahlzeiten, aufgenommen, verarbeitet und weitergeleitet (Lévi et al., 2010).

3.2.3 Anpassung von peripherer und zentraler Uhr (Synchronisation)

Periphere und zentrale Uhr sind innerhalb des zirkadianen Systems kontinuierlich miteinander verbunden. Dabei fungieren die einzelnen Einheiten auf den einzelnen hierarchischen Ebenen nach dem oben beschriebenen Prinzip: *Input – Clock – Output*. Dieses Prinzip ist schematisch in der folgenden Abbildung 3-4 dargestellt (Eskin, 1979).

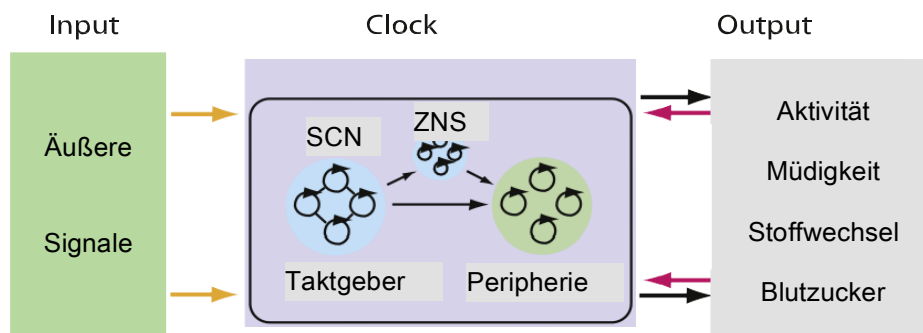


Abbildung 3-4: Anpassung von peripherer und zentraler Uhr. Externe Reize werden als Input von den einzelnen Uhren aufgenommen. Die einzelnen Uhren verarbeiten diese Informationen und geben sie untereinander als auch als internes Signal an Zielstrukturen weiter. Von den Zielstrukturen gehen wiederum Feedback-Informationen zurück an zentrale und periphere Uhren. Auf diese Weise wird unter anderem der Schlaf/Wach-Rhythmus gesteuert (Albrecht, 2012, modifiziert).

Äußere Zeitgeber können sich durch verschiedene Umstände ändern und auseinanderlaufen oder sich verschieben. Je nach vorliegender Art der Veränderung der „Zusammensetzung“ der äußeren Zeitgeber, kann das flexible zirkadiane System des Menschen unterschiedlich reagieren bzw. es können verschiedene anpassende Reaktionen ausgelöst werden (Smolensky et al., 2016).

Trägheit der zirkadianen Uhr – Jetlag

Die Trägheit der zirkadianen Uhr offenbart sich besonders beim sogenannten Jetlag. Bei einem Flug über mehrere Zeitzonen kommt es zu einer plötzlichen Veränderung aller äußeren Zeitgeber, welche jedoch zueinander gleichsinnig bleiben. Die innere und die äußere Phase laufen dann um die Länge der Zeitverschiebung zueinander verschoben. Die Änderung der äußerlichen Zeitgeber, und damit der Einfluss auf den Organismus, bleiben aber in der folgenden Zeit konstant bestehen. Aufgrund der selbst erhaltenden Eigenschaft der endogenen Regulation der inneren Uhr, erfolgt keine sofortige Anpassung an die neuen äußeren Bedingungen. Je stärker die Veränderung der äußeren Bedingungen ist, desto länger braucht die innere Uhr, um sich an die neuen äußeren Umstände anzupassen.

Dieses Phänomen wird als „Trägheit“ der inneren Uhr bezeichnet. Diese verzögerte Anpassung führt dazu, dass die innere Uhr bei kleineren Veränderungen der äußeren Einflüsse, zum Beispiel späteres Zubettgehen am Wochenende, konstant gehalten wird (Smolensky et al., 2016; Zulley, 1994).

Desynchronisation – Zirkadiane Störung

Ändern sich die äußeren, zeitgebenden Bedingungen nicht gleichsinnig, oder bleiben ganz oder teilweise aus, wird der Organismus in eine andere Situation als beim Jetlag versetzt und reagiert entsprechend anders auf diese Reizänderungen. Dies kann zum Beispiel durch Schlafen oder Essen zur falschen Tageszeit eintreten. Eine optimale Einstellung der inneren Phase mit den äußeren Bedingungen kann unter derartigen Voraussetzungen kaum eingehalten werden. Die Folge ist, dass einzelne physiologische Funktionen auseinanderlaufen. In diesem Fall wird von einer Desynchronisation gesprochen (Smolensky et al., 2016; Zulley, 1994).

Da die Einstellung der inneren Uhr mit den äußeren Bedingungen hauptsächlich durch Licht erfolgt, ist die Desynchronisation bei Nachtschichtarbeitern, die während den Nachtschichten entgegengesetzt zu den äußeren Bedingungen leben, besonders stark ausgeprägt. Dies führt dazu, dass bei einem Nachtschichtarbeiter die innere Phase nicht mit der äußeren, „normalen“ Phase übereinstimmt. Diese Störung der Phasenlage bei Nachtschichtarbeitern bleibt auch nach jahrelanger Tätigkeit mit Nachtschichten bestehen. So zeigen Nachtschichtarbeiter, die länger als fünf Jahre im

Schichtdienst tätig sind, eine von 24 Stunden stark abweichende Zeitkonstante (τ) (Smolensky et al., 2016).

Chronotherapeutisches Vorgehen bei Desynchronisation durch Schichtarbeit

Die Chronotherapie ist eine Therapieform, bei der sich der Zeitpunkt der therapeutischen Intervention nach dem zirkadianen Rhythmus richtet (Pschyrembel et al., 2002). Im Falle des chronotherapeutischen Vorgehens bei Desynchronisation durch Nachtschichtarbeit stehen verschiedenen Strategien zur Verfügung. Bei Nachtschichtarbeitern ist es die besondere Herausforderung die Auswirkung wechselnder Schichtdienste (in der Regel Tag-, Spät- und Nachtdienste) an Tagesbeschäftigungen, wie Familie oder andere Aktivitäten, anzupassen. Eine Strategie ist es dabei, die individuellen Schichtpläne und den Wechsel der einzelnen Schichten möglichst günstig zu gestalten (Smolensky et al., 2016; Reinberg und Smolensky, 2009).

Andere Strategien beruhen auf zirkadiane Interventionen, wie zum Beispiel der zeitlich gerichtete Einsatz von Licht und/oder die zeitlich gerichtete Einnahme von Melatonin. Beide Strategien zeigen in Studien eine Verbesserung in der Anpassung der zirkadianen Phasen (Crowley und Eastman, 2015; Smolensky et al., 2016; Crowley et al., 2003).

3.2.4 Chronotypen

Wie andere Eigenschaften, sind auch zirkadiane Eigenschaften des Menschen auf verschiedenen, spezifischen Gene lokalisiert (Young und Kay, 2001). So ergeben sich auch für die Eigenschaften der freilaufenden Periode (Zeitkonstante) der endogenen inneren Uhr unterschiedliche Ausprägungen mit einen, für den Menschen spezifischen, Mittelwert (Dijk und Lockley, 2002; Roenneberg et al., 2003; Sieck, 2002; Wever, 1979). Diese zirkadianen Unterschiede bleiben auch nach der Synchronisation mit äußeren Zeitgebern bestehen, da die Phasenverschiebung zwischen Morgengrauen und Aktivitätsbeginn von der individuellen, freilaufenden Zeitkonstante abhängt (Roenneberg et al., 2003; Duffy et al., 2001; Roenneberg und Mellow, 2000). Daraus ergeben sich verschiedene, genetisch basierte Verhaltensweisen, die als verschiedene Chronotypen, „Eulen“ und „Lerchen“, angesehen werden können (Roenneberg et al., 2003; Jones et al., 1999).

Nach den Autoren Horne und Ostberg (1976) lässt sich an Hand eines Selbstbewertungsfragebogen der Chronotyp, *Morningness* oder *Eveningness*, ermitteln (Horne und Ostberg, 1976). Ein anderer Fragebogen bestimmt den Chronotyp nach der mittleren Schlafzeit an freien Tagen (*midsleep time on freedays*, MSF) (Roenneberg et al., 2003). Zavada et al. (2009) zeigten, dass beide Fragebögen zur Bestimmung des Chronotypes stark miteinander korrelieren (Zavada et al., 2009). Die auf beide Weisen bestimmten Chronotypen zeigen jedoch keine signifikanten Unterschiede in den anpassenden Reaktionen auf wechselnde Licht-Dunkelheit-Muster (Figueiro et al., 2014).

3.3 Melatonin

Melatonin ist ein hormonaler Output des zentralen zirkadianen Systems, welches im Menschen nachts ausgeschüttet wird und damit taktgebende Signale für jedes Gewebe, welches dies als Information verarbeiten kann, liefert (Mutschler et al., 2007; Dubocovich et al., 2010). Melatonin wurde zuerst von dem amerikanischen Dermatologen Aaron B. Lerner (1920-2007) 1958 aus Rinderzirkelbdrüsen isoliert und charakterisiert. Lerner beschrieb das Hormon Melatonin damals als aktiven Faktor, welches die Hautfarbe von Fröschen durch die Aggregation von Melanin erhellen kann und Melanozyten-stimulierende Hormone (MSH) inhibiert. Diese Eigenschaft und der mutmaßliche synthetische Ursprung des Melatonins aus Serotonin verlieh der neu entdeckten Substanz den Namen „Melatonin“ (Lerner et al., 1958).

3.3.1 Eigenschaften

Bei Melatonin handelt es sich um ein biogenes Amin (Tryptophanderivat). Damit hat Melatonin sowohl hydrophile als auch lipophile Eigenschaften (Mutschler et al., 2007). Die Löslichkeit von Melatonin in Wasser ist dabei etwa 14-mal höher als in Cyclohexan. Damit hat Melatonin ein hohes Permeationsvermögen und gehört der Klasse II des biopharmazeutischen Klassifizierungssystems an (Lee et al., 1997; Vlachou et al., 2006.)

Physiologie

Melatonin wird primär von der Zirbeldrüse (*Pineal Gland*) synthetisiert und ausgeschüttet (Lerner et al., 1958). Die Synthese verläuft ausgehend vom Tryptophan, welches aus dem Blutkreislauf aufgenommen wird, über Serotonin zum Melatonin (Klein und Moore, 1979). Die Ausschüttung von Melatonin wird dabei vom SCN unter dem Einfluss von Licht und Dunkelheit, als maßgeblichen Zeitgeber, reguliert. Dabei ist die Ausschüttung von Melatonin in der Epiphyse dem SCN direkt untergeordnet (Zawilska et al., 2009). Dadurch wird die nächtliche Melatoninausschüttung an den Tag/Nacht-Rhythmus angepasst (Ma et al., 2016).

Eine Lichtintensität von 2000-2500 Lux für zwei Stunden führt dabei zu einer vollständigen Unterdrückung der Melatoninausschüttung. Wohingegen Lichtintensitäten von 50-300 Lux nur zu einer moderaten Unterdrückung der Ausschüttung von Melatonin führen (Bojkowski et al., 1987).

Die Abbildung 3-5 zeigt schematisch die Ausschüttung von Melatonin aus der Zirbeldrüse.

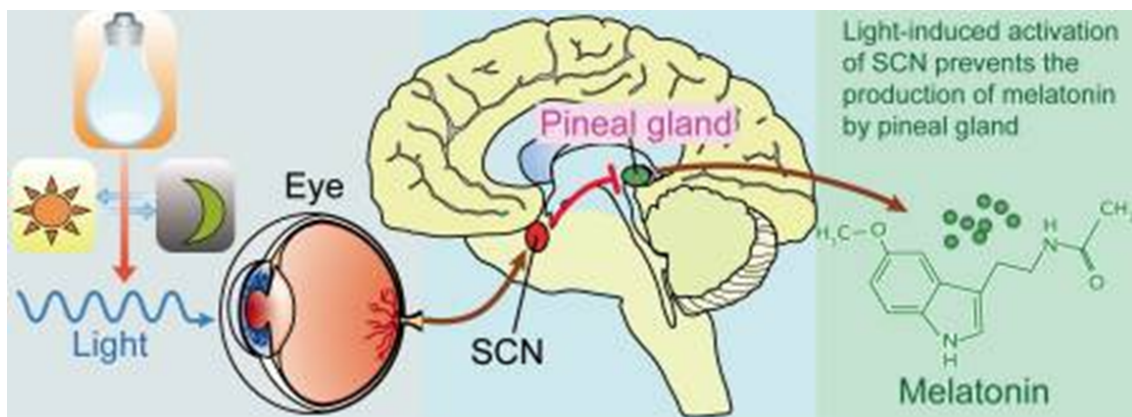


Abbildung 3-5: Licht/Dunkel-abhängige Ausschüttung von Melatonin aus der Zirbeldrüse. Durch die Anwesenheit von Licht, registriert durch das Auge, wird die Ausschüttung von Melatonin aus der Zirbeldrüse gehemmt. Fällt diese Hemmung durch die Abwesenheit von Licht weg, wird Melatonin aus der Zirbeldrüse ausgeschüttet (Ma et al., 2016).

Nach der Ausschüttung zirkuliert Melatonin in verschiedene Kompartimente und Gewebe (Claustrat et al., 2005). Die Zirbeldrüse verfügt über keinen Melatoninspeicher, daher entspricht die im Plasma gemessene Konzentration an Melatonin der Aktivität der Zirbeldrüse (Claustrat et al., 2005; Reiter, 1991). Kommt es allerdings zu einer nächtlichen Exposition von Licht in mindestens drei aufeinanderfolgenden Nächten, entzieht sich die Melatoninausschüttung des inhibitorischen Effektes von Licht und wird schrittweise zum Morgen hin verschoben (Thapan et al., 2001).

Sekundäre Quellen des Melatonins sind Retina, Haut, Darm, Thrombozyten, Knochenmark und vermutlich noch weitere Organe. Dementsprechend lassen sich Melatoninrezeptoren in verschiedenen, peripheren Organen, unter anderem in Inselzellen des Pankreas, finden (Mulder et al., 2009). Diese sekundären Quellen des Melatonins haben allerdings keinen signifikanten systemischen Beitrag an der im Plasma gemessenen Melatoninkonzentration (Liu et al., 2004; Bubenik, 2002; Slominski et al., 2002; Champier et al., 1997; Cardinali et al., 2003; Stefulj et al., 2001).

Oral eingenommenes Melatonin wird im gesamten Gastrointestinaltrakt absorbiert, wobei die größte Absorption im Rektum und Ileum und die geringste im Magen stattfindet (Tran et al., 2009). Melatonin kann darüber hinaus die Blut-Hirn-Schranke leicht überwinden (Johns, 2011; Yu et al., 2015). Die Melatoninabsorption wird dabei nicht vom P-Glykoprotein beeinflusst (Tran et al., 2009).

3.3.2 Funktion und Wirkung

Laut Tan (2003) lässt sich Melatonin aufgrund der Wirkung und Vorkommen nicht ausschließlich als Hormon beschreiben (Tan et al., 2003).

Hauptfunktion – Taktgeber

Die Hauptwirkung des Melatonins ist es, Informationen über den Wechsel von Tag und Nacht, empfangen vom SCN, in den restlichen Körper zu übertragen und so die Organisation von tages- und jahreszeitlich abhängigen Funktionen, wie Schlaf, Appetit und Stoffwechselprozesse zu regulieren (Arendt, 1995; Goldman, 2001; Hazlerigg und Wagner, 2006). Beispiele für die Anpassung von peripheren Funktionen lassen sich unter anderem in der Regulation der Glukosehomöostase finden. So steigt nach einer Entfernung der Zirbeldrüse die nächtliche Glukosekonzentration im Blut an (La Fleur et al. 2001).

Weitere Funktionen

Neben dieser Hauptwirkung als Taktgeber fungiert Melatonin ebenfalls als Antioxidans und als Fänger von freien Radikalen (Tan et al., 2002).

3.3.3 Melatonin im klinischen Gebrauch

Nach oraler Einnahme von Melatonin lässt sich dessen Konzentrationsanstieg im Plasma messen. Bei langsam freisetzenden Formulierungen liegen erhöhte Melatoninkonzentrationen für 5 bis 7 Stunden vor. Die Zeit des Peaks hängt dabei von dem Stand der Nahrungsaufnahme im Magen ab (Aldhous et al., 1985).

Melatonin als Arzneimittel

Melatonin fällt in Deutschland unter die Verschreibungspflicht und wird als verschreibungspflichtiges Medikament (Circadin®) seit 2007 vertrieben (Arzneimittelverschreibungsverordnung - AMVV, 2005). Eine Retardtablette Circadin® enthält 2 mg Melatonin und ist zugelassen in der Monotherapie für die kurzzeitige Behandlung der primären, durch schlechte Schlafqualität gekennzeichneten Insomnie bei Patienten ab 55 Jahren. Der Inhaber der Zulassung ist RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited (Circadin® Fachinformation, 2012).

Melatonin als Nahrungsergänzungsmittel (NEM)

Melatonin darf in Deutschland als NEM nur bis zu einer Dosierung von 0,5 mg pro Darreichungsform verkauft werden. Ab einer Dosierung von mehr als 0,5 mg gilt Melatonin als Arzneimittel und fällt unter die Verschreibungspflicht (VG Köln, 2014). In anderen Ländern, zum Beispiel Österreich oder

den USA, sieht die rechtliche Lage anders aus, so dass Melatonin auch in Dosierungen von mehr als 0,5 mg Melatonin pro Darreichungsform als Nicht-Arzneimittel verkehrsfähig sind.

Sicherheit der Einnahme von Melatonin

Präklinische als auch klinische Studien zeigten für retardiertes Melatonin ein gutes Sicherheitsprofil. In der Fachinformation von Circadin® sind weder „sehr häufige“ noch „häufige“ Nebenwirkungen aufgeführt. Erst ab der Kategorie „gelegentlich“, was einer Häufigkeit von $\geq 1/1\ 000$ bis $< 1/100$ entspricht, lassen sich in der Fachinformation Nebenwirkungen finden (Circadin® Fachinformation, 2012). Nach einer fünfmonatigen Einnahme von 2 mg Melatonin mit verzögerter Wirkstofffreisetzung, im Rahmen einer klinischen Studie an 36 Probanden, sind keine Nebenwirkungen aufgetreten. Die Autoren dieser Arbeit bewerteten die Einnahme von Melatonin als sicher (Garfinkel et al., 2011). Darüber hinaus konnten nach dem Absetzen von Melatonin keine Rebound-Effekte beobachtet werden (Luthringer et al., 2009; Lemoine et al., 2007).

Effekte einer Melatonineinnahme

Die Effekte durch eine Melatonineinnahme lassen sich durch zwei verschiedene Wirkungsweisen beschreiben: eine phasenverschiebende Wirkung und eine akute Wirkung.

Phasenverschiebende Wirkung:

Durch eine zeitlich gerichtete Einnahme von 0,5 bis 5 mg Melatonin am Morgen oder am Abend wird die endogene Melatoninausschüttung zeitlich verschoben, was aufgrund der taktgebenden Eigenschaft des Melatonins zu einer Phasenverschiebung des zirkadianen Rhythmus führt. Die Lage der Phase kann, je nach Einnahme Zeitpunkt, nach vorne oder nach hinten verschoben werden (Arendt et al., 1985; Arendt et al., 1984; Arendt und Skene, 2005). Dabei hat die phasenverschiebende und -anpassende Wirkung von Melatonin auf verschiedene Krankheitsbilder positive Effekte (Arendt et al., 1997). So findet eine Melatonintherapie Anwendung in der Behandlung der Jetlag-Symptomatik, Schlafstörungen wie das Schlafphasensyndrom oder auch bei Nachtschichtarbeitern zur besseren Anpassung an die wechselnden äußerlichen Bedingungen (Herxheimer und Petrie, 2002; Arendt und Skene, 2005; Kayumov et al., 2001).

Akute Wirkung:

Eine nicht zeitlich gerichtete Einnahme von Melatonin hat eine akut schlaffördernde und körpertemperatursenkende Wirkung (Arendt und Skene, 2005; Wright et al., 1986; Cagnacci et al., 1992). Daher wird Melatonin zur akuten Behandlung von Schlafstörungen therapeutisch eingesetzt (Circadin® Fachinformation, 2012).

3.4 Folgen eines gestörten zirkadianen Rhythmus

Nacht Stevens und Rea (2001) werden durch zirkadiane Störungen, etwa durch die Anwesenheit von Licht in der Nacht wie es bei Nachtschichtarbeitern der Fall ist, verschiedene pathologische Mechanismen ausgelöst, welche zu verschiedenen Krankheitsbildern führen können (Stevens und Rea, 2001). Zu diesen gehören: Nebenniereninsuffizienz, Schlafstörungen, nächtlicher Bluthochdruck, Depressionen, Krebs oder Asthma (Smolensky et al., 2016). Bezogen auf den Glukosestoffwechsel besteht ein fünffach erhöhtes Risiko für Nachtschichtarbeiter an Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken (Pietrojusti et al., 2010).

3.4.1 Bestimmung der Phasenlage des zirkadianen Rhythmus

Für die Bestimmung der Phasenlage des zirkadianen Rhythmus sind unter anderem Cortisol aus der Nebennierenrinde, Melatonin und die Körpertemperatur von Interesse (Hofstra und Weerd, 2008). So zeigten James et al. (2007) den zirkadianen Rhythmus von Melatonin (Mittelpunkt des Peaks) und Cortisol (angepasstes Maximum) während simulierten Nachtschichten unter gediminten Licht-Bedingungen (James et al., 2007). Die Rhythmen beider Hormone passten sich dabei in geeigneter Art und Weise an den Schlaf/Wach-Zyklus während simulierten Tag- und Nachtschichten an. In der folgenden Abbildung 3-6 sind die charakteristischen Tagesverläufe der Körpertemperatur, der Cortisol- und der Melatoninkonzentration dargestellt.

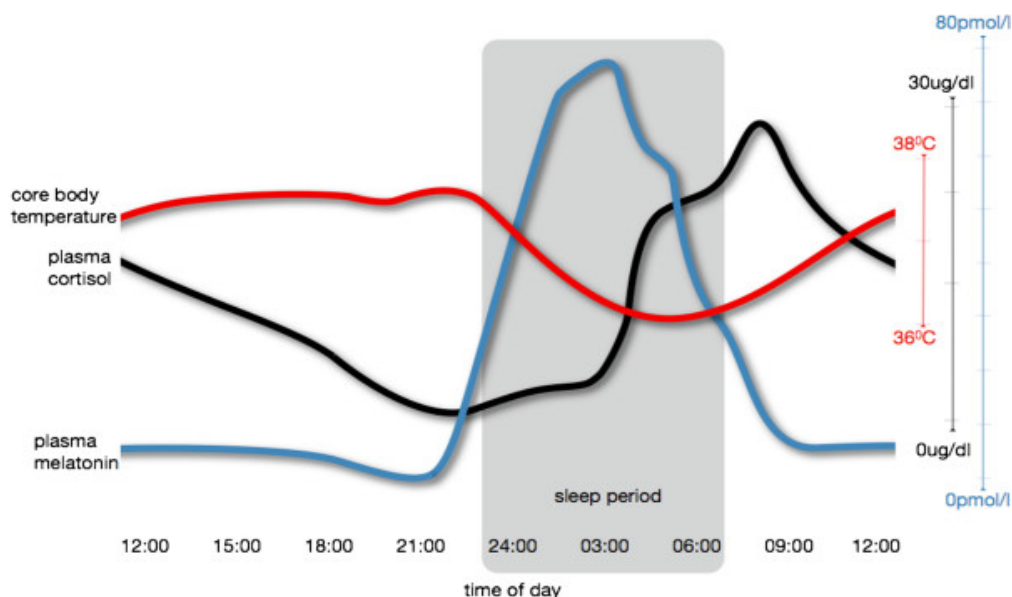


Abbildung 3-6: Die physiologisch gesunde, synchrone Beziehung zwischen der Körpertemperatur, Cortisol und Melatonin im Verlauf eines Tageszyklus. Der Verlauf der Körpertemperatur als auch die Ausschüttung von Cortisol und Melatonin weisen charakteristische zirkadiane Rhythmen auf. Damit sind diese drei Parameter dafür geeignet, die Phasenlage des zirkadianen Rhythmus zu bestimmen (Hickie et al., 2013).

Melatonin

Melatonin kann entweder im Blutplasma oder im Speichel gemessen werden, wobei die Konzentration in beiden Fällen etwa dreimal niedriger ist als im Blutserum gemessen (Voultsios et al., 1997). Die Messung des 24h-Profiles von Melatonin wird als robustester Marker der zirkadianen Phase angesehen (van Someren et al., 2007).

Wie unter 3.3. beschrieben, wird durch äußerlichen Lichteinfluss die Sekretion von Melatonin gehemmt. Laut Boivin und Czeisler (1998) sowie Zeitzer (2000) können bereits Lichtintensitäten in geschlossenen Räumen (etwa 100-180 Lux) zu Phasenverschiebungen des zirkadianen Rhythmus führen (Boivin und Czeisler, 1998; Zeitzer et al., 2000). Um verfälschte Ergebnisse durch den Einfluss von Licht zu vermeiden, sollten sich die Patienten bzw. Probanden für die Bestimmung der Melatoninwerte unter gediminten Licht-Bedingungen (<50 Lux) aufhalten. Aufgrund der Tatsache, dass die Melatoninausschüttung nicht von biochemischen und physiologischen Störfaktoren abhängig ist, kann unter diesen Bedingungen der endogene Beginn der Melatoninausschüttung unter gediminten Lichtbedingungen (*Dim light melatonin onset*, DLMO) bestimmt werden (Lewy et al., 1999). Aus diesen Melatoninwerten bzw. aus dem DLMO kann die Phasenlage des zirkadianen Rhythmus bestimmt werden, wobei der DLMO als genauester Parameter für die Bestimmung der Phasenlage gilt (Benloucif et al., 2008, Pandi-Perumal et al., 2006).

Cortisol

Das Hormon Cortisol wird in der in der *Zona fasciculata* der Nebennierenrinde gebildet und gehört zu den Glukokortikoiden. Cortisol hat Einfluss auf den Stoffwechsel, meistens insulinantagonistisch, auf das Immun- und inflammatorische System sowie auf einzelne Organe. Die Sekretion von Cortisol weist charakteristische tagesrhythmische Schwankungen auf. Am frühen Morgen sind die Cortisolkonzentrationen am höchsten. Danach sinkt die Konzentration, bis sie gegen Mitternacht ihren minimalen Wert erreicht und wieder ansteigt. Die endogene Ausschüttung von Cortisol ist, im Gegensatz zur Ausschüttung von Melatonin, nicht direkt abhängig von Licht bzw. Dunkelheit, sondern vom zirkadianen Rhythmus welcher vom taktgebenden SCN vorgeben wird. (Hickie et al., 2013; Mutschler et al., 2007).

3.4.2 Diabetes mellitus

Kernelement der vorliegenden Arbeit stellt die Untersuchung des Zusammenhanges zwischen einem gestörten Schlaf/Wach-Rhythmus durch Nachtschichtarbeit und das Auftreten von Diabetes mellitus Typ 2 bzw. eine protektive Behandlungsstrategie durch Melatonin dar.

Diabetes mellitus ist eine chronische Stoffwechselerkrankung mit dem Leitbild einer chronischen Hyperglykämie und gehört zu den am schnellsten zunehmenden Krankheiten weltweit (Kaiser und Oetjen, 2014; WHO/IDF consultation, 2006). So ist der Diabetes mellitus die häufigste und bedeutendste Stoffwechselerkrankung mit einer Prävalenz von etwa 5% für den Typ 2 Diabetes mellitus in Deutschland (Tamayo et al., 2016). Charakteristisch für einen Diabetes mellitus ist ein Insulinmangel, der durch verschiedene pathologische Mechanismen entstehen kann (Wieland et al., 2016).

3.4.2.1 Regulation der Konzentration von Glukose durch Insulin

Glukose wird hauptsächlich mit der Nahrung aufgenommen, kann aber auch durch bestimmte Stoffwechselprozesse (Glukoneogenese) vom Organismus selber synthetisiert werden. Die Glukosekonzentration wird bei gesunden Menschen im nüchternen Zustand durch verschiedene regulierende glukoseliefernde und glukoseverbrauchende Mechanismen bei 55-100 mg/dl konstant gehalten (Mutschler et al., 2007).

Eine entscheidende Rolle bei der Regulation der Konzentration von Glukose spielt das Insulin, ein Polypeptid, welches in den β -Zellen der Langerhans-Inseln des Pankreas gebildet wird. Eine Glukosekonzentration von >80 mg/dl stellt den ausschlaggebenden Reiz für die Freisetzung von Insulin dar. Insulin wirkt auf verschiedene Stoffwechselforgänge ein, die alle eine Senkung der Glukosekonzentration im Blut gemein haben. So fördert Insulin zum Beispiel die Aufnahme von Glukose in bestimmte Zellen und hemmt die Glukoneogenese (Barthel und Schmoll, 2003; Dugani und Klip, 2005; Mutschler et al., 2007).

In der folgenden Abbildung 3-7 ist die Regulation der Konzentration von Glukose im Blut schematisch und vereinfacht dargestellt.

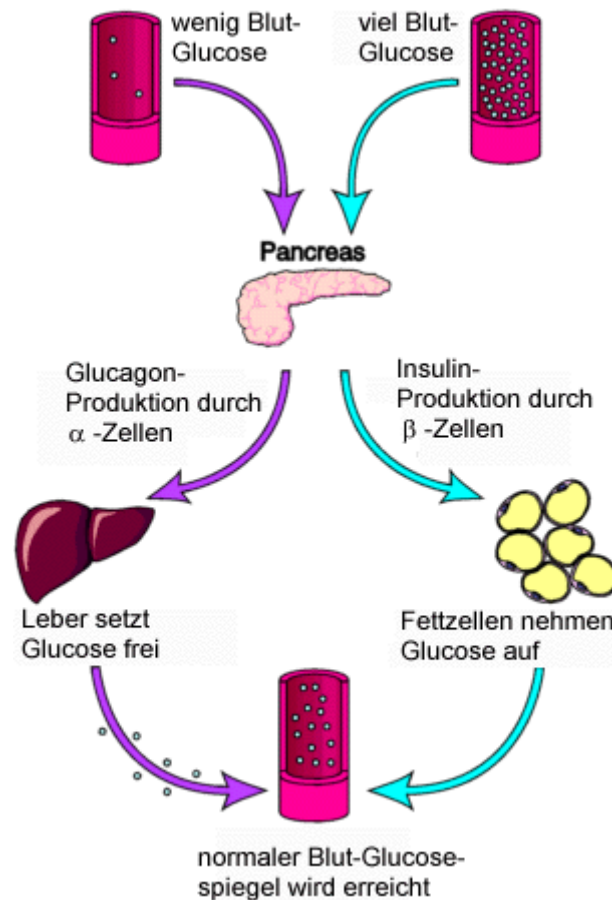


Abbildung 3-7: Schematische und vereinfachte Darstellung der Regulation von Glukose. In Abhängigkeit des Glukosekonzentration im Blut wird entweder Insulin, zur Reduzierung des Glukosespiegels, oder Glukagon, zur Erhöhung des Glukosespiegels, ausgeschüttet (Zentrale für Unterrichtsmedien im Internet e. V., o.D.).

3.4.2.2 Arten des Diabetes mellitus

Es lassen sich beim Diabetes mellitus grob zwei Typen, abhängig von dem Mechanismus der Entstehung des Insulinmangels, unterscheiden. Auf weitere Arten des Diabetes mellitus wird in dieser Arbeit nicht eingegangen.

Diabetes mellitus Typ 1

Diese Typ des Diabetes mellitus soll hier nur der Vollständigkeit halber erwähnt werden, findet aber im weiteren Verlauf der vorliegenden Arbeit keine Betrachtung. Bei dem Typ 1 Diabetes mellitus, der auch als juveniler Diabetes bekannt ist, liegt eine Autoimmunerkrankung zugrunde, welche zu einer vollständigen Zerstörung der β -Zellen in der Bauchspeicheldrüse führt. Somit kann kein Insulin mehr ausgeschüttet werden, so dass sich ein absoluter Insulinmangel entwickelt und Insulin therapeutisch substituiert werden muss (American Diabetes Association, 2004; Mutschler et al., 2007).

Diabetes mellitus Typ 2

Im Gegensatz zum Typ 1 Diabetes mellitus beruht beim Diabetes mellitus Typ 2 der Insulinmangel nicht auf einer autoimmunbedingten Zerstörung der β -Zellen im Pankreas, sondern auf einer sukzessiven Fehlsteuerung der insulinbedingten Regulierung der Glukosekonzentration. Dies wird hervorgerufen durch eine Mischung aus genetischer Disposition und ungünstigen Lebensumständen bzw. -wandel. Einer der entscheidenden Diabetes mellitus Typ 2 fördernden Lebenswandel ist die Kombination aus Überernährung und körperlicher Inaktivität. Die Entstehung eines Diabetes mellitus Typ 2 ist ein langwieriger Prozess, bei dem eine gewisse Zeit lang die Dysbalance des Glukose- und Lipidstoffwechsels durch gegenregulierende Mechanismen aufgefangen werden kann, bis sich schließlich der Diabetes manifestiert und diagnostiziert werden kann (American Diabetes Association, 2004; Mutschler et al., 2007).

Das andauernde Missverhältnis von aufgenommener und verbrauchter Energie führt, begünstigt durch eine genetische Disposition, zu Dyslipidämie, abdomineller Adipositas, mitochondrialer Dysfunktion, oxidativem Stress und Störungen der posttranslationalen Proteinmodifikation. Als Folge dessen werden Entzündungsprozesse, unter anderem im weißen Fettgewebe, ausgelöst und die Insulinsignalisierung gehemmt. Aus dieser Hemmung entwickelt sich eine Insulinresistenz und das Ansprechen der insulinempfindlichen Gewebe auf Insulin nimmt ab. Um den erhöhten Insulinbedarf unter den Bedingungen einer Insulinresistenz auszugleichen, entwickelt sich zunächst eine Hypertrophie und Hyperplasie der β -Zellen, die zu einer Hyperinsulinämie führen (Butler, 2003; Donath und Shoelson, 2011; Lumeng und Saltiel, 2011; Odegaard und Chawla, 2013; Rhodes, 2005).

Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes oder eingeschränkter Glukosetoleranz konnte schließlich eine Funktionsstörung der β -Zellen hinsichtlich der Insulinsekretion sowie eine Reduktion der β -Zellmasse nachgewiesen werden (Butler, 2003; Marchetti, 2012; Weir und Bonner-Weir, 2013). Durch diese Mechanismen wird die Regulation der Konzentration von Glukose auf allen insulinabhängigen Ebenen gehemmt. So kommt es zu einer chronischen Hyperglykämie und zum manifesten Diabetes mellitus Typ 2. Beim Diabetes mellitus Typ 2 liegt zusammengefasst ein relativer Insulinmangel vor, der sowohl auf einem Mangel an β -Zellen als auch auf einer Resistenz der Zielzellen gegenüber dem Insulin beruht (Kaiser und Oetjen, 2014; Mutschler et al., 2007).

3.4.2.3 *Insulininsensitivität/gestörte Glukosetoleranz – Vorstufen eines Diabetes mellitus Typ 2*

Auf dem Weg zur Manifestation eines Diabetes mellitus Typ 2 lassen sich verschiedene Vorstufen (prädiabetische Stoffwechselzustände) identifizieren und voneinander unterscheiden. Zur Beschreibung dieser Vorstufen dienen die Begriffe „Insulininsensitivität“ und „Glukosetoleranz“ (EXPERT COMMITTEE, 2003; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

Insulininsensitivität: Die Insulininsensitivität ist ein Maß für die Empfindlichkeit bzw. das Ansprechen von Insulinzielzellen auf Insulin. Ermitteln lässt sich diese als Quotient aus der Glukose- und Insulinkonzentration aus Versuchen mit der euglykämischen Klemmtechnik. Bei der euglykämischen Insulin-Klemmtechnik wird die Insulinplasmakonzentration mittels permanenter Infusion erhöht und konstant gehalten. Währenddessen wird die Plasmaglukosekonzentration durch eine variable Glukoseinfusion nach dem Negativ-Feedback-Prinzip ebenfalls konstant gehalten. Unter diesen Bedingungen entspricht die Glukoseinfusionsrate der Glukoseaufnahme und ist damit ein Maß für die Empfindlichkeit gegenüber exogenem Insulin (DeFronzo et al., 1979; Bonora et al., 2000).

Insulinresistenz: Die Insulinresistenz ist ein prädiabetischer Stoffwechselzustand bei dem aufgrund einer ineffizienten Insulinwirkung (verminderter Insulininsensitivität) ein Mehrbedarf an Insulin besteht, was zu hohen Insulinwerten trotz normaler oder erhöhter Blutzuckerkonzentration führt (Pschyrembel et al., 2002). Eine Insulinresistenz ist unmittelbar an der Pathogenese eines Diabetes mellitus Typ 2 beteiligt und wird mit einer essenziellen Hypertonie assoziiert (EXPERT COMMITTEE, 2003; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Je nach Ausmaß der Insulinresistenz ist der Glukosestoffwechsel unterschiedlich stark beeinträchtigt. So lassen sich bis zur Manifestation eines Diabetes mellitus Typ 2 verschiedene Vorstufen in der Störung des Glukosestoffwechsels definieren.

Eine Übersicht und eine Einteilung in diese Vorstufen sind in der folgenden Abbildung 3-8 und Tabelle 3-1 zu finden.

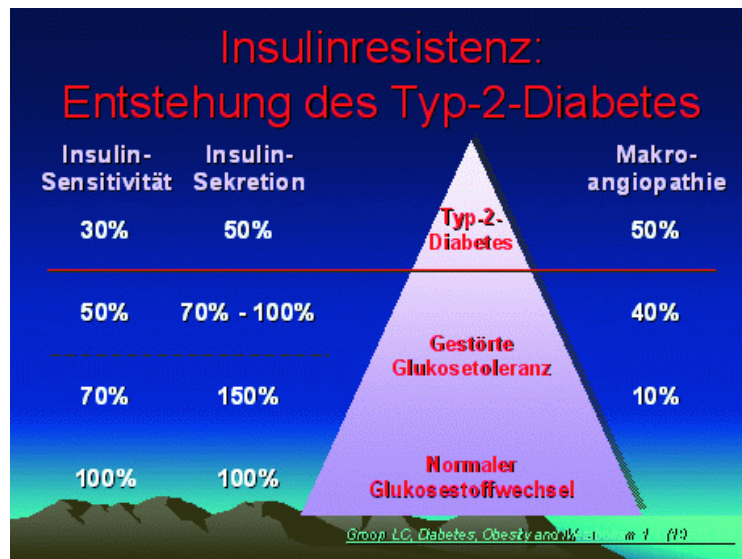


Abbildung 3-8: Die Entstehung einer gestörten Glukosetoleranz bis zum Diabetes mellitus Typ 2 nach der Insulinsensitivität In Abhängigkeit der Stärke der Beeinträchtigung der Insulinsensitivität wird dabei zwischen einem normalen Glukosestoffwechsel, einer gestörten Glukosetoleranz und einem manifesten Diabetes mellitus Typ 2 unterschieden (Schelkshorn, o.D.).

Die Tabelle 3-1 zeigt dabei die Grenzwerte der Glukosekonzentration für die Differenzierung zwischen den einzelnen Zuständen des Glukosestoffwechsels.

Tabelle 3-1: Venöse Konzentration von Plasmaglukose in mg/dl und mmol/l bei normaler Glukosetoleranz (NGT), abnormer Nüchternglukose (IFG), gestörter Glukosetoleranz (IGT) und Diabetes mellitus Typ 2, nüchtern und nach zwei Stunden während eines OGTTs (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

Zustand Glukosestoffwechsel	Venöse Plasmaglukose mg/dl oder mmol/l			
	Nüchtern		OGTT (2 Std. nach oraler Glucose)	
	mg/dl	mmol/l	mg/dl	mmol/l
NGT	<100	<5,6	<140	<7,8
IFG	100-125	5,6-6,9	-	-
IGT	<126	<7,0	140-199	7,8-11,0
Dm2	≥126	≥7,0	≥200	≥11,1

NGT Normale Glukosetoleranz
 IFG Erhöhte Nüchternglukosewerte
 IGT Gestörte Glukosetoleranz
 Dm2 Diabetes mellitus Typ 2
 OGTT Orale Glukosetoleranztest

Normale Glukosetoleranz: Ein Stoffwechselzustand normaler Glukosehomöostase mit einem Nüchternglukosewert von maximal 100 mg/dl. Die Insulinsensitivität ist nicht beeinträchtigt, so dass Glukose in einem gesunden Maße verstoffwechselt werden kann (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

Abnorme Nüchtern glukosewerte (*Impaired Fasting Glucose – IFG*): Ein prädiabetischer Stoffwechselzustand zwischen normaler Glukosehomöostase und Diabetes mellitus Typ 2. Die Grenzwerte sind in der Tabelle 4-1 zu finden. Erhöhte Nüchtern glukosewerte sind zunächst kein eigenes Krankheitsbild, sie stellen allerdings einen Risikofaktor für die Entwicklung von Diabetes mellitus Typ 2 dar (EXPERT COMMITTEE, 2003; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

Gestörte Glukosetoleranz (*Impaired Glucosetolerance – IGT*): Ein prädiabetischer Stoffwechselzustand zwischen normaler Glukosehomöostase und Diabetes mellitus, der oftmals mit normalen Nüchtern glukosewerten und HbA1c-Werten einhergeht. Eine gestörte Glukosetoleranz liegt vor, wenn der 2h-Wert eines oralen Glukosetoleranztestes erhöht ist. Die entsprechenden Grenzwerte sind in der Tabelle 4-1 zu finden. Zwar liegt dann noch kein Krankheitsbild vor, es besteht allerdings ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Diabetes mellitus Typ 2 und Herz-Kreislauf-Erkrankungen (EXPERT COMMITTEE, 2003; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014; Fuller et al., 1980).

Insulinresistenzsyndrom (*Metabolisches Syndrom*): Bei dem Insulinresistenzsyndrom handelt es sich um einen prädiabetischen Komplex aus bestimmten Manifestations- und Risikofaktoren für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2. Die Hauptmerkmale dieses Syndroms sind: abdominale Adipositas, Insulinresistenz, Hyperinsulinämie, gestörte Glukosetoleranz, Dyslipidämie und Hypertonie (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014; Rao, 2001).

Manifester Diabetes mellitus Typ 2: Bei einem manifesten Diabetes mellitus Typ 2 ist schließlich die Zerstörung der β -Zellen so weit fortgeschritten, dass ein relativer Insulinmangel vorliegt. Glukose kann nicht mehr in einem ausreichend hohem Maße metabolisiert werden, was zu einer chronischen Hyperglykämie führt (American Diabetes Association, 2004; Kaiser und Oetjen, 2014; Mutschler et al., 2007).

3.4.2.4 Diagnostik

Ein Diabetes mellitus Typ 2 lässt sich an Hand des Nüchtern glukosewertes diagnostizieren. Dabei erfüllt ein Nüchtern glukosewert von ≥ 126 mg/dl das Kriterium für die Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 2. Die Vorstadien eines Diabetes mellitus Typ 2 lassen sich allerdings nicht an Hand des Nüchtern glukosewertes zweifelsfrei diagnostizieren. Für eine differenziertere Diagnostik empfiehlt sich die Durchführung eines oralen Glukosetoleranztestes (OGTT) (Müller-Wieland et al., 2016; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

Oraler Glukosetoleranztest

Beim sogenannten OGTT wird dem Patient eine definierte Menge Glukose (75 g) in Form eines Glukosesirups verabreicht. Über einen Zeitraum von zwei Stunden werden alle 30 Minuten venöses Blut abgenommen und daraus Glukose und gegebenenfalls Insulin bestimmt. Der Test dient im Allgemeinen der Untersuchung des Glukosestoffwechsels. Der OGTT ist die von der WHO empfohlene Methode in der Diabetes mellitus Typ 2 Diagnostik. So lassen sich mittels des OGTTs ein Diabetes mellitus Typ 2 sowie deren Vorstadien diagnostizieren (Stern et al., 2002).

3.4.2.5 Glukosehomöostase Indices

Aus den im Rahmen des OGTTs bestimmten Glukose- und Insulinwerte können verschiedenen Indices berechnet werden, die Rückschlüsse auf die Insulinsensitivität bzw. –Resistenz zulassen. Dies stellt eine einfache und minimalinvasive, Methode dar, um für klinische oder epidemiologische Zwecke, den Zustand des Glukosestoffwechsels zu bestimmen. Die einzelnen Indices werden entweder aus Nüchternglukose und –Insulin berechnet oder aber aus Werten im Verlauf des OGTTs mit weiteren demographischen Daten (Gutch et al., 2015).

HOMA-Index

HOMA steht für *Homeostasis Model Assessment* und stellt ein robustes und weit verbreitetes klinisches, mathematisches Modell dar, um eine Insulinresistenz zu diagnostizieren und zu bewerten. Der Berechnung liegen Nüchterninsulin- und Glukosewerte zugrunde. Der HOMA-Index ermöglicht eine Differenzierung des Zustandes des Glukosestoffwechsels in vier Kategorien nach der Wahrscheinlichkeit einer vorliegenden Insulinresistenz oder eines manifesten Diabetes mellitus Typ 2 (Gutch et al., 2015; Matthews et al., 1985).

QUICKI-Index

QUICKI ist die Abkürzung für *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*. Wie der HOMA-Index, wird auch der QUICKI-Index aus den Nüchterninsulin- und -Glukosewerten berechnet und ist ein Maß für die Insulinsensitivität. Im Vergleich zum HOMA-Index, hat der QUICKI-Index bei übergewichtigen Patienten und Diabetikern eine höhere und bei normalgewichtigen Patienten eine geringere Genauigkeit (Gutch et al., 2015; Vaccaro et al., 2004; Katz et al., 2000).

Stumvoll-ISI

Im Gegensatz zum HOMA- und QUICKI-Index berücksichtigt der Stumvoll-ISI demographische Daten, wie den *Body Mass Index*. Des Weiteren basiert die Berechnung des Stumvoll-ISI auf funktionellen Insulin- und Glukosewerten, die im Laufe des OGTTs (nach 120 bzw. 90 Minuten) bestimmt werden, und nicht auf Nüchternwerten (Stumvoll et al., 2000).

HbA1c

Beim HbA1c handelt es sich um Glykohämoglobin, welches durch nichtenzymatische Glykierung von Hämoglobin als Folge von erhöhten Glukosekonzentrationen im Blut entsteht. Der Anteil des HbA1c am gesamten Hämoglobin wird in Prozent angegeben und gilt als wichtiger Parameter vor allem bei der Therapiekontrolle von Diabetes mellitus Typ 2 (Zielwert: <6,5%). Aufgrund der Lebensdauer von Erythrozyten von etwa 4 Monate, entspricht der HbA1c-Wert die Einstellung von Glukose für diesen Zeitraum (Müller-Wieland et al., 2016; Mutschler et al., 2013).

3.4.2.6 Diabetes mellitus Typ 2 und der zirkadiane Rhythmus

In der vorliegenden Arbeit geht es um den Zusammenhang eines gestörten zirkadianen Rhythmus und das Risiko an Diabetes mellitus Typ 2 mit speziellem Blick auf den Einfluss von Melatonin auf die Stoffwechselregulation von Glukose.

Eine elementare Rolle in der Regulation der Glukosekonzentration und in der Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 kommt wie bereits beschrieben dem Insulin zu. Daher ist im Rahmen dieser Arbeit ein besonderes Interesse, ob die Sekretion von Insulin einem zirkadianen Rhythmus unterliegt und ob sich eine Störung im zirkadianen Rhythmus auf die Sekretion von Insulin auswirkt. Wie für viele physiologische Prozesse konnte gezeigt werden, dass die basale Insulinsekretion, im Gegensatz zur durch Glukoseaufnahme induzierten, einem zirkadianen Rhythmus unterliegt. So liegt zwischen Mitternacht und 06:00 morgens ein Tiefpunkt in der basalen Insulinsekretion vor und zwischen der Mittagszeit bis 18:00 abends liegt ein Peak in der Insulinsekretion vor (Boden et al., 1996).

Der Einfluss eines gestörten zirkadianen Rhythmus

Darüber hinaus konnte in Studien im Tiermodell gezeigt werden, dass eine Störung des natürlichen zirkadianen Rhythmus der Insulinsekretion zu einer Störung in der Rhythmik von Insulin empfindlichen Geweben führt, was die Tiere für Insulinresistenz und Übergewicht prädisponierte (Shi et al., 2013). In klinischen Studien mit Nachtschichtarbeitern konnten Morris et al. (2016) zeigen, dass zirkadiane Störungen die Glukosetoleranz reduzieren (Morris et al., 2016).

Darüber hinaus konnte bereits gezeigt werden, dass Nachtschichtarbeiter ein bis zu fünffach erhöhtes Risiko haben, an Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken (Pietrojusti et al., 2010). Damit im Einklang ist die Beobachtung, dass Schlafmangel ein Risikofaktor für Übergewicht, Insulinresistenz und Diabetes mellitus Typ 2 darstellt (Cappuccio et al., 2008; Buxton et al., 2010; Yaggi et al., 2006).

Der Einfluss von Melatonin

Die Tatsache, dass Melatoninrezeptoren unter anderem in β -Zellen des Pankreas zu finden sind, spricht dafür, dass Melatonin einen Einfluss auf die Regulation der Konzentration von Blutzucker haben kann (Mulder et al., 2009). Nach Boden et al. (1996) verhält sich die Melatoninplasmakonzentration genau umgekehrt zur Insulinsekretion (Boden et al., 1996). Bei einer hohen Insulinsekretion liegen demnach niedrige Melatoninkonzentrationen vor und umgekehrt. Ferner haben Garfinkel et al. (2011) in einer klinischen Studie an Patienten mit Schlafstörungen und Diabetes den Effekt einer Therapie von 2 mg Melatonin mit verzögerter Freisetzung untersucht (Garfinkel et al., 2011). Sie konnten dabei zeigen, dass der HbA1c-Wert nach einer fünfmonatigen Therapie signifikant abnahm. Eine geringere Melatoninsekretion ist darüber hinaus unabhängig mit einem höheren Risiko an Typ 2 Diabetes mellitus zu erkranken verbunden. Dies sind die Ergebnisse einer Fall-Kontroll-Studie mit etwa 120 000 Teilnehmern (McMullan et al., 2013).

3.4.2.7 Folgekrankheiten eines Diabetes mellitus Typ 2

Zu den Langzeitkomplikationen eines Diabetes mellitus Typ 2 gehören verschiedene mikro- und makrovaskuläre Folgekrankheiten wie: Retinopathie, Nephropathie, periphere Neuropathie sowie kardiovaskuläre Komplikationen (Alberti und Zimmet, 1998; Stratton et al., 2000). Menschen, die an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt sind, haben ein bis zu dreifach erhöhtes Risiko für arteriosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankungen mit Hypertonie (EXPERT COMMITTEE, 2003; The Emerging Risk Factors Collaboration, 2010).

3.4.2.7.1 Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Herz-Kreislauf-Erkrankungen, oder auch kardiovaskuläre Erkrankungen, sind nicht einheitlich definiert. Allgemein werden darunter sämtliche Erkrankungen des Herzens sowie des Blutkreislaufes verstanden. Für die Diagnostik von Herz-Kreislauf-Erkrankungen stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung (Mutschler et al., 2007). Eine Möglichkeit ist die Durchführung einer ambulanten 24h-Blutdruckmessung (ABPM).

Ambulatorische 24h-Blutdruckmessung (ABPM)

Die ABPM ermöglicht mittels spezieller Geräte eine engmaschige Messung des Blutdruckes in regelmäßigen Abständen über 24 Stunden unter Alltagsbedingungen. Durch diese Art der Messung ergibt sich ein genaueres Bild vom Blutdruck, als bei einer Einzelmessung. Des Weiteren lassen sich aus dieser Messung weitere, prognostisch bedeutende Parameter ermitteln. Aufgrund des nicht unerheblichen Aufwandes ist diese Untersuchung für die Praxis allerdings weniger relevant (Ben-Dov et al., 2007; Dolan et al., 2005; Mengden et al., 2016).

Zirkadiane Rhythmik des Blutdruckes

Sowohl der systolische, als auch der diastolische Blutdruck zeigen bei gesunden Menschen ein zirkadianes Muster, welches durch einen nächtlichen Abfall charakterisiert ist. Der Blutdruck durchläuft dabei ein Minimum bei etwa 03:00 und ein Maximum am Vormittag (Millar-Craig et al., 1978). Das Abfallen des nächtlichen Blutdruckes wird als *dipping* bezeichnet (Verdecchia et al., 1994). Unter pathologischen Bedingungen, kann der zirkadianen Rhythmus des Blutdruckes von diesem Muster abweichen (Hermida et al., 2007).

Dipper Status

Je nach Ausmaß des prozentualen Abweichens des nächtlichen zum täglichen Blutdruck, lassen sich die Patienten nach Dipper Status einteilen, welche jeweils mit unterschiedlich hohen Risiken für Folgekrankheiten assoziiert sind (Fagard, 2009; Ben-Dov et al., 2007). In der folgenden Tabelle 3-2 ist die Einteilung nach Dipper Status nach dem prozentualen Ausmaß des nächtlichen Blutdruckabfalles zu finden.

Tabelle 3-2: Einteilung des Dipper Status nach dem prozentualen nächtlichen Abfall des systolischen Blutdruckes (Ben-Dov et al., 2007).

Dipper Status	Nächtlicher Abfall des systolischen Blutdruckes (%)
Dipper	10 – 20%
Non-Dipper	0 – 10%
Extreme-Dipper	>20%
Reverse-Dipper	<0%

Der Reverse-Dipper ist dabei mit der schlechtesten Prognose für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert (Fagard, 2009). Non-Dipper Patienten haben ein etwa 11-fach erhöhtes Risiko an kardiovaskulären Krankheiten zu erkranken im Vergleich zu normotonen Personen und ein etwa dreifach höheres Risiko als Dipper (Verdecchia et al., 1994). Beim Extreme-Dipper gibt es keine eindeutige Prognose des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse. Ein protektiver Effekt des extremen nächtlichen

Blutdruckabfalls besteht in dieser Gruppe nur bei Patienten, die antihypertensiv behandelt werden. Nicht antihypertensiv behandelte Patienten dieser Gruppen haben ebenfalls ein erhöhtes Risiko an kardiovaskulären Krankheiten zu erkranken (Salles et al., 2016).

Gefäßfunktion

Die Beurteilung von Gefäßfunktionen ermöglicht die Abschätzung von Schäden der Endorgane im arteriellen System bei Patienten mit Hypertonie (Weber et al., 2008). Daher wird die Messung von Parametern der Gefäßsteifigkeit (arterielle Steifigkeit und Pulswellengeschwindigkeit) mittlerweile von der Deutschen Hochdruckliga sowie von der Deutschen Kardiologischen Gesellschaft zum Management der arteriellen Hypertonie empfohlen (DGK/DHL, 2014).

Als Parameter für die Gefäßfunktion werden im Folgenden im Rahmen einer ambulatorischen 24h-Blutdruckmessung die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) sowie der arterielle Gefäßsteifigkeitsindex (ASI) im Folgenden beschrieben.

Pulswellengeschwindigkeit (PWV): Bei der PWV handelt es sich um die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Pulswelle, welche invers mit der Dehnbarkeit der Arterien zusammenhängt (Weber et al., 2008). Die PWV dient als Maß für das kardiovaskuläre Risiko bei Hypertonie-Patienten. So ist eine PWV von über 13 m/s ein starker Prädiktor für eine kardiovaskuläre Sterblichkeit (Blacher et al., 1999). Darüber hinaus stellt die PWV einen unabhängigen Prädiktor für die Sterblichkeit von Diabetes mellitus Typ 2 Patienten dar (Cruickshank, 2002).

Arterieller Gefäßsteifigkeitsindex (ASI): Der ASI ist ein Maß für die Elastizität arterieller Gefäße. Der ASI kann mit entsprechenden Geräten ambulant, nichtinvasiv gemessen werden (Li et al., 2006). Ein erhöhter ASI steht in einem Zusammenhang mit einer Schädigung der Endorgane bei Hypertonie-Patienten sowie einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität (Leoncini et al., 2006; Dolan et al., 2006).

Herz-Kreislauf-Ereignisse und der zirkadiane Rhythmus

Wie bei einem Diabetes mellitus Typ 2 bestehen zwischen Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Störungen im Zirkadianen Rhythmus bzw. Melatonin ein mutmaßlicher Zusammenhang.

Einfluss eines gestörten zirkadianen Rhythmus

Diesen Zusammenhang konnten Penev et al. (1998) im Tiermodell darstellen (Penev et al., 1998). So wurde die Lebensdauer von Tieren, die aufgrund kardiovaskulärer Erkrankungen bereits eine

erhöhte Sterblichkeit haben, durch die Störung des normalen zirkadianen Rhythmus weiter verkürzt. Eine andere Arbeitsgruppe konnte durch eine Genveränderung eine Störung der Regulation des zirkadianen Rhythmus in Hamstern erzeugen, wodurch bei diesen vermehrt kardiovaskuläre und renale Erkrankungen aufgetreten sind (Martino et al., 2008).

Die Beobachtungen aus Tiermodellen konnten von einigen Arbeitsgruppen in klinischen Studien bestätigt werden. Zum Beispiel deckten Ha und Park 2005 in einer Studie an rund 360 männlichen und weiblichen Schichtarbeitern einen Zusammenhang zwischen der Dauer von Schichtarbeit und dem Auftreten von metabolischen Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen auf (Ha und Park, 2005).

Zusammenhang von kardiovaskulären Erkrankungen und Melatonin

Nach Brugger et al. (1995) ist die nächtliche Serumkonzentration von Melatonin bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit signifikant niedriger als bei gesunden Probanden (Brugger et al., 1995). In einer randomisierten Doppelblindstudie an 16 Probanden konnte durch eine dreiwöchige Einnahme von täglich 2,5 mg Melatonin bei Patienten mit Hypertonie der nächtliche Blutdruck signifikant gesenkt werden (Scheer et al. 2004). Darüber hinaus wird Melatonin ein protektiver Effekt gegenüber kardiovaskulären Erkrankungen aufgrund seiner antioxidativen Eigenschaft und seiner Funktion als freier Radikalfänger zugeschrieben (Tengattini et al., 2008).

3.5 EuRhythDia Projekt

Die Grundlage der vorliegenden Arbeit ist das EuRhythDia Projekt. Bei dem EuRhythDia Projekt handelt es sich um ein von der Europäischen Union gefördertes, internationales Forschungsprojekt. In dessen Rahmen wurden europaweit verschiedene Studien durchgeführt. EuRhythDia steht dabei für „Europäische Forschung der zirkadianen Rhythmen und Diabetes“.

3.5.1 Klinische Studie

Der vollständige Name der durchgeführten klinischen Studie lautete: „Multizentrische, randomisierte, doppel-blind, Placebo kontrollierte Studie von 2 mg Melatonin zur Anpassung der zirkadianen Phase und zur Verbesserung der Stoffwechseleinstellung bei Nachtschichtarbeitern“. Die Studie unterlag dem deutschen Arzneimittelgesetz (AMG) und wurde in den drei Studienzentren Aachen, Rom und Hamburg durchgeführt. Insgesamt sollten 144 Nachtschichtarbeiter als Probanden an dieser Studie teilnehmen.

Behandlungsgruppe

In dieser Arbeit wurde nur die in Hamburg unter der Leitung von Prof. Böger am Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf untersuchte intensive phänotypisierte Kohorte an 24 Nachtschichtarbeitern betrachtet. Daher wird im folgenden Teil der Arbeit nur auf diese Subgruppe in Hamburg eingegangen.

Vergleichsgruppe

Neben den 24 Nachtschichtarbeitern gab es eine Gruppe von 12 Nicht-Nachtschichtarbeiter, die einen verkürzten Studienplan durchliefen und keine Behandlung erhielten. Sie diente lediglich dem Zweck einer Vergleichsgruppe zu der Behandlungsgruppe an Nachtschichtarbeitern.

Ziel der klinischen Studie

Mit der Studie sollte als Hauptziel die Wirksamkeit einer 12-wöchigen Einnahme von 2 mg Melatonin zur Verbesserung der Stoffwechseleinstellung sowie der Herz-Kreislauf-Funktion bei Nachtschichtarbeitern untersucht werden.

3.6 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Ziel dieser Arbeit war es, zu untersuchen, ob es durch eine zeitlich gerichtete Einnahme von einmal täglich 2 mg Melatonin gelingt, dass sich Nachtschichtarbeiter physiologisch besser auf das nächtliche Arbeiten und damit auf eine chronische Störung des zirkadianen Rhythmus anpassen können. Es sollte dabei überprüft werden, ob bei Nachtschichtarbeitern durch eine verbesserte physiologische Anpassung an wechselnde äußere Bedingungen, das Risiko an Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken, trotz Nachtschichtarbeit, reduziert werden kann.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die folgenden Fragestellungen bearbeitet:

- Hat eine 12-wöchige Melatonineinnahme in einer ausgewählten Studienpopulation an Nachtschichtarbeitern einen positiven Effekt auf die Stoffwechselregulation von Glukose und auf Herz-Kreislauf-Funktionen im Verhältnis zu einer vergleichbaren, mit einem Placebo behandelten Studienpopulation an Nachtschichtarbeitern?
- Hat eine 12-wöchige Melatonineinnahme in einer ausgewählten Studienpopulation an Nachtschichtarbeitern einen positiven Effekt auf die Phasenlage mit dem Ziel eine zirkadiane Störung aufzuheben und die Schlafqualität im Verhältnis zu einer vergleichbaren, mit einem Placebo behandelten Studienpopulation an Nachtschichtarbeitern?
- Ist eine 12-wöchige Melatonineinnahme mit dem Ziel einer Verbesserung der Stoffwechselregulation zur Risikominimierung an Folgekrankheiten zu erkranken als sicher einzustufen und mit einem positiven Nutzen/Risiko-Verhältnis verbunden?
- Gibt es physiologische Unterschiede zwischen Nachtschichtarbeiter und Nicht-Nachtschichtarbeitern, die auf ein höheres Risiko von Nachtschichtarbeitern an Diabetes mellitus Typ 2 und Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu erkranken schließen lassen?

Sollte Melatonin einen Effekt auf die Stoffwechseleinstellung bei Nachtschichtarbeitern haben, könnte möglicherweise durch die Einnahme von Melatonin das gesundheitliche Risiko für Nachtschichtarbeiter trotz Nachtschichtarbeit verbessert werden. Damit wäre ein potentielles Mittel zur Prävention gegen und ggf. auch zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 bei Nachtschichtarbeitern gefunden.

4 Material und Methoden

4.1 Klinische Studie

4.1.1 Regulatorische Aspekte

Die klinische Prüfung wurde in Übereinstimmung mit den geltenden internationalen und nationalen rechtlichen Anforderungen für klinische Prüfungen durchgeführt.

EudraCT Nummer: EudraCT (European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials) ist ein Register für klinische Prüfungen in der Europäischen Union. Bevor für eine klinische Prüfung mit einem Humanarzneimittel in der Europäischen Union der Antrag auf Genehmigung gestellt werden darf, muss sie in dieses Register, unter der Vergabe der EudraCT Nummer, eingetragen werden. Von der EMA (European Medicines Agency) wurde für diese klinische Studie die folgende EudraCT Nummer vergeben: 2012-005254-30.

Genehmigung/Meldungen: Gemäß GCP-V §7, Absatz 2, Ziffer 2 wurde der Antrag auf zustimmende Bewertung bei der federführenden Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg sowie der Antrag auf Genehmigung beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) gestellt. Unter der vergebenen Bearbeitungsnummer PVN4419 wurde am 19.06.2013 durch die Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg die zustimmende Bewertung erteilt. Die Genehmigung der klinischen Prüfung wurde durch das BfArM unter der Vorlagen-Nummer 4039487 am 27.12.2013 erteilt. Der Start der klinischen Prüfung wurde am 15.01.2015 nach § 67 Abs. 1 und 3 AMG und § 12 Abs. 1-3 GCP-V bei der zuständigen Behörde (Behörde für Gesundheit und Verbraucherschutz der Hansestadt Hamburg) angezeigt (Arzneimittelgesetz - AMG, 2017).

Prüfplan/Änderungen am Prüfplan: Während der gesamten Studiendurchführung war der Prüfplan in der Version 5.0 vom 18.09.2014 gültig.

Probandenversicherung: Gemäß § 40 AMG wurde für die Studienteilnehmer zu dessen Schutz eine Probandenversicherung bei der Allianz Versicherungs-Aktiengesellschaft abgeschlossen (Versicherungsscheinnummer: AS-9100160814) (Arzneimittelgesetz - AMG, 2017).

Beendigung der klinischen Studie/Abmeldung: Nach dem alle Studienzentren geschlossen wurden, wurde die klinische Prüfung am 29.03.2017 beim BfArM, bei der Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg, bei der Behörde für Gesundheit und Verbraucherschutz der Hansestadt Hamburg als auch bei der Landeshauptstadt Düsseldorf (für das Studienzentrum Aachen) abgemeldet.

Prüfstelle: Die klinische Prüfung wurde in der CTC North GmbH & Co. KG durchgeführt.

Qualitätssicherung: Alle an der Durchführung der klinischen Prüfung beteiligten Mitarbeiter wurden vor Studienbeginn über den Prüfplan und die einzelnen Arbeitsabläufe aufgeklärt und geschult. Darüber hinaus verfügte jeder Mitarbeiter über ein GCP-Zertifikat. Am Studienzentrum wurden laufend Standard Operating Procedures (SOPs) geführt, die eine einheitliche Durchführung aller Arbeitsabläufe gewährleisteten.

Die Analysen im lokalen Zentrallabor wurden vom Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf durchgeführt. Das Zentrallabor wurde von der Deutsche Akkreditierungsstelle GmbH (DAKKS) akkreditiert. Die einzelnen Untersuchungen wurden in regelmäßigen Ringversuchen validiert. Über jede Validierung lag für jede Untersuchung über den gesamten Studienzeitraum ein gültiges Zertifikat vor.

Datenmanagement: Die Eintragungen der Studiendaten in die Patientenordner wurden unmittelbar nach der Untersuchung von der durchführenden Person vorgenommen. Durch die Abfrage des jeweiligen Mitarbeiter-Kürzels ließ sich der entsprechende Mitarbeiter identifizieren. Die Übertragung der Daten aus den Patientenordnern in die Papier-Prüfbögen (Case Report Form, CRF) wurde nach der Beendigung einer Visite durchgeführt und ebenfalls durch den Mitarbeiter signiert. Die CRFs wurden dem Sponsor (Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie – Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf) übergeben und digitalisiert.

Monitoring: Die Durchführung der klinischen Prüfung wurde über den gesamten Zeitraum von einem Monitor, der nicht an der Studiendurchführung beteiligt war, überwacht. Im Rahmen der regelmäßigen Monitoring-Besuche wurden gemäß des Monitoring-Planes die Einwilligungserklärung, die Ein- und Ausschlusskriterien, der Investigator Site File (ISF), die Medikamenten-Dokumentation, die CRFs und die Ergebnisse des primären Endpunktes überprüft.

4.1.2 Studiendesign

Im Folgenden werden, wie in der Einleitung beschrieben, die 24 Nachtschichtarbeiter sowie die 12 Nicht-Nachtschichtarbeiter der EuRhythDia-Studie betrachtet, die am Studienzentrum in Hamburg untersucht wurden.

4.1.2.1 Studienteilnehmer

Für die Studienteilnehmer der Behandlungs- und der Vergleichsgruppe galten gemäß der Prüfpläne bestimmte Ein- und Ausschlusskriterien. Ein Studienteilnehmer war demnach geeignet an der Studie teilzunehmen, wenn auf ihn alle Einschlusskriterien jedoch keines der Ausschlusskriterien zuträfen.

Behandlungsgruppe – Nachtschichtarbeiter (N=24)

Einschlusskriterien:

- Fähigkeit die Probandenaufklärung und Einwilligung zu verstehen und persönlich zu unterzeichnen,
 - Männer und Frauen über 18 Jahre zum Zeitpunkt der Einwilligung,
 - Schichtarbeiter, die regelmäßige Nachtschichten ableisten, d.h. mindestens vier Nächte pro Monat während der Studienperiode, die Teilnehmer müssen während der letzten sechs Monate vor Beginn der Studie regelmäßige Nachtschichten abgeleistet haben
- und
- Der Teilnehmer ist kooperativ und verfügbar für die Gesamtdauer der Studie.

Ausschlusskriterien:

- Schwangerschaft oder Stillen,
- Aktuelle oder in der Krankengeschichte körperliche oder psychische Erkrankungen, die es unwahrscheinlich machen, dass der Teilnehmer die Studie zu Ende führen kann oder die ein nicht vertretbares Risiko für den Teilnehmer durch die Studienteilnahme bedeuten,
- Bekannte Autoimmunerkrankungen,
- Bekannte oder vermutete Unverträglichkeit oder Überempfindlichkeit gegen die Studienmedikation, nahe Verwandte Substanzen oder sonstige Bestandteile der Studienmedikation,
- Klinische oder laborchemische Hinweise auf Leberfunktionsstörungen oder erhöhte Leberenzyme,
- Hinweis auf das Vorliegen einer erblichen Galaktose-Intoleranz, Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose Malabsorption,
- Einnahme von Melatonin, Fluvoxamin, Cimetidin, Chinolonen, Carbamazepin, Rifampicin, 5- oder 8-Methoxypsoralen innerhalb von vier Wochen vor Einschluss in die Studie,

- Langstreckenflüge über mehr als drei Zeitzonen innerhalb von vier Wochen vor Einschluss in die Studie,
 - Teilnehmer, die mehr als 750 mg Koffein pro Tag konsumieren,
 - Blutspende oder Spende von Blutprodukten (z.B. 450 ml oder mehr Plasma oder Blutplättchen) innerhalb von 60 Tagen vor Einschluss in die Studie,
 - Unfähigkeit oder Schwierigkeiten, die Studienmedikation zu schlucken
- und
- Teilnahme an einer klinischen Arzneimittelprüfung innerhalb von vier Wochen vor Einschluss in die Studie.

Vergleichsgruppe – Nicht-Nachtschichtarbeiter (N=12)

Da die Nicht-Nachtschichtarbeiter keine Nachtschichten absolvierten und auch keine Prüfmedikation einnehmen mussten, galten für die Gruppe an Probanden andere, vereinfachte Ein- und Ausschlusskriterien.

Einschlusskriterien:

- Fähigkeit die Probandenaufklärung und Einwilligung zu verstehen und persönlich zu unterzeichnen,
 - Männer und Frauen über 18 Jahre zum Zeitpunkt der Einwilligung
- und
- Der Teilnehmer ist kooperativ und verfügbar für die Gesamtdauer der Studie.

Ausschlusskriterien:

- Schwangerschaft oder Stillen,
 - Schwere Erkrankung (körperlich oder psychisch), die die Teilnahme behindern würde,
 - Übermäßiger Koffeinkonsum (mehr als 7-8 Tassen (150 ml) Kaffee pro Tag),
 - Langstreckenflug über mehr als drei Zeitzonen innerhalb von vier Wochen vor Beginn der Studie,
 - Einnahme von Melatonin oder melatoninhaltigen Präparaten innerhalb von vier Wochen vor Studienbeginn
- und
- Spende von Vollblut oder Blutanteilen wie z.B. Blutplättchen innerhalb von 60 Tagen vor Studienbeginn.

Rekrutierung

Potentiell interessierte Studienteilnehmer wurden über verschiedene Wege rekrutiert. Die 24 Nachtschichtarbeiter wurden zum einen über die Verteilung des Studien-Flyers an Nachtschichtarbeiter in Krankenhäuser, in erster Linie das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE), in Polizeiwachen, in Feuerwehrwachen und in anderen Unternehmen mit Nachtarbeit angesprochen. Andere Maßnahmen waren Aufrufe in Newslettern (UKE-intern und CTC North-intern), Stellenangebote auf Onlineportalen (Stellenwerk.de und eBay-Kleinanzeigen) sowie Vorträge und Besuche von Prof. Böger in verschiedenen Institutionen und Unternehmen. Die 12 Nicht-Nachtschichtarbeiter wurden über den CTC North internen Newsletter rekrutiert.

Unabhängig vom Weg der Rekrutierung, wurden interessierte Nachtschichtarbeiter und Nicht-Nachtschichtarbeiter gebeten, mit dem CTC North Kontakt aufzunehmen. Dort wurden sie telefonisch über die Studie informiert und es wurde ein Telefonfragebogen aufgenommen. Anhand dieses Telefonfragebogens wurde von den Prüfarzten überprüft, ob der Nachtschichtarbeiter bzw. der Nicht-Nachtschichtarbeiter potentiell geeignet war, an der Studie teilzunehmen. Potentielle Probanden wurden schließlich zu einer Voruntersuchung eingeladen.

4.1.2.2 Ablaufplan der Studie

Für die 24 Nachtschichtarbeiter verlief die Studie in zwei unterschiedlichen Phasen (der Interventions- und der Wash-Out-Phase) und beinhaltete insgesamt drei Visiten nach der Voruntersuchung.

- **Voruntersuchung**

Während der Voruntersuchung wurden die Probanden über den Verlauf der Studie sowie über mögliche Risiken aufgeklärt. Bei Probanden, die ihr Einverständnis gaben an der Studie teilzunehmen, wurde an Hand der Ein- und Ausschlusskriterien die Eignung zur Teilnahme an der entsprechenden Studie überprüft. Schließlich wurden die geeigneten Studienteilnehmer zur 1. Visite eingeladen.

- **Visite 1**

Interventionsphase



Nach vollständiger Beendigung der 1. Visite folgte die so genannte Interventionsphase, in der für einen Zeitraum von 12 Wochen die Intervention durchgeführt wurde. Die Probanden der Behandlungsgruppe gingen in dieser Zeit ihrem Alltag nach und nahmen die Prüfmedikation tageszeitlich gezielt ein.

- **Visite 2**

Nach der vollständigen Beendigung der Interventionsphase, fand die 2. Visite statt. Bei der 2. Visite wurde der Effekt der 12-wöchigen Melatonineinnahme überprüft. Wichtig dabei war, dass alle 24 Nachtschichtarbeiter nach der Interventionsphase diese Visite absolvierten. Sollten Studienteilnehmer die Studie vorzeitig beendet haben, wurden diese vollständig ersetzt.

Wash-Out-Phase



Es folgten 12 Wochen Wash-Out-Phase, in der keine Intervention durchgeführt wurde. Die Probanden gingen in dieser Zeit ihrem Alltag nach, ohne die Prüfmedikation einzunehmen.

- **Visite 3**

Nach Beendigung der Auswaschphase fand die 3. und abschließende Visite statt. Bei der 3. Visite wurde überprüft, ob der Effekt, der bei der 2. Visite möglicherweise beobachtet wurde, wieder umkehrbar ist. Die Studie galt nach der 3. Visite für den Studienteilnehmer als beendet. Bei der 3. Visite gab es eine Quote für vorzeitige Studienabbrecher von 25%. Das heißt, 25% der Studienteilnehmer konnten nach der 2. Visite die Studie abbrechen und mussten nicht ersetzt werden. Wenn mehr als 25% der Probanden die Studie vorzeitig zwischen der 2. und der 3. Visite abgebrochen hätten, hätten diese Probanden vollständig durch neue Probanden ersetzt werden müssen.

Terminierung der Visiten: Jede Visite fand innerhalb von 7 Tagen, nachdem die Nachtschichtarbeiter eine Nachtschicht hatten, statt. Die Termine für die Nicht-Nachtschichtarbeiter konnten hingegen frei gewählt werden.

Randomisierung und Verblindung: Am Studienzentrum erhielten die Probanden zur Voruntersuchung zunächst eine dreistellige Nummer. Bei der Randomisierung während der 1. Visite wurde dem Probanden die nächste freie Randomisierungsnummer zugeordnet. Zusätzlich wurde eine Randomisierungsliste erstellt mit den vierstelligen Randomisierungsnummern für beide Behandlungsarme der Behandlungsgruppe. Anhand dieser Liste wurde von der Apotheke die Prüfmedikation (Melatonin oder Placebo) entsprechend abgefüllt. Da dem Studienzentrum nicht die Randomisierungsliste mit der Prüfmedikation vorlag, ist die Studie damit doppelt verblindet gewesen.

Ablaufdiagramm: Das folgende Ablaufdiagramm zeigt schematisch den zeitlichen Verlauf der klinischen Studie für die Studienteilnehmer der Behandlungsgruppe.

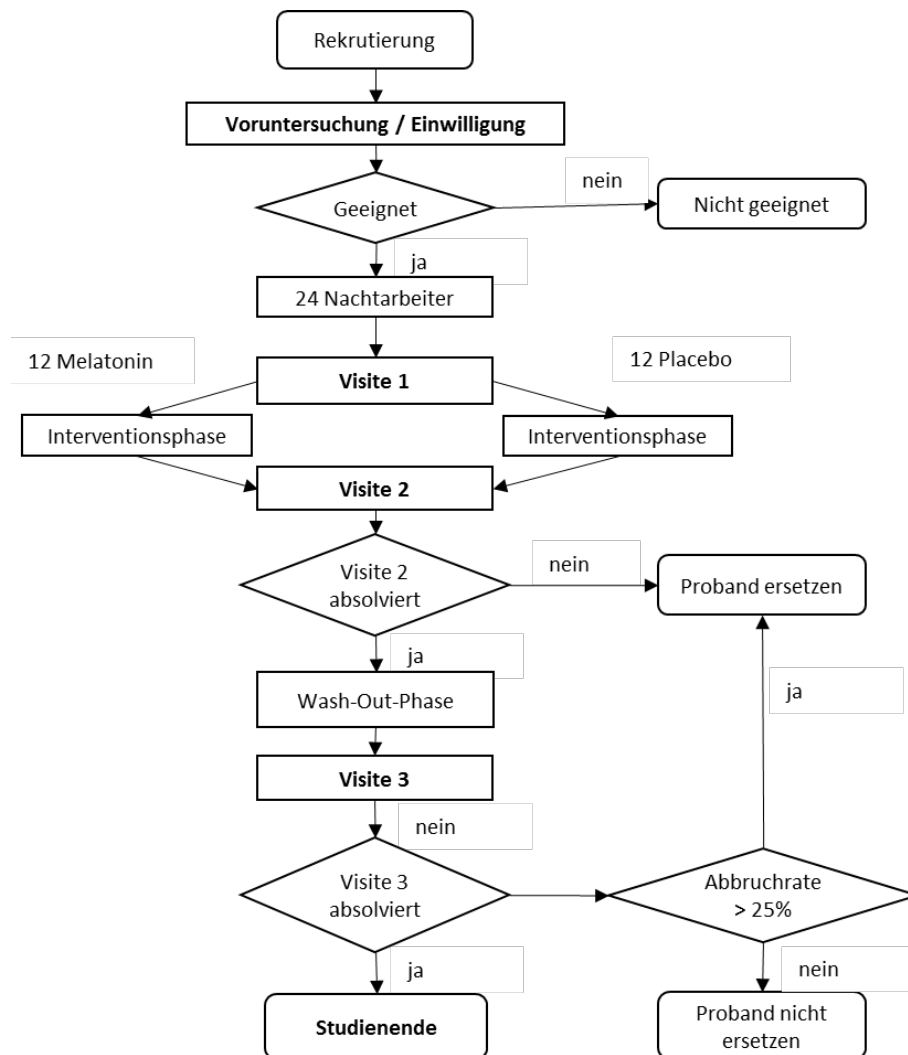


Abbildung 4-1: Ablaufdiagramm der klinischen Studie für die Studienteilnehmer der Behandlungsgruppe. Nach der Voruntersuchung erfolgte die 1. Visite mit der Randomisierung in die Melatonin- oder Placebo-Gruppe. Für beide Gruppen fand einer 12-wöchigen Interventionsphase die 2. Visite statt. Nach weiteren 12 Wochen der Wash-Out-Phase erfolgte die 3. und abschließende Visite.

Vergleichsgruppe

Bei den 12 Nicht-Nachtschichtarbeitern wurde keine Intervention durchgeführt. Damit entfielen für diese Probanden die Interventions- als auch die Wash-Out-Phase, sowie die Randomisierung. Die Studienteilnehmer dieser Gruppe absolvierten daher nur die 1. Visite.

4.1.3 Behandlung der Nachtschichtarbeiter

4.1.3.1 Prüfmedikation

Die Prüfmedikation bestand aus einem Verum (A) und aus einem Placebo (B). Beim Verum als auch beim Placebo handelte es sich um relativ kleine, weiße, bikonkave Tabletten, die mit dem bloßen Auge voneinander nicht voneinander zu unterscheiden waren. Das Verum enthielt 2 mg Melatonin in einer Tablette mit verzögerter Wirkstofffreisetzung und ist ein bereits zugelassenes, verschreibungspflichtiges Medikament (Circadin®). Der Inhaber der Zulassung von Circadin® 2 mg ist RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited (Circadin® Fachinformation, 2012).

4.1.3.2 Einnahme der Prüfmedikation

Die Prüfmedikation wurde für eine Dauer von 12 Wochen während der Interventionsphase, zwischen Visite 1 und Visite 2, eingenommen. Da es sich in dieser Studie um ein neues Indikationsgebiet handelt, wurde die allgemeine Einnahmeempfehlung Circadin® gemäß Fachinformation studienspezifisch angepasst. Die Dosierung der Prüfmedikation sollte allgemein einmal täglich eine Tablette etwa 0,5 bis 1 Stunde bevor dem Zubettgehen nach einer Mahlzeit eingenommen werden. Dies entsprach der allgemeinen Einnahmeempfehlung laut der Fachinformation von Circadin® (Circadin® Fachinformation, 2012).

Das studienspezifische Einnahmeschema der Prüfmedikation hing dabei von der Verteilung der Nachtschichten (einzelne Nachtschichten oder mindestens drei aufeinanderfolgende Nachtschichten) im Dienstplan der einzelnen Probanden ab. Bei ein oder zwei aufeinanderfolgende Nachtschichten setzte die Einnahme der Prüfmedikation an den Tagen der Nachtschicht aus; bei drei oder mehr aufeinander folgende Nachtschichten, sollte die Prüfmedikation vor dem Zubettgehen am Morgen nach dem Ende der Nachtschicht eingenommen werden. Danach, an Tagen ohne Nachtschicht, war die Prüfmedikation wieder regelmäßig abends 0,5 bis 1 Stunde bevor dem Zubettgehen einzunehmen.

Während der Interventionsphase wurde also zwischen Behandlungstagen und Nicht-Behandlungstagen unterschieden:

<u>Behandlungstage:</u>	keine Nachtschicht, freie Tage, mehr als drei aufeinanderfolgende Nachtschichten
<u>Nicht-Behandlungstage:</u>	ein oder zwei aufeinanderfolgende Nachtschichten

Damit ergab sich für jeden Probanden eine individuelle Anzahl an Behandlungstagen und an Nicht-Behandlungstagen und damit eine individuelle Anzahl an Tabletten, die von den einzelnen Probanden während der 12-wöchigen Interventionsphase eingenommen werden mussten.

Die folgende Tabelle 4-1 zeigt beispielhaft ein mögliches Einnahme-Muster der Prüfmedikation.

Tabelle 4-1: Mögliches Einnahme-Muster der Prüfmedikation während der 12-wöchigen Interventionsphase zwischen der 1. und 2. Visite. Die Einnahme der Prüfmedikation erfolgt dabei in Abhängigkeit der individuellen Schichtpläne einmal täglich morgens oder abends, oder sie entfällt.

Tag	Art der Schicht	Einnahme der Prüfmedikation
1	Tagschicht	abends
2	frei	abends
3	Nachtschicht	nein
4	frei	abends
5	Tagschicht	nein
6	Tagschicht	nein
7	Nachtschicht	morgens
8	Nachtschicht	morgens
9	Nachtschicht	morgens
10	frei	abends
11	Tagschicht	abends
12	Nachtschicht	nein
13	Nachtschicht	nein
14	Tagschicht	abends
15	Tagschicht	abends

4.1.3.3 Konformität mit dem Prüfplan

Um zu überprüfen, ob die Probanden die Prüfmedikation gemäß den Vorgaben im Prüfplan eingenommen haben, wurde den Probanden für die Interventionsphase ein Tagebuch ausgehändigt. Die Probanden wurden angehalten, in dem Tagebuch die Einnahme der Prüfmedikation sowie den individuellen Schichtplan zu dokumentieren. Mit Hilfe dieser Angaben wurde nach der Interventionsphase die Konformität mit dem Prüfplan überprüft. Zur Beurteilung der Konformität der Studiendurchführung mit dem Prüfplan wurden schließlich die folgenden Aspekte betrachtet.

Einnahme der Prüfmedikation

Die Einnahme der Prüfmedikation wurde an Hand des Tagebuches während der Interventionsphase der Probanden sowie an Hand der Anzahl der von ihm zurückgebrachten, restlichen Prüfmedikation überprüft. Das Tagebuch gab unter anderem Auskunft darüber, wie viele Behandlungstage und wie viele Nicht-Behandlungstage jeder Proband in der Interventionsphase hatte, also wie viele Tabletten der Proband hätte einnehmen müssen. Darüber hinaus ließ sich aus dem Tagebuch die Anzahl der dokumentierten Tabletteneinnahmen ermitteln und damit, ob sie in Konformität mit dem Prüfplan eingenommen wurden. Daneben wurde aus der Anzahl der zurückgebrachten Tabletten ebenfalls die Anzahl der eingenommenen Tabletten ermittelt.

Die Konformität mit dem Prüfplan galt dabei als gegeben, wenn es eine Übereinstimmung von 70 bis 100% zwischen der tatsächlichen Einnahme der Prüfmedikation und den Vorgaben im Prüfplan gab. Die Berechnung der Konformität mit dem Prüfplan ist unter 4.3.1 zu finden.

Visitentermine

Ein weiterer Aspekt, um zu beurteilen, ob sich die Studienteilnehmer in Konformität mit den Vorgaben im Prüfplan verhalten haben, betrafen die Terminierung der Visite und die Anzahl der absolvierten Nachtschichten sowie die Länge der Interventions- und der Wash-Out-Phasen:

Die letzte Nachtschicht vor einer Visite: Die letzte Nachtschicht, die von den Probanden vor jeder Visite absolviert wurde, sollte innerhalb von 0 bis 7 Tagen vor der Visite stattgefunden haben. Dies wurde für die 2. und 3. Visite ebenfalls an Hand der Tagebücher überprüft.

Dauer der Interventions- und der Wash-Out-Phase: Sowohl die Interventionsphase als auch die Wash-Out-Phase sollten gemäß des Prüfplans eine Dauer von 12 Wochen (ggf. + 7 Tage bei Terminierungsschwierigkeiten) haben. Um diesen Aspekt zu überprüfen, wurden die Wochen zwischen der 1. und 2. bzw. zwischen der 2. und 3. Visite gezählt.

Anzahl der Nachtschichten: Gemäß Einschlusskriterien sollten die Probanden mindestens vier Nachtschichten pro Monat absolvieren. Das entspricht 0,92 Nachtschichten pro Woche. Dieses Kriterium wurde ebenfalls mittels der Tagebücher überprüft.

4.1.4 Untersuchungen, erhobene Parameter und Endpunkte

4.1.4.1 Endpunkte der klinischen Studie

Im Prüfplan der klinischen Studie waren bestimmte Endpunkte, ein primärer sowie weitere sekundäre, definiert.

Primärer Endpunkt

Gemäß des Prüfplans der klinischen Studie war der primäre Endpunkt:

1. Die Veränderung der Area Under The Curve (AUC) von Glukose während des OGTTs zwischen 1. und 2. Visite, also nach 12 Wochen Einnahme der Prüfmedikation.

Sekundäre Endpunkte

Weitere, im Prüfplan definierte sekundäre Endpunkte der Studie waren:

2. Die Veränderung der AUC von Glukose während des OGTTs zwischen 2. und 3. Visite, also nach 12 Wochen Wash-Out-Phase.
3. Die Veränderung der AUC von Insulin während des OGTTs zwischen 1. und 2. Visite, also nach 12 Wochen Einnahme der Prüfmedikation.
4. Die Veränderung der AUC von Insulin während des OGTTs zwischen 2. und 3. Visite, also nach 12 Wochen Wash-Out-Phase.
5. Die Veränderung von Indizes des Glukosehaushaltes (HOMA, QUICKI-Index, Stumvoll-ISI, HbA1c) zwischen 1. und 2. Visite, sowie zwischen 2. und 3. Visite.
6. Die Veränderung von Körpergewicht, BMI, abdominaler Umfang und Gefäßfunktion zwischen 1. und 2. Visite, sowie zwischen 2. und 3. Visite.
7. Der Unterschied in Plasma- und Serum-Biomarker zwischen 1. und 2. Visite, sowie zwischen 2. und 3. Visite

4.1.4.2 Untersuchungen und Blutabnahmen

Um die einzelnen Gruppen miteinander vergleichen zu können und die Endpunkte überprüfen zu können, wurden an den einzelnen Visiten die gleichen Untersuchungen durchgeführt sowie die gleichen Blutproben von den Probanden abgenommen. Jede Visite bestand dabei aus einem Teil ambulanter Untersuchungen sowie einem Teil stationärer Untersuchungen.

Die ambulanten Untersuchungen erfolgten von 08:00 bis 10:00. Die stationären Untersuchungen der 24 Nachtschichtarbeiter wurden von 10:00 bis 10:00 des Folgetages im direkten Anschluss an die

ambulanten Untersuchungen der 1., 2. und 3. Visite durchgeführt. Die stationären Untersuchungen der 12 Nicht-Nachtschichtarbeiter hingegen erfolgten von 08:00 bis 08:00 des Folgetages, allerdings an einem anderen Termin, also nicht im direkten Anschluss an die ambulante Untersuchung der 1. Visite.

Eine Übersicht über die durchgeführten Untersuchungen und abgenommenen Blutproben ist in der folgenden Tabelle 4-2 zu finden.

Tabelle 4-2: Durchgeführte ambulante und stationäre Untersuchungen und abgenommene Blutproben zum Zeitpunkt der 1. Visite (vor der Interventionsphase), der 2. Visite (nach der Interventionsphase) und der 3. Visite (nach der Wash-Out-Phase).

Untersuchungen/Blutabnahmen	Visite 1	Visite 2	Visite 3
	ambulant		
Randomisierung	x	-	-
Krankengeschichte/unerwünschte Ereignisse	x	x	x
<u>Körperliche Untersuchung:</u>			
- Größe	x	-	-
- Gewicht	x	x	x
- Messung der Aortenlänge	x	-	-
- Abdominale Umfänge	x	x	x
- OGTT	x	x	x
<u>Blutabnahmen:</u>			
- 5 x 2,7 mL Fluorid/Oxalat Monovetten	x	x	x
- 5 x 4,5 mL Lithium-Heparin Monovetten	x	x	x
- 1 x 4,9 mL Lithium-Heparin Monovette	x	x	x
- 1 x 2,7 mL EDTA Monovette	x	x	x
<u>Fragebögen:</u>			
- MCTQ ^{Shift}	x	-	-
- D-MEQ (Horne Ostberg)	x	-	-
- PSQI	x	x	x
- IPAC	x	x	x
- FINDRISC Score	x	x	x
Tagebuchausgabe	x	x	-
Tagebuchkontrolle	-	x	x
	stationär		
Ausgabe der Prüfmedikation	x	-	-
Zurücknahme der restl. Prüfmedikation	-	x	-
Ambulante-24-Stunden-Blutdruckmessung	x	x	x
<u>Blutabnahmen:</u>			
- 9 x 4,5 mL Lithium Heparin Monovetten	x	x	x

4.1.4.3 *Verarbeitung der Blutproben*

Die ambulanten Blutabnahmen erfolgten zum einen im Rahmen des oralen Glukosetoleranztestes sowie zum anderen im Rahmen der Routine-Blutuntersuchung. Aus den stationär abgenommenen Blutproben wurden zur intensiven Phänotypisierung die 24h-Profile von Melatonin und Cortisol erstellt. Für die Blutentnahmen wurde den Probanden eine Sicherheitsvenenverweilkanüle gelegt. Vor jeder Blutentnahme wurden mittels einer Spritze 1 mL Blut aus der Sicherheitsvenenverweilkanüle entnommen und verworfen.

Oraler Glukosetoleranztest

Die Probanden mussten für den Test nüchtern sein, das heißt sie durften seit mindestens 12 Stunden vor der Untersuchung keine Nahrung und außer Wasser keine Getränke zu sich genommen haben. Die Probanden nahmen einen Sirup ein, der 75g Glukose enthielt. Zu den Zeitpunkten 0, 30, 60, 90 und 120 Minuten wurde den Probanden für die Bestimmung von Glukose und Insulin die folgenden Proben abgenommen.

Glukose: 5 x 2,7 mL Fluorid/Oxalat Monovetten

Insulin: 5 x 4,5 mL Lithium-Heparin Monovetten

Die 2,7 mL Fluorid/Oxalat Monovetten wurden für die Bestimmung von Glukose direkt nach der Blutabnahme ins lokale Zentrallabor des UKEs gebracht und nicht im Studienzentrum weiter bearbeitet. Die 4,5 mL Lithium-Heparin Monovetten wurden nach der Blutabnahme für 10 Minuten bei einer Beschleunigung von 2000g und 21°C zentrifugiert. Nach der Zentrifugation wurde das Plasma auf drei Aliquote aufgeteilt. Im Anschluss wurden die Aliquote zunächst bei -20°C weggefroren und aufbewahrt. Nach Beendigung der klinischen Studie wurde im Institut für Klinischen Pharmakologie, wie unter 4.2. beschrieben, das Insulin aus diesen Proben bestimmt.

Aus den Glukose- und Insulinwerten wurde jeweils für alle Visiten die AUC ermittelt und zwischen den einzelnen Subgruppen und den einzelnen Visiten verglichen. Darüber hinaus wurden aus den Glukose- und Insulinwerten der HOMA-Index, der QUICKI-Index und der Stumvoll-ISI berechnet. Diese Indices für die Glukosehomöostase wurden ebenfalls zwischen den einzelnen Gruppen und den einzelnen Visiten verglichen.

Routine-Blutuntersuchung

Für die Routine-Blutuntersuchung wurde den Probanden Blut in eine 4,9 mL Lithium-Heparin Monovette abgenommen. Aus dieser Blutprobe wurde der HbA1c-Wert durch das lokale Zentrallabor des UKE bestimmt. Der HbA1c wurde, wie die Parameter des oralen Glukosetolerantestes als kontinuierliche Variable zwischen den einzelnen Subgruppen und den einzelnen Visiten verglichen.

Die anderen Parameter der Routine-Blutuntersuchung dienten der Beurteilung des Gesundheitszustandes der Probanden und damit der Sicherheit der Einnahme von Melatonin. Dementsprechend sind diese Parameter unter „4.4 Sicherheit der Einnahme von Melatonin“ zu finden.

24h-Profil von Melatonin und Cortisol

Für die Bestimmung von Melatonin und Cortisol wurden den Probanden über einen Zeitraum von 24 Stunden alle drei Stunden Blut in 4,5 mL Lithium Heparin Monovetten abgenommen. Nach der Abnahme wurden die Monovetten direkt auf Eis gestellt und anschließend bei 4°C für 10 Minuten bei einer Beschleunigung 1620 g zentrifugiert. Nach der Zentrifugation wurde das Plasma auf zwei Aliquote à 1000 µl aufgeteilt; eins für die Bestimmung von Melatonin und eins für die Bestimmung von Cortisol. Beide Aliquote wurden bei -20°C weggefroren und eingelagert. Die auf diese Weise erhaltenen 24h-Profile von Melatonin und Cortisol wurden zwischen den einzelnen Subgruppen und innerhalb einer Subgruppe zwischen den einzelnen Visiten verglichen.

4.1.4.4 Parameter aus den körperlichen Untersuchungen

Zu den körperlichen Untersuchungen gehörten die Erfassung von anthropometrischen Daten sowie die Durchführung einer ambulatorischen 24h-Blutdruckmessung.

Anthropometrische Parameter

Für die Beurteilung der Endpunkte wurden anthropometrische Daten der Probanden benötigt. Dabei wurde aus der Größe und dem Gewicht der BMI als Quotient aus dem Körpergewicht (kg) und dem Quadrat der Körpergröße (m) bestimmt sowie aus den Taillen- und Hüftumfang der Taillen/Hüft-Quotient berechnet. Diese Parameter wurden zwischen den entsprechenden Subgruppen zu den Zeitpunkten der 1., 2., und 3. Visite verglichen.

- BMI (kg/m^2)
- Taille/Hüft-Quotient

Ambulatorische 24h-Blutdruckmessung

Die Probanden wurden mit einem 24h-Blutdruckmessgerät der Firma BPLab zu Beginn des stationären Teils einer jeden Visite ausgestattet. Dieses Gerät haben sie über 24 Stunden an sich getragen. Tagsüber, bis 21:00, fand dabei alle 15 Minuten und nachts, bis 07:00, alle 30 Minuten eine Messung statt.

Nach Beendigung der stationären Untersuchung wurde den Probanden das Gerät wieder abgenommen und die Daten schnellstmöglich auf einen Computer übertragen. Die Bearbeitung der Daten erfolgte mit der passenden BPLab Software. Für die Berechnung weiterer Parameter aus den gemessenen Daten, benötigte die Software weitere Daten der Probanden wie die Größe, Gewicht, Alter, Geschlecht und die Länge der Aorta.

Auf diese Art und Weise wurden die folgenden Parameter erhalten:

- 24h-Profil des systolischen und diastolischen Blutdruckes,
 - Dipper Status,
 - 24h-Profil der Pulswellengeschwindigkeit
- und
- Arterielle Gefäßsteifigkeitsindex tagsüber und nachts

Diese Parameter wurden entweder als 24h-Profil oder als kontinuierliche Variable (Dipper Status) zwischen den einzelnen Subgruppen und den einzelnen Visiten verglichen.

4.1.4.5 Probanden Fragebögen

Neben den abgenommenen Blutproben und den körperlichen Untersuchungen, wurden den Probanden zu jeder stationären Untersuchung Fragebögen ausgehändigt. Einige Fragebögen mussten dabei nur bei der 1. Visite, andere bei allen drei Visiten ausgefüllt werden. Alle in der Studie verwendeten Fragebögen sind im Anhang dieser Arbeit zu finden.

Munich Chronotype Questionnaire für Schichtarbeiter (MCTQ^{Shift})

Der MCTQ^{Shift} musste nur bei der 1. Visite ausgefüllt werden. Bei der „*shift*“ Version des Munich Chronotype Questionnaires handelt es sich um eine Anpassung der zuvor etablierten Version des Fragebogens für Tagarbeiter des Institutes für Medizinische Psychologie der Ludwig-Maximilians-Universität München. Es geht in dem Fragebogen darum, den individuellen Chronotyp, an arbeitsfreien Tagen, zu ermitteln, also das natürliche Zubettgeh- und Aufstehverhalten. In diesem Fragebogen sind die Fragen frei zu beantworten (Juda et al., 2013).

Aus den abgefragten Parametern Zubett- und Aufstehzeiten sowie Schlafdauer konnte die *mid-sleep time on free days* (MSF) ermittelt werden. Im Fragebogen wurde zwischen freien Tagen nach Früh-, Spät- und Nachtschichten unterschieden, welche unterschiedlichen Einfluss auf die *mid-sleep time* haben. Der Einfluss von Spätschichten auf die *mid-sleep time* galt am geringsten, daher wurde in der Auswertung der Vergleich der *mid-sleep time on free days* nach einer Spätschicht (MSF^E) herangezogen. Der erhaltene MSF^E wurde auf zwei Varianten verglichen, als kategoriale und als kontinuierliche Variable.

Eine Bedingung für Auswertbarkeit des Fragebogens war, dass die Probanden an freien Tagen nicht länger schliefen, als an Arbeitstagen. Sollte dies der Fall gewesen sein, hätten der MSF_E um einen *oversleep* korrigiert werden müssen. Für die Berechnung des *oversleeps* wurde die Anzahl der absolvierten Tage in der jeweiligen Schicht benötigt. Dieser Wert wurde in dem Fragebogen allerdings nicht abgefragt und lag auch nicht aus anderen Erhebungen vor. Daher mussten alle Fragebögen, bei denen dies der Fall war, von der Auswertung ausgeschlossen werden (Juda et al., 2013; IPAQ Research Committee, 2005).

D-MEQ (Morningness-Eveningness-Questionnaire von Horne und Ostberg)

Wie der MCTQ^{Shift} wurde der D-MEQ Fragebogen ebenfalls nur bei der 1. Visite von den Probanden ausgefüllt. Der Fragebogen diente daher lediglich der Charakterisierung der einzelnen Probanden zu Beginn der Studie (Horne und Ostberg, 1976).

Dieser Fragebogen zielte auf die Bestimmung von Morgen- und Abend-Typen ab. Bei diesem Fragebogen handelte es sich um eine *multiple choice* Variante. Es waren Fragen aus verschiedenen Bereichen des Lebens zu beantworten, beispielsweise: Wie müde fühlen Sie sich morgens in der ersten halben nach dem Aufwachen? oder: Zu welcher Tageszeit fühlen Sie sich Ihrer Meinung nach am besten? Die jeweiligen Antwortmöglichkeiten entsprachen einer bestimmten Punktzahl, so dass aus jedem Fragebogen eine Gesamtpunktzahl ermittelt werden konnte, welche einer der folgenden Kategorie zugeordnet werden konnte:

- a. Eindeutiger Morgentyp
- b. Moderater Morgentyp
- c. Neutraltyp
- d. Moderater Abendtyp
- e. Eindeutiger Abendtyp

Die Ergebnisse wurden kategorial nach den einzelnen Subgruppen ausgewertet und dienten damit der Charakterisierung der Probanden der jeweiligen Subgruppen.

Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

Der PSQI Fragebogen wurde bei den Visiten 1, 2 und 3 von den Probanden ausgefüllt und ausgewertet. In diesem Fragebogen ging es um die Schlafqualität des einzelnen Probanden in den letzten vier Wochen. Mit diesem Fragebogen sollte überprüft werden, ob sich bei den Studienteilnehmern die Schlafqualität unter einer 12-wöchigen Melatonineinnahme verbesserte. Der Fragebogen war eine Kombination aus frei zu beantwortenden Fragen und *multiple choice* Fragen.

Es wurden dabei in dem Fragebogen die folgenden Bereiche des Schlafens abgefragt:

- Gewöhnliche Schlafzeiten,
 - Häufigkeit schlafstörender Ereignisse,
 - Einschätzung der Schlafqualität,
 - Einnahme von Schlafmedikation
- und
- Tagesmüdigkeit.

Anhand des ermittelten Scores ließen sich die Probanden in zwei Kategorien einteilen:

- <5: Gute Schläfer
- >5: Schlechte Schläfer

Der Score wurde für alle drei Visiten sowohl kategorial als auch kontinuierlich ausgewertet und die einzelnen Subgruppen miteinander verglichen.

International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)

Der IPAQ Fragebogen wurde ebenfalls bei den Visiten 1 bis 3 von den Probanden ausgefüllt. Der Fragebogen erfasste das Bewegungsverhalten in den letzten 7 Tagen. Der Fragebogen wurde herangezogen, um zu überprüfen, ob sich die Probanden der einzelnen Subgruppen vor den einzelnen Visiten vergleichbar verhalten haben, was die körperliche Bewegung anbelangt (Hagströmer et al., 2006). Das Bewegungsverhalten wurde dabei als Metabolisches Äquivalent (MET) ermittelt. Dadurch ließe sich schließlich der Energieverbrauch durch verschiedene Bewegungsintensitäten ermitteln und vergleichen (Ainsworth et al., 2000).

Die Fragen waren frei zu beantworten. Es wurden für vier verschiedene Lebensbereiche (Arbeit, Beförderung, Hausarbeit und Freizeit) in verschiedenen Kategorien von Bewegungsintensitäten, zum Beispiel moderat, anstrengend, die Dauer und die Anzahl der Tage in den letzten 7 Tagen abgefragt, die sich der Auszufüllende im Schnitt an einem Tag in den entsprechenden Intensitäten bewegt hat. Die Gesamt-METs wurden zwischen den einzelnen Subgruppen als kontinuierliche Variable zum Zeitpunkt der 1., 2. und 3. Visite verglichen (IPAQ Research Committee, 2005).

GesundheitsCheck DIABETES (FINDRISK Score)

Der FINDRISK Fragebogen wurde ebenfalls bei allen drei Visiten ausgefüllt, aber nur für die 1. Visite ausgewertet. Der Fragebogen enthielt ebenfalls *multiple choice* Fragen und ergab das individuelle Risiko, in den nächsten 10 Jahren an Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken. Aus den unterschiedlich hoch gewichteten Antwortmöglichkeiten erfolgte die Berechnung des FINDRISK-Scores und die Einteilung in verschiedenen Kategorien (Lindström und Tuomilehto, 2003). Der berechnete FINDRISK Score wurde als kategoriale Variable zwischen den einzelnen Subgruppen verglichen.

4.2 Experimentelle Bestimmung von Parametern

4.2.1 Insulin ELISA

Die Insulinwerte aus dem OGTT der Visiten 1, 2 und 3 wurden mittels eines kommerziellen erwerblichen ELISAs (*Enzyme-linked Immunosorbent Assay*) der Firma Merckodia AB im Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf gemessen. Die Durchführung des ELISAs beinhaltete dabei, gemäß den Angaben des Herstellers die folgenden, Schritte:

1. 25 µL der Proben, Kontrollen (1 und 2) und der Kalibratoren (0; 0,5; 1; 2; 3; 4; 5) wurden in einer beschichteten 96-Well-Platte vorgelegt. Dabei wurden von jeder Probe bzw. Kontrolle und Kalibrator je zwei Wells besetzt. Die Platte wurde so besetzt, dass sich von einem Probanden alle Proben auf einer Platte befanden.
2. Es wurden 100 µL des Enzymkonjugates in jedes Well hinzugefügt.
3. Die Platte wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur auf einer Rüttelplatte zum Inkubieren gestellt.
4. Die Platte wurde mit dem zuvor mit Wasser verdünnten Wasch-Puffer 6mal gewaschen.
5. 200 µL des Substrates 3,3',5,5'-Tetramethylbenzidin (TMB) wurden hinzugefügt.
6. Die Platte wurde für weitere 15 Minuten zum Inkubieren ruhen gelassen.
7. 50 µL der Stop-Lösung wurden hinzugefügt.
8. Vor der Messung wurde die Platte für fünf Sekunden gerüttelt.
9. Zum Schluss wurde die Adsorption bei einer Wellenlänge von 450 nm gemessen.

Alle Proben sowie die beiden Kontrollen wurden vor dem Pipettieren in die Well-Platte mittels eines Reagenzglasschüttlers homogenisiert. Um niedrigere Insulinwerte abdecken zu können, wurde der Kalibrator 1 mit Wasser 1:2 verdünnt. Der so erhaltene weitere Kalibrator wurde als Kalibrator 0,5 bezeichnet.

4.2.2 Melatonin

Alle Proben der 24h-Melatonin Messung wurden an der *University of Surrey* in der *Faculty of Health and Medical Science* unter der Leitung von Debra J. Skene analysiert. Das Labor verwendete dabei einen Radioimmunoassay. Alle Proben eines Teilnehmers wurden im gleichen Assay durchgeführt und in zweifacher Ausfertigung gemessen (Fraser et al., 1983; Sletten et al., 2009).

4.2.3 Cortisol

Alle Proben der 24h-Cortisol Messung wurden an der *University of Surrey* in der *Faculty of Health and Medical Science* unter der Leitung von Debra J. Skene analysiert. Die Cortisol-Proben wurden dabei mittels Radioimmunoassay analysiert. Alle Proben eines Teilnehmers wurden im gleichen Assay durchgeführt und in zweifacher Ausfertigung gemessen (Gunn et al., 2016; Hindawi et al., 1980).

4.3 Auswertung und statistische Berechnungen

4.3.1 Konformität mit dem Prüfplan – Einnahme der Prüfmedikation

Für die Berechnung der Übereinstimmung mit dem Prüfplan für die Einnahme der Prüfmedikation standen damit insgesamt die folgenden Angaben zur Verfügung:

- a. Gesamtzahl der eingenommenen Tabletten laut Tagebuch,
 - b. Anzahl der falsch eingenommenen Tabletten,
 - c. Anzahl der korrekt eingenommenen Tabletten,
 - d. Anzahl der eingenommenen Tabletten aus der Differenz zwischen der Anzahl der zurückgebrachten und ausgegebenen Tabletten,
 - e. Anzahl der Behandlungstage während der Interventionsphase gemäß den Vorgaben im Prüfplan,
 - f. Anzahl der Nicht-Behandlungstage während der Interventionsphase gemäß den Vorgaben im Prüfplan,
 - g. Anzahl der nicht dokumentierten Tage
- und
- h. Anzahl der Tage der Interventionsphase.

Die Konformität wurde auf Basis dieser zur Verfügung stehenden Daten auf die folgende Art und Weise berechnet:

1. Ermittlung der Gesamtzahl der eingenommenen Tabletten laut Tagebuch (a) und laut der zurückgebrachten Tabletten (d).
2. Ermittlung der Anzahl der Behandlungstage und Nicht-Behandlungstage (e, f) sowie der nicht dokumentierter Tage (g).
3. Ermittlung der Anzahl korrekt und falsch eingenommener Tabletten (b, c) aus den Behandlungstagen und Nicht-Behandlungstagen.
4. Ermittlung der Anzahl der gesamten Tage Prüfpflichtkonformität aus der Differenz der gesamten Tage der Interventionsphase (h), der Anzahl der falsch eingenommenen Tabletten (b) sowie die Anzahl der nicht dokumentierten Tage (g). Die Anzahl der korrekt eingenommenen Tabletten (c) dient dabei als Kontrolle.

5. Die Anzahl der gesamten Tage Prüfplankonformität wird durch die Anzahl der gesamten Tage der Interventionsphase (h) dividiert.
6. Die Konformität wird in Prozent angegeben.

Dieses Berechnungsvorgehen setzte voraus, dass die Gesamtzahl der eingenommenen Tabletten laut Tagebuch (a) und Anzahl der eingenommenen Tabletten laut zurückgebrachten Tabletten (d) übereinstimmten. War dies nicht der Fall, wurde eine Korrektur vorgenommen. Da sich im Nachhinein nicht verifizieren ließ, welche der beiden Zahlen die korrekte war, wurde von dem größeren Fehler ausgegangen und die kleinere Angabe für die Berechnung herangezogen. Eine weitere Korrektur erfolgte über die Anzahl der nicht dokumentierten Tage (g). Die Differenz zwischen (a) und (d) wurde zu den nicht dokumentierten Tagen (g) addiert und somit als „falsche Behandlung“ von der Anzahl der gesamten Tage der Intervention (h) subtrahiert.

4.3.2 Untersuchungen und Blutabnahmen

Aus den während des oralen Glukosetoleranztest generierten Glukose- und Insulinwerten wurden zum Zeitpunkt der 1., 2., und 3. Visite die jeweiligen AUCs sowie die Indizes der Glukosehomöostase berechnet.

Area Under the Curve

Die AUC von Glukose und Insulin während des OGTTs wurden mittels GraphPad Prism 5 berechnet und für alle drei Visiten graphisch dargestellt.

Adjustierungen: Die AUCs von Glukose während des OGTTs wurden darüber hinaus nach bestimmten Parametern adjustiert. Diese Parameter wurden an Hand des zu erwartenden Effektes auf das Auftreten von Diabetes mellitus Typ 2 im Allgemeinen (BMI), im speziellen Kontext der vorliegenden Studie (Anzahl an Jahren seit dem Nachtschichten absolviert werden) sowie mit Blick auf die untersuchte Intervention (Anzahl an eingenommener Tabletten der Prüfmedikation), ausgewählt. Dies sollte Aufschluss darüber geben, ob es unterschiedliche bzw. stärkere Effekte innerhalb kleinerer, nach bestimmten Kriterien selektierten Subgruppen gab. Für die Adjustierungen wurden die Mediane der entsprechenden Parameter der gesamten Nachtschichtarbeiter, der Melatonin-Gruppe, der Placebo-Gruppe und, sofern zutreffend, der Nicht-Nachtschichtarbeiter gebildet. Anschließend wurde jede dieser Gruppe mit Hilfe des Medians in zwei Subgruppen geteilt.

Indizes der Glukosehomöostase

Die Indizes der Glukosehomöostase wurden aus den Glukose- und Insulinwerten des OGTTs nach den folgenden Formeln berechnet und nach den angegebenen Referenzwerten interpretiert:

HOMA-Index:

$$\text{HOMA-Index} = (\text{Insulin}_{0\text{min}} (\mu\text{U/ml}) \times \text{Glukose}_{0\text{min}} (\text{mmol/l})) / 22,5$$

Der Zustand des Glukosestoffwechsels wurde an Hand der in der folgenden Tabelle 4-3 zu findenden Referenzwerte bewertet und die Probanden in die entsprechenden Kategorien eingeteilt.

Tabelle 4-3: Referenzwerte des HOMA-Indexes (medweb24 GmbH, o.D.).

HOMA-Index	Interpretation
≤1	normal
>2	Hinweis auf eine Insulinresistenz
>2,5	Insulinresistenz sehr wahrscheinlich
>5,0	Durchschnittswert bei Typ 2-Diabetikern

QUICKI-Index:

$$\text{QUICKI-Index} = 1 / (\log(\text{Insulin}_{0\text{min}} \mu\text{U/mL}) + \log(\text{Glukose}_{0\text{min}} \text{mg/dL}))$$

Die Ergebnisse des QUICKI-Indexes erlauben eine Einteilung der Probanden gemäß ihres Glukosestoffwechsels in die beiden Kategorien „normale Glukosetoleranz“ und „Diabetes mellitus Typ 2“. Diese Einteilung wurde an Hand der in der folgenden Tabelle 4-4 zu findenden Referenzwerte vorgenommen.

Tabelle 4-4: Referenzwerte des QUICKI-Index (Danne et al., 2016).

QUICKI-Index	Interpretation
0,45	Normale Glukosetoleranz
0,30	Diabetes mellitus Typ 2

Stumvoll-ISI:

$$\text{Stumvoll-ISI} = 0.226 - (0.0032 \times \text{BMI}) - (0.0000645 \times \text{I120}) - (0.00375 \times \text{G90})$$

Für den Stumvoll-ISI liegen keine Referenzwerte vor. Es gilt allerdings, je höher der Index, desto besser ist der Stoffwechselzustand (Stumvoll et al., 2000).

HbA1c

Bei einem HbA1c-Wert von ≥6,5% liegt ein Diabetes mellitus Typ 2 vor. Bei einem HbA1c-Wert von <5,7% kann hingegen ein Diabetes mellitus Typ 2 ausgeschlossen werden. Bei HbA1c-Werten, die zwischen 5,7 und 6,5% liegen, wird eine differenzierte Diagnostik durch einen OGTT empfohlen (WHO/IDF consultation, 2006).

Zustand des Glukosestoffwechsels

An Hand der Glukosewerte während des OGTTs zu den Zeitpunkten 0 min und 120 min wurden die Probanden entsprechend ihrem Stoffwechselzustand des Glukosestoffwechsels nach der folgenden Tabelle 4-5 in die folgenden Kategorien eingeteilt:

Tabelle 4-5: Kategoriale Zuordnung der Glukosewerte (mg/dL) nach 0 und 120 min während des OGTTs in die Stoffwechselzustände des Glukosestoffwechsels: NGT, IFG, IGT und Dm2.

Zustand des Glukosestoffwechsels	Glukose (mg/dL)	
	0 min	120 min
NGT	<100	<140
IFG	100 - 125	/
IGT	<126	140 - 199
Dm2	≥126	≥200

NGT	Normale Glukosetoleranz	Dm2	Diabetes mellitus Typ 2
IFG	Erhöhte Nüchternglukosewerte	OGTT	Oraler Glukosetoleranztest
IGT	Gestörte Glukosetoleranz		

4.3.3 Fragebögen

Munich Chronotype Questionnaire für Schichtarbeiter (MCTQ^{Shift})

Die für die Auswertung benötigte MSF_E wurde auf folgende Art und Weise bestimmt:

1. Überprüfung, ob Spätschichten absolviert wurden:
 - a. Ja: Direkte Berechnung der MSF^E möglich
 - b. Nein: Berechnung über *mid-sleep time on free days* nach einer Nachtschicht (MSF^M) oder *mid-sleep time on free days* nach einer Morgenschicht (MSF^N) mittels der selben Formel für MSF^E

2. Überprüfung, ob die Probanden an freien Tagen ein *oversleep* vorliegt:
 - a. Ja: Der Fragebogen ist nicht auswertbar
 - b. Nein: Der Fragebogen ist auswertbar

3. Identifizierung der benötigten Parameter für die Berechnung von MSF^E , MSF^N oder MSF^M
 - a. $SO^{E/N/M}_F$: *Sleep onset* ($Sprep^{E/N/M}_F + SLat^{E/N/M}_F$)
 - b. $Sprep^{E/N/M}_F$: *Local time of preparing to sleep*
 - c. $SLat^{E/N/M}_F$: *Sleep latency*
 - d. $SO^{E/N/M}_F$: *Sleep duration* ($SE^{E/N/M}_F - SO^{E/N/M}_F$)
 - e. $SE^{E/N/M}_F$: *Sleep End*

4. Berechnung des MSF^E (direkt oder über den MSF^N bzw. MSF^M)

- a. Direkt: $MSF^E = SO_F^E + (SD_F^E / 2)$
- b. Über MSF^N : $MSF^E = 0,4561 * MSF^N + 2,371$
- c. Über MSF^M : $MSF^E = 0,9234 * MSF^M + 1,355$

5. Auswertung der Subgruppen

- a. kontinuierlich
- b. Kategorial
 - i. $MSF^E \leq 3:59$: *early type*
 - ii. $MSF^E = 4:00 - 4:59$: *intermediate type*
 - iii. $MSF^E \geq 5:00$: *late type*

International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)

Die jeweiligen Bewegungsintensitäten sind unterschiedlich gewichtet und entsprechend mit einem bestimmten Faktor versehen. So lässt sich für jeden Lebensbereich und jede Kategorie an Bewegungsintensität aus der Anzahl der Tage, der dazugehörigen Dauer in Minuten sowie mit dem entsprechenden Faktor, die jeweiligen MET-Minuten berechnen. Die Summe aller einzelnen MET-Minuten ergibt schließlich den Gesamt-MET-Minuten des einzelnen Probanden pro Tag (Craig et al., 2003).

Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

Der Pittsburgh Sleep Quality Index wurde mittels der zur Verfügung gestellten Excel-Datei berechnet (Buysse et al., 1989).

GesundheitsCheck DIABETES (FINDRISC Score)

Der Gesamt-Score des FINDRISC Fragebogens wurde mittels Summierung der Wertigkeit der jeweils angekreuzten Antwortmöglichkeiten aller Fragen berechnet.

D-MEQ (Morningness-Eveningness-Questionnaire von Horne und Ostberg)

Der Gesamt-Score des D-MEQ Fragebogens wurde mittels Aufsummierung der Wertigkeit der jeweils angekreuzten Antwortmöglichkeiten aller Fragen berechnet.

4.3.4 Statistische Berechnungen

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollte an Hand der erhobenen empirischen Daten die folgenden Nullhypothese verworfen und die Alternativhypothese bestätigt werden.

Nullhypothese

Eine 12-wöchige, zeitlich gerichtete Einnahme von Melatonin 2 mg in retardierter Form hat keinen Effekt auf die Stoffwechseleinstellung des Glukosestoffwechsels sowie auf kardiovaskuläre Parameter.

Alternativhypothese

Eine 12-wöchige, zeitlich gerichtete Einnahme von Melatonin 2 mg in retardierter Form hat einen Effekt auf die Stoffwechseleinstellung des Glukosestoffwechsels sowie auf kardiovaskuläre Parameter.

Um zu überprüfen, ob die Nullhypothese verworfen werden kann, wurden verschiedene statistische Tests durchgeführt. Bei der Betrachtung der Veränderung kontinuierlicher Variablen von einer zur nächsten Visite wurde innerhalb einer Gruppe der gepaarte t-Test durchgeführt. Beim Vergleich unterschiedlicher Gruppen wurde bei kontinuierlichen Variablen der ungepaarte t-Test angewendet. Bei kategorialen Variablen wurde der Exakte Fisher-Test verwendet.

4.4 Sicherheit der Einnahme von Melatonin

Um die Sicherheit der Einnahme von Melatonin bewerten zu können, wurden während des gesamten Zeitraums der Studie die aufgetretenen unerwünschten Ereignisse erfasst. Die Probanden wurden dazu bei jeder Visite gefragt, ob es seit der letzten Untersuchung zu unerwünschten Ereignissen gekommen ist. Darüber hinaus hatten die Probanden die Möglichkeit aufgetretene unerwünschte Ereignisse im Tagebuch zu dokumentieren. Das Tagebuch wurde ebenfalls nach der Abgabe bei der nächsten Visite dahingehend überprüft.

Die auf diese Weise erfassten Ereignisse wurden zunächst auf einen möglichen kausalen Zusammenhang mit der Prüfmedikation hin überprüft und evaluiert ob möglicherweise Maßnahmen einzuleiten sind. Anschließend wurden die Ereignisse nach ihrem Schweregrad in die beiden Kategorien „schwerwiegend“ und nicht „schwerwiegend“ eingeteilt. Alle unerwünschten Ereignisse wurden bis zu ihrem Abklingen verfolgt.

Des Weiteren wurde bei jeder Visite eine Routine-Blutuntersuchung durchgeführt und das Blutbild von den Prüffärzten bewertet. Bei Auffälligkeiten im Blutbild, wurden weitere Untersuchungen angestellt bzw. die Routine-Blutuntersuchung wiederholt. Im Folgenden sind die erhobenen Parameter der biochemischen und hämatologischen Blutuntersuchungen aufgelistet.

Biochemie

Die 4,9 mL Lithium-Heparin Monovette wurde im lokalen Zentrallabor des UKE analysiert und die folgenden Parameter bestimmt:

- Natrium
- Kalium
- Calcium
- Harnstoff
- Kreatinin
- Kreatinin-Clearance (MDRD)
- Bilirubin
- Aspartat-Aminotransferase (AST)
- Alanin-Aminotransferase (ALT)
- Alkalische Phosphatase (ALP)
- Gamma-Glutamyltransferase (GGT)
- Cholesterin gesamt
- Triglyceride
- HDL-Cholesterin
- LDL-Cholesterin

Hämatologie

Die 2,7 mL EDTA Monovette wurde ebenfalls im lokalen Zentrallabor des UKE analysiert und die folgenden Parameter bestimmt:

- Hämoglobin
- Hämatokrit
- Erythrozyten (RBC)
- Mittlere Erythrozyteneinzelvolumen (MCV)
- Mittleres Korpuskuläres Hämoglobin (MCH)
- Mittlere Korpuskuläre Hämoglobinkonzentration (MCHC)
- Erythrozytenverteilungsbreite (EVV)
- Leukozyten gesamt (WBC)
- Thrombozyten gesamt
- Neutrophile in %
- Lymphozyten in %
- Monozyten in %
- Eosinophile in %
- Basophile in %
- Lymphozyten gesamt
- Monozyten gesamt
- Eosinophile gesamt
- Basophile gesamt
- Neutrophile gesamt

5 Ergebnisse

5.1 Klinische Durchführung

5.1.1 Studieneinschluss

Voruntersuchung und Einwilligung: Alle Studienteilnehmer wurden im Rahmen der Voruntersuchung von einem Prüfarzt in einem Gespräch über die Durchführung der Studie sowie dessen Ziele aufgeklärt. Bevor die Studienteilnehmer in die klinische Prüfung aufgenommen wurden, gab jeder Studienteilnehmer sein Einverständnis. Bei der Voruntersuchung wurde jedem Studienteilnehmer eine fortlaufende Nummer zugeordnet.

Randomisierung: Alle Studienteilnehmer wurden zu Beginn der 1. Visite an Hand der Randomisierungsliste durch die Zuordnung einer Randomisierungsnummer randomisiert, also nach dem Zufallsprinzip auf die beiden Behandlungsarm aufgeteilt.

5.1.2 Studienverlauf – Behandlungsgruppe

Die Studie wurde in der Zeit von dem 1. Tag der Voruntersuchung (17.02.2015) bis zu dem Tag der 3. Visite des letzten Probanden (09.09.2016) durchgeführt. Die Voruntersuchung absolvierten insgesamt 34 potentielle Studienteilnehmer. Geeignet an der klinischen Prüfung teilzunehmen waren alle 34 Probanden. 7 von ihnen hatten allerdings bereits vor der Durchführung der 1. Visite ihre Einwilligung zurückgezogen, da der zeitliche Aufwand zu groß war, die Untersuchungen mit den stündlichen Blutabnahmen zu strapaziös oder die Einnahme eines Medikamentes verweigert wurde.

Die 27 verbleibenden Studienteilnehmer traten die 1. Visite an und 26 beendeten diese. Ein Studienteilnehmer brach die 1. Visite wieder ab, da die stündlichen Blutabnahmen nicht verkräftet wurden. Von den 26 Studienteilnehmern fielen zwei weitere während der Interventionsphase noch vor der 2. Visite aus. Grund dafür waren einmal terminliche Schwierigkeiten, die es nicht möglich machten, die 2. Visite zu realisieren sowie eine berufliche Änderung, die dazu führte, dass keine Nachschichten mehr absolviert wurden. Gemäß den Vorgaben im Prüfplan wurden beide Studienteilnehmer durch neue ersetzt.

Ein weiterer Studienteilnehmer musste während der Wash-Out-Phase nach einer erfolgreich absolvierten 2. Visite von der klinischen Studie ausgeschlossen werden. Dieser Proband erlitt durch einen Unfall einen Bruch des Schienbeinkopfes und wurde für ein Jahr krankgeschrieben, was zu

einem Ausschluss aus der klinischen Prüfung führte. Da sich dieser Vorfall nach der erfolgreich absolvierten 2. Visite ereignete, wurde dieser Proband gemäß den Vorgaben im Prüfplan nicht ersetzt. Die Ergebnisse des Probanden der 1. und 2. Visite wurden für die Auswertung berücksichtigt.

Damit absolvierten 23 Studienteilnehmer der Behandlungsgruppe erfolgreich alle drei Visiten der klinischen Prüfung. Eine Zusammenfassung über den Verlauf der klinischen Studie ist in der folgenden Übersicht zu finden.

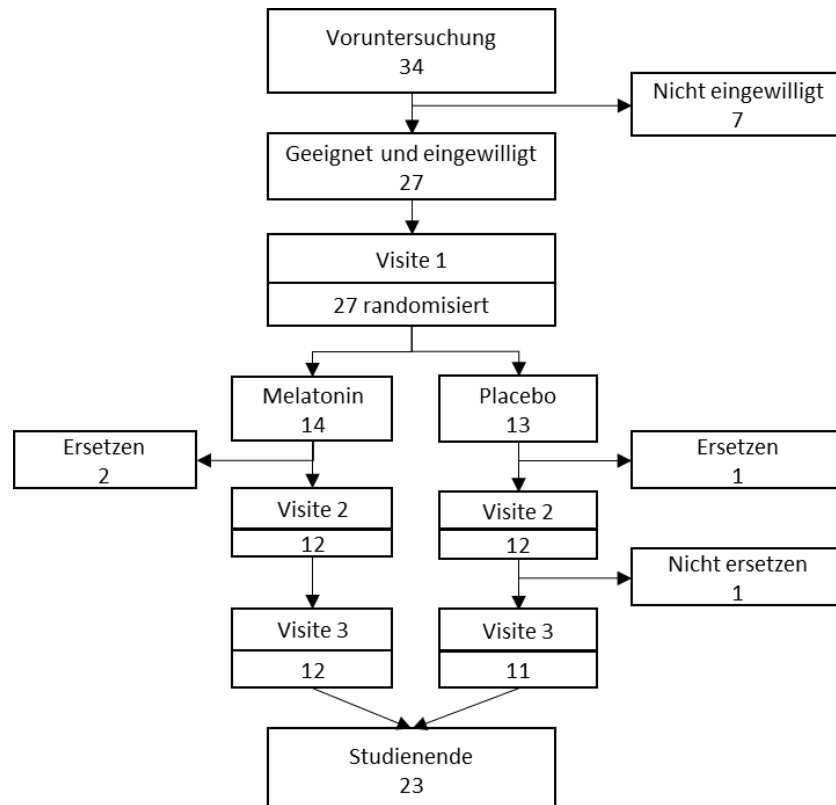


Abbildung 5-1: Verlauf der klinischen Studie. Übersicht über ein- und ausgeschlossene Studienteilnehmer der Behandlungsgruppe bis zum Ende der Studie.

Nach dem Ende der Studie konnten damit die in der folgenden Tabelle 5-1 angegebene Anzahl der Studienteilnehmer pro Gruppe für die Auswertung berücksichtigt werden.

Tabelle 5-1: Anzahl der Studienteilnehmer pro Gruppe, die für die Auswertung berücksichtigt wurden.

Visite	Anzahl der Studienteilnehmer je Gruppe		
	Melatonin	Placebo	Nicht-Nachtschicht
1	12	12	12
2	12	12	--
3	12	11	--

5.1.3 Konformität mit dem Prüfplan

Um abschließend den Effekt der Intervention und die Zielsetzung dieser Arbeit beurteilen zu können und um sicherzugehen, dass sich die Studienteilnehmer beider Behandlungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich verhalten haben, wurde für jeden Probanden an Hand der folgenden Aspekte die Konformität mit dem Prüfplan überprüft. Dargestellt in den Tabellen sind jeweils der Mittelwert mit der Standardabweichung (SD).

5.1.3.1 Einnahme der Prüfmedikation während der Interventionsphase

Einnahme der Prüfmedikation gemäß Prüfplan

Das wichtigste Kriterium für die Beurteilung der Konformität war die Einnahme der Prüfmedikation in Übereinstimmung mit den Vorgaben im Prüfplan. Dies wurde wie unter 4.3.1 beschrieben berechnet. Die Abbildung 5-2 zeigt die entsprechenden Werte der Konformität mit dem Prüfplan in Prozent beider Behandlungsgruppen. Dargestellt in der Abbildung ist ebenfalls der zu erreichende Bereich von 70 - 100% Konformität.

Von einem Probanden der Placebo-Gruppe wurde nach der 2. Visite das Tagebuch nicht zurückerhalten, so dass die Konformität in diesem Fall nicht berechnet werden konnte. Alle anderen behandelten Studienteilnehmer sind innerhalb des vorgegebenen Konformität-Bereiches geblieben. Es haben also 95,8% der Studienteilnehmer insgesamt, 100% der Studienteilnehmer der Melatonin-Gruppe und 91,7% der Studienteilnehmer der Placebo-Gruppe die Prüfmedikation in Übereinstimmung mit den Vorgaben im Prüfplan eingenommen. Es gab dabei keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

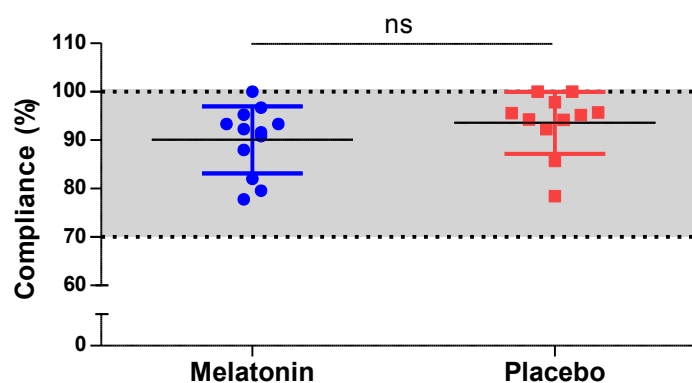


Abbildung 5-2: Konformität (%) der Einnahme der Prüfmedikation gemäß den Vorgaben im Prüfplan während der Interventionsphase der Probanden der Melatonin-Gruppe (n=12) sowie der Probanden der Placebo-Gruppe (n=11); ungepaarter t-Test.

Gesamtzahl der eingenommenen Tabletten

Die Gesamtzahl der eingenommenen Tabletten betrifft nicht die Beurteilung der Konformität, daher gab es diesbezüglich keine Vorgaben im Prüfplan. Sie kann allerdings einen Einfluss auf die Stärke des Effektes der Intervention haben, so dass dieser Aspekt betrachtet wurde (Abbildung 5-3). Es konnte dabei kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.

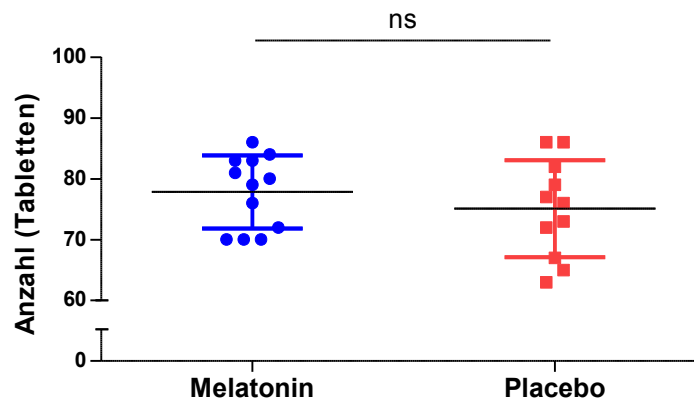


Abbildung 5-3: Anzahl der eingenommenen Tabletten der Prüfmedikation während der Interventionsphase gemäß der Anzahl der zurückgebrachten der Probanden der Melatonin-Gruppe (n=12) und der Placebo-Gruppe (n=12); ungepaarter t-Test.

Einnahme der letzten Tablette der Prüfmedikation vor der 2. Visite

Der Zeitabstand in Stunden zwischen der letzten Einnahme der Prüfmedikation vor dem Start der 2. Visite betrifft ebenfalls nicht unmittelbar die Konformität. So gab es für diesen Wert ebenfalls keine Vorgaben im Prüfplan. Da dieser Faktor allerdings ebenfalls Einfluss auf andere Ergebnisse haben kann, wurde dieser Wert ermittelt und in der Abbildung 5-4 dargestellt. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen gab es dabei keinen signifikanten Unterschied. In der Melatonin-Gruppe gibt es allerdings eine relativ große Anzahl an Probanden, die die letzte Tablette der Prüfmedikation weniger als 10 Stunden (Minimum <5 Stunden) vor Beginn der 2. Visite eingenommen haben.

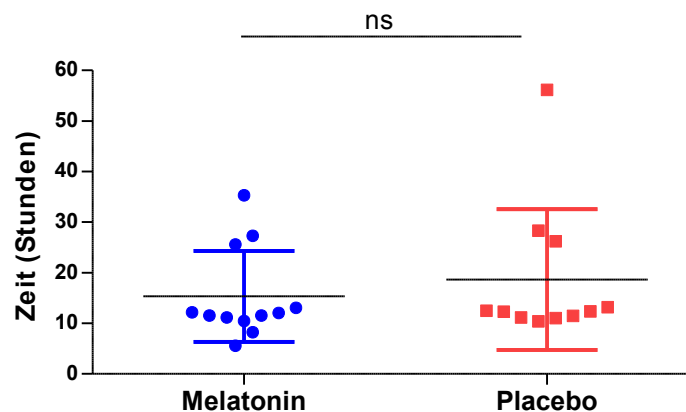


Abbildung 5-4: Zeit in Stunden zwischen der letzten Einnahme der Prüfmedikation bis zum Start der 2. Visite der Melatonin-Gruppe (n=12) und der Placebo-Gruppe (n=11); ungepaarter t-Test.

5.1.3.2 Visitentermine

Neben der Einnahme der Prüfmedikation waren die Terminierung der einzelnen Visiten in Hinblick auf den zeitlichen Abstand zur letzten absolvierten Nachtschicht sowie die Dauer der einzelnen Phasen weitere wichtige Punkte für die Beurteilung der Konformität mit den Vorgaben im Prüfplan.

Abstand zwischen der letzten Nachtschicht und Visite

Der Abstand zwischen der letzten Nachtschicht vor einer Visite wurde aus den Probandentagebüchern für die Interventionsphase (vor der 2. Visite) und die Wash-Out-Phase (vor der 3. Visite) ermittelt. Vor der 1. Visite gab es kein Probandentagebuch, damit lagen diese Daten für die Visite nicht vor. In der folgenden Abbildung 5-5 sind die entsprechenden Daten dargestellt, sowie die Grenze von 0 bis 7 Tagen, die maximal zwischen der letzten Nachtschicht und dem Start der Visite liegen durften. Bei allen Studienteilnehmer fand sowohl die 2., als auch die 3. Visite innerhalb des im Prüfplans vorgegeben Zeitrahmens nach einer Nachtschicht statt. Weder bei der 2., noch bei der 3. Visite gab es signifikante Unterschiede zwischen beiden Behandlungsgruppen.

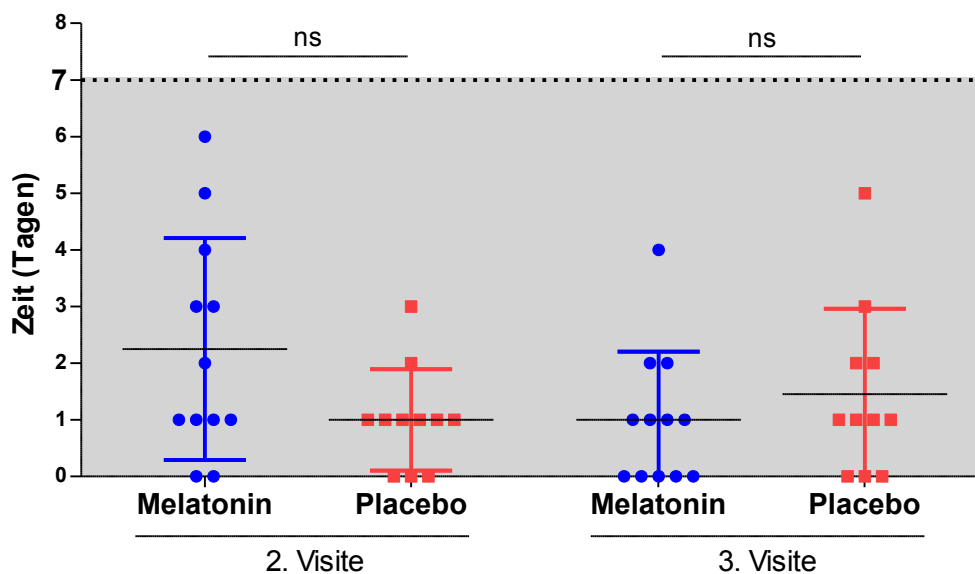


Abbildung 5-5: Zeit in Tagen zwischen der letzten Nachtschicht und dem Start der 2. bzw. 3. Visite der Melatonin-Gruppe ($n=12$ für Visite 2 und 3) und der Placebo-Gruppe ($n=11$ für Visite 2 und 3); ungepaarter t -Test.

Dauer der Phasen

Die Dauer der Phasen wurde an Hand des Abstandes zwischen der 1. und der 2. Visite (Interventionsphase) sowie zwischen der 2. und der 3. Visite (Wash-Out-Phase) ermittelt. In der Abbildung 5-6 sind die entsprechenden Daten zu finden. Ebenfalls dargestellt in der Abbildung ist die vorgegebene Dauer der Phasen von 12 Wochen (+ 7 Tagen) im Prüfplan.

Die mittlere Dauer der Interventionsphase entsprach sowohl in der Melatonin-Gruppe als auch in der Placebo-Gruppe den Vorgaben im Prüfplan. Allerdings lagen nicht alle Einzelwerte innerhalb des vorgegeben Zeitraumes. In der Melatonin-Gruppe lagen die Werte zwischen 11,9 und 14,3 Wochen und in der Placebo-Gruppe zwischen 9,9 und 15,6 Wochen. Die Streuung der Werte war also in der mit Placebo behandelten Gruppe größer. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen ist allerdings nicht signifikant.

In der Wash-Out-Phase entsprach die mittlere Dauer in der Placebo-Gruppe mit 12,6 Wochen den Vorgaben im Prüfplan. Wohingegen die mittlere Dauer der Wash-Out-Phase in der Melatonin-Gruppe mit 13,3 Wochen leicht oberhalb der Vorgaben im Prüfplan lag. Grund hierfür ist ein Ausreißer mit einer Dauer der Wash-Out-Phase von 22,6 Wochen. Beide Behandlungsgruppen unterschieden sich in der Wash-out-Phase ebenfalls nicht signifikant.

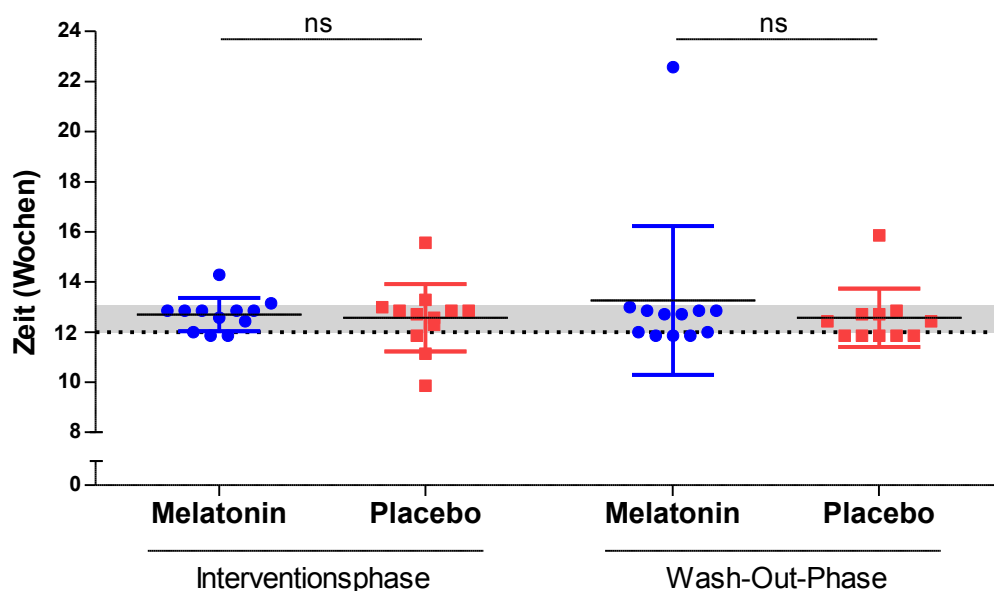


Abbildung 5-6: Dauer in Wochen der Interventions- und der Wash-Out-Phase der Melatonin-Gruppe ($n=12$ für die Interventions- und Wash-Out-Phase) und der Placebo-Gruppe ($n=12$ für die Interventionsphase und $n=11$ für die Wash-Out-Phase); ungepaarter t-Test.

Anzahl der Nachtschichten pro Woche

Um zu bewerten, ob die Studienteilnehmer ausreichend Nachtschichten während der Studie absolvierten, wurde die Anzahl der Nachtschichten pro Woche aus der Dauer der Phasen und der insgesamt absolvierten Nachtschichten während beider Phasen ermittelt. In der Abbildung 5-7 ist neben den Mittelwerten und den Standardabweichungen der Anzahl der Nachtschichten pro Woche auch die Vorgabe von mindestens 0,92 Nachtschichten pro Woche gemäß Prüfplan abgebildet.

Zwischen beiden Behandlungsgruppen gab es weder in der Interventionsphase noch in der Wash-Out-Phase signifikante Unterschiede in der Anzahl absolvierter Nachtschichten pro Woche. Die mittlere Anzahl an Nachtschichten pro Woche lag sowohl in der Melatonin-Gruppe als auch in der Placebo-Gruppe während beider Phasen deutlich über der im Prüfplan geforderten Anzahl. In der Interventionsphase gab es sowohl in der Melatonin- als auch in der Placebo-Gruppe jeweils einen Probanden, der weniger als 0,92 Nachtschichten pro Woche absolviert hat. Alle anderen Studienteilnehmer absolvierten in beiden Studienphasen mehr als die geforderte Anzahl an Nachtschichten. Damit lag im Fall der Interventionsphase die Konformität bei 91,7% und im Fall der Wash-Out-Phase bei 100%.

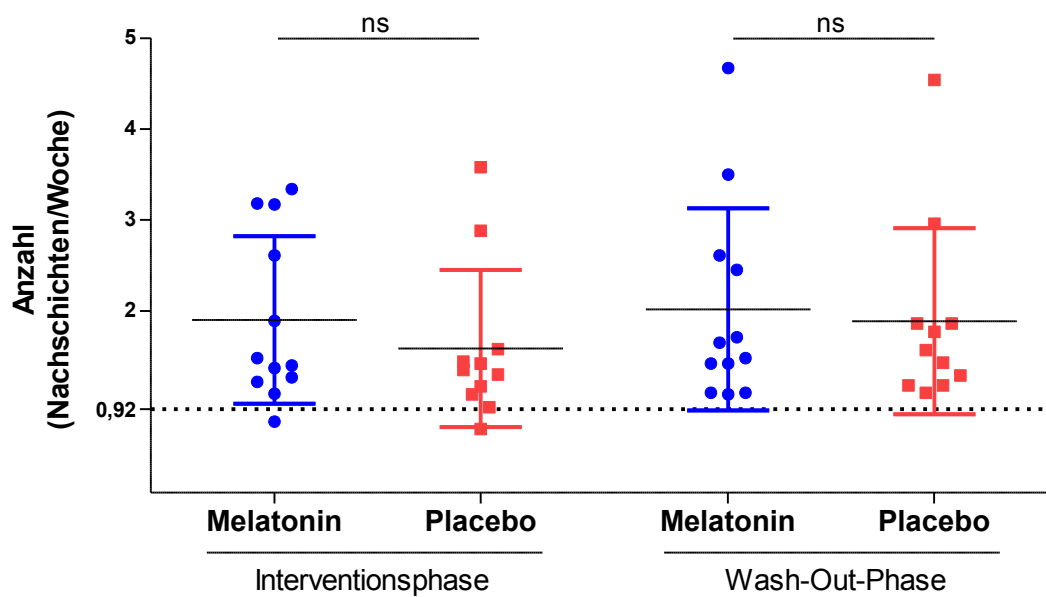


Abbildung 5-7: Anzahl der Nachtschichten pro Woche während der Interventions- und der Wash-Out-Phase Melatonin-Gruppe ($n=12$ für die Interventions- und Wash-Out-Phase) und der Placebo-Gruppe ($n=12$ für die Interventionsphase und $n=11$ für die Wash-Out-Phase); ungepaarter t -Test.

5.2 Erhobene Parameter/Untersuchungen

Die im Folgenden dargestellten Daten kontinuierlicher Variablen sind in den Grafiken mit Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Kategoriale Variablen werden in Form von Histogrammen abgebildet.

5.2.1 Baseline-Charakteristika

Die Baseline-Charakteristika entsprechen den Untersuchungsergebnissen zu Beginn der Studie zur 1. Visite, also vor der Intervention. Zu diesem Zeitpunkt sollte es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Nachtschichtarbeitern und den Nicht-Nachtschichtarbeitern, also auch zwischen den Nachtschichtarbeitern, die mit Melatonin behandelt wurden und den Nachtschichtarbeitern, die mit Placebo behandelt wurden, geben.

Besonderes Augenmerk wurde dabei auf das Alter, das Geschlecht, den HbA1c-Wert, den Nüchtern-glukosewert, den Blutdruck sowie die Anzahl und Jahre der Nachtschichten gelegt. In keinem dieser Parameter gab es zum Zeitpunkt der 1. Visite signifikante Unterschiede zwischen den Nachtschichtarbeitern und den Nicht-Nachtschichtarbeitern sowie zwischen den Nachtschichtarbeitern der Melatonin- und der Placebo-Gruppe. Es ließ sich allerdings ein leichter, nicht signifikanter Trend hin zu einem besseren BMI in der Gruppe der Nicht-Nachtschichtarbeiter im Vergleich mit der Gruppe der gesamten Nachtschichtarbeiter finden.

Die entsprechenden Werte sind in der folgenden Tabelle 5-2 zu finden.

Tabelle 5-2: Baseline Charakteristika zum Zeitpunkt der 1. Visite der Nachtschichtarbeiter (n=24) und der Nicht-Nachtschichtarbeiter (n=12) sowie die Nachtschichtarbeiter der Melatonin-Gruppe (n=12) und der Placebo-Gruppe (n=12). Dargestellt ist jeweils der Mittelwert \pm der Standardabweichung bzw. beim Geschlecht die Anzahl an Probanden.

Parameter	Nachtschicht gesamt (n=24)	Nicht-Nacht- Schicht (n=12)	p Wert	Nachtschicht		p Wert
				Melatonin (n=12)	Placebo (n=12)	
Alter (Jahren)*	36,6 \pm 11,5	36,9 \pm 11,2	0,94	38,3 \pm 11,6	34,8 \pm 11,5	0,47
Geschlecht (Mann/Frau)**	13/11	6/6	1,00	4/8	9/3	0,10
Nachtschichten pro Monat*	8,7 \pm 4,7	n.a.	n.a.	9,3 \pm 4,5	8,2 \pm 5,0	0,58
Nachtschichten seit (Jahre)*	11,9 \pm 10,6	n.a.	n.a.	12,5 \pm 9,7	11,4 \pm 11,8	0,75
BMI (kg/m²)*	26,9 \pm 6,4	24,0 \pm 2,5	0,13	26,1 \pm 5,1	27,8 \pm 7,7	0,54
Größe (m)*	1,76 \pm 0,08	1,76 \pm 0,09	0,92	1,74 \pm 0,09	1,78 \pm 0,07	0,19
Gewicht (kg)*	83,3 \pm 21,5	75,0 \pm 14,4	0,24	78,1 \pm 13,0	88,6 \pm 27,2	0,24
HbA1c (%)*	5,09 \pm 0,30	5,04 \pm 0,28	0,64	5,11 \pm 0,29	5,08 \pm 0,32	0,79
Nüchtern glukose (mg/dL)*	87,46 \pm 7,36	85,67 \pm 6,51	0,48	87,08 \pm 6,33	87,83 \pm 8,54	0,81
Blutdruck systolisch (mmHg)*	119,7 \pm 10,9	120,3 \pm 12,0	0,88	119,5 \pm 8,6	119,9 \pm 13,3	0,93
Blutdruck diastolisch (mmHg)*	72,9 \pm 8,5	73,0 \pm 6,1	0,96	71,5 \pm 8,0	74,3 \pm 9,1	0,44
Herzfrequenz (min⁻¹)*	63,9 \pm 12,7	67,0 \pm 13,1	0,50	68,3 \pm 12,6	59,4 \pm 11,6	0,09
Taillenumfang (cm)*	92,0 \pm 17,1	84,9 \pm 12,5	0,21	89,0 \pm 10,9	94,9 \pm 21,7	0,41
Hüftumfang (cm)*	107,0 \pm 14,7	101,0 \pm 7,5	0,19	106,2 \pm 9,2	107,8 \pm 19,1	0,79
Taille-Hüft-Quotient*	0,86 \pm 0,07	0,84 \pm 0,09	0,50	0,84 \pm 0,08	0,87 \pm 0,07	0,19

* t-Test; ** Exakter Test nach Fischer

5.2.2 Orale Glukosetoleranztest

5.2.2.1 AUC von Glukose während des OGTTs

Laut Studienziel sollte ein Effekt nach einer 12-wöchigen Melatonintherapie auf die AUC von Glukose während eines OGTTs aufgetreten sein, welcher nach einer 12-wöchigen Wash-Out-Phase ohne die Einnahme von Melatonin, wieder abklingen sollte. Dieser Effekt sollte in der mit dem Placebo behandelten Gruppe an Studienteilnehmer nicht feststellbar sein. In der Abbildung 5-8 sind die Ergebnisse der AUC von Glukose während OGTTs dargestellt. Weder in der Melatonin- noch in der Placebo-Gruppe konnte ein Effekt nach der Interventionsphase beobachtet werden. Der Mittelwert der AUC von Glukose lag in der Melatonin-Gruppe während allen drei Visiten näherungsweise auf dem gleichen Niveau.

Des Weiteren sollte an Hand dieser Ergebnisse ein möglicher physiologischer Unterschied zwischen der Behandlungsgruppe und der Vergleichsgruppe untersucht werden. Bei der Betrachtung der Ergebnisse der 1. Visite der Nachtschichtarbeiter und den Ergebnissen der Nicht-Nachtschichtarbeiter, ließ sich ein leichter, allerdings nicht signifikanter Trend hin zu einer geringeren AUC von Glukose bei den Nicht-Nachtschichtarbeitern beobachten.

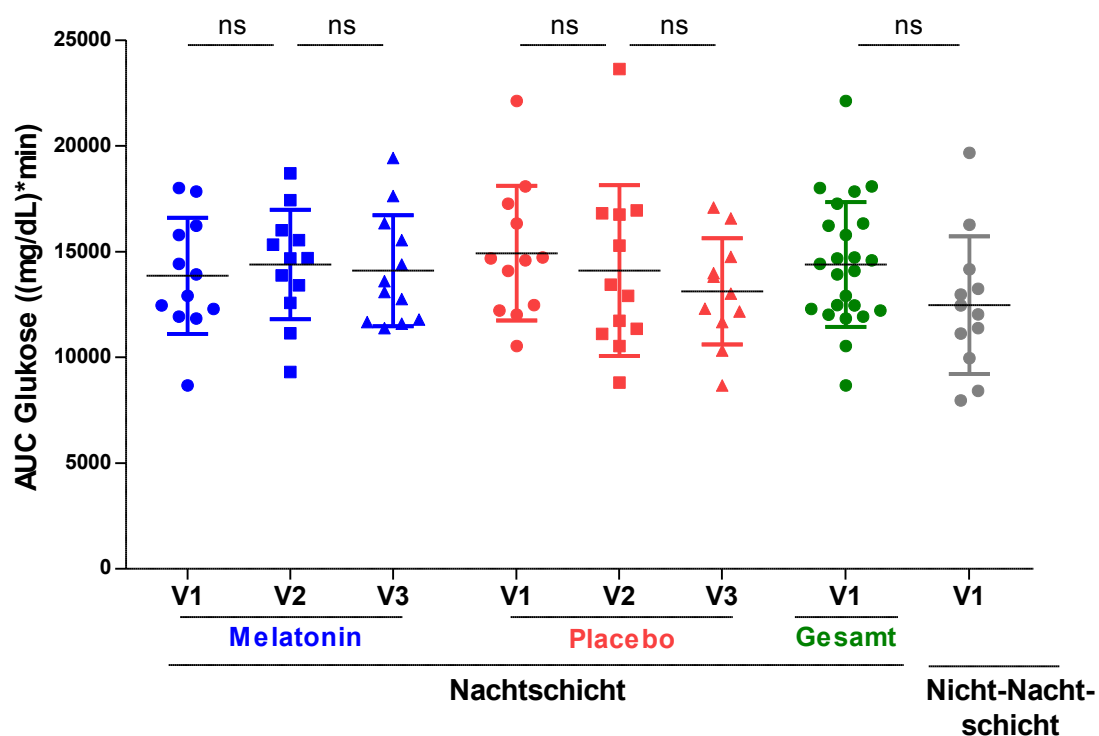


Abbildung 5-8: AUC von Glukose in (mg/dL) * min während eines OGTTs zur 1. (vor der Interventionsphase), 2. (nach der Interventionsphase), und 3. (nach der Wash-Out-Phase) Visite. Dargestellt sind die Melatonin-Gruppe (n=12 für Visite 1, 2 und 3), die Placebo-Gruppe (n=12 für Visite 1 und 2 bzw. n=11 für Visite 3), die gesamten Nachtschichtarbeiter zum Zeitpunkt der 1. Visite (n=24) sowie die Nicht-Nachtschichtarbeiter (n=12) zum Zeitpunkt der 1. Visite; gepaarter t-Test (Nachtschichtarbeiter), ungepaarter t-Test (Nachtschichtarbeiter vs NNS).

5.2.2.2 AUC von Insulin während OGTT

Bei der AUC von Insulin sollte, wie bei der AUC von Glukose, ein Effekt der Melatonintherapie, also eine Veränderung der AUC von der 1. Visite zur 2. Visite, sichtbar werden. Ein solcher Effekt konnte für die AUC von Insulin nicht beobachtet werden. Der Mittelwert der AUC von Insulin während des OGTTs blieb von der 1. bis zur 3. Visite praktisch unverändert. Dies gilt auch für die Gruppe der mit dem Placebo behandelten Studienteilnehmer.

Ein Trend in der AUC von Insulin im Vergleich der Nicht-Nachtschichtarbeiter mit den Nachtschichtarbeiter zum Zeitpunkt der 1. Visite konnte, im Gegensatz zum Vergleich der AUC von Glukose, nicht beobachtet werden. Die dazugehörigen Werte finden sich zusammengefasst in der folgenden Abbildung 5-9.

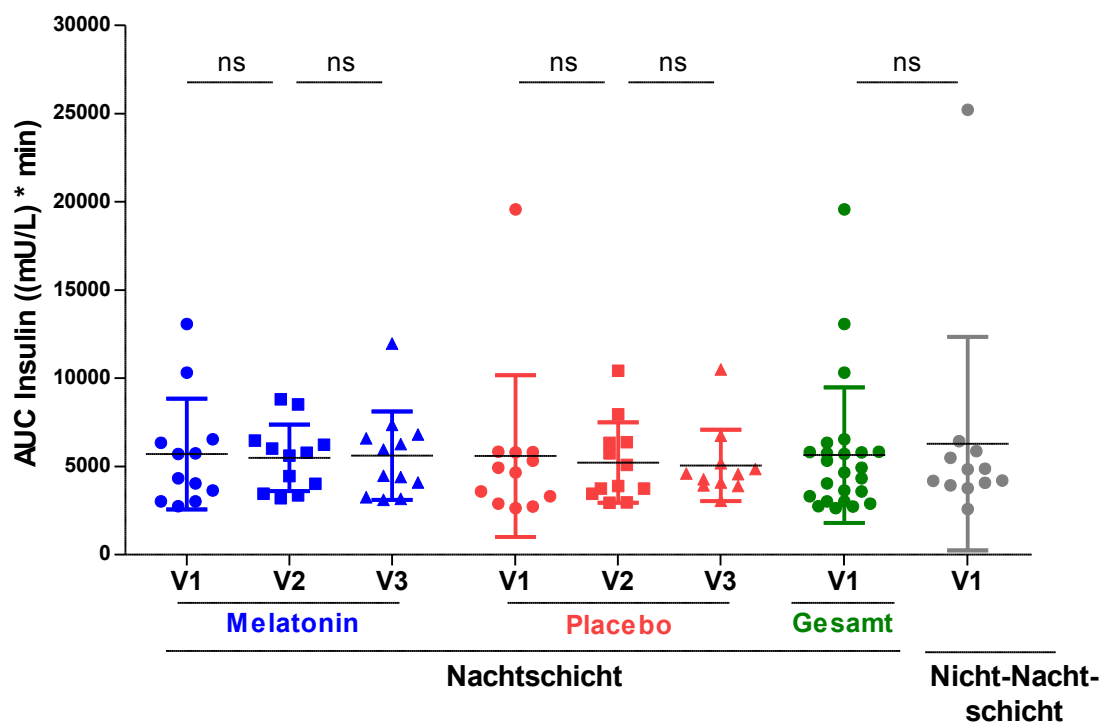


Abbildung 5-9: AUC von Insulin ((mU/L) * min) während eines OGTTs zur 1. (vor der Interventionsphase), 2. (nach der Interventionsphase), und 3. (nach der Wash-Out-Phase) Visite. Dargestellt sind die Melatonin-Gruppe (n=12 für Visite 1, 2 und 3), die Placebo-Gruppe (n=12 für Visite 1 und 2 bzw. n=11 für Visite 3), die gesamten Nachtschichtarbeiter zum Zeitpunkt der 1. Visite (n=24) sowie die Nicht-Nachtschichtarbeiter (n=12) zum Zeitpunkt der 1. Visite; gepaarter t-Test (Nachtschichtarbeiter), ungepaarter t-Test (Nachtschichtarbeiter vs NNS).

5.2.2.3 Adjustierungen

Um zu überprüfen ob es stärkere Effekte in kleineren, selektierten Subgruppen gab, wurden die Werte der AUC von Glukose nach bestimmten Parametern adjustiert. In den Abbildungen sind jeweils die Subgruppen mit den Studienteilnehmern unterhalb des Medians (gekennzeichnet mit „-“) im dunkleren Ton sowie den Studienteilnehmern oberhalb des Medians (gekennzeichnet mit „+“) im helleren Ton, als Mittelwert zusammengefasst gezeigt. Darüber hinaus sind jeweils in einer Tabelle die entsprechenden Mediane zu finden.

Adjustierung nach dem BMI

Durch die Adjustierung nach dem BMI ergaben sich in allen Subgruppen geringe Veränderungen in den Mittelwerten der AUC von Glukose. In der Placebo-Subgruppe mit einem BMI unterhalb des Medians war die Abnahme der AUC von der 1. zur 2. Visite signifikant (* $p < 0,05$). Bei allen anderen Veränderungen konnte keine Signifikanz festgestellt werden. Die Werte und die dazugehörigen Mediane sind in der folgenden Abbildung 5-10 bzw. in der folgenden Tabelle 5-3 zu finden.

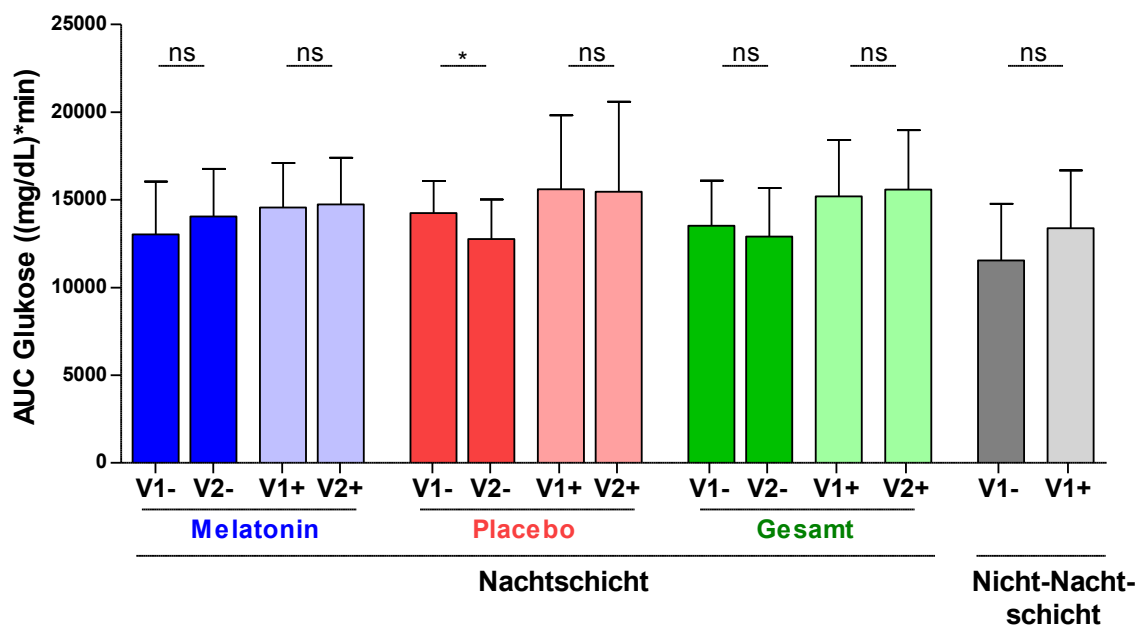


Abbildung 5-10: AUC von Glukose ((mg/dL) * min) (als Mittelwert und Standardabweichung) adjustiert nach dem BMI. Die Gruppen der gesamten Nachtschichtarbeiter ($n=24$), der Melatonin-Gruppe ($n=12$), der Placebo-Gruppe ($n=12$) sowie der Gruppe der Nicht-Nachtschichtarbeiter ($n=12$) wurden dabei zum Zeitpunkt der 1. Visite (vor der Intervention) und der 2. Visite (nach der Intervention) anhand des Medians in jeweils zwei Subgruppen, entsprechend oberhalb (+) und unterhalb (-) des Medians, geteilt; (* $p < 0,05$); gepaarter t -Test (Nachtschichtarbeiter), ungepaarter t -Test (Nachtschichtarbeiter vs NNS).

Tabelle 5-3: Mediane des BMIs (kg/m^2) der gesamten Nachtschichtarbeiter ($n=24$), der Melatonin-Gruppe ($n=12$), der Placebo-Gruppe ($n=12$) sowie der Gruppe der Nicht-Nachtschichtarbeiter ($n=12$) zum Zeitpunkt der 1. Visite.

Gruppe	Median (kg/m^2)
Nachtschicht gesamt	26,0
Melatonin	26,4
Placebo	25,4
Nicht-Nachtschicht	24,3

Die Adjustierung der AUC von Insulin nach dem BMI ergab ebenfalls Veränderungen in den Mittelwerten, allerdings ohne signifikante Unterschiede.

Adjustiert nach Jahren an Nachtschichten

Auch bei der Adjustierung der Ergebnisse der AUC von Glukose nach der Zeit, seit dem die Studienteilnehmer Nachtschichten absolvierten, führte ebenfalls zu Veränderungen in den Mittelwerten. In der Placebo-Subgruppe der Studienteilnehmer mit BMI Werten unterhalb des Medians war dies eine signifikante Veränderung ($*p<0,05$). Der Mittelwert der AUC von Glukose nahm dabei von der 1. zur 2. Visite ab. Weitere Änderungen in den Mittelwerten der AUC waren nicht signifikant. In der folgenden Abbildung 5-11 sind die dazugehörigen Ergebnisse dargestellt.

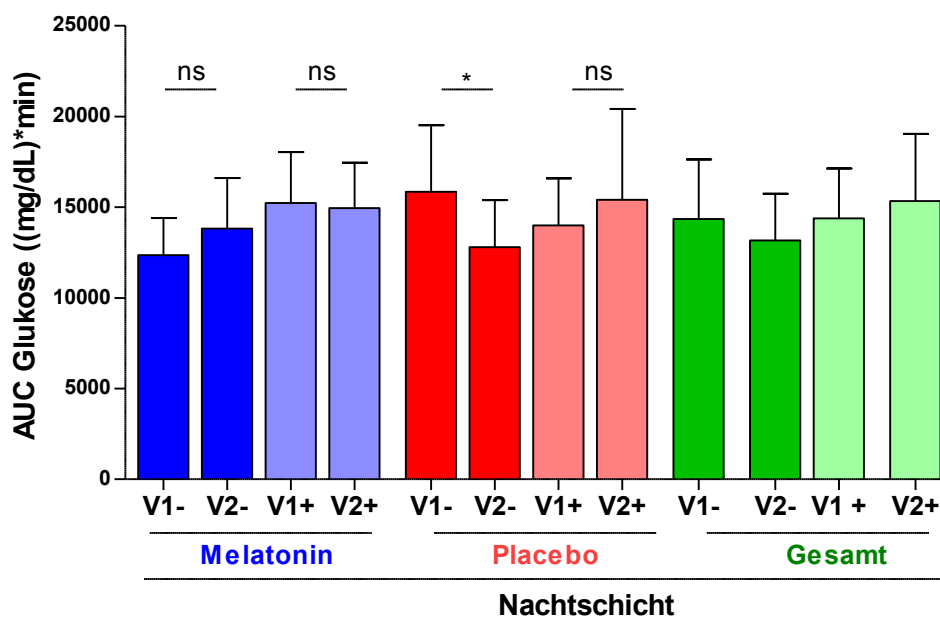


Abbildung 5-11: AUC von Glukose ((mg/dL) * min) (als Mittelwert und Standardabweichung) adjustiert nach der Zeit (Jahren) im Nachtschichtdienst. Die Gruppen der gesamten Nachtschichtarbeiter ($n=24$), der Melatonin-Gruppe ($n=12$) und der Placebo-Gruppe ($n=12$) wurden dabei zum Zeitpunkt der 1. Visite (vor der Intervention) und der 2. Visite (nach der Intervention) anhand des Medians in jeweils zwei Subgruppen, entsprechend oberhalb (+) und unterhalb (-) des Medians, geteilt; ($*p<0,05$); gepaarter t-Test (Nachtschichtarbeiter), ungepaarter t-Test (Nachtschichtarbeiter vs NNS).

Tabelle 5-4: Mediane der Zeit (Jahre) an Nachtschichten der gesamten Nachtschichtarbeiter (n=24), der Melatonin-Gruppe (n=12) und der Placebo-Gruppe (n=12) zum Zeitpunkt der 1. Visite.

Gruppe	Median (Jahre)
Nachtschicht gesamt	7,4
Melatonin	10,5
Placebo	5,8

Die Adjustierung der Ergebnisse der AUC von Insulin nach der Zeit, seit dem die Studienteilnehmer Nachtschichten absolvierten ergab keine signifikanten Veränderungen in den Mittelwerten zwischen den einzelnen betrachteten Gruppen und den entsprechenden Visiten.

Adjustiert nach Anzahl eingenommener Tabletten

Die AUC von Glukose nach der Adjustierung nach der Anzahl der während der Interventionsphase eingenommener Tabletten (ermittelt an Hand der Anzahl der zurückgebrachten Tabletten) ist in der folgenden Abbildung 5-12 zu sehen. Durch diese Adjustierung konnte bei keiner der betrachteten Subgruppen eine signifikante Änderung nach der Interventionsphase beobachtet werden. Daher konnte auch in den kleineren, selektierten Subgruppen kein signifikanter Effekt durch die Einnahme von Melatonin Vergleich zu einem Placebo festgestellt werden.

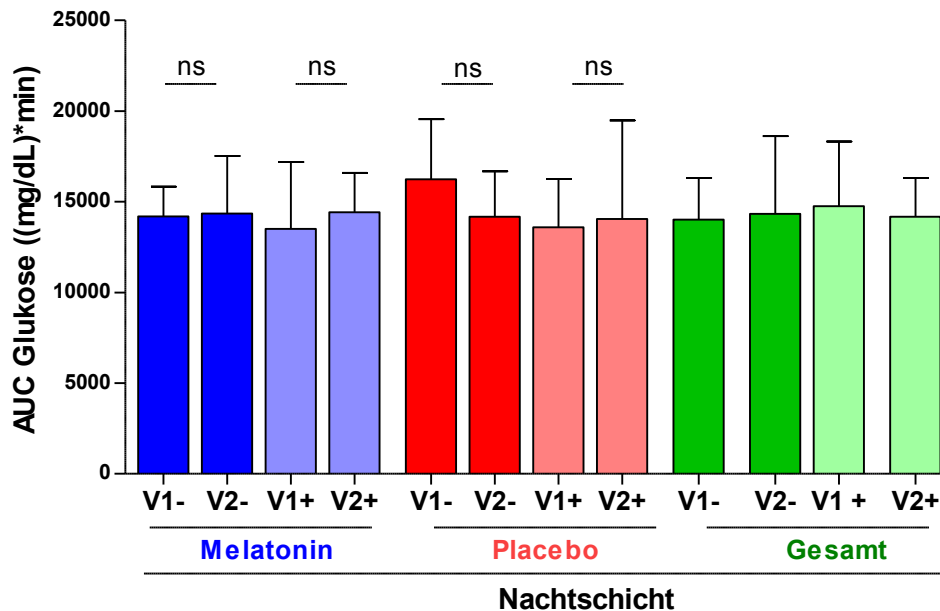


Abbildung 5-12: AUC von Glukose ((mg/dL) * min) (als Mittelwert und Standardabweichung) adjustiert nach der Anzahl der während der Interventionsphase eingenommenen Tabletten der Prüfmedikation (gemäß der Anzahl der zurückgebrachten Tabletten). Die Gruppen der gesamten Nachtschichtarbeiter (n=24), der Melatonin-Gruppe (n=12) und der Placebo-Gruppe (n=12) wurden dabei zum Zeitpunkt der 1. Visite (vor der Intervention) und der 2. Visite (nach der Intervention) anhand des Medians in jeweils zwei Subgruppen, entsprechend oberhalb (+) und unterhalb (-) des Medians, geteilt; gepaarter t-Test (Nachtschichtarbeiter), ungepaarter t-Test (Nachtschichtarbeiter vs NNS).

Tabelle 5-5: Mediane der Anzahl der während der Interventionsphase eingenommenen Tabletten der Prüfmedikation (gemäß der Anzahl der zurückgebrachten Tabletten) der gesamten Nachtschichtarbeiter (n=24), der Melatonin-Gruppe (n=12) und der Placebo-Gruppe (n=12) zum Zeitpunkt der 1. Visite.

Gruppe	Median (Anzahl Tabletten)
Nachtschicht gesamt	76,0
Melatonin	76,5
Placebo	73,5

Auch in diesem Fall wurden durch die Adjustierung nach der Anzahl der eingenommenen Tabletten bei der AUC von Insulin keine signifikanten Unterschiede in den Mittelwerten zwischen den entsprechenden Gruppen erreicht.

5.2.2.4 Zustand des Glukosestoffwechsels

Um zu überprüfen, ob sich im Verlauf der Studie durch die Intervention der Zustand des Glukosestoffwechsels verändert und ob es Unterschiede zwischen der Gruppe der Nachtschichtarbeiter und der Gruppe der Nicht-Nachtschichtarbeiter gab, wurden die Studienteilnehmer entsprechend ihrer Glukosewerte während des OGTTs den verschiedenen Vorstufen des Diabetes mellitus Typ 2 zugeordnet und kategorial ausgewertet.

In der Melatonin-Gruppe befanden sich während der gesamten Studie alle Probanden in der Kategorie der normalen Glukosetoleranz (NGT). In der Placebo-Gruppe waren 11 Probanden zum Zeitpunkt der 1. und 2. Visite und 10 Probanden zum Zeitpunkt der 3. Visite in dieser Gruppe zu finden. Jeweils ein Studienteilnehmer der Placebo-Gruppe war zum Zeitpunkt der 1. und 3. Visite in der Kategorie der erhöhten Nüchternglukosewerte und zum Zeitpunkt der 2. Visite in der Kategorie der gestörten Glukosetoleranz zu finden. Bei den Nicht-Nachtschichtarbeitern befanden sich ebenfalls alle Probanden in dieser Gruppe. Es konnten also keine signifikanten Veränderungen innerhalb der einzelnen Gruppen sowie zwischen den betrachteten Gruppen festgestellt werden.

In der folgenden Abbildung 5-13 sind die entsprechenden Ergebnisse der kategorialen Auswertung des Stoffwechselzustandes des Glukosestoffwechsels zu finden.

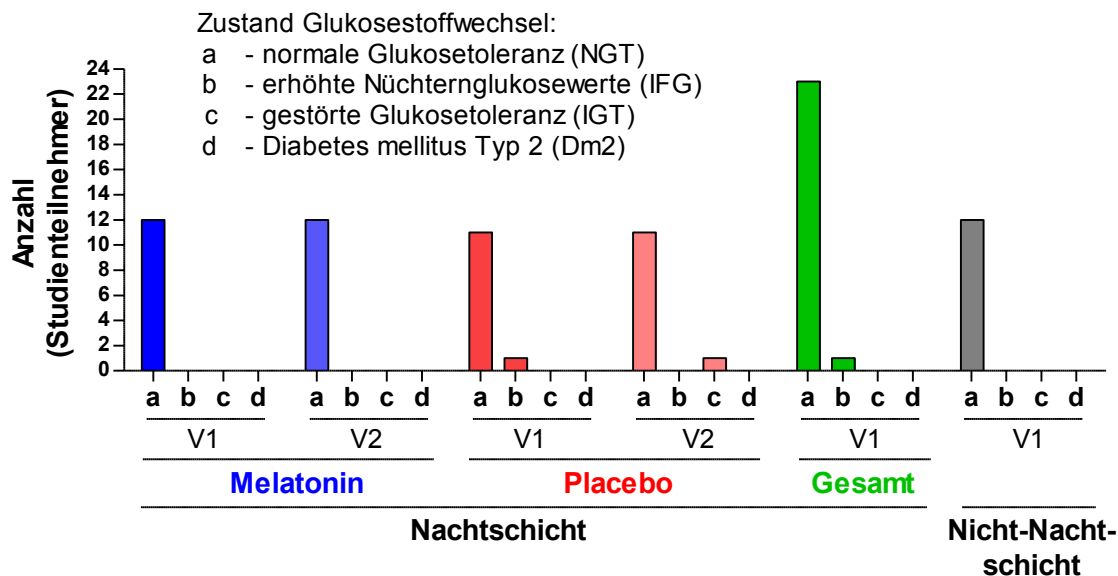


Abbildung 5-13: Zustand des Glukosestoffwechsels (NGT, IFG, IGT, Dm2) kategorial ausgewertet vor (1. Visite) und nach der Interventionsphase (2. Visite). Dargestellt sind die Melatonin-Gruppe (n=12 für Visite 1 und 2), die Placebo-Gruppe (n=12 für Visite 1 und 2) die gesamten Nachtschichtarbeiter zum Zeitpunkt der 1. Visite (n=24) sowie die Gruppe der Nicht-Nachtschichtarbeiter (n=12) zum Zeitpunkt der 1. Visite; Chi-Quadrat-Test.

5.2.2.5 Indizes des Glukosehaushaltes

Da die einzelnen Glukose -und Insulinwerte, oder die AUC ermittelt während eines OGTTs, nicht unbedingt eine vorliegende verminderte Insulinsensitivität oder Insulinresistenz aufdecken würden, wurden für diesen Zweck Hilfsmodelle herangezogen und bestimmte Indizes der Glukosehomöostase berechnet.

HOMA-Index

Der HOMA-Index zeigt in keiner der Behandlungsgruppen eine signifikante Veränderung zwischen den Visiten. Darüber hinaus gibt es auch keinen signifikanten Unterschied zwischen der 1. Visite der Nachtschichtarbeiter und der Nicht-Nachtschichtarbeiter. Es lässt sich allerdings ein leichter Trend hin zu niedrigeren Werten des HOMA-Indexes in der Gruppe der Nicht-Nachtschichtarbeiter verzeichnen, welcher allerdings nicht signifikant ist.

Die Mittelwerte des HOMA-Indexes aller betrachteten Gruppen liegen zwischen einem HOMA-Index von 1 bis 2,5 also zwischen „normal“ und „Insulinresistenz sehr wahrscheinlich“. In der Placebo-Gruppe gab es allerdings zum Zeitpunkt der 1. Visite einzelne Probanden, deren HOMA-Index

deutlich über 2,5 lagen. Im Vergleich der Nachtschichtarbeiter mit den Nicht-Nachtschichtarbeitern ist festzustellen, dass die Mittelwerte aller Nachtschichtarbeiter-Gruppen höhere Niveaus haben als die der Nicht-Nachtschichtarbeiter. Die entsprechenden Werte sind in der folgenden Abbildung 5-14 graphisch dargestellt.

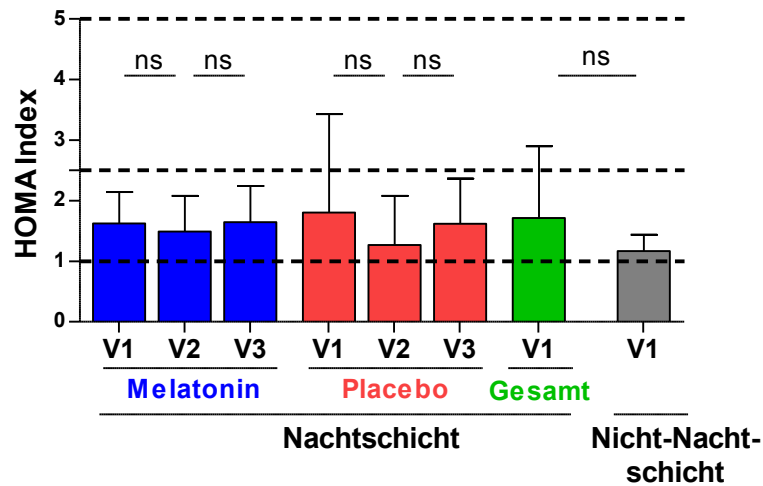


Abbildung 5-14: HOMA-Index (als Mittelwert und Standardabweichung) der Melatonin-Gruppe (n=12 für Visite 1, 2 und 3), der Placebo-Gruppe (n=12 für Visite 1 und 2 bzw. n=11 für Visite 3) zur 1., 2., und der 3. Visite sowie der Nachtschichtarbeiter (n=24) und der Nicht-Nachtschichtarbeiter (n=12) zur 1. Visite; gepaarter t-Test (Nachtschichtarbeiter), ungepaarter t-Test (Nachtschichtarbeiter vs NNS).

QUICKI-Index

Beim QUICKI-Index ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Veränderungen im Verlauf der Studie bei den Probanden der Melatonin-Gruppe und den Probanden der Placebo-Gruppe. Allerdings gibt es hier einen signifikanten Unterschied zwischen den gesamten Nachtschichtarbeitern zum Zeitpunkt der 1. Visite und der 1. Visite der Nicht-Nachtschichtarbeiter (*p<0,05).

Von allen Gruppen lagen die Mittelwerte des QUICKI-Indexes zwischen 0,30 (Menschen mit Diabetes) und 0,45 (gesunde Menschen). Wobei in der Gruppe der Nicht-Nachtschichtarbeiter der Mittelwert des QUICKI-Indexes auf einem höheren Niveau liegt.

Zu sehen sind die Werte des QUICKI-Index in der folgenden Abbildung 5-15.

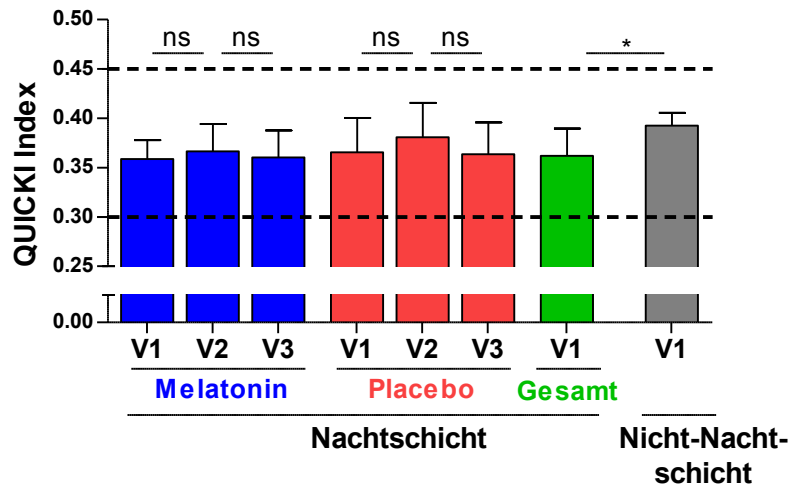


Abbildung 5-15: QUICKI-Index (als Mittelwert und Standardabweichung) der Melatonin-Gruppe ($n=12$ für Visite 1, 2 und 3), der Placebo-Gruppe ($n=12$ für Visite 1 und 2 bzw. $n=11$ für Visite 3) zur 1., 2., und der 3. Visite sowie der Nachtschichtarbeiter ($n=24$) und der Nicht-Nachtschichtarbeiter ($n=12$) zur 1. Visite; ($*p<0,05$); gepaarter t -Test (Nachtschichtarbeiter), ungepaarter t -Test (Nachtschichtarbeiter vs NNS).

Stumvoll-ISI

Als weiterer Index wurde der Stumvoll-ISI herangezogen, um den Einfluss der Melatonintherapie auf den Glukose- und Insulinstoffwechsel auf funktioneller Ebene zu untersuchen. Im Verlauf der Studie konnten beim Stumvoll-ISI keine signifikanten Veränderungen innerhalb der Melatonin-Gruppe festgestellt werden. Zwischen den Nachtschichtarbeitern zum Zeitpunkt der 1. Visite und den Nicht-Nachtschichtarbeitern gab es ebenfalls keinen signifikanten Unterschied. Es lässt sich hier allerdings ein leichter Trend feststellen hin zu im Mittel höheren Werten beim Stumvoll-ISI bei den Nicht-Nachtschichtarbeitern feststellen.

Die folgende Abbildung 5-16 zeigt die entsprechenden Werte für den Stumvoll-ISI.

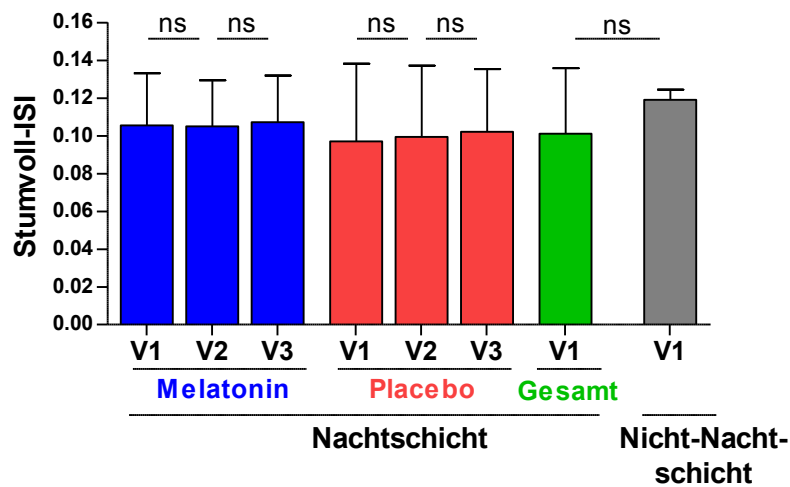


Abbildung 5-16: Stumvoll-ISI (als Mittelwert und Standardabweichung) der Melatonin-Gruppe ($n=12$ für Visite 1, 2 und 3), der Placebo-Gruppe ($n=12$ für Visite 1 und 2 bzw. $n=11$ für Visite 3) zur 1., 2., und der 3. Visite sowie der Nachtschichtarbeiter ($n=24$) und der Nicht-Nachtschichtarbeiter ($n=12$) zur 1. Visite; gepaarter t-Test (Nachtschichtarbeiter), ungepaarter t-Test (Nachtschichtarbeiter vs NNS).

5.2.3 Routine-Blutuntersuchung

Aus den Routine-Blutuntersuchungen wurde der HbA1c-Wert für die Überprüfung des Effektes einer 12-wöchigen Melatonintherapie sowie für den Vergleich von Nachtschichtarbeitern mit Nicht-Nachtschichtarbeitern herangezogen.

HbA1c

Wie bei den anderen Indizes der Glukosehomöostase, ist keine signifikante Veränderung im HbA1c (%) in den beiden Behandlungsgruppen im Verlauf der Studie festzustellen. Die HbA1c-Werte sind in beiden Gruppen im Verlauf der Studie im Mittel nahezu gleich geblieben. Wie bereits unter den Baseline-Charakteristika beschrieben, ließ sich jedoch ein Trend im Vergleich der Nachtschichtarbeiter und der Nicht-Nachtschichtarbeiter hin zu niedrigeren HbA1c-Werten der Nicht-Nachtschichtarbeiter beobachten.

Der HbA1c-Wert lag bei allen betrachteten Gruppen im Mittel unter 6,5%. Die dazugehörigen Werte sind graphisch in der folgenden Abbildung 5-17 gezeigt.

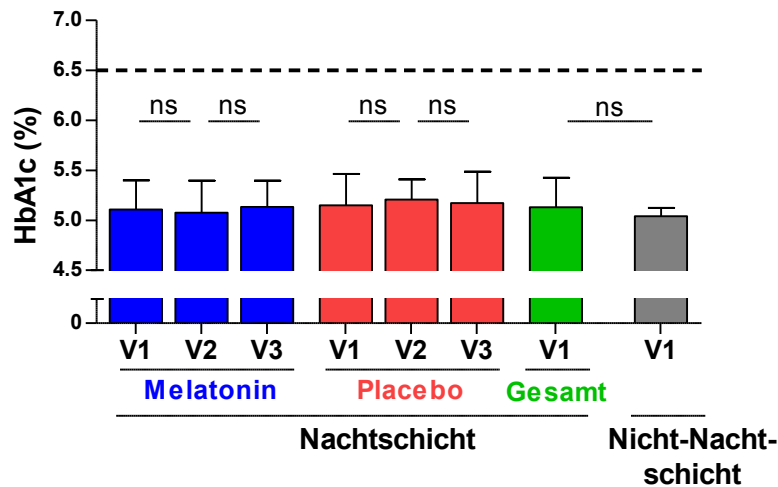


Abbildung 5-17: HbA1c in Prozent (als Mittelwert und Standardabweichung) der Melatonin-Gruppe ($n=12$ für Visite 1, 2 und 3), der Placebo-Gruppe ($n=12$ für Visite 1 und 2 bzw. $n=11$ für Visite 3) zur 1., 2., und der 3. Visite sowie der Nachtschichtarbeiter ($n=24$) und der Nicht-Nachtschichtarbeiter ($n=12$) zur 1. Visite; gepaarter t-Test (Nachtschichtarbeiter), ungepaarter t-Test (Nachtschichtarbeiter vs NNS).

5.2.4 Anthropometrie

Neben der Betrachtung der Studienkohorte auf funktioneller Stoffwechselebene, wurden auch physiologische Untersuchungen vorgenommen.

Body Mass Index

Beim BMI konnten keine signifikanten Veränderungen bei beiden Behandlungsgruppen der Nachtschichtarbeiter im Verlauf der Studie festgestellt werden. Auch ist der Unterschied zwischen den Nachtschichtarbeitern und den Nicht-Nachtschichtarbeitern zum Zeitpunkt der 1. Visite nicht signifikant. Allerdings lässt sich hier von einem Trend, wie bereits unter den Baseline-Charakteristika beschrieben, hin zu niedrigeren BMI-Werten in der Gruppe der Nicht-Nachtschichtarbeiter sprechen.

Der BMI der beiden Behandlungsgruppen liegt im Mittel bei allen Visiten über $25,0 \text{ kg/m}^2$, was einem präadipösen Status entspricht. Einzelne Probanden in der Melatonin-Gruppe erreichen bei allen drei Visiten sogar BMI-Werte von über $30,0 \text{ kg/m}^2$ (Adipositas Grad I) und in der Placebo-Gruppe sogar an die $35,0 \text{ kg/m}^2$ (Adipositas Grad II). In der Gruppe der Nicht-Nachtschichtarbeiter liegt der Mittelwert unter $25,0 \text{ kg/m}^2$, also im normalgewichtigen Bereich.

Die entsprechenden Werte des BMI sind in der folgenden Abbildung 5-18 zu finden.

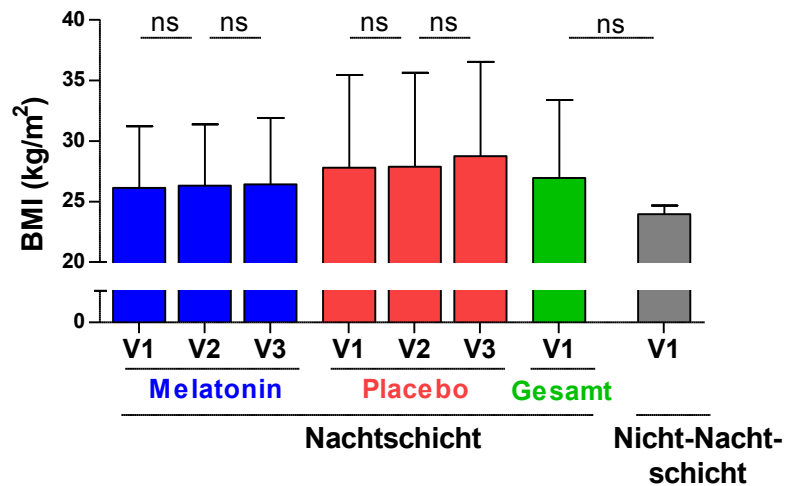


Abbildung 5-18: BMI (kg/m^2) (als Mittelwert und Standardabweichung) der Melatonin-Gruppe ($n=12$ für Visite 1, 2 und 3), der Placebo-Gruppe ($n=12$ für Visite 1 und 2 bzw. $n=11$ für Visite 3) zur 1., 2., und der 3. Visite sowie der Nachtschichtarbeiter ($n=24$) und der Nicht-Nachtschichtarbeiter ($n=12$) zur 1. Visite; gepaarter t-Test (Nachtschichtarbeiter), ungepaarter t-Test (Nachtschichtarbeiter vs NNS).

Abdominaler Umfang

Die Ergebnisse der Untersuchung der abdominalen Umfänge sind als Taille-Hüft-Quotienten dargestellt. Die Werte sind graphisch in der Abbildung 5-19 zu finden. Es ist zu keiner signifikanten Veränderung in den Behandlungsgruppen der Nachtschichtarbeiter gekommen. Ferner gibt es keinen signifikanten Unterschied der Nachtschichtarbeiter zu den Nicht-Nachtschichtarbeitern zum Zeitpunkt der 1. Visite.

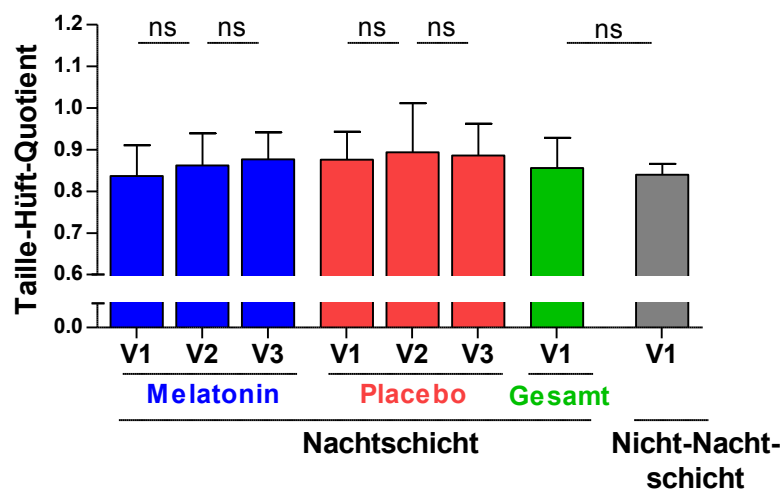


Abbildung 5-19: Taille-Hüft-Quotient (als Mittelwert und Standardabweichung) der Melatonin-Gruppe ($n=12$ für Visite 1, 2 und 3), der Placebo-Gruppe ($n=12$ für Visite 1 und 2 bzw. $n=11$ für Visite 3) zur 1., 2., und der 3. Visite sowie der Nachtschichtarbeiter ($n=24$) und der Nicht-Nachtschichtarbeiter ($n=12$) zur 1. Visite; gepaarter t-Test (Nachtschichtarbeiter), ungepaarter t-Test (Nachtschichtarbeiter vs NNS).

5.2.5 24h-Profil von Biomarkern

Ein Bestandteil der intensiven Phänotypisierung war die Messung bestimmter Biomarker, Melatonin und Cortisol, im 24h-Profil. Dies ermöglichte einen Vergleich der Phasenlage des zirkadianen Rhythmus. Mit der Betrachtung der 24h-Profile von Biomarkern sollte zum einen der Effekt der Melatonintherapie untersucht werden sowie Unterschiede zwischen der Behandlungsgruppe und der Vergleichsgruppe dargestellt werden. Die Werte der 24h-Profile aus den stationären Untersuchungen sind in den Grafiken jeweils als Mittelwert angegeben. Wegen der sehr großen Streuungen bei allen Parametern wurde zum Ziele der besseren Erkennbarkeit in den Grafiken auf die Darstellung der Standardabweichung verzichtet.

Melatonin

Die Abbildung 5-20 zeigt die 24h-Profile von Melatonin (pg/mL) der Nachtschichtarbeiter und der Nicht-Nachtschichtarbeiter zum Zeitpunkt der 1., 2. und 3. Visite. Die graue Melatonin-Kurve der 12 Nicht-Nachtschichtarbeiter erreicht im Peak ein höheres Niveau als die drei Melatonin-Kurven zur 1., 2. und 3. Visite der 24 Nachtschichtarbeiter. Darüber hinaus findet der abendliche Anstieg des Melatonins bei den Nicht-Nachtschichtarbeitern ca. zwei Stunden eher statt als bei den Nachtschichtarbeitern. Die drei Kurven der Nachtschichtarbeiter unterscheiden sich in der Höhe des Peaks, so hat die 3. Visite hat einen niedrigeren Peak als die 1. und 2. Visite. Diese Unterschiede sind nicht signifikant. Nach 24 Stunden haben die drei Kurven der Nachtschichtarbeiter wieder ihr Ausgangsniveau zu Beginn der stationären Messungen erreicht.

Im Vergleich der Nachtschichtarbeiter untereinander, wie in Abbildung 5-21 dargestellt ist, wird deutlich, dass für die höheren Melatoninwerte zu Beginn der stationären Untersuchung der 2. Visite, die Probanden der Melatonin-Gruppe verantwortlich sind. Alle Peaks der Kurven der Melatonin- und der Placebo-Gruppen sind auf einem unterschiedlich hohen Niveau. In der Melatonin-Gruppe ist der Peak der 2. Visite am höchsten, gefolgt von dem Peak der 1. Visite und dem deutlich niedrigeren Peak der 3. Visite. Die Peaks innerhalb der Placebo-Gruppe sind insgesamt dichter zusammen. Wobei hier der Peak der 1. Visite auf dem höchsten Niveau liegen und die Peaks 2. und 3. Visite ähnliche Niveaus haben und auf vergleichbarer Höhe mit dem Peak der 2. Visite der Melatonin-Gruppe sind. Diese Unterschiede sind allerdings nicht signifikant. Unterschiede im Zeitpunkt des abendlichen Anstieges der Melatoninausschüttung sind zwischen den beiden Behandlungsgruppen und den einzelnen Visiten nicht zu erkennen.

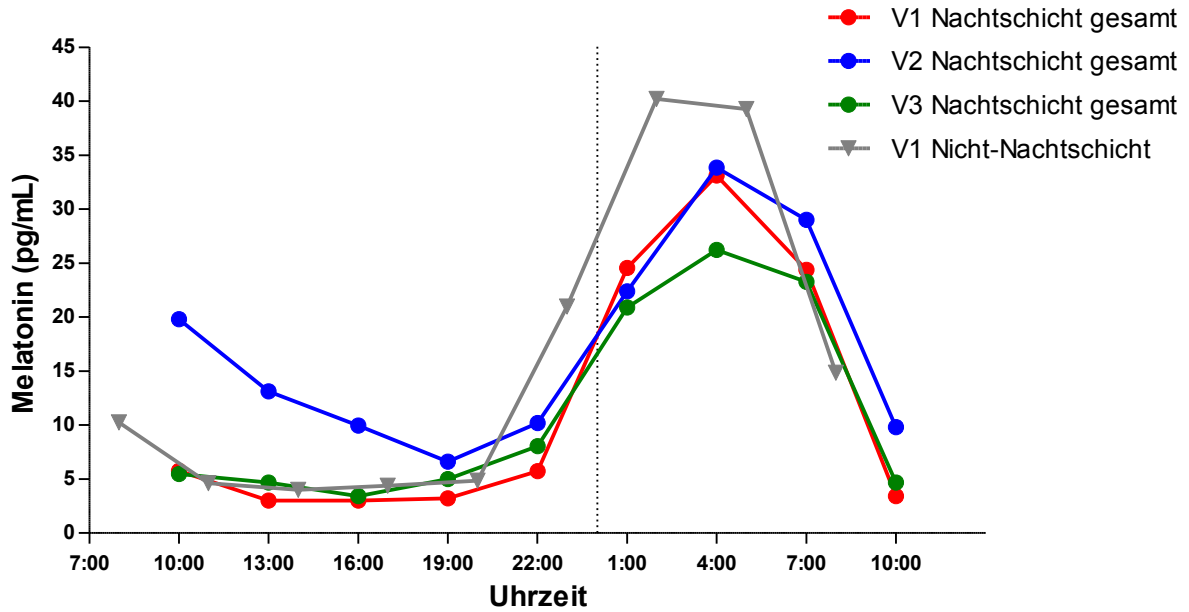


Abbildung 5-20: Mittelwerte der 24h-Profile von Melatonin (pg/mL), gemessen alle drei Stunden der gesamten Nachtschichtarbeiter (n=24 für Visite 1 und 2 bzw. n=23 für Visite 3) zum Zeitpunkt der 1., 2. und 3. Visite sowie der Nicht-Nachtschichtarbeiter (n=12) zum Zeitpunkt der 1. Visite; gepaarter t-Test (Nachtschichtarbeiter), ungepaarter t-Test (Nachtschichtarbeiter vs NNS).

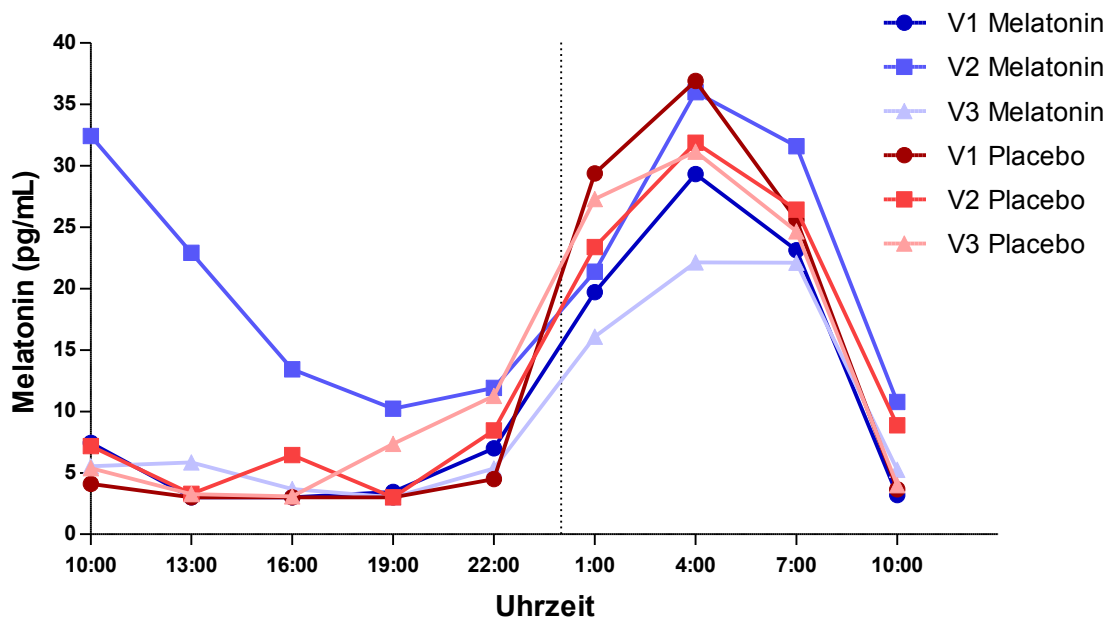


Abbildung 5-21: Mittelwerte der 24h-Profile von Melatonin (pg/mL), gemessen alle drei Stunden zum Zeitpunkt der 1., 2. und 3. Visite der Melatonin-Gruppe (n=12) sowie der Placebo-Gruppe (n=12 für Visite 1 und 2 bzw. n=11 für Visite 3); gepaarter t-Test (Nachtschichtarbeiter), ungepaarter t-Test (Nachtschichtarbeiter vs NNS).

Cortisol

Die 24h-Profile von Cortisol (nmol/L) sind in der folgenden Abbildung 5-22 zu finden. Alle Kurven zeigen einen für das Cortisol zu erwartenden Verlauf. Der Cortisol-Kurvenverlauf der Nachtschichtarbeiter bleibt von der 1. über die 2. bis zur 3. und verlaufen insgesamt etwas flacher als die Kurve des 24h-Profils von Cortisol der Nicht-Nachtschichtarbeiter. Darüber hinaus sind die Kurven der 24h-Profile von Cortisol der Nachtschichtarbeiter im Vergleich zur Cortisol-Kurve der Nicht-Nachtschichtarbeiter um etwa 2 Stunden nach hinten verschoben.

Die entsprechenden Kurven des 24h-Profils von Cortisol der Nachtschichtarbeiter aufgeteilt in die beiden Behandlungsgruppen ist in der folgenden Abbildung 5-23 dargestellt. Zwischen den Kurven der 1., 2. und 3. Visite der Placebo-Gruppe lässt sich kein Unterschied erkennen. In der Melatonin-Gruppe scheint es während der 2. Visite zwischen 16:00 und 22:00 einen Anstieg zu geben, den es während der 1. und der 3. Visite nicht gibt. Im Vergleich zu den Cortisol-Kurven der Placebo-Gruppe scheinen die drei Cortisol-Kurven der Melatonin-Gruppe zwischen 16:00 und 01:00 auf einem etwas höheren Niveau zu verlaufen. Im sonstigen Verlauf der Kurven ist kein Unterschied zwischen der Melatonin- und der Placebo-Gruppe auszumachen.

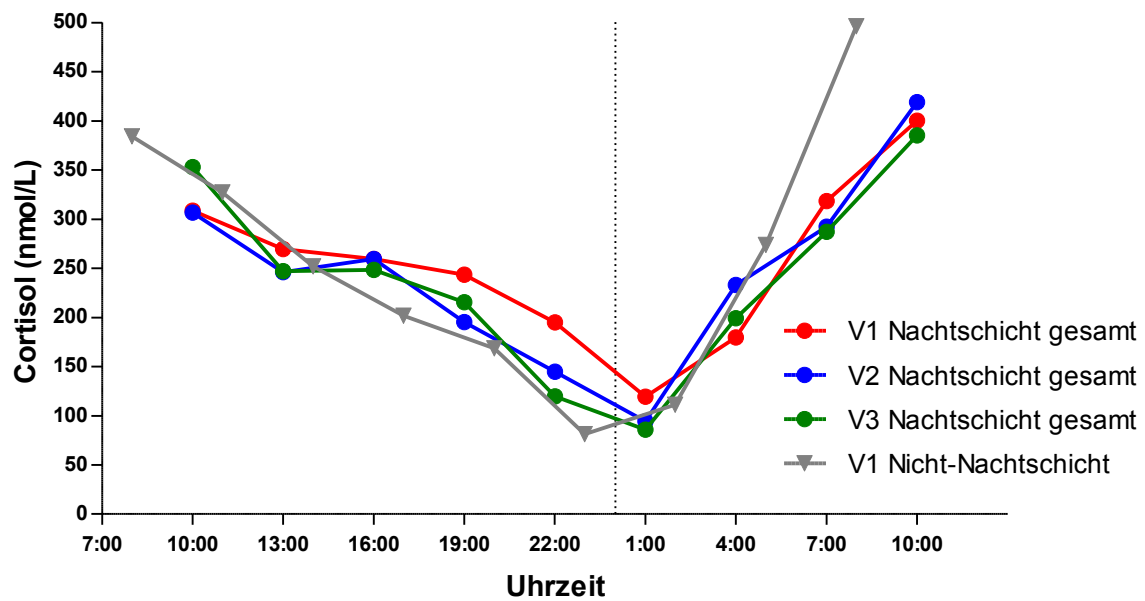


Abbildung 5-22: Mittelwerte der 24h-Profile von Cortisol (nmol/L), gemessen alle drei Stunden der gesamten Nachtschichtarbeiter ($n=24$ für Visite 1 und 2 bzw. $n=23$ für Visite 3) zum Zeitpunkt der 1., 2. und 3. Visite sowie der Nicht-Nachtschichtarbeiter ($n=12$) zum Zeitpunkt der 1. Visite; gepaarter t-Test (Nachtschichtarbeiter), ungepaarter t-Test (Nachtschichtarbeiter vs NNS).

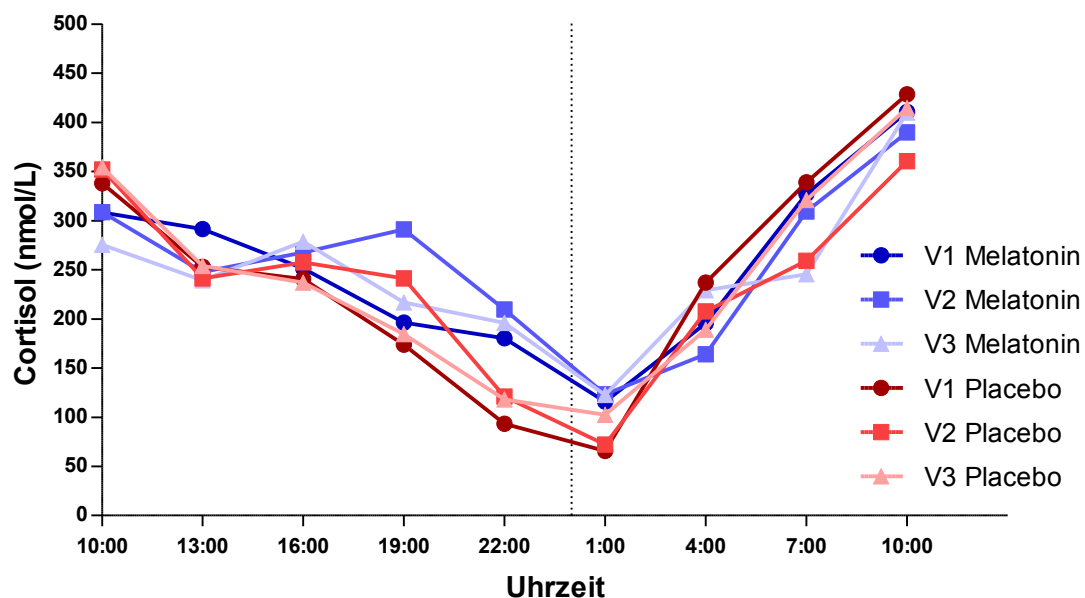


Abbildung 5-23: Mittelwerte der 24h-Profile von Cortisol (nmol/L) gemessen alle drei Stunden zum Zeitpunkt der 1., 2. und 3. Visite der Melatonin-Gruppe ($n=12$) sowie der Placebo-Gruppe ($n=12$ für Visite 1 und 2 bzw. $n=11$ für Visite 3); gepaarter t-Test (Nachtschichtarbeiter), ungepaarter t-Test (Nachtschichtarbeiter vs NNS).

5.2.6 Ambulatorische 24h-Blutdruckmessung

Neben der Messung von Biomarkern wurde im Rahmen der intensiven Phänotypisierung der stationären Untersuchung eine 24h-Blutdruckmessung inklusive der Bestimmung von Parametern der Gefäßfunktion durchgeführt. Wie die Messung der 24h-Profile von Biomarkern, diente auch die ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessung zum einen der Überprüfung des Effektes einer 12-wöchigen Melatonintherapie im Vergleich zu einer Therapie mit einem Placebo, zum anderen dem Vergleich und der Identifizierung von physiologischen Unterschieden zwischen Nachtschichtarbeitern und Nicht-Nachtschichtarbeitern.

Die Werte der 24h-Profile aus den stationären Untersuchungen sind in den Grafiken jeweils als Mittelwert angegeben. Wegen den sehr großen Streuungen bei allen Parametern wurde zum Ziele der Erkennbarkeit in den Grafiken auf die Darstellung der Standardabweichung verzichtet.

5.2.6.1 Blutdruck

Im 24h-Profil wurden sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck der 24 Nachtschichtarbeiter und der 12 Nicht-Nachtschichtarbeiter gemessen.

Blutdruck – systolisch

Der systolische Blutdruck im 24h-Profil der 24 Nachtschichtarbeiter während der 1., 2. und 3. Visite sowie der 12 Nicht-Nachtschichtarbeiter während der 1. Visite ist der nachstehenden Abbildung 5-24 zu finden. Bei allen betrachteten Gruppen findet bei jeder Visite der nächtliche Abfall des systolischen Blutdruckes statt. Dieser nächtliche Abfall des Blutdruckes scheint bei den Nachtschichtarbeitern im Vergleich zu den Nicht-Nachtschichtarbeitern nicht zeitlich verschoben zu sein. Darüber hinaus lässt sich ein kleiner, nicht signifikanter Trend zu einem langsameren Anstieg des Blutdruckes am Morgen bei den Nicht-Nachtschichtarbeitern im Vergleich zu den Nachtschichtarbeitern beobachten.

Im Vergleich der Melatonin-Gruppe mit der Placebo-Gruppe, dargestellt in Abbildung 5-25, ist ebenfalls keine zeitliche Verschiebung im nächtlichen Abfall des Blutdruckes von der 1. zur 2. Visite zu beobachten. Darüber hinaus ist auch kein Unterschied bzw. eine Verschiebung in der Höhe des nächtlichen Abfalls zwischen sowie innerhalb der beiden Gruppen zu erkennen.

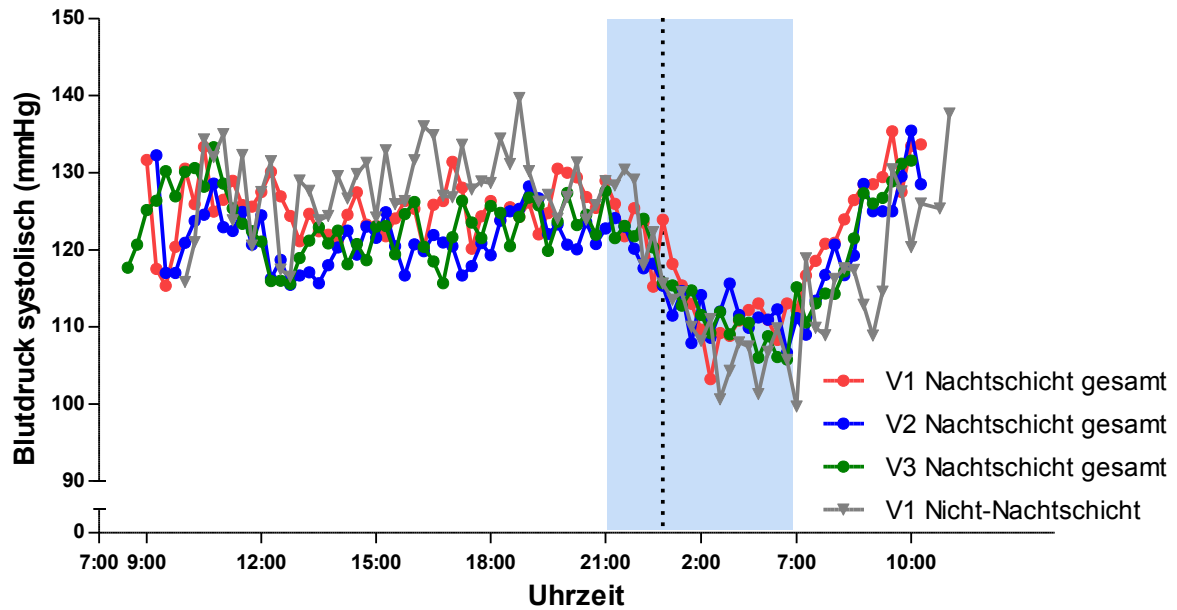


Abbildung 5-24: Mittelwerte der 24h-Profile des systolischen Blutdruckes (mmHg) der Nachtschichtarbeiter ($n=24$ für Visite 1 und 2 bzw. $n=23$ für Visite 3) zum Zeitpunkt der 1., 2. und 3. Visite sowie der Nicht-Nachtschichtarbeiter ($n=12$) zum Zeitpunkt der 1. Visite; gepaarter t -Test (Nachtschichtarbeiter), ungepaarter t -Test (Nachtschichtarbeiter vs NNS).

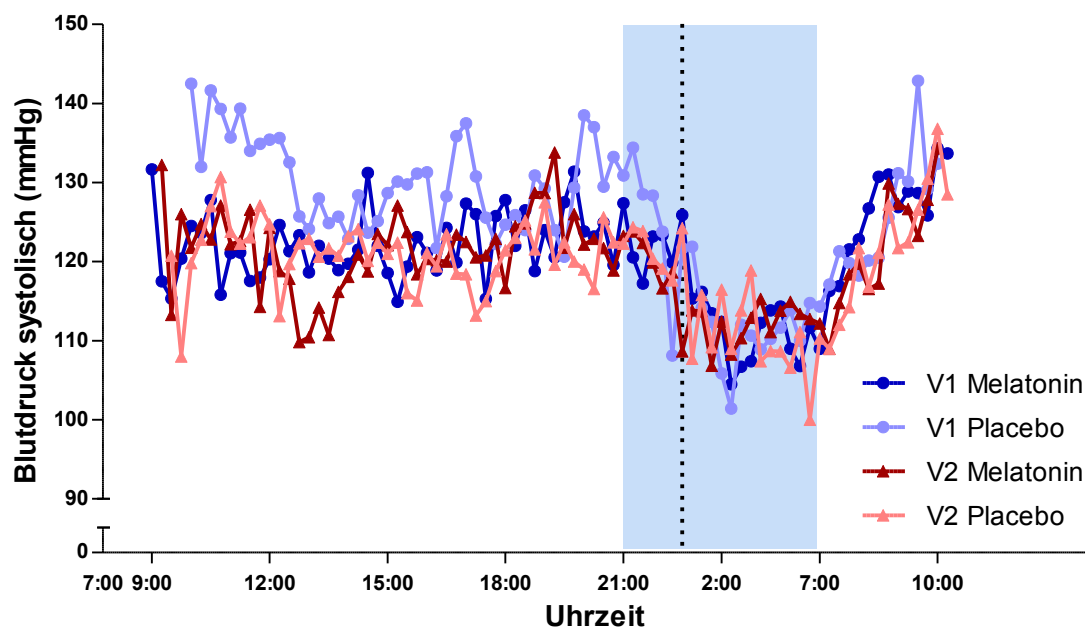


Abbildung 5-25: Mittelwerte der 24h-Profile des systolischen Blutdruckes (mmHg) der Melatonin-Gruppe ($n=12$) und der Placebo-Gruppe ($n=12$) zu den Zeitpunkten der 1. und der 2. Visite; gepaarter t -Test (Nachtschichtarbeiter), ungepaarter t -Test (Nachtschichtarbeiter vs NNS).

Blutdruck – diastolisch

Wie beim systolischen Blutdruck, ist bei allen betrachteten Gruppen zu allen Visiten ebenfalls ein nächtlicher Abfall des diastolischen Blutdruckes zu beobachten. Im Gegensatz zum systolischen Blutdruck ist hier allerdings kein Trend hin zu einem langsameren Anstieg des Blutdruckes am Morgen der Nicht-Nachtschichtarbeiter im Vergleich zu den Nachtschichtarbeitern zu erkennen.

Wie beim systolischen Blutdruck, ist beim diastolischen Blutdruck ebenfalls kein Unterschied im zeitlichen Verlauf des nächtlichen Blutdruckabfalles zwischen der Melatonin-Gruppe und der Placebo -Gruppe sowie innerhalb der beiden Gruppen von der 1. zur 2. Visite zu beobachten. Darüber hinaus gibt es auch keine Unterschiede in der Höhe des diastolischen Blutdruckes zwischen beiden Gruppen. Die dazugehörigen Werte sind in der folgenden Abbildung 5-27 graphisch abgebildet.

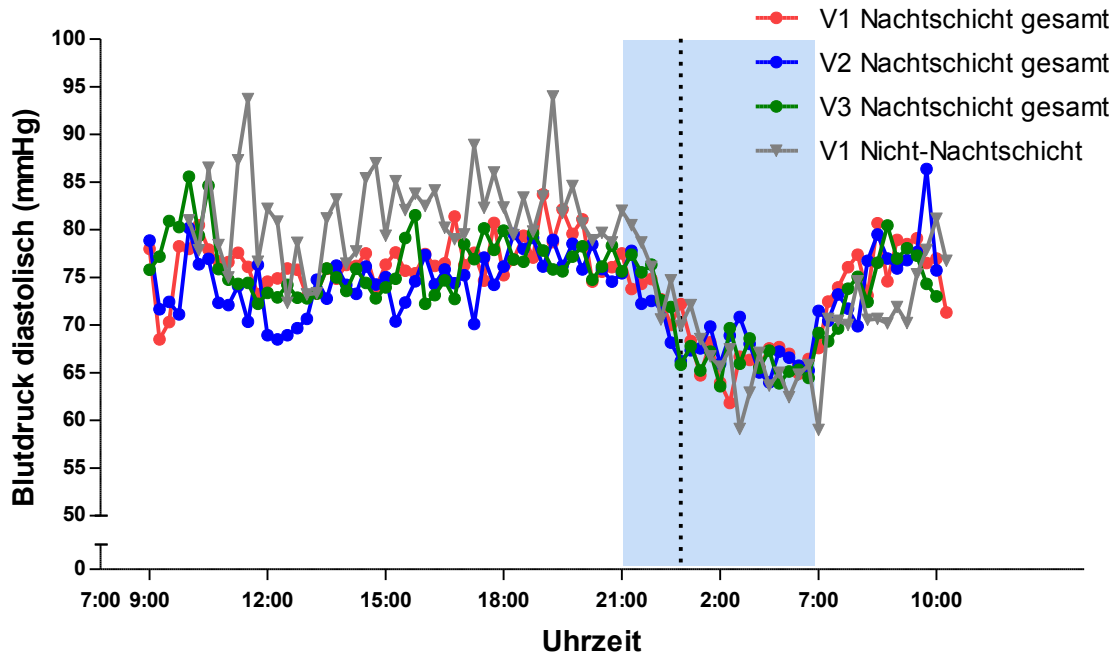


Abbildung 5-26: Mittelwerte der 24h-Profile des diastolischen Blutdruckes (mmHg) der Nachtschichtarbeiter (n=24 für Visite 1 und 2 bzw. n=23 für Visite 3) zum Zeitpunkt der 1., 2. und 3. Visite sowie der Nicht-Nachtschichtarbeiter (n=12) zum Zeitpunkt der 1. Visite.

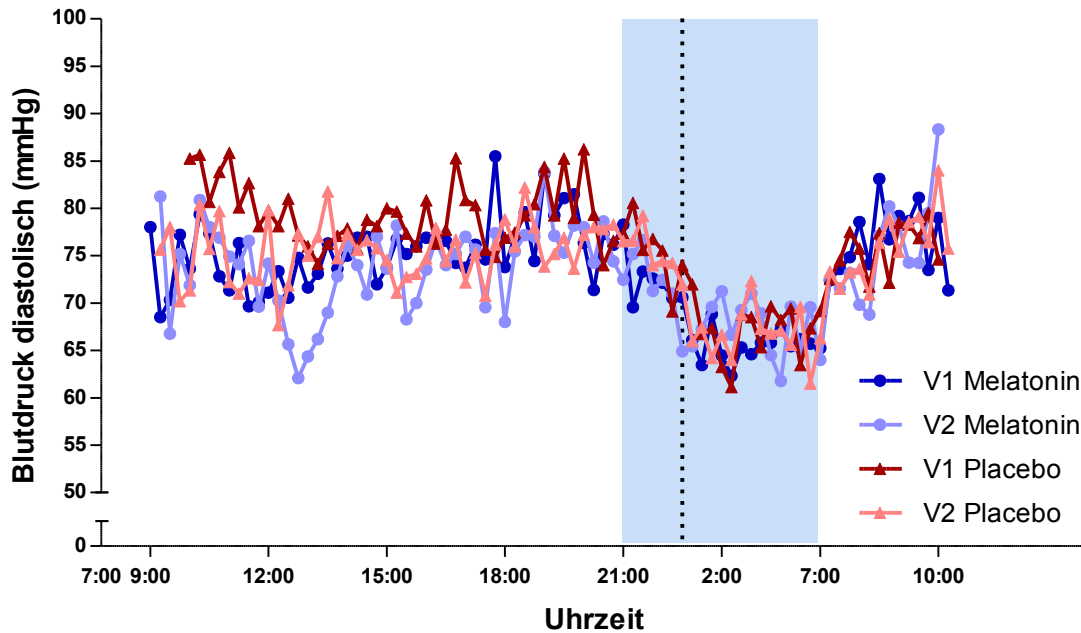


Abbildung 5-27: Mittelwert der 24h-Profile des diastolischen Blutdruckes (mmHg) der Melatonin-Gruppe (n=12) und der Placebo-Gruppe (n=12) zu den Zeitpunkten der 1. und der 2. Visite; gepaarter t-Test (Nachtschichtarbeiter), ungepaarter t-Test (Nachtschichtarbeiter vs NNS).

Dipper Status

Der Dipper-Status wurde ebenfalls während des stationären Teils einer jeden Visite im Rahmen der 24h-Blutdruckmessung ermittelt. Unter den Nachtschichtarbeitern sind in den beiden Behandlungsgruppen bei jeder Visite die meisten Probanden in der Kategorie der „non Dipper“ einzuordnen. Innerhalb der Gruppe der Nicht-Nachtschichtarbeiter sind hingegen die meisten Probanden in der Kategorie „Dipper“ zu finden, gefolgt von den „non Dippern“ und den „reverse Dippern“. Bei der Betrachtung der einzelnen Visiten der Melatonin-Gruppe und der Placebo-Gruppe gibt es leichte Verschiebungen in den Anteilen der Probanden auf die einzelnen Kategorien. Allerdings lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen und innerhalb einer Gruppe zwischen den Visiten feststellen. Die Ergebnisse der kategorialen Auswertung des Dipper Status sind in der folgenden Abbildung 5-28 zu finden.

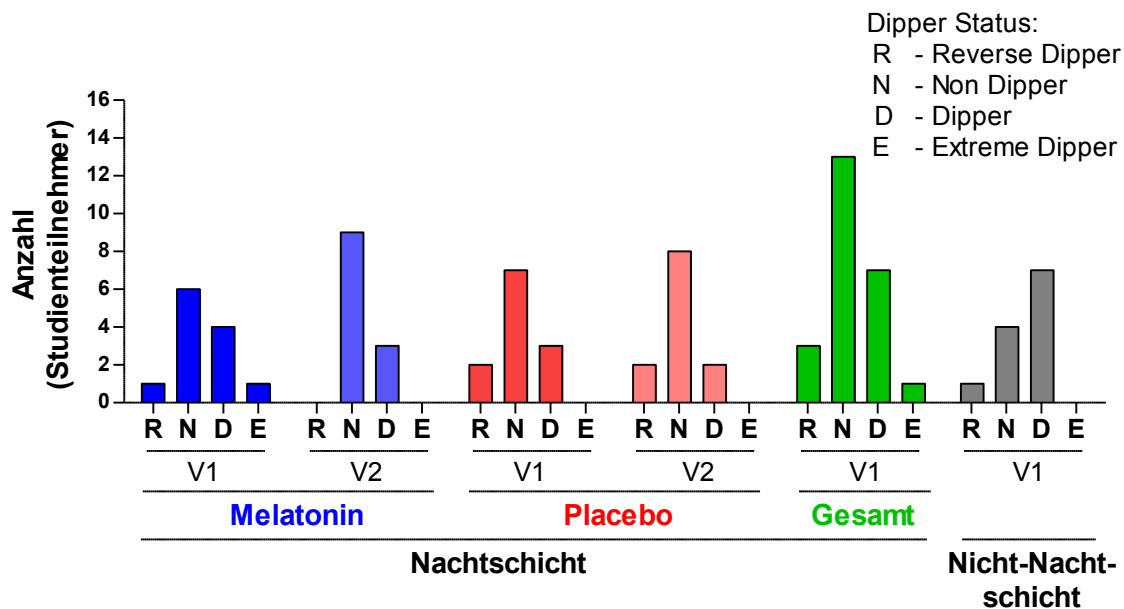


Abbildung 5-28: Der Dipper Status als kategoriale Auswertung der Melatonin-Gruppe (n=12), der Placebo-Gruppe (n=12 für Visite 1 und 2 bzw. n=11 für Visite 3) zum Zeitpunkt der 1. und 2. Visite, sowie der Nachtschichtarbeiter (n=24) und der Nicht-Nachtschichtarbeiter (n=12) zum Zeitpunkt der 1. Visite; Chi-Quadrat-Test.

5.2.6.2 Gefäßfunktion

Um die Gefäßfunktion der Nachtschichtarbeiter, als Melatonin- und Placebo-Gruppe, und der Nicht-Nachtschichtarbeiter vergleichen und beurteilen zu können, wurden im Rahmen der 24h-Blutdruckmessung die PWV im 24h-Profil und der ASI für Tag und Nacht gemessen.

Pulswellengeschwindigkeit

In der Abbildung 5-29 ist die PWV im 24h-Profil der 24 Nachtschichtarbeiter während der 1., 2. und 3. Visite sowie der 12 Nicht-Nachtschichtarbeiter während der 1. Visite dargestellt. Die 12 Nicht-Nachtschichtarbeiter scheinen im Mittel eine höhere PWV zu haben, was besonders tagsüber zu sehen ist. Bei den Nicht-Nachtschichtarbeitern scheint es zwischen der 1., 2. und 3. Visite keine Unterschiede zu geben.

Die 24h-Profile der PWV der Melatonin-Gruppe und der Placebo-Gruppe zu den Zeitpunkten der 1. und der 2. Visite sind in der folgenden Abbildung 5-30 dargestellt. Es ist weder ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen noch ein Unterschied innerhalb der beiden Gruppen zwischen den beiden betrachteten Visiten zu erkennen.

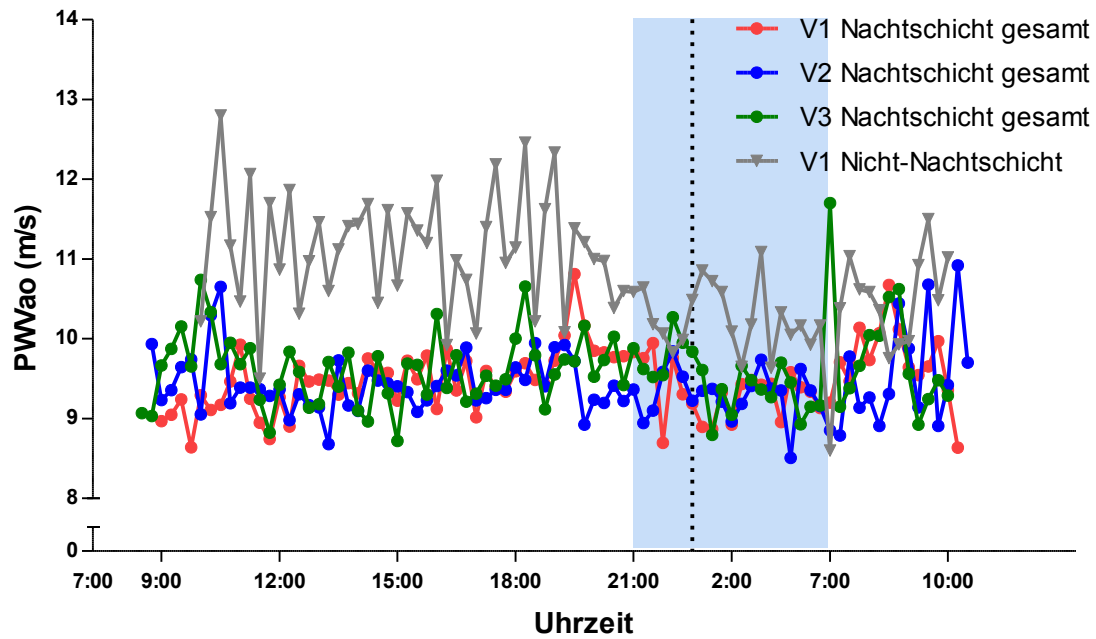


Abbildung 5-29: Mittelwerte der 24h-Profile der PWVao der Nachtschichtarbeiter (n=24 für Visite 1 und 2 bzw. n=23 für Visite 3) zum Zeitpunkt der 1., 2. und 3. Visite sowie der Nicht-Nachtschichtarbeiter (n=12) zum Zeitpunkt der 1. Visite; gepaarter t-Test (Nachtschichtarbeiter), ungepaarter t-Test (Nachtschichtarbeiter vs NNS).

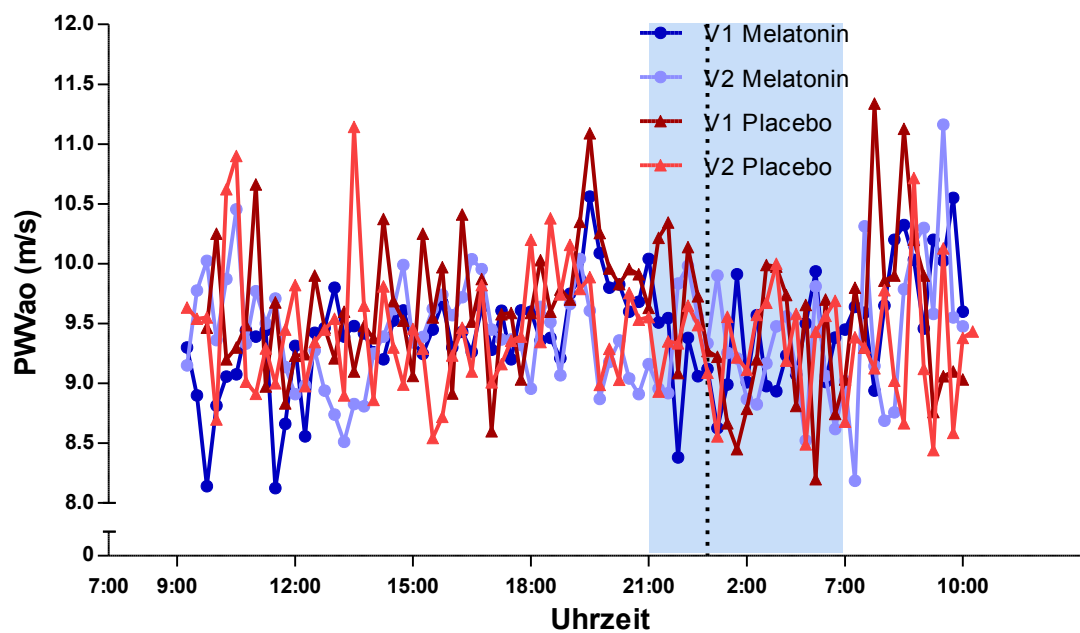


Abbildung 5-30: Mittelwerte der 24h-Profile der PWVao der Melatonin-Gruppe (n=12) und der Placebo-Gruppe (n=12) zu den Zeitpunkten der 1. und der 2. Visite; gepaarter t-Test (Nachtschichtarbeiter), ungepaarter t-Test (Nachtschichtarbeiter vs NNS).

Arterieller Gefäßsteifigkeitsindex

Aus der 24h-Blutdruckmessung wurde der ASI für Tag (07:00 – 21:00) und Nacht (21:00 – 07:00) bestimmt. Die dazugehörigen Werte sind in den folgenden Abbildungen 5-31 und 5-32 dargestellt. Weder am Tag, noch in der Nacht ist ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Visiten innerhalb der Melatonin-Gruppe und der Placebo-Gruppe zu erkennen. Im Vergleich der Nachtschichtarbeiter zu den Nicht-Nachtschichtarbeitern ist ein leichter Trend hin zu einem niedrigeren ASI der Nicht-Nachtschichtarbeiter zu beobachten. Dieser Trend ist beim nächtlichen ASI ausgeprägter als beim ASI am Tag, in beiden Fällen ist er allerdings nicht signifikant.

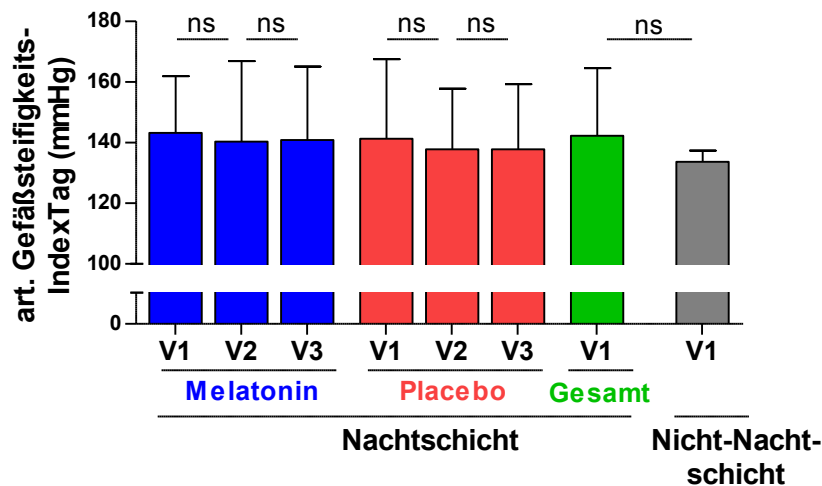


Abbildung 5-31: Arterieller Gefäßsteifigkeits-Index (mmHg) am Tag (Mittelwert und Standardabweichung) der Melatonin-Gruppe (n=12), der Placebo-Gruppe (n=12 für Visite 1 und 2 bzw. n=11 für Visite 3) zur 1., 2. und 3. Visite sowie der Nachtschichtarbeiter (n=24) und der Nicht-Nachtschichtarbeiter (n=12) zur 1. Visite; gepaarter t-Test (Nachtschichtarbeiter), ungepaarter t-Test (Nachtschichtarbeiter vs NNS).

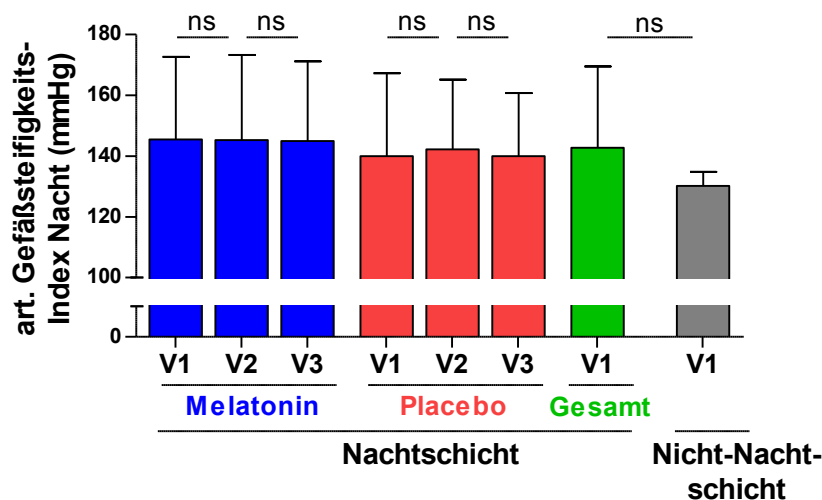


Abbildung 5-32: Arterieller Gefäßsteifigkeits-Index (mmHg) in der Nacht (Mittelwert und Standardabweichung) der Melatonin-Gruppe (n=12), der Placebo-Gruppe (n=12 Visite 1 und 2 bzw. n=11 Visite 3) zur 1., 2. und 3. Visite sowie der Nachtschichtarbeiter (n=24) und der Nicht-Nachtschichtarbeiter (n=12) zur 1. Visite; gepaarter t-Test (Nachtschichtarbeiter), ungepaarter t-Test (Nachtschichtarbeiter vs NNS).

5.2.7 Probanden Fragebögen

Von den insgesamt fünf verwendeten Fragebögen wurden vier Fragebögen von den Probanden in einer ausreichend hohen Qualität ausgefüllt um ausgewertet werden zu können.

GesundheitsCheck DIABETES (FINDRISC Score)

Von dem FINDRISC Score Fragebogen war bei allen Fragebögen der 24 Nachtschichtarbeiter eine Auswertung möglich. Bei den 12 Nicht-Nachtschichtarbeitern hingegen wurde von einem Probanden dieser Fragebogen nicht ausgefüllt. Somit fehlt in dieser Gruppe ein Fragebogen in der Auswertung.

Der Score des FINDRISC Fragebogens wird in fünf Kategorien aufgeteilt. Bei den Nicht-Nachtschichtarbeitern liegen alle Probanden in den ersten beiden Kategorien, was einem maximalen Risiko von 4% in den nächsten 10 Jahren an Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken entspricht. Bei den 24 Nachtschichtarbeitern ist ein Großteil der Probanden ebenfalls in den ersten beiden Kategorien zu finden. Allerdings sind aus dieser Gruppe auch ein kleiner Teil an Probanden in den nächsten beiden Kategorien vertreten, was einem maximalen Risiko von 33% entspricht in den nächsten 10 Jahren an Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken. In beiden Gruppen befinden sich allerdings die meisten Probanden in der ersten Kategorie, was einem Risiko von 1% entspricht.

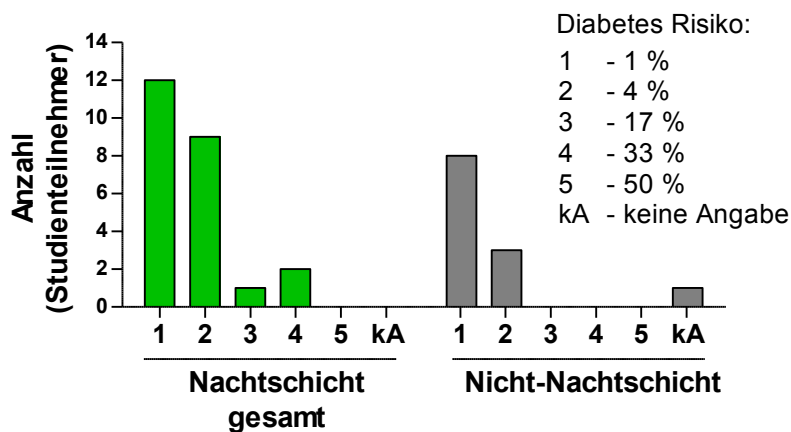


Abbildung 5-33: Kategoriale Auswertung des FINDRISC Scores, angegeben als Risiko in Prozent in den nächsten 10 Jahren an Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken, der Nachtschichtarbeiter (n=24) und der Nicht-Nachtschichtarbeiter (n=12) zur 1. Visite; Chi-Quadrat-Test.

Im Folgenden werden die Nachtschichtarbeiter genauer betrachtet. Zum Zeitpunkt der 1. Visite verteilen sich der Großteil der Probanden der Melatonin-Gruppe sowie der Großteil der Probanden der Placebo-Gruppe in ähnlichen Anteilen auf die ersten beiden Kategorien des FINDRISC Scores. Wobei sich in der Melatonin-Gruppe die meisten Probanden in der ersten Kategorie befinden und in der Placebo-Gruppe die meisten Probanden knapp in der 2. Kategorie zu finden sind.

In beiden Behandlungs-Gruppen ist die vierte Kategorie die höchste, in der ein Proband ist. Insgesamt konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.

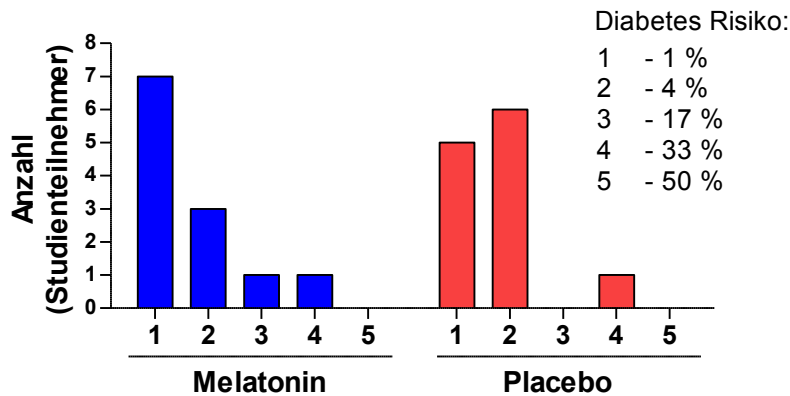


Abbildung 5-34: Kategoriale Auswertung des FINDRISC Scores, angegeben als Risiko in Prozent in den nächsten 10 Jahren an Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken, der Melatonin-Gruppe (n=12) und der Placebo-Gruppe (n=12) zur 1. Visite; Chi-Quadrat-Test.

International Physical Activity Questionnaire

Bei dem IPAQ Fragebogen konnte ein Fragebogen der Nachtschichtarbeiter nicht ausgewertet werden. Dieser Proband hätte sich im Schnitt mehr als 24 Stunden an einem Tag bewegt. In der Gruppe der Nicht-Nachtschichtarbeiter fehlt der Fragebogen eines Probanden in der Auswertung, da ein Proband diesen Fragebogen nicht ausgefüllt hatte. In der Abbildung 5-35 sind die Ergebnisse des IPACs zu sehen, dargestellt als Interquartial-Range. Innerhalb der Gruppe der Nachtschichtarbeiter ist in der Betrachtung der drei Visiten im Mittel kein signifikanter Unterschied zu erkennen. Im Vergleich der Nachtschichtarbeiter mit den Nicht-Nachtschichtarbeitern lässt sich ein Trend hin zu niedrigeren METs Minuten bei den Nicht-Nachtschichtarbeitern feststellen.

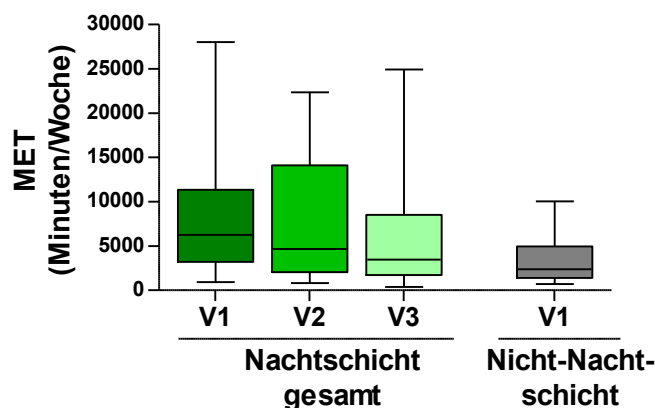


Abbildung 5-35: METs des IPAC Fragebogens der Nachtschichtarbeiter (n=24 für Visite 1 und 2 bzw. n=23 für Visite 3) und der Nicht-Nachtschichtarbeiter (n=12) zur 1., 2. und 3. Visite. Dargestellt ist jeweils der Median, unteres (25%) und obere (75%) Quartil sowie Minimum und Maximum; gepaarter t-Test (Nachtschichtarbeiter), ungepaarter t-Test (Nachtschichtarbeiter vs NNS).

Bei der Betrachtung der 24 Nachtschichtarbeiter in den beiden Behandlungsgruppen lässt sich ebenfalls kein Unterschied feststellen, allerdings weichen die Streuung stark voneinander ab.

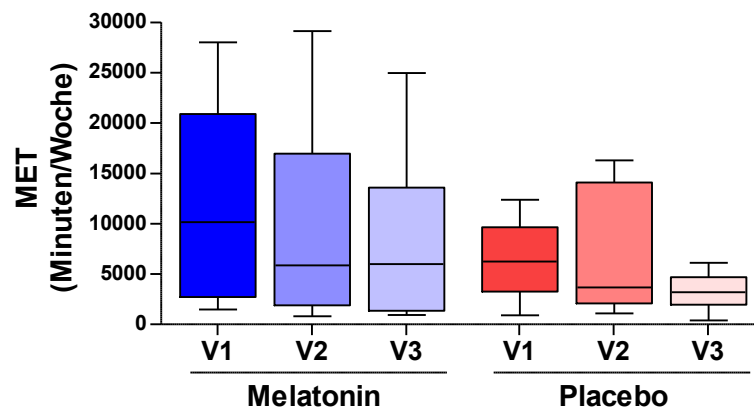


Abbildung 5-36: METs des IPAC Fragebogens der Melatonin-Gruppe ($n=12$ für Visite 1, 2 und 3) und der Placebo-Gruppe ($n=12$ für Visite 1 und 2 bzw. $n=11$ für Visite 3) zum Zeitpunkt der 1., 2. und 3. Visite. Dargestellt ist jeweils der Median, unteres (25%) und obere (75%) Quartil sowie Minimum und Maximum; gepaarter t-Test (Nachtschichtarbeiter), ungepaarter t-Test (Nachtschichtarbeiter vs NNS).

Pittsburgh Sleep Quality Index

Beim PSQI Fragebogen waren nach der 1. Visite insgesamt 22 der 24 Fragebögen der Nachtschichtarbeiter für die kategoriale Auswertung geeignet. Bei beiden Fragebögen fehlten für die Auswertung unabdingbare Angaben. Die nicht auswertbaren Fragebögen sind dabei in gleichen Teilen auf die Melatonin- und die Placebo-Gruppe verteilt. Bei den Fragebögen nach der 2. Visite war lediglich ein Fragebogen von einem Probanden aus der Placebo-Gruppe wegen fehlender Angaben nicht kategorial auswertbar. In der Gruppe der 12 Nicht-Nachtschichtarbeiter war bei einem Fragebogen keine kategoriale Auswertung möglich. Auch hier aufgrund fehlender Angaben.

Die Abbildung 5-37 zeigt die Verteilung der Nachtschichtarbeiter und der Nicht-Nachtschichtarbeiter in die beiden Kategorien „gute Schläfer“ (<5) und „schlechte Schläfer“ (>5) zum Zeitpunkt der 1. Visite. Bei den Nachtschichtarbeitern sind etwa dreimal mehr Probanden in der Gruppe der „schlechten Schläfer“ als in der Gruppe der „guten Schläfer“ zu finden. Bei den Nicht-Nachtschichtarbeitern ist das Verhältnis ausgeglichener. Hier sind nur geringfügig mehr Probanden den „schlechten Schläfern“ zuzuordnen als den „guten“.

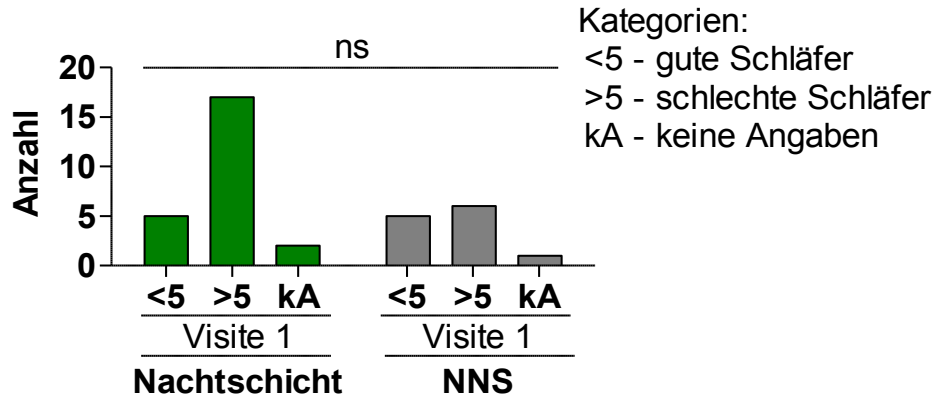


Abbildung 5-37: Kategoriale Auswertung des PSQI Fragebogens („gute“ und „schlechte“ Schläfer) der Nachtschichtarbeiter (n=24) und der Nicht-Nachtschichtarbeiter (n=12) zur 1. Visite; Exakter Test nach Fischer.

Innerhalb der beiden Behandlungsgruppen bleibt das Verhältnis zwischen „schlechten“ und „guten Schläfern“ in etwa bestehen. Es lässt sich damit weder in der Melatonin- noch in der Placebo-Gruppen eine Veränderung in der Verteilung der Probanden auf die beiden Kategorien feststellen.

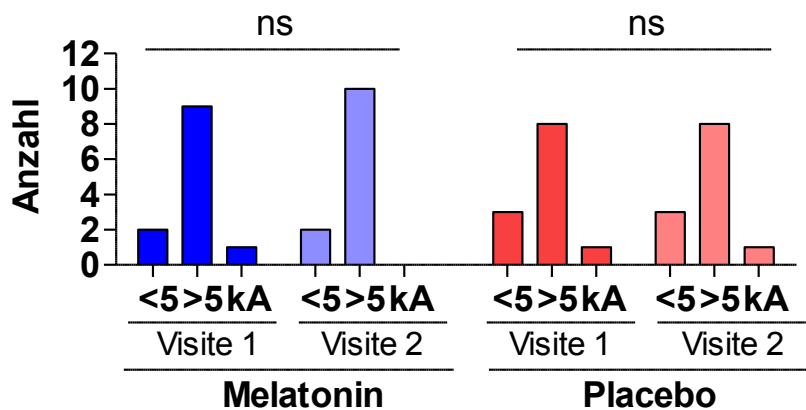


Abbildung 5-38: Kategoriale Auswertung des PSQI Fragebogens („gute“ (<5) und „schlechte“ (>5) Schläfer) der Melatonin-Gruppe (n=12) und der Placebo-Gruppe (n=12) zum Zeitpunkt der 1. und 2. Visite; Exakter Test nach Fischer.

D-MEQ (Morningness-Eveningness-Questionnaire von Horne und Ostberg)

Von den 24 Nachtschichtarbeitern haben alle Probanden den D-MEQ Fragebogen so ausgefüllt, dass eine kategoriale Auswertung möglich war. In der Gruppe der 12 Nicht-Nachtschichtarbeiter hingegen fehlten bei einem Fragebogen einige Angaben, so dass in dieser Gruppe nur 11 Fragebögen kategorial ausgewertet werden konnten.

Sowohl unter den Nachtschichtarbeitern als auch unter den Nicht-Nachtschichtarbeitern sind die meisten Probanden zum Zeitpunkt der 1. Visite in der Kategorie „Neutraltyp“ zu finden. Unter den

Nachtschichtarbeitern ist allerdings der Anteil an Neutraltypen im Verhältnis wesentlich höher als unter den Nicht-Nachtschichtarbeitern. Nach dem Neutraltyp sind die meisten Probanden in den beiden „moderaten Typen“ zu finden. Die wenigsten Probanden sind schließlich in den beiden „definitiven“ Gruppen zu finden. Bei den Nachtschichtarbeitern sind in allen Kategorien Probanden zu finden. Wie in der Abbildung 5-39 zu sehen, scheint die Verteilung über die einzelnen Kategorien dabei normalverteilt zu sein.

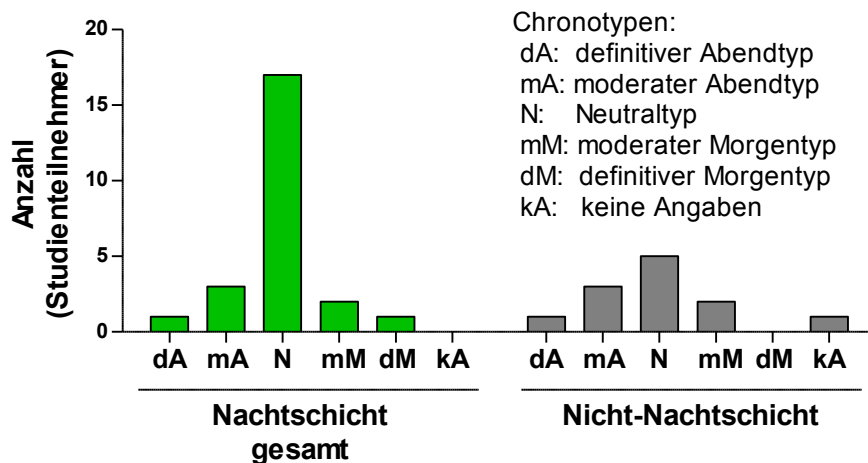


Abbildung 5-39: Kategoriale Auswertung des D-MEQ Fragebogens der Nachtschichtarbeiter (n=24) und der Nicht-Nachtschichtarbeiter (n=12) der 1. Visite; Chi-Quadrat-Test.

Die Verteilung der Probanden der Melatonin-Gruppe und der Placebo-Gruppe entspricht zum Zeitpunkt der 1. Visite in etwa der Verteilung aller Nachtschichtarbeiter aufgeteilt in zwei Gruppen. In der Melatonin-Gruppe lassen sich dabei in allen Kategorien Probanden finden, wohingegen es unter den mit dem Placebo behandelten Probanden weder definitive Abendtypen noch definitive Morgentypen gibt. Die dazugehörigen Werte sind in der folgenden Abbildung 5-40 dargestellt.

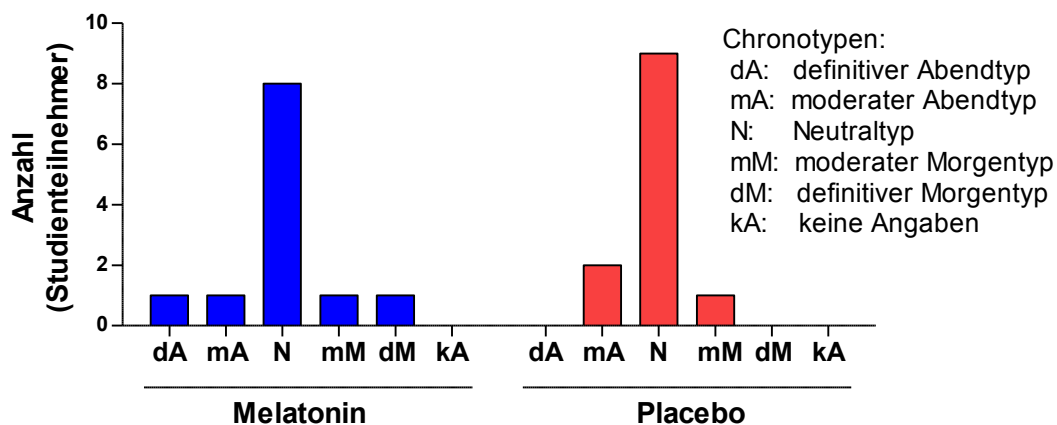


Abbildung 5-40: Kategoriale Auswertung des Morningness-Eveningness-Questionnaires von Horne und Ostberg nach Chronotypen der Melatonin-Gruppe (n=12) und der Placebo-Gruppe (n=12) zur 1. Visite; Chi-Quadrat-Test.

Munich Chronotype Questionnaire für Schichtarbeiter (MCTQ^{Shift})

Von den insgesamt 24 Fragebögen aller Nachtschichtarbeiter, waren sechs Fragebögen nach den unter 4.3.3 beschriebenen Kriterien auswertbar. Dabei waren die Gründe, die eine Auswertung nicht möglich machten, verschiedene. Eine Auflistung der Gründe über die Ausschlussgründe ist in der folgenden Tabelle 5-6 zu finden:

Tabelle 5-6: Übersicht und Zusammenfassung der Ausschlussgründe MCTQ^{Shift} Fragebögen von der Auswertung.

Ausschlussgrund	Anzahl Fragebögen
Wecker	2
<i>Oversleep</i>	12
Wecker und <i>Oversleep</i>	1
Unklare Angaben	2
Nicht ausgefüllt	1

Da 75% der Fragebögen nicht auswertbar waren, war eine belastbare Auswertung nicht möglich. Daher wurde der MCTQ^{Shift} Fragebogen nicht für die Auswertung herangezogen. Für die Beurteilung des Chronotypes wurde lediglich der D-MEQ Fragebogen nach Horne und Ostberg herangezogen.

5.3 Sicherheitsparameter

Serious Adverse Events

Während der gesamten Studienlaufzeit ist lediglich ein SAE aufgetreten. Dieses schwerwiegende unerwünschte Ereignis widerfuhr einem Probanden in der Wash-Out-Phase. Zuvor erhielt der Proband Placebo als Prüfmedikation. Der Proband erlitt einen Bruch des Schienbeinkopfes nach einem Unfall beim Kitesurfen. Nach dem Unfall musste der Proband von der Studie ausgeschlossen werden, da er in der Folge für ein Jahr krankgeschrieben wurde und keine Nachtschichten mehr absolvierte. Dieses Ereignis wurde von den Prüfvärzten als nicht in einem Zusammenhang mit der zuvor eingenommenen Prüfmedikation stehend bewertet. Die Tabelle 5-7 zeigt eine Zusammenfassung des schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses.

Tabelle 5-7: Zusammenfassung der aufgetretenen SAEs der Nachtschichtarbeiter im Verlauf der klinischen Studie während der Interventionsphase und der Wash-Out-Phase.

Geschlecht	Geburts-Jahr	Gruppe	Studien-Phase	Medizinische Bezeichnung	Start	Ende
Männlich	1988	Placebo	Wash-Out	Bruch des Schienbeinkopfes	23.09.15	14.01.16

Adverse Events

Während der gesamten Dauer der Studie sind ab dem Zeitpunkt der 1. Visite insgesamt 74 AEs aufgetreten. 52 der 74 Ereignisse ereigneten sich in der Gruppe der mit Melatonin behandelten Probanden, davon fielen 30 Ereignisse in die Interventionsphase und 22 in die Wash-Out-Phase. Betroffen waren dabei 10 der insgesamt 12 Probanden. Dem gegenüber stehen insgesamt 22 aufgetretene Ereignisse in der Gruppe der mit dem Placebo behandelten Probanden. Von den 22 Ereignissen haben 9 in der Interventionsphase stattgefunden und 13 in der Wash-Out-Phase. In dieser Gruppe waren 5 der 12 Probanden von unerwünschten Ereignissen betroffen.

Keines der aufgetretenen Ereignisse wurde von den Prüfvärzten dahingehend bewertet, in einem Zusammenhang mit der Prüfmedikation zu stehen.

Eine Einteilung der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse nach MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) in die *System Organ Class* (SOC) nach Behandlungsgruppe Studien-Phase befindet sich in der folgenden Tabelle 5-8.

Tabelle 5-8: Zusammenfassung und Einteilung der aufgetretenen AEs in die System Organ Class nach MedDRA der Nachtschichtarbeiter im Verlauf der klinischen Studie während der Interventionsphase und der Wash-Out-Phase.

MedDRA		Melatonin		Placebo	
ID	System Organ Class	Interventions- phase	Wash-Out- Phase	Interventions- phase	Wash-Out- Phase
2	Cardiac disorders	5	-	-	-
7	Gastrointestinal disorders	4	5	-	2
11	Infections and infestations	5	3	-	3
12	Injury, poisoning and procedural complications	-	-	1	-
15	Musculoskeletal and connective tissue disorders	5	3	-	-
17	Nervous system disorders	11	9	8	8
26	Vascular disorders		2		
Summe		30	22	9	13

Weitere Sicherheitsaspekte

Neben dem einen aufgetretenen SAE und den 74 aufgetretenen AEs haben sich keine weiteren Ereignisse, die die Sicherheit der Probanden betreffen könnten, ereignet. Darüber hinaus gab es keinen Anlass Maßnahmen aus Gründen der Probandensicherheit einzuleiten. Während der gesamten Laufzeit der Studie gab es keine neuen Erkenntnisse, seitens des pharmazeutischen Unternehmens oder aus Publikationen, die dazu führten die Nutzen-Risiko-Bewertung, die zu Beginn der Studie durchgeführt wurde, zu verändern.

Gemäß rechtlicher Vorgaben (GCP-V §13, Absatz 6) wurde jedes Jahr ein *Development Safety Update Report* (DSUR) erstellt und an die entsprechenden Behörden übermittelt. Keiner der DSURs wurde von den Behörden beanstandet oder führte zu Rückfragen.

5.4 Zusammenfassungen der Ergebnisse

Baseline Charakteristika

Die Baseline Charakteristika zeigen zu Beginn der klinischen Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen den mit Melatonin behandelten und den mit dem Placebo behandelten Probanden als auch zwischen den gesamten Nachschichtarbeitern und den Nicht-Nachtschichtarbeitern. Es gibt allerdings einen leichten Trend hin zu einem besseren BMI bei den Nicht-Nachtschichtarbeitern im Vergleich mit den Nachschichtarbeitern.

Oraler Glukosetoleranztest

Die Ergebnisse der AUC Glukose und -Insulin aus den OGTTs sind in der unten stehenden Tabelle 5-9 zusammengefasst dargestellt.

Tabelle 5-9: Zusammenfassung der Ergebnisse der AUC von Glukose und Insulin (Nachtschichtarbeiter vs Nicht-Nachtschichtarbeiter, Melatonin-Gruppe vs Placebo-Gruppe sowie Melatonin-Gruppe Visite 1 vs Visite 2).

AUC	Nachtschicht vs Nicht-Nachtschicht	Melatonin vs Placebo	Melatonin-Gruppe V1 vs V2
Glukose	Trend: niedrigerere Werte bei den NNS	kein Unterschied	kein Unterschied
Insulin	kein Unterschied	kein Unterschied	kein Unterschied

Indizes der Glukosehomöostase

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse der Indizes der Glukosehomöostase ist in der folgenden Tabelle 5-10 zu finden.

Tabelle 5-10: Zusammenfassung der Ergebnisse der Indizes der Glukosehomöostase (Nachtschichtarbeiter vs Nicht-Nachtschichtarbeiter, Melatonin-Gruppe vs Placebo-Gruppe sowie Melatonin-Gruppe Visite 1 vs Visite 2).

Index	Nachtschicht vs Nicht-Nachtschicht	Melatonin vs Placebo	Melatonin-Gruppe V1 vs V2
HOMA	Trend: besserer Index bei den NNS	kein Unterschied	kein Unterschied
QUICKI	Signifikanter Unterschied	kein Unterschied	kein Unterschied
ISI-Stumvoll HbA1c	Trend: besserer Index bei den NNS	kein Unterschied	kein Unterschied

Anthropometrie

Die folgende Tabelle 5-11 zeigt die Zusammenfassung der Ergebnisse des BMIs sowie des Taille-Hüft-Quotienten.

Tabelle 5-11: Zusammenfassung der Ergebnisse des BMIs sowie des abdominalen Umfangs (Nachtschichtarbeiter vs Nicht-Nachtschichtarbeiter, Melatonin-Gruppe vs Placebo-Gruppe sowie Melatonin-Gruppe Visite 1 vs Visite 2).

Parameter	Nachtschicht vs Nicht-Nachtschicht	Melatonin vs Placebo	Melatonin-Gruppe V1 vs V2
BMI	Trend: bessere Werte bei den NNS	kein Unterschied	kein Unterschied
Taille-Hüft-Quotient			

Intensive Phänotypisierung

Alle, im 24h-Profil gemessene, Parameter sind zusammengefasst in der folgenden Tabelle 5-12 zu finden.

Tabelle 5-12: Zusammenfassung der Ergebnisse der 24h-Profile (Nachtschichtarbeiter vs Nicht-Nachtschichtarbeiter, Melatonin-Gruppe vs Placebo-Gruppe sowie Melatonin-Gruppe Visite 1 vs Visite 2).

24h-Profil	Nachtschicht vs Nicht-Nachtschicht	Melatonin vs Placebo	Melatonin-Gruppe V1 vs V2
Melatonin	Trend: Nachtschicht ca. 2h später	kein Unterschied	kein Unterschied
Cortisol		kein Unterschied	
Blutdruck sys.	Trend: NNS stärkerer nächtlicher Abfall	kein Unterschied	
Blutdruck dia.		kein Unterschied	
PWVao	Trend: NNS höhere Werte	kein Unterschied	
Gefäßsteifigk.	Trend: NNS niedrigere Werte	kein Unterschied	

Probanden Fragebögen

Bei vier der fünf verwendeten Fragebögen war eine Auswertung möglich. Die folgende Tabelle 5-13 zeigt zusammenfassend eine Übersicht der Probanden-Fragebögen.

Tabelle 5-13: Zusammenfassung der Ergebnisse der Fragebögen (Nachtschichtarbeiter vs Nicht-Nachtschichtarbeiter, Melatonin-Gruppe vs Placebo-Gruppe sowie Melatonin-Gruppe Visite 1 vs Visite 2).

Fragebogen	Nachtschicht vs Nicht-Nachtschicht	Melatonin vs Placebo	Melatonin-Gruppe V1 vs V2
FINDRISC	Trend: geringeres max. Risiko bei NNS	kein Unterschied	Nur V1 betrachtet
IPAQ	Trend: NNS geringere MET	n.a.	n.a.
PSQI	Trend: NNS besserer Schläfer	kein Unterschied	kein Unterschied
D-MEQ	Trend: höherer Anteil an Neutraltypen bei Nachtschichtarbeitern	kein Unterschied	Nur V1 betrachtet

Sicherheit der Einnahme von Melatonin

Während der gesamten Laufzeit der Studie ereignete sich ein SAE in der Wash-Out-Phase. Daneben gab es insgesamt 74 AEs, wovon 39 während der Interventionsphase und 35 während der Wash-Out-Phase auftraten. Von den 39 AEs der Interventionsphase, ereigneten sich 30 bei Probanden der Melatonin-Gruppe und 9 bei Probanden der Placebo-Gruppe. Keines der aufgetretenen Ereignisse wurde vom Prüfarzt als in einem kausalen Zusammenhang mit der Prüfmedikation stehend bewertet.

Darüber hinaus gab es zu keine pathologischen Veränderungen bei der Untersuchung von Routine-Blutwerten.

6 Diskussion

6.1 Diskussion der Fragestellungen und Zielsetzung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollte die Frage geklärt werden, ob durch eine 12-wöchige Melatonintherapie die Stoffwechselregulation von Glukose sowie Herz-Kreislauf-Funktionen verbessert werden können. Hierzu wurden die Veränderung der AUC von Glukose und Insulin, der Indizes der Glukosehomöostase, der 24-Profile vom Blutdruck, des Dipper Status sowie der PWV und des ASIs betrachtet. Bei keinem dieser Parameter konnte ein signifikanter Unterschied zwischen der mit Melatonin und der mit Placebo behandelten Gruppe an Studienteilnehmern festgestellt werden. Damit konnte die definierte Nullhypothese, dass Melatonin keinen Effekt auf die Stoffwechseleinstellung des Glukosestoffwechsels sowie auf kardiovaskuläre Parameter hat, nicht verworfen werden.

Ein weiteres Ziel war es, zu untersuchen, ob durch eine 12-wöchige, zeitlich gerichtete Melatonintherapie eine Verschiebung der Phasenlage und damit eine Aufhebung der zirkadianen Störung und eine Verbesserung der Schlafqualität erreicht werden kann. Dazu wurde die Veränderung der 24h-Profile von Melatonin und Cortisol sowie der PSQI Fragebogen betrachtet. Eine zeitlich gerichtete Melatonintherapie konnte keine Verschiebung der Phase bewirken. Genauso konnte die Schlafqualität nicht verbessert werden.

Neben der Untersuchung des Effektes von Melatonin war es auch ein Ziel dieser Arbeit, die Sicherheit einer 12-wöchigen Therapie zu bewerten. Aus den herangezogenen Parametern, dem Auftreten von unerwünschten Ereignissen sowie den unveränderten Routine-Blutwerten, ergaben sich keine Hinweise auf negative Effekte einer Melatonintherapie. Daher wurde die Einnahme von Melatonin im Rahmen dieser Studie als sicher bewertet.

Neben der Beurteilung der Melatonintherapie, sollte in dieser Arbeit auch der Frage nachgegangen werden, ob es physiologische Unterschiede zwischen Nachtschichtarbeiter und Nicht-Nachtschichtarbeitern gibt. Für die Beurteilung dieser Frage wurden zum Zeitpunkt der 1. Visite die AUCs von Glukose und Insulin, die Indizes der Glukosehomöostase, anthropometrische Parameter, die 24h-Profile von Melatonin, Cortisol, systolischem und diastolischem Blutdruck sowie des FINDRISC und PSQI Fragebogens. Die Ergebnisse deuten zwar darauf hin, dass Nicht-Nachtschichtarbeiter einen besseren Gesundheitszustand aufweisen als Nachtschichtarbeiter. Die so ermittelten Unterschiede zwischen den beiden betrachteten Gruppen waren allerdings nicht signifikant.

6.2 Diskussion der Methodik

Um die Methodik der vorliegenden Arbeit zu diskutieren, wird zum einen das Studiendesign der klinischen Studie, die erhobene Parameter während der ambulanten und der stationären Untersuchung sowie die Sicherheit der Melatonineinnahme betrachtet.

6.2.1 Studiendesign

Zu den kritischen Punkten bezüglich des Studiendesigns gehören die Studienpopulation, der Studien-Ablaufplan sowie das Einnahmeschema der Prüfmedikation.

6.2.1.1 Studienpopulation

Zu den methodischen Einflussfaktoren auf die Studienpopulation gehören deren Auswahlkriterien sowie deren Anzahl.

Auswahl der Studienpopulation

Die Studienpopulation an gesunden Nachtschichtarbeiter wurde an Hand der im Prüfplan definierten Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt und nach dem Zufallsprinzip auf die beiden Behandlungsgruppen aufgeteilt. Da es zwischen beiden Gruppen vor der Intervention keine signifikanten Unterschiede gab, kann davon ausgegangen werden, dass eine Vergleichbarkeit beider Gruppen gegeben war. Das gleiche gilt für den Vergleich der gesamten Nachtschichtarbeiter mit den Nicht-Nachtschichtarbeitern.

Weder die Ein- noch die Ausschlusskriterien beinhalteten Punkte, die den Zustand des Glukosestoffwechsels berücksichtigten. In der ursprünglichen Version des Prüfplanes war es vorgesehen, dass 50% der Studienteilnehmer entweder eine gestörte Glukosetoleranz oder erhöhte Nüchternglukosewerte aufweisen. Nach nicht vorhersehbaren Problemen mit der Rekrutierung der Studienpopulation, wurde dieses Einschlusskriterium wieder gestrichen. Die so ausgewählte Studienpopulation an Nachtschichtarbeitern wies nur in einem Fall einen erhöhten Nüchternglukosewert auf. Eine gestörte Glukosetoleranz oder andere Anzeichen auf Störungen im Glukosestoffwechsel lagen bei keinem der Studienteilnehmer vor (HbA1c: $5,09 \pm 0,30\%$; Nüchternglukose: $87,46 \pm 7,36$ mg/dL).

In anderen Untersuchungen von Melatonin auf den Glukosestoffwechsel wurden Probanden bzw. Tiere betrachtet, die bereits einen gestörten Glukosestoffwechsel oder sogar einen Diabetes mellitus Typ 2 aufwiesen. So konnten Garfinkel et al. eine signifikante Abnahme des HbA1c-Wertes in Diabetes mellitus Typ 2 Patienten nach einer Melatonintherapie feststellen (Garfinkel et al., 2011). Robeva et al. (2008) stellten in Patienten mit dem metabolischen Syndrom eine mögliche Interaktion

von Melatonin und Insulin fest (Robeva et al. 2008). Sartori et al. (2009) konnten einen verbessernden Effekt von Melatonin auf die Insulinsensitivität und Glukosetoleranz in Mäusen, die unter einer fettreichen Ernährung gehalten wurden, zeigen. Bei Mäusen, die unter einer normalen Diät gehalten wurden, konnte dieser Effekt allerdings nicht festgestellt werden (Sartori et al. 2009). Alle diese Untersuchungen wurden an Probanden oder Tieren mit bereits gestörtem Glukosestoffwechsel vorgenommen. Dies war bei der vorliegenden Arbeit aufgrund der Auswahl der Studienpopulation nicht möglich. Im Gegensatz zu den beschriebenen Untersuchungen, wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit der Effekt von Melatonin auf (noch) nicht gestörte Glukosestoffwechselzustände untersucht.

Damit bleibt der unmittelbare Einfluss von Melatonin auf den Glukosestoffwechsel unabhängig davon ob dieser bereits gestört ist, nach der Durchführung dieser Arbeit sowie nach aktuellem Stand der Wissenschaft, unklar.

Anzahl der Studienteilnehmer

Mit 24 Nachtschichtarbeitern und 12 Nicht-Nachtschichtarbeitern wurde die im Prüfplan angestrebte Anzahl an Studienteilnehmer für die intensive Phänotypisierung in Hamburg erreicht. Allerdings wurde die für die gesamte Studie geplante Anzahl an Studienteilnehmer in den anderen Studienzentren nicht erreicht, so dass für die ambulanten Untersuchungen etwa 100 Studienteilnehmer fehlten.

Um nun die Anzahl der Studienteilnehmer zu diskutieren, müssen mehrere Aspekte betrachtet werden. Auf der einen Seite die Fallzahl für einen zu erwartenden Effekt, auf der anderen Seite die Praktikabilität der Durchführung der Studie. Aufgrund des hohen zeitlichen Aufwandes für das Studienpersonal während den 24h-Untersuchungen, die oftmals für einzelne Probanden durchgeführt wurden, kann angenommen werden, dass eine höhere Anzahl an Studienteilnehmern in einem wissenschaftlichen Rahmen mit dem durchgeführten Studiendesign kaum realisierbar sein wird.

Die angestrebte Fallzahl an Studienteilnehmer für einen zu erwartenden Effekt, hängt von dem Gesundheitsstatus, also in diesem Fall von dem Stoffwechsellzustand des Glukosestoffwechsels, ab und ist damit mit den Auswahlkriterien der Studienpopulation in Zusammenhang zu setzen. So konnten Garfinkel et al. (2011) an 36 Diabetes mellitus Typ 2 Patienten eine signifikante Abnahme des HbA1c-Wertes nach einer Melatonintherapie erreichen (Garfinkel et al., 2011).

Die Diskussion der Studienpopulation als methodische Voraussetzung für die Durchführung der klinischen Studie lässt sich in Kürze folgendermaßen zusammenfassen: Für den nicht gestörten Stoffwechsellzustand des Glukosestoffwechsels, war die Anzahl an Studienteilnehmern zu klein. Für die Anzahl der Studienteilnehmer, war deren Zustand des Glukosestoffwechsels nicht stark genug beeinträchtigt um einen möglichen Effekt der 12-wöchigen Einnahme von Melatonin feststellen zu können.

6.2.1.2 Ablaufplan

Der entscheidende Punkt beim Ablaufplan war die Dauer der Einnahme der Prüfmedikation (12 Wochen). Es gibt eine Reihe an Studien, in denen der Effekt von Melatonin auf den Glukosestoffwechsel oder auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen innerhalb eines vergleichbaren zeitlichen Rahmens untersucht und beobachtet wurde. Garfinkel et al. (2011) zeigten an Diabetes mellitus Typ 2 Patienten einen Effekt einer fünfmonatigen Melatonintherapie auf den HbA1c-Wert (Garfinkel et al., 2011). Grossman et al. (2006) beobachteten an Patienten mit nächtlichem Bluthochdruck eine Abnahme des nächtlichen Blutdruckes nach einer vierwöchigen Melatonintherapie und Sartori et al. (2009) konnten nach einer achtwöchigen Melatonintherapie eine Verbesserung der Insulinsensitivität und Glukosetoleranz in Mäusen, die unter fettreicher Nahrung gehalten wurden, feststellen (Grossman et al., 2006; Sartori et al., 2009). Diese Studien zeigen, dass die Interventionszeit mit Melatonin von 12 Wochen per se nicht zu kurz angesetzt war.

Der Unterschied zu den oben genannten Studien ist allerdings, dass die jeweiligen ausgewählten Studienpopulationen bereits Vorerkrankungen hatten. In der vorliegenden klinischen Studie wurde allerdings der Effekt von Melatonin an Studienteilnehmern ohne Störung des Glukosestoffwechsels oder bestehenden kardiovaskulären Vorerkrankungen untersucht. Eine Therapie von 12 Wochen stellt sicherlich eine zu kurze Zeitspanne dar, um einen möglichen protektiven Effekt von Melatonin auf den gesunden Glukosestoffwechsel untersuchen zu können. Da der Prozess der Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 wesentlich länger als 12 Wochen andauert.

6.2.1.3 Einnahmeschema der Prüfmedikation

Die Einnahme der Prüfmedikation erfolgte nach einem bestimmten Einnahmeschema in Abhängigkeit von der Anzahl von jeweiligen aufeinanderfolgenden Nachtschichten der einzelnen Probanden. So musste die Einnahme der Prüfmedikation entweder abends oder morgens erfolgen oder sie ist ganz entfallen. Die letzte Einnahme der Prüfmedikation konnte dabei bis zum letzten Tag vor der Untersuchung stattfinden. Sicherlich ist dies kein einfaches Einnahmeschema gewesen und stellte eine Herausforderung für die Probanden dar.

Die Tatsache, dass alle auszuwertenden Probanden die Prüfmedikation in Übereinstimmung mit diesen Vorgaben eingenommen haben zeigt allerdings, dass eine korrekte Einnahme möglich war und auch erfolgte. Die Einnahme von Melatonin einmal täglich nach dem Essen und 1 bis 2 Stunden vor dem Zubettgehen entspricht der Empfehlung gemäß der Fachinformation von Circadin® (Circadin® Fachinformation, 2012). Auch in vergleichbaren klinischen Studien, in denen ein Effekt gemessen werden konnte, wurde Melatonin einmal täglich verabreicht (Garfinkel et al., 2011; Sartori et al., 2009). Es kann daher davon ausgegangen werden, dass eine einmal tägliche Melatonineinnahme, wie in der vorliegenden klinischen Studie verabreicht, ausreichend gewesen ist, um eine Wirkung bzw. einen messbaren Effekt erreichen zu können.

Nach drei aufeinanderfolgenden Nachtschichten (nächtlichem Licht ausgesetzt sein), entkoppelt sich die endogene Melatoninausschüttung und verschiebt sich gen Morgen (Thapan et al., 2001). Dies sollte durch die morgendliche Einnahme der Prüfmedikation ab mindestens drei aufeinanderfolgenden Nachtschichten unterstützt werden und so die physiologische Anpassung an diese Verschiebung der Phasen erleichtert werden. Mit dieser Anpassung der Einnahme von Melatonin wurden wissenschaftliche Erkenntnisse im Design der vorliegenden Studie berücksichtigt.

Die letzte Einnahme der Prüfmedikation sollte spätestens am Vortag zur 2. Visite stattfinden. Je nachdem, wann die einzelnen Probanden an diesem Tag zu Bett gegangen sind, lagen zwischen der letzten Einnahme der Prüfmedikation und der ersten Blutabnahme während der Untersuchung nur wenige Stunden (Minimum <5 Stunden). Oral aufgenommenes Melatonin aus langsam freisetzenden Arzneimittelformulierungen kann 5 bis 7 Stunden im Blut gemessen werden (Aldhous et al., 1985). Es ist also bei einigen Probanden nicht auszuschließen, dass während der 2. Visite eine akute Wirkung des Melatonins Einfluss auf die Ergebnisse genommen hat. An dieser Stelle hätten die Probanden besser eingewiesen werden müssen, dass ein zeitlicher Mindestabstand zwischen der letzten Einnahme der Prüfmedikation und dem Beginn der 2. Visite liegen muss.

Was bei diesem Einnahmeschema allerdings nicht berücksichtigt wurde, war die DLMO. Da die Untersuchungen nicht unter definierten (abgeschwächten) Lichtverhältnissen durchgeführt wurden, konnte diese nicht bestimmt werden. Nach einigen Autoren sollte der Zeitpunkt der Melatonin Einnahme in Abhängigkeit des DLMOs eingenommen werden, um einen phasenverschiebenden Effekt zu erzielen (Lewy und Sack, 1997). Möglicherweise konnte aus diesem Grund kein Effekt von Melatonin auf die Phasenlage festgestellt werden.

6.2.2 Erhobene Parameter

6.2.2.1 *Oraler Glukosetoleranztest*

Um einen möglichen Einfluss von Melatonin auf den Stoffwechsellzustand des Glukosestoffwechsels zu untersuchen, wurde bei jeder Visite ein oraler Glukosetoleranztest (OGTT) durchgeführt. Die WHO empfiehlt die Durchführung und die Bestimmung von Glukose aus einem OGTT um prädiabetische Stoffwechsellzustände, die bereits mit gesundheitlichen Risiken verbunden sind, zu identifizieren, da diese an Hand des Nüchternglukosewertes und des HbA1c-Wertes nicht unbedingt zu erkennen sind (WHO/IDF consultation, 2006). Da es sich bei den betrachteten Studienteilnehmern um nicht diabetische Probanden handelt, entspricht die Durchführung des OGTTs somit den Empfehlungen der WHO. Über diese Empfehlung hinaus, wurde aus dem OGTT neben Glukose zusätzlich Insulin bestimmt. Dies ermöglicht einen Vergleich der Glukose- und Insulinwerte sowie die Berechnung von Indizes der Glukosehomöostase.

AUC von Glukose und Insulin während des OGTTs

Aus den Glukose- und Insulinwerten wurde jeweils die AUC berechnet. Bei der AUC handelt es sich um die Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve in einem Konzentration/Zeit-Diagramm. Die AUC gibt demnach Aufschluss über das Ausmaß der Aufnahme oral zugeführter Stoffe oder der Ausschüttung endogener Stoffe und wird in Studien als Instrument zum Vergleich von Glukose- und Insulinwerten während eines OGTTs verwendet (Legro et al., 1998; Andrikopoulos et al., 2008).

Darüber hinaus wurden die Ergebnisse der AUC von Glukose nach verschiedenen Parametern adjustiert, die nach unterschiedlichen Gesichtspunkten in Zusammenhang mit dem Risiko an Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken, stehen. Mit dieser Methode sollte überprüft werden, ob es unterschiedliche bzw. größere Effekte in kleineren, nach bestimmten Kriterien selektierten Subgruppen gibt. Damit verringert sich die ohnehin schon kleine Fallzahl an Studienteilnehmer pro Behandlungsgruppe nochmals, was wieder den eingangs in der Diskussion betrachteten Aspekt nach der Anzahl der Studienteilnehmer aufwirft. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Subgruppen mit jeweils 6 Studienteilnehmer zu klein gewesen sind, um einen möglicherweise aufgetretenen Effekt beobachten zu können.

Die signifikanten Unterschiede zwischen der 1. und der 2. Visite in der Placebo-Gruppe, die durch die Adjustierung der Ergebnisse der AUC von Glukose, erreicht wurden, sind als Zufall zu werten. Da das Placebo keinen Wirkstoff enthielt, konnte dem entsprechend auch kein pharmakologischer Effekt stattgefunden haben.

Glukosehomöostase Indizes

Aus den erhobenen Glukose- und Insulinwerten wurden verschiedenen Indizes der Glukosehomöostase berechnet. Diese berücksichtigen entweder die Nüchternwerte (HOMA-Index und QUICKI-Index) oder Werte aus dem Verlauf des OGTTs (Stumvoll ISI). Alle Indizes stellen ein mathematisches Modell zur relativ einfachen, nichtinvasiven Abschätzung der Insulinsensitivität dar und finden sowohl in der Klinik als auch in epidemiologischen Studien Anwendung. Sie lassen sich kategorisieren und teilweise sind Referenzwerte beschrieben, welche für unterschiedliche Gesundheitsrisiken stehen und zeigen in Studien eine hohe Korrelation mit der in invasiven Versuchen bestimmten Insulinsensitivität (Gutch et al., 2015).

Die Berechnung von Indizes der Glukosehomöostase in dieser Arbeit ist damit ein vereinfachtes und etabliertes Instrument, um einen möglichen Effekt von Melatonin zu untersuchen bzw. den physiologischen Unterschied zwischen Nachtschichtarbeitern und Nicht-Nachtschichtarbeitern zu überprüfen.

6.2.2.2 Routine-Blutuntersuchung

HbA1c

Aus der Routine-Blutuntersuchung wurde der HbA1c-Wert als wichtiger, diagnostischer Laborwert des Glukosestoffwechsels betrachtet. Nach Garfinkel et al. konnte ein entsprechender Effekt der Melatonintherapie auf den HbA1c-Wert durchaus erwartet werden (Garfinkel et al., 2011).

6.2.2.3 24h-Profil von Biomarkern

Zur Bestimmung der Phasenlage wurden im 24h-Profil Melatonin und Cortisol gemessen. Laut den Autoren Hofstra und Weerd (2008) sind sowohl die Bestimmung von Melatonin als auch die Bestimmung von Cortisol im 24h-Profil dazu geeignet, die Phasenlagen bzw. -Verschiebungen zu bestimmen (Hofstra und Weerd, 2008). So zeigen beide Parameter während simulierten Nachtschichten unter gedimmten Licht-Bedingungen Anpassungen an diese Bedingungen (James et al., 2007).

Melatonin

Es wurde bei der Planung und Durchführung der klinischen Studie nicht darauf geachtet, bei welcher Lichtintensität die Ausschüttung von Melatonin noch gehemmt wird. Die Studienteilnehmer konnten sich während der 24h-Untersuchung in den Räumlichkeiten frei bewegen und über ihre Aktivitäten, Essens- und Schlafenszeit frei entscheiden. Damit waren alle Probanden während der Erhebung dieser Parameter unterschiedlichen, undefinierten Lichteinflüssen ausgesetzt. Da diese nicht bekannt und nicht nachvollziehbar waren, wird die Aussagekraft der Melatoninwerte in Hinblick auf die Bestimmung der Phasenlage des zirkadianen Rhythmus stark beeinträchtigt. Nun sollte dennoch nach

der Interventionsphase und der 12-wöchigen Einnahme von Melatonin, dessen Blutkonzentrationen gemessen werden, um den Verlauf der Ausschüttung über 24 Stunden erfassen und bewerten zu können. Daher war die Messung der Melatoninwerte vertretbar gewesen, allerdings die Aussagekraft für die Bestimmung der Phasenlage nur bedingt gegeben.

Cortisol

Beim Cortisol ist dies nicht der Fall. Die Ausschüttung des Cortisols ist nicht direkt abhängig vom Licht, sondern vom zirkadianen Rhythmus welcher vom taktgebenden SCN vorgegeben wird. Damit ist die Messung vom Cortisol an dieser Stelle dazu geeignet die Phasenlage auch bei unbestimmten Lichtbedingungen zu bestimmen.

Weitere Möglichkeiten

Eine weitere, nichtinvasive, lichtunabhängige Methode um die Phasenlage zu bestimmen, ist die Messung der Körpertemperatur (Hofstra und Weerd, 2008). Auf diese Untersuchung wurde allerdings in der Studie verzichtet. Grundsätzlich bietet diese Untersuchung einige Vorteile, da sie mit relativ geringem Aufwand und Kosten verbunden ist. Da die Körpertemperatur keine Relevanz für die Aussage der Studienergebnisse hat und bereits zwei Parameter zur Bestimmung der Phasenlage erhoben wurden, wurde auf eine Messung der Körpertemperatur verzichtet.

6.2.2.4 Ambulatorische 24h-Blutdruckmessung

Die ABPM ermöglichte eine engmaschige Messung des Blutdruckes unter Alltagsbedingungen. Durch diese Art der Messung ergab sich ein genaueres Bild vom Blutdruck, als bei einer Einzelmessung. Des Weiteren ließen sich aus dieser Messung weitere, prognostisch bedeutende Parameter ermitteln (Ben-Dov et al., 2007; Dolan et al., 2005). In einer randomisierten Doppelblindstudie an 16 Probanden senkte eine dreiwöchige Einnahme von täglich 2,5 mg Melatonin bei Patienten mit Hypertonie den nächtlichen Blutdruck signifikant (Scheer et al. 2004). Ausgehend von dieser Beobachtung konnte also ein Effekt von Melatonin auf den nächtlichen Blutdruck erwartet werden.

6.2.2.5 Probanden Fragebögen

Die in der Studie von den Probanden ausgefüllten Fragebögen deckten die folgenden Bereiche ab:

- Diabetes Risiko (FINDRSC Score)
- körperliche Aktivität (IPAQ)
- Chronotyp (D-MEQ)
- Chronotyp für Schichtarbeiter (MCTQ^{Shift})
- Schlafqualität (PSQI)

Die Fragebögen dienten, wie die anderen erhobenen Parameter, der Überprüfung des Effektes von Melatonin sowie der Identifizierung von physiologischen Unterschieden zwischen Nachtschichtarbeitern und Nicht-Nachtschichtarbeitern oder dem Nachweis, dass sich die Probanden vor den Visiten nicht signifikant anders verhalten haben. Dementsprechend wurden einige Fragebögen nur bei der 1. Visite oder bei allen drei Visiten von den Probanden ausgefüllt.

Bei allen Fragebögen handelt es sich um standardisierte, publizierte und etablierte Fragebögen (Juda et al., 2013; Horne und Ostberg, 1976; Hagströmer et al., 2006). Dennoch zeigten einige Fragebögen methodische Mängel, was teilweise eine Auswertung nicht möglich machte.

MCTQ^{Shift}

Dieser Fragebogen wies in der Durchführung methodische Mängel auf. Unter bestimmten Begebenheiten wurde für die Berechnung die Anzahl der Tage in einer bestimmten Schicht benötigt. Dies wurde allerdings im Fragebogen nicht abgefragt, so dass die Daten nicht vorlagen und die betreffenden Fragebögen nicht ausgewertet werden konnten. Da dieser Fragebogen eine hohe Korrelation mit dem D-MEQ Fragebogen hat, konnte für die Ermittlung des Chronotyps auf den D-MEQ Fragebogen zurückgegriffen werden (Zavada et al., 2009). So hätte auf diesen Fragebogen verzichtet werden können.

FINDRISK Score

Der FINDRISK Score war ein einfach auszufüllender Fragebogen und ergab ein geschätztes Risiko in den nächsten 10 Jahren an Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken je nach Lebensumstand und genetische Vorbelastung. Abgesehen von anthropometrischen Parametern, werden in diesem Fragebogen keine weiteren, in der Studie betrachteten, Parameter berücksichtigt. Daher eignet sich dieser Fragebogen lediglich zum Vergleich der jeweiligen betrachteten Gruppen zum Zeitpunkt der 1. Visite und nicht zur Überprüfung eines möglichen Effektes.

PSQI

Der PSQI war ebenfalls ein einfacher auszufüllender Fragebogen. Es wurden dabei verschiedene Bereiche des Schlafens abgedeckt. An Hand des erhaltenen Scores ließen sich die Probanden in zwei Kategorien einteilen: gute und schlechte Schläfer. Der Fragebogen differenziert allerdings nicht zwischen einzelnen Schlafkomplikationen und berücksichtigt auch nicht ein anderes Schlafmuster wie das von Schichtarbeitern. Nachtschichtarbeit beeinträchtigt die Schlafqualität. Es war zu erwarten, dass Nachtschichtarbeiter in diesem Fragebogen schlechter abschneiden. Die Frage bleibt allerdings,

ob dieser Fragebogen prinzipiell ein geeignetes Instrument darstellt, um einen verbessernden Effekt von Melatonin auf die Schlafqualität darzustellen.

IPAQ

Dieser Fragebogen war für die Probanden aufwändiger auszufüllen, da zum einen die Fragen frei beantwortet werden mussten, zum anderen war der Fragebogen relativ lang und unübersichtlich aufgebaut. So ergab sich bei einigen Probanden, dass sie sich im Schnitt mehr als 24 Stunden pro Tag bewegen. Damit waren nicht alle Fragebögen auswertbar. Der Einsatz dieses Fragebogens hätte mehr Erklärung für die Studienteilnehmer bedurft.

D-MEQ (Horne-Ostberg)

Der D-MEQ war ebenfalls ein einfacher auszufüllender Fragebogen ohne methodische und inhaltliche Mängel und damit geeignet im Rahmen einer solchen Studie den Chronotyp zu bestimmen und zwischen den einzelnen Gruppen zu vergleichen.

6.2.3 Sicherheit der Einnahme von Melatonin

Um die Sicherheit der Einnahme von Melatonin zu beurteilen, wurden die aufgetretenen unerwünschten Ereignisse sowie das Routine-Blutbild beurteilt.

Aufgetretene unerwünschte Ereignisse

Die Erfassung von unerwünschten Ereignissen ist sowohl während einer klinischen Studie als auch nach der Zulassung des Arzneimittels rechtlich vorgeschrieben. Sie dient der Nutzen-Risiko-Abwägung mit dem Ziel die Sicherheit für den Probanden bzw. Patienten zu gewährleisten (GCP-Verordnung 2004). Dieser rechtlichen Verpflichtung wurde nachgekommen. Darüber hinaus wurde zusätzlich das Routine-Blutbild der Probanden bei jeder Visite untersucht.

Routine-Blutuntersuchung

Die Zusammensetzung des Blutes gibt Auskunft über den Gesundheitszustand eines Menschen und wird bei Routine-Untersuchungen durchgeführt. In dieser Studie wurde diese Untersuchung ebenfalls durchgeführt, um einen möglichen Einfluss der Prüfmedikation auf den Gesundheitszustand der Probanden zu erkennen und um zu überprüfen, ob der Gesundheitszustand der Probanden ein weiteres Teilnehmen an der klinischen Studie rechtfertigt. In anderen, vergleichbaren klinischen Studien wurden ebenfalls Routine-Blutuntersuchungen für die Beurteilung der Sicherheit der Einnahme von Melatonin herangezogen (Garfinkel et al., 2011).

6.3 Diskussion der Ergebnisse

6.3.1 Oraler Glukosetoleranztest

Beim OGTT wurden zum einen die AUC von Glukose und Insulin als auch die aus den Einzelwerten berechneten Indizes der Glukosehomöostase betrachtet.

6.3.1.1 AUC von Glukose und Insulin

Bei der AUC von Glukose und Insulin während des OGTTs gab es weder innerhalb der Melatonin-Gruppe von der 1. zur 2. Visite noch zwischen der Melatonin- und der Placbeo-Gruppe signifikante Unterschiede. Im Vergleich aller Nachtschichtarbeiter mit den Nicht-Nachtschichtarbeitern konnte im Falle der AUC von Glukose ein Trend bei den Nicht-Nachtschichtarbeitern hin zu niedrigeren Werten festgestellt werden. Bei der AUC von Insulin konnte dieser Trend nicht beobachtet werden.

So konnte also ein möglicher Zusammenhang zwischen der in dieser Studie durchgeführten Melatonintherapie und dem Glukosestoffwechsel, wie er in anderen Publikationen beschrieben ist, nicht bestätigt werden. Andere Publikationen beschreiben einen Zusammenhang zwischen der Sekretion von Melatonin und dem Auftreten von Diabetes mellitus Typ 2, zwischen einer Abnahme des HbA1c-Wertes und der Einnahme von Melatonin, zwischen der Insulinsekretion und dem zirkadianen Rhythmus, oder beschreiben die Anwesenheit von Melatoninrezeptoren im endokrinen Pankreas (McMullan et al., 2013; Garfinkel et al., 2011; Mulder et al., 2009; Boden et al., 1996). Diese Beobachtungen bestärken die Annahme, dass Melatonin einen Einfluss auf die Stoffwechselregulation von Glukose hat.

Dass kein Effekt beobachtet wurde, kann entweder am unter 7.2 diskutierten Studiendesign der durchgeführten Studie liegen oder daran, dass eine Melatonintherapie keinen Effekt hat bzw. dieser in diesem Rahmen nicht nachgewiesen werden konnte.

Ein weiterer, noch nicht diskutierter Aspekt ist, ob die phasenverschiebende oder akute Wirkungsweise von Melatonin für die in anderen Studien beobachteten Effekte verantwortlich ist. Rubio-Sastre et al. (2014) konnten einen beeinträchtigenden Effekt einer akuten Gabe von Melatonin auf die Glukosetoleranz während eines OGTTs feststellen (Rubio-Sastre et al., 2014). Dadurch, dass die letzte Einnahme der Prüfmedikation bei einigen Studienteilnehmern so spät eingenommen wurde, dass das Melatonin der oralen Einnahme zu Beginn der Visite im Blut gemessen werden konnte, ist nicht auszuschließen, dass während der Durchführung des OGTTs eine akute Wirkung des Melatonins die Resultate beeinflusst hat. Ein möglicherweise bestehender Langzeiteffekt von Melatonin hätte auf diese Art und Weise unter Umständen kaschiert werden können. Allerdings war

bei den Probanden, bei denen die letzte Einnahme der Prüfmedikation ausreichend lang zurück lag, auch kein Effekt der Melatonintherapie zu beobachten.

6.3.1.2 Glukosehomöostase Indizes

Da die Indizes der Glukosehomöostase aus den Ergebnissen von Glukose und Insulin während des OGTTs berechnet wurden und dort keine signifikanten Unterschiede aufgetreten sind, wurden auch bei den Indizes der Glukosehomöostase keine signifikanten Unterschiede erwartet.

Bei allen betrachteten Indizes (HOMA, QUICKI, Stumvoll-ISI) gab es innerhalb der Melatonin-Gruppe zwischen der 1. und der 2. Visite keine Unterschiede. Darüber hinaus gab es zwischen der Melatonin- und der Placebo-Gruppe ebenfalls keine Unterschiede. Beim Vergleich aller Nachtschichtarbeiter mit den Nicht-Nachtschichtarbeitern konnte bei allen Indizes zumindest ein Trend hin zu besseren Ergebnissen im Sinne eines besseren Gesundheitszustandes bei den Nicht-Nachtschichtarbeitern festgestellt werden. Im Fall des QUICKI-Index war sogar ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen zu beobachten. Dies stimmt mit der Beobachtung von Pietroiusti et al. überein, die 2010 ein fünffach erhöhtes Risiko für Nachtschichtarbeiter an Diabetes mellitus Typ 2 oder Adipositas zu erkranken postulierten (Pietroiusti et al., 2010).

6.3.2 Routine-Blutuntersuchung

HbA1c

Die Ergebnisse des HbA1c-Wertes ergaben innerhalb der betrachteten Behandlungsgruppe keinen Unterschied zwischen den Studienteilnehmer, die mit Melatonin behandelt wurden, und den Studienteilnehmer, die mit Placebo behandelt wurden. Dies widerspricht den Ergebnissen von Garfinkel et al. (2011) (Garfinkel et al., 2011). Allerdings war der Gesundheitszustand zu Beginn der Melatonintherapie in beiden Studien nicht vergleichbar. Es kann gemutmaßt werden, dass der Effekt von Melatonin am HbA1c-Wert zwar in bereits erkrankten Diabetes mellitus Typ 2 Patienten beobachtet werden kann, allerdings nicht an einer kleinen, gesunden, Studienpopulation in einem relativ kurzen Zeitraum von 12 Wochen. Hinzu kommt das die Tatsache, dass Erythrozyten eine durchschnittliche Lebensdauer von 120 Tagen haben. Dadurch wird das Auftreten einer messbaren Veränderung am HbA1c-Wert nach einer 12-wöchigen Therapie mit Melatonin weiter erschwert.

Beim Vergleich der Nachtschichtarbeiter mit den Nicht-Nachtschichtarbeitern ließ sich ein Trend hin zu besseren HbA1c-Werten bei den Nicht-Nachtschichtarbeitern feststellen. Dies stimmt, wie bei den oben betrachteten Indizes, mit der Beobachtung von Pietroiusti et al. überein (Pietroiusti et al., 2010).

6.3.3 24h-Profile von Biomarkern

Die Bestimmung der Phasenlage von Nachtschichtarbeitern und Nicht-Nachtschichtarbeitern anhand der 24h-Profile von Melatonin und Cortisol ergab innerhalb der betrachteten Behandlungsgruppe im Rahmen des durchgeführten Studiendesigns keine signifikanten Unterschiede zwischen der Melatonin- und der Placebo-Gruppe. Darüber hinaus konnte kein Unterschied im Verlauf (zeitlicher Beginn der endogenen Ausschüttung und Höhe des Peaks) des 24h-Profils von Melatonin von der 1. zur 2. Visite innerhalb der Melatonin-Gruppe festgestellt werden.

Somit kann geschlussfolgert werden, dass die Melatonintherapie an dieser Stelle auf die so bestimmte Phasenlage keinen Effekt hatte. Die Messung beider Biomarker fand während der stationären Untersuchung innerhalb von 7 Tagen nach einer Nachtschicht statt. James et al. konnten einen Einfluss während einer simulierten Nachtschicht beobachten (James et al., 2007). Möglicherweise war der Abstand von bis zu 7 Tagen zu lang, um den Einfluss der Nachtschichten auf die endogene Melatonin- und Cortisolausschüttung zu detektieren.

Beim Vergleich der Nachtschicht- und Nicht-Nachtschichtarbeitern konnte sowohl im 24h-Profil vom Melatonin als auch im 24h-Profil von Cortisol ein etwa zwei Stunden nach hinten verschobener Verlauf bei den Nicht-Nachtschichtarbeitern im Vergleich zu den Nachtschichtarbeitern festgestellt werden. Dies entspricht der vor der Durchführung der Studie aufgestellten Annahme, dass Nachtschichtarbeit zu einer Störung im zirkadianen Rhythmus führt (Smolensky et al., 2016; Zulley, 1994). Dem gegenüber steht die Beobachtung von Roden et al. (1993) der unter Schichtarbeitern mit permanenten Nachtschichten und hoher Zufriedenheit keinen Unterschied in den Phasenlage, ebenfalls gemessen an den Biomarkern Melatonin und Cortisol, im Vergleich mit Tagarbeitern beobachten konnte (Roden et al., 1993). Dies lässt den Verdacht aufkommen, dass die Messung der in dieser Studie betrachteten Biomarker Melatonin und Cortisol nicht aussagekräftig genug ist, um die Phasenlage bzw. eine Verschiebung zu bestimmen. Möglicherweise ist ein Ansatz mit einem 24h-Profil der Genexpression von an der Regulierung des zirkadianen Rhythmus beteiligten Genen zuverlässiger, um eine Verschiebung der Phasen zu bestimmen.

Melatonin

Im speziellen Fall des Melatonins kommt der Aspekt der Einnahme der Prüfmedikation hinzu. Die letzte Einnahme der Prüfmedikation war bei einigen Probanden weniger als fünf Stunden vor der ersten Blutabnahme der stationären Untersuchung. Mit einer Zeit von 5 bis 7 Stunden, die oral aufgenommenes Melatonin im Blut bestimmt werden kann, kann davon ausgegangen werden, dass

bei der 2. Visite exogen hinzugefügtes Melatonin miterfasst wurde und somit das 24h-Profil vom Melatonin beeinflusst hat (Aldhous et al., 1985).

Darüber hinaus wurden die Melatoninwerte unter unbestimmten Lichtintensitäten und unter einem nicht standardisierten äußeren Rhythmus gemessen. Eine Lichtintensität von 50-300 Lux führt nur zu einer moderaten Unterdrückung der Ausschüttung von Melatonin (Bojkowski et al., 1987). Der Leitfaden zur DIN EN 12464-1 zur Beleuchtung von Arbeitsstätten empfiehlt für den Umgebungs- und Hintergrundbereich Lichtintensitäten von mindestens 300 bzw. 100 Lux (licht.de/LiTG, o.D.). Es muss davon ausgegangen werden, dass diese Lichtintensitäten während der Durchführung der Untersuchungen in der Klinik vorgeherrscht haben müssen. Dies stellt die Aussagekraft der gemessenen endogenen Melatoninwerte grundsätzlich in Frage.

6.3.4 Ambulatorische 24h-Blutdruckmessung

Bei den Nicht-Nachtschichtarbeitern konnte ein Trend hin zu einem stärkeren nächtlichen Absinken des systolischen und diastolischen Blutdruckes im Vergleich zu den Nachtschichtarbeitern festgestellt werden. Entsprechend mit der Beobachtung des größeren nächtlichen Absinkens vom systolischen und diastolischen Blutdruck bei den Nicht-Nachtschichtarbeitern, ist in dieser Gruppe auch der Anteil an Dippern am höchsten. Darüber hinaus tendieren Nicht-Nachtschichtarbeiter zu einer höheren PWV sowie zu einem geringeren ASI im Vergleich zu den Nachtschichtarbeitern. Abgesehen von den höheren Werten der PWV der Nachtschichtarbeiter stimmen diese Beobachtungen mit bereits publizierten Erkenntnissen überein, dass durch Nachtschichtarbeit pathologische Mechanismen ausgelöst werden können (Smolensky et al., 2016).

Im Vergleich der Melatonin- und der Placebo-Gruppe konnte bei keinem der betrachteten Parameter ein Unterschied festgestellt werden. Das gleiche gilt für den Unterschied zwischen der 1. und der 2. Visite innerhalb der Gruppe der mit Melatonin behandelten Probanden. An Hand dieser Parameter konnte daher innerhalb des untersuchten Rahmens kein Effekt vom Melatonin beobachtet werden. In dem von Scheer (2004) untersuchtem Setting, wurde ein Effekt von Melatonin an bereits hypertensiven Patienten festgestellt (Scheer et al. 2004). Bei den hier betrachteten Probanden handelte es sich allerdings um gesunde Probanden, ohne einen erhöhten Blutdruck.

6.3.1 Probanden Fragebögen

FINDRISC Score

Der FINDRISC Score wurde nur zum Zeitpunkt der 1. Visite durchgeführt. Zwischen den Nachtschichtarbeitern und den Nicht-Nachtschichtarbeitern konnte ein Trend hin zu einem geringeren maximalen Risiko in den nächsten 10 Jahren an Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken bei den Nicht-Nachtschichtarbeitern beobachtet werden. Dies stimmt überein mit der Beobachtung von Pietroiusti (2010) gemäß der Nachtschichtarbeiter ein erhöhtes Risiko haben, an Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken überein (Pietroiusti et al., 2010). Zwischen den Studienteilnehmern der Melatonin- und der Placebo-Gruppe konnte kein Unterschied im FINDRISC Score festgestellt werden. Dieses Ergebnis wurde erwartet, denn vor der durchgeführten Intervention sollten zwischen diesen beiden Gruppen keine Unterschiede geben, um die Ergebnisse nach der Intervention vergleichen zu können.

PSQI

Bei dem PSQI Fragebogen konnte beim Vergleich der Nachtschichtarbeiter mit den Nicht-Nachtschichtarbeitern ebenfalls ein Trend hin zu einer besseren Schlafqualität der Nicht-Nachtschichtarbeiter beobachtet werden. Dieses Ergebnis stimmt ebenfalls mit bereits publizierten Beobachtungen überein, nach denen Nachtschichtarbeit zu Schlafstörungen führt (Smolensky et al., 2016). Der PSQI ergab keinen Unterschied zwischen der Melatonin-Gruppe und der Placebo-Gruppe sowie zwischen der 1. und der 2. Visite innerhalb der Melatonin-Gruppe. Entgegen der Indikation laut Fachinformation des Circadins, konnte keine Verbesserung der Schlafqualität mit Hilfe des PSQI Fragebogens festgestellt werden. Da es sich bei dem Fragebogen um einen allgemeinen Fragebogen handelt und verschiedene Arten von Schlafstörungen nicht berücksichtigt werden, ist der Fragebogen möglicherweise für diese Fragestellungen nicht differenziert genug.

IPAQ

Der IPAQ Fragebogen deckte einen Trend auf, nach dem sich die Nicht-Nachtschichtarbeiter weniger zu bewegen scheinen, als die Nachtschichtarbeiter. Grundsätzlich ist die Aussagekraft dieses Fragebogens aufgrund methodischer Mängel stark anzuzweifeln und wird daher nicht näher betrachtet.

D-MEQ

Der Chronotyp an Hand des D-MEQ Fragebogens wurde nur bei der 1. Visite bestimmt. Im Vergleich zu Nachtschichtarbeitern tendieren Nicht-Nachtschichtarbeiter zu einem höheren Anteil an Neutraltypen. Zwischen der Melatonin-Gruppe und der Placebo-Gruppe gab es keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung der Chronotypen. Nun zeigten Figueiro MG et al., dass es zwischen beiden Chronotypen keine signifikanten Unterschiede in anpassenden Reaktionen auf wechselnde Licht-Dunkelheit-Muster gibt. (Figueiro et al., 2014). Von daher scheint der Chronotyp irrelevant für die Bewertung der Ergebnisse der Studie zu sein.

6.3.2 Sicherheit der Einnahme von Melatonin

Bei der Betrachtung der Sicherheit der Einnahme von Melatonin konnten keine Auffälligkeiten festgestellt werden, so dass es abschließend keine Anhaltspunkte darüber gibt, dass eine 12-wöchige Einnahme von 2 mg Melatonin pathologisch negative Folgen auf den Anwender hat.

Aufgetretene unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse sind sowohl in der Melatonin-Gruppe als auch in der Placebo-Gruppe aufgetreten, während der Interventionsphase und während der Wash-Out-Phase. Keines der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse wurde in einen Zusammenhang mit der eingenommenen Prüfmedikation gebracht.

Routine-Blutuntersuchung

Die Routine-Blutuntersuchungen wiesen während der gesamten Laufzeit der Studie bei keinem Studienteilnehmer Ausfälligkeiten auf. Es kann also davon ausgegangen werden, dass die 12-wöchige Behandlung mit der Prüfmedikation keinen erkennbaren negativen Einfluss auf die im Rahmen dieser Untersuchung betrachteten Parameter hat. Es kann somit davon ausgegangen werden, dass der Gesundheitszustand der Studienteilnehmer durch die Melatonintherapie nicht pathologisch verändert wurde. Dies bedeutet auch, dass es dem Routine-Blutbild nach zu urteilen, bei keinem Studienteilnehmer im Laufe der Studie nötig war, ein Absetzen der Prüfmedikation oder andere mögliche Maßnahmen um die Sicherheit zu gewährleisten, in Erwägung zu ziehen oder einzuleiten. Diese Ergebnisse stimmen mit anderen klinischen Studien an Melatonin, in denen ebenfalls kein Einfluss von Melatonin auf Routine-Blutuntersuchungen festgestellt werden konnte, überein (Garfinkel et al., 2011).

6.4 Ausblick

Zwischen der Melatonin- und der Placebo-Gruppe konnte im Rahmen dieser durchgeführten Studie kein Unterschied auf die Phasenlage sowie auf den Glukosestoffwechsel festgestellt werden.

Der Effekt von Melatonin auf den gesunden Glukosestoffwechsel ist auch nach aktuellem Stand der Wissenschaft unklar, so dass es sehr fraglich ist, ob eine Melatonintherapie überhaupt eine protektive Maßnahme in Hinblick auf die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 erreicht sein kann. Wenn der Effekt von Melatonin auf den Glukosestoffwechsel nochmals im Rahmen einer klinischen Studie an Nachtschichtarbeitern untersucht wird, sollte zuvor im Studiendesign auf eine größere Probandenzahl mit einem bereits beeinträchtigten Glukosestoffwechsel geachtet werden.

Um einen gezielten Effekt von Melatonin auf die Phasenlage zu erreichen, sollte sich der jeweilige Einnahmezeitpunkt an dem entsprechenden, individuellen DLMO orientieren. Die Bestimmung des DLMO routinemäßig bei jedem Nachtschichtarbeiter, der Melatonin einnehmen soll, wird in der Praxis nicht umsetzbar sein. Damit wird es in der Praxis kaum möglich sein, mit Melatonin in der breiten Anwendung gezielte, positive Effekte auf die Phasenlage zu erzielen. Neben Melatonin ist Licht die einzige Möglichkeit, die Phasenlage zu beeinflussen. Eine weitere mögliche Maßnahme, um positive Effekte auf die Phasenlage zu erzielen, könnte daher der gezielte Einsatz von Licht vor, während und nach den Nachtschichten darstellen.

Physiologische Unterschiede zwischen Nachtschichtarbeitern und Nicht-Nachtschichtarbeiter konnten allerdings festgestellt werden, und somit konnte bestätigt werden, dass Nachtschichtarbeit negative physiologische Auswirkungen haben kann. Um den Gesundheitszustand von Nachtschichtarbeitern zu verbessern bzw. protektive Maßnahmen zu entwickeln, lohnt es sich demnach auf diesem Gebiet weiter zu forschen und zu intervenieren.

Gegebenenfalls ist es ein neuer Ansatz, das Essverhalten und die Nahrungsaufnahme von Nachtschichtarbeitern zu untersuchen bzw. versuchen zu beeinflussen. Die Kenntnisse über zirkadiane Rhythmen der Endokrinologie könnten helfen, Möglichkeiten zu entwickeln, nur die Phasenlage des Glukosestoffwechsels zu verschieben bzw. zu verhindern, dass sie verschoben wird. Möglicherweise stellt dies eine protektive Maßnahme dar, um die Störung des Glukosestoffwechsels durch Nachtschichtarbeit zu verhindern.

7 Literaturverzeichnis

- Ainsworth, B. E.; Haskell, W. L.; Whitt, M. C.; Irwin, M. L.; Swartz, A. M.; Strath, S. J. et al. (2000): Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. In: *Medicine and Science in Sports and Exercise* 32 (9 Suppl), S. S498-504.
- Alberti, K. G.; 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. In: *Diabetic Medicine* 15, S. 539–553.
- Albrecht, U. (2001): Circadian rhythms. A fine cocktail! In: *Current Biology* 11 (13), S. R517-R519.
- Albrecht, U. (2012): Timing to perfection: The biology of central and peripheral circadian clocks. In: *Neuron* 74 (2), S. 246–260.
- Aldhous, M.; Franey, C.; Wright, J.; Arendt, J. (1985): Plasma concentrations of melatonin in man following oral absorption of different preparations. In: *British Journal of Clinical Pharmacology* 19 (4), S. 517–521.
- American Diabetes Association (2004): Diagnosis and classification of diabetes mellitus. In: *Diabetes Care* 27 (Suppl. 1), S. 5–S10.
- Andrikopoulos, S.; Blair, A. R.; Deluca, N.; Fam, B. C.; Proietto, J. (2008): Evaluating the glucose tolerance test in mice. In: *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism* 295 (6), S. E1323-32.
- Arendt, J.; Bojkowski, C.; Folkard, S.; Franey, C.; Marks, V.; Minors, D. et al. (1985): Some effects of melatonin and the control of its secretion in humans. In: *Ciba Foundation Symposium* 117, S. 266–283.
- Arendt, J.; Borbely, A. A.; Franey, C.; Wright, J. (1984): The effects of chronic, small doses of melatonin given in the late afternoon on fatigue in man: a preliminary study. In: *Neuroscience letters* 45 (3), S. 317–321.
- Arendt, J.; Skene, D. J.; Middleton, B.; Lockley, S. W.; Deacon, S. (1997): Efficacy of melatonin treatment in jet lag, shift work, and blindness. In: *Journal of Biological Rhythms* 12 (6), S. 604–617.
- Arendt, J. (1995): Melatonin and the mammalian pineal gland. Edition 1994. London: Chapman and Hall.
- Arendt, J.; Skene, D. J. (2005): Melatonin as a chronobiotic. In: *Sleep Medicine Reviews* 9 (1), S. 25–39.
- Arzneimittelgesetz – AMG (2017). Unter: https://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/ (zuletzt eingesehen am 25.05.2018).
- Arzneimittelverschreibungsverordnung – AMVV (2005). Unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/amvv/AMVV.pdf> (zuletzt eingesehen am 25.05.2018).
- Aschoff, J. (1954): Zeitgeber der tierischen Tagesperiodik. In: *Die Naturwissenschaften* 41 (3), S. 49–56.
- Aschoff, J. (1962): Spontanperiodik des Menschen bei Ausschluß aller Zeitgeber. In: *Die Naturwissenschaften* 49 (15), S. 337–342.
- Aschoff, J. (1965): Circadian rhythm in man. In: *Science* 148 (3676), S. 1427–1432.
- Balsalobre, A.; Damiola, F.; Schibler, U. (1998): A Serum Shock Induces Circadian Gene Expression in Mammalian Tissue Culture Cells. In: *Cell* 93 (6), S. 929–937.
- Barthel, A.; Schmoll, D. (2003): Novel concepts in insulin regulation of hepatic gluconeogenesis. In: *American Journal of Physiology-Endocrinology* 285, S. E685–E692.
- Ben-Dov, I. Z.; Kark, J. D.; Ben-Ishay, D.; Mekler, J.; Ben-Arie, L.; Bursztyn, M. (2007): Predictors of all-cause mortality in clinical ambulatory monitoring: unique aspects of blood pressure during sleep. In: *Hypertension* 49 (6), S. 1235–1241.
- Benloucif, S.; Burgess, H. J.; Klerman, E. B.; Lewy, A. J.; Middleton, B.; Murphy, P. J. et al. (2008): Measuring melatonin in humans. In: *Journal of Clinical Sleep Medicine* 4 (1), S. 66–69.

- Bjarnason, G. A.; Jordan, R. C. K.; Wood, P. A.; Li, Q.; Lincoln, D. W.; Sothorn, R. B. et al. (2001): Circadian Expression of Clock Genes in Human Oral Mucosa and Skin. In: *The American Journal of Pathology* 158 (5), S. 1793–1801.
- Blacher, J.; Asmar, R.; Djane, S.; London, G. M.; Safar, M. E. (1999): Aortic Pulse Wave Velocity as a Marker of Cardiovascular Risk in Hypertensive Patients. In: *Hypertension* 33 (5), S. 1111–1117.
- Boden, G.; Ruiz, J.; Urbain, J. L.; Chen, X. (1996): Evidence for a circadian rhythm of insulin secretion. In: *The American Journal of Physiology* 271 (2 Pt 1), S. E246-52.
- Boivin, D. B.; Czeisler, C. A. (1998): Resetting of circadian melatonin and cortisol rhythms in humans by ordinary room light. In: *Neuroreport* 9 (5), S. 779–782.
- Bojkowski, C. J.; Aldhous, M. E.; English, J.; Franey, C.; Poulton, A. L.; Skene, D. J.; Arendt, J. (1987): Suppression of nocturnal plasma melatonin and 6-sulphatoxymelatonin by bright and dim light in man. In: *Hormone and Metabolic Research* 19 (9), S. 437–440.
- Bonora, E.; Targher, G.; Alberiche, M.; Bonadonna, R. C.; Saggiani, F.; Zenere, M. B., Monauni T., Muggeo M. (2000): Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. In: *Diabetes Care* 23, S. 57–63.
- Brugger, P.; Marktl, W.; Herold, M. (1995): Impaired nocturnal secretion of melatonin in coronary heart disease. In: *The Lancet* 345 (8962), S. 1408.
- Bubenik, G. A. (2002): Gastrointestinal melatonin: localization, function, and clinical relevance. In: *Digestive Diseases and Sciences* 47 (10), S. 2336–2348.
- Butler, A. E.; Janson, J.; Bonner-Weir, S.; Ritzel, R.; Rizza, R. A.; Butler, P. C. (2003): Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. In: *Diabetes* 52, S. 102–110.
- Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2014): Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes. Langfassung, 1. Auflage, Version 3. Unter http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/NVL_Typ-2_Therapie-lang_Apr_2014.pdf (zuletzt eingesehen am 25.05.2018).
- Buxton, O. M.; Pavlova, M.; Reid, E. W.; Wang, W.; Simonson, D. C.; Adler, G. K. (2010): Sleep restriction for 1 week reduces insulin sensitivity in healthy men. In: *Diabetes* 59 (9), S. 2126–2133.
- Buysse, D. J.; Reynolds, C. F.; Monk, T. H.; Berman, S. R.; Kupfer, D. J. (1989): The Pittsburgh sleep quality index. A new instrument for psychiatric practice and research. In: *Psychiatry Research* 28 (2), S. 193–213.
- Cagnacci, A.; Elliott, J. A.; Yen, S. S. (1992): Melatonin: a major regulator of the circadian rhythm of core temperature in humans. In: *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 75 (2), S. 447–452.
- Cappuccio, F. P.; Taggart, F. M.; Kandala, N.-B.; Currie, Andrew; Peile, Ed; Stranges, Saverio; Miller, Michelle A. (2008): Meta-Analysis of Short Sleep Duration and Obesity in Children and Adults. In: *Sleep* 31 (5), S. 619–626.
- Cardinali, D. P.; Ladizesky, M. G.; Boggio, V.; Cutrera, R. A.; Mautalen, C. (2003): Melatonin effects on bone: experimental facts and clinical perspectives. In: *Journal of Pineal Research* 34 (2), S. 81–87.
- Champier, J.; Claustrat, B.; Besançon, R.; Eymin, C.; Killer, C.; Jouvet, A. et al. (1997): Evidence for tryptophan hydroxylase and hydroxy-indol-O-methyl-transferase mRNAs in human blood platelets. In: *Life Sciences* 60 (24), S. 2191–2197.
- Circadin® Fachinformation 2 mg Retardtablette (2012). Unter <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020194> (zuletzt eingesehen am 25.05.2018).

- Claustrat, B.; Brun, J.; Chazot, G. (2005): The basic physiology and pathophysiology of melatonin. In: *Sleep Medicine Reviews* 9 (1), S. 11–24.
- Craig, C. L.; Marshall, A. L.; Sjöström, M.; Bauman, A. E.; Booth, M. L.; Ainsworth, B. E. et al. (2003): International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. In: *Medicine and Science in Sports and Exercise* 35 (8), S. 1381–1395.
- Crowley, S. J.; Eastman, C. I. (2015): Phase advancing human circadian rhythms with morning bright light, afternoon melatonin, and gradually shifted sleep: can we reduce morning bright-light duration? In: *Sleep Medicine* 16 (2), S. 288–297.
- Crowley, S. J.; Lee, C.; Tseng, C. Y.; Fogg, L. F.; Eastman, C. I. (2003): Combinations of bright light, scheduled dark, sunglasses, and melatonin to facilitate circadian entrainment to night shift work. In: *Journal of Biological Rhythms* 18 (6), S. 513–523.
- Cruickshank, K. (2002): Aortic Pulse-Wave Velocity and Its Relationship to Mortality in Diabetes and Glucose Intolerance. An Integrated Index of Vascular Function? In: *Circulation* 106 (16), S. 2085–2090.
- Danne, T.; Kordonouri, O.; Lange, K. (2016): Kompendium pädiatrische Diabetologie. 2. vollständig überarbeitete Auflage. Hannover: Springer-Verlag.
- DeFronzo, R. A.; Tobin, J. D.; Andres, R. (1979): Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. In: *American Physiological Society* (237), S. E214–E223.
- DGK/DHL (2014): Leitlinien für das Management der arteriellen Hypertonie (Pocket Leitlinie). 1. Auflage. Grünwald, München: Börm Bruckmeier Verlag.
- Dijk, D.-J.; Lockley, S. W. (2002): Integration of human sleep-wake regulation and circadian rhythmicity. In: *Journal of Applied Physiology* 92 (2), S. 852–862.
- Dolan, E.; Stanton, A.; Thijs, L.; Hinedi, K.; Atkins, N.; McClory, S.; De Hond E.; McCormack P.; Staessen J. A.; O'Brien E. (2005): Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. In: *Hypertension* 46 (1), S. 156–161.
- Dolan, E.; Thijs, L.; Li, Y.; Atkins, N.; McCormack, P.; McClory, S.; O'Brien E.; Staessen J. A.; Stanton A. (2006): Ambulatory arterial stiffness index as a predictor of cardiovascular mortality in the Dublin Outcome Study. In: *Hypertension* 47 (3), S. 365–370.
- Donath, M.Y.; Shoelson, S. E. (2011): Type 2 diabetes as an inflammatory disease. In: *Nature Reviews Immunology* 11, S. 98–107.
- Dubocovich, M. L.; Delagrange, P.; Krause, D. N.; Sugden, David; Cardinali, Daniel P.; Olcese, James (2010): International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXV. Nomenclature, classification, and pharmacology of G protein-coupled melatonin receptors. In: *Pharmacological Reviews* 62 (3), S. 343–380.
- Duffy, J. F.; Rimmer, D. W.; Czeisler, C. A. (2001): Association of intrinsic circadian period with morningness-eveningness, usual wake time, and circadian phase. In: *Behavioral Neuroscience* 115 (4), S. 895–899.
- Dugani, C. B.; Klip, A. (2005): Glucose transporter 4: Cycling, compartments and controversies. In: *EMBO Reports* 6, S. 1137–42.
- Eskin, A. (1979): Identification and physiology of circadian pacemakers. Introduction. In: *Federation Proceedings* 38 (12), S. 2570–2572.
- EXPERT COMMITTEE (2003): Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. In: *Diabetes Care* 26 (Supplement 1), S. S5–S20.
- Fagard, R. H. (2009): Dipping pattern of nocturnal blood pressure in patients with hypertension. In: *Expert Review of Cardiovascular Therapy* 7 (6), S. 599–605.

- Figueiro, M. G.; Plitnick, B.; Rea, M. S. (2014): The effects of chronotype, sleep schedule and light/dark pattern exposures on circadian phase. In: *Sleep Medicine* 15 (12), S. 1554–1564.
- Fraser, S.; Cowen, P.; Franklin, M.; Franey, C.; Arendt, J. (1983): Direct radioimmunoassay for melatonin in plasma. In: *Clinical Chemistry* 29 (2), S. 396–397.
- Fuller, J. H.; Shipley, M. J.; Rose, G.; Jarrett, R. J.; Keen, H. (1980): CORONARY-HEART-DISEASE RISK AND IMPAIRED GLUCOSE TOLERANCE The Whitehall Study. In: *The Lancet* 315 (8183), S. 1373–1376.
- Garfinkel, D.; Zorin, M.; Wainstein, J.; Matas, Z.; Laudon, M.; Zisapel, N. (2011): Efficacy and safety of prolonged-release melatonin in insomnia patients with diabetes: a randomized, double-blind, crossover study. In: *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 4, S. 307–313.
- GCP-Verordnung (2004). Unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/gcp-v/> (zuletzt eingesehen am 25.05.2018).
- Goldman, B. D. (2001): Mammalian photoperiodic system: formal properties and neuroendocrine mechanisms of photoperiodic time measurement. In: *Journal of Biological Rhythms* 16 (4), S. 283–301.
- Grossman, E.; Laudon, M.; Yalcin, R.; Zengil, H.; Peleg, E.; Sharabi, Y.; Kamari, Y.; Shen-Orr, Z.; Zisapel, N. (2006): Melatonin reduces night blood pressure in patients with nocturnal hypertension. In: *The American Journal of Medicine* 119 (10), S. 898–902.
- Gunn, P. J.; Middleton, B.; Davies, S. K.; Revell, V. L.; Skene, D. J. (2016): Sex differences in the circadian profiles of melatonin and cortisol in plasma and urine matrices under constant routine conditions. In: *Chronobiology International* 33 (1), S. 39–50.
- Gutch, M.; Kumar, S.; Razi, S. M.; Gupta, K. K.; Gupta, A. (2015): Assessment of insulin sensitivity/resistance. In: *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 19 (1), S. 160–164.
- Ha, M.; Park, J. (2005): Shiftwork and metabolic risk factors of cardiovascular disease. In: *Journal of Occupational Health* 47 (2), S. 89–95.
- Hagströmer, M.; Oja, P.; Sjöström, M. (2006): The International Physical Activity Questionnaire (IPAQ). A study of concurrent and construct validity. In: *Public Health Nutrition* 9 (06), S. 461.
- Halberg, F. (1963): Circadian (about twenty-four-hour) rhythms in experimental medicine. In: *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 56, S. 253–257.
- Halberg, F. (1969): Chronobiology. In: *Annual Review of Physiology* 31 (31), S. 675–725.
- Halberg, F.; Stephens, A. N. (1959): Susceptibility to ouabain and physiologic circadian periodicity. In: *Proceedings* 1959, S. 139–143.
- Hazlerigg, D. G.; Wagner, G. C. (2006): Seasonal photoperiodism in vertebrates: from coincidence to amplitude. In: *Trends in Endocrinology and Metabolism* 17 (3), S. 83–91.
- Hermida, R. C.; Ayala, D. E.; Portaluppi, F. (2007): Circadian variation of blood pressure: the basis for the chronotherapy of hypertension. In: *Advanced Drug Delivery Reviews* 59 (9-10), S. 904–922.
- Herxheimer, A.; Petrie, K. J. (2002): Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. In: *The Cochrane Database of Systematic Reviews* (2), S. CD001520.
- Hickie, I. B.; Naismith, S. L.; Robillard, R.; Scott, E. M.; Hermens, D. F. (2013): Manipulating the sleep-wake cycle and circadian rhythms to improve clinical management of major depression. In: *BMC medicine* 11, S. 79.
- Hindawi, R. K.; Gaskell, S. J.; Read, G. F.; Riad-Fahmy, D. (1980): A simple direct solid-phase enzymeimmunoassay for cortisol in plasma. In: *Annals of Clinical Biochemistry* 17 (1), S. 53–59.
- Hofstra, W. A.; Weerd, A. W. de (2008): How to assess circadian rhythm in humans: a review of literature. In: *Epilepsy & Behavior* 13 (3), S. 438–444.

- Horne, J. A.; Ostberg, O. (1976): A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. In: *International Journal of Chronobiology* 4 (2), S. 97–110.
- IPAQ Research Committee (2005): Guidelines for data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) – short and long forms. Unter: <https://sites.google.com/site/theipaq/scoring-protocol> (zuletzt eingesehen am 25.05.2018).
- James, F. O.; Cermakian, N.; Boivin, D. B. (2007): Circadian Rhythms of Melatonin, Cortisol, and Clock Gene Expression During Simulated Night Shift Work. In: *Sleep* 30 (11), S. 1427–1436.
- Johns, J. (2011): Estimation of Melatonin Blood Brain Barrier Permeability. In: *Journal of Bioanalysis and Biomedicine* 03 (03).
- Jones, C. R.; Campbell, S. S.; Zone, S. E.; Cooper, F.; DeSano, A.; Murphy, P. J. et al. (1999): Familial advanced sleep-phase syndrome: A short-period circadian rhythm variant in humans. In: *Nature Medicine* 5 (9), S. 1062–1065.
- Juda, M.; Vetter, C.; Roenneberg, T. (2013): The Munich ChronoType Questionnaire for Shift-Workers (MCTQ^{Shift}). In: *Journal of Biological Rhythms* 28 (2), S. 130–140.
- Kaiser, D.; Oetjen, E. (2014): Something old, something new and something very old: drugs for treating type 2 diabetes. In: *British Journal of Pharmacology* 171, S. 2940–2950.
- Katz, A.; Nambi, S. S.; Mather, K.; Baron, A. D.; Follmann, D. A.; Sullivan, G.; Quon, M. J. (2000): Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. In: *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 85 (7), S. 2402–2410.
- Kayumov, L.; Brown, G.; Jindal, R.; Buttoo, K.; Shapiro, C. M. (2001): A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study of the effect of exogenous melatonin on delayed sleep phase syndrome. In: *Psychosomatic Medicine* 63 (1), S. 40–48.
- Klein, D. C.; Moore, R. Y. (1979): Pineal N-acetyltransferase and hydroxyindole-O-methyltransferase: control by the retinohypothalamic tract and the suprachiasmatic nucleus. In: *Brain Research* 174 (2), S. 245–262.
- La Fleur, S. E.; Kalsbeek, A.; Wortel, J.; van der Vliet, J.; Buijs, R. M. (2001): Role for the pineal and melatonin in glucose homeostasis: pinealectomy increases night-time glucose concentrations. In: *Journal of Neuroendocrinology* 13 (12), S. 1025–1032.
- Lee, B.-J., Choi, H.G., Kim, C.K., Parrot, K.A., Ayres, J.W., Sack, R.L., 1997. Solubility and stability of melatonin in propylene glycol and 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin vehicles. In: *Archives of Pharmacal Research* 20, 560–565.
- Legro, R. S.; Finegood, D.; Dunaif, A. (1998): A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. In: *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 83 (8), S. 2694–2698.
- Lemoine, P.; Nir, T.; Laudon, M.; Zisapel, N. (2007): Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects. In: *Journal of Sleep Research* 16 (4), S. 372–380.
- Leoncini, G.; Ratto, E.; Viazzi, F.; Vaccaro, V.; Parodi, A.; Falqui, V.; Conti, N.; Tomolillo, C.; Deferrari, G.; Pontremoli, R. (2006): Increased ambulatory arterial stiffness index is associated with target organ damage in primary hypertension. In: *Hypertension* 48 (3), S. 397–403.
- Lerner, A. B.; Case, J. D.; Takahashi, Y.; Lee, T. H.; Mori, W. (1958): ISOLATION OF MELATONIN, THE PINEAL GLAND FACTOR THAT LIGHTENS MELANOCYTES 1. In: *Journal of the American Chemical Society* 80 (10), S. 2587.
- Lévi, F.; Okyar, A.; Dulong, S.; Innominato, P. F.; Clairambault, J. (2010): Circadian timing in cancer treatments. In: *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 50, S. 377–421.

- Lewy, A. J.; Sack, R. L. (1997): Exogenous melatonin's phase-shifting effects on the endogenous melatonin profile in sighted humans: a brief review and critique of the literature. In: *Journal of Biological Rhythms* 12 (6), S. 588–594.
- Lewy, A. J.; Cutler, N. L.; Sack, R. L. (1999). The endogenous melatonin profile as a marker for circadian phase position. In: *Journal of Biological Rhythms* 14, S. 227–36.
- Li, Y.; Wang, J.-G.; Dolan, E.; Gao, P.-J.; Guo, H.-F.; Nawrot, T.; Stanton A. V.; Zhu, D. L.; O'Brien, E.; Staessen, J. A. (2006): Ambulatory arterial stiffness index derived from 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. In: *Hypertension* 47 (3), S. 359–364.
- licht.de/LiTG (o.D.): Leitfaden zur DIN EN 12464-1. 2. korrigierte Auflage. Unter: https://www.licht.de/fileadmin/Publikationen_Downloads/130307_Leitfaden_DIN_2_Web.pdf (zuletzt eingesehen am 25.05.2018).
- Lindström, J.; Tuomilehto, J. (2003): The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. In: *Diabetes Care* 26 (3), S. 725–731.
- Liu, C.; Fukuhara, C.; Wessel, J. H.; Iuvone, P. M.; Tosini, G. (2004): Localization of Aa-nat mRNA in the rat retina by fluorescence in situ hybridization and laser capture microdissection. In: *Cell and Tissue Research* 315 (2), S. 197–201.
- Loboda, A.; Kraft, W. K.; Fine, B.; Joseph, J.; Nebozhyn, M.; Zhang, C.; He, Y.; Yang, X.; Wright, C.; Morris, M.; Chalikonda, I.; Ferguson, M.; Emilsson, V.; Leonardson, A.; Lamb, J.; Dai, H.; Schadt, E.; Greenberg H. E.; Lum, P. Y. (2009): Diurnal variation of the human adipose transcriptome and the link to metabolic disease. In: *BMC Medical Genomics* 2, S. 7.
- Lumeng, C. N.; Saltiel, A. R. (2011): Inflammatory links between obesity and metabolic disease. In: *Journal of Clinical Investigation* 121, S. 2111–2117.
- Luthringer, R.; Muzet, M.; Zisapel, N.; Staner, L. (2009): The effect of prolonged-release melatonin on sleep measures and psychomotor performance in elderly patients with insomnia. In: *International Clinical Psychopharmacology* 24 (5), S. 239–249.
- Ma, Z.; Yang, Y.; Fan, C.; Han, J.; Wang, D.; Di, S.; Hu, W.; Liu, D.; Li, X.; Reiter, R. J.; Yan, X. (2016): Melatonin as a potential anticarcinogen for non-small-cell lung cancer. In: *Oncotarget* 7 (29), S. 46768–46784.
- Marchetti, P.; Bugliani, M.; Boggi, U.; Masini, M.; Marselli, L. (2012): The pancreatic beta cells in human type 2 diabetes. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology* 771, S. 288–309.
- Martino, T. A.; Oudit, G. Y.; Herzenberg, A. M.; Tata, N.; Koletar, M. M.; Kabir, G. M.; Belsham, D. D.; Backx, P. H.; Ralph, M. R.; Sole, M. J. (2008): Circadian rhythm disorganization produces profound cardiovascular and renal disease in hamsters. In: *American Journal of Physiology* 294 (5), S. R1675-83.
- Matthews, D. R.; Hosker, J. P.; Rudenski, A. S.; Naylor, B. A.; Treacher, D. F.; Turner, R. C. (1985): Homeostasis model assessment. Insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. In: *Diabetologia* 28 (7), S. 412–419.
- McMullan, C. J.; Schernhammer, E. S.; Rimm, E. B.; Hu, . B.; Forman, J. P. (2013): Melatonin secretion and the incidence of type 2 diabetes. In: *Journal of the American Medical Association* 309 (13), S. 1388–1396.
- medweb24 GmbH (o.D.): HOMA-Index. Online. Unter <http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Infotrame/h/HOMA-Index.htm> (zuletzt eingesehen am 26.04.2018).
- Mengden, T.; Hausberg, M.; Heiss, C.; Mitchell, A.; Nixdorff, U.; Ott, C.; Schmidt-Trucksäss, A.; Wassertheurer, S. (2016): Arterielle Gefäßsteifigkeit – Ursachen und Konsequenzen. In: *Kardiologie* 10 (1), S. 38–46.
- Millar-Craig, M. W.; Bishop, C. N.; Raftery, E. B. (1978): Circadian variation of blood-pressure. In: *Lancet* 1 (8068), S. 795–797.

- Morris, C. J.; Purvis, T. E.; Mistretta, J.; Scheer, F. A. (2016): Effects of the Internal Circadian System and Circadian Misalignment on Glucose Tolerance in Chronic Shift Workers. In: *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 101 (3), S. 1066–1074.
- Mulder, H.; Nagorny, C. L. F.; Lyssenko, V.; Groop, L. (2009): Melatonin receptors in pancreatic islets: good morning to a novel type 2 diabetes gene. In: *Diabetologia* 52 (7), S. 1240–1249.
- Müller-Wieland, D.; Petermann, A.; Nauck, M.; Heinemann, L.; Kerner, W.; Müller, U.; Landgraf, R. (2016): Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. In: *Diabetologie* 11, S. 78–81.
- Mutschler, E.; Geisslinger, G.; Kroemer, H. K.; Menzel, S.; Ruth, P. (2013): Mutschler Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie, der klinischen Pharmakologie und Toxikologie: mit einführenden Kapiteln in die Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie. 10., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: WVG Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Mutschler, E.; Schaible, H.-G.; Vaupel, P.; Thews, G. (2007): Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen. 140 Tabellen. 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: WVG Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Nobel Media AB (o.D.): The 2017 Nobel Prize in Physiology or Medicine - Press Release. Unter: https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2017/press.html (zuletzt eingesehen am 25.05.2018).
- Odegaard, J. I.; Chawla, A. (2013): Pleiotropic actions of insulin resistance and inflammation in metabolic homeostasis. In: *Science* 339 (6116), S. 172–177.
- Pandi-Perumal, S. R.; Smits, M.; Spence, W.; Srinivasan, V.; Cardinali, D. P.; Lowe, A. D.; Kayumov, L. (2007): Dim light melatonin onset (DLMO): A tool for the analysis of circadian phase in human sleep and chronobiological disorders. In: *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 31, S. 1–11.
- Penev, P. D.; Kolker, D. E.; Zee, P. C.; Turek, F. W. (1998): Chronic circadian desynchronization decreases the survival of animals with cardiomyopathic heart disease. In: *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 275 (6), S. H2334-H2337.
- Pietroiusti, A.; Neri, A.; Somma, G.; Coppeta, L.; Iavicoli, I.; Bergamaschi, A.; Magrini, A. (2010): Incidence of metabolic syndrome among night-shift healthcare workers. In: *Occupational and Environmental Medicine* 67 (1), S. 54–57.
- Pschyrembel, W.; Braun, R. N.; Engst, R. (2002): Pschyrembel klinisches Wörterbuch. 259. Auflage. Berlin: Walter de Gruyter Verlag.
- Rao, G. (2001): Insulin Resistance Syndrome. In: *American Family Physician* 63 (6), S. 1159–1164.
- Reinberg, A.; Smolensky, M. H. (2009): Chronobiologic Considerations of the Bhopal Methyl Isocyanate Disaster. In: *Chronobiology International* 2 (1), S. 61–62.
- Reiter, R. J. (1991): Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. In: *Endocrine Reviews* 12 (2), S. 151–180.
- Reppert, S. M.; Weaver, D. R. (2001): Molecular analysis of mammalian circadian rhythms. In: *Annual Review of Physiology* 63, S. 647–676.
- Rhodes, C. J. (2005): Type 2 diabetes – a matter of beta-cell life and death? In: *Science* 307 (5708), S. 380–384.
- Robeva, R.; Kirilov, G.; Tomova, A.; Kumanov, Ph (2008): Melatonin-insulin interactions in patients with metabolic syndrome. In: *Journal of Pineal Research* 44 (1), S. 52–56.
- Roden, M.; Koller, M.; Pirich, K.; Vierhapper, H.; Waldhauser, F. (1993): The circadian melatonin and cortisol secretion pattern in permanent night shift workers. In: *The American Journal of Physiology* 265 (1 Pt 2), S. R261-7.

- Roenneberg, T.; Merrow, M. (2000): Circadian clocks: Omnes viae Romam ducunt. In: *Current Biology* 10 (20), S. R742-5.
- Roenneberg, T.; Wirz-Justice, A.; Merrow, M. (2003): Life between clocks: daily temporal patterns of human chronotypes. In: *Journal of Biological Rhythms* 18 (1), S. 80–90.
- Rubio-Sastre, P.; Scheer, F. A.; Gómez-Abellán, P.; Madrid, J. A.; Garaulet, M. (2014): Acute melatonin administration in humans impairs glucose tolerance in both the morning and evening. In: *Sleep* 37 (10), S. 1715–1719.
- Salles, G. F.; Reboldi, G.; Fagard, R. H.; Cardoso, C. R. L.; Pierdomenico, Sante D.; Verdecchia, Paolo et al. (2016): Prognostic Effect of the Nocturnal Blood Pressure Fall in Hypertensive Patients: The Ambulatory Blood Pressure Collaboration in Patients With Hypertension (ABC-H) Meta-Analysis. In: *Hypertension* 67 (4), S. 693–700.
- Sartori, C.; Dessen, P.; Mathieu, C.; Monney, A.; Bloch, J.; Nicod, P. et al. (2009): Melatonin improves glucose homeostasis and endothelial vascular function in high-fat diet-fed insulin-resistant mice. In: *Endocrinology* 150 (12), S. 5311–5317.
- Scheer, F. A.; van Montfrans, G. t. A.; van Someren, Eus J W; Mairuhu, Gideon; Buijs, Ruud M. (2004): Daily nighttime melatonin reduces blood pressure in male patients with essential hypertension. In: *Hypertension* 43 (2), S. 192–197.
- Schelkshorn, C. (o.D.): Flexible Therapie bei Typ II-Diabetes. Verein Aktive Diabetiker Austria. Unter: http://www.aktive-diabetiker.at/data-1997-2007/76_09.htm, (zuletzt eingesehen am 26.04.2018).
- Seibt, A.; Knauth, P.; Griefahn, B. (2006): Arbeitsmedizinische Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. Nacht- und Schichtarbeit. In: *Arbeitsmedizin - Sozialmedizin - Umweltmedizin (ASU)* (41 (8)), S. 390–397.
- Shi, S.-q.; Ansari, T. S.; McGuinness, O. P.; Wasserman, D. H.; Johnson, C. H. (2013): Circadian disruption leads to insulin resistance and obesity. In: *Current Biology* 23 (5), S. 372–381.
- Sieck, G. C. (2002): Functional genomics of sleep and circadian rhythms. In: *Journal of Applied Physiology* 92 (1), S. 1–2.
- Sletten, T. L.; Revell, V. L.; Middleton, B.; Lederle, K. A.; Skene, D. J. (2009): Age-related changes in acute and phase-advancing responses to monochromatic light. In: *Journal of Biological Rhythms* 24 (1), S. 73–84.
- Slominski, A.; Pisarchik, A.; Semak, I.; Sweatman, T.; Wortsman, J.; Szczesniewski, A. et al. (2002): Serotonergic and melatoninergic systems are fully expressed in human skin. In: *The FASEB Journal* 16 (8), S. 896–898.
- Smolensky, M. H.; Hermida, R. C.; Reinberg, A.; Sackett-Lundeen, L.; Portaluppi, F. (2016): Circadian disruption: New clinical perspective of disease pathology and basis for chronotherapeutic intervention. In: *Chronobiology International* 33 (8), S. 1101–1119.
- Statistisches Bundesamt (o.D.): Abend- und Nachtarbeit. Unter: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/STATmagazin/Arbeitsmarkt/2010_04/Nachtarbeit.html (zuletzt eingesehen am 25.05.2018).
- Statistisches Bundesamt (2010): Arbeiten, wenn andere schlafen. Unter: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/STATmagazin/Arbeitsmarkt/2010_04/2010_04Nachtarbeit.html;jse ssid=E102AB7EF96E6DEF56C6A25EE77FBD9F.InternetLive1#Link1 (zuletzt eingesehen am 25.05.2018).
- Stefulj, J.; Hörtner, M.; Ghosh, M.; Schauenstein, K.; Rinner, I.; Wölfler, A.; Semmler, J.; Liebmann, P. M. (2001): Gene expression of the key enzymes of melatonin synthesis in extrapineal tissues of the rat. In: *Journal of Pineal Research* 30 (4), S. 243–247.
- Stenvers, D. J.; Jonkers, C. F.; Fliers, E.; Bisschop, P. H. L. T.; Kalsbeek, A. (2012): Nutrition and the circadian timing system. In: *Progress in Brain Research* 199, S. 359–376.

- Stern, M. P.; Williams, K.; Haffner, S. M. (2002): Identification of persons at high risk for type 2 diabetes mellitus: do we need the oral glucose tolerance test? In: *Annals of Internal Medicine* 136 (8), S. 575–581.
- Stevens, R. G.; Rea, M. S. (2001): Light in the built environment: potential role of circadian disruption in endocrine disruption and breast cancer. In: *Cancer Causes & Control* 12 (3), S. 279–287.
- Stratton, I. M.; Adler, A. I.; Neil, H. A.; Matthews, D. R.; Manley, S. E.; Cull, C. A.; Hadden, D.; Turner, R. C.; Holman, R. R. (2000): Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. In: *British Medical Journal* 321 (7258), S. 405–412.
- Stumvoll, M.; Mitrakou, A.; Pimenta, W.; Jenssen, T.; Yki-Jarvinen, H.; van Haefen, T.; Renn, W.; Gerich, J. (2000): Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. In: *Diabetes Care* 23 (3), S. 295–301.
- Tamayo, T.; Brinks, R.; Hoyer, A.; Kuß, O. S.; Rathmann, W. (2016): The Prevalence and Incidence of Diabetes in Germany. In: *Deutsches Arzteblatt International* 113 (11), S. 177–182.
- Tan, D.-X.; Manchester, L. C.; Hardeland, R.; Lopez-Burillo, S.; Mayo, J. C.; Sainz, R. M.; Reiter, R. J. (2003): Melatonin. A hormone, a tissue factor, an autocoid, a paracoid, and an antioxidant vitamin. In: *Journal Pineal Research* 34 (1), S. 75–78.
- Tan, D.-X.; Reiter, R. J.; Manchester, L. C.; Yan, M.-t.; El-Sawi, M.; Sainz, R. M.; Mayo, J. C., Kohen, R.; Allegra, M.; Hardeland, R.. (2002): Chemical and physical properties and potential mechanisms: melatonin as a broad spectrum antioxidant and free radical scavenger. In: *Current Topics in Medicinal Chemistry* 2 (2), S. 181–197.
- Tengattini, S.; Reiter, R. J.; Tan, D.-X.; Terron, M. P.; Rodella, L. F.; Rezzani, R. (2008): Cardiovascular diseases: protective effects of melatonin. In: *Journal of Pineal Research* 44 (1), S. 16–25.
- Thapan, K.; Arendt, J.; Skene, D. J. (2001): An action spectrum for melatonin suppression: evidence for a novel non-rod, non-cone photoreceptor system in humans. In: *The Journal of Physiology* 535 (Pt 1), S. 261–267.
- The Emerging Risk Factors Collaboration (2010): Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. In: *The Lancet* 375, S. 2215–2222.
- Tran H, Tran P, Lee B. (2009): New findings on melatonin absorption and alterations by pharmaceutical excipients using the Ussing chamber technique with mounted rat gastrointestinal segments. In: *International Journal of Pharmaceutics* 378:9–16.
- Vaccaro, O.; Masulli, M.; Cuomo, Vi.; Rivellese, A. A.; Uusitupa, M.; Vessby, B., Hermansen, K.; Tapsell, L.; Riccardi, G. (2004): Comparative evaluation of simple indices of insulin resistance. In: *Metabolism* 53 (12), S. 1522–1526.
- van Someren, E. J. W.; Nagtegaal, E. (2007): Improving melatonin circadian phase estimates. In: *Sleep Medicine* 8 (6), S. 590–601.
- Verdecchia, P.; Porcellati, C.; Schillaci, G.; Borgioni, C.; Ciucci, A.; Battistelli, M.; Guerrieri, M.; Gattechi, C.; Zampi, I.; Santucci, A.; Santucci, C.; Reboldi, G. et al. (1994): Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. In: *Hypertension* 24 (6), S. 793–801.
- Vlachou, M., Eikosipentaki, A., Xenogiorgis, V., 2006. Pineal hormone melatonin: solubilization studies in model aqueous gastrointestinal environments. In: *Current Drug Delivery* 3, 255–265.
- VG Köln (2014): Urteil Az. 7 K 3150/12. Unter: <https://openjur.de/u/687680.html> (zuletzt eingesehen am 25.05.2018)
- Voultsios, A.; Kennaway, D. J.; Dawson, D. (1997): Salivary melatonin as a circadian phase marker: validation and comparison to plasma melatonin. In: *Journal of Biological Rhythms* 12 (5), S. 457–466.
- Weaver, D. R. (1998): The suprachiasmatic nucleus: a 25-year retrospective. In: *Journal of Biological Rhythms* 13 (2), S. 100–112.

- Weber T, Eber B, Zweiker R, Horn S, Sock S, Grüner P, Pichler M, Mayer G, Eisserer G, Magometschnigg D, Illyes M (2008): Pulswellengeschwindigkeit, zentraler Blutdruck und Augmentationsindex - "neue" Parameter zur Beschreibung eines Endorganschadens der arteriellen Strombahn bei Hypertonie. Pathophysiologie, Methodik, prognostische Bedeutung, Empfehlungen. In: *Journal für Hypertonie* 12 (1).
- Weir, G. C.; Bonner-Weir, S. (2013): Islet beta cell mass in diabetes and how it relates to function, birth, and death. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 1281, S. 92–105.
- Welsh, D. K.; Takahashi, J. S.; Kay, S. A. (2010): Suprachiasmatic nucleus: cell autonomy and network properties. In: *Annual Review of Physiology* 72, S. 551–577.
- Wever, R. A. (1979): *The Circadian System of Man. Results of Experiments Under Temporal Isolation*. New York, NY: Springer New York (Topics in Environmental Physiology and Medicine).
- WHO/IDF consultation (2006): Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. Report of a WHO/IDF consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organization. Unter: http://www.who.int/diabetes/publications/Definition%20and%20diagnosis%20of%20diabetes_new.pdf (zuletzt eingesehen am 25.05.2018).
- Wright, J.; Aldhous, M.; Franey, C.; English, J.; Arendt, J. (1986): The effect of exogenous melatonin on endocrine function in man. In: *Clinical Endocrinology* 24 (4), S. 375–382.
- Yaggi, H. K.; Araujo, A. B.; McKinlay, J. B. (2006): Sleep Duration as a Risk Factor for the Development of Type 2 Diabetes. In: *Diabetes Care* 29 (3), S. 657–661.
- Young, M. W.; Kay, S. A. (2001): Time zones: a comparative genetics of circadian clocks. In: *Nature Reviews. Genetics* 2 (9), S. 702–715.
- Yu H., Dickson E. J., Jung S.-R., Koh D.-S., Hille B. (2016): High membrane permeability for melatonin. In: *Journal of General Physiology* 147 (1), S. 63-76.
- Zavada, A.; Gordijn, M. C. M.; Beersma, D. G. M.; Daan, S.; Roenneberg, T. (2009): Comparison of the Munich Chronotype Questionnaire with the Horne-Östberg's Morningness-Eveningness score. In: *Chronobiology International* 22 (2), S. 267–278.
- Zawilska, J. B.; Skene, D. J.; Arendt, J. (2009): Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms. In: *Pharmacological Reports* 61 (3), S. 383–410.
- Zeitler, J. M.; Dijk, D. J.; Kronauer, R.; Brown, E.; Czeisler, C. (2000): Sensitivity of the human circadian pacemaker to nocturnal light: melatonin phase resetting and suppression. In: *The Journal of Physiology* 526 Pt 3, S. 695–702.
- Zentrale für Unterrichtsmedien im Internet e. V. (o.D.): Pankreas als endokrine Drüse; Blutzuckerregulation. Unter: <http://www.zum.de/Faecher/Materialien/beck/12/bs12-49.htm> (zuletzt eingesehen am 25.05.2018).
- Zulley, J. (1994): Schlafstörungen aus chronobiologischer Sicht. In: *Atemwegs- und Lungenkrankheiten*. 20 (12).

8 Anhang

8.1 Tabellenverzeichnis

TABELLE 3-1: VENÖSE KONZENTRATION VON PLASMAGLUKOSE IN MG/DL UND MMOL/L BEI NORMALER GLUKOSETOLERANZ (NGT), ABNORMER NÜCHTERNGLUKOSE (IFG), GESTÖRTER GLUKOSETOLERANZ (IGT) UND DIABETES MELLITUS TYP 2, NÜCHTERN UND NACH ZWEI STUNDEN WÄHREND EINES OGTTs (BUNDESÄRZTEKAMMER (BÄK) ET AL., 2014).	21
TABELLE 3-2: EINTEILUNG DES DIPPER STATUS NACH DEM PROZENTUALEN NÄCHTLICHEN ABFALL DES SYSTOLISCHEN BLUTDRUCKES (BEN-DOV ET AL., 2007).	26
TABELLE 4-1: MÖGLICHES EINNAHME-MUSTER DER PRÜFMEDIKATION WÄHREND DER 12-WÖCHIGEN INTERVENTIONSPHASE ZWISCHEN DER 1. UND 2. VISITE. DIE EINNAHME DER PRÜFMEDIKATION ERFOLGT DABEI IN ABHÄNGIGKEIT DER INDIVIDUELLEN SCHICHTPLÄNE EINMAL TÄGLICH MORGENS ODER ABENDS, ODER SIE ENTFÄLLT.	40
TABELLE 4-2: DURCHGEFÜHRTE AMBULANTE UND STATIONÄRE UNTERSUCHUNGEN UND ABGENOMMENE BLUTPROBEN ZUM ZEITPUNKT DER 1. VISITE (VOR DER INTERVENTIONSPHASE), DER 2. VISITE (NACH DER INTERVENTIONSPHASE) UND DER 3. VISITE (NACH DER WASH-OUT-PHASE).	43
TABELLE 4-3: REFERENZWERTE DES HOMA-INDEXES (MEDWEB24 GmbH, o.D.).	54
TABELLE 4-4: REFERENZWERTE DES QUICKI-INDEX (DANNE ET AL., 2016).	54
TABELLE 4-5: KATEGORIALE ZUORDNUNG DER GLUKOSEWERTE (MG/DL) NACH 0 UND 120 MIN WÄHREND DES OGTTs IN DIE STOFFWECHSELZUSTÄNDE DES GLUKOSESTOFFWECHSELS: NGT, IFG, IGT UND DM2.	55
TABELLE 5-1: ANZAHL DER STUDIENTEILNEHMER PRO GRUPPE, DIE FÜR DIE AUSWERTUNG BERÜCKSICHTIGT WURDEN.	61
TABELLE 5-2: BASELINE CHARAKTERISTIKA ZUM ZEITPUNKT DER 1. VISITE DER NACHTSCHICHTARBEITER (N=24) UND DER NICHT-NACHTSCHICHTARBEITER (N=12) SOWIE DIE NACHTSCHICHTARBEITER DER MELATONIN-GRUPPE (N=12) UND DER PLACEBO-GRUPPE (N=12). DARGESTELLT IST JEWEILS DER MITTELWERT ± DER STANDARDABWEICHUNG BZW. BEIM GESCHLECHT DIE ANZAHL AN PROBANDEN.	68
TABELLE 5-3: MEDIANE DES BMIs (KG/M ²) DER GESAMTEN NACHTSCHICHTARBEITER (N=24), DER MELATONIN-GRUPPE (N=12), DER PLACEBO-GRUPPE (N=12) SOWIE DER GRUPPE DER NICHT-NACHTSCHICHTARBEITER (N=12) ZUM ZEITPUNKT DER 1. VISITE.	72
TABELLE 5-4: MEDIANE DER ZEIT (JAHRE) AN NACHTSCHICHTEN DER GESAMTEN NACHTSCHICHTARBEITER (N=24), DER MELATONIN-GRUPPE (N=12) UND DER PLACEBO-GRUPPE (N=12) ZUM ZEITPUNKT DER 1. VISITE.	73
TABELLE 5-5: MEDIANE DER ANZAHL DER WÄHREND DER INTERVENTIONSPHASE EINGENOMMENEN TABLETTEN DER PRÜFMEDIKATION (GEMÄß DER ANZAHL DER ZURÜCKGEBRACHTEN TABLETTEN) DER GESAMTEN NACHTSCHICHTARBEITER (N=24), DER MELATONIN-GRUPPE (N=12) UND DER PLACEBO-GRUPPE (N=12) ZUM ZEITPUNKT DER 1. VISITE.	74
TABELLE 5-6: ÜBERSICHT UND ZUSAMMENFASSUNG DER AUSSCHLUSSGRÜNDE MCTQ ^{SHIFT} FRAGEBÖGEN VON DER AUSWERTUNG.	98
TABELLE 5-7: ZUSAMMENFASSUNG DER AUFGETRETENEN SAEs DER NACHTSCHICHTARBEITER IM VERLAUF DER KLINISCHEN STUDIE WÄHREND DER INTERVENTIONSPHASE UND DER WASH-OUT-PHASE.	99
TABELLE 5-8: ZUSAMMENFASSUNG UND EINTEILUNG DER AUFGETRETENEN AEs IN DIE SYSTEM ORGAN CLASS NACH MEDDRA DER NACHTSCHICHTARBEITER IM VERLAUF DER KLINISCHEN STUDIE WÄHREND DER INTERVENTIONSPHASE UND DER WASH-OUT-PHASE.	100
TABELLE 5-9: ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE DER AUC VON GLUKOSE UND INSULIN (NACHTSCHICHTARBEITER VS NICHT-NACHTSCHICHTARBEITER, MELATONIN-GRUPPE VS PLACEBO-GRUPPE SOWIE MELATONIN-GRUPPE VISITE 1 VS VISITE 2). .	101
TABELLE 5-10: ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE DER INDIZES DER GLUKOSEHOMÖOSTASE (NACHTSCHICHTARBEITER VS NICHT-NACHTSCHICHTARBEITER, MELATONIN-GRUPPE VS PLACEBO-GRUPPE SOWIE MELATONIN-GRUPPE VISITE 1 VS VISITE 2). .	101

TABELLE 5-11: ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE DES BMIS SOWIE DES ABDOMINALEN UMFANGS (NACHTSCHICHTARBEITER VS NICHT-NACHTSCHICHTARBEITER, MELATONIN-GRUPPE VS PLACEBO-GRUPPE SOWIE MELATONIN-GRUPPE VISITE 1 VS VISITE 2).	102
TABELLE 5-12: ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE DER 24H-PROFILE (NACHTSCHICHTARBEITER VS NICHT-NACHTSCHICHTARBEITER, MELATONIN-GRUPPE VS PLACEBO-GRUPPE SOWIE MELATONIN-GRUPPE VISITE 1 VS VISITE 2). .	102
TABELLE 5-13: ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE DER FRAGEBÖGEN (NACHTSCHICHTARBEITER VS NICHT-NACHTSCHICHTARBEITER, MELATONIN-GRUPPE VS PLACEBO-GRUPPE SOWIE MELATONIN-GRUPPE VISITE 1 VS VISITE 2). .	102

8.2 Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 3-1: ANTEIL DER ERWERBSTÄTIGEN IN ABEND- UND NACHTSCHICHTEN NACH WIRTSCHAFTSZWEIGEN IM JAHR 2009 IN PROZENT (STATISTISCHES BUNDESAMT, 2010).....	3
ABBILDUNG 3-2: ZYKLISCHER, PERIODISCHER PROZESS. EIN ZYKLISCH PERIODISIERENDER PROZESS LÄSST SICH ÜBER SEINE PERIODENLÄNGE, DIE LÄNGE SEINER PHASE SOWIE DIE HÖHE SEINER AMPLITUDE CHARAKTERISIEREN.....	4
ABBILDUNG 3-3: ÜBERBLICK ÜBER DAS ZIRKADIANE TAKTGEBENDE SYSTEM. ÄUßERE REIZE, WIE LICHT, WERDEN VOM SCN AUFGENOMMEN, VERARBEITET UND DIE INFORMATIONEN AN PERIPHERE UHREN WEITERGELEITET. DANEBEN WERDEN VON DEN PERIPHEREN UHREN EBENFALLS ÄUßERE REIZE, WIE ZEITPUNKT DER MAHLZEITEN, AUFGENOMMEN, VERARBEITET UND WEITERGELEITET (LÉVI ET AL., 2010).	7
ABBILDUNG 3-4: ANPASSUNG VON PERIPHERER UND ZENTRALER UHR. EXTERNE REIZE WERDEN ALS INPUT VON DEN EINZELNEN UHREN AUFGENOMMEN. DIE EINZELNEN UHREN VERARBEITEN DIESE INFORMATIONEN UND GEBEN SIE UNTEREINANDER ALS AUCH ALS INTERNES SIGNAL AN ZIELSTRUKTUREN WEITER. VON DEN ZIELSTRUKTUREN GEHEN WIEDERUM FEEDBACK-INFORMATIONEN ZURÜCK AN ZENTRALE UND PERIPHERE UHREN AUF DIESE WEISE WIRD UNTER ANDEREM DER SCHLAF/WACH-RHYTHMUS GESTEUERT (ALBRECHT, 2012, MODIFIZIERT).	7
ABBILDUNG 3-5: LICHT/DUNKEL-ABHÄNGIGE AUSSCHÜTTUNG VON MELATONIN AUS DER ZIRBELDRÜSE. DURCH DIE ANWESENHEIT VON LICHT, REGISTRIERT DURCH DAS AUGE, WIRD DIE AUSSCHÜTTUNG VON MELATONIN AUS DER ZIRBELDRÜSE GEHEMMT. FÄLLT DIESE HEMMUNG DURCH DIE ABWESENHEIT VON LICHT WEG, WIRD MELATONIN AUS DER ZIRBELDRÜSE AUSGESCHÜTTET (MA ET AL., 2016).....	12
ABBILDUNG 3-6: DIE PHYSIOLOGISCH GESUNDE, SYNCHRONE BEZIEHUNG ZWISCHEN DER KÖRPERTEMPORATUR, CORTISOL UND MELATONIN IM VERLAUF EINES TAGESZYKLUS. DER VERLAUF DER KÖRPERTEMPORATUR ALS AUCH DIE AUSSCHÜTTUNG VON CORTISOL UND MELATONIN WEISEN CHARAKTERISTISCHE ZIRKADIANE RHYTHMEN AUF. DAMIT SIND DIESE DREI PARAMETER DAFÜR GEEIGNET, DIE PHASENLAGE DES ZIRKADIANEN RHYTHMUS ZU BESTIMMEN (HICKIE ET AL., 2013).....	15
ABBILDUNG 3-7: SCHEMATISCHE UND VEREINFACHTE DARSTELLUNG DER REGULATION VON GLUKOSE. IN ABHÄNGIGKEIT DES GLUKOSEKONZENTRATION IM BLUT WIRD ENTWEDER INSULIN, ZUR REDUZIERUNG DES GLUKOSESPIEGELS, ODER GLUKAGON, ZUR ERHÖHUNG DES GLUKOSESPIEGELS, AUSGESCHÜTTET (ZENTRALE FÜR UNTERRICHTSMEDIEN IM INTERNET E. V., O.D.) ..	18
ABBILDUNG 3-8: DIE ENTSTEHUNG EINER GESTÖRTE GLUKOSETOLERANZ BIS ZUM DIABETES MELLITUS TYP 2 NACH DER INSULINSENSITIVITÄT IN ABHÄNGIGKEIT DER STÄRKE DER BEEINTRÄCHTIGUNG DER INSULINSENSITIVITÄT WIRD DABEI ZWISCHEN EINEM NORMALEN GLUKOSESTOFFWECHSEL, EINER GESTÖRTE GLUKOSETOLERANZ UND EINEM MANIFESTEN DIABETES MELLITUS TYP 2 UNTERSCHIEDEN (SCHELKSHORN, O.D.).....	21
ABBILDUNG 4-1: ABLAUFDIAGRAMM DER KLINISCHEN STUDIE FÜR DIE STUDIENTEILNEHMER DER BEHANDLUNGSGRUPPE. NACH DER VORUNTERSUCHUNG ERFOLGTE DIE 1. VISITE MIT DER RANDOMISIERUNG IN DIE MELATONIN- ODER PLACEBO-GRUPPE. FÜR BEIDE GRUPPEN FAND EINER 12-WÖCHIGEN INTERVENTIONSPHASE DIE 2. VISITE STATT. NACH WEITEREN 12 WOCHEN DER WASH-OUT-PHASE ERFOLGTE DIE 3. UND ABSCHLIEßENDE VISITE.....	38
ABBILDUNG 5-1: VERLAUF DER KLINISCHEN STUDIE. ÜBERSICHT ÜBER EIN- UND AUSGESCHLOSSENE STUDIENTEILNEHMER DER BEHANDLUNGSGRUPPE BIS ZUM ENDE DER STUDIE.	61
ABBILDUNG 5-2: KONFORMITÄT (%) DER EINNAHME DER PRÜFMEDIKATION GEMÄß DEN VORGABEN IM PRÜFPLAN WÄHREND DER INTERVENTIONSPHASE DER PROBANDEN DER MELATONIN-GRUPPE (N=12) SOWIE DER PROBANDEN DER PLACEBO-GRUPPE (N=11); UNGEPAARTER T-TEST.....	62
ABBILDUNG 5-3: ANZAHL DER EINGENOMMENEN TABLETTEN DER PRÜFMEDIKATION WÄHREND DER INTERVENTIONSPHASE GEMÄß DER ANZAHL DER ZURÜCKGEBRACHTEN DER PROBANDEN DER MELATONIN-GRUPPE (N=12) UND DER PLACEBO-GRUPPE (N=12); UNGEPAARTER T-TEST	63
ABBILDUNG 5-4: ZEIT IN STUNDEN ZWISCHEN DER LETZTEN EINNAHME DER PRÜFMEDIKATION BIS ZUM START DER 2. VISITE DER MELATONIN-GRUPPE (N=12) UND DER PLACEBO-GRUPPE (N=11); UNGEPAARTER T-TEST.	63
ABBILDUNG 5-5: ZEIT IN TAGEN ZWISCHEN DER LETZTEN NACHTSCHICHT UND DEM START DER 2. BZW. 3. VISITE DER MELATONIN-GRUPPE (N=12 FÜR VISITE 2 UND 3) UND DER PLACEBO-GRUPPE (N=11 FÜR VISITE 2 UND 3); UNGEPAARTER T-TEST.	64

ABBILDUNG 5-6: DAUER IN WOCHEN DER INTERVENTIONS- UND DER WASH-OUT-PHASE DER MELATONIN-GRUPPE (N=12 FÜR DIE INTERVENTIONS- UND WASH-OUT-PHASE) UND DER PLACEBO-GRUPPE (N=12 FÜR DIE INTERVENTIONS-PHASE UND N= 11 FÜR DIE WASH-OUT-PHASE); UNGEPAARTER T-TEST.....	65
ABBILDUNG 5-7: ANZAHL DER NACHTSCHICHTEN PRO WOCHE WÄHREND DER INTERVENTIONS- UND DER WASH-OUT-PHASE MELATONIN-GRUPPE (N=12 FÜR DIE INTERVENTIONS- UND WASH-OUT-PHASE) UND DER PLACEBO-GRUPPE (N=12 FÜR DIE INTERVENTIONS-PHASE UND N= 11 FÜR DIE WASH-OUT-PHASE); UNGEPAARTER T-TEST.	66
ABBILDUNG 5-8: AUC VON GLUKOSE IN (MG/DL) * MIN WÄHREND EINES OGTTs ZUR 1 (VOR DER INTERVENTIONS-PHASE), 2. (NACH DER INTERVENTIONS-PHASE), UND 3. (NACH DER WASH-OUT-PHASE) VISITE. DARGESTELLT SIND DIE MELATONIN-GRUPPE (N=12 FÜR VISITE 1, 2 UND 3), DIE PLACEBO-GRUPPE (N=12 FÜR VISITE 1 UND 2 BZW. N=11 FÜR VISITE 3), DIE GESAMTEN NACHTSCHICHTARBEITER ZUM ZEITPUNKT DER 1. VISITE (N=24) SOWIE DIE NICHT-NACHTSCHICHTARBEITER (N=12) ZUM ZEITPUNKT DER 1. VISITE; GEPAARTER T-TEST (NACHTSCHICHTARBEITER), UNGEPAARTER T-TEST (NACHTSCHICHTARBEITER VS NNS).	69
ABBILDUNG 5-9: AUC VON INSULIN ((MU/L) * MIN) WÄHREND EINES OGTTs ZUR 1 (VOR DER INTERVENTIONS-PHASE), 2. (NACH DER INTERVENTIONS-PHASE), UND 3. (NACH DER WASH-OUT-PHASE) VISITE. DARGESTELLT SIND DIE MELATONIN-GRUPPE (N=12 FÜR VISITE 1, 2 UND 3), DIE PLACEBO-GRUPPE (N=12 FÜR VISITE 1 UND 2 BZW. N=11 FÜR VISITE 3), DIE GESAMTEN NACHTSCHICHTARBEITER ZUM ZEITPUNKT DER 1. VISITE (N=24) SOWIE DIE NICHT-NACHTSCHICHTARBEITER (N=12) ZUM ZEITPUNKT DER 1. VISITE; GEPAARTER T-TEST (NACHTSCHICHTARBEITER), UNGEPAARTER T-TEST (NACHTSCHICHTARBEITER VS NNS).	70
ABBILDUNG 5-10: AUC VON GLUKOSE ((MG/DL) * MIN) (ALS MITTELWERT UND STANDARDABWEICHUNG) ADJUSTIERT NACH DEM BMI. DIE GRUPPEN DER GESAMTEN NACHTSCHICHTARBEITER (N=24), DER MELATONIN-GRUPPE (N=12), DER PLACEBO-GRUPPE (N=12) SOWIE DER GRUPPE DER NICHT-NACHTSCHICHTARBEITER (N=12) WURDEN DABEI ZUM ZEITPUNKT DER 1. VISITE (VOR DER INTERVENTION) UND DER 2. VISITE (NACH DER INTERVENTION) ANHAND DES MEDIANS IN JEWEILS ZWEI SUBGRUPPEN, ENTSPRECHEND OBERHALB (+) UND UNTERHALB (-) DES MEDIANS, GETEILT; (*P <0,05); GEPAARTER T-TEST (NACHTSCHICHTARBEITER), UNGEPAARTER T-TEST (NACHTSCHICHTARBEITER VS NNS).....	71
ABBILDUNG 5-11: AUC VON GLUKOSE ((MG/DL) * MIN) (ALS MITTELWERT UND STANDARDABWEICHUNG) ADJUSTIERT NACH DER ZEIT (JAHREN) IM NACHTSCHICHTDIENST. DIE GRUPPEN DER GESAMTEN NACHTSCHICHTARBEITER (N=24), DER MELATONIN-GRUPPE (N=12) UND DER PLACEBO-GRUPPE (N=12) WURDEN DABEI ZUM ZEITPUNKT DER 1. VISITE (VOR DER INTERVENTION) UND DER 2. VISITE (NACH DER INTERVENTION) ANHAND DES MEDIANS IN JEWEILS ZWEI SUBGRUPPEN, ENTSPRECHEND OBERHALB (+) UND UNTERHALB (-) DES MEDIANS, GETEILT; (*P<0,05); GEPAARTER T-TEST (NACHTSCHICHTARBEITER), UNGEPAARTER T-TEST (NACHTSCHICHTARBEITER VS NNS).	72
ABBILDUNG 5-12: AUC VON GLUKOSE ((MG/DL) * MIN) (ALS MITTELWERT UND STANDARDABWEICHUNG) ADJUSTIERT NACH DER ANZAHL DER WÄHREND DER INTERVENTIONS-PHASE EINGENOMMENEN TABLETTEN DER PRÜFMEDIKATION (GEMÄß DER ANZAHL DER ZURÜCKGEBRACHTEN TABLETTEN). DIE GRUPPEN DER GESAMTEN NACHTSCHICHTARBEITER (N=24), DER MELATONIN-GRUPPE (N=12) UND DER PLACEBO-GRUPPE (N=12) WURDEN DABEI ZUM ZEITPUNKT DER 1. VISITE (VOR DER INTERVENTION) UND DER 2. VISITE (NACH DER INTERVENTION) ANHAND DES MEDIANS IN JEWEILS ZWEI SUBGRUPPEN, ENTSPRECHEND OBERHALB (+) UND UNTERHALB (-) DES MEDIANS, GETEILT; GEPAARTER T-TEST (NACHTSCHICHTARBEITER), UNGEPAARTER T-TEST (NACHTSCHICHTARBEITER VS NNS).	73
ABBILDUNG 5-13: ZUSTAND DES GLUKOSESTOFFWECHSELS (NGT, IFG, IGT, DM2) KATEGORIAL AUSGEWERTET VOR (1. VISITE) UND NACH DER INTERVENTIONS-PHASE (2. VISITE). DARGESTELLT SIND DIE MELATONIN-GRUPPE (N=12 FÜR VISITE 1 UND 2), DIE PLACEBO-GRUPPE (N=12 FÜR VISITE 1 UND 2) DIE GESAMTEN NACHTSCHICHTARBEITER ZUM ZEITPUNKT DER 1. VISITE (N=24) SOWIE DIE GRUPPE DER NICHT-NACHTSCHICHTARBEITER (N=12) ZUM ZEITPUNKT DER 1. VISITE; CHI-QUADRAT-TEST.....	75
ABBILDUNG 5-14: HOMA-INDEX (ALS MITTELWERT UND STANDARDABWEICHUNG) DER MELATONIN-GRUPPE (N=12 FÜR VISITE 1, 2 UND 3), DER PLACEBO-GRUPPE (N=12 FÜR VISITE 1 UND 2 BZW. N=11 FÜR VISITE 3) ZUR 1., 2., UND DER 3. VISITE SOWIE DER NACHTSCHICHTARBEITER (N=24) UND DER NICHT-NACHTSCHICHTARBEITER (N=12) ZUR 1. VISITE; GEPAARTER T-TEST (NACHTSCHICHTARBEITER), UNGEPAARTER T-TEST (NACHTSCHICHTARBEITER VS NNS).....	76
ABBILDUNG 5-15: QUICKI-INDEX (ALS MITTELWERT UND STANDARDABWEICHUNG) DER MELATONIN-GRUPPE (N=12 FÜR VISITE 1, 2 UND 3), DER PLACEBO-GRUPPE (N=12 FÜR VISITE 1 UND 2 BZW. N=11 FÜR VISITE 3) ZUR 1., 2., UND DER 3. VISITE SOWIE DER NACHTSCHICHTARBEITER (N=24) UND DER NICHT-NACHTSCHICHTARBEITER (N=12) ZUR 1. VISITE; (*P<0,05); GEPAARTER T-TEST (NACHTSCHICHTARBEITER), UNGEPAARTER T-TEST (NACHTSCHICHTARBEITER VS NNS).....	77

ABBILDUNG 5-16: STUMVOLL-ISI (ALS MITTELWERT UND STANDARDABWEICHUNG) DER MELATONIN-GRUPPE (N=12 FÜR VISITE 1, 2 UND 3), DER PLACEBO-GRUPPE (N=12 FÜR VISITE 1 UND 2 BZW. N=11 FÜR VISITE 3) ZUR 1., 2., UND DER 3. VISITE SOWIE DER NACHTSCHICHTARBEITER (N=24) UND DER NICHT-NACHTSCHICHTARBEITER (N=12) ZUR 1. VISITE; GEPAARTER T-TEST (NACHTSCHICHTARBEITER), UNGEPAARTER T-TEST (NACHTSCHICHTARBEITER VS NNS).....	78
ABBILDUNG 5-17: HbA1c IN PROZENT (ALS MITTELWERT UND STANDARDABWEICHUNG) DER MELATONIN-GRUPPE (N=12 FÜR VISITE 1, 2 UND 3), DER PLACEBO-GRUPPE (N=12 FÜR VISITE 1 UND 2 BZW. N=11 FÜR VISITE 3) ZUR 1., 2., UND DER 3. VISITE SOWIE DER NACHTSCHICHTARBEITER (N=24) UND DER NICHT-NACHTSCHICHTARBEITER (N=12) ZUR 1. VISITE; GEPAARTER T-TEST (NACHTSCHICHTARBEITER), UNGEPAARTER T-TEST (NACHTSCHICHTARBEITER VS NNS).....	79
ABBILDUNG 5-18: BMI (KG/M ²) (ALS MITTELWERT UND STANDARDABWEICHUNG) DER MELATONIN-GRUPPE (N=12 FÜR VISITE 1, 2 UND 3), DER PLACEBO-GRUPPE (N=12 FÜR VISITE 1 UND 2 BZW. N=11 FÜR VISITE 3) ZUR 1., 2., UND DER 3. VISITE SOWIE DER NACHTSCHICHTARBEITER (N=24) UND DER NICHT-NACHTSCHICHTARBEITER (N=12) ZUR 1. VISITE; GEPAARTER T-TEST (NACHTSCHICHTARBEITER), UNGEPAARTER T-TEST (NACHTSCHICHTARBEITER VS NNS).....	80
ABBILDUNG 5-19: TAILLE-HÜFT-QUOTIENT (ALS MITTELWERT UND STANDARDABWEICHUNG) DER MELATONIN-GRUPPE (N=12 FÜR VISITE 1, 2 UND 3), DER PLACEBO-GRUPPE (N=12 FÜR VISITE 1 UND 2 BZW. N=11 FÜR VISITE 3) ZUR 1., 2., UND DER 3. VISITE SOWIE DER NACHTSCHICHTARBEITER (N=24) UND DER NICHT-NACHTSCHICHTARBEITER (N=12) ZUR 1. VISITE; GEPAARTER T-TEST (NACHTSCHICHTARBEITER), UNGEPAARTER T-TEST (NACHTSCHICHTARBEITER VS NNS).....	80
ABBILDUNG 5-20: MITTELWERTE DER 24H-PROFILE VON MELATONIN (PG/ML), GEMESSEN ALLE DREI STUNDEN DER GESAMTEN NACHTSCHICHTARBEITER (N=24 FÜR VISITE 1 UND 2 BZW. N=23 FÜR VISITE 3) ZUM ZEITPUNKT DER 1., 2. UND 3. VISITE SOWIE DER NICHT-NACHTSCHICHTARBEITER (N=12) ZUM ZEITPUNKT DER 1. VISITE; GEPAARTER T-TEST (NACHTSCHICHTARBEITER), UNGEPAARTER T-TEST (NACHTSCHICHTARBEITER VS NNS).....	82
ABBILDUNG 5-21: MITTELWERTE DER 24H-PROFILE VON MELATONIN (PG/ML), GEMESSEN ALLE DREI STUNDEN ZUM ZEITPUNKT DER 1., 2. UND 3. VISITE DER MELATONIN-GRUPPE (N=12) SOWIE DER PLACEBO-GRUPPE (N=12 FÜR VISITE 1 UND 2 BZW. N=11 FÜR VISITE 3); GEPAARTER T-TEST (NACHTSCHICHTARBEITER), UNGEPAARTER T-TEST (NACHTSCHICHTARBEITER VS NNS).....	82
ABBILDUNG 5-22: MITTELWERTE DER 24H-PROFILE VON CORTISOL (NMOL/L), GEMESSEN ALLE DREI STUNDEN DER GESAMTEN NACHTSCHICHTARBEITER (N=24 FÜR VISITE 1 UND 2 BZW. N=23 FÜR VISITE 3) ZUM ZEITPUNKT DER 1., 2. UND 3. VISITE SOWIE DER NICHT-NACHTSCHICHTARBEITER (N=12) ZUM ZEITPUNKT DER 1. VISITE; GEPAARTER T-TEST (NACHTSCHICHTARBEITER), UNGEPAARTER T-TEST (NACHTSCHICHTARBEITER VS NNS).....	84
ABBILDUNG 5-23: MITTELWERTE DER 24H-PROFILE VON CORTISOL (NMOL/L) GEMESSEN ALLE DREI STUNDEN ZUM ZEITPUNKT DER 1., 2. UND 3. VISITE DER MELATONIN-GRUPPE (N=12) SOWIE DER PLACEBO-GRUPPE (N=12 FÜR VISITE 1 UND 2 BZW. N=11 FÜR VISITE 3); GEPAARTER T-TEST (NACHTSCHICHTARBEITER), UNGEPAARTER T-TEST (NACHTSCHICHTARBEITER VS NNS).....	84
ABBILDUNG 5-24: MITTELWERTE DER 24H-PROFILE DES SYSTOLISCHEN BLUTDRUCKES (MMHG) DER NACHTSCHICHTARBEITER (N=24 FÜR VISITE 1 UND 2 BZW. N=23 FÜR VISITE 3) ZUM ZEITPUNKT DER 1., 2. UND 3. VISITE SOWIE DER NICHT-NACHTSCHICHTARBEITER (N=12) ZUM ZEITPUNKT DER 1. VISITE; GEPAARTER T-TEST (NACHTSCHICHTARBEITER), UNGEPAARTER T-TEST (NACHTSCHICHTARBEITER VS NNS).....	86
ABBILDUNG 5-25: MITTELWERTE DER 24H-PROFILE DES SYSTOLISCHEN BLUTDRUCKES (MMHG) DER MELATONIN-GRUPPE (N=12) UND DER PLACEBO-GRUPPE (N=12) ZU DEN ZEITPUNKTEN DER 1. UND DER 2. VISITE; GEPAARTER T-TEST (NACHTSCHICHTARBEITER), UNGEPAARTER T-TEST (NACHTSCHICHTARBEITER VS NNS).....	86
ABBILDUNG 5-26: MITTELWERTE DER 24H-PROFILE DES DIASTOLISCHEN BLUTDRUCKES (MMHG) DER NACHTSCHICHTARBEITER (N=24 FÜR VISITE 1 UND 2 BZW. N=23 FÜR VISITE 3) ZUM ZEITPUNKT DER 1., 2. UND 3. VISITE SOWIE DER NICHT-NACHTSCHICHTARBEITER (N=12) ZUM ZEITPUNKT DER 1. VISITE.....	88
ABBILDUNG 5-27: MITTELWERT DER 24H-PROFILE DES DIASTOLISCHEN BLUTDRUCKES (MMHG) DER MELATONIN-GRUPPE (N=12) UND DER PLACEBO-GRUPPE (N=12) ZU DEN ZEITPUNKTEN DER 1. UND DER 2. VISITE; GEPAARTER T-TEST (NACHTSCHICHTARBEITER), UNGEPAARTER T-TEST (NACHTSCHICHTARBEITER VS NNS).....	88
ABBILDUNG 5-28: DER DIPPER STATUS ALS KATEGORIALE AUSWERTUNG DER MELATONIN-GRUPPE (N=12), DER PLACEBO-GRUPPE (N=12 FÜR VISITE 1 UND 2 BZW. N=11 FÜR VISITE 3) ZUM ZEITPUNKT DER 1. UND 2. VISITE, SOWIE DER NACHTSCHICHTARBEITER (N=24) UND DER NICHT-NACHTSCHICHTARBEITER (N=12) ZUM ZEITPUNKT DER 1. VISITE; CHI-QUADRAT-TEST.....	89

ABBILDUNG 5-29: MITTELWERTE DER 24H-PROFILE DER PWVAO DER NACHTSCHICHTARBEITER (N=24 FÜR VISITE 1 UND 2 BZW. N=23 FÜR VISITE 3) ZUM ZEITPUNKT DER 1., 2. UND 3. VISITE SOWIE DER NICHT-NACHTSCHICHTARBEITER (N=12) ZUM ZEITPUNKT DER 1. VISITE; GEPAARTER T-TEST (NACHTSCHICHTARBEITER), UNGEPAARTER T-TEST (NACHTSCHICHTARBEITER VS NNS).	91
ABBILDUNG 5-30: MITTELWERTE DER 24H-PROFILE DER PWVAO DER MELATONIN-GRUPPE (N=12) UND DER PLACEBO-GRUPPE (N=12) ZU DEN ZEITPUNKTEN DER 1. UND DER 2. VISITE; GEPAARTER T-TEST (NACHTSCHICHTARBEITER), UNGEPAARTER T-TEST (NACHTSCHICHTARBEITER VS NNS).	91
ABBILDUNG 5-31: ARTERIELLER GEFÄßSTEIFIGKEITS-INDEX (MMHG) AM TAG (MITTELWERT UND STANDARDABWEICHUNG) DER MELATONIN-GRUPPE (N=12), DER PLACEBO-GRUPPE (N=12 FÜR VISITE 1 UND 2 BZW. N=11 FÜR VISITE 3) ZUR 1., 2. UND 3. VISITE SOWIE DER NACHTSCHICHTARBEITER (N=24) UND DER NICHT-NACHTSCHICHTARBEITER (N=12) ZUR 1. VISITE; GEPAARTER T-TEST (NACHTSCHICHTARBEITER), UNGEPAARTER T-TEST (NACHTSCHICHTARBEITER VS NNS).	92
ABBILDUNG 5-32: ARTERIELLER GEFÄßSTEIFIGKEITS-INDEX (MMHG) IN DER NACHT (MITTELWERT UND STANDARDABWEICHUNG) DER MELATONIN-GRUPPE (N=12), DER PLACEBO-GRUPPE (N=12 VISITE 1 UND 2 BZW. N=11 VISITE 3) ZUR 1., 2. UND 3. VISITE SOWIE DER NACHTSCHICHTARBEITER (N=24) UND DER NICHT-NACHTSCHICHTARBEITER (N=12) ZUR 1. VISITE; GEPAARTER T-TEST (NACHTSCHICHTARBEITER), UNGEPAARTER T-TEST (NACHTSCHICHTARBEITER VS NNS).	92
ABBILDUNG 5-33: KATEGORIALE AUSWERTUNG DES FINDRISC SCORES, ANGEGBEN ALS RISIKO IN PROZENT IN DEN NÄCHSTEN 10 JAHREN AN DIABETES MELLITUS TYP 2 ZU ERKRANKEN, DER NACHTSCHICHTARBEITER (N=24) UND DER NICHT-NACHTSCHICHTARBEITER (N=12) ZUR 1. VISITE; CHI-QUADRAT-TEST.	93
ABBILDUNG 5-34: KATEGORIALE AUSWERTUNG DES FINDRISC SCORES, ANGEGBEN ALS RISIKO IN PROZENT IN DEN NÄCHSTEN 10 JAHREN AN DIABETES MELLITUS TYP 2 ZU ERKRANKEN, DER MELATONIN-GRUPPE (N=12) UND DER PLACEBO-GRUPPE (N=12) ZUR 1. VISITE; CHI-QUADRAT-TEST.	94
ABBILDUNG 5-35: METS DES IPAC FRAGEBOGENS DER NACHTSCHICHTARBEITER (N=24 FÜR VISITE 1 UND 2 BZW. N=23 FÜR VISITE 3) UND DER NICHT-NACHTSCHICHTARBEITER (N=12) ZUR 1., 2. UND 3. VISITE. DARGESTELLT IST JEWEILS DER MEDIAN, UNTERES (25%) UND OBERE (75%) QUARTIL SOWIE MINIMUM UND MAXIMUM; GEPAARTER T-TEST (NACHTSCHICHTARBEITER), UNGEPAARTER T-TEST (NACHTSCHICHTARBEITER VS NNS).	94
ABBILDUNG 5-36: METS DES IPAC FRAGEBOGENS DER MELATONIN-GRUPPE (N=12 FÜR VISITE 1, 2 UND 3) UND DER PLACEBO-GRUPPE (N=12 FÜR VISITE 1 UND 2 BZW. N=11 FÜR VISITE 3) ZUM ZEITPUNKT DER 1., 2. UND 3. VISITE. DARGESTELLT IST JEWEILS DER MEDIAN, UNTERES (25%) UND OBERE (75%) QUARTIL SOWIE MINIMUM UND MAXIMUM; GEPAARTER T-TEST (NACHTSCHICHTARBEITER), UNGEPAARTER T-TEST (NACHTSCHICHTARBEITER VS NNS).	95
ABBILDUNG 5-37: KATEGORIALE AUSWERTUNG DES PSQI FRAGEBOGENS („GUTE“ UND „SCHLECHTE“ SCHLÄFER) DER NACHTSCHICHTARBEITER (N=24) UND DER NICHT-NACHTSCHICHTARBEITER (N=12) ZUR 1. VISITE; EXAKTER TEST NACH FISCHER.	96
ABBILDUNG 5-38: KATEGORIALE AUSWERTUNG DES PSQI FRAGEBOGENS („GUTE“ (<5) UND „SCHLECHTE“ (>5) SCHLÄFER) DER MELATONIN-GRUPPE (N=12) UND DER PLACEBO-GRUPPE (N=12) ZUM ZEITPUNKT DER 1. UND 2. VISITE; EXAKTER TEST NACH FISCHER.	96
ABBILDUNG 5-39: KATEGORIALE AUSWERTUNG DES D-MEQ FRAGEBOGENS DER NACHTSCHICHTARBEITER (N=24) UND DER NICHT-NACHTSCHICHTARBEITER (N=12) DER 1. VISITE; CHI-QUADRAT-TEST.	97
ABBILDUNG 5-40: KATEGORIALE AUSWERTUNG DES MORNINGNESS-EVENINGNESS-QUESTIONNAIRES VON HORNE UND OSTBERG NACH CHRONOTYPEN DER MELATONIN-GRUPPE (N=12) UND DER PLACEBO-GRUPPE (N=12) ZUR 1. VISITE; CHI-QUADRAT-TEST.	97

8.3 Materialien

8.3.1 Substanzen und Reagenzien

Substanz, Handelsname	Warnhinweise nach GHS (H- und P-Sätze)	Hersteller
Cutasept® F	H: 225, 319, 336 P: 102, 210, 305+351+338, 337+313, 301+310, 501	Bode Chemie, Hamburg
Glukose-Sirup (25%ig), Accu- Chek Dextrose O.G-T.	H: / P: /	Roche Diagnostics Deutschland GmbH, Mannheim
Insulin-ELISA Kit		Mercodia AB, Uppsala, Schweden
Beschichtete Platte	H: / P: /	Mercodia AB, Uppsala, Schweden
Enzym Konjugat-Puffer	H: 301, 311, 314, 317, 331, 400, 410 P:	Mercodia AB, Uppsala, Schweden
Enzym Konjugat 11 ×	H: / P: /	Mercodia AB, Uppsala, Schweden
Kalibrator 0	H: 301, 311, 314, 317, 331, 400, 410 P:	Mercodia AB, Uppsala, Schweden
Kalibrator 1	H: 301, 311, 314, 317, 331, 400, 410 P:	Mercodia AB, Uppsala, Schweden
Kalibrator 2	H: 301, 311, 314, 317, 331, 400, 410 P:	Mercodia AB, Uppsala, Schweden
Kalibrator 3	H: 301, 311, 314, 317, 331, 400, 410 P:	Mercodia AB, Uppsala, Schweden
Kalibrator 4	H: 301, 311, 314, 317, 331, 400, 410 P:	Mercodia AB, Uppsala, Schweden
Kalibrator 5	H: 301, 311, 314, 317, 331, 400, 410 P:	Mercodia AB, Uppsala, Schweden
Stopp-Reagenz	H: 314 P: /	Mercodia AB, Uppsala, Schweden
TMB-Substrat	H: / P: /	Mercodia AB, Uppsala, Schweden
Wasch-Puffer 21 ×	H: 301, 311, 314, 317, 331, 400, 410 P: /	Mercodia AB, Uppsala, Schweden
Melatonin 2 mg, Circadin®	H: / P: /	RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited, Tel-Aviv, Israel

8.3.2 Verbrauchsmaterialien

Produktbezeichnung	Hersteller
Blutentnahmeröhrchen S-Monovette [®] , 2,7 ml, Fluorid EDTA/Glukose	Sarstedt AG & Co., Nümbrecht
Blutentnahmeröhrchen S-Monovette [®] , 2,7 ml, K3 EDTA	Sarstedt AG & Co., Nümbrecht
Blutentnahmeröhrchen S-Monovette [®] , 4,5 ml, Lithium-Heparin	Sarstedt AG & Co., Nümbrecht
Blutentnahmeröhrchen S-Monovette [®] , 4,9 ml, Lithium-Heparin	Sarstedt AG & Co., Nümbrecht
Fixierpflaster Leukosilk [®] , 5,00 m x 2,50 cm	BSN medical GmbH, Hamburg
Handschuhe, MICRO-TOUCH [®] Nitra-Tex [®]	Ansell Limited, Brüssel, Belgien
hCG-Test	PUREN Pharma GmbH & Co. KG, München
Kanüle Safety-Multifly [®] , 21G	Sarstedt AG & Co., Nümbrecht
Mandrin für Vasofix [®] , G 20 x 33 mm, rosa	B. Braun Melsungen AG, Melsungen
Mandrin für Vasofix [®] , G 18 x 45 mm, grün	B. Braun Melsungen AG, Melsungen
Mikro-Schraubröhre 2 ml, PP	Sarstedt AG & Co., Nümbrecht
Multi-Adapter für S-Monovette	Sarstedt AG & Co., Nümbrecht
Multipipettenaufsatz Combitips advanced [®] (2,5; 5; 10 mL)	Eppendorf AG, Hamburg
Pipettenspitze (50 – 1000 µl)	Eppendorf AG, Hamburg
Sensitive Injektionspflaster DERMPLAST, 1,6x4 cm	Paul Hartmann AG, Heidenheim
Sicherheitsvenenverweilkanüle Vasofix [®] Safety, G 20	B. Braun Melsungen AG, Melsungen
Sicherheitsvenenverweilkanüle Vasofix [®] Safety, G 18	B. Braun Melsungen AG, Melsungen
Spritze Omnifix [®] , 1 mL	B. Braun Melsungen AG, Melsungen
Tupfer Pur-Zellin [®]	Paul Hartman AG, Heidenheim
Urinbecher mit Schraubverschluss 100 mL	VWR International GmbH, Darmstadt
Zentrifugenröhrchen, 15 mL	Greiner Bio-One GmbH, Frickenhausen
3M Tegaderm I.V. Transparentverband 7x8,5 cm	Mercateo AG, München

8.3.3 Laborgeräte

Gerätebezeichnung	Hersteller
Blutdruckmessgerät, BPLab Standard	BPLab®, Nizhny Novgorod, Russland
Mehrfachdispenser, Multipette®	Eppendorf AG, Hamburg
Mikrotiterplatte Waschautomat, MRW AM60	Dynex Technologies GmbH, Denkendorf
Orbitalschüttler (Mikrotiterplatte), Titramax 101	Heidolph GmbH & Co. KG, Schwabach
Photometer, Sunrise Remote	Tecan Austria GmbH, Grödig, Österreich
Pipette, Research® Mikropipette 10-100 µL	Eppendorf AG, Hamburg
Pipette, Research® Mikropipette 100-1000 µL	Eppendorf AG, Hamburg
Reagenzglasschüttler, Reax top	Heidolph GmbH & Co. KG, Schwabach
Wasseraufbereitungssystem, Milli-Q®	Merck KGaA, Darmstadt
Zentrifuge, (Mikrotiterplatte) 5810R	Eppendorf AG, Hamburg

8.3.4 Software

Software	Anwendung
BPLabWin	Ambulatorische 24h-Blutdruckmessung
Citavi 5	Literaturverwaltung
GraphPadPrism 5	Abbildungen und Statistik
Magellan 4.0	ELISA Auswertung
Microsoft 2013 (Word, PowerPoint, Excel)	Textverarbeitung, Abbildungen und Auswertungen
Vasotens 24	Gefäßsteifigkeitsmessung

8.3.5 Fragebögen

FINDRISC Score

GesundheitsCheck DIABETES

FINDRISK – mit nur 8 einfachen Fragen können Sie ein mögliches Risiko, in den nächsten 10 Jahren an Diabetes Typ 2 zu erkranken, vorhersehen. Nutzen Sie die Chance – machen Sie den Test, und bleiben Sie möglichst lange gesund!



Wie alt sind Sie?

<input type="checkbox"/> unter 35 Jahren	0 Punkte
<input type="checkbox"/> 35 bis 44 Jahre	1 Punkt
<input type="checkbox"/> 45 bis 54 Jahre	2 Punkte
<input type="checkbox"/> 55 bis 64 Jahre	3 Punkte
<input type="checkbox"/> älter als 64 Jahre	4 Punkte

Wurde bei mindestens einem Mitglied Ihrer Verwandtschaft Diabetes diagnostiziert?

<input type="checkbox"/> nein	0 Punkte
<input type="checkbox"/> ja, in der entfernten Verwandtschaft bei leiblichen Großeltern, Tanten, Onkeln, Cousinen oder Cousins	3 Punkte
<input type="checkbox"/> ja, in der nahen Verwandtschaft bei leiblichen Eltern, Kindern, Geschwistern	5 Punkte

Welchen Taillen-Umfang messen Sie auf Höhe des Bauchnabels?

	Frau	Mann	
<input type="checkbox"/>	unter 80 cm	unter 94 cm	0 Punkte
<input type="checkbox"/>	80 bis 88 cm	94 bis 102 cm	3 Punkte
<input type="checkbox"/>	über 88 cm	über 102 cm	4 Punkte

Haben Sie täglich mindestens 30 Minuten körperliche Bewegung?

<input type="checkbox"/> ja	0 Punkte
<input type="checkbox"/> nein	2 Punkte

Wie oft essen Sie Obst, Gemüse oder dunkles Brot (Roggen- oder Vollkornbrot)?

<input type="checkbox"/> jeden Tag	0 Punkte
<input type="checkbox"/> nicht jeden Tag	1 Punkt

Wurden Ihnen schon einmal Medikamente gegen Bluthochdruck verordnet?

<input type="checkbox"/> nein	0 Punkte
<input type="checkbox"/> ja	2 Punkte

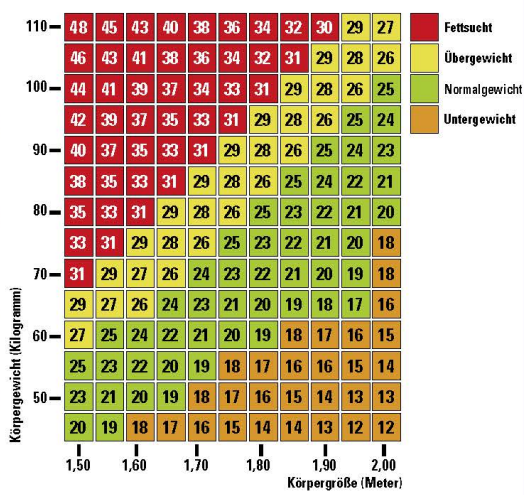
Wurden bei ärztlichen Untersuchungen schon einmal zu hohe Blutzuckerwerte festgestellt?

<input type="checkbox"/> nein	0 Punkte
<input type="checkbox"/> ja	5 Punkte

Wie ist bei Ihnen das Verhältnis von Körpergröße zu Körpergewicht (Body-Mass-Index)?

<input type="checkbox"/> unter 25	0 Punkte
<input type="checkbox"/> 25 bis 30	1 Punkt
<input type="checkbox"/> über 30	3 Punkte

Den BMI errechnen Sie folgendermaßen:
 Körpergewicht (in Kilogramm) dividiert durch die Körpergröße (in Metern) im Quadrat (oder einfach nach dieser Tabelle).



Gesamtpunktzahl: _____

GesundheitsCheck DIABETES

FINDRISK – so hoch ist Ihr Diabetes-Risiko (in den nächsten 10 Jahren*)

Unter 7 Punkte 1 Prozent*

Sie sind kaum gefährdet. Eine spezielle Vorsorge oder Vorbeugung ist in Ihrem Fall nicht nötig. Trotzdem schadet es natürlich nicht, auf eine gesunde Ernährung und auf ausreichend Bewegung zu achten.

7 bis 11 Punkte 4 Prozent*

Ein wenig Vorsicht ist für Sie durchaus angeraten, auch wenn Ihr Risiko für eine Diabetes-Erkrankung nur leicht erhöht ist. Wenn Sie sichergehen wollen, beachten Sie folgende Regeln:

- Bei **Übergewicht** sollten Sie versuchen, sieben Prozent des Körpergewichts abzubauen.
- **Bewegen** Sie sich an mind. 5 Tagen in der Woche jeweils 30 Min. so, dass Sie leicht ins Schwitzen geraten.
- **Fett** sollte nur maximal 30% Ihrer Nahrungsenergie ausmachen.
- Der **Anteil gesättigter Fettsäuren** (vorwiegend in tierischen Fetten) sollte 10% Ihrer Nahrungsenergie nicht übersteigen.
- Nehmen Sie pro Tag 30 Gramm **Ballaststoffe** zu sich (wie z.B. in Vollkornprodukten, Gemüse, Obst).

12 bis 14 Punkte 17 Prozent*

Wenn Sie in diese Risikogruppe fallen, dürfen Sie Vorsorgemaßnahmen auf keinen Fall auf die lange Bank schieben. Dabei helfen können Ihnen Expertentipps und Anleitungen zur Lebensstil-Änderung, die Sie alleine umsetzen. Greifen Sie auf professionelle Hilfe zurück, wenn Sie merken, dass Sie auf diese Weise nicht zurechtkommen.

15 bis 20 Punkte 33 Prozent*

Ihre Gefährdung ist erheblich: Ein Drittel der Menschen mit diesem Risikograd erkrankt in den nächsten zehn Jahren an Diabetes. Das Unterschätzen der Situation könnte schlimme Folgen haben. Im Idealfall nehmen Sie professionelle Hilfe in Anspruch. Machen Sie einen Blutzuckertest und gehen Sie zur Gesundheitsuntersuchung zu Ihrem Hausarzt („Check-up ab 35“).

Über 20 Punkte 50 Prozent*

Es besteht akuter Handlungsbedarf, denn es ist durchaus möglich, dass Sie bereits an Diabetes erkrankt sind. Das trifft für rund 35 Prozent der Personen zu, deren Punktwert über 20 liegt. Ein einfacher Blutzuckertest kann als zusätzliche Information hilfreich sein. Allerdings ersetzt er nicht eine ausführliche Labordiagnostik zum Ausschluss einer bereits bestehenden „Zuckerkrankheit“. Daher sollten Sie umgehend einen Arzttermin vereinbaren.

* Risiko in Prozent = 4% bedeutet z.B., dass vier von hundert Menschen mit dieser Punktzahl in den nächsten 10 Jahren Diabetes mellitus Typ 2 bekommen können.

So senken Sie Ihr Risiko

Schon kleine Änderungen des Lebensstils fördern die Gesundheit

Gesünder essen und trinken

Mehr Obst und Gemüse	Jede Mahlzeit sollte möglichst viel Gemüse, Obst oder Salat enthalten.
Fettarme Lebensmittel	Greifen Sie bei Milch- und Käseprodukten zu den fettarmen Varianten. Essen Sie magere Wurst und Fleisch – aber auch das nur in Maßen. Mindestens einmal wöchentlich sollte Fisch auf den Tisch.
Fettam kochen	Pfannen mit Antihafbeschichtung verwenden, mit denen man beim Braten auf viel Fett verzichten kann. Grundsätzlich sollten Rapsöl und Olivenöl die festen Fette in der Küche ersetzen.
Gesunde Imbisse	Fastfood und Fertigsnacks sind Kalorienbomben. Verzichten Sie darauf. Die Natur bietet leckere Zwischenmahlzeiten wie Karotten, Äpfel, Nüsse.
Gesunde Getränke	Meiden Sie zuckerhaltige Getränke. Löschen Sie Ihren Durst stattdessen mit Mineralwasser, verdünnten Obstsaften und Kräutertees.

Mehr Bewegung im Alltag

Zeit nehmen	Bewegen Sie sich täglich 30 bis 60 Minuten. Wählen Sie Aktivitäten aus, die Sie in Ihrem Alltag gut unterbringen.
Arbeitsweg zur Bewegung nutzen	Zum Beispiel die Wartezeit an der Haltestelle: Spannen Sie abwechselnd die Gesäß- und Bauchmuskeln an. Dann wippen Sie auf den Zehenspitzen auf und ab. Vielleicht reicht die Zeit sogar, um bis zur nächsten Haltestelle zu gehen.
Vorfahrt für das Fahrrad	Für Besorgungen in der Umgebung nehmen Sie das Rad. Stellen Sie es so ab, dass Sie es jederzeit benutzen können, und halten Sie es funktionstüchtig.
Auf Gruppendynamik setzen	Wenn Ihnen Sport in der Gruppe Spaß macht, nutzen Sie das aus. Feste Trainingstermine und nette Sportkameraden helfen, auch in motivationsschwachen Momenten dabei zu bleiben.
Richtig belasten	Wählen Sie Sportarten mit leichter bis mittlerer Belastungsintensität. Nordic Walking beispielsweise ist ideal. Wenn Sie leicht schwitzen und sich beim Sport gut unterhalten können, stimmt die Belastung.

Dauerhaft aktiv bleiben

Realistische Ziele setzen	Vorsätze, die nicht einzuhalten sind, machen ein schlechtes Gewissen und demotivieren.
Aktionstage einführen	Ein bis dreimal pro Jahr sollten Sie klare Verhältnisse schaffen und radikal aufräumen. Das gilt für den Kühlschrank ebenso wie für Keller und Wohnzimmer. Indem Sie so Ihre Gewohnheiten durchbrechen, tanken Sie Kraft und Energie für alle anderen Lebensbereiche.
Sich selbst überlisten	Nur Maßnahmen, die einfach umzusetzen sind, können im Alltag bestehen. Beispiel Sportschuhe: Stehen sie griffbereit im Flur, werden Sie viel häufiger auch benutzt. Dasselbe gilt für den Inhalt des Kühlschranks: Gesunde Lebensmittel ganz nach vorn räumen, denn dorthin greift man zuerst.

Weitere Informationen unter

- www.diabetes-risiko.de
- www.diabetesstiftung.org



Copyright © Deutsche Diabetes-Stiftung FIND/1008950

PSQI

Schlafqualitäts-Fragebogen (PSQI)

1

Die folgenden Fragen beziehen sich auf Ihre üblichen Schlafgewohnheiten und zwar *nur während der letzten vier Wochen*. Ihre Antworten sollten möglichst genau sein und sich auf die Mehrzahl der Tage und Nächte während der letzten vier Wochen beziehen. Beantworten Sie bitte alle Fragen.

1. Wann sind Sie während der letzten vier Wochen gewöhnlich abends zu Bett gegangen?

übliche Uhrzeit:
2. Wie lange hat es während der letzten vier Wochen gewöhnlich gedauert, bis Sie nachts eingeschlafen sind?

in Minuten:
3. Wann sind Sie während der letzten vier Wochen gewöhnlich morgens aufgestanden?

übliche Uhrzeit:
4. Wieviele Stunden haben Sie während der letzten vier Wochen pro Nacht tatsächlich geschlafen?
(Das muß nicht mit der Anzahl der Stunden, die Sie im Bett verbracht haben, übereinstimmen.)

Effektive Schlafzeit (Stunden) pro Nacht:

Kreuzen Sie bitte für jede der folgenden Fragen die für Sie zutreffende Antwort an. Beantworten Sie bitte alle Fragen.

5. Wie oft haben Sie während der letzten vier Wochen schlecht geschlafen, ...
 - a) ... weil Sie nicht innerhalb von 30 Minuten einschlafen konnten?

Während der letzten vier Wochen gar nicht
 Weniger als einmal pro Woche
 Einmal oder zweimal pro Woche
 Dreimal oder häufiger pro Woche
 - b) ... weil Sie mitten in der Nacht oder früh morgens aufgewacht sind?

Während der letzten vier Wochen gar nicht
 Weniger als einmal pro Woche
 Einmal oder zweimal pro Woche
 Dreimal oder häufiger pro Woche
 - c) ... weil Sie aufstehen mußten, um zur Toilette zu gehen?

Während der letzten vier Wochen gar nicht
 Weniger als einmal pro Woche
 Einmal oder zweimal pro Woche
 Dreimal oder häufiger pro Woche

2

d) ... weil Sie Beschwerden beim Atmen hatten?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

e) ... weil Sie husten mußten oder laut geschnarcht haben?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

f) ... weil Ihnen zu kalt war?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

g) ... weil Ihnen zu warm war?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

h) ... weil Sie schlecht geträumt hatten?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

i) ... weil Sie Schmerzen hatten?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

j) ... aus anderen Gründen?

Bitte beschreiben:

Und wie oft während des letzten Monats konnten Sie aus diesem Grund schlecht schlafen?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

6. Wie würden Sie insgesamt die Qualität Ihres Schlafes während der letzten vier Wochen beurteilen?

- Sehr gut
- Ziemlich gut
- Ziemlich schlecht
- Sehr schlecht

3

7. **Wie oft haben Sie während der letzten vier Wochen Schlafmittel eingenommen (vom Arzt verschriebene oder frei verkäufliche)?**

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

8. **Wie oft hatten Sie während der letzten vier Wochen Schwierigkeiten wachzubleiben, etwa beim Autofahren, beim Essen oder bei gesellschaftlichen Anlässen?**

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

9. **Hatten Sie während der letzten vier Wochen Probleme, mit genügend Schwung die üblichen Alltagsaufgaben zu erledigen?**

- Keine Probleme
- Kaum Probleme
- Etwas Probleme
- Große Probleme

10. **Schlafen Sie allein in Ihrem Zimmer?**

- Ja
- Ja, aber ein Partner/Mitbewohner schläft in einem anderen Zimmer
- Nein, der Partner schläft im selben Zimmer, aber nicht im selben Bett
- Nein, der Partner schläft im selben Bett

Falls Sie einen Mitbewohner / Partner haben, fragen Sie sie/ihn bitte, ob und wie oft er/sie bei Ihnen folgendes bemerkt hat.

a) **Lautes Schnarchen**

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

b) **Lange Atempausen während des Schlafes**

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

c) **Zucken oder ruckartige Bewegungen der Beine während des Schlafes**

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

4

d) Nächtliche Phasen von Verwirrung oder Desorientierung während des Schlafes

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

e) Oder andere Formen von Unruhe während des Schlafes

Bitte beschreiben:

Machen Sie bitte noch folgende Angaben zu Ihrer Person:

Alter: _____ Jahre

Körpergröße:

Gewicht:.....

Geschlecht: weiblich
 männlich

Beruf: Schüler/Student(in)
 Arbeiter(in)

Rentner(in)
 selbständig
 Angestellte(r)
 arbeitslos/ Hausfrau(mann)

IPAQ

**INTERNATIONAL PHYSICAL ACTIVITY QUESTIONNAIRE
(Oktober 2002)****SELBSTAUSFÜLLER LANG-VERSION FÜR DIE
VERGANGENEN 7 TAGE****ZU VERWENDEN FÜR JUGENDLICHE UND ERWACHSENE IM MITTLEREN
ALTER (15-69 Jahre)**

Der International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) umfasst eine Zusammenstellung aus 4 Fragebögen. Lange (5 Aktivitätsbereiche unabhängig voneinander befragt) und kurze (4 allgemeine Items) Versionen für die Durchführung von Telefonbefragungen als auch für die selbst zu verwaltende Methode sind verfügbar. Die Absicht der Questionnaires ist es einfache Instrumente zur Verfügung zu stellen, die verwendet werden können um international vergleichbare Daten für die gesundheitsfördernde physische Aktivität zu erhalten.

Hintergrund des IPAQ

Die Entwicklung eines internationalen Messinstruments zur Erhebung der physischen Aktivität begann in Genf im Jahr 1998 und wurde im Jahr 2000 durch extensive Reliabilitäts- und Validitätstests in 12 unterschiedlichen Ländern (14 Orte) fortgesetzt. Vom Endergebnis wird behauptet, dass es annehmbare Messeigenschaften für den Einsatz an vielen Orten und in unterschiedlichen Sprachen besitzt und es geeignet ist für landesweite bevölkerungsbezogene Untersuchungen für die Prävalenz der Partizipation in physischer Aktivität.

Verwendung des IPAQ

Es wird empfohlen die IPAQ-Instrumente für Untersuchungen und für Forschungszwecke zu verwenden. Die Anordnung der Fragen sowie die Satzstellungen sollten möglichst unverändert bleiben um die psychometrischen Eigenschaften des Instruments nicht zu beeinflussen.

Übersetzung vom Englischen und kulturelle Anpassung

Übersetzungen aus dem Englischen werden angestrebt um die weltweite Verwendung des IPAQ zu erleichtern. Informationen über die Verfügbarkeit des IPAQ in unterschiedlichen Sprachen können unter www.ipaq.ki.se abgerufen werden. Sollte eine neue Übersetzung vorgenommen werden wird die Verwendung der auf der IPAQ-Website beschriebenen Rückübersetzungsmethoden unbedingt empfohlen. Wenn möglich ziehen sie bitte in Erwägung ihre Übersetzung des IPAQ für andere auf der IPAQ-Website zugänglich zu machen. Weitere Details über Übersetzungen und kulturelle Adaptationen können von der Website gedownloadet werden.

Weitere Entwicklungen des IPAQ

Die internationale Zusammenarbeit beim IPAQ geht weiter und die *International Physical Activity* Studie ist in der Entwicklungsphase. Für weitere Informationen steht die IPAQ-Website zur Verfügung.

Weitere Informationen

Detaillierte Informationen über Forschungsmethoden die in der Entwicklung der IPAQ-Instrumente verwendet werden finden Sie unter www.ipaq.ki.se oder bei Booth, M.L. (2000).

LONG LAST 7 DAYS SELF-ADMINISTERED version of the IPAQ. Revised October 2002.

Assessment of Physical Activity: An International Perspective. Research Quarterly for Exercise and Sport, 71 (2): s114-20. Weitere wissenschaftliche Publikationen und Präsentationen über die Anwendung des IPAQ sind auf der Website zusammengefasst.

LONG LAST 7 DAYS SELF-ADMINISTERED version of the IPAQ. Revised October 2002.

INTERNATIONAL PHYSICAL ACTIVITY QUESTIONNAIRE

Wir sind daran interessiert herauszufinden welche Arten von körperlichen Aktivitäten Menschen in ihrem alltäglichen Leben vollziehen. Die Befragung bezieht sich auf die Zeit die Sie während der **letzten 7 Tage** in körperlicher Aktivität verbracht haben. Bitte beantworten Sie alle Fragen (auch wenn Sie sich selbst nicht als aktive Person ansehen). Bitte berücksichtigen Sie die Aktivitäten im Rahmen Ihrer Arbeit, in Haus und Garten, um von einem Ort zum anderen zu kommen und in Ihrer Freizeit für Erholung, Leibesübungen und Sport.

Denken Sie an all Ihre **anstrengenden** und **moderaten** Aktivitäten in den **vergangenen 7 Tagen**. **Anstrengende** Aktivitäten bezeichnen Aktivitäten die starke körperliche Anstrengungen erfordern und bei denen Sie deutlich stärker atmen als normal. **Moderate** Aktivitäten bezeichnen Aktivitäten mit moderater körperlicher Anstrengung bei denen Sie ein wenig stärker atmen als normal.

TEIL 1: KÖRPERLICHE AKTIVITÄT AM ARBEITSPLATZ

Im ersten Abschnitt geht es um Ihre Arbeit. Das beinhaltet bezahlte Arbeit, Landwirtschaft, freiwillige Tätigkeiten, Seminare und alle anderen unbezahlten Tätigkeiten die Sie außerhalb von zuhause verrichtet haben. Geben Sie hier keine unbezahlten Tätigkeiten an die Sie zuhause verrichtet haben, wie Arbeiten in Haus und Garten, anfallende Instandhaltungsarbeiten und Sorgen für die Familie. Dies wird in Abschnitt 3 befragt.

1. Haben Sie momentan einen Job oder verrichten Sie irgendwelche unbezahlte Arbeiten außerhalb von zuhause?

Ja

Nein →

Springen Sie weiter zu Teil 2: BEFÖRDERUNG

Die folgenden Fragen sind über die körperliche Aktivität in den **vergangenen 7 Tagen** im Rahmen Ihrer bezahlten und unbezahlten Arbeit. Dies beinhaltet keine Wegstrecken zur oder von der Arbeit.

2. An wie vielen der **vergangenen 7 Tage** haben Sie anstrengende körperliche Aktivitäten wie schweres Heben, Graben, schwere Bauarbeit oder Stiegensteigen **im Rahmen Ihrer Arbeit** verrichtet? Denken Sie dabei nur an körperliche Aktivitäten die Sie für mindestens 10 Minuten ohne Unterbrechung verrichtet haben.

_____ Tage pro Woche

→ Keine anstrengenden körperlichen Aktivitäten im Rahmen der Arbeit
Springen Sie weiter zu Frage 4

3. Wie viel Zeit haben Sie für gewöhnlich an einem dieser Tage mit **anstrengender** körperlicher Aktivität im Rahmen ihrer Arbeit verbracht?

_____ Stunden pro Tag

_____ Minuten pro Tag

4. Denken Sie erneut nur an die körperlichen Aktivitäten die Sie für mindestens 10 Minuten ohne Unterbrechung verrichtet haben. An wie vielen der **vergangenen 7 Tage** haben Sie moderate körperliche Aktivitäten wie Tragen leichter Lasten **im Rahmen Ihrer Arbeit** verrichtet? Fußwegstrecken bitte nicht mit einbeziehen.

_____ Tage pro Woche

Keine moderaten körperlichen Aktivitäten im Rahmen der Arbeit
➔ **Springen Sie weiter zu Frage 6**

5. Wie viel Zeit haben Sie für gewöhnlich an einem dieser Tage mit moderater körperlicher Aktivität im Rahmen Ihrer Arbeit verbracht?

_____ Stunden pro Tag

_____ Minuten pro Tag

6. An wie vielen der **vergangenen 7 Tage** haben Sie **Fußwegstrecken** von mindestens 10 Minuten ohne Unterbrechung im Rahmen Ihrer Arbeit zurückgelegt? Bitte keine Wegstrecken zur oder von der Arbeit mit einbeziehen.

_____ Tage pro Woche

Keine Fußwegstrecken im Rahmen der Arbeit
➔ **Springen Sie weiter zu Teil 2: BEFÖRDERUNG**

7. Wie viel Zeit haben Sie an einem dieser Tage für gewöhnlich mit **Wegstrecken** im Rahmen Ihrer Arbeit verbracht?

_____ Stunden pro Tag


_____ Minuten pro Tag

Teil 2: KÖRPERLICHE AKTIVITÄT ZUR BEFÖRDERUNG

In diesen Fragen geht es um die Fortbewegungen von einem Ort zum anderen, wie die Wege zu Arbeit, Geschäften, Kino, usw.

8. An wie vielen der **vergangenen 7 Tage** sind Sie mit einem **motorisierten Verkehrsmittel** wie Zug, Bus, Auto oder Straßenbahn **gefahren**?

_____ **Tage pro Woche**

Keine Fahrten in motorisierten Verkehrsmitteln
 **Springen Sie weiter zu Frage 10**

9. Wie viel Zeit haben Sie für gewöhnlich an einem dieser Tage mit **Fahrten** in Zug, Bus, Auto, Straßenbahn oder irgendeinem motorisierten Verkehrsmittel **verbracht**?

_____ **Stunden pro Tag**
 _____ **Minuten pro Tag**

Denken Sie jetzt nur an das **Fahrradfahren** und zu **Fuß Gehen**, bei dem Sie für Wege zur und von der Arbeit, für Botenwege, sowie für Wegstrecken um von einem Ort zum anderen zurückgelegt haben.

10. An wie vielen der **vergangenen 7 Tage** sind Sie für mindestens 10 Minuten ohne Unterbrechung **fahrradgefahren** um **von einem Ort zum anderen** zu gelangen?

_____ **Tage pro Woche**

Kein Fahrradfahren von einem Ort zum anderen
 **Springen Sie weiter zu Frage 12**

11. Wie viel Zeit haben Sie für gewöhnlich an einem dieser Tage für das **Fahrradfahren** von einem Ort zum anderen verwendet??

_____ **Stunden pro Tag**
 _____ **Minuten pro Tag**

12. An wie vielen der **vergangenen 7 Tage** sind Sie für mindestens 10 Minuten ohne Unterbrechung zu **Fuß gegangen** um **von einem Ort zum anderen** zu gelangen?

_____ **Tage pro Woche**

Kein zu Fuß Gehen von einem Ort zum anderen
 **Springen Sie weiter zu Teil 3: HAUSARBEIT, HAUSINSTANDHALTUNG UND SORGEN FÜR DIE FAMILIE**

13. Wie viel Zeit haben Sie für gewöhnlich an einem dieser Tage für das zu **Fuß Gehen** von einem Ort zum anderen verwendet?

_____ **Stunden pro Tag**
 _____ **Minuten pro Tag**

TEIL 3: HAUSARBEIT, HAUSINSTANDHALTUNG UND SORGEN FÜR DIE FAMILIE

In diesem Abschnitt geht es um körperliche Aktivitäten die Sie in den **vergangenen 7 Tagen** in und um ihr Haus verrichtet haben, wie Hausarbeit, Arbeiten in Hof und Garten, Instandhaltungsarbeiten und Sorgen für die Familie.

14. Denken Sie nur an die körperlichen Aktivitäten die Sie für mindestens 10 Minuten ohne Unterbrechung verrichtet haben. An wie vielen der **vergangenen 7 Tage** haben Sie anstrengende körperliche Aktivitäten wie Tragen schwerer Lasten, Holzhaken, Schneeschaufeln oder Graben **im Hof oder im Garten** verrichtet?

_____ Tage pro Woche

Keine anstrengenden körperlichen Aktivitäten im Hof oder im Garten
 **Springen Sie weiter zu Frage 16**

15. Wie viel Zeit haben Sie für gewöhnlich an einem dieser Tage mit **anstrengender** Aktivität in Garten und Hof verbracht?

_____ Stunden pro Tag
 _____ Minuten pro Tag

16. Denken Sie erneut nur an die körperlichen Aktivitäten die Sie für mindestens 10 Minuten ohne Unterbrechung verrichtet haben. An wie vielen der **vergangenen 7 Tage** haben Sie moderate Aktivitäten wie Tragen leichter Lasten, Fegen, Fensterputzen und Rechen **im Hof oder im Garten** verrichtet?

_____ Tage pro Woche

Keine moderate Aktivität im Garten oder im Hof
 **Springen Sie weiter zu Frage 18**

17. Wie viel Zeit haben Sie für gewöhnlich an einem dieser Tage mit **moderater** körperlicher Aktivität im Garten oder im Hof verbracht?

_____ Stunden pro Tag
 _____ Minuten pro Tag

18. Denken Sie erneut nur an die körperlichen Aktivitäten die Sie für mindestens 10 Minuten ohne Unterbrechung verrichtet haben. An wie vielen der **vergangenen 7 Tage** haben Sie moderate Aktivitäten wie Tragen leichter Lasten, Fensterputzen, Bodenaufwaschen und Fegen **zu Hause** verrichtet?

_____ Tage pro Woche

Keine moderaten Aktivitäten zu Hause
 **Springen Sie weiter zu Teil 4: KÖRPERLICHE AKTIVITÄTEN IN ERHOLUNG, SPORT UND FREIZEIT**

19. Wie viel Zeit haben Sie für gewöhnlich an einem dieser Tage mit **moderaten** körperlichen Aktivitäten zuhause verbracht?


_____ **Stunden pro Tag**
_____ **Minuten pro Tag**

TEIL 4: KÖRPERLICHE AKTIVITÄTEN IN ERHOLUNG; SPORT UND FREIZEIT

In diesem Abschnitt geht es um alle körperlichen Aktivitäten die Sie in den **vergangenen 7 Tagen** ausschließlich in Erholung, Sport, Leibesübungen und Freizeit verrichtet haben. Bitte keine Aktivitäten mit einbeziehen die Sie bereits angegeben haben.

20. Ohne die Fußwege die Sie bereits genannt haben, an wie vielen der **vergangenen 7 Tage** sind Sie in ihrer **Freizeit** für mindestens 10 Minuten ohne Unterbrechung zu **Fuß** gegangen?

_____ Tage pro Woche

Kein zu Fuß gehen in der Freizeit
 **Springen Sie weiter zu Frage 22**

21. Wie viel Zeit haben Sie für gewöhnlich an einem dieser Tage mit **zu Fuß Gehen** in ihrer Freizeit verbracht?

_____ Stunden pro Tag
 _____ Minuten pro Tag

22. Denken sie nur an die körperlichen Aktivitäten die Sie für mindestens 10 Minuten ohne Unterbrechung verrichtet haben. An wie vielen der **vergangenen 7 Tage** haben Sie **anstrengende** körperliche Aktivitäten wie Aerobic, Laufen, schnelles Fahrradfahren oder schnelles Schwimmen in ihrer **Freizeit** verrichtet?

_____ Tage pro Woche

Keine anstrengenden Aktivitäten in der Freizeit
 **Springen Sie weiter zu Frage 24**

23. Wie viel Zeit haben Sie für gewöhnlich an einem dieser Tage mit **anstrengender** körperlicher Aktivität in ihrer Freizeit verbracht?

_____ Stunden pro Tag
 _____ Minuten pro Tag

24. Denken Sie erneut nur an die körperlichen Aktivitäten die Sie für mindestens 10 Minuten ohne Unterbrechung verrichtet haben. An wie vielen der **vergangenen 7 Tage** haben sie **moderate** körperliche Aktivitäten wie Fahrradfahren bei gewöhnlicher Geschwindigkeit, Schwimmen bei gewöhnlicher Geschwindigkeit und Doppel-Tennis in ihrer **Freizeit** verrichtet?

_____ Tage pro Woche

Keine moderaten Aktivitäten in der Freizeit
 **Springen Sie weiter zu Teil 5: IM SITZEN VERBRACHTE ZEIT**

25. Wie viel Zeit haben Sie für gewöhnlich an einem dieser Tage mit **moderater** körperlicher Aktivität in ihrer Freizeit verbracht?

_____ **Stunden pro Tag**

_____ **Minuten pro Tag**

TEIL 5: IM SITZEN VERBRACHTE ZEIT

Bei den letzten Fragen geht es um die Zeit die Sie bei der Arbeit, zuhause, bei Seminaren und in der Freizeit in Sitzen verbracht haben. Dies kann Zeit beinhalten wie Sitzen am Schreibtisch, Besuchen von Freunden und vor dem Fernseher sitzen oder liegen. Keine Zeit für Sitzen in einem motorisierten Verkehrsmittel mit einbeziehen von der Sie mir bereits erzählt haben.

26. Wie viel Zeit haben Sie in den **vergangenen 7 Tagen** mit **Sitzen an Wochentagen** verbracht?

_____ **Stunden pro Tag**

_____ **Minuten pro Tag**

27. Wie viel Zeit haben Sie an den **vergangenen 7 Tagen** mit **Sitzen an Wochenendtagen** verbracht?

_____ **Stunden pro Tag**

_____ **Minuten pro Tags**

Das ist das Ende der Befragung, danke für Ihre Teilnahme.

D-MEQ



Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund, Ardeystr. 67, D-44139 Dortmund

Fragebogen zum Chronotyp (D-MEQ) Datum:

Name/Vorname: Pb. Nr.:

Strasse:

Wohnort:

Fon:.....

e-mail:.....

1. Bitte lesen Sie jede Frage sorgfältig durch, bevor Sie antworten.
2. Beantworten Sie bitte alle Fragen, auch dann wenn Sie sich bei einer Frage unsicher sind.
3. Beantworten Sie die Fragen in der vorgegebenen Reihenfolge.
4. Beantworten Sie die Fragen so schnell wie möglich. Es sind die ersten Reaktionen auf die Fragen, die uns mehr interessieren als eine lange überlegte Antwort.
5. Beantworten Sie jede Frage ehrlich. Es gibt keine richtige oder falsche Antwort.

Beantwortungsbeispiele

- a) Um wieviel Uhr werden Sie abends müde und haben das Bedürfnis, schlafen zu gehen ?

Hier sind **Zeitpunkte** gefragt. Kreuzen Sie bitte die für Sie zutreffende Zeit an. z.B.,



- b) Wenn Sie um 23 Uhr zu Bett gehen sollten, wie müde wären Sie dann ?

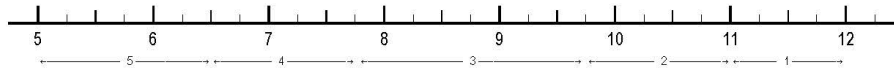
Kreuzen Sie bitte jeweils nur eine Antwortmöglichkeit an.

- | | |
|----------------------|---------------------------------------|
| Überhaupt nicht müde | <input type="checkbox"/> 0 |
| Etwas müde | <input type="checkbox"/> 2 |
| Ziemlich müde | <input checked="" type="checkbox"/> 3 |
| Sehr müde | <input type="checkbox"/> 5 |

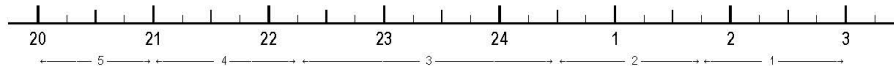
Griefahn B, Künemund C, Bröde P, Mehnert P, 2001: Zur Validität der deutschen Übersetzung des Morningness-Eveningness-Questionnaires von Horne und Östberg. Somnologie 5: 71-80

bitte wenden ➔

1. Wenn es nur nach Ihrem eigenen Wohlbefinden ginge und Sie Ihren Tag völlig frei einteilen könnten, wann würden Sie dann aufstehen ?



2. Wenn es nur nach Ihrem eigenen Wohlbefinden ginge und Sie Ihren Abend völlig frei gestalten könnten, wann würden Sie dann zu Bett gehen ?



3. Wie sehr sind Sie von Ihrem Wecker abhängig, wenn Sie morgens zu einer bestimmten Zeit aufstehen müssen ?

- Überhaupt nicht abhängig 4
 Etwas abhängig 3
 Ziemlich abhängig 2
 Sehr abhängig 1

4. Wie leicht fällt es Ihnen üblicherweise morgens aufzustehen ?

- Überhaupt nicht leicht 1
 Nicht sehr leicht 2
 Ziemlich leicht 3
 Sehr leicht 4

5. Wie wach fühlen Sie sich morgens in der ersten halben Stunde nach dem Aufwachen ?

- Überhaupt nicht wach 1
 Ein bisschen wach 2
 Ziemlich wach 3
 Sehr wach 4

6. Wie ist Ihr Appetit in der ersten halben Stunde nach dem Aufwachen ?

- Sehr gering 1
 Ziemlich gering 2
 Ziemlich gut 3
 Sehr gut 4

7. Wie müde fühlen Sie sich morgens in der ersten halben Stunde nach dem Aufwachen ?

- Sehr müde 1
 Ziemlich müde 2
 Ziemlich frisch 3
 Sehr frisch 4

8. Wenn Sie am folgenden Tag keinerlei Verpflichtungen haben, wann gehen Sie dann – verglichen mit Ihrer üblichen Schlafenszeit – zu Bett ?

Selten oder nie später 4
 Weniger als eine Stunde später 3
 1 – 2 Stunden später 2
 Mehr als 2 Stunden später 1

9. Sie haben beschlossen, sich körperlich zu betätigen. Ein Freund rät Ihnen, zweimal wöchentlich eine Stunde zu trainieren; für ihn sei die beste Zeit zwischen 7 und 8 Uhr. Ausgehend von Ihrem eigenen Wohlbefinden, wie schätzen Sie Ihre Leistungsfähigkeit zu dieser Zeit ein ?

Ich wäre gut in Form 4
 Ich wäre ziemlich in Form 3
 Es wäre ziemlich schwierig für mich 2
 Es wäre sehr schwierig für mich 1

10. Um wieviel Uhr werden Sie abends müde und haben das Bedürfnis, schlafen zu gehen ?



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

8 – 10 Uhr 6
 11 – 13 Uhr 4
 15 – 17 Uhr 2
 19 – 21 Uhr 0

12. Wenn Sie um 23 Uhr zu Bett gehen sollten, wie müde wären Sie dann?

Überhaupt nicht müde 0
 Etwas müde 2
 Ziemlich müde 3
 Sehr müde 5

13. Aus irgendeinem Grund sind Sie einige Stunden später als gewöhnlich zu Bett gegangen. Es besteht jedoch keine Notwendigkeit, am nächsten Morgen zu einer bestimmten Zeit aufzustehen. Welcher der folgenden Fälle wird bei Ihnen am ehesten eintreten ?

Ich werde zur üblichen Zeit wach und schlafe nicht wieder ein 4
 Ich werde zur üblichen Zeit wach und döse danach noch ein wenig 3
 Ich werde zur üblichen Zeit wach, schlafe dann aber wieder ein 2
 Ich wache erst später als üblich auf 1

14. In einer Nacht müssen Sie für eine Nachtwache zwischen 4 und 6 Uhr wach sein. Am darauffolgenden Tag haben Sie keine weiteren Verpflichtungen. Welche der nachfolgenden Alternativen sagt Ihnen am ehesten zu ?

- Ich werde erst nach der Nachtwache zu Bett zu gehen 1
- Ich werde vorher ein Nickerchen machen und nach der Nachtwache schlafen 2
- Ich werde vorher richtig schlafen und hinterher noch ein Nickerchen machen 3
- Ich werde nur vorher schlafen 4

15. Sie müssen zwei Stunden körperlich schwer arbeiten und können sich Ihren Tag völlig frei einteilen. Wenn es nur nach Ihrem eigenen Wohlbefinden ginge, welche der folgenden Zeiten würden Sie wählen ?

- 8 – 10 Uhr 4
- 11 – 13 Uhr 3
- 15 – 17 Uhr 2
- 19 – 21 Uhr 1

16. Sie haben sich zu einem anstrengenden körperlichen Training entschlossen. Ein Freund rät Ihnen, zweimal wöchentlich eine Stunde zu trainieren; für ihn sei die beste Zeit zwischen 22 und 23 Uhr. Ausgehend von Ihrem eigenen Wohlbefinden, wie schätzen Sie Ihre Leistungsfähigkeit zu dieser Zeit ein ?

- Ich wäre gut in Form 1
- Ich wäre ziemlich in Form 2
- Es wäre ziemlich schwierig für mich 3
- Es wäre sehr schwierig für mich 4

17. Angenommen, Sie können Ihre Arbeitszeit frei wählen und Ihre Arbeitszeit beträgt 5 Stunden pro Tag (einschließlich der Pausen), die Tätigkeit ist interessant und wird nach Erfolg bezahlt. Welche 5 aufeinanderfolgenden Stunden würden Sie wählen ?

24	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
← 1 →		← 5 →					← 4 →		← 3 →			← 2 →		← 1 →										

18. Zu welcher Tageszeit fühlen Sie sich Ihrer Meinung nach am besten ? (Bitte nur 1 Feld ankreuzen !)

24	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
← 1 →		← 5 →					← 4 →		← 3 →			← 2 →		← 1 →										

19. Man spricht bei Menschen von 'Morgen-' und 'Abendtypen'. Zu welchem der folgenden Typen zählen Sie sich ?

- Eindeutig 'Morgentyp' 6
- Eher 'Morgen-' als 'Abendtyp' 4
- Eher 'Abend-' als 'Morgentyp' 2
- Eindeutig 'Abendtyp' 0

Geschlecht: weiblich männlich

Alter: Jahre

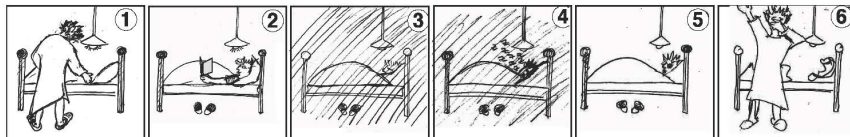


Griefahn et al. 2001

Vielen Dank

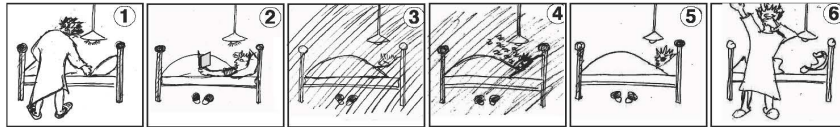
MCTQ^{Shift}**Munich Chronotype Questionnaire für Schichtarbeiter (MCTQ^{Shift})**

Nachfolgend finden Sie Fragen bezüglich Ihres Schlaf- und Wachverhaltens. Bitte beantworten Sie die Fragen bzgl. Ihres aktuellen Schichtsystems, es müssen also nicht alle Kombinationen ausgefüllt werden. Bitte beachten Sie auch, dass Sie die Fragen für die jetzige Jahreszeit ausfüllen - denken Sie dabei an die letzten 6 Wochen. Beantworten Sie bitte ALLE Fragen, auch wenn manche Fragen schwierig zu beantworten scheinen. Spontane Antworten sind meistens die besten Antworten! Bitte helfen Sie uns bei der Datenauswertung indem Sie klare Zeitangaben machen (z.B. 23:00 statt 11:00 Uhr).

Anleitung zum Ausfüllen des MCTQ^{Shift}

- Zeichnung 1:** Die Uhrzeit an dem Sie sich ins Bett gelegt haben.
- Zeichnung 2:** Manche Menschen bleiben noch eine Weile wach, wenn sie im Bett liegen!
- Zeichnung 3:** Die Uhrzeit, zu der Sie die „Entscheidung treffen“ zu schlafen (z.B. Licht ausschalten, die Augen schließen, etc.)
- Zeichnung 4:** Anzahl der Minuten, die Sie im Schnitt zum Einschlafen benötigen.
- Zeichnung 5:** Die Uhrzeit, zu der Sie am entsprechenden Tag aufgewacht sind.
- Zeichnung 6:** Die Anzahl an Minuten, die Sie dann im Bett bleiben, bevor Sie aufstehen.
- Wecker:** Sind Sie durch einen Wecker / andere Störfaktoren geweckt worden (JA) oder von selbst aufgewacht (NEIN, auch, wenn Sie vor dem Wecker aufwachen)
- Zwischen zwei gleichen Schichten:** Bitte geben Sie Ihre Schlafzeiten für zwei aufeinander folgende Schichten an.
- Zwischen zwei freien Tagen** Bitte geben Sie Ihre Schlafzeiten zwischen zwei freien Tagen nach einem Schichtblock an (z.B., an zwei freien Tagen nach vier Frühschichten).

Uhrzeiten bitte an Hand der 24 Stunden Skala (z.B. 23.00 statt 11.00 abends) angeben!!!



Zwischen zwei Frühschichten

Ich gehe ins Bett um _____ Uhr. (Zeichnung 1)

Manche Menschen bleiben noch eine Weile wach, wenn sie im Bett liegen ! (Zeichnung 2)

Ich bin bereit einzuschlafen um _____ Uhr. (Zeichnung 3)

Um einzuschlafen brauche ich _____ Minuten. (Zeichnung 4)

Ich wache um _____ Uhr auf. (Zeichnung 5)

mit Wecker ohne Wecker

Ich stehe nach _____ Minuten auf. (Zeichnung 6)

Normalerweise mache ich ein Nickerchen Ja Nein

Wenn ja, dann von _____ Uhr bis _____ Uhr

Es gibt bestimmte Gründe, weshalb Sie in der Frühschicht KEINE Möglichkeit haben Ihre Schlafzeiten selber zu bestimmen:

Ja Nein

Wenn "Ja", weshalb?: Kind(er)/Haustier(e) Hobbies Andere, zum Beispiel:

Zwischen zwei Fragen Tagen nach einem Frühschichtblock

Ich gehe ins Bett um _____ Uhr. (Zeichnung 1)

Manche Menschen bleiben noch eine Weile wach, wenn sie im Bett liegen ! (Zeichnung 2)

Ich bin bereit einzuschlafen um _____ Uhr. (Zeichnung 3)

Um einzuschlafen brauche ich _____ Minuten. (Zeichnung 4)

Ich wache um _____ Uhr auf. (Zeichnung 5)

mit Wecker ohne Wecker

Ich stehe nach _____ Minuten auf. (Zeichnung 6)

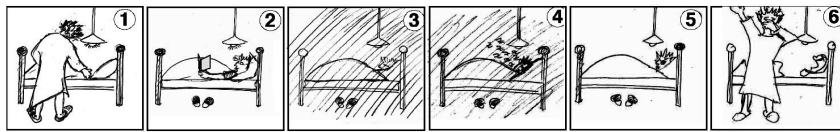
Normalerweise mache ich ein Nickerchen Ja Nein

Wenn ja, dann von _____ Uhr bis _____ Uhr

Es gibt bestimmte Gründe, weshalb Sie an freien Tagen nach einem Frühschichtblock KEINE Möglichkeit haben Ihre Schlafzeiten selber zu bestimmen:

Ja Nein

Wenn "Ja", weshalb?: Kind(er)/Haustier(e) Hobbies Andere, zum Beispiel:



Zwischen zwei Spätschichten

Ich gehe ins Bett um _____ Uhr. (Zeichnung 1)

Manche Menschen bleiben noch eine Weile wach, wenn sie im Bett liegen ! (Zeichnung 2)

Ich bin bereit einzuschlafen um _____ Uhr. (Zeichnung 3)

Um einzuschlafen brauche ich _____ Minuten. (Zeichnung 4)

Ich wache um _____ Uhr auf. (Zeichnung 5)

mit Wecker ohne Wecker

Ich stehe nach _____ Minuten auf. (Zeichnung 6)

Normalerweise mache ich ein Nickerchen Ja Nein

Wenn ja, dann von _____ Uhr bis _____ Uhr

Es gibt bestimmte Gründe, weshalb Sie in der Spätschicht KEINE Möglichkeit haben Ihre Schlafzeiten selber zu bestimmen:

Ja Nein

Wenn "Ja", weshalb?: Kind(er)/Haustier(e) Hobbies Andere, zum Beispiel:

Zwischen zwei Fragen Tagen nach einem Spätschichtblock

Ich gehe ins Bett um _____ Uhr. (Zeichnung 1)

Manche Menschen bleiben noch eine Weile wach, wenn sie im Bett liegen ! (Zeichnung 2)

Ich bin bereit einzuschlafen um _____ Uhr. (Zeichnung 3)

Um einzuschlafen brauche ich _____ Minuten. (Zeichnung 4)

Ich wache um _____ Uhr auf. (Zeichnung 5)

mit Wecker ohne Wecker

Ich stehe nach _____ Minuten auf. (Zeichnung 6)

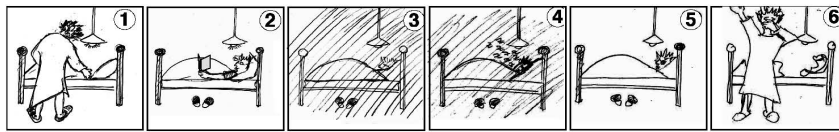
Normalerweise mache ich ein Nickerchen Ja Nein

Wenn ja, dann von _____ Uhr bis _____ Uhr

Es gibt bestimmte Gründe, weshalb Sie an freien Tagen nach einem Spätschichtblock KEINE Möglichkeit haben Ihre Schlafzeiten selber zu bestimmen:

Ja Nein

Wenn "Ja", weshalb?: Kind(er)/Haustier(e) Hobbies Andere, zum Beispiel:



Zwischen zwei Nachtschichten

Ich gehe ins Bett um _____ Uhr. (Zeichnung 1)

Manche Menschen bleiben noch eine Weile wach, wenn sie im Bett liegen ! (Zeichnung 2)

Ich bin bereit einzuschlafen um _____ Uhr. (Zeichnung 3)

Um einzuschlafen brauche ich _____ Minuten. (Zeichnung 4)

Ich wache um _____ Uhr auf. (Zeichnung 5)

mit Wecker ohne Wecker

Ich stehe nach _____ Minuten auf. (Zeichnung 6)

Normalerweise mache ich ein Nickerchen Ja Nein

Wenn ja, dann von _____ Uhr bis _____ Uhr

Es gibt bestimmte Gründe, weshalb Sie in der Nachtschicht KEINE Möglichkeit haben Ihre Schlafzeiten selber zu bestimmen:

Ja Nein

Wenn "Ja", weshalb?: Kind(er)/Haustier(e) Hobbies Andere, zum Beispiel:

Zwischen zwei freien Tagen nach einem Nachtschichtblock

Ich gehe ins Bett um _____ Uhr. (Zeichnung 1)

Manche Menschen bleiben noch eine Weile wach, wenn sie im Bett liegen ! (Zeichnung 2)

Ich bin bereit einzuschlafen um _____ Uhr. (Zeichnung 3)

Um einzuschlafen brauche ich _____ Minuten. (Zeichnung 4)

Ich wache um _____ Uhr auf. (Zeichnung 5)

mit Wecker ohne Wecker

Ich stehe nach _____ Minuten auf. (Zeichnung 6)

Normalerweise mache ich ein Nickerchen Ja Nein

Wenn ja, dann von _____ Uhr bis _____ Uhr

Es gibt bestimmte Gründe, weshalb Sie an freien Tagen nach einem Nachtschichtblock KEINE Möglichkeit haben Ihre Schlafzeiten selber zu bestimmen:

Ja Nein

Wenn "Ja", weshalb?: Kind(er)/Haustier(e) Hobbies Andere, zum Beispiel:

8.4 Hazardous und Precautionary (H und P) Sätze

H-Sätze (Hazard Statements) nach GHS

H225	Flüssigkeit und Dampf leicht entzündbar.
H301	Giftig bei Verschlucken.
H311	Giftig bei Hautkontakt.
H314	Verursacht schwere Verätzungen der Haut und schwere Augenschäden.
H317	Kann allergische Hautreaktionen verursachen.
H319	Verursacht schwere Augenreizung.
H331	Giftig bei Einatmen.
H336	Kann Schläfrigkeit und Benommenheit verursachen.
H400	Sehr giftig für Wasserorganismen.
H410	Sehr giftig für Wasserorganismen, mit langfristiger Wirkung.

P-Sätze (Precautionary Statements) nach GHS

P102	Darf nicht in die Hände von Kindern gelangen.
P210	Von Hitze, heißen Oberflächen, Funken, offenen Flammen und anderen Zündquellen fernhalten. Nicht rauchen.
P305+351+338	BEI KONTAKT MIT DEN AUGEN: Einige Minuten lang behutsam mit Wasser spülen. Eventuell vorhandene Kontaktlinsen nach Möglichkeit entfernen. Weiter spülen.
P337+313	Bei anhaltender Augenreizung: Ärztlichen Rat einholen/ ärztliche Hilfe hinzuziehen.
P301+310	BEI VERSCHLUCKEN: Sofort GIFTINFORMATIONSZENTRUM/Arzt anrufen.
P501	Inhalt/ Behälter einer anerkannten Abfallentsorgungsanlage zuführen

9 Lebenslauf

Name Anika Maren Laing
Geburtstag 02.04.1985
Geburtstort Holzminden
Staatsangehörigkeit Deutsch

Ausbildung

07.2013-11.2017 Promotion am Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf unter Prof. Böger
03.2013 Approbation als Apotheker
04.2008-10.2011 Studium der Pharmazie an der Ludwig-Maximilians-Universität, München
10.2005-09.2007 Studium der Fächer Chemie und Sport auf Gymnasiallehramt an der Philipps-Universität, Marburg
06.2005 Allgemeine Hochschulreife am Campe-Gymnasium, Holzminden

Berufserfahrung

Seit 02.2018 Angestellter Apotheker in der Burg-Apotheke, Polle
08.2013-11.2017 Projekt Management EuRhythDia Studie am Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf
08.2013-03.2017 Angestellter Apotheker in der Vita-Apotheke, Hamburg
10.2013-09.2015 Junior Project Manager bei der CTC North GmbH & Co. KG, Hamburg
08.2012-01.2013 Praktisches Jahr bei der Diapharm GmbH & Co. KG, Münster
12.2011-05.2012 Praktisches Jahr im Kaiser-Apotheken-Verbund, Berlin

10 Veröffentlichungen

Manuskripte sind in der Bearbeitung.

11 Danksagung

Prof. Dr. Rainer Böger danke ich für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis und die Übergabe des spannenden Promotionsthemas. Ich danke Ihnen für die wissenschaftliche und persönliche Betreuung meiner Promotion und für das Vertrauen, welches Sie in meine Person gelegt haben. Für das viele Wissen, welches Sie mir dank Ihres großen Erfahrungsschatzes vermittelt haben, bedanke ich mich ebenfalls.

Bei Prof. Dr. Elke Oetjen möchte ich mich für die umfängliche und verlässliche Betreuung meiner Arbeit bedanken. Darüber hinaus bedanke ich mich für die vielen positiven und inspirierenden Gespräche, für die hilf- und lehrreichen Ratschläge als auch für die kritische Auseinandersetzung mit dieser Arbeit.

Dr. Juliane Hannemann danke ich für die wissenschaftliche Betreuung, die hilfreichen Vorschläge beim Schreiben sowie für den stets positiven Blick auf die Dinge. Anna Steenpaß und Mariola Kastner danke ich für die Hilfeleistung im Labor und dafür. Bei Simone Bremer bedanke ich mich für die tolle Unterstützung in organisatorischen Belangen und dafür, dass Du immer ein offenes Ohr hattest.

Ein ganz besonderer Dank gilt Dr. Antonia Glatzel und Dr. in spe Kathrin Cordts. Euch beiden danke ich sehr für die wunderschöne gemeinsame Doktorandenzeit. Es war mir eine große Ehre mit Euch diese Zeit geteilt zu haben. Unsere gegenseitige Unterstützung und Freundschaft im und außerhalb des Labors werden unvergessen bleiben. Wir konnten uns immer aufeinander verlassen, was definitiv maßgeblich zu dem Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Darüber hinaus möchte ich mich bei der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Elke Oetjen, bei Prof. Dr. Edzard Schwedhelm als auch bei den ehemaligen Doktoranden des Institutes für Klinische Pharmakologie und Toxikologie Dr. Eileen Moritz, Dr. Felix Schönfeldt und Dr. Afshin Sobhi für die große Hilfsbereitschaft, für die verlässliche Motivation und für die positive Stimmung bedanken.

Ein weiterer Dank gilt dem CTC North GmbH & Co. KG für die Kooperation und Zusammenarbeit bei der Durchführung der klinischen Studie. Hervorheben möchte ich die Kollegen des Project Managements: Dr. Silke Schrum, Anne Meyer, Dr. Iris Alpers Dr. Cornelia Brendel, Laura Kaltenberg, Dr. Annegret Kathagen-Buhmann, Anke Heiermann und Celine Otten. Euch danke ich für tolle Unterstützung und uneingeschränkte Hilfsbereitschaft beim Project Management der Studie, für die

vielen aufbauenden und motivierenden Gespräche sowie für den Zusammenhalt und das Vertrauen. Darüber hinaus möchte ich den an der Durchführung der klinischen Studie beteiligten Medizindoktoranden im CTC North danken. Hierzu zählen Martin Schmidt, Ines Darmann, Max Chow, Laura Mol Kentin und Candy Herold. Euch wünsche ich für das Gelingen Eurer Doktorarbeit alles Gute.

Bei Dr. Almut Glinzer und Dr. Julian Haas bedanke ich mich für die Durchsicht meiner Arbeit sowie für die vielen produktiven Ratschläge bei der Gestaltung der Arbeit.

Meinen Freunden aus Nah und Fern danke ich für die Treue, Geduld und dafür, dass Ihr mich auf dem Weg der Promotion begleitet habt. Ich danke Euch für den Rückhalt den ich bei Euch gefunden habe, für den Zuspruch den Ihr mir gegeben haben und für die vielen schönen und aufbauenden Telefonate und Treffen.

Zu guter Letzt danke ich Meiner Familie. Meinen Eltern, Bärbel und Heinrich Laing, danke ich für die bedingungslose Unterstützung und Rückhalt zu jedem Zeitpunkt in meinem Leben. Ihr habt immer an mich geglaubt und mir positiv zugesprochen, auch wenn ich es nicht wahr haben wollte. Eure stete Gelassenheit, Vertrauen und Optimismus haben gewirkt. Ohne Euch wäre ich nicht dort, wo ich bin. Darüber hinaus danke ich meiner Schwester Imke dafür, dass Du immer für mich da bist. Dass Du auch in Hamburg lebst ist mein größtes Glück.

12 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die an der Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften der Universität Hamburg zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel:

**Beeinflusst Melatonin
den Glukosestoffwechsel und zirkadiane Rhythmen?**

–

Eine klinische Studie an 24 Nachtschichtarbeitern

im Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Rainer H. Böger und der Betreuung durch Frau Prof. Dr. Elke Oetjen für den Fachbereich Chemie ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ferner versichere ich, dass ich bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch diese oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt habe.

Hamburg, 31.05.2018

Anika Maren Laing

