

Zur circadianen Rhythmik von oxidativen DNA-/ RNA-Schäden,
8-Oxoguaninglycosylase 1 und Entzündungsmarkern sowie deren
Zusammenhang bei jüngeren und älteren Frauen

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Mathematisch-
Naturwissenschaftlichen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu
Kiel

Vorgelegt von

Per Arkenberg

Kiel, 22.05.2023

Erstgutachterin:	Prof. Dr. M. Dittmar
Zweitgutachter:	Prof. Dr. T. Roeder
Tag der mündlichen Prüfung:	25.07.2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	IX
Abbildungsverzeichnis	XIII
1 Einleitung	1
1.1 Chronobiologie	1
1.1.1 Circadiane Rhythmik	2
1.1.2 Körperkerntemperatur	7
1.1.3 Schlaf-Wach-Rhythmus	8
1.2 Entzündungsaltern	9
1.2.1 Tumornekrosefaktor- α (TNF- α)	10
1.2.2 C-reaktives Protein (CRP)	13
1.2.3 Cortisol	14
1.3 Oxidativer Stress	18
1.3.1 Oxidative DNA-/ RNA-Schäden	19
1.3.2 8-Oxoguaninglycosylase 1 (OGG1)	22
1.4 Vitamin D	25
2 Fragestellung	28
3 Probandinnen	30
3.1 Ein- und Ausschlusskriterien	30
3.2 Rekrutierung	32
4 Material	33
5 Methoden	35
5.1 Studiendesign und Durchführung	35
5.2 Fragebögen	38
5.2.1 Allgemeiner Fragebogen	38
5.2.2 Morningness-Eveningness-Questionnaire (D-MEQ) zur Bestimmung der Morgen-Abend-Präferenz	38
5.2.3 Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) zur Bestimmung der Schlafqualität	38
5.2.4 Epworth Sleepiness Scale (ESS) zur Bestimmung der Tagesschläfrigkeit	39

5.2.5	Stanford Sleepiness Scale (SSS) zur Bestimmung der Tagesschläfrigkeit	39
5.2.6	Fragebogen zur Schlafapnoe	39
5.2.7	Perceived Stress Scale (PSS) zur Erfassung des Stressempfindens	39
5.3	Anthropometrie und Bioimpedanzanalyse zur Bestimmung der Körperzusammensetzung	40
5.4	Aufzeichnung von Ruhe- und Aktivitätslevel mittels Aktigrafie und Schlaftagebuch	42
5.5	Messung der Körperkerntemperatur	43
5.6	Enzym-Immunoassays	44
5.6.1	Bestimmung der Konzentration von Cortisol	45
5.6.2	Bestimmung der Konzentration von TNF- α	46
5.6.3	Bestimmung der Konzentration von oxidativen DNA-/ RNA-Schäden	48
5.6.4	Bestimmung der Konzentration von OGG1	50
5.7	Bestimmung des Vitamin-D-Status	52
5.8	Bestimmung der CRP-Konzentration	53
5.9	Statistische Verfahren	54
6	Ergebnisse	56
6.1	Deskriptive Kennzeichen der Probandinnen	56
6.1.1	Allgemeine Schlafparameter	56
6.1.2	Morgen-Abend-Präferenz	59
6.1.3	Schlafbezogene Merkmale während des Untersuchungstages	60
6.1.4	Körperzusammensetzung und Energieumsatz	63
6.1.5	Ernährung und Lebensstil	67
6.1.6	Vitamin D und CRP	69
6.2	Vergleiche von Körperkerntemperatur, Cortisol, TNF- α , oxidativen DNA-/RNA-Schäden und OGG1 zwischen älteren und jüngeren Frauen	70
6.2.1	Körperkerntemperatur	70
6.2.2	Cortisol	72
6.2.3	TNF- α	74
6.2.4	Oxidative DNA-/ RNA Schäden	76
6.2.5	OGG1	78
6.2.6	Zusammenführende Vergleiche der Merkmale bei älteren und jüngeren Frauen	80

6.3	Circadiane Befunde bezüglich der Körperkerntemperatur, Cortisol, TNF- α , oxidativen DNA-/RNA-Schäden und OGG1 bei älteren und jüngeren Frauen	82
6.3.1	24-Stunden-Variation von Körperkerntemperatur, Cortisol, TNF- α , oxidativen DNA-/RNA-Schäden und OGG1 bei älteren und jüngeren Frauen	82
6.3.2	Körperkerntemperatur	83
6.3.3	Cortisol.....	84
6.3.4	TNF- α	86
6.3.5	Oxidative DNA-/ RNA-Schäden.....	87
6.3.6	OGG1	89
6.3.7	Zusammenführende circadiane Befunde der Merkmale bei älteren und jüngeren Frauen.....	91
6.4	Zusammenhänge zwischen Cortisol, TNF- α , oxidativen DNA-/RNA-Schäden und OGG1 bei älteren und jüngeren Frauen	92
6.4.1	Zusammenhang zwischen Cortisol und TNF- α	92
6.4.2	Zusammenhang zwischen ox. DNA-/ RNA-Schäden und OGG1	93
6.4.3	Zusammenhang zwischen ox. DNA-/ RNA-Schäden, Cortisol und TNF- α	96
6.4.4	Zusammenhang zwischen OGG1, Cortisol und TNF- α	102
7	Diskussion	109
7.1	Vergleiche von Körperkerntemperatur, Cortisol, TNF- α , oxidativen DNA-/RNA-Schäden und OGG1 zwischen älteren und jüngeren Frauen	109
7.1.1	Deskriptive Kennzeichen.....	109
7.1.2	Körperkerntemperatur	110
7.1.3	Cortisol.....	111
7.1.4	TNF- α	112
7.1.5	Oxidative DNA-/ RNA-Schäden.....	114
7.1.6	OGG1	116
7.1.7	Zusammenführende Beantwortung der 1. Fragestellung	117
7.2	Circadiane Befunde bezüglich der Körperkerntemperatur, Cortisol, TNF- α , oxidativen DNA-/RNA-Schäden und OGG1 bei älteren und jüngeren Frauen	118
7.2.1	Körperkerntemperatur	118
7.2.2	Cortisol.....	119
7.2.3	TNF- α	120
7.2.4	Oxidative DNA-/ RNA-Schäden.....	120
7.2.5	OGG1	121

7.2.6 Zusammenführende Beantwortung der 2. Fragestellung	122
7.3 Zusammenhänge zwischen Cortisol, TNF- α , oxidativen DNA-/RNA-Schäden, OGG1 und Vitamin D bei älteren und jüngeren Frauen	123
7.3.1 Vitamin D und einzelne Merkmale	123
7.3.2 Cortisol und TNF- α	124
7.3.3 Oxidative DNA-/ RNA Schäden und OGG1	126
7.3.4 Oxidative DNA-/ RNA Schäden, Cortisol und TNF- α	128
7.3.5 OGG1, Cortisol und TNF- α	130
7.3.6 Zusammenführende Beantwortung der 3. Fragestellung	132
7.4 Methodenkritik und Fehlerdiskussion	133
7.5 Ausblick	135
8 Zusammenfassung	137
9 Summary	139
10 Literaturverzeichnis	141
11 Anhang	182
A1: Allgemeiner Fragebogen (verkleinert)	182
A2: Fragebogen zur Bestimmung der Morgen-Abend-Präferenz (verkleinert)	185
A3: Pittsburgh Schlafqualitäts-Index zur Bestimmung der Schlafqualität (verkleinert)	190
A4: Epworth Schläfrigkeitsskala zur Bestimmung der Tagesschläfrigkeit (verkleinert)	194
A5: Stanford Schläfrigkeitsskala zur Bestimmung der Tagesschläfrigkeit (verkleinert)	195
A6: Apnoe-Fragebogen (verkleinert)	196
A7: Empfundener Stress-Skala zur Erfassung des subjektiven Stressempfindens (verkleinert)	197
A8: Schlaftagebuch der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (verkleinert)	198
A9: Test auf Normalverteilung - Schlafbezogene Parameter älterer Probandinnen	202
A10: Test auf Normalverteilung - Schlafbezogene Parameter jüngerer Probandinnen	203
A11: Test auf Normalverteilung - Anthropometrische Daten und Körperzusammensetzung älterer Probandinnen	199
A12: Test auf Normalverteilung - Anthropometrische Daten und Körperzusammensetzung jüngerer Probandinnen	200
A13: Test auf Normalverteilung - Lebensstil beider Altersgruppen	204
A14: Test auf Normalverteilung - CRP und Vitamin D beider Altersgruppen	204

A15: Test auf Normalverteilung - Körperkerntemperatur beider Altersgruppen	205
A16: Test auf Normalverteilung - Cortisol beider Altersgruppen	206
A17: Test auf Normalverteilung - TNF- α beider Altersgruppen	207
A18: Test auf Normalverteilung - Oxidative DNA-/ RNA-Schäden beider Altersgruppen.....	208
A19: Test auf Normalverteilung - OGG1 beider Altersgruppen	209
A20: Korrelationsanalysen - Vitamin D und einzelne Merkmale älterer Probandinnen	210
A21: Korrelationsanalysen - Vitamin D und einzelne Merkmale jüngerer Probandinnen	210
A22: Korrelationsanalysen - Cortisol und TNF- α älterer Probandinnen	210
A23: Korrelationsanalysen - Cortisol und TNF- α jüngerer Probandinnen	213
A24: Korrelationsanalysen - oxidative DNA-/ RNA-Schäden und OGG1 älterer Probandinnen.....	214
A25: Korrelationsanalysen - oxidative DNA-/ RNA-Schäden und OGG1 jüngerer Probandinnen.....	215
A26: Korrelationsanalysen - oxidative DNA-/ RNA-Schäden und Cortisol älterer Probandinnen.....	216
A27: Korrelationsanalysen - oxidative DNA-/ RNA-Schäden und Cortisol jüngerer Probandinnen.....	217
A28: Korrelationsanalysen - oxidative DNA-/ RNA-Schäden und TNF- α älterer Probandinnen.....	218
A29: Korrelationsanalysen - oxidative DNA-/ RNA-Schäden und TNF- α jüngerer Probandinnen.....	219
A30: Korrelationsanalysen - OGG1 und Cortisol älterer Probandinnen.....	220
A31: Korrelationsanalysen - OGG1 und Cortisol jüngerer Probandinnen.....	221
A32: Korrelationsanalysen - OGG1 und TNF- α älterer Probandinnen.....	222
A33: Korrelationsanalysen - OGG1 und TNF- α jüngerer Probandinnen.....	223
Danksagung.....	224
Eidesstattliche Erklärung	225

Abkürzungsverzeichnis

11 β -HSD	11 β -Hydroxy-Steroid-Dehydrogenase
AChE	Acetylcholinesterase
ACTH	adrenocorticotrophes Hormon
APE1	Apurin/Apyrimidin-Endonuklease 1
APP	Akute-Phase-Protein
AVA	arteriovenöse Anastomosen
AVP	Arginin-Vasopressin
B ₀	<i>maximum binding</i> , maximale Bindungskapazität
BCM	<i>body cell mass</i> , Körperzellmasse
BER	Basenexzisionsreparatur
bHLH	basic helix loop helix
Bmal1	brain and muscle ARNT-like protein 1
BMI	body mass index
CAR	Cortisol-Aufwach-Reaktion
CAU	Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
CBG	corticosteroidbindendes Globulin
CCG	<i>clock-controlled gene</i> , Uhren-kontrolliertes Gen
CD	Chronodisruption
CK1 ϵ/δ	Caseinkinasen 1 ϵ/δ
Clock	circadian locomotor output cycles kaput
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon
CRP	C-reaktives Protein
Cry	Cryptochrome
DBP	Albumin D-site binding Protein
DGSM	Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin
DNA-AP-Lyase	DNA-(Apurin/Apyrimidin-Stelle) Lyase
E-Ag	enzymmarkiertes Antigen
ECM	<i>extracellular mass</i> , Extrazellulärmasse
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
ESCEO	European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis
ESS	<i>Epworth Sleepiness Scale</i> , Epworth Schläfrigkeits-Skala

Fcy-Rezeptor IIA	fragment-crystallisable- γ Rezeptor IIA
FFM	fettfreie Masse
FM	Fettmasse
GR	Glucocorticoidrezeptor
HHNA	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse
HRP	<i>Horseradish Peroxidase</i> , Meerrettich-Peroxidase
ipRGC	intrinsische photosensitive retinale Ganglienzellen
IU	International Units
I κ B α	nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor, alpha
LBM	<i>lean body mass</i> , Magermasse
LPS	Lipopolysaccharide
MEQ	<i>Morningness-Eveningness-Questionnaire</i> , Fragebogen zur Bestimmung der Morgen-Abend-Präferenz
NF- κ B	nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
NSB	<i>non-specific binding</i> , unspezifische Bindungskapazität
PAR	Proline and Acidic amino acid-Rich
PAS	Period Arnt-Single-minded
PCh	Phosphocholin
Per	Period
POMC	Proopiomelanocortin
PSQI	<i>Pittsburgh Sleep Quality Index</i> , Pittsburgh Schlaf-Qualitäts-Fragebogen
PSS	<i>Perceived Stress Scale</i> , Skala für wahrgenommenen Stress
R	<i>Resistance</i> , Widerstand
RHT	retinohypothalamischer Trakt
ROR	retinoic acid-related orphan receptor
RORE	retinoic acid-related orphan receptor response element
ROS	<i>reactive oxygen species</i> , reaktive Sauerstoffspezies
SCN	Nucleus Suprachiasmaticus
SIRS	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
SOD	Superoxid-Dismutase
SSS	<i>Stanford Sleepiness Scale</i> , Stanford Schläfrigkeits-Skala
SWA	SenseWear-Armband
TA	<i>total activity</i> , totale enzymatische Aktivität

TMB	3,3',5,5'-Tetramethylbenzidin
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
TNFSF2	tumor necrosis factor ligand superfamily member 2
TTFL	Transkriptions-Translations-Rückkopplungsschleife
UV-B-Strahlung	Ultraviolett-B-Strahlung
VDR	Vitamin-D-Rezeptorelement
Xc	<i>Reactance</i> , Reaktanz

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Labormaterialien und Gerätschaften	33
Tabelle 2: Definitionen der bestimmten Körperkompartimente.....	40
Tabelle 3: Definitionen der Merkmale des SenseWear-Armbandes.....	43
Tabelle 4: Pipettierschema des ELISA zur Bestimmung der Cortisol-Konzentration.....	46
Tabelle 5: Pipettierschema des ELISA zur Bestimmung der TNF- α -Konzentration.....	47
Tabelle 6: Pipettierschema des ELISA zur Bestimmung der Konzentration von oxidativen DNA-/ RNA-Schäden.....	49
Tabelle 7: Pipettierschema des ELISA zur Bestimmung der OGG1-Konzentration.....	51
Tabelle 8: Interpretation der Vitamin-D-Konzentrationsbereiche.....	53
Tabelle 9: Schlafqualität, Zubettgezeit, Einschlafdauer, Aufstehzeit, Schlafdauer, Liegendauer und Schlafeffizienz von älteren und jüngeren Probandinnen im Vergleich	56
Tabelle 10: Vergleich von Anzahl der Nickerchen am Tag und deren Dauer, der Tagesschläfrigkeit (ESS) und der Gesamtpunktzahl des Apnoe-Fragebogens von älteren und jüngeren Probandinnen.....	57
Tabelle 11: Schlafbezogene Merkmale von älteren und jüngeren Probandinnen im Vergleich	58
Tabelle 12: Morgen-Abend-Präferenz von älteren und jüngeren Probandinnen im Vergleich	59
Tabelle 13: Schlafparameter am Untersuchungstag von älteren und jüngeren Probandinnen im Vergleich (1).....	60
Tabelle 14: Momentane Schläfrigkeit am Untersuchungstag von älteren und jüngeren Probandinnen im Vergleich	61
Tabelle 15: Schlafparameter am Untersuchungstag von älteren und jüngeren Probandinnen im Vergleich (2).....	63
Tabelle 16: Körperhöhe, Körpergewicht, BM, Taillenumfang, Bauchumfang, Hüftumfang sowie der Taille-Hüfte-Index von jüngeren und älteren Probandinnen im Vergleich	64
Tabelle 17: Körperfettmasse (in % und kg), Magermasse, Körperwasser, extrazelluläre und Körperzellmasse sowie deren Verhältnis und extrazelluläres und intrazelluläres Wasser sowie deren Verhältnis von älteren und jüngeren Probandinnen im Vergleich	65

Tabelle 18: Grundumsatz, Kalorienverbrauch am Tag sowie in der Nacht und der Schlafenergieverbrauch von älteren und jüngeren Probandinnen im Vergleich	66
Tabelle 19: Arbeitsdauer, Stress, Zeitraum im Freien, körperlicher Aktivitätsgrad und sportbezogene Parameter von älteren und jüngeren Probandinnen im Vergleich	67
Tabelle 20: Verzehr von Obst und Gemüse sowie von Kaffee/Schwarztee und Alkohol von älteren und jüngeren Probandinnen im Vergleich	68
Tabelle 21: Die CRP- und Vitamin-D-Konzentration von älteren und jüngeren Probandinnen im Vergleich	69
Tabelle 22: Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Körperkerntemperatur von jüngeren und älteren Probandinnen zu den jeweiligen Messzeitpunkten über einen Zeitraum von 24 Stunden inklusive der jeweiligen Mittelwertvergleiche	70
Tabelle 23: Die Mittelwerte und Standardabweichungen des Speichelcortisols von jüngeren und älteren Probandinnen zu den jeweiligen Messzeitpunkten über einen Zeitraum von 24 Stunden inklusive der jeweiligen Mittelwertvergleiche	72
Tabelle 24: Die Mittelwerte und Standardabweichungen der TNF- α -Konzentration von jüngeren und älteren Probandinnen zu den jeweiligen Messzeitpunkten über einen Zeitraum von 24 Stunden inklusive der jeweiligen Mittelwertvergleiche	74
Tabelle 25: Die Mittelwerte und Standardabweichungen der oxidativen DNA-/ RNA-Schäden von jüngeren und älteren Probandinnen zu den jeweiligen Messzeitpunkten über einen Zeitraum von 24 Stunden inklusive der jeweiligen Mittelwertvergleiche	76
Tabelle 26: Die Mittelwerte und Standardabweichungen von OGG1 von jüngeren und älteren Probandinnen zu den jeweiligen Messzeitpunkten über einen Zeitraum von 24 Stunden inklusive der jeweiligen Mittelwertvergleiche	78
Tabelle 27: Prozentuale Abweichung von Cortisol, TNF- α , oxidativen DNA-/RNA-Schäden und OGG1 vom Mittelwert des jeweiligen Merkmals bei älteren und jüngeren Probandinnen zu den Messzeitpunkten	80
Tabelle 28: 24-Stunden-Variation von Körperkerntemperatur, Cortisol, TNF- α , oxidativen DNA-/RNA-Schäden und OGG1 bei älteren und jüngeren Frauen	82

Tabelle 29: Circadiane Kenngrößen in Bezug auf die Körperkerntemperatur während des Untersuchungstages von älteren und jüngeren Probandinnen im Vergleich	83
Tabelle 30: Circadiane Kenngrößen in Bezug auf die Cortisol-Konzentration während des Untersuchungstages von älteren und jüngeren Probandinnen im Vergleich	85
Tabelle 31: Circadiane Kenngrößen in Bezug auf die TNF- α -Konzentration während des Untersuchungstages von älteren und jüngeren Probandinnen im Vergleich	86
Tabelle 32: Circadiane Kenngrößen in Bezug auf die oxidativen DNA-/ RNA-Schäden während des Untersuchungstages von älteren und jüngeren Probandinnen im Vergleich	87
Tabelle 33: Circadiane Kenngrößen in Bezug auf die OGG1-Konzentration während des Untersuchungstages von älteren und jüngeren Probandinnen im Vergleich	89
Tabelle 34: Circadiane Rhythmen verschiedener Merkmale bei älteren und jüngeren Probandinnen.....	91
Tabelle 35: Korrelationen zwischen der Cortisol- und der TNF- α -Konzentration zu unterschiedlichen Uhrzeiten und mit circadianen Kenngrößen bei den älteren Probandinnen	92
Tabelle 36: Korrelationen zwischen der Cortisol- und der TNF- α -Konzentration zu unterschiedlichen Uhrzeiten und mit circadianen Kenngrößen bei den jüngeren Probandinnen	93
Tabelle 37: Korrelationen zwischen der Konzentration von oxidativen DNA-/ RNA-Schäden und der OGG1-Konzentration zu unterschiedlichen Uhrzeiten und mit circadianen Kenngrößen bei den älteren Probandinnen	94
Tabelle 38: Korrelationen zwischen der Konzentration von oxidativen DNA-/ RNA-Schäden und der OGG1-Konzentration zu unterschiedlichen Uhrzeiten und mit circadianen Kenngrößen bei den jüngeren Probandinnen	95
Tabelle 39: Korrelationen zwischen der Konzentration von oxidativen DNA-/ RNA-Schäden und der Cortisol-Konzentration zu unterschiedlichen Uhrzeiten und mit circadianen Kenngrößen bei den älteren Probandinnen	97

Tabelle 40: Korrelationen zwischen der Konzentration von oxidativen DNA-/ RNA-Schäden und der Cortisol-Konzentration zu unterschiedlichen Uhrzeiten und mit circadianen Kenngrößen bei den jüngeren Probandinnen (1)	98
Tabelle 41: Korrelationen zwischen der Konzentration von oxidativen DNA-/ RNA-Schäden und der Cortisol-Konzentration zu unterschiedlichen Uhrzeiten und mit circadianen Kenngrößen bei den jüngeren Probandinnen (2)	98
Tabelle 42: Korrelationen zwischen der Konzentration von oxidativen DNA-/ RNA-Schäden und der TNF- α -Konzentration zu unterschiedlichen Uhrzeiten und mit circadianen Kenngrößen bei den älteren Probandinnen	100
Tabelle 43: Korrelationen zwischen der Konzentration von oxidativen DNA-/ RNA-Schäden und der TNF- α -Konzentration zu unterschiedlichen Uhrzeiten und mit circadianen Kenngrößen bei den jüngeren Probandinnen ...	101
Tabelle 44: Korrelationen zwischen der Cortisol- und der OGG1-Konzentration zu unterschiedlichen Uhrzeiten und mit circadianen Kenngrößen bei den älteren Probandinnen	102
Tabelle 45: Korrelationen zwischen der Cortisol- und der OGG1-Konzentration zu unterschiedlichen Uhrzeiten und mit circadianen Kenngrößen bei jüngeren Probandinnen (1)	103
Tabelle 46: Korrelationen zwischen der Cortisol- und der OGG1-Konzentration zu unterschiedlichen Uhrzeiten und mit circadianen Kenngrößen bei jüngeren Probandinnen (2)	104
Tabelle 47: Korrelationen zwischen der TNF- α - und der OGG1-Konzentration zu unterschiedlichen Uhrzeiten und mit circadianen Kenngrößen bei den älteren Probandinnen.....	106
Tabelle 48: Korrelationen zwischen der TNF- α - und der OGG1-Konzentration zu unterschiedlichen Uhrzeiten und mit circadianen Kenngrößen bei jüngeren Probandinnen (1)	107
Tabelle 49: Korrelationen zwischen der TNF- α - und der OGG1-Konzentration zu unterschiedlichen Uhrzeiten und mit circadianen Kenngrößen bei jüngeren Probandinnen (2)	108

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung der rhythmischen Funktion.....	3
Abbildung 2: Aufbau des circadianen Systems beim Menschen	4
Abbildung 3: Molekulare Grundlage des Nucleus Suprachiasmaticus	5
Abbildung 4: Ablauf eines Entzündungsprozesses	11
Abbildung 5: Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse.	15
Abbildung 6: Aufbau der Nebenniere und Querschnitt der Nebennierenrinde	16
Abbildung 7: Die Molekülstrukturen von Guanin, 8-Hydroxyguanin, 8-Hydroxyguanosin und 8-Hydroxy-2'-Desoxyguanosin	20
Abbildung 8: Die verschiedenen Konfigurationen von Guanin	21
Abbildung 9: Die Short-Patch Basenexzisionsreparatur.....	23
Abbildung 10: Der Mechanismus von OGG1 zur Erkennung von 8oxoG	24
Abbildung 11: Molekülstruktur und Syntheseweg von Vitamin D ₃	26
Abbildung 12: Studiendesign.....	36
Abbildung 13: Ablauf eines Sandwich-ELISA	44
Abbildung 14: Ablauf eines kompetitiven ELISA	45
Abbildung 15: Verdünnungsreihe der Standards für den ELISA zur Bestimmung der TNF- α -Konzentration	47
Abbildung 16: Verdünnungsreihe der Standards für den ELISA zur Bestimmung der Konzentration von oxidativen DNA-/ RNA-Schäden.....	48
Abbildung 17: Verdünnungsreihe der Standards für den ELISA zur Bestimmung der OGG1-Konzentration	50
Abbildung 18: Die Mittelwerte inklusive Standardabweichung der Momentanen Schläfrigkeit von jüngeren und älteren Probandinnen zu den jeweiligen Messzeitpunkten über einen Zeitraum von 24 Stunden.	62
Abbildung 19: Die Mittelwerte inklusive Standardabweichung der Körperkerntemperatur von jüngeren und älteren Probandinnen zu den jeweiligen Messzeitpunkten über einen Zeitraum von 24 Stunden	71
Abbildung 20: Die Mittelwerte inklusive Standardabweichung des Speichelcortisols von jüngeren und älteren Probandinnen zu den jeweiligen Messzeitpunkten über einen Zeitraum von 24 Stunden.....	73
Abbildung 21: Die Mittelwerte inklusive Standardabweichung von TNF- α von jüngeren und älteren Probandinnen zu den jeweiligen Messzeitpunkten über einen Zeitraum von 24 Stunden	75

Abbildung 22: Die Mittelwerte inklusive Standardabweichung der oxidativen DNA-/ RNA-Schäden von jüngeren und älteren Probandinnen zu den jeweiligen Messzeitpunkten über einen Zeitraum von 24 Stunden	77
Abbildung 23: Die Mittelwerte inklusive Standardabweichung von OGG1 von jüngeren und älteren Probandinnen zu den jeweiligen Messzeitpunkten über einen Zeitraum von 24 Stunden	79
Abbildung 24: Verlauf der Speichelkonzentration von Cortisol, TNF- α , OGG1 und oxidativen DNA-/ RNA-Schäden bei älteren und jüngeren Probandinnen über 24-Stunden im Vergleich	81
Abbildung 25: Die Mittelwerte der Körperkerntemperatur beider Altersgruppen angepasst an die Cosinus-Funktion	84
Abbildung 26: Die Mittelwerte des Speichel-Cortisols beider Altersgruppen angepasst an die Cosinus-Funktion	85
Abbildung 27: Die Mittelwerte der TNF- α -Konzentration beider Altersgruppen angepasst an die Cosinus-Funktion	86
Abbildung 28: Die Mittelwerte der oxidativen DNA-/ RNA-Schäden beider Altersgruppen angepasst an die Cosinus-Funktion	88
Abbildung 29: Die Mittelwerte der OGG1-Konzentration beider Altersgruppen angepasst an die Cosinus-Funktion	90
Abbildung 30: Korrelationen zwischen der Konzentration von oxidativen DNA-/ RNA-Schäden und der OGG1-Konzentration zu unterschiedlichen Uhrzeiten und mit circadianen Kenngrößen bei den älteren Probandinnen	94
Abbildung 31: Korrelationen zwischen der Konzentration von oxidativen DNA-/ RNA-Schäden und der OGG1-Konzentration zu unterschiedlichen Uhrzeiten und mit circadianen Kenngrößen bei den jüngeren Probandinnen	96
Abbildung 32: Korrelationen zwischen der Konzentration von oxidativen DNA-/ RNA-Schäden und der Cortisol-Konzentration zu unterschiedlichen Uhrzeiten und mit circadianen Kenngrößen bei den älteren Probandinnen	97
Abbildung 33: Korrelationen zwischen der Konzentration von oxidativen DNA-/ RNA-Schäden und der Cortisol-Konzentration zu unterschiedlichen Uhrzeiten und mit circadianen Kenngrößen bei den jüngeren Probandinnen	99
Abbildung 34: Korrelation zwischen der Konzentration von oxidativen DNA-/ RNA-Schäden um 12:00 Uhr und der TNF- α Amplitude bei den älteren Probandinnen	100

Abbildung 35: Korrelationen zwischen der OGG1- und Cortisol-Konzentration zu unterschiedlichen Uhrzeiten und mit circadianen Kenngrößen bei den älteren Probandinnen	103
Abbildung 36: Korrelationen zwischen der OGG1- und Cortisol-Konzentration zu unterschiedlichen Uhrzeiten und mit circadianen Kenngrößen bei den jüngeren Probandinnen (1)	105
Abbildung 37: Korrelationen zwischen der OGG1- und Cortisol-Konzentration zu unterschiedlichen Uhrzeiten und mit circadianen Kenngrößen bei den jüngeren Probandinnen (2)	105
Abbildung 38: Korrelation zwischen der OGG1-Konzentration um 04:00 Uhr und der TNF- α -Konzentration um 08:00 Uhr bei den älteren Probandinnen.....	106
Abbildung 39: Korrelationen zwischen der OGG1- und TNF- α -Konzentration zu unterschiedlichen Uhrzeiten und mit circadianen Kenngrößen bei den jüngeren Probandinnen (1)	107
Abbildung 40: Korrelationen zwischen der OGG1- und TNF- α -Konzentration zu unterschiedlichen Uhrzeiten und mit circadianen Kenngrößen bei den jüngeren Probandinnen (2)	108
Abbildung 41: Darstellung der möglichen Zusammenhänge der bestimmten Merkmale.....	132

1 Einleitung

1.1 Chronobiologie

Der Forschungsbereich der Chronobiologie befasst sich mit biologischen Rhythmen, die von einer inneren Uhr generiert werden. Biologische Prozesse unterliegen Rhythmen über Monate (circalunar), Jahre (circannual) und über die gesamte Lebenszeit (Müller et al. 2019), am ausgeprägtesten jedoch über den Tag (circadian) (Hastings et al. 2007). Der Fachbegriff *circadian* steht für ungefähr 24 Stunden andauernde Rhythmen (Wirz-Justice & Roenneberg, 2004). Das Zeitsystem wird als circadiane Uhr bezeichnet (Bollinger & Schibler, 2014). Nahezu alle Lebewesen sind aufgrund der Rotation der Erde um ihre eigene Achse einem 24-stündigen Tag-Nacht-Rhythmus und einem Temperaturrehythmus ausgesetzt. Beinahe alle Organismen weisen einen 24-Stunden-Rhythmus in ihrem Verhalten auf (Cuninkova & Brown, 2008). Ein Rhythmus ist durch die identische Wiederholung der zeitlichen Abfolge von Änderungen einer Variablen gegeben (Fleissner, 2001). Dieser Rhythmus erleichtert die Koordination biologischer Prozesse für eine ordnungsgemäße Interaktion und Synchronisation mit der externen Umgebung (Corbalán-Tutau et al. 2011). Die externe Umgebung umfasst zyklisch stattfindende Umweltereignisse, wie zum Beispiel den Hell-Dunkel-Wechsel und damit verbundene Temperaturschwankungen (Weinert, 2010).

Viele Organismen haben rhythmische Prozesse und ihre eigenen inneren (endogenen) Zeitsysteme und Rhythmen entwickelt, um sich diesem 24-Stunden-Rhythmus anzupassen. Um einen endogenen oder endogen generierten Rhythmus handelt es sich, wenn der Rhythmus mit etwa der gleichen zeitlichen Periode aufrechterhalten wird, auch wenn das Individuum von exogenen Zeitgebern isoliert ist (Refinetti & Menaker, 1992). Zeitgeber für die tierische 24-Stunden-Periodik sind alle mit der Erddrehung gekoppelten periodischen Umweltprozesse kontinuierlicher und diskontinuierlicher Art, die für ein Individuum reizwirksam sind (Aschoff, 1955b). Der wichtigste exogene Zeitgeber des Menschen ist der Hell-Dunkel-Wechsel. Je heller Licht ist, desto stärker wirkt es als Zeitgeber: Bei 100 Lux konnte eine Beeinflussung der circadianen Rhythmik registriert werden, maximale Effekte traten bei 1000 Lux auf (Duffy & Czeisler, 2009). Beim Menschen liegt die endogene circadiane Periodenlänge des Schlaf-Wach-Rhythmus im Mittel zwischen 23,7 und 24,3 Stunden (Partch et al. 2014).

Beim Menschen kann zwischen verschiedenen Chronotypen unterschieden werden: Je nach individueller Präferenz wird in Morgen-, Neutral, oder Abendtyp unterteilt (Horne & Östberg, 1976; Roenneberg, 2012).

Morgentypen haben ihre maximale körperliche und geistige Aktivität früher und sind am Abend gewöhnlich zeitiger müde, Abendtypen hingegen sind vormittags eher unproduktiv und dafür in den Abendstunden sehr aktiv. Morgentypen können zu späte Bettgehzeiten nicht kompensieren, indem sie morgens länger schlafen, Abendtypen hingegen schon (Horne & Östberg, 1976).

1.1.1 Circadiane Rhythmik

Die circadiane Rhythmik wurde als erstes durch die Beobachtung von tagesperiodischen Blattbewegungen beschrieben. Der französische Geophysiker *de Mairan* (1729) führte Versuche bezüglich der Blattbewegungen durch, mit dem Resultat einer Fortsetzung der Blattbewegung in dauerhafter Dunkelheit. Bereits im Jahr 1955 wurde in der Klinischen Wochenschrift ein Artikel des deutschen Mediziners Jürgen Aschoff veröffentlicht, laut dem auch die Körperkerntemperatur des Menschen einer circadianen Rhythmik unterliegt (Aschoff, 1955a). Ab den 1960er Jahren untersuchte Aschoff die circadiane Rhythmik im sogenannten „*Andechser Schlaf-Bunker*“, wobei Probanden über mehrere Wochen ohne Tageslicht, Uhren und Radio lebten, um das Verhalten ohne externe Zeitgeber zu untersuchen (Aschoff et al. 1967). Das Resultat von Aschoffs Experiment war ein Schlaf-Wach-Rhythmus mit einer mittleren Periodenlänge von 24,7 Stunden, allerdings mit ausgeprägten interindividuellen Unterschieden. Auch wenn externe Zeitgeber einen Einfluss auf die circadiane Rhythmik haben, die Abwesenheit jener Zeitgeber und der dennoch erhalten gebliebene Rhythmus ließen darauf schließen, dass die Rhythmik durch eine innere Uhr endogen erzeugt wird (Korf & Stehle, 2005).

Bei fast 10% aller Gene einer Zelle wurde bei der Expression eine circadiane Rhythmik beobachtet, bei Proteinen sind es 20 %, teilweise in wichtigen Stoffwechselwegen wie Zellatmung oder Kohlenhydratmetabolismus (Hastings et al. 2007). Auch im Auftreten von Krankheiten konnten tageszeitabhängige Variationen bezüglich der Symptome beobachtet werden. Nierenkoliken treten vorwiegend nachts und am Morgen auf (Manfredini et al. 2002), eine Gallenkolik am häufigsten gegen Mitternacht (Rigas et al. 1990). Die tageszeitliche Symptomatik von Immunkrankheiten wie rheumatoider Arthritis am frühen Morgen (Sierakowski & Cutolo, 2011) oder Asthma zur Nachtzeit (Sutherland, 2005) sind weitere Beispiele. Auch die Antikörperproduktion wird durch eine Rhythmik beeinflusst: Nach einmaliger Hepatitis A oder Influenza-Impfung konnte bei Männern, die am Morgen geimpft wurden, im Vergleich zu Männern, die abends geimpft wurden, nach einem Monat ein höherer Impftiter festgestellt werden (Philips et al. 2008).

Die circadiane Rhythmik und das Immunsystem sind eng miteinander verknüpft. Störungen des circadianen Systems bzw. eine Desynchronisation können negative Auswirkungen auf den Menschen haben (Marcheva et al. 2009). Resultat könnte ein erhöhtes Risiko sein, an Übergewicht oder Bluthochdruck zu erkranken (Chen et al. 2010). Zudem kann es durch eine sogenannte Chronodisruption (CD) z.B. zu einer gestörten Hormonausschüttung (Hastings et al. 2007), einem erhöhten Brust- und Darmkrebsrisiko (Arjona & Sarkar, 2008) sowie Herz-Kreislauf-Erkrankungen kommen (Kondratov, 2007).

Um circadiane Rhythmen zu beschreiben und zu analysieren, wird eine Cosinor-Analyse durchgeführt. Bei diesem Modell wird eine Cosinus-Kurve innerhalb eines Regressionsmodells an zeitversetzt aufgenommene Daten angepasst (Abbildung 1). In diesem Zusammenhang haben Refinetti et al. (2007) die wichtigsten Kenngrößen definiert: Der Mesor (*mean estimated statistic of rhythm*) ist der Mittelwert der Cosinusfunktion über 24 Stunden und gilt als zentraler Wert, um den sich die Schwingung bewegt. Der Peak ist der höchste, der Nadir der niedrigste Wert. Als Amplitude wird die Abweichung der Cosinusfunktion vom Mesor beschrieben, als Akrophase die zeitliche Lage des Maximums, bezogen auf einen Referenzpunkt (00:00 Uhr beim Menschen). Die Dauer eines vollen Zyklus wird als Periode bezeichnet und ist in diesem Fall 24 Stunden lang.

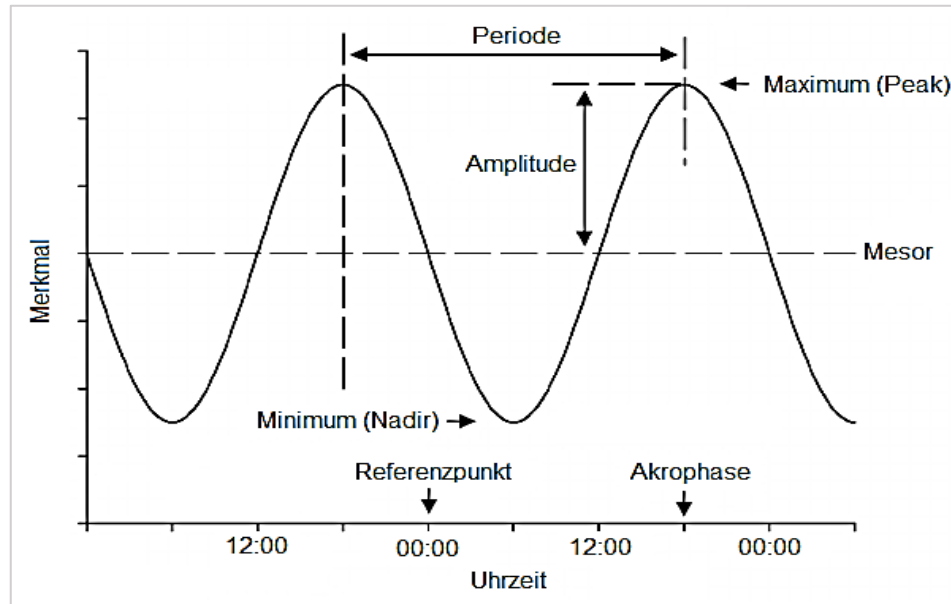


Abbildung 1: Darstellung der rhythmischen Funktion und der einzelnen Kenngrößen der circadianen Rhythmik. Modifiziert nach Refinetti et al. (2007).

Der zentrale circadiane Schrittmacher wird als *Nucleus Suprachiasmaticus* (SCN) bezeichnet und ist beim Menschen paarig im vorderen Hypothalamus des Gehirns lokalisiert (Hofmann & Swaab, 2006; Weaver, 1998) (Abbildung 2). Er ist über den retinohypothalamischen Trakt (RHT) eng mit der Netzhaut verbunden und steuert unter anderem mit Hilfe der erhaltenen Lichtinformation die tagesrhythmische Produktion von Melatonin, welches bei Dunkelheit produziert wird (Wirz-Justice & Roenneberg, 2004; Weinert, 2010).

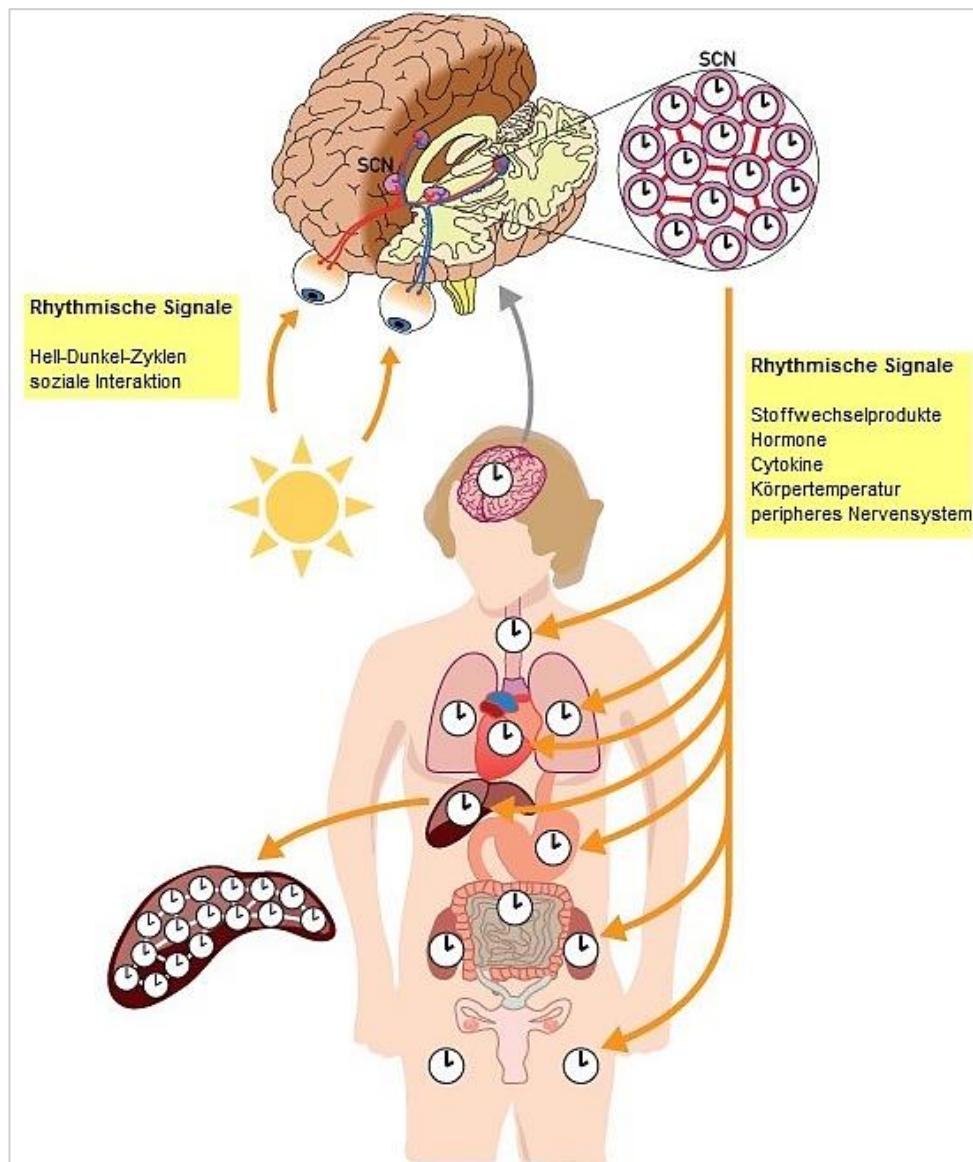


Abbildung 2: Aufbau des circadianen Systems beim Menschen: Der Nucleus Suprachiasmaticus (SCN) stellt die zentrale Uhr ('master clock') dar und erhält Lichtinformationen über den retinohypothalamischen Trakt, um sich mit dem 24-Stunden-Rhythmus zu synchronisieren. Der SCN koordiniert die sogenannten 'slave oscillators' in den anderen Hirnregionen und peripheren Organen. Modifiziert nach Bollinger & Schibler (2014).

Verantwortlich für die Weiterleitung der Informationen über die Helligkeit sind die intrinsischen photosensitiven retinalen Ganglienzellen (ipRGCs) (Berson et al. 2002). Unabhängig von Stäbchen und Zapfen kann durch ipRGCs Lichtinformation ausgewertet und an den SCN im Gehirn weitergeleitet werden. Die Ganglienzellen enthalten den Sehfärbstoff Melanopsin, dessen Gen ausschließlich in den genannten Zellen exprimiert wird. Wenn das Gen durch einen Gen-Knockout ausgeschaltet wird, kann keine Synchronisierung der inneren Uhr anhand von Lichtinformation mehr stattfinden, das Bildsehen bleibt allerdings erhalten. Das eigentliche Sehsystem und die Synchronisation der inneren Uhr sind demnach unabhängig voneinander (Müller et al. 2019). Die Synchronisation wird durch Hell-Dunkel-Wechsel im Tagesverlauf erreicht (Rusak & Zucker, 1979). Die molekulare Grundlage der circadianen Rhythmen bilden sogenannte Uhrengene und Uhrenproteine, welche die Expression vieler anderer Gene beeinflussen, die die 24-Stunden-Rhythmik regulieren (Nakamura et al. 2002) (Abbildung 3).

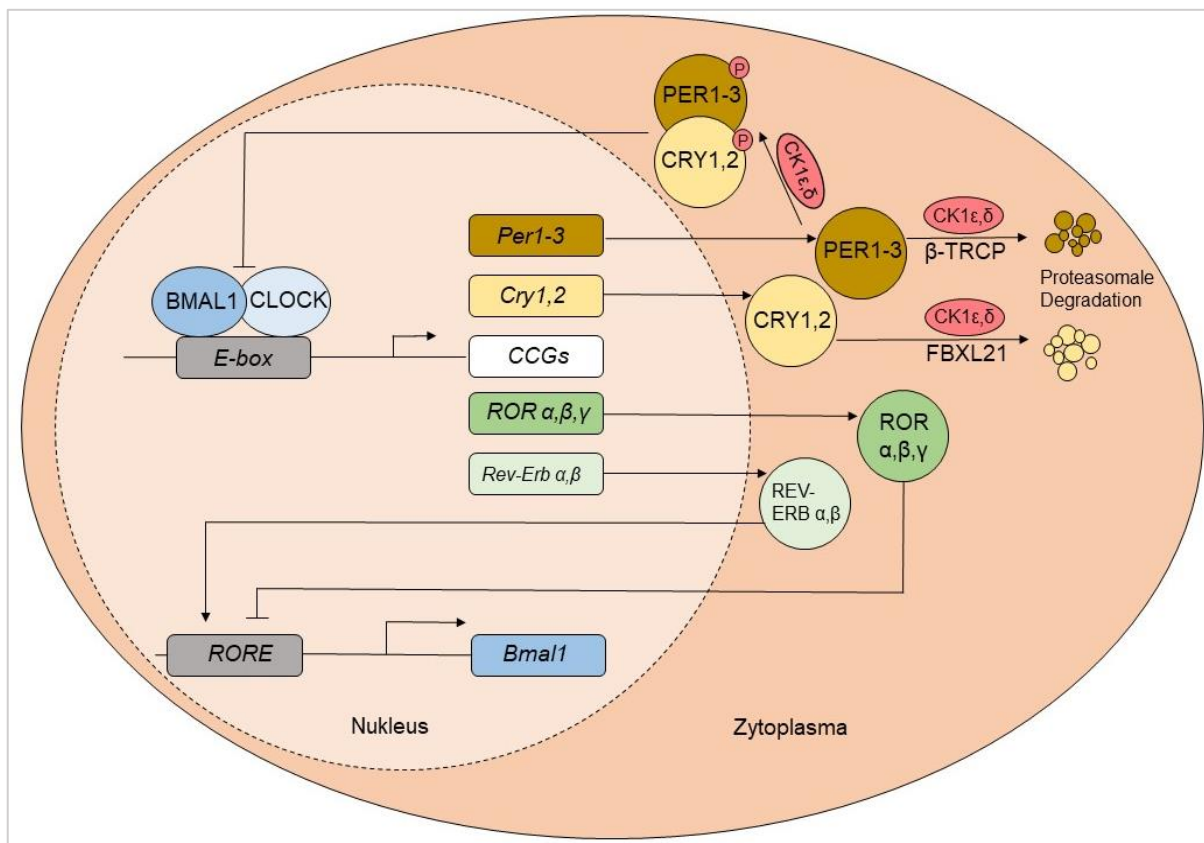


Abbildung 3: Molekulare Grundlage des Nucleus Suprachiasmaticus. BMAL1: Brain and muscle ARNT-like protein 1; CLOCK: Circadian locomotor output cycles kaput; Per: Period; Cry: Cryptochrome; CCG: Clock-controlled-gene; ROR: Retinoic acid-related orphan receptors; RORE: Retinoic acid-related orphan receptor response elements; CK1ε/δ: Caseinkinase 1ε/δ; P: Phosphorylierung. Modifiziert nach Arafa & Emara (2020).

Uhrengene sind hochkonserviert und konnten bereits bei einfachsten einzelligen Lebewesen nachgewiesen werden (Dunlap et al. 2004). Die Uhrengene *circadian locomotor output cycles kaput* (*clock*) und *brain and muscle ARNT-like protein 1* (*bmal1*) kodieren die aktivierenden bHLH (*basic helix loop helix*) – und PAS (*Period Arnt-Single-minded*) beinhaltenden Transkriptionsfaktoren *clock* und *bmal1* (Bunger et al. 2000). *Clock* wird konstant exprimiert, die Expression von *bmal1* ist rhythmisch (Dunlap et al. 2004; Korf & Stehle, 2005). Nach der Translation der mRNAs lagern sich jeweils ein CLOCK- und ein BMAL1-Proteinmolekül zu einem Heterodimer zusammen. Als Aktivator bindet ein CLOCK/BMAL1-Heterodimer an das E-Box-Element des jeweiligen Zielgens und induziert somit dessen Expression im Nukleus. Nach der Translokation ins Zytoplasma werden die Gene in Proteine translatiert. Im Wesentlichen entstehen dadurch zwei Kreisläufe, die durch unterschiedliche Gene und Proteine reguliert werden.

Der erste Kreislauf beinhaltet das Induzieren der Expression der Gene *period* (*per1/2/3*) und *cryptochrome* (*cry1/2*), indem CLOCK/BMAL1 an die E-Box in deren Promoterelement bindet (Korf & Stehle, 2005). CRY- und PER-Monomere bilden Heterodimere und werden von den Caseinkinasen 1 ϵ / δ (CK1 ϵ / δ) phosphoryliert. Anschließend werden die Heterodimere zurück in den Nukleus transloziert, wo sie CLOCK/BMAL1 in ihrer Funktion als Aktivator der Gen-Expression hemmen und damit einen negativen Rückkopplungseffekt ausüben (Ko & Takahashi, 2006). Kontrolliert wird die Transkriptions-Translations-Rückkopplungsschleife (TTFL) sowie die Bildung der PER/CRY-Heterodimere durch die Aktivität der Caseinkinasen 1 ϵ / δ (CK1 ϵ / δ). PER und CRY-Proteine würden nach Phosphorylierung durch proteasomale Degradation abgebaut werden (Kloss et al. 1998; Reppert & Weaver, 2002), die Zusammenlagerung der Monomere verhindert diesen Prozess (Okamura et al. 2002; Yagita et al. 2002).

Im zweiten Kreislauf aktiviert CLOCK/BMAL1 die Transkription der *orphan nuclear receptors rev-erb- α - β* und der *retinoic acid-related orphan receptors - α , - β und - γ (*ror $\alpha/\beta/\gamma$*). Die Gruppe von Transkriptionsfaktoren mit dem Namen *orphan nuclear receptors* sind Kernrezeptoren, für die noch kein Ligand gefunden wurde (Mangelsdorf et al. 1995). REV-ERB- α bindet an *retinoic acid-related orphan receptor response elements* (RORE) im *bmal1*-Promoter und hemmt über eine negative Feedback-Schleife die Transkription von *bmal1* (Preitner et al. 2002; Ko & Takahashi, 2006; Sulli et al. 2019). Es konnte gezeigt werden, dass die beiden RORE für die Rhythmusbildung in der *bmal1*-Expression von Bedeutung sind (Ueda et al. 2002). Während REV-ERB die Transkription hemmt, aktiviert ROR die Transkription von *bmal1* (Guillaumond et al. 2005).*

REV-ERB- α und ROR- α konkurrieren um die Bindungsstellen der RORE. Es wird durch beide also gleichzeitig eine positive sowie eine negative Regulation auf *bmal1* ausgeübt. Den molekularen Ausgang des circadianen Rhythmus im SCN bilden sogenannte Uhren-kontrollierte Gene (engl.: clock-controlled-genes; CCGs), die ebenfalls eine E-Box in ihrem Promoter besitzen und deren Transkription durch CLOCK/BMAL1 aktiviert wird. Insgesamt werden mehrere hunderte Gene in einem rhythmischen Muster exprimiert (Hastings et al. 2003). Für die circadiane Rhythmik ist der korrekte Ablauf der erwähnten molekularen Grundlagen essentiell.

1.1.2 Körperkerntemperatur

Um den optimalen Ablauf physiologischer Prozesse im menschlichen Organismus zu ermöglichen, variiert die Körperkerntemperatur (KKT) des Menschen um 37°C (Weinert, 2010). Thermisch gesehen kann der menschliche Körper in einen wärmeproduzierenden Kern und in eine wärmeverlust-regulierende Schale unterteilt werden (Kräuchi, 2002). Die Größe der Schale ist weitgehend abhängig von der Umgebungstemperatur der distalen Hautregionen, insbesondere Finger und Zehen, welche die wichtigsten Thermoeffektoren für Wärmeregulation sind. Sie haben eine ideale Oberflächenform (rund, kleiner Radius) für eine gute Wärmeübertragung an die Umwelt: Der Oberflächen-Volumen-Koeffizient steigt von proximaler zu distaler Hautstelle (Kräuchi & de Boer, 2011). Soll Körperwärme gespeichert werden, vergrößert sich die thermische Körperschale und die Wärmeproduktion übersteigt den Wärmeverlust. Soll hingegen Körperwärme abgegeben werden, wird die thermische Körperschale verkleinert und der Wärmeverlust übersteigt die Wärmeproduktion (Aschoff, 1983).

Die Thermogenese, also die Erzeugung von Wärme, kann sowohl obligatorisch als auch fakultativ sein. Die obligatorische Thermogenese bezieht sich auf Wärme, die in Verbindung mit Stoffwechselprozessen oder zu lebensnotwendigen Zwecken erzeugt wird. Dabei handelt es sich um kontinuierlich erzeugte Wärme. Sobald der Organismus trotz obligatorischer Wärmeerzeugung abkühlt, setzt zusätzlich die fakultative Thermogenese ein (Janský, 1995). Die Abnahme der Körperkerntemperatur ist ein Ergebnis von Wärmeverlust durch die distalen Bereiche der Extremitäten, verursacht durch eine Erhöhung der Hauttemperatur (van Someren, 2000; Heller, 2005). Die Hautdurchblutung wird dabei von arteriovenösen Anastomosen (AVA), also Verbindungen zwischen Arterien und Venen, reguliert (Rosenkranz & Pfeil, 2007).

Eine Erweiterung der Blutgefäße führt zu einer erhöhten Hautdurchblutung, einer Zunahme der Hauttemperatur und einer erhöhten Wärmeabgabe, wodurch die KKT sinkt. Bei einer Verengung der Blutgefäße erfolgt das Gegenteil und die KKT steigt an (Weinert, 2010).

Die Körperkerntemperatur unterliegt einer circadianen Rhythmik und erreicht unter Laborbedingungen am frühen Morgen (zwischen 04:00 - 05:00 Uhr) ihr Minimum; die distale Hauttemperatur mit einer leichten Zeitverzögerung ihr Maximum (zwischen 06:00 - 07:00 Uhr) (Kräuchi & Wirz-Justice, 1994; Heller, 2005). Der menschliche Organismus befindet sich nachts somit in einem Zustand des Wärmeverlusts (Weinert, 2010). Tatsächlich ist der tägliche Temperaturrehythmus zeitlich so abgestimmt, dass er mit bestimmten Phasen des Schlaf-Wach-Zyklus oder der Melatonin-Sekretion synchron verläuft (Corbalán-Tutau et al., 2011).

1.1.3 Schlaf-Wach-Rhythmus

Pape (2014) definiert den Schlaf als periodisch wiederkehrenden Ruhezustand, der durch eine reduzierte Antwortbereitschaft auf externe Stimuli und verminderte Interaktion mit der Umwelt gekennzeichnet ist. Die Veränderungen der KKT aufgrund von Wärmeabgabe und -zunahme durch die Haut haben einen großen Einfluss auf die Schlafregulation (Hasselberg et al. 2011).

Bereits 1982 entwickelte Borbély das Zwei-Prozess-Modell der Schlafregulation. Es besagt, dass die Schlafbereitschaft zu jeder Tageszeit als Differenz unabhängiger Prozesse berechnet werden kann. Zum einen aus dem circadianen Prozess C, welcher den optimalen Zeitraum des Schlafes vorgibt und mit der KKT sowie der Melatonin-Produktion zusammenhängt. Zum anderen dem homöostatischen Prozess S, der während des Schlafes exponentiell abfällt und während des Wachseins ansteigt. Dieser gibt auch den Schlafbedarf bzw. die Tiefschlafbereitschaft an (Willison et al. 2013). Prozess S steigt während des Wachseins an und fällt während des Schlafes ab. Bleibt der Mensch über einen längeren Zeitraum wach, baut sich auch der Schlafdruck kontinuierlich weiter auf. Die Differenz zwischen den beiden Kurven ist dann größer und die Zeit, um den Schlafdruck im Schlaf wieder abzubauen, dauert länger. Prozess C verläuft circadian, das Maximum der Schlafbereitschaft liegt am tiefsten Punkt (04:00 Uhr morgens). Wenn die Körperkerntemperatur sich über den Normalwert erhöht, steigt die Wahrscheinlichkeit der Schlafbeendigung und Wachheit (Hooper & Andrews, 2006). Der Schlafbeginn findet während der Abnahme der Körperkerntemperatur statt, das Schlafende setzt mit dem Anstieg der Körperkerntemperatur ein (Kräuchi, 2007).

1.2 Entzündungsaltern

Mit dem biologischen Alternsprozess des Menschen gehen Veränderungen des Organismus einher. Diese „treten in allen Mitgliedern einer Population auf, werden als systemimmanente Eigenschaft hervorgerufen, schreiten kontinuierlich voran und tragen zur Abnahme der Funktionsfähigkeit bei“ (Strehler, 1977). Zwei Kriterien definieren das Altern allgemein: Zum einen steigt die Todeswahrscheinlichkeit zu jedem Zeitpunkt mit dem Alter des Organismus, zum anderen treten bei allen Individuen im Laufe der Zeit aufgrund der limitierenden Prozesse charakteristische Veränderungen des Phänotyps auf (Johnson et al. 1999). Die Lebensspanne wird durch zwei gegensätzliche Prozesse bestimmt: Durch den Stoffwechsel werden unterschiedliche Schäden akkumuliert, was zum Altern führt. Die kompensierende Gegenreaktion begrenzt oder repariert diese Schäden und fördert so die Langlebigkeit (Johnson et al. 1999).

Für das Altern und dessen Gründe gibt es verschiedene Theorien. Nach Harman (1956) beruht das Altern auf einer Zunahme an freien Radikalen bei gleichzeitiger Abnahme an antioxidativen Mechanismen. Das Altern und damit verbundene degenerative Krankheiten werden im Wesentlichen auf die schädlichen Interaktionen der freien Radikale mit Zellbestandteilen zurückgeführt. Die freien Radikale entstehen größtenteils durch Reaktionen mit molekularem Sauerstoff, die in der Zelle durch die oxidativen Enzyme und im Bindegewebe durch Spuren von Metallen wie Eisen, Kobalt und Mangan entstehen (Harman, 1956).

Weitere Mechanismen, die das Alter definieren, sind neben oxidativem Stress auch mitochondriale Fehlfunktion, Telomer-Verkürzung und nichtenzymatische Glykierung (Simm et al. 2015). Blasco et al. (1995) und Boffoli et al. (1994) fanden zudem heraus, dass es eine Abnahme in der Funktion der mitochondrialen Elektronentransportkette im Alter gibt. Physiologische Prozesse verändern sich im Laufe des Lebens und eine altersbedingte Abnahme der Temperaturregulation, des Grundumsatzes, der Muskelmasse und Muskelkraft sowie ein Nachlassen der sensorischen Fähigkeiten sind die Folge (Deuschl & Reichmann, 2006). Veränderung ruft das Altern auch im Immunsystem hervor: B- und T-Lymphozyten erleiden einen Funktionsverlust und sorgen damit für ein erhöhtes Risiko für Infekte, Autoimmunprozesse und Tumore. Das Wachstum sowie die Vermehrung der Lymphozyten, die Bildung von Antikörpern und die Zytokin-Sekretion können bei Personen über 70 im Vergleich mit jungen Erwachsenen um das 4- bis 20-fache verringert sein.

Einen weiteren Mechanismus, der das Alter definiert, stellen Entzündungen dar (Simm et al. 2015). Entzündungsaltern ist eine aus dem englischen Sprachgebrauch stammende, als *'Inflammaging'* verwendete, Bezeichnung. Das Kofferwort besteht aus den Begriffen *'Inflammation'* (engl.: Entzündung) und *'aging'* (engl.: Altern). Es beschreibt eine niedriggradige, chronische, systemische Entzündung im Altern, ohne offenkundige Infektionen und ist ein großer Risikofaktor für die Mortalität und Morbidität von älteren Menschen (Francheschi et al. 2000).

Entzündungen können als akute, vorübergehende Immunreaktion, bspw. bei Gewebeverletzungen oder dem Eindringen eines Pathogens, vorteilhaft sein. Eine chronische Entzündung ist niedriggradig und anhaltend, was zu Reaktionen führt, die in Degeneration von Geweben resultiert (Francheschi & Campisi, 2014). Altersbedingte Veränderungen des Immunsystems (Immunoseneszenz) tragen zum Entzündungsaltern bei, ein Grund dafür könnte die gesteigerte Aktivierung der Koagulation sein (Francheschi & Campisi, 2014). Für den Prozess der Entzündung sind vor allem die Zytokine verantwortlich, die von aktivierten Makrophagen freigesetzt werden und dazu dienen, Zellen aus dem Blut zu infizierten Geweben zu locken (Murphy & Weaver, 2018). Makrophagen und antigenpräsentierende Zellen sind Teile des Immunsystems, die im Alter weniger häufig vorkommen (Gold & Hanemann, 2006). Neben den Lymphozyten gelten die Makrophagen als Hauptzellen, die in den Alterungsprozess und die Immunoseneszenz direkt involviert sind. Altern gilt in diesem Zusammenhang als Resultat von chronischem Stress der auf Makrophagen einwirkt. Es besteht eine direkte Verbindung zwischen dem Alter und der Aktivität von Makrophagen, hauptsächlich verantwortlich für chronische Entzündungsprozesse in älteren Menschen. In diesem Bezug wurde der Begriff *'Macrophaging'* als Kofferwort aus *'Macrophage'* (engl.: Makrophage) und *'aging'* (engl.: altern) gebildet (Francheschi et al. 2000).

1.2.1 Tumornekrosefaktor- α (TNF- α)

Das Immunsystem ist ein effektives und komplexes Abwehrsystem von Zellen und Molekülen mit spezialisierten Aufgaben in der Bekämpfung von Pathogenen (Delves & Roitt, 2000). Die erworbene Immunantwort dient zum einen der spezifischen Pathogenabwehr, zum anderen zur Etablierung eines immunologischen Gedächtnisses. Zum angeborenen Immunsystem gehören die Makrophagen, die zum einen eingedrungene Pathogene erkennen und durch Phagozytose unschädlich machen sollen. Zum anderen tragen sie zur Entstehung der eigentlichen Entzündung bei, indem proinflammatorische Zytokine und Chemokine ausgeschüttet werden. Zytokine werden in jeder Zelle des Organismus produziert, die Art und Quantität der Produktion kann jedoch je nach Zustand und Aktivierung der Zelle variieren.

Es gibt über 60 unterschiedliche Zytokine, deren Aufgabe es ist, eine Reaktion in einer Zielzelle auszulösen, um bestimmte Mechanismen zu verstärken. (Murphy & Weaver, 2018). Zytokine beeinflussen die Aktivierung verschiedener Gene, indem sie auf sich selbst (autokrin), auf benachbarte Zellen (parakrin) oder auf den gesamten Organismus (endokrin) wirken. So sorgen diese Botenstoffe für die Anregung zur Zellteilung, die teilweise Steuerung der Zelldifferenzierung, beeinflussen die Bindegewebshomöostase und tragen zur Infektabwehr sowie Wundheilung bei (Volk et al. 2005). Der Begriff Zytokine umfasst somit alle Proteine, die von Zellen sezerniert werden, um das Verhalten von nahe gelegenen Zellen zu beeinflussen, welche geeignete Rezeptoren besitzen.

Wenn Bakterien in den Organismus eindringen, regen sie Makrophagen an, Zytokine sowie Chemokine freizusetzen (Abbildung 4). Dies führt zur Erweiterung und erhöhter Durchlässigkeit der Blutgefäße. Dadurch wird der lokale Blutfluss verstärkt und Flüssigkeit sowie Blutproteine können in die Gewebe austreten. Die Zellen des Endothels, welche die Blutgefäße auskleiden, erzeugen als Reaktion auf eine Infektion selbst Zytokine. Diese veranlassen zirkulierende Leukozyten, sich an die Endothelzellen zu heften und so zum Infektionsherd zu wandern, indem sie von Chemokinen dorthin gelockt werden. Dadurch entstehen die typischen Entzündungssignale Rötung, Erwärmung und Schwellung. Das Einwandern von Zellen ins Gewebe und ihre Aktivität verursachen den Schmerz (Murphy & Weaver, 2018).

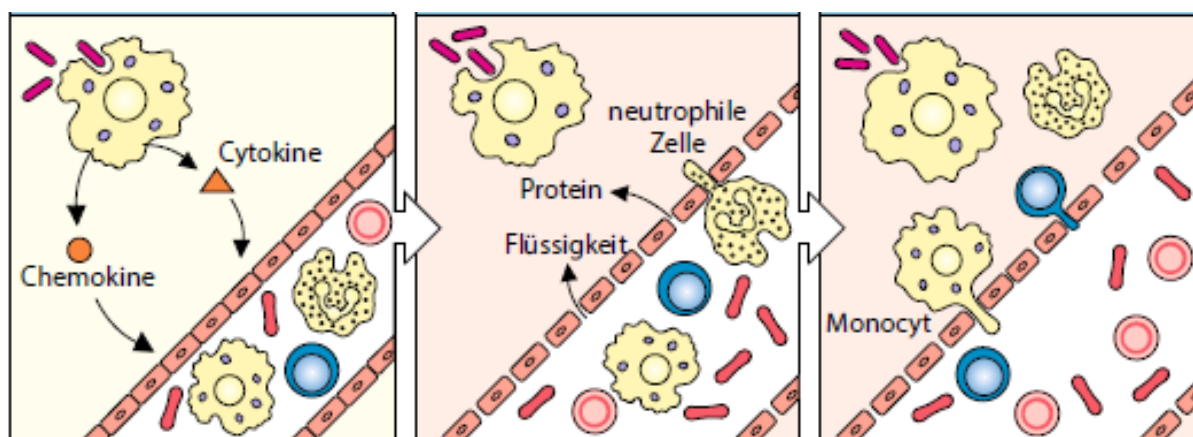


Abbildung 4: Ablauf eines Entzündungsprozesses: Die Makrophagen setzen Zytokine und Chemokine frei, welche für eine erweiterte Blutgefäße und eine erhöhte Durchlässigkeit selbiger verantwortlich sind. Flüssigkeit und Blutproteine können in das Gewebe austreten. Leukozyten wandern anschließend angeheftet an Endothelzellen zum Infektionsherd und bewirken die eigentliche Entzündung (Murphy & Weaver, 2018).

Im Jahr 1975 wurde erstmals ein Endotoxin-induziertes Glycoprotein identifiziert, welches im Mausmodell die Nekrose einiger Tumorarten auslösen konnte und daher den Namen Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) erhielt (Carswell et al. 1975). TNF- α ist auch als Kachektin oder *Tumor Necrosis Factor Ligand Superfamily Member 2* (TNFSF2) bekannt und ist der prototypische Ligand der TNF Superfamilie (Croft et al. 2012). Liganden der TNF-Superfamilie interagieren mit einem oder mehreren spezifischen Rezeptoren, die zusammen die entsprechende TNF-Rezeptor (TNFR)-Superfamilie bilden. Eine Vielzahl der Mitglieder der TNF/TNFR-Superfamilie wird von Immunzellen exprimiert, derzeit sind mehr als 40 zugehörige Stoffe identifiziert worden (Hehlhans & Pfeffer, 2005). Bei den Liganden der TNF-Superfamilie handelt es sich um Typ-II-Transmembranproteine, die als selbstassemblierende, nicht kovalent gebundene Trimere biologisch aktiv sind (Peschon et al. 1998). Bei den TNF-ähnlichen Rezeptoren handelt es sich um Typ-I-Transmembranproteine, die durch cysteinreiche Domänen (CRD) gekennzeichnet sind, ein Merkmal der TNFR-Superfamilie (Smith et al. 1994).

TNF- α selbst ist ein pleiotropisches Molekül das eine zentrale Rolle in Entzündungsprozessen, der Entwicklung des Immunsystems, der Apoptose und dem Fettmetabolismus spielt (Chen et al. 2009). TNF- α wird von einem breiten Spektrum an immun-, epithel-, endothel-, und Tumorzellen produziert, hauptsächlich von Monozyten und Makrophagen, aber auch von Neutrophilen, natürlichen Killerzellen und Eosinophilen (Zelová & Hosek, 2013). TNF- α wird intrazellulär zu einem nichtkovalent verknüpften Homotrimer aufgebaut, das auf der Zelloberfläche exprimiert wird (Tang et al. 1996).

Eine der bedeutendsten Rollen kommt TNF- α als zentralem Regulator des Immunsystems in der Abwehr bakterieller sowie parasitärer Infektionen zu. Das Zytokin ist eines der wichtigsten Entzündungsmediatoren und bedeutsam für die Auslösung der Entzündungsreaktionen des angeborenen Immunsystems. Dazu gehört unter anderem auch die Induktion der Zytokinproduktion (Clauss et al. 2001) oder der Chemokinproduktion (Roach et al. 2002), wodurch wiederum Immunzellen aktiviert werden. Eine exzessive Produktion kann aber auch schädlich für den Organismus sein. TNF- α vermittelt verschiedene Prozesse wie Zellproliferation, Differenzierung und Apoptose. TNF- α ist Teil der Akute-Phase-Reaktion, die Produktion wird vor allem durch Lipopolysaccharide (LPS) induziert (Zelová & Hosek, 2013). Mäuse ohne TNF- α -Rezeptor zeigten in einer Studie von Pfeffer et al. (1993) eine Resistenz gegenüber tödlichen Dosen von LPS. Eine weitere Studie mit Mäusen ohne *tnf- α* -Gene zeigte, dass die Wirtsabwehr gegen Krankheitserreger in Abwesenheit von TNF- α reduziert ist (Hauser et al. 1990).

Zudem gilt das Zytokin als wesentlicher Faktor bei Kachexie, einem Symptom welches auch häufig bei Tumorerkrankungen, chronischen Infektionen und Entzündungen auftritt und durch den Abbau der Speicherfettdepots und Muskulatur sowie dem schrittweisen Funktionsausfall der Organe gekennzeichnet ist (Cerami et al. 1985).

Die TNF- α -Konzentration ist in der Nacht am höchsten (Lange et al. 2010). Die Expression steigt demnach am Abend an, erreicht nachts ein Maximum und fällt zum Mittag auf ein Minimum ab. Petrovsky et al. (1998) und Hermann et al. (2006) konnten eine tageszeitliche Rhythmik der TNF- α -Konzentration feststellen. Eine Desynchronisation des circadianen Rhythmus sorgt für einen signifikanten Anstieg von TNF- α im Plasma (Wright Jr. et al. 2017). Bruunsgaard et al. (2000) konnten bei älteren Probandinnen eine signifikant höheren TNF- α -Konzentration registrieren als bei jüngeren Probandinnen. Zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr gibt es laut Myśliwska et al. (1999) einen 'Kipppunkt' in der Produktion von proinflammatorischen Zytokinen wie TNF- α und bei älteren erfolgt eine höhere Freisetzung als bei jüngeren Menschen.

Die Existenz von TNF- α bindenden Proteinen in einigen Viren legt eine Bedeutung von TNF- α bei der Immunabwehr von Viruserkrankungen nahe (Smith et al. 1990). TNF- α kann zudem in der Aktivitätsdiagnostik chronischer Entzündungen oder als Marker für das Systemische inflammatorische Response-Syndrom (SIRS) verwendet werden (Volk et al. 2005). Neben TNF- α gibt es weitere geeignete Entzündungsmarker, wie bspw. das C-reaktive Protein, dessen erhöhte Konzentration im Serum ein Indikator für eine akute oder chronische Entzündung, Autoimmun-Erkrankungen, Gewebnekrose und maligne Tumore sein kann (Whicher, 2005).

1.2.2 C-reaktives Protein (CRP)

Erstmals beschrieben wurde das C-reaktive-Protein (CRP) von Tillett & Francis (1930) am Rockefeller Institut in New York, USA. CRP gehört funktionell in die Gruppe der positiven Akute-Phase-Proteine (APP). Während einer Entzündung steigen oder fallen die Plasmaspiegel der APP um mindestens 25% (Morley & Kushner, 1982). Proteine mit ansteigenden Werten zählen zu den positiven APP, solche mit sinkenden zu den negativen APP. CRP wird hauptsächlich in den Hepatozyten als Reaktion auf erhöhte Zytokin-Spiegel induziert, insbesondere durch Interleukin-6 (Boras et al. 2014). Interleukin-6 ist der Hauptauslöser für die *crp*-Genexpression, in geringem Maße wirken auch Interleukin-1 (Szalai et al. 1998) und TNF- α (Zhang et al. 1996) als Auslöser.

Weitere Syntheseorte, die aber nicht wesentlich den Serumspiegel beeinflussen, sind die Nieren (Jabs et al. 2003) und das Pankreasgewebe (Fehsel et al. 1997). Das Protein gehört zur Gruppe der Pentraxine, calcium-bindende Proteine mit Immunabwehreigenschaften, die bei allen Vertebraten und den meisten Invertebraten vorkommen. Die biologische Funktion von CRP ist es, eine Vielzahl endogener und exogener Substanzen zu binden und dessen Entfernung aus dem Blut durch Opsonierung zu veranlassen (Volanakis, 1982; Whicher, 2005). CRP kann die Adhäsion und Phagozytose durch Makrophagen und Granulozyten erleichtern (Gabay & Kushner, 1999). Das Protein ist in der Lage, pathogene und beschädigte Zellen zu erkennen und deren Zelltod durch Aktivierung des Komplementsystems und bereitstellen von Phagozyten zu veranlassen. In Anwesenheit von Calcium bindet CRP bspw. an Phosphocholin (PCh), welches an Mikroorganismen gebunden ist, und löst dadurch die angeborene Immunantwort aus (Volanakis, 2001). Die phagozytierenden Leukozyten und Makrophagen binden anschließend über Fcγ-Rezeptor IIA (*fragment-crystallisable-γ Rezeptor IIA*) eine CRP-markierte Struktur und bauen die Zelle ab (Manolov et al. 2004).

Der Referenzbereich von CRP liegt bei gesunden Kindern und Erwachsenen zwischen 0,068 – 8,2 mg/l in Serum und Plasma (Marhaug & Dowton, 1994). Im Rahmen einer Infektion, eines Traumas oder Gewebeschadens kann der Serumspiegel von CRP innerhalb von 24-48 h um ein Vielfaches seines Normwertes ansteigen (Gabay & Kushner, 1999). Bereits ab einem CRP-Wert über 3 mg/l besteht ein erhöhtes Risiko für eine koronare Herzkrankheit (Kushner, 1990). Infektionen durch grampositive Bakterien bewirken einen Anstieg der CRP-Konzentration auf 50-100 mg/l, Infektionen die durch gramnegative Bakterien auf bis zu 500 mg/l. (Whicher et al. 1985). Der Grad der CRP-Erhöhung außerhalb des Referenzbereichs reflektiert die Masse des entzündeten Gewebes und das Ausmaß der Entzündung. Die Halbwertszeit im Plasma beträgt etwa 19 Stunden und ist in allen Krankheitsstadien konstant (Vigushin et al. 1993).

1.2.3 Cortisol

Das menschliche Hormonsystem wird unter anderem über die beiden Gehirnabschnitte des Hypothalamus und der Hypophyse reguliert. Die neurosekretorischen Zellen des Hypothalamus haben alle die gleiche Funktion, sie setzen Hormone frei. Über den Hypophysenstiel ist die Hypophyse mit dem Hypothalamus verbunden. Zusammen mit den Nebennieren, die auf den Nieren lokalisiert und wie alle Drüsen von einer Kapsel umgeben sind, bilden Hypothalamus und Hypophyse die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HHNA).

Veränderungen der HHNA-Funktion wurden bei einer Reihe von psychiatrischen Erkrankungen beobachtet. Die Aktivität der Achse ist demnach häufig bei schweren Depressionen, Zwangsstörungen und Panikzuständen erhöht, bei posttraumatischem Stress und saisonalen affektiven Störungen dagegen reduziert (Pariante et al. 2004). Die HHNA ist verantwortlich für die Synthese von Cortisol in der Nebennierenrinde, die über eine negative Rückkopplungsschleife von Cortisol selbst reguliert wird. Cortisol ist das dominierende Glucocorticoid des Menschen.

Die Cortisol-Konzentration steigt auch als Reaktion auf körperlichen oder emotionalen Stress und wird bspw. durch Schichtarbeit und Schlafentzug beeinflusst. Um Cortisol freizusetzen, werden zunächst im Nucleus paraventricularis des Hypothalamus die beiden Neurohormone Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) und Arginin-Vasopressin (AVP) freigesetzt (*Abbildung 5*). CRH und AVP werden vom Hypothalamus in den Hypophysenvorderlappen transportiert, wo sie an spezifische Rezeptoren binden. Aus dem Prohormon Proopiomelanocortin (POMC) kann anschließend die Freisetzung des adrenocorticotrophen Hormons (ACTH; auch Corticotropin genannt) erfolgen.

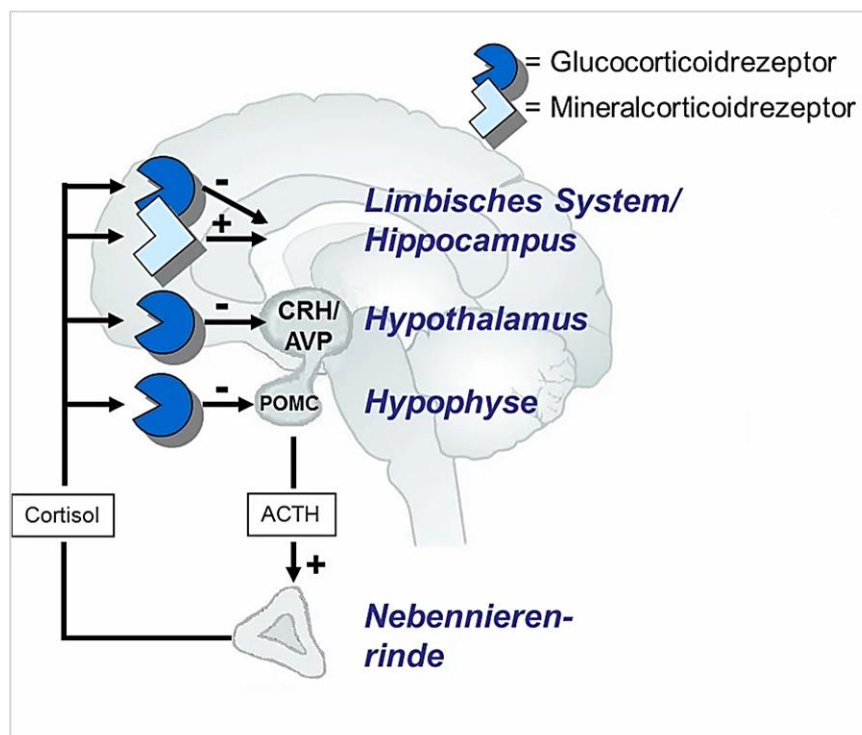


Abbildung 5: Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse. CRH = Corticotropin-Releasing-Hormon; AVP = Arginin-Vasopressin; POMC = Proopiomelanocortin; ACTH = adrenocorticotrophes Hormon (Bosch & Wetter, 2012).

ACTH wiederum bindet an Typ 2 Melanocortin-Rezeptoren in der Nebennierenrinde (Cortex) und initiiert damit die Synthese von Cortisol (Bosch & Wetter, 2012). Der Cortex ist in drei Schichten unterteilt (*Abbildung 6*). In der mittleren *Zona fasciculata*, wird aus Cholesterin Cortisol synthetisiert (Kleine & Rossmanith, 2018).

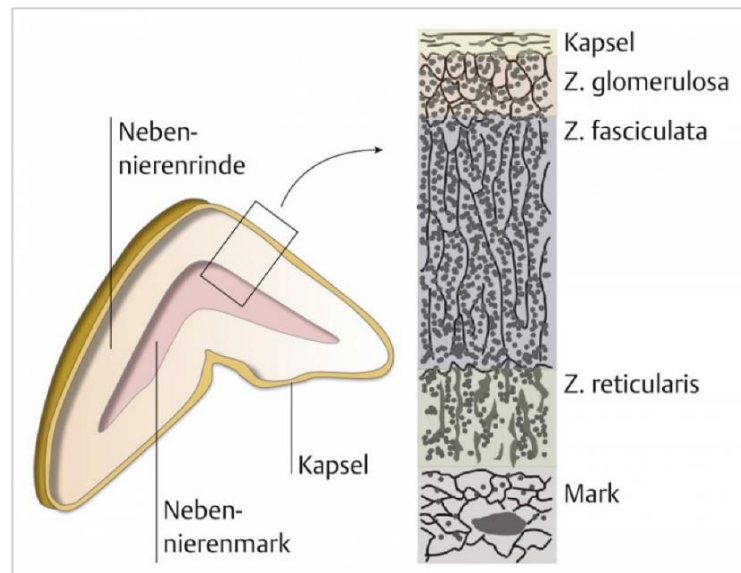


Abbildung 6: Aufbau der Nebenniere und Querschnitt der Nebennierenrinde. Die Bildung von Cortisol erfolgt in der Zona fasciculata aus Cholesterin (Spinas & Fischli, 2011).

Die Produktion von Cortisol ist somit eine Reaktion auf die Stimulation durch ACTH (DeGroot & Jameson, 2005). Die HHNA wird über eine negative Rückkopplungsschleife reguliert, wodurch die Freisetzung von CRH/AVP und ACTH durch die Glucocorticoide selbst unterdrückt werden kann. Mittels Diffusion gelangt Cortisol aus der Zelle und wird durch das corticosteroidbindende Globulin (CBG; auch Transcortin genannt) gebunden. 90 % des Cortisols im Blut zirkuliert gebunden an CBG. 5% ist an Bindungsproteine wie Albumin gebunden und nur weitere 5% sind ungebunden und damit biologisch aktiv (Lewis et al. 2005; Buckingham, 2006).

Glucocorticoide üben ihre Wirkung vor allem über intrazelluläre Rezeptoren aus und regulieren die Transkription von Zielgenen (de Kloet et al. 1998). Als Rezeptor dient der Glucocorticoidrezeptor (GR) im Zytosol reaktiver Zellen, vorrangig in der Leber, im Fettgewebe, in der Lunge und im zentralen Nervensystem (ZNS) (Kleine & Rossmanith, 2018). Die inaktive Form des Cortisols ist Cortison, es bindet nicht an Rezeptoren. In der Leber wird Cortison durch die Reduktase 11 β -Hydroxy-Steroid-Dehydrogenase (11 β -HSD) in die aktive, rezeptorbindende Form Cortisol umgewandelt. Cortisol wiederum wird durch die Dehydrogenase 11 β -HSD Typ 2 zu Cortison umgewandelt und damit inaktiviert (Buckingham, 2006).

Cortisol wirkt auf den Energiestoffwechsel, indem es für die Erhöhung der Glucose-Konzentration im Blut und somit für die Energiebereitstellung zuständig ist. So kann die Stimulierung der zellulären Glucoseproduktion (Gluconeogenese) in der Leber erfolgen. Zudem wird in der Pankreas die Glucagon-Sekretion stimuliert sowie die Insulin-Sekretion gehemmt. Cortisol sorgt außerdem für die zelluläre Fettmobilisierung (Lipolyse) in den Adipozyten. Lipide werden unter Kontrolle von Cortisol abgebaut und die Menge der Lipidproteine des Blutes wird gesteigert, um einen beschleunigten Lipidtransport zu ermöglichen. So wirkt Cortisol bei erhöhtem Stress dem Wirkmechanismus von Adrenalin entgegen, welches für eine zunehmende Entleerung der Glykogenspeicher verantwortlich ist.

Bei hoher Cortisol-Konzentration wird die Proteinbiosynthese gehemmt, was sich immunsuppressiv, entzündungshemmend und knochenabbauend auf den Organismus auswirkt (Koolman & Röhm, 2009). Des Weiteren kann Cortisol in der Immunregulation, der Kognition sowie dem Verhalten (DeGroot & Jameson, 2005; Johnson & Renn, 2006), bei entzündlichen Autoimmunerkrankungen (Jeffries, 1991) und Depressionen (de Kloet, 2003) eine Rolle spielen. T-Lymphozyten werden durch Cortisol in den Zelltod getrieben, wodurch eine akute Entzündung unterdrückt wird. Jedoch bleibt in diesem Fall die Entzündungsursache vorhanden (Kleine & Rossmann, 2018). Durch eine Hypersekretion von Cortisol oder eine längere Verabreichung von Cortisol-haltigen Medikamenten können die genannten Effekte von Cortisol so verstärkt werden, dass unerwünschte Nebenwirkungen bis hin zu Krankheiten auftreten. Dazu gehören eine erhöhte Fetteinlagerung, Muskelschwäche, Hyperglykämie und Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Salz- und Wassereinlagerungen, oder Immunschwäche (Buckingham, 2006).

Cortisol wird in einem circadianen Rhythmus freigesetzt: Pincus (1943) beschrieb als erster einen definierten Tagesrhythmus im Plasma-Cortisol. Die Sekretion steigt zwischen 02:00 - 04:00 Uhr morgens an und erreicht 30 – 45 Minuten nach dem Aufwachen seinen Höhepunkt, was auch als Cortisol-Aufwach-Reaktion (CAR) bezeichnet wird. Durch die CAR steigt die Cortisol-Konzentration in kürzester Zeit nach dem Aufwachen um 50-60% an, fällt anschließend in den nächsten Stunden kontinuierlich ab und hat sein Minimum gegen Mitternacht (Kirschbaum & Hellhammer, 1989; Lupien et al. 1996; Pruessner et al. 1997; Purnell et al. 2004; Kalleinen et al. 2008).

Auch Manzella et al. (2015) konnten einen signifikanten circadianen Rhythmus in der Cortisol-Konzentration im Blutplasma nachweisen. Demnach liegt das Maximum bei 08:00 Uhr morgens, anschließend sinkt die Konzentration kontinuierlich bis zum Minimum um 20:00 Uhr abends ab. Anschließend folgt ein erneuter Anstieg der Cortisol-Konzentration bis zum erneuten Maximum um 08:00 Uhr morgens. Bei Säuglingen lässt sich ein ähnlicher circadianer Rhythmus ab einem Alter von 2 Monaten beobachten (Weerth et al. 2003). Laut van Cauter et al. (1998) bleibt der circadiane Rhythmus des Cortisols auch im Alter erhalten.

In der Fachliteratur gibt es unterschiedliche Resultate bzgl. eines Vergleichs der Cortisolsekretion bei jungen und alten Probanden. Born et al. (1995) fanden keinen Unterschied zwischen älteren und jüngeren Probanden. Bei Gotthardt et al. (1995) wurde bei älteren Probandinnen eine höhere Cortisolsekretion als Reaktion auf eine Stresssituation registriert als bei jüngeren. Lupien et al. (1994) konnten eine verringerte Cortisolsekretion bei älteren Probanden im Vergleich mit jüngeren registrieren. Auch bei der Studie von Lederbogen et al. (2010) hatten ältere Frauen einen niedrigeren Cortisol-Spiegel als junge Frauen. Heaney et al. (2010) und Olbrich & Dittmar (2012) konnten ein signifikant niedrigeres morgendliches Cortisol-Level bei älteren Frauen im Vergleich zu jungen Frauen nachweisen.

1.3 Oxidativer Stress

Oxidativer Stress ist das Ungleichgewicht zwischen der Entstehung und dem unschädlich machen freier Radikale (Sies, 1991; Thomas, 2005). Ein freies Radikal ist ein Atom oder ein (Rest-)Molekül, welches ein ungepaartes Atom auf der äußeren Elektronenschale besitzt (Knight, 1999). Dies können Wasserstoffatome, Metallionen oder Sauerstoffmoleküle in verschiedenen Zuständen sein. Sie schädigen Proteine, Lipide sowie die DNA und induzieren dort die Apoptose, den programmierten Zelltod (Duracková, 2010). Besteht ein Überschuss an freien Radikalen im Organismus, können negative Auswirkungen auf Alternsprozesse, in der Entwicklung von Atherosklerose, bei neurodegenerativen Erkrankungen, bei Leber-, Nieren- und Lungenerkrankungen und der Entstehung von Krebserkrankungen die Folge sein (Thomas, 2005).

Bei ladungsverändernden Effekten (Induktion) von DNA-Basenmodifikationen kommen den reaktiven Sauerstoffspezies (ROS, engl. *reactive oxygen species*) eine besondere Bedeutung zu (Lindahl, 1993). Unter dem Begriff ROS werden verschiedene, Sauerstoff enthaltende, reaktive Moleküle zusammengefasst, welche durch endogene oder exogene Einwirkungen entstehen.

Endogen entstehen sie bspw. bei der Immunabwehr oder als Nebenprodukt der mitochondrialen Atmungskette (Jablonska-Trypuc et al. 2017), bei der mit über 90 % der Großteil der zellulären ROS entsteht. Als Nebenprodukt der oxidativen Phosphorylierung werden ROS an der inneren Mitochondrienmembran bei der Energiegewinnung gebildet (Turrens, 2003). Exogen entstehen ROS durch UV-Strahlung (Ray et al. 2012), Umweltgifte (z.B. Pestizide) oder Rauchen (Jablonska-Trypuc et al. 2017). Die entstandenen Stoffe können zu Oxidation, Hydrolyse oder Methylierung der DNA-Basen oder des DNA-Rückgrats führen und stellen deshalb eine Gefahr für die Integrität des humanen Genoms dar (Lindahl, 1993). Obwohl ROS eine geringe Halbwertszeit besitzen, sind sie an der Entstehung zahlreicher Entzündungskrankheiten, der Karzinogenese (Trachootham et al. 2009) und Alternsprozessen (Colavitti & Finkel, 2005) beteiligt. Sie dienen aber auch als wichtige Signalmoleküle und sind in der Steuerung zahlreicher biologischer Prozesse sowie der Regulierung von Zellaktivität involviert (Ray et al. 2012; Cheeseman & Slater, 1993).

Die bedeutendsten ROS sind Wasserstoffperoxide (H_2O_2), Singulett-Sauerstoff (O_2), Superoxidanion-Radikale (O_2^-) und Hydroxyl-Radikale ($\text{HO}\cdot$) (Sies, 1993). Freie Radikale entstehen in allen Körperzellen, um diese unschädlich zu machen, gibt es antioxidative Substanzen wie die Superoxid-Dismutase (SOD), metallbindende Proteine wie Hämoglobin und Transferrin oder sogenannte Radikalfänger wie Carotinoide oder die Vitamine A, C und E (Thomas, 2005).

1.3.1 Oxidative DNA-/ RNA-Schäden

DNA- und RNA-Basen sind, wie bereits erwähnt, anfällig gegenüber einer Oxidation durch ROS. Die Prozesse der oxidativen DNA-/ RNA-Schäden sind durch zelluläre Reparaturmechanismen reversibel, sind diese Mechanismen jedoch bspw. geschädigt, können DNA-Stränge in der nachfolgenden Replikation auch fehlerhaft kopiert werden. Der Fehler könnte damit irreversibel in die DNA-Sequenz integriert werden, was vor allem im Bereich von Schlüsselgenen problematisch sein kann und zur Transformation einer gesunden in eine maligne Zelle führen könnte. Basenmodifikationen sind die mit am häufigsten auftretenden endogenen DNA-Schäden (Lindahl, 1993).

Von den DNA-Basen bzw. deren entsprechenden Nukleosiden ist die Purinbase Guanin auf Grund ihres niedrigen Ionisierungspotenzials die instabilste und damit der Hauptangriffspunkt für Sauerstoffradikale (Seidel et al. 1996). Für Guanin konnten bisher über 20 verschiedene Oxidationsprodukte nachgewiesen werden (Neeley & Essigmann, 2006).

In der vorliegenden Arbeit wurden die oxidierten Guanin-Produkte 8-hydroxy-2'-deoxyguanosin (8-OHdG), welches in der DNA vorkommt, 8-hydroxyguanosin (8-OHG), welches in der RNA vorkommt und 8-oxoguanin (8-oxoG), welches in der DNA und RNA vorkommt, bestimmt (Abbildung 7). 8-oxoG wird in der Fachliteratur auch als 7,8-dihydro-8-oxoguanin oder dessen Tautomer 8-Hydroxyguanin (8-OHG) bezeichnet (Wells, et al., 2010). Zur Vereinfachung werden die genannten oxidierten Guanin-Produkte im Folgenden als *oxidierte DNA-/ RNA-Schäden* zusammengefasst bezeichnet.

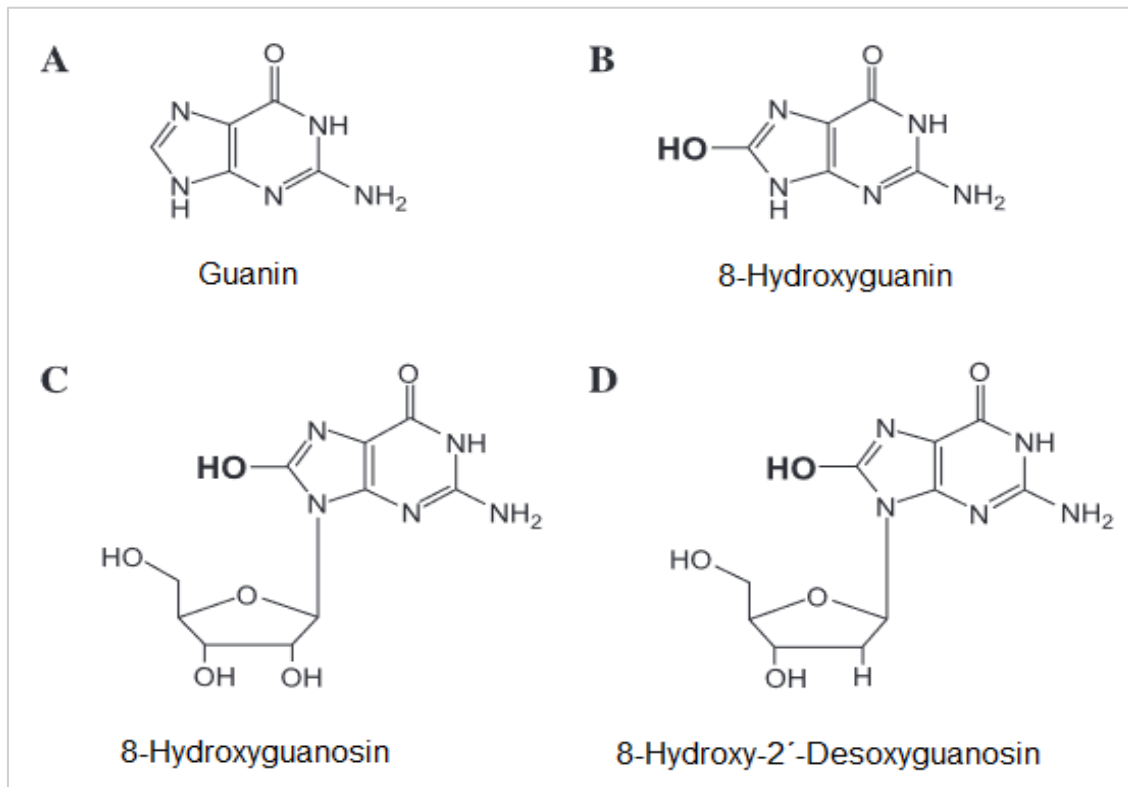


Abbildung 7: Die Molekülstrukturen von (A) Guanin, (B) 8-Hydroxyguanin, (C) 8-Hydroxyguanosin und (D) 8-Hydroxy-2'-Desoxyguanosin (Wu et al. 2004).

Die am häufigsten auftretende oxidative Purinmodifikation ist 8-oxoG, das sehr effizient erkannt und aus der DNA entfernt werden kann (Lindahl, 1993). 8-oxoG entsteht durch die ROS-vermittelte Oxidation von Guanin am 8. Kohlenstoffatom (Kanvah et al. 2010). Bei der Oxidation von Guanin zu 8-oxoG wird nicht nur eine oxo-Gruppe (Sauerstoffatom, das über eine Doppelbindung mit einem Kohlenstoffatom Verbindung steht) an der C8 Position, sondern gleichzeitig auch ein H-Atom an Position N7 eingefügt.

Durch diese Veränderung kann 8-oxoG nicht mehr nur die reguläre Basenpaarung mit Cytosin eingehen, sondern auch das Basenpaarungspotenzial von Thymin imitieren (Valavanidis et al. 2009) (*Abbildung 8*). Dadurch ist eine sogenannte Hoogsten-Basenpaarung von Guanin mit Adenin möglich (Shibutani et al. 1991). Da sich 8-OxoG fälschlicherweise mit Adenin paart, wird die Basensequenz der Nukleinsäurenkette in der Folge irreversibel verändert. Durch diesen Vorgang der Guanin-Thymin-Transversion (G•T-Transversion) kann es zum Funktionsverlust des Gens und infolge dessen zur malignen Entartung der Zelle kommen (Shibutani et al. 1991).

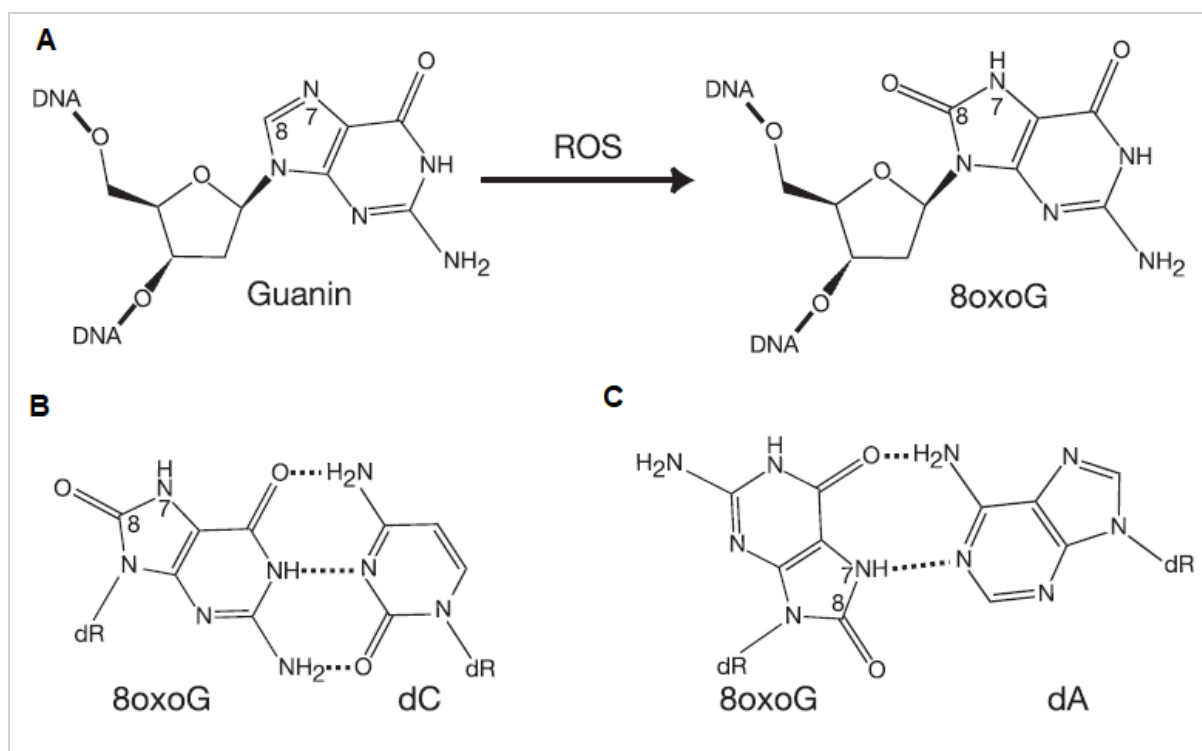


Abbildung 8: Die verschiedenen Konfigurationen von Guanin. (A) unmodifiziertes Guanin und durch ROS-vermittelte Oxidation am C8-Atom entstandenes 8-oxoguanin (8oxoG) (B) Watson-Crick-Basenpaarung von 8oxoG mit Desoxycytidin (dC) (C) Hoogsten-Basenpaarung von 8oxoG mit Desoxyadenosin (dA) (Hsu et al. 2004).

Die Konzentration von oxidierten DNA-/ RNA-Schäden können als Biomarker für das Ausmaß von oxidativem Stress verwendet werden und sind darüber hinaus Risikofaktor für diverse Krankheiten wie z.B. Krebs (Valavanidis et al. 2009). Vor allem Guanin-Derivate, die eine Basentransversion von Guanin zu Thymin beinhalten können, treten als gängige Mutation bei Krebs auf (Shibutani et al. 1991).

Zwischen 08:00 bis 20:00 Uhr sinken die oxidativen DNA-/ RNA-Schäden sowohl bei älteren als auch bei jüngeren Frauen kontinuierlich ab (Töbelmann & Dittmar, 2021). Das Minimum liegt bei den Jüngeren bei 16:00 Uhr, bei den Älteren bei 20:00 Uhr. Einen signifikanten circadianen Rhythmus von 8-OHdG konnte von Kanabrocki et al. (2002) nachgewiesen werden. Lagorio et al. (1994), Mecocci et al. (1993) sowie Terman & Brunk (2004) konnten bereits eine Zunahme an oxidierten Guanin-Derivate bei älteren Probanden im Vergleich mit jüngeren registrieren. Gleiches gilt für die Studie von Töbelmann & Dittmar (2021), die über einen Zeitraum von 12 Stunden zu jeder Uhrzeit einen signifikant höheren oxidativen DNA-/ RNA-Schaden bei älteren Probandinnen im Vergleich zu jüngeren Probandinnen feststellen konnten. Oxidative DNA-Schäden im Urin sind bei den älteren Probanden höher als bei jüngeren Probanden (Rall et al. 2000).

1.3.2 8-Oxoguaninglycosylase 1 (OGG1)

Um die Integrität der DNA zu bewahren, ist es notwendig, Basenmodifikationen effizient zu erkennen und zu reparieren. Zu den DNA-Reparaturmechanismen gehören neben den direkt wirkenden Photolyasen und Alkyltransferasen auch die Nukleotidexzisionsreparatur (NER) und die homologe oder nicht-homologe Reparatur von Doppelstrangbrüchen. Bisher gibt es Hinweise, dass nur die NER einem circadianen Rhythmus unterliegt und uhrenkontrolliert ist, die NER weist im Gehirn eines Mausmodells einen circadianen Rhythmus auf (Kang et al. 2009).

Ein weiterer bedeutender Reparaturprozess ist die Basenexzisionsreparatur (BER) (Robertson et al. 2009). Die BER stellt den grundlegenden Mechanismus zur Reparatur von Basenmodifikationen dar, die durch Oxidation, Alkylierung und Desaminierung verursacht werden. Der Reparaturweg ist evolutionär hoch konserviert und sowohl in Pro- als auch in Eukaryoten nachgewiesen worden (Izumi et al. 2003). Zum ersten Mal wurde die BER von Lindahl (1974) beschrieben. Es gibt verschiedene Varianten der BER: Die Short-Patch-BER tauscht lediglich die modifizierte Base aus, bei der Long-Patch-BER werden 2-13 Basen um die geschädigte Base herum mit ausgetauscht. Welcher Reparaturweg wann verwendet wird, ist bislang nicht geklärt. Allerdings sind beide Reparaturwege in den folgenden Grundlagen gleich (Kim & Wilson III, 2012): Insgesamt wird die Funktion von vier Enzymen benötigt, um mittels BER eine beschädigte Base zu erkennen, zu entfernen und durch die korrekte Base zu ersetzen (Kubota et al. 1996). Benötigt werden eine Glycosylase, eine Apurin/Apyrimidin-Endonuklease 1 (APE1) oder eine DNA-(Apurin/Apyrimidin-Stelle)Lyase (DNA-AP-Lyase), eine DNA-Polymerase und eine DNA-Ligase (Robertson et al. 2009). Im weiteren Verlauf wird der Reparaturmechanismus anhand der Short-Patch-BER erläutert.

Mit dem Erkennen einer oxidierten Base und dem Initiieren des Reparaturmechanismus, nimmt die Glycosylase eine Schlüsselrolle innerhalb der BER ein. Bisher sind 11 verschiedene Glycosylasen beschrieben, die schadensabhängig DNA-Basenmodifikationen erkennen und entfernen (Dianov & Hübscher, 2013); deren Substratspezifität überschneidet sich teilweise (Jacobs & Schär, 2012). Die besondere Bedeutung von 8-Oxoguaninglycosylase 1 (OGG1) zeigt sich darin, dass sie in fast allen eukaryotischen Organismen vorkommt, evolutionär hochkonserviert ist und in allen Geweben exprimiert wird (Radicella et al. 1997).

Der Prozess des Erkennens und Austauschs zwischen einer unmodifizierten und einer oxidierten Guaninbase durch die Glycosylase wird auch als *base flipping* bezeichnet (Stivers, 2004; Huffman et al. 2005; Kim & Wilson III, 2012), wobei die auszutauschende Base aus der Doppelhelix-Struktur herausgeklappt wird (Abbildung 9).

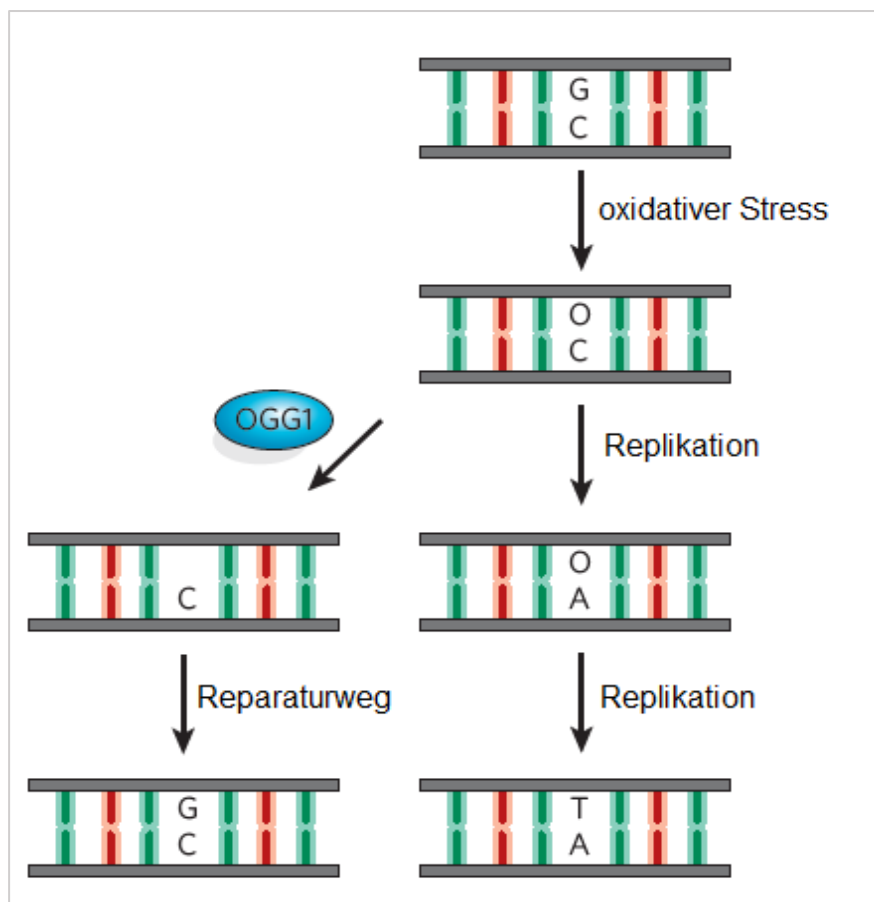


Abbildung 9: Short-Patch Basenexzisionsreparatur: Durch 8oxoG (O) in der DNA entsteht eine G-T Transversion (rechter Replikationsweg). Durch OGG1 kann 8oxoG erkannt und entfernt werden. Mittels eine Endonuklease, eine DNA-Polymerase und eine DNA-Ligase wird die fehlende Base durch unmodifiziertes Guanin ersetzt. Modifiziert nach David et al. (2007).

Um Mutationen zu erkennen und zu lokalisieren wird der DNA-Strang durch die Glycosylase während des Ableseprozesses leicht zusammengedrückt (Kim & Wilson III, 2012). Durch Einlagerung eines Aminosäurerestes innerhalb der DNA-Helix (Interkalation) wird eine Distorsion durch die Glycosylase herbeigeführt. Die Distorsion erleichtert das Herausklappen der auszutauschenden Base aus der Doppelhelix-Struktur (*base-flipping*), sodass diese an das Enzym binden kann (Kim & Wilson III, 2012). OGG1 ist bifunktional und spaltet die N-glykosidische Bindung unter Verwendung eines konservierten Lysin-Restes, welches einen nukleophilen Angriff auf das C1-Atom des Ziel-Nukleotids verübt und als Zwischenstufe eine kovalente Protein-DNA-Verbindung formt (Kim & Wilson III, 2012), wodurch letztlich eine abasische Stelle entsteht (Robertson et al. 2009). Nachdem eine Base durch die Glycosylase entfernt wurde, wird das DNA-Rückgrat von einer AP Endonuklease am 5'-Ende eingeschnitten, anschließend erfolgt das Entfernen des Zuckerrestes durch APE1 oder die Lyase. An der abasischen Stelle kann die DNA-Polymerase ansetzen und die Lücke durch den Einbau eines Nukleosids am 5'-Ende wieder füllen. Der letzte Schritt der DNA-Reparatur ist es, mit Hilfe einer Ligase den DNA-Strangbruch wieder zu reparieren bzw. eine entstandene Furche wieder zu verschließen.

Der Suchprozess durch OGG1 nach oxidierten Guanin-Basen ist nicht sehr präzise (*Abbildung 10*). Dieser Mangel an Präzision wird dadurch kompensiert, dass OGG1 die DNA extrem schnell nach Läsionen absucht. Laut Ohno et al. (2006) sind in der nukleären DNA von Eukaryoten 2-3 Läsionen pro 10^6 Guanin-Basen detektierbar.

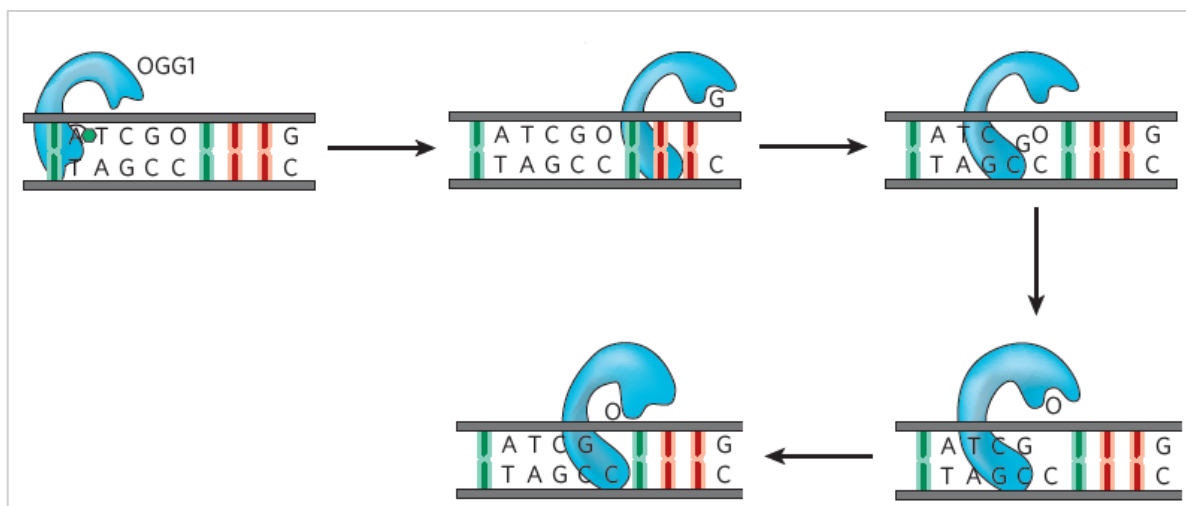


Abbildung 10: Der Mechanismus von OGG1 zur Erkennung von 8oxoG: Wird eine oxidierte Guanin-Base in Form von 8oxoG (O) detektiert, wird diese direkt aus dem DNA-Strang entfernt. Wird fälschlicherweise eine unmodifizierte Base (G) entfernt, wird diese von der exo-Tasche abgefangen und zurück in die DNA gesetzt. Modifiziert nach David et al. (2007)

Blainey et al. (2006) konnten zeigen, dass OGG1 mehrere Millionen Basenpaare pro Sekunde überprüft, indem das Enzym sehr schnell an der DNA entlang arbeitet. Zwar werden durch diese schnelle Überprüfung einige beschädigte Basen zunächst übersehen, allerdings können diese durch mehrmaliges Wiederholen des Suchprozesses entdeckt werden. Es ist zudem auch möglich, dass unbeabsichtigt eine unmodifizierte Base entfernt wird. Die Base kann in dem Fall durch die *exo-Tasche* von OGG1 abgefangen und zurück in die DNA eingebaut werden (David et al. 2007).

Picca et al. (2019) und Dezor et al. (2011) konnten bereits eine signifikant niedrigere OGG1-Konzentration bei älteren Probanden im Vergleich mit Jüngeren registrieren. Im Mausmodell von Koltai et al. (2011) sowie Zhang et al. (2010) führte das Altern jedoch tendenziell zu einem Anstieg der Konzentrationen von OGG1. Laut Radak et al. (2011) ist die Reparatur von 8-oxoG altersunabhängig. Kang et al. (2009) fanden Hinweise, dass nur die Nukleotidexzisionsreparatur, nicht aber die Basenexzisionsreparatur und deren Reparaturenzyme, einem circadianen Rhythmus unterliegt und uhrenkontrolliert ist. Manzella et al. (2015) konnten bisher einen signifikanten circadianen Rhythmus in der *Ogg1*-Genexpression sowie der OGG1-Aktivität über den Zeitraum von 24 Stunden registrieren.

1.4 Vitamin D

Vitamin D, auch Calciferol genannt, bezeichnet eine Gruppe fettlöslicher Vitamine. Die wichtigsten Vertreter sind Vitamin D₂ (Ergocalciferol), welches als Provitamin D₂ (Ergosterol) dem Menschen über die Nahrung zugeführt werden kann; und Vitamin D₃ (Cholecalciferol oder Calciol), dass als Provitamin D₃ (7-Dehydro-Cholesterol) ausschließlich über tierische Nahrungsmittel aufgenommen oder über die Haut gebildet werden kann. Bereits 1927 beschrieben Windaus & Hess als erste die Molekülstruktur von Vitamin D₂ und Vitamin D₃ und isolierten mehrere Formen von Vitamin D.

Die bekannteste Funktion Vitamin D stellt die Regulierung des Calcium- und Phosphatstoffwechsels dar. Außerdem fördert Vitamin D die Aufnahme von Calcium und Phosphat aus dem Darm sowie ihren Einbau in den Knochen. Es nimmt damit eine Schlüsselrolle bei der Knochenmineralisierung ein. Ein schwerer und langanhaltender Mangel kann daher bedeutsame Auswirkungen auf die Knochengesundheit haben. Die gravierendste Folge stellt die Entkalkung und letztendlich die Erweichung der Knochen dar. Bei Säuglingen und Kindern kann dies zum Krankheitsbild der Rachitis, bei Erwachsenen zu Osteomalazie führen (Parker et al. 2010; Berry et al. 2002).

Darüber hinaus kann ein Vitamin-D-Mangel im höheren Lebensalter zu Osteoporose beitragen (Parker et al. 2010). Ein Einfluss von Vitamin D auf die angeborene und erworbene Immunabwehr konnte bereits registriert werden (Adams & Hewison, 2008; Munger et al. 2006).

Das Provitamin 7-Dehydrocholesterol wird mit Hilfe von Ultraviolett-B-Strahlung (UV-B-Strahlung) als Teil des Sonnenlichts durch Photoisomerisierung in Calcidiol umgewandelt (Schmidt-Gayk, 2005). Im Plasma bindet das Vitamin-D-bindende Protein an ein Calcidiol-Molekül, welches so anschließend zur Leber transportiert wird. In der Leber wird mit Hilfe einer Vitamin-D-25-Hydroxylase die Speicherform $25(\text{OH})\text{D}_3$, auch Calcidiol genannt, gebildet (Bouillon, 1990). Calcidiol kann anschließend über mehrere Monate im Fettgewebe gespeichert und bei Bedarf in den Blutkreislauf freigesetzt werden. Vorwiegend in der Niere erfolgt die Umwandlung in die aktive Form zu $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ bzw. Calcitriol durch eine weitere Hydroxylierung mittels 1α -Hydroxylase.

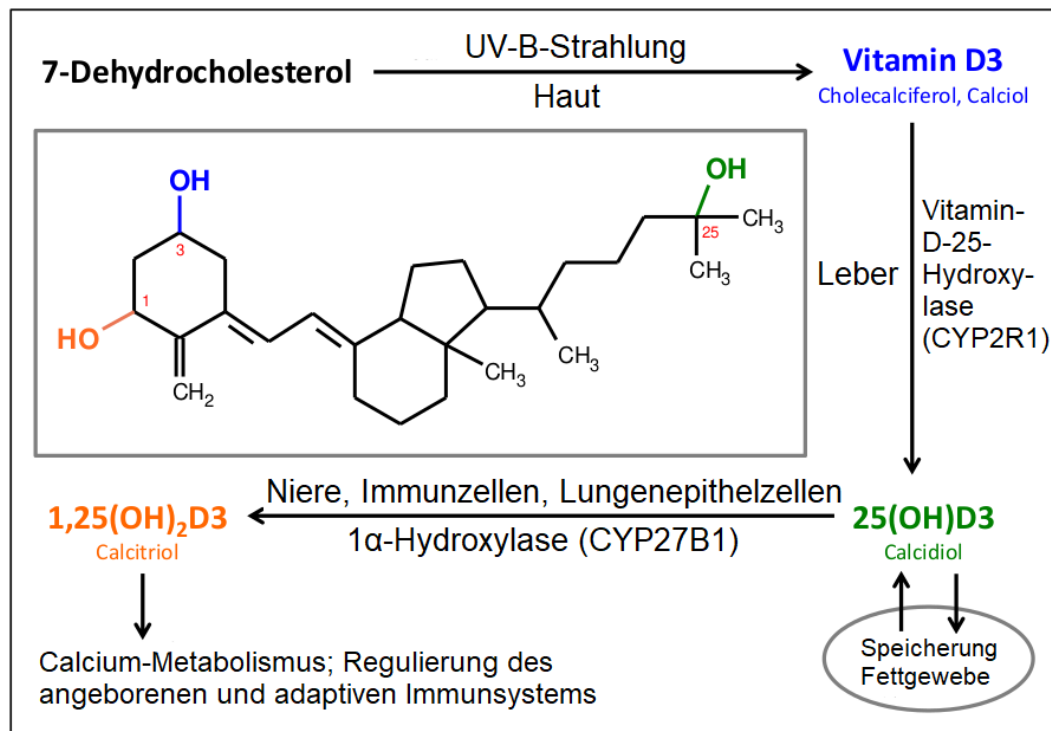


Abbildung 11: Molekülstruktur und Syntheseweg von Vitamin D₃: 7-Dehydrocholesterol wird in der Haut in Calcidiol umgewandelt. Vitamin-D-bindendes Protein bindet ein Calcidiol-Molekül, welches anschließend zur Leber transportiert wird. In der Leber wird die Speicherform $25(\text{OH})\text{D}_3$ (Calcidiol) gebildet. Calcidiol kann anschließend im Fettgewebe gespeichert werden. Vorwiegend in der Niere erfolgt die Umwandlung in die aktive Form zu $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (Calcitriol). Modifiziert nach Borsche et al. (2021).

Vitamin D könnte eine Rolle bei chronischen Entzündungserkrankungen spielen (Yin & D.K. Agrawal, 2014). In ihrer Studie konnten Giovannucci et al. (2008) bei 18.225 Männern ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen zeigen, dass ein niedriger Calcidiol-Spiegel mit einem doppelt so hohen Risiko für einen Myokardinfarkt einhergeht, wie ein suffizienter Calcidiol-Spiegel. Des Weiteren sind auch Vitamin-D-Rezeptorelemente (VDR) in die Regulierung von Genen, die für die Immunantwort verantwortlich sind, involviert und in einigen Immunzellen wie Monozyten, Makrophagen, T-Zellen, B-Zellen und natürlichen Killerzellen vorhanden (Lowe et al. 1992).

Welcher Vitamin-D-Spiegel optimal ist, ist derzeit noch strittig. Die Referenzwerte bei unter 50-jährigen liegen laut Peacock (1993) zwischen 20-70 µg/l, bei über 50-jährigen bei 25-70 µg/l. Unter 5 µg/l läge ein schwerer und bei Werten zwischen 5-10 µg/l ein mittelgradiger Vitamin D Mangel vor. Ein leichter Mangel wird bei Werten zwischen 10-20 µg/l diagnostiziert (Peacock, 1993). Die US Gesundheitsbehörde *Institute of Medicine* legte den Tagesbedarf einer Supplementation auf nicht mehr als 600 Internationale Einheiten (*International Units*, IU) fest (Ross et al. 2011). Die European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) empfiehlt einen Calcidiol-Spiegel von 20 ng/ml und damit verbunden eine Supplementation von 800-1000 IU täglich (Rizzoli et al. 2013). Laut anderen Quellen ist ein Vitamin-D-Spiegel von 40-60 µg/l für eine ausreichende Versorgung notwendig. Bei einer Vitamin-D-Supplementation wird laut Charoenngam & Holick (2020) häufig eine Menge von 5-20 µg (200 – 800 IU) empfohlen, welche allerdings zu gering ist, um einen Vitamin-D-Spiegel von 40-60 µg/l zu erreichen.

2 Fragestellung

Je älter Menschen werden, desto anfälliger sind sie für altersbedingte Krankheiten wie Krebs, Atemwegserkrankungen, Herzkrankheiten und Diabetes, welche allesamt zu den häufigsten Todesursachen in Industrieländern zählen (Xu et al. 2016). Die Alternsforschung und gesundes Altern ist daher besonders in Industrieländern Gegenstand aktueller Forschung (Friedman et al. 2019).

Laut Duffy et al. (2015) stehen Veränderungen der circadianen Rhythmik auch im Zusammenhang mit Alterungsprozessen. Mäuse ohne *bmal1*-Gen weisen eine vorzeitige Alterung auf, was vermutlich an erhöhtem Vorkommen von ROS bzw. chronischem oxidativen Stress liegen könnte (Kondratov et al. 2006). Eine Unterbrechung der circadianen Rhythmen und damit verbundenen zellulären Prozessen kann zu chronischen Entzündungen oder erhöhtem oxidativen DNA-Schaden und damit zur Begünstigung der Tumorgenese führen (Sulli et al. 2019). Uhrengene und uhrenkontrollierte Gene spielen auch eine Rolle bei der DNA-Reparatur (Sancar et al. 2010). Nicht reparierte, spontane, endogene DNA-Schäden sind nicht nur Ursache maligner Erkrankungen, sondern auch verantwortlich für den Alterungsprozess höherer Organismen. In Studien mit unterschiedlichen Altersgruppen konnte bereits festgestellt werden, dass mit zunehmendem Alter die Konzentration an Reparaturenzymen abnimmt (Lagorio et al. 1994), allerdings ist die Konzentration an oxidativen DNA-Schäden im Alter erhöht (Mecocci et al. 1993). Oxidative DNA-/ RNA-Schäden wurden bisher allerdings nicht im direkten Zusammenhang mit Reparaturenzymen wie OGG1 untersucht und in einen Kontext mit dem Alter gesetzt. Auch das Vorhandensein einer circadianen Rhythmik bei oxidativen DNA-/RNA-Schäden oder OGG1 ist bisher nicht erforscht.

Oxidative Schäden und deren Reparatursysteme könnten auch im Zusammenhang mit Entzündungsmarkern stehen. In ihrer Arbeit lieferten Mabley et al. (2005) und Touati et al. (2006) Hinweise darauf, dass Tiere ohne OGG1 besser vor inflammatorischen Reaktionen geschützt sind als Kontrolltiere mit OGG1, indem die Produktion von TNF- α gesenkt wird. Oxidativer Stress kann zur Aktivierung proinflammatorischer Signalwege im Körper führen (Reuter et al. 2010). Der Einfluss von Zytokinen auf die Expression von Uhrengenen wurde von Cavadini et al. (2007) untersucht. Resultat war, dass TNF- α die CLOCK/BMAL1-induzierte Aktivierung von E-Box-Regulatorelement abhängigen Promotoren in den Uhrengenen hemmt und damit deren Funktion beeinträchtigt. Im Mausmodell ohne *bmal1*-Gen konnten zudem erhöhte proinflammatorische Zytokine wie TNF- α nachgewiesen werden (Scheiermann et al. 2018).

Inwiefern sich TNF- α auf oxidative DNA-/RNA-Schäden und OGG1 auswirken kann und welche Unterschiede es zwischen jüngeren und älteren Menschen gibt, ist bisher nicht erforscht. Zudem gibt es bisher keine Studie, die einen circadianen Rhythmus in der TNF- α -Konzentration bei jüngeren und älteren Menschen untersucht hat.

Die Hormonsekretion durch die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse weist ebenfalls altersbedingte Veränderungen auf. Jörgensen et al. (2011) fanden einen positiven Zusammenhang zwischen Cortisol und DNA-/ RNA-Schäden bei älteren Probanden zwischen 65-83 Jahren. Corticosteroide könnten DNA-Schäden induzieren, die DNA-Reparatur senken und die Gen-Expression von an Reparaturmechanismen beteiligten Stoffen regulieren (Flint et al. 2007). Eine niedrige Cortisol-Aufwach-Reaktion könnte eine höhere Aktivierung von Immun- und Entzündungsfaktoren begünstigen (Bower et al. 2002; Dantzer, 2001). Ein direkter Zusammenhang zwischen Cortisol und oxidativen DNA-/RNA-Schäden sowie OGG1 und dessen unterschiedliche Auswirkungen im Alter sind bisher nicht erforscht.

Bisherige Fachliteratur weist daraufhin, dass zwischen oxidativen DNA-/RNA-Schäden, OGG1, TNF- α und Cortisol Zusammenhänge bestehen könnten und sich die verschiedenen Merkmale beeinflussen könnten. In Verbindung mit circadianen Rhythmusanalysen und einem möglichen Entzündungsaltern sind die Merkmale gemeinsam sowie deren Zusammenhänge bisher nicht erforscht. Auf diesen Grundlagen wurden folgende Forschungsfragen entwickelt, die innerhalb dieser Arbeit beantwortet werden sollen:

1. Gibt es Unterschiede in der Konzentration von oxidativen DNA-/ RNA-Schäden, OGG1, TNF- α und Cortisol zwischen älteren und jüngeren gesunden Menschen?
2. Gibt es eine circadiane Rhythmik bei oxidativen DNA-/ RNA-Schäden, OGG1, TNF- α und Cortisol und gibt es Unterschiede zwischen älteren und jüngeren gesunden Menschen?
3. Gibt es Zusammenhänge zwischen oxidativen DNA-/ RNA-Schäden, OGG1, TNF- α , Cortisol und Vitamin D und gibt es Unterschiede zwischen älteren und jüngeren gesunden Menschen?

3 Probandinnen

3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Die folgende Studie beschränkte sich ausschließlich auf ein Geschlecht, da es geschlechtsspezifische Unterschiede bzgl. Cortisol (van Cauter et al. 1996; Sofer et al. 2016), TNF- α (Aomatsu et al. 2013; Yuan et al. 2015) und oxidativem Stress gibt (Veglia et al. 2006). Es wurde sich für weibliche Probandinnen entschieden, da in Bezug auf die jüngeren Probandinnen ein Großteil aus den Biologie- und Ökotoxikologiestudierenden rekrutiert werden sollte, bei denen Frauen einen erheblichen Anteil ausmachen. Um Altersunterschiede zu erforschen, wurden zwei Gruppen gebildet (20 - 35 Jahre oder 60 - 85 Jahre alt). Insgesamt nahmen 40 Probandinnen teil, jeweils 20 ältere und 20 jüngere Probandinnen. Die älteren Probandinnen waren zwischen 60 – 82 Jahre alt ($68,60 \pm 5,68$ Jahre) und die jüngeren Probandinnen zwischen 20 – 29 Jahre alt ($24,25 \pm 2,45$ Jahre). Weitere Ein- und Ausschlusskriterien für Probandinnen wurden vorab in Form eines Prätest-Fragebogens abgefragt.

Einschlusskriterien

Um Altersunterschiede zu erforschen, wurden unter dem Einschlusskriterium eines bestimmten Alters (20 - 35 Jahre oder 60 - 85 Jahre alt) die genannten Altersgruppen gebildet. Adipöse Probandinnen wurden ausgeschlossen und ein BMI zwischen 18,5-29,0 kg/m² als Einschlusskriterium festgelegt, da Gandhi & Kaur (2012) herausfanden, dass es eine positive Korrelation zwischen oxidierten Guanin-Derivaten und einem erhöhten BMI gibt. Zudem kann der CRP-Wert durch Übergewicht erhöht sein (Kushner, 2001). Die Probandinnen mussten Nichtraucherinnen sein, da durch Rauchen der CRP-Wert (Hage & Szalai, 2007) und oxidative DNA-/ RNA-Schäden (Loft et al. 1992) erhöht sein können. Zudem wird durch Rauchen eine Entzündungsreaktion in der Lunge gefördert (Hwang et al. 2014). Probandinnen mussten europäischen Ursprungs sein, was sich auf Unterschiede im Melaniningehalt der Haut zurückführen lässt, der die Vitamin-D-Bildung beeinflusst (Jenab et al. 2010). Auch beim Cortisol gibt es Unterschiede zwischen Ethnien: Afro-Amerikanische Probanden haben eine niedrigere Amplitude im Tagesrhythmus, wobei die nicht-hispanischen weißen Amerikaner eine höhere Amplitude sowie eine höhere CAR aufweisen (Cohen et al. 2006).

Es wurde ein regelmäßiger Schlaf-Wach-Rhythmus mit Zubettgehzeiten zwischen 21:00 und 01:00 Uhr sowie einer Schlafdauer zwischen 6 - 9 Stunden vorausgesetzt. Eine Desynchronisation kann zu einer gestörten Hormonausschüttung (Hastings et al. 2007), einem erhöhten Brust- und Darmkrebsrisiko (Arjona & Sarkar, 2008) sowie Herz-Kreislauf-

Erkrankungen führen (Kondratov, 2007). Ältere Probandinnen durften zudem nicht in einer Institution, sondern mussten in einem eigenen Haushalt leben, da gesundes Altern erforscht wurde. Immobilität oder Pflegebedürftigkeit haben des Weiteren einen Einfluss auf den Vitamin-D-Spiegel (Jenab et al. 2010).

Ausschlusskriterien

Schichtarbeit innerhalb der letzten drei Monate und ein Jetlag innerhalb der letzten 30 Tage waren Ausschlusskriterien, da in diesen Fällen kein regelmäßiger endogener Schlaf-Wach-Rhythmus vorliegt (Griefahn & Robens, 2010; Doane & Adam 2010). Schwangerschaft galt als Ausschlusskriterium, da in diesem Fall bereits eine erhöhte CAR registriert werden konnte (de Weerth & Buitelaar, 2005). Zudem waren eine aktuelle Diät sowie eine Essstörung ein Ausschlusskriterium.

Ein Alkoholkonsum von mehr als sieben Gläsern pro Woche führte zum Ausschluss, da erhöhter Alkoholkonsum die CAR erhöhen kann (Adam et al. 2006). Hochleistungssport wie Marathonlaufen erhöht aufgrund von entsprechenden Gewebeschädigungen das CRP-Level (Whicher, 2005) und war daher ein Ausschlusskriterium. Durch nicht-inflammatorische Zustände wie Diabetes mellitus, Urämie, Hypertonie und Depression kann der CRP-Wert erhöht sein (Kushner, 2001; Adam et al. 2006), weshalb in diesem Fall ein Ausschluss aus der Studie erfolgen musste. Erwachsene mit Typ-2-Diabetes haben zudem einen höheren spätabendlichen Cortisolspiegel (Johar et al. 2016), Menschen mit depressiven Symptomen und Einsamkeit haben eine höhere Cortisol-Aufwach-Reaktion (Pruessner et al. 2003; Steptoe et al. 2004). Hypo- und Hyperthermie wirken sich auf die Körperkerntemperatur aus (Lim et al. 2008), ebenso wie nicht-steroidale Entzündungshemmer (Murphy et al. 1996) und galten daher als Ausschlusskriterium. Als Ausschlusskriterien wurden zudem chronische Erkrankungen, Krebs akut oder innerhalb der letzten 5 Jahre und jegliche entzündlichen Erkrankungen festgelegt, da Cortisol und TNF- α in diesen Fällen beeinflusst werden könnten (Adam et al. 2006). Kardiovaskuläre Erkrankungen, ein Herzschrittmacher und Blutdruck von über 160 zu 95 mmHg waren ebenso wie Schilddrüsenüberfunktion, Leberzirrhose, Niereninsuffizienz, akute Erkrankungen oder Verletzungen ein Ausschlusskriterium.

Erkrankungen des Mundraumes wie Zahnfleischbluten/ -entzündungen, Aphten, Leukoplakia und Zahnarztbehandlungen im letzten Monat könnten Speichelproben mit Blut kontaminieren sowie den oxidativen Stress erhöhen (Tóthová et al. 2013) und waren daher Grund für einen Studienausschluss.

Des Weiteren waren Einnahmen von Medikamenten gegen bereits erwähnte Erkrankungen sowie Immunsuppressiva, Antibiotika, Schlafmittel, Calcium-Kanal-Blocker und Medikamente gegen Depressionen untersagt. Cortison-haltige Medikamente haben einen Einfluss auf die Cortisol-Konzentration (Granger et al. 2009) und waren daher ein Ausschlusskriterium. Nahrungsergänzungsmittel wie Melatonin, Vitamin-D- und Calcium-Präparate von über 1000 IU pro Tag und Multivitamin-Präparate waren ebenfalls Ausschlusskriterien, da in diesem Fall der Vitamin-D-Spiegel beeinflusst werden kann. Sonnenbrand, eine Hormonersatztherapie und die berufliche Exposition gegenüber ionisierender Strahlung sowie eine blutsverwandte Probandin innerhalb der Studie waren ebenfalls ein Grund für einen Ausschluss aus der Studie.

3.2 Rekrutierung

Das Studienprotokoll wurde durch die Ethik-Kommission an der Christian-Albrechts-Universität (CAU) positiv votiert. Die Rekrutierung der Probandinnen erfolgte auf unterschiedliche Weise. Jüngere Probandinnen konnten über Aufrufe in Vorlesungen, Seminaren sowie über Aushänge auf dem Universitätsgelände der CAU und durch Mundpropaganda gewonnen werden. Ältere Probandinnen wurden über Senioren-Sportvereine, Kirchenchöre, den Seniorensport-Landesverband Schleswig-Holstein, den Seniorenbeirat Kiel, die *Anlaufstelle Nachbarschaft* (ANNA) und die Volkshochschule Kiel rekrutiert.

Jede potentielle Probandin erhielt zunächst eine allgemeine Probandinnen-Information und konnte sich in eine Interessentenliste eintragen. Der erste Kontakt wurde telefonisch aufgenommen, entweder seitens einer potentiellen Probandin oder bei Eintragung in die Interessentenliste durch den Autor selbst. Anschließend wurde ein Termin zum Vorgespräch vereinbart, um die Ein- und Ausschlusskriterien zu besprechen. Erfüllte die Probandin die Einschlusskriterien und wollte sie an der Studie teilnehmen, so erhielt sie eine schriftliche Probandeninformation und unterschrieb die Einverständniserklärung, von der sie jederzeit zurücktreten konnte. Zudem erhielt sie eine Vorlage für das Schlaftagebuch (siehe *Kapitel 5.2*). Bei Eignung konnte nach dem Vorgespräch ein Zeitraum für das Schlaftagebuch sowie ein Termin für den Untersuchungstag vereinbart werden.

4 Material

In *Tabelle 1* sind alle in der Studie für Laboranalysen verwendeten Materialien und Geräte inklusive der jeweiligen Hersteller und Firmensitze aufgelistet. Im weiteren Verlauf werden daher, mit Ausnahme der ELISA-Kits, nur noch das entsprechende Material bzw. Gerät benannt, ohne dabei den Hersteller oder den Firmensitz zu nennen.

Tabelle 1: Übersicht über die in der Studie verwendeten Labormaterialien und Gerätschaften inklusive der Herstellerinformation

	Material	Hersteller	Firmensitz
Kits	DNA/ RNA Oxidative Damage (High Sensitive) ELISA Kit (Kit-Nr.: 589320)	Cayman Chemical Company	Ann Arbor, USA
	OGG1 (Oxoguanine Glycosylase 1) ELISA Kit (<i>ELK3235</i>)	ELK Biotechnology CO., Ltd.	Hubei, China
	Cortisol Saliva ELISA Kit (RE52611)	IBL International GmbH	Hamburg
	Quantikine™ HS ELISA Human TNF- α Immunoassay Kit (HSTA00E)	R&D Systems, Inc.	Minneapolis, USA
	hsCRP Testkit	Eurolyser Diagnostica GmbH	Salzburg, AUT
Chemikalien	Wasser doppelt destilliert	Carl Roth GmbH + Co. KG	Karlsruhe
	Wasser reinst (DEPC-behandelt)	Carl Roth GmbH + Co. KG	Karlsruhe
	DecaBAC S	PRISMAN GmbH	Lorsch
	AseptoMan	Desomed; Dr. Schumacher GmbH	Malsfeld
Laborgeräte	Laborkühlschrank 7085	Liebherr-Hausgeräte GmbH	Ochsenhausen
	Laborkühlschrank 7082	Liebherr-Hausgeräte GmbH	Ochsenhausen
	Gefrierschrank U410	New Brunswick Scientific	Edison, USA
	Brutschrank INE 200 Excellent	Memmert GmbH & Co.KG	Schwabach
	Zentrifuge ROTINA 38R	Andreas Hettich GmbH & Co. KG	Tuttlingen
	Mikroliter-Zentrifuge MIKRO 120	Andreas Hettich GmbH & Co. KG	Tuttlingen
	Waschroboter Mikroplatten-Washer	Tecan Group Ltd.	Männedorf, CH

	ELISA-Reader Multiskan FC Microplate Photometer	Thermo Fisher Scientific GmbH	Dreieich
	96-Well-Platten Schüttler MS3 digital	IKA-Werke GmbH & Co. KG	Staufen im Breisgau
	Eurolyser CUBE-S	Hitado GmbH	Dreihausen
	Timer ROTILABO	Carl Roth GmbH + Co. KG	Karlsruhe
Laborbedarf	Pipetten	Eppendorf SE	Hamburg
	Pipettenspitzen (0,1-2,5 µl; 2-20 µl; 20-200 µl; 100-1000 µl)	Sarstedt	Nümbrecht
	Multipette E3	Eppendorf SE	Hamburg
	Combitips advanced 5 ml	Eppendorf SE	Hamburg
	SafeSeal Microcentrifuge Tubes 1,7 ml	BPS BioScience, Inc.	San Diego, USA
	SaliCaps	IBL International GmbH	Hamburg
	Falcon tubes 15ml/ 50 ml	Sarstedt	Nümbrecht
	Messzylinder ROTILABO 1000 ml	Carl Roth GmbH + Co. KG	Karlsruhe
	Entsorgungsbeutel 200 x 300 mm	Carl Roth GmbH + Co. KG	Karlsruhe
	Rotiprotect - Latex comfort	Carl Roth GmbH + Co. KG	Karlsruhe
	Minivette POCT	Sarstedt	Nümbrecht
	Unistik 3 Extra	Owen Mumford GmbH	Großostheim-Ringheim
	Pflaster Classic 8cm x 1m	Beiersdorf AG	Hamburg
	Zellstofftupfer	Lohmann & Rauscher GmbH & Co. KG	Neuwied
	Mini-Cooler	BRAND GMBH + CO KG	Mannheim
	Labor-Halter	ratiolab GmbH	Dreieich
	Vitality Health Check (VHC) – Reader	Jungbrunnen – Fountain of Youth GmbH	Berlin
	VHC-Vitamin-D-Test	Jungbrunnen – Fountain of Youth GmbH	Berlin
	UniSampler	Jungbrunnen – Fountain of Youth GmbH	Berlin

5 Methoden

5.1 Studiendesign und Durchführung

Um die in *Kapitel 2* aufgeführten Fragestellungen zu untersuchen, wurde eine Querschnittstudie durchgeführt. Der Untersuchungszeitraum inklusive vorheriger Rekrutierung erstreckte sich über die drei Sommermonate (Juni, Juli, August) des Jahres 2022. Jahreszeitliche Unterschiede wie beim Vitamin D (Guillemant et al. 1995) sollten so vermieden werden. Um einen Vergleich zwischen Jüngeren und Älteren durchzuführen, wurden die in *Kapitel 3.1* beschriebenen Altersgruppen gebildet. Da eine mögliche circadiane Rhythmik untersucht werden sollte, wurde die Datenerhebung auf einen Zeitraum von 24 Stunden festgelegt und insgesamt sieben Proben, beginnend um 08:00 Uhr im Abstand von je vier Stunden, pro Probandin genommen. Die Zeiten der Probensammlung wurden somit auf 08:00 Uhr, 12:00 Uhr, 16:00 Uhr, 20:00 Uhr, 00:00 Uhr, 04:00 Uhr und 08:00 Uhr des Folgetages festgelegt. Als Probenmaterial für die Bestimmung der Konzentrationen von Cortisol, TNF- α , oxidativen DNA-/RNA-Schäden und OGG1 wurde Speichel festgelegt. Speichelproben haben den Vorteil, dass sie nicht invasiv sind und auch von Probanden selber gesammelt werden können. Die Methode gilt bspw. beim Cortisol als sehr gute Möglichkeit zur Untersuchung (Blair et al. 2017).

Alle im Folgenden aufgeführten Methoden sind in den nachfolgenden Kapiteln erläutert. Ab einer Woche vor dem Untersuchungstag wurde das Schlaftagebuch begonnen und am Morgen des Untersuchungstages beendet (*Abbildung 12*). Zum Start des Untersuchungstages wurden die Probandinnen nüchtern in die AG Humanbiologie der CAU gebeten. Der Untersuchungstag startete jeweils um 07:30 Uhr mit einer einmaligen CRP- und Vitamin-D-Messung aus Kapillarblut, dem Anlegen des SenseWear Armbandes zur Aktigraphie-Messung und der Bestimmung der Körperzusammensetzung. Anschließend wurden die anthropometrischen Daten der Probandin bestimmt. Um 08:00 Uhr wurde die erste Speichelprobe genommen, die Körperkerntemperatur bestimmt und die Schläfrigkeit von der Probandin ermittelt und auf einem Datenbogen notiert. Um eine Speichelprobe korrekt zu sammeln, wurden alle Probandinnen vor der ersten Probe durch den Autor instruiert. Der Speichel wurde über die Ablaufmethode, modifiziert nach Navazesh (1993), mit Hilfe eines Plastikhalms in ein *SalivCap*-Sammelgefäß abgegeben. Die Methode gilt als reproduzierbar und zuverlässig. Die Speichelproben wurden unstimuliert von den Probandinnen selbst gesammelt. Dies erfolgte unter Aufsicht des Autors an den Messzeitpunkten 08:00 Uhr, 12:00 Uhr, 16:00 Uhr und 20:00 Uhr in der AG Humanbiologie. Die Probennahme um 00:00 Uhr, 04:00 Uhr und 08:00 Uhr des Folgetages führten die Probandinnen zuhause durch.

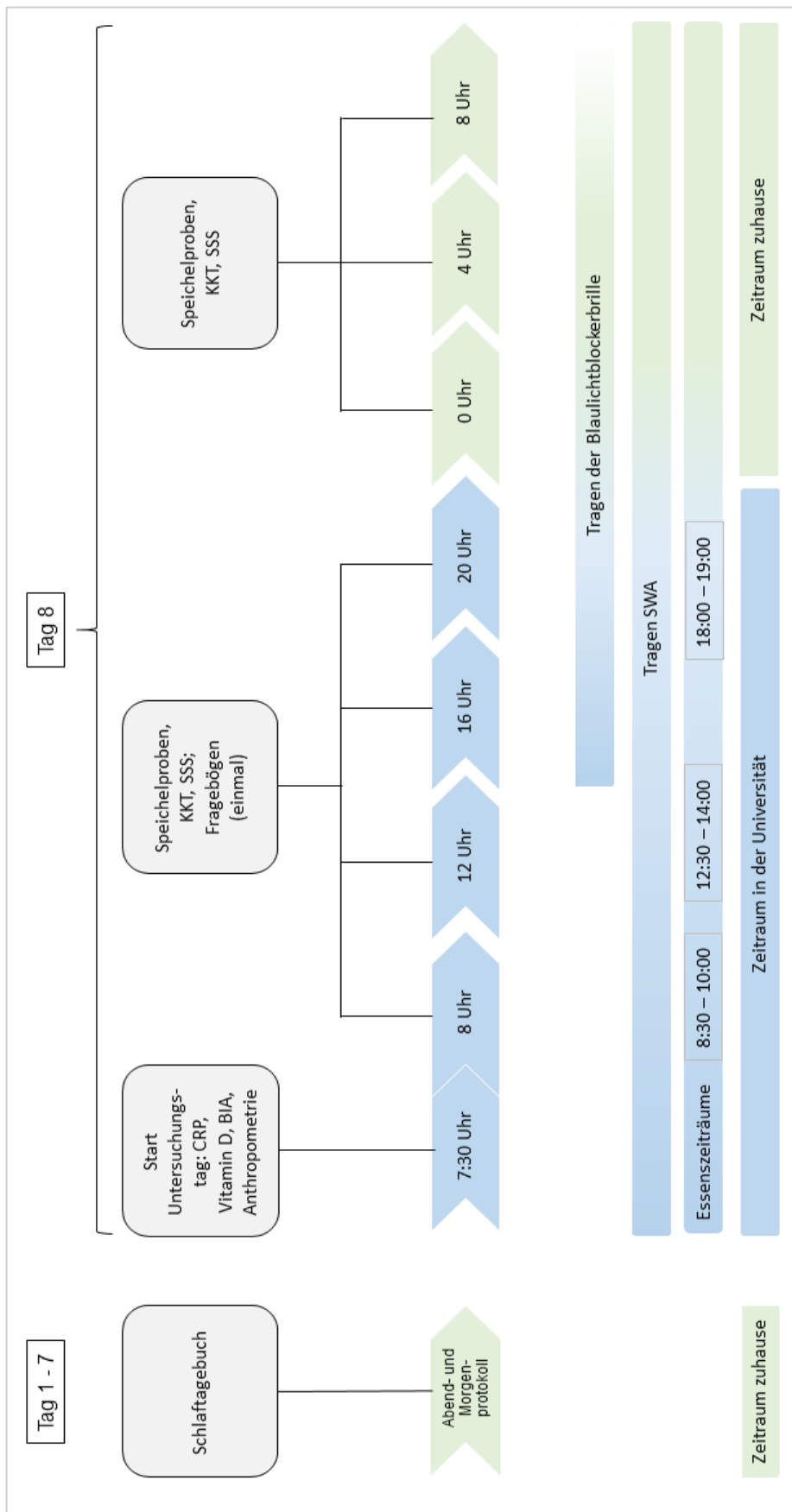


Abbildung 12: Studiendesign. Blau hinterlegt: Zeitraum in der AG Humanbiologie an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel; Grün hinterlegt: Zeitraum zuhause; Grau hinterlegt: Jeweils durchgeführte Methode oder Messung von angegebenen Parametern. CRP = C-reaktives Protein; BIA = Bioelektrische Impedanzanalyse; KKT = Körpertemperatur; SSS = Stanford Schläfrigkeits-Skala; SWA = SenseWear Armband

Nach Navazesh & Christensen (1982) haben Ergebnisse aus stimulierten Speichelproben zu großen intraindividuellen Schwankungen geführt und waren nicht verlässlich genug. Die Probandinnen sollten mindestens 60 Minuten vor der Probennahme weder essen noch trinken. Zudem musste eine Stunde vor der Probennahme auf den Verzehr von Kaugummis, auf Zähneputzen sowie das Benutzen von Zahnseide verzichtet werden. Koffein/ Alkohol sollte an Tagen, an denen Speichelproben entnommen wurden, ebenfalls nicht zu sich genommen werden, auch auf Sport sollte verzichtet werden. Für die Dauer der Speichelabgabe wurde nach Afacan et al. (2019) ein Zeitraum von fünf Minuten vorgegeben, das Volumen einer Speichelprobe betrug mindestens 1,5 ml.

Die Essenszeiträume für Probandinnen wurden auf 08:30 Uhr – 10:00 Uhr, 12:30 Uhr – 14:00 Uhr und 18:00 Uhr – 19:00 Uhr festgelegt. Neben Koffein hat auch die Nahrungsaufnahme einen Einfluss auf Cortisol (Lovallo, et al., 2006). Zudem wurde ab 16:00 Uhr bis zum Zubettgehen eine Blaulichtblocker-Brille (*Prisma Blaulichtblocker-Brille Amber PRO, Innovative eyewear, Weilheim*) getragen, um die natürliche Melatoninbildung nicht zu beeinflussen. Die Information über die Expression vom Melatonin sorgt im SCN dafür, dass die Synchronisation des circadianen Rhythmus mit dem exogenen Tag-Nacht-Rhythmus stattfinden kann (Mutoh, et al., 2003).

Im Zeitraum von 16:00 Uhr – 20:00 Uhr blieben die Probandinnen in einem separaten Untersuchungsraum der CAU und füllten die Fragebögen aus. Nach der Abgabe der Speichelprobe um 20:00 Uhr konnte die Universität verlassen werden, die Entnahme der Speichelproben sowie Messen der Körperkerntemperatur und Bestimmung der Schläfrigkeit erfolgten um 00:00 Uhr, 04:00 Uhr und 08:00 Uhr des Folgetages in Eigenverantwortung durch die Probandin.

Die Übergabe der Speichelproben, des SenseWear Armbandes, sowie der Messwerte der Körperkerntemperatur und der Schläfrigkeit an den Autor erfolgte jeweils direkt nach der Entnahme der letzten Probe. Alle Proben einer Probandin wurden unverzüglich nach der letzten Probennahme für 15 min. bei 1000 rpm (engl. *revolutions per minute*; Umdrehungen pro Minute) bei 2-8°C zentrifugiert und aliquotiert. So können die im Speichel abgestoßenen Epithelzellen, Essensreste, Bakterien, Sulkusfluid (aus dem Zahnfleisch) oder Leukozyten aus der Probe entfernt werden (Navazesh, 1993). Bis zur weiteren Verwendung wurden die Proben bei -80°C eingefroren.

5.2 Fragebögen

Alle aufgeführten Fragebögen wurden von den Probandinnen am Untersuchungstag selbst beantwortet. Bezieht sich ein Fragebogen auf einen bestimmten Zeitraum vor dem Untersuchungstag, dann gilt der Untersuchungstag als Referenzpunkt für den genannten Zeitraum.

5.2.1 Allgemeiner Fragebogen

Der allgemeine Fragebogen wurde von der humanbiologischen Arbeitsgruppe erstellt und für diese Studie angepasst. Er beinhaltet 33 Fragen unter anderem zur Lebenssituation, Beruf, körperlicher Aktivität, Schlafgewohnheit, Ernährung, Gesundheitszustand, Medikamenteneinnahme, Verhütung und Menstruationszyklus (*Anhang A1*).

5.2.2 *Morningness-Eveningness-Questionnaire* (D-MEQ) zur Bestimmung der Morgen-Abend-Präferenz

Der MEQ wurde von Horne & Östberg (1976) entwickelt und dient zur Bestimmung des Chronotyps bzw. einer Morgen-Abend-Präferenz. Hier wurde die deutsche, validierte Version von Griefahn et al. (2001) verwendet, die als D-MEQ abgekürzt wird. Eine Einteilung in Morgen-, Neutral- und Abendtypen ist nur bei jungen Erwachsenen möglich (Taillard et al. 2004), im weiteren Verlauf werden daher nur die Begriffe der Morgen-Abend-Präferenz verwendet. Der Fragebogen besteht aus 19 Fragen, bei denen die persönlichen Präferenzen für tageszeitliche Aktivitäten und Schlafenszeiten angegeben werden. Jede Antwort gibt einen Punktwert, die zur Auswertung summiert werden. Die Summe liegt zwischen 16 – 86 Punkten. Ein Punktwert zwischen 16 – 41 wird als Abendpräferenz eingestuft, 42 – 58 als Neutraltyp und 59 – 86 als Morgenpräferenz (*Anhang A2*).

5.2.3 Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) zur Bestimmung der Schlafqualität

Der PSQI von Buysse et al. (1989) bezieht sich ausschließlich auf die Schlafgewohnheiten während der vergangenen vier Wochen und ermittelt die Schlafqualität. Der Fragebogen besteht aus 19 Fragen und sieben Komponenten, die selbst beurteilt werden. Des Weiteren gibt es fünf zusätzliche Fragen, die von einem Partner/ Mitbewohner, sofern vorhanden, beantwortet werden sollen. In die Auswertung gehen nur die selbstbeurteilten Fragen ein. Jede Komponente kann bei der Auswertung einen Punktwert von 0 - 3 einnehmen, anschließend werden die Komponenten zusammenaddiert. Das Ergebnis liegt somit zwischen 0 - 21 Punkten, es gilt folgende Interpretation: Bei 0 - 5 Punkten hat die Person eine gute Schlafqualität, bei 6 - 10 Punkten eine schlechte Schlafqualität und ab 11 Punkten liegt eine chronische Schlafstörung vor (*Anhang A3*).

5.2.4 Epworth Sleepiness Scale (ESS) zur Bestimmung der Tagesschläfrigkeit

Zur Erfassung der Tagesschläfrigkeit dient die ESS nach Johns (1991), welche als nichtapparative Diagnostik für Schlafstörungen eingesetzt werden kann. Innerhalb von acht Fragen soll selbstbeurteilt werden, wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, in einer bestimmten Situation einzuschlafen. Für jede Antwort gibt es einen Punktwert zwischen 0 - 3, die Punkte werden anschließend addiert. Je höher die Punktzahl, desto höher ist die subjektive Tagesschläfrigkeit (*Anhang A4*).

5.2.5 Stanford Sleepiness Scale (SSS) zur Bestimmung der Tagesschläfrigkeit

Die SSS nach Hoddes et al. (1972) dient ebenfalls zur Erfassung der momentanen Schläfrigkeit. Zu einem bestimmten Zeitpunkt wird die aktuell empfundene Schläfrigkeit oder Wachheit angegeben. Die Angabe erfolgt durch Zahlen, denen folgende Zustände zugeordnet sind: 1 = aktiv und munter/ hellwach, 2 = leistungsfähig auf hohem Niveau, 3 = entspannt/ wach/ aufnahmefähig, 4 = ein wenig matt/ nicht auf der Höhe, 5 = Mattigkeit/ Interesse wach zu bleiben geht verloren, 6 = Schläfrigkeit/ gegen den Schlaf kämpfend und 7 = fast schon träumend/ kurz vor Schlafbeginn (*Anhang A5*).

5.2.6 Fragebogen zur Schlafapnoe

Der Fragebogen zur Schlafapnoe stammt vom Bundesverband Schlafapnoe Deutschland e.V. (BSD) und wurde durch die Ruhrlandklinik Essen erarbeitet. Der Fragebogen gibt an, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein Schlafapnoe-Syndrom vorliegt. Bei 13 Fragen können jeweils die Antworten „nie“ (0 Punkte), „selten“ (1 Punkt), „oft“ (2 Punkte) oder „sehr oft“ (3 Punkte) angegeben werden. Die Punkte werden abschließend addiert. Bei 0 – 14 Punkte ist es unwahrscheinlich, bei 15 – 25 Punkte ziemlich wahrscheinlich und ab 25 Punkten sehr wahrscheinlich, dass ein Schlafapnoe-Syndrom vorliegt (*Anhang A6*).

5.2.7 Perceived Stress Scale (PSS) zur Erfassung des subjektiven Stressempfindens

Die PSS wurde von Cohen et al. (1983) entwickelt und bezieht sich ausschließlich auf das subjektive Stressempfinden des letzten Monats. Die deutsche validierte Version wurde von Klein et al. (2016) erstellt. Anhand von zehn Fragen wird ermittelt, wie eine Person den angegebenen Zeitraum in Bezug auf Stress und psychische Belastung empfunden und diesen bewältigt hat. Die Antworten, welche die Häufigkeit einer bestimmten Situation angeben, sind mit Punkten versehen (nie = 0, fast nie = 1, manchmal = 2, ziemlich oft = 3, sehr oft = 4) und werden abschließend addiert. Das Ergebnis liegt in einem Bereich zwischen 0 – 40 Punkten. Zwischen 0 – 13 Punkten gilt der subjektiv empfundene Stress als gering, zwischen 14 – 26 Punkten als moderat und zwischen 27 – 40 Punkten als hoch (*Anhang A7*).

5.3 Anthropometrie und Bioimpedanzanalyse zur Bestimmung der Körperzusammensetzung

Mit Hilfe eines Rollmessbandes (*seca 206, seca gmbh & co. Kg, Hamburg*) befestigt an der Wand, wurde die Körperhöhe jeder Probandin aufrechtstehend auf 0,5 cm genau bestimmt. Das Körpergewicht wurde mit Hilfe einer digitalen Personenwaage (*Dirk Rossman GmbH, Burgwedel*) auf 0,1 kg genau bestimmt. Bei beiden Messungen wurden keine Schuhe getragen. Zur Messung von Bauch-, Taillen- und Hüftumfang wurde ein Rollmessband (*Maßband 150 cm, Pro Home, Hamburg*) angelegt und der Umfang auf jeweils 0,5 cm genau bestimmt. Zur Messung des Bauchumfangs wurde das Rollmessband auf Höhe des Bauchnabels angelegt, zur Messung der Taille an der schmalsten Stelle des Abdomens und zur Messung des Hüftumfangs am oberen Punkt des Hüftknochens. Der *Body Mass Index* (BMI) wird als Quotient aus Körpergewicht (in kg) und dem Quadrat der Körperhöhe (in m²) berechnet und hat die Einheit kg/m². Damit unterscheidet der BMI nicht zwischen Fett- und Muskelmasse, ist jedoch relativ unabhängig von der Körperhöhe (Müller et al. 2007). Je nachdem wie hoch der BMI ist, wird zwischen Unter-, Normal- und Übergewicht unterschieden. Nach Einteilung der WHO wird ein BMI < 18,5 kg/m² als Untergewicht beurteilt, Normalgewicht zwischen 18,5 – 24,9 kg/m² und Übergewicht bei einem BMI von 25,0 – 29,9 kg/m² sowie Adipositas ab 30,0 kg/m² [URL 1].

Die Körperzusammensetzung der Probandinnen wurde mittels Bioimpedanzanalyse (BIA) bestimmt. Verwendet wurde das *Nutriguard-MS Version 2 (Data-Input GmbH, Wedemark)*. Bestimmt wurden die in *Tabelle 2* aufgeführten Körperkompartimente.

Tabelle 2: Definitionen der mittels Bioimpedanzanalyse bestimmten Körperkompartimente

Körperkompartiment	Einheit	Definition
Körperfettmasse (FM)	kg	Menge der Triglyceride im Körper
Körperzellmasse (BCM)	kg	Muskel- und Organzellmasse inkl. Intrazellulären Wassers
Extrazelluläre Masse (ECM)	kg	Interstitium, Knochen und Bindegewebe inkl. Extrazellulären Wasser
Magermasse (LBM)	kg	Fettfreie Masse, BCM plus ECM
Zellanteil	%	Prozentualer Anteil der BCM an der Magermasse
Intrazelluläres Wasser (ICW)	L	Wasser in der BCM
Extrazelluläres Wasser (ECW)	L	Wasser in der ECM
Phasenwinkel	°	Physikalischer Messwert

Die Körperfettmasse (FM) stellt die Menge an Triglyceriden im Körper dar. Die Magermasse (engl. *lean body mass*; LBM) stellt die fettfreie Masse dar und setzt sich aus der Körperzellmasse (engl. *body cell mass*; BCM) und der Extrazellulärmasse (engl. *extracellular mass*; ECM) zusammen. Die ECM beinhaltet das Plasmavolumen sowie die interstitielle Flüssigkeit. Das Gesamtkörperwasser wird in extrazelluläres Wasser (engl. *extracellular water*; ECW), also den Wasseranteil des ECM, und intrazelluläres Wasser (engl. *intracellular water*; ICW), also den Wasseranteil des BCM, unterteilt. Der Zellanteil gibt den prozentualen Anteil der BCM an der Magermasse an, der Phasenwinkel ist ein physikalischer Messwert.

Grundlage der BIA sind die unterschiedlichen Leitfähigkeiten von Geweben oder Flüssigkeiten im Körper. Bspw. hat elektrolythaltige Körperflüssigkeit eine hohe Leitfähigkeit, Körperfett hingegen eine sehr geringe. Die BIA hat einen Variationskoeffizienten von ~ 5%, Probleme hat diese Messmethode bei veränderten Flüssigkeitsräumen und bei Herz- und Niereninsuffizienz. Als Nachteil aller Modelle zur Bestimmung der Körperzusammensetzung wird die Nichtberücksichtigung der Funktionen von einzelnen Organen angesehen.

Um eine BIA durchzuführen, wurde die Probandin gebeten jeglichen metallischen Schmuck abzunehmen. Die Probandin sollte sich auf eine Liege legen und durfte sich fortan nicht mehr bewegen, anschließend wurde zehn Minuten bis zur Messung gewartet. Proximal zu den Fingerknöcheln und des Handgelenks auf der Oberseite der Handfläche und proximal zu den Zehenknöcheln und des Fußknöchels wurde jeweils eine Elektrode (*Bianostic AT Elektroden*, *Data Input GmbH, Wedemark*) an der dominanten Körperseite direkt auf der Haut angebracht. Über jeweils ein Kabel inklusive Kabelklemme wurde jede Elektrode mit dem BIA-Gerät verbunden, an Handgelenk und Knöchel wurden die roten Kabel jeweils distal angebracht, die schwarzen Kabel proximal.

Die Messung erfolgte nacheinander bei 5 kHz, 50 kHz und 100 kHz. Aufgezeichnet und über das Gerät angezeigt wurden die Resistenz (R) und die Reaktanz (Xc), der Phasenwinkel ϕ sowie die Checksumme Σ . Die aufgezeichneten Werte wurden anschließend in die dazugehörige Software *NutriPlus* (*Version 5.4.1*, *Data Input GmbH, Wedemark*) eingegeben. Zusätzlich wurden das Geschlecht, die Körperhöhe, das Gewicht sowie das Geburtsdatum eingegeben und die Körperkompartimente berechnet.

5.4 Aufzeichnung von Ruhe- und Aktivitätslevel mittels Aktigrafie und Schlaftagebuch

Eine Woche lang vor dem Untersuchungstag wurde von den Probandinnen das Schlaftagebuch der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) über einen Zeitraum von sieben Tagen ausgefüllt. Das Schlaftagebuch wurde am Abend, sieben Tage vor dem Untersuchungstag begonnen und am Morgen des Untersuchungstages beendet. Das Tagebuch besteht aus 16 Fragen, die täglich beantwortet werden müssen. Unterteilt in Abend- und Morgenprotokoll werden Informationen zu Zubettgeh-, Einschlaf-, Aufwach- und Aufstehzeiten sowie dem subjektiven Empfinden der Erholbarkeit und Leistungsfähigkeit gesammelt. Zudem werden der Alkoholkonsum und die Einnahme von schlafunterstützenden Medikamenten protokolliert. Das Schlaftagebuch wurde als Nachweis für einen regelmäßigen Schlaf-Wach-Rhythmus sowie die Einhaltung der Bettzeiten, die in den Einschlusskriterien beschrieben sind, verwendet. Diese Parameter konnten nach Durchsicht der Schlaftagebücher gewährleistet werden. Das Schlaftagebuch befindet sich zur Übersicht im Anhang (*Anhang A8*).

Um den Aktivitätsgrad (schlafend, ruhend oder in Bewegung) der Probandinnen bei Tag und Nacht zu erfassen wurde das *SenseWear-Armband* (*SenseWear-Armband MF-SW, BodyMedia, Inc., Pittsburgh, USA*) verwendet. Das SenseWear-Armband (SWA) ist ein multifunktionales Gerät, das mittels verschiedener Sensoren und der Analysesoftware (*SenseWear Professional 8.0, BodyMedia, Inc., Pittsburgh, USA*) unterschiedlichste physiologische Parameter bestimmen kann. Das Verfahren zur Bestimmung von Aktivitäts- und Ruhezyklen wird auch als Aktigraphie bezeichnet. Über einen Beschleunigungssensor, ein sogenanntes zweiachsiges Akzelerometer, wird die Bewegung bestimmt und damit der Ruhe- oder Aktivitätszustand ermittelt. Das verwendete SWA wurde an der Rückseite des nicht dominanten Oberarms getragen und stellte aufgrund seiner unerheblichen Größe und des Gewichts keine Einschränkung im Alltag von Probandinnen dar. Das Armband wurde lediglich bei Kontakt mit fließendem Wasser entfernt. Wenige Minuten nach Anlegen des Armbandes beginnt die Messung automatisch und wird durch einen Signalton gekennzeichnet. Nach Ablegen des Armbandes oder beim Verlust von Hautkontakt wird die Messung automatisch beendet und ein weiterer Signalton ertönt.

Mittels einer Markierungstaste sollten am Abend bzw. am Morgen die „Licht-aus-Zeit“ und die „Licht-an-Zeit“ durch die Probandinnen gekennzeichnet werden. Das Armband wurde über den Zeitraum des Untersuchungstages, von 07:30 Uhr bis 08:30 Uhr des Folgetages getragen.

Verwendet wurden nur die Daten im Untersuchungszeitraum von 08:00 Uhr - 08:00 Uhr. Die Auswertung erfolgte über die zugehörige, bereits erwähnte Analysesoftware. Das Armband kann über einen USB-Anschluss direkt mit dem PC verbunden und die Daten eingelesen werden. Von Probandinnen markierte Zeitpunkte werden innerhalb der dargestellten Grafiken durch eine Markierung sichtbar.

In *Tabelle 3* sind alle Merkmale dargestellt und definiert, die durch die SenseWear Software mit dem Armband ermittelt wurden und die innerhalb dieser Arbeit Verwendung finden.

Tabelle 3: Definitionen der Merkmale des SenseWear-Armbandes, die in der vorliegenden Arbeit verwendet wurden.

Merkmale	Einheit	Definition
Einschlafzeit	Std.	Uhrzeit des Einschlafens am Abend
Aufwachzeit	Std.	Uhrzeit des Aufwachens am Morgen
Liegedauer	Std.	In liegender Position im Zeitraum von „Licht aus“ bis „Licht an“
Schlaflatenz	Min.	Einschlafdauer ab dem Licht-aus Zeitpunkt
Schlafdauer	Std.	Dauer des Schlafes insgesamt pro Nacht
Schlafeffizienz	%	Anteil der Schlafdauer an der Liegedauer
Energieumsatz Nacht	kcal	Energieumsatz zwischen Licht-aus und Licht-an
Energieumsatz Tag	kcal	Energieumsatz zwischen Licht-an und Licht-aus
Schlafenergieverbrauch SEE	kcal/ Std.	Energieverbrauch innerhalb einer Stunde im ersten Nachdrittel mit 100% Schlaf

5.5 Messung der Körperkerntemperatur

Die Messung der Körperkerntemperatur erfolgte in Doppelmessung mit einem digitalen Thermometer (*Sanitas Fieberthermometer SFT-08, Beurer GmbH, Ulm*). Gemessen wurde sublingual auf der linken Seite. Die Probandinnen wurden vor der ersten Messung durch den Autor instruiert und während der Messungen um 08:00 Uhr, 12:00 Uhr, 16:00 Uhr und 20:00 Uhr auf korrekte Durchführung überprüft. Vor der Messung wurde der Mund jeweils 15 Minuten geschlossen gehalten, es wurde nicht mehr gesprochen und keine Flüssigkeit sowie Nahrung zu sich genommen. Zudem wurden die Messungen aufrecht sitzend durchgeführt. Wichen beide Messungen um mehr als 0,2°C voneinander ab, wurde eine dritte Messung durchgeführt, um mögliche Fehlerquellen bei der Messung auszuschließen. Für die Analysen wurde der Mittelwert verwendet.

5.6 Enzym-Immunoassays

Die Methode des *Enzyme-Linked Immunosorbent Assays* (ELISA), zu Deutsch Enzym-Immunoassay, wurde bereits 1971 von Engvall & Perlmann beschrieben. Die damalige Beschreibung bezog sich auf das Verfahren des Sandwich-ELISA, wobei an eine Festphase gebundene Antigene oder Antikörper zunächst mit einer zu untersuchenden Probe inkubiert werden. Antikörper und Antigene spielen normalerweise in der erworbenen Immunantwort eine Rolle. Die gezielte zelluläre Abwehr und die Bildung von Antikörpern kann durch das Erkennen spezifischer Antigene erfolgen. Als Antigen werden Substanzen bezeichnet, die vom adaptiven Immunsystem erkannt und gegen die spezifischen Antikörper gebildet werden können. Beim angesprochenen ELISA wird in Anwesenheit eines spezifischen Bindungspartners ein Immunkomplex gebildet (Abbildung 13).

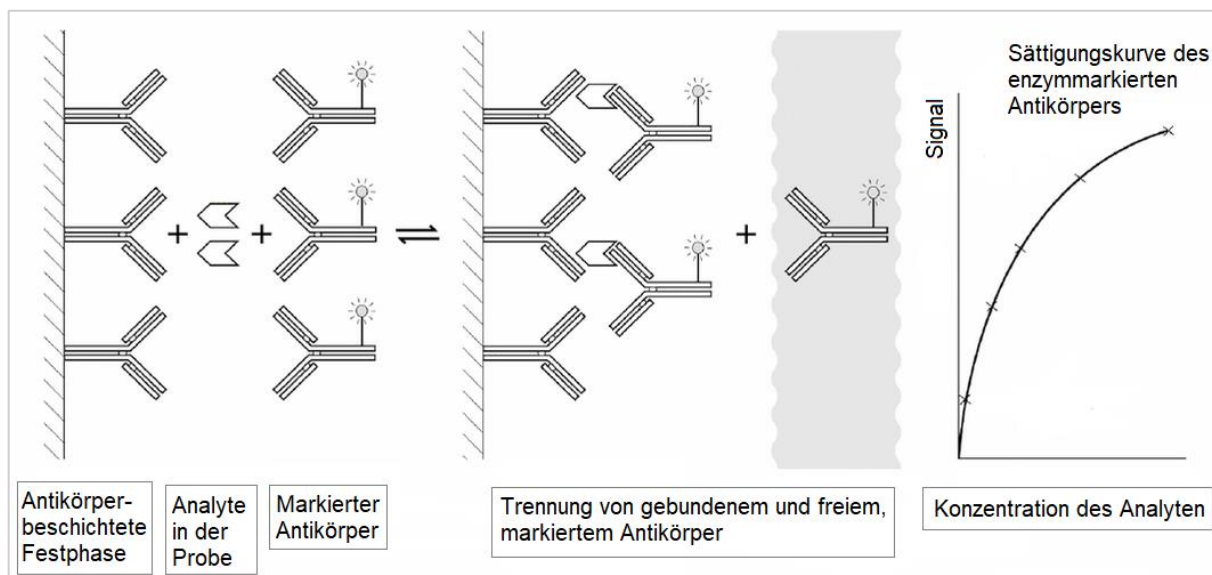


Abbildung 13: Ablauf eines Sandwich-ELISA von links nach rechts: An die Antikörper-beschichtete Festphase binden die Analyte in der Probe sowie markierte Antikörper. Durch Waschen der Kavitäten werden gebundene und freie, markierte Antikörper voneinander getrennt, nur die gebundenen verbleiben in den Kavitäten. Mit einem Photometer kann die Konzentration des Analyten anhand einer Sättigungskurve des enzymmarkierten Antikörpers bestimmt werden (Wild, 2013).

Nachdem unspezifisch gebundene Bindungspartner durch einen mehrmaligen Waschzyklus entfernt wurden, wird ein zweiter immunologischer Reaktionspartner, an den ein Enzym gebunden ist (Konjugat), gebunden. Die Reaktionsschritte können auch simultan als Einschritt-ELISA durchgeführt werden. Nach erneutem Waschzyklus, um das nicht gebundene Konjugat zu entfernen, erfolgt die Zugabe eines Substrates und die Enzym-Substrat-Reaktion beginnt.

Die einsetzende Farbentwicklung ist der Konzentration des Analyten proportional und wird photometrisch bestimmt.

Die Entwicklung und Einführung neuer Varianten führte unter anderem zum Verfahren des kompetitiven ELISA. Hier bilden die an die Festphase gebundenen Antigene oder Antikörper mit den um die Bindungspartner konkurrierende Reaktionspartner einen Immunkomplex. Die konkurrierenden Reaktionspartner sind zum einen der zu untersuchende Analyt aus einer Probe und zum anderen ein zugesetzter enzymmarkierter gleicher Reaktionspartner. Je weniger von dem konkurrierenden Analyten vorhanden ist, desto mehr Immunkomplexe werden mit dem enzymmarkierten Reaktionspartner gebildet (Abbildung 14). Die Intensität eines Farbumschlags nach der Substratreaktion ist in diesem Fall umgekehrt proportional zur Antigen-Konzentration in den Proben (Wild, 2013).

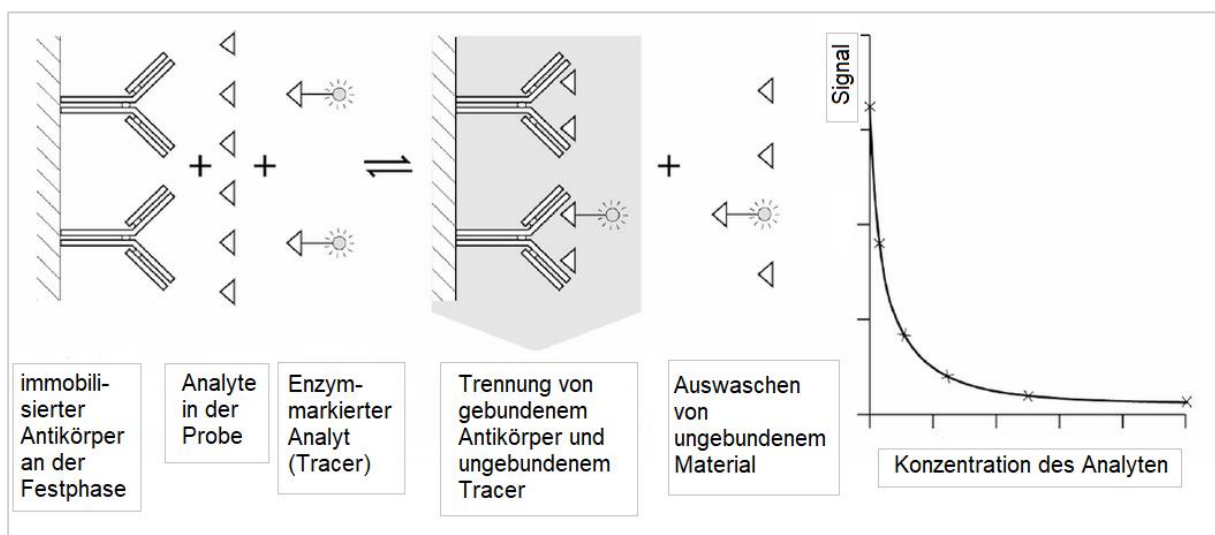


Abbildung 14: Ablauf eines kompetitiven ELISA von links nach rechts: Immobilisierte Antikörper an der Festphase binden konkurrierende Analyte aus einer Probe sowie enzymmarkierte Analyte (Tracer). Es folgt die Trennung von gebundenem Antikörper und ungebundenem Tracer, ungebundenes Material wird durch einen Waschvorgang aus den Kavitäten entfernt. Die Konzentration des Analyten ist umgekehrt proportional zur Intensität des Farbumschlags (Wild, 2013).

5.6.1 Bestimmung der Konzentration von Cortisol

Nach der freien Hormonhypothese wird die biologische Aktivität eines Hormons durch die Konzentration des ungebundenen Hormons bestimmt (Debono et al. 2009). Der kompetitive ELISA dient zur Bestimmung von freiem Cortisol in humanem Speichel. In einer Speichelprobe ist eine unbekannte Menge an Antigen, welche mit einer definierten Menge an enzymmarkierten Antigen (E-Ag) um die Bindungsstellen des gebundenen Antikörpers in den

Kavitäten der Mikrotiterplatte konkurriert. Ungebundenes E-Ag wird nach einer definierten Inkubationszeit durch Waschen der Kavitäten entfernt. Zur Analyse verwendet wurde das *Cortisol Saliva ELISA Kit (IBL International GmbH, Hamburg)*. Die Mikrotiterplatte wurde mit jeweils 50 µl der Standards A-F mit unterschiedlichen Konzentrationen sowie den beiden Kontrollen und den Speichelproben befüllt (siehe *Tabelle 4*). In jede Kavität wurde im Anschluss 100 µl Enzymkonjugat hinzugefügt und die Mikrotiterplatte mit Haftklebefolie verschlossen. Zum Inkubieren wurde die Platte für zwei Stunden bei Raumtemperatur (18 - 25 °C) auf einem Schüttler bei 500 rpm platziert. Es folgte ein Waschvorgang, wobei viermal in Folge jede Kavität mit jeweils 250 µl Waschpuffer im Waschroboter gewaschen wurde.

Tabelle 4: Pipettierschema des ELISA zur Bestimmung der Cortisol-Konzentration

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	S-A	S-E	Pr. 1	Pr. 5	Pr. 9	Pr. 13	Pr. 17	Pr. 21	Pr. 25	Pr. 29	Pr. 33	Pr. 37
B	S-A	S-E	Pr. 1	Pr. 5	Pr. 9	Pr. 13	Pr. 17	Pr. 21	Pr. 25	Pr. 29	Pr. 33	Pr. 37
C	S-B	S-F	Pr. 2	Pr. 6	Pr. 10	Pr. 14	Pr. 18	Pr. 22	Pr. 26	Pr. 30	Pr. 34	Pr. 38
D	S-B	S-F	Pr. 2	Pr. 6	Pr. 10	Pr. 14	Pr. 18	Pr. 22	Pr. 26	Pr. 30	Pr. 34	Pr. 38
E	S-C	Kntr.1	Pr. 3	Pr. 7	Pr. 11	Pr. 15	Pr. 19	Pr. 23	Pr. 27	Pr. 31	Pr. 35	Pr. 39
F	S-C	Kntr.1	Pr. 3	Pr. 7	Pr. 11	Pr. 15	Pr. 19	Pr. 23	Pr. 27	Pr. 31	Pr. 35	Pr. 39
G	S-D	Kntr.2	Pr. 4	Pr. 8	Pr. 12	Pr. 16	Pr. 20	Pr. 24	Pr. 28	Pr. 32	Pr. 36	Pr. 40
H	S-D	Kntr.2	Pr. 4	Pr. 8	Pr. 12	Pr. 16	Pr. 20	Pr. 24	Pr. 28	Pr. 32	Pr. 36	Pr. 40

S. = Standard; Kntr. = Kontrolle; Pr. = Probe; Die Standards S-A bis S-E haben jeweils unterschiedliche Konzentrationen

Nach Zugabe von 100 µl TMB (3,3',5,5'-Tetramethylbenzidin) Substratlösung wurde erneut bei Raumtemperatur auf dem Schüttler bei 500 rpm für 30 Minuten inkubiert. Anschließend wurden jeweils 100 µl TMB Stopplösung in jede Kavität hinzugefügt und innerhalb von 15 Minuten die optische Dichte im ELISA-Reader bei 450 nm Wellenlänge und einer Referenz von 620 nm Wellenlänge bestimmt. Anhand der Standards wurde durch den ELISA-Reader (*Multiskan FC Software Version 1.00.79*) eine Standardkurve erstellt, die den Konzentrationsbereich von 0,005 – 3,00 µg/dl darstellte. Die Umrechnung der optischen Dichte in die Konzentration wurde ebenfalls durch den ELISA-Reader durchgeführt.

5.6.2 Bestimmung der Konzentration von TNF-α

Zur Bestimmung der TNF-α-Konzentration wurde das *Quantikine™ HS ELISA Human TNF-α Immunoassay Kit (R&D Systems, Inc., Minneapolis, USA)* verwendet. Das Testprinzip beruht

auf dem Sandwich-ELISA, wobei die Mikrotiterplatte mit humanem, TNF- α -spezifischen, monoklonalen Antikörpern vorbeschichtet ist. Für den TNF- α -ELISA wurde zunächst eine Verdünnungsreihe für die Standards erstellt (siehe Abbildung 15).

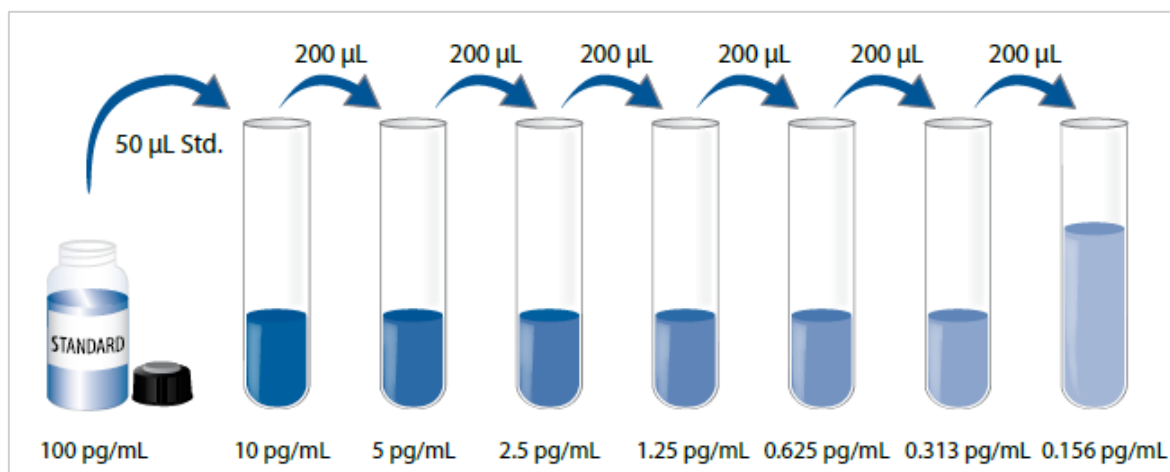


Abbildung 15: Verdünnungsreihe der Standards für den ELISA zur Bestimmung der TNF- α -Konzentration [URL 2]

In jede Kavität der Mikrotiterplatte wurden 50 μ L des Verdünnungsmittels pipettiert, anschließend wurden jeweils 50 μ L der Standards unterschiedlicher Konzentration und Proben, wie in Tabelle 5 dargestellt, hinzugefügt.

Tabelle 5: Pipettierschema des ELISA zur Bestimmung der TNF- α -Konzentration

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	Leerwert	S4	Pr. 1	Pr. 5	Pr. 9	Pr. 13	Pr. 17	Pr. 21	Pr. 25	Pr. 29	Pr. 33	Pr. 37
B	Leerwert	S4	Pr. 1	Pr. 5	Pr. 9	Pr. 13	Pr. 17	Pr. 21	Pr. 25	Pr. 29	Pr. 33	Pr. 37
C	S7	S3	Pr. 2	Pr. 6	Pr. 10	Pr. 14	Pr. 18	Pr. 22	Pr. 26	Pr. 30	Pr. 34	Pr. 38
D	S7	S3	Pr. 2	Pr. 6	Pr. 10	Pr. 14	Pr. 18	Pr. 22	Pr. 26	Pr. 30	Pr. 34	Pr. 38
E	S6	S2	Pr. 3	Pr. 7	Pr. 11	Pr. 15	Pr. 19	Pr. 23	Pr. 27	Pr. 31	Pr. 35	Pr. 39
F	S6	S2	Pr. 3	Pr. 7	Pr. 11	Pr. 15	Pr. 19	Pr. 23	Pr. 27	Pr. 31	Pr. 35	Pr. 39
G	S5	S1	Pr. 4	Pr. 8	Pr. 12	Pr. 16	Pr. 20	Pr. 24	Pr. 28	Pr. 32	Pr. 36	Pr. 40
H	S5	S1	Pr. 4	Pr. 8	Pr. 12	Pr. 16	Pr. 20	Pr. 24	Pr. 28	Pr. 32	Pr. 36	Pr. 40

S. = Standard; Pr. = Probe; Die Standards S1 bis S7 haben jeweils unterschiedliche Konzentrationen

Die Mikrotiterplatte wurde mit Haftklebefolie verschlossen und für zwei Stunden bei Raumtemperatur auf dem Schüttler bei 500 rpm inkubiert. Die Mikrotiterplatte wurde anschließend vier Mal mit jeweils 400 μ L Waschpuffer je Kavität mit dem Waschroboter

automatisch gewaschen. In jede Kavität wurden 200 µl Anti-Human-TNF- α -Konjugat hinzugefügt, die Platte mit Haftklebefolie verschlossen und für eine Stunde bei Raumtemperatur auf dem Schüttler bei 500 rpm inkubiert. Der komplette Waschvorgang wurde anschließend wiederholt und jeweils 200 µl Streptavidin-Polymer-HRP (engl.: *Horseradish peroxidase*; Meerrettichperoxidase) in jede Kavität pipettiert. Erneut wurde auf dem Schüttler bei 500 rpm inkubiert, in diesem Fall 30 Minuten. Der komplette Waschvorgang mit dem Waschroboter wurde danach ein drittes Mal durchgeführt. Nachfolgend wurden jeweils 200 µl Substratlösung in einem abgedunkelten Raum in jede Kavität hinzugefügt und die Mikrotiterplatte bei Dunkelheit für eine halbe Stunde bei Raumtemperatur inkubiert. Jeweils 50 µl Stopplösung wurden hinzugefügt und unverzüglich mit Hilfe des ELISA-Readers bei 450 nm Wellenlänge und einer Korrektur-Wellenlänge von 570 nm die optische Dichte bestimmt. Anhand der Standards wurde durch den ELISA-Reader eine Standardkurve erstellt, die den Konzentrationsbereich von 0,011 – 10,00 pg/ml darstellte. Die jeweiligen Konzentrationen der Standards und Proben wurden durch den ELISA-Reader berechnet.

5.6.3 Bestimmung der Konzentration von oxidativen DNA-/ RNA-Schäden

Zur Bestimmung der oxidativen DNA-/ RNA-Schäden wurde das *DNA/ RNA Oxidative Damage (High Sensitive) ELISA Kit* (Cayman Chemical Company, Ann Arbor, USA) verwendet. Mit Hilfe des Kits wird die Gesamtkonzentration von drei oxidierten Guanin-Produkten bestimmt: 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosin aus der DNA und 8-Hydroxyguanosin aus der RNA sowie 8-Hydroxyguanine aus DNA und RNA. Zu Beginn der Durchführung wurden die Standards unterschiedlicher Konzentration nach Herstellerangaben erstellt (siehe Abbildung 16).

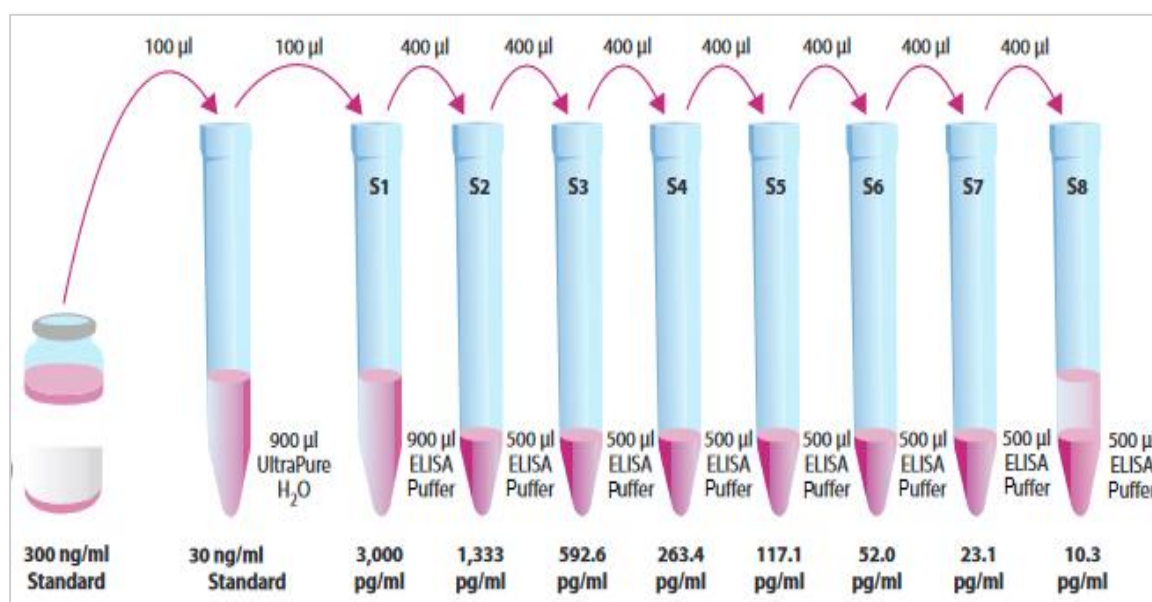


Abbildung 16: Verdünnungsreihe der Standards für den ELISA zur Bestimmung der Konzentration von oxidativen DNA-/ RNA-Schäden [URL 3]

Im weiteren Verlauf werden folgende Abkürzungen im Rahmen des ELISA zur Bestimmung der Konzentration von oxidativen DNA-/ RNA-Schäden verwendet:

- NSB (Non-specific Binding): bezeichnet die nicht-immunologische Bindung des Tracers zur Kavität. Der Tracer beschreibt ein Konjugat aus dem Analyten und einem signalgebenden Bestandteil (Label) und sorgt für die Signalerzeugung.
Da auch in Abwesenheit eines spezifischen Antikörpers eine geringe Menge an die Kavität bindet, gibt das NSB ein Maß für diese Bindung an.
- B_0 (Maximum Binding): Gibt die maximale Menge an Tracer an, die der Antikörper in Abwesenheit des Analyten binden kann.
- TA (Total Activity): Totale enzymatische Aktivität des Acetylcholinesterase (AChE) - gekoppelten Tracers

Der kompetitive ELISA basiert auf dem konkurrierenden Verhalten von oxidierten Guanin-Produkten aus der Probe und dem im Kit enthaltenden 8-OHdG-Acetylcholinesterase-Konjugat um die limitierten Bindungsstellen von monoklonalem Antikörper in den Kavitäten. Zunächst wurden 100 μ l Puffer in die für NSB vorgesehen Kavitäten pipettiert, anschließend jeweils 50 μ l Puffer in die Kavitäten für B_0 . Jeweils 50 μ l der Standards 1-8 sowie 50 μ l Speichelprobe wurden anschließend in die dafür vorgesehenen Kavitäten pipettiert (*Tabelle 6*).

Tabelle 6: Pipettierschema des ELISA zur Bestimmung der Konzentration von oxidativen DNA-/ RNA-Schäden

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	Leerwert	S1	S1	Pr. 1	Pr. 5	Pr. 9	Pr. 13	Pr. 17	Pr. 21	Pr. 25	Pr. 29	Pr. 33
B	Leerwert	S2	S2	Pr. 1	Pr. 5	Pr. 9	Pr. 13	Pr. 17	Pr. 21	Pr. 25	Pr. 29	Pr. 33
C	NSB	S3	S3	Pr. 2	Pr. 6	Pr. 10	Pr. 14	Pr. 18	Pr. 22	Pr. 26	Pr. 30	Pr. 34
D	NSB	S4	S4	Pr. 2	Pr. 6	Pr. 10	Pr. 14	Pr. 18	Pr. 22	Pr. 26	Pr. 30	Pr. 34
E	B_0	S5	S5	Pr. 3	Pr. 7	Pr. 11	Pr. 15	Pr. 19	Pr. 23	Pr. 27	Pr. 31	Pr. 35
F	B_0	S6	S6	Pr. 3	Pr. 7	Pr. 11	Pr. 15	Pr. 19	Pr. 23	Pr. 27	Pr. 31	Pr. 35
G	B_0	S7	S7	Pr. 4	Pr. 8	Pr. 12	Pr. 16	Pr. 20	Pr. 24	Pr. 28	Pr. 32	Pr. 36
H	TA	S8	S8	Pr. 4	Pr. 8	Pr. 12	Pr. 16	Pr. 20	Pr. 24	Pr. 28	Pr. 32	Pr. 36

NSB = Non-Specific-Binding; B_0 = Maximum Binding; TA = Total Activity; S = Standard; Pr. = Probe; Die Standards S1 bis S8 haben jeweils unterschiedliche Konzentrationen

Es folgte die Zugabe von 50 µl AChE in jede Kavität, außer in die Kavitäten der Leerwerte sowie der Kavität für TA. Anschließend wurden 50 µl monoklonaler Antikörper in jede Kavität, außer die vom Leerwert, TA und NSB hinzugefügt. Die Mikrotiterplatte wurde mit Klebefolie versiegelt und für 18 Stunden bei 4°C inkubiert. Danach wurde jede Kavität jeweils fünf Mal mit 350 µl Waschpuffer im Waschroboter gewaschen. Die Zugabe von jeweils 200 µl *Ellman's Reagenz* in jede Kavität wurde anschließend bei Dunkelheit durchgeführt, um die lichtempfindliche Substanz nicht in ihrer Reaktion zu beeinflussen. Danach wurden 5 µl AChE in die Kavität für TA pipettiert, die Mikrotiterplatte erneut mit Klebefolie versiegelt und für 60 Minuten bei 500 rpm auf einem Schüttler inkubiert. Die optische Dichte aller Kavitäten wurde im ELISA-Reader bei einer Wellenlänge von 405 nm bestimmt. Der Konzentrationsbereich des ELISA liegt zwischen 10,30 – 3000 pg/ml. Die Umrechnung von optischer Dichte zur Konzentration erfolgte mittels vorkonfiguriertem *excel Analyse-Tool (Version 11.10.2011)* vom Kit-Hersteller *Cayman Chemical Company* [URL 4].

5.6.4 Bestimmung der Konzentration von OGG1

Die Bestimmung der OGG1-Konzentration erfolgte mit dem *Human OGG1 ELISA Kit (ELK Biotechnology CO., Ltd., Hubei, China)*. Vor der Durchführung wurden die Standards unterschiedlicher Konzentrationen nach Herstellerangaben erstellt (*Abbildung 13*).

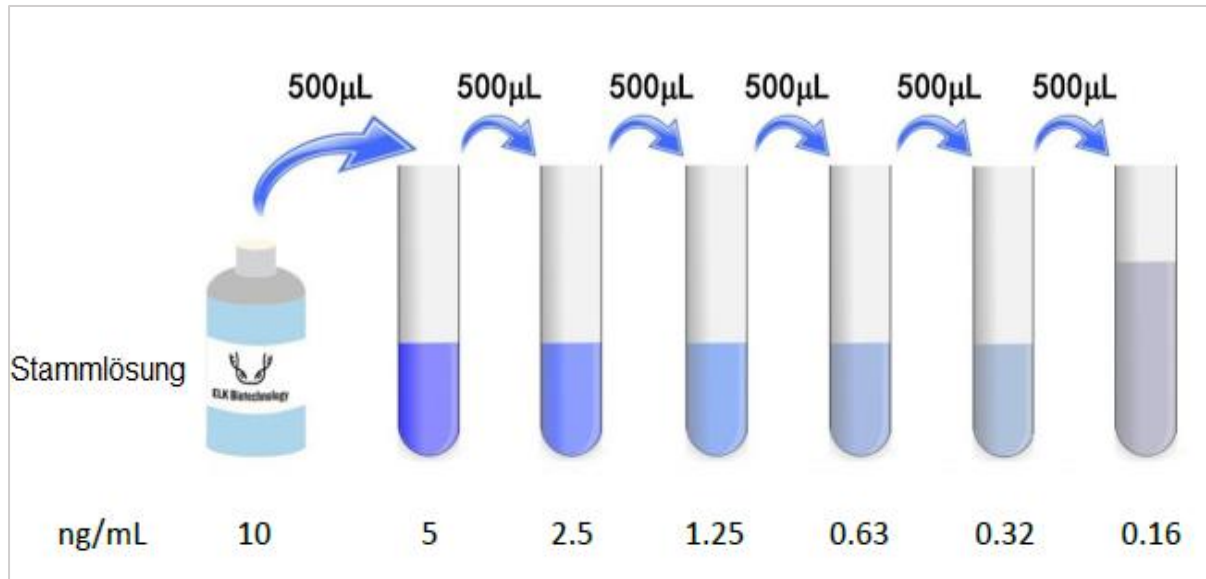


Abbildung 17: Verdünnungsreihe der Standards für den ELISA zur Bestimmung der OGG1-Konzentration [URL 5]

Jeweils 100 µl des Standard-Verdünnungsmittels (als Leewert), der Standards 1-7 und der Speichelproben wurden in die vorgesehenen Kavitäten pipettiert. Die Mikrotiterplatte wurde mit Klebefolie versiegelt und für 80 Minuten im Brutschrank bei 37°C inkubiert. Anschließend wurden die Kavitäten durch den Waschroboter insgesamt drei Mal mit 200 µl Waschpuffer befüllt, jeweils für 2 Minuten inkubiert und anschließend abgesaugt. Danach wurden jeweils 100 µl biotinylierte Antikörper in jede Kavität pipettiert, die Platte versiegelt und für 50 Minuten bei 37°C inkubiert. Die drei Waschvorgänge mit dem Waschroboter wurden wiederholt und in jede Kavität jeweils 100 µl des Streptavidin- HRP-Konjugats hinzugefügt. Erneut wurde die abgeklebte Platte für 50 Minuten bei 37°C inkubiert und der angegebene Waschvorgang mit dem Waschroboter fünf Mal wiederholt. Das komplette Pipettierschema des ELISA zur Bestimmung der OGG1-Konzentration ist in *Tabelle 7* dargestellt.

Tabelle 7: Pipettierschema des ELISA zur Bestimmung der OGG1-Konzentration

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	Leerwert	S4	Pr. 1	Pr. 5	Pr. 9	Pr. 13	Pr. 17	Pr. 21	Pr. 25	Pr. 29	Pr. 33	Pr. 37
B	Leerwert	S4	Pr. 1	Pr. 5	Pr. 9	Pr. 13	Pr. 17	Pr. 21	Pr. 25	Pr. 29	Pr. 33	Pr. 37
C	S7	S3	Pr. 2	Pr. 6	Pr. 10	Pr. 14	Pr. 18	Pr. 22	Pr. 26	Pr. 30	Pr. 34	Pr. 38
D	S7	S3	Pr. 2	Pr. 6	Pr. 10	Pr. 14	Pr. 18	Pr. 22	Pr. 26	Pr. 30	Pr. 34	Pr. 38
E	S6	S2	Pr. 3	Pr. 7	Pr. 11	Pr. 15	Pr. 19	Pr. 23	Pr. 27	Pr. 31	Pr. 35	Pr. 39
F	S6	S2	Pr. 3	Pr. 7	Pr. 11	Pr. 15	Pr. 19	Pr. 23	Pr. 27	Pr. 31	Pr. 35	Pr. 39
G	S5	S1	Pr. 4	Pr. 8	Pr. 12	Pr. 16	Pr. 20	Pr. 24	Pr. 28	Pr. 32	Pr. 36	Pr. 40
H	S5	S1	Pr. 4	Pr. 8	Pr. 12	Pr. 16	Pr. 20	Pr. 24	Pr. 28	Pr. 32	Pr. 36	Pr. 40

S = Standard; Pr. = Probe; Die Standards S1 bis S7 haben jeweils unterschiedliche Konzentrationen

In einem abgedunkelten Raum wurden 90 µl TMB-Substrat in jede Kavität pipettiert und für 30 Minuten bei 37°C inkubiert. Es folgte die Zugabe von 50 µl Schwefelsäurelösung in jede Kavität und eine Messung der optischen Dichte im ELISA-Reader bei einer Wellenlänge von 450 nm. Anhand der Standards wurde durch den ELISA-Reader eine Standardkurve erstellt, die den Konzentrationsbereich von bis 0,16 – 10,00 ng/ml darstellte. Die Umrechnung von optischer Dichte in die Konzentration erfolgte ebenfalls durch den ELISA-Reader.

5.7 Bestimmung des Vitamin-D-Status

Der Vitamin-D-Spiegel wurde mit dem *Vitality Health Check Reader* (VHC-Reader, Jungbrunnen – Fountain of Youth GmbH, Berlin) und dem zugehörigen VHC-Vitamin-D-Test bestimmt. Es handelt sich um einen quantitativen Test, welcher als einstufiger immunchromatographischer *in-vitro*-Schnelltest durchgeführt wird. Bestimmt wurde die Gesamtmenge an 25-OH-Vitamin D aus 10 µl Kapillarblut, das aus der Fingerkuppe entnommen wurde.

Test-Prinzip

Beim angewendeten Test-Prinzip der Immunchromatographie wird ein hochspezifisches Paar monoklonaler Anti-25-OH-D-Antikörper eingesetzt, von denen einer mit kolloidalem Gold konjugiert ist. So kann selektiv Vitamin D mit hoher analytischer Sensitivität und Spezifität detektiert werden.

In einer zugehörigen Testkassette befindet sich eine Membran, durch die eine vorher entnommene Blutprobe fließt. Währenddessen bildet das farbige Konjugat aus Anti-25-OH-Vitamin D und kolloidalem Gold einen Komplex mit dem 25-OH-Vitamin D aus der Probe. Aufgrund der Kapillarkräfte bewegt sich der Komplex in der Membran auf die Testregion zu, wo dieser durch weiteres, an die Membran gebundenes, Anti-25-OH-Vitamin D, immobilisiert wird. Dies hat die Bildung einer violetten Bande zu Folge, dessen Intensität in direkter Korrelation mit der Konzentration von 25-OH-Vitamin-D steht: Je höher die Konzentration ist, desto intensiver die Färbung der Bande in der Testlinie. Als prozedurale Kontrolle dient die Kontrolllinie, die ebenfalls im Testfenster vorhanden ist. Gemessen werden die Farbintensität bzw. die Konzentration mit dem dazugehörigen VHC-Reader, der auf die Testkassette gesetzt wird.

Durchführung

In den Probenbehälter des *UniSamplers* wurden jeweils 5 Tropfen Pufferlösung überführt. Die Fingerkuppe der Probandinnen wurde desinfiziert, getrocknet und anschließend mit einer Lanzette punktiert. 10 µl des austretenden Bluttröpfens wurde mit einer Kapillare, die an der Innenseite des Deckels vom *UniSampler* angebracht ist, aufgenommen. Die gefüllte Kapillare mit Deckel wurde auf den vorbereiteten Probenbehälter gesteckt und verschlossen. Anschließend wurde durch Schütteln das Blut aus der Kapillare mit der Pufferlösung im Probenbehälter vermischt. Drei Tropfen vom Proben-Puffer-Mix wurden auf den mit S markierten Einlass der Testkassette aufgetragen und im VHC-Reader innerhalb von 15 Minuten gemessen.

Als Ergebnis werden die Konzentration sowie die Einordnung dieser anhand eines Levels über den VHC-Reader dargestellt. Je höher die Konzentration ist, desto höher ist das Level. In *Tabelle 8* sind die Referenzwerte inklusive Interpretation nach Worm (2015) dargestellt. Die Interpretation der Konzentrationsbereiche wird auch vom Hersteller des VHC-Readers und des VHC-Vitamin-D-Tests verwendet.

Tabelle 8: Interpretation der Vitamin-D-Konzentrationsbereiche (Worm, 2015)

Level	Vitamin-D-Konzentrationsbereich	Interpretation
1	<20 ng/ml <50nmol/l	kritisch niedriger Vitamin-D-Spiegel
2	21-30 ng/ml 52,5-75 nmol/l	langfristig niedriger Vitamin-D-Spiegel
3	31-40 ng/ml 77,5-100 nmol/l	ausreichender Vitamin-D-Spiegel
4	41-60 ng/ml 102,5-150 nmol/l	guter Vitamin-D-Spiegel
5	61-90 ng/ml 152,5-225 nmol/l	sehr guter Vitamin-D-Spiegel
6	>90 ng/ml >225 nmol/l	hoher Vitamin-D-Spiegel

5.8 Bestimmung der CRP-Konzentration

Test-Prinzip

Die Bestimmung der CRP-Konzentration erfolgte mit dem *Eurolyser Cube* mittels Turbidimetrie. Bei der Turbidimetrie wird die Transmission durch ein Medium ohne Änderung der Frequenz gemessen. In diesem Fall ist das Medium ein Antigen-Antikörper-Komplex. An Polystyrol-Latex-Partikel gebundene Antikörper reagieren mit humanem CRP in der Küvette oder dem in der Probe vorhandenem CRP. Die besagten Antikörper befinden sich anfangs in einer Suspension in einer separaten Kappe, die erst im *Eurolyser* in den Puffer und das Blut abgegeben werden. Dabei wird die Kinetik der Signalentwicklung durch Agglutination der Antigen-Antikörper-Komplexe bei Wellenlängen von 546 nm und 700 nm bestimmt. Anhand einer Kalibrierungskurve kann der CRP-Wert aus der Probe anschließend bestimmt werden.

Durchführung

Zunächst wurde eine im Kit enthaltene RFID (engl.: *Radio-Frequency Identification*) -Karte benötigt, die bei Verwendung des Gerätes auf selbiges aufgelegt werden muss. Nach der Inbetriebnahme mussten über das Touch-Pad des *Eurolyser Cube S* vor jeder Messung die Messparameter festgelegt werden. Die Abfrage der Parameter erfolgte automatisch vor jeder

Messung. Als Probenart wurde „Blut“ ausgewählt, das Geschlecht mit „weiblich“ festgelegt und eine automatische Hämatokrit-Korrektur durch den *EuroLyser Cube S* eingestellt. Anschließend musste die nachfolgende Probe benannt werden und das Gerät führte automatisch eine Nullwertmessung durch. Nach desinfizieren und trocknen der Fingerkuppe der Probandin wurde mit einer Lanzette der Zeigefinger punktiert. Mit einer Minivette wurde ein Volumen von 20 µl Kapillarblut aus der Fingerkuppe entnommen und in die Küvette überführt, dessen Deckel verworfen wurde. Anschließend wurde die Kappe, in der sich die an Polystyrol-Latex-Partikel gebundenen Antikörper befinden, auf die Küvette gesetzt und verschlossen. Die Küvette wurde in den *Eurolyser Cube S* gesetzt und eine turbidimetrische Messung automatisch gestartet.

5.9 Statistische Verfahren

Für die statistischen Verfahren wurde die Software SPSS (*IBM SPSS Version 25, IBM, New York, USA*) verwendet. Zunächst wurden mittels deskriptiver Statistik die Mittelwerte, Standardabweichungen, Minima und Maxima der älteren sowie jüngeren Probandinnen berechnet. Die Ergebnisse werden im Folgenden als Mittelwert (MW) ± Standardabweichung (SD) angegeben. Um vorhandene Daten auf Normalverteilung zu prüfen, wurde der Shapiro-Wilk-Test verwendet. Im Gegensatz zum Kolmogorov-Smirnov-, Lilliefors-, oder Anderson-Darling-Test weist der Shapiro-Wilk-Test eine hohe Teststärke bei kleinen Stichproben auf (Razali & Wah, 2011).

Um Mittelwertvergleiche durchzuführen, wurde bei Normalverteilung der Daten der t-test für unabhängige Stichproben verwendet. Gab es keine Normalverteilung der Daten, wurde der Mann-Whitney-U Test für die Mittelwertvergleiche verwendet. Die Messwerte eines Merkmals über den Tagesverlauf (jeweils sieben Werte) wurden bei nicht normalverteilten Daten mit dem Friedman-Test auf signifikante Unterschiede getestet. Die Analyse von Zusammenhängen zwischen Merkmalen erfolgte bei metrischen Daten mit Normalverteilung durch bivariate Korrelationsanalyse nach Pearson und bei metrischen nicht-normalverteilten Daten sowie ordinalskalierten Daten durch bivariate Korrelationsanalyse nach Spearman-Rho. Ein Korrelationskoeffizient $r/rs \leq 0,50$ wurde als schwach positiver Zusammenhang, $r/rs = 0,50$ bis $0,79$ als mittlerer positiver Zusammenhang und $r/rs \geq 0,80$ als stark positiver Zusammenhang betrachtet. Diese Zusammenhänge gelten analog für den negativen Korrelationskoeffizienten $-r/-rs$.

Die Berechnung für die prozentuale Abweichung vom Mittelwert (*Kapitel 6.2.6*) erfolgte nach folgender Formel:

$$1. \left(\frac{\text{Gruppen} - \text{Mittelwert jeweiliger Uhrzeit}}{\text{Gruppen} - \text{Mittelwert aller Werte eines Merkmals}} * 100 \right) - 100$$

Die Berechnung des Taille-Hüfte-Index (*Kapitel 6.1.4*) erfolgte nach folgender Formel:

$$2. \frac{\text{Umfang Taille in cm}}{\text{Umfang Hüfte in cm}}$$

Die Analyse der Daten auf das Vorhandensein einer circadianen Rhythmik wurde mit dem Programm Acro (*Acro Version 3.5, Autor: R. Refinetti, Columbia, USA*) getestet. Auch die grafische Darstellung der Cosinus-Analyse wurde mit dem Programm erstellt.

Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,050$ wurde ein Befund als statistisch signifikant eingestuft, bei $p < 0,010$ als sehr signifikant und bei $p < 0,001$ als hoch signifikant. Für die Erstellung der Tabellen und Diagramme zur Darstellung der Daten wurden das Tabellenkalkulationsprogramm Excel (*Microsoft Excel Version 2016, Microsoft Corporation, Washington, USA*) verwendet.

6 Ergebnisse

6.1 Deskriptive Kennzeichen der Probandinnen

6.1.1 Allgemeine Schlafparameter

Die Befunde zur Prüfung der Normalverteilung der im folgenden Kapitel aufgeführten allgemeinen Schlafparameter sind in *Anhang A9* für die älteren Probandinnen und in *Anhang A10* für die jüngeren Probandinnen beigefügt.

Laut dem PSQI-Fragebogen unterscheiden sich ältere und jüngere Probandinnen im Mittelwert in Bezug auf die Schlafqualität um 0,15 Punkte (*Tabelle 9*).

Tabelle 9: Schlafqualität, Zubettgehzeit, Einschlafdauer, Aufstehzeit, Schlafdauer, Liegedauer und Schlafeffizienz von älteren und jüngeren Probandinnen im Vergleich

Merkmal	Altersgruppe	MW	SD	Mittelwertvergleich		
				u	t	p
PSQI - Schlafqualität (Punkte)	Ältere Probandinnen	5,85	2,50	-	-0,07	0,944
	Jüngere Probandinnen	5,90	1,97			
PSQI - Zubettgehzeit (Uhrzeit)	Ältere Probandinnen	23:02	43 ¹	-	-0,09	0,933
	Jüngere Probandinnen	23:03	43 ¹			
PSQI - Einschlafdauer (Min.)	Ältere Probandinnen	27	21	185,00	-	0,681
	Jüngere Probandinnen	25	16			
PSQI - Aufstehzeit (Uhrzeit)	Ältere Probandinnen	07:24	64 ¹	183,50	-	0,653
	Jüngere Probandinnen	07:11	56 ¹			
PSQI - Schlafdauer (Std.)	Ältere Probandinnen	6:52	0:48	179,50	-	0,569
	Jüngere Probandinnen	6:59	0:44			
PSQI - Liegedauer (Std.)	Ältere Probandinnen	7:18	0:57	-	-0,36	0,722
	Jüngere Probandinnen	7.24	0:44			
PSQI - Schlafeffizienz (%)	Ältere Probandinnen	82,43	6,88	-	-1,46	0,154
	Jüngere Probandinnen	85,85	7,93			

MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; t=Prüfgröße des t-Tests; u=Prüfgröße des Mann-Whitney-U-Tests; p=Irrtumswahrscheinlichkeit; ¹Angabe in Minuten

Die Zubettgehzeit der Älteren und der Jüngeren unterscheidet sich im Mittelwert um eine Minute, die Aufstehzeit der Jüngeren liegt im Mittelwert 13 Minuten vor der der Älteren. Die mittlere Einschlafdauer ist bei älteren Probandinnen zwei Minuten länger als bei den jüngeren Probandinnen. Die Schlafdauer und die Liegedauer sind bei den jüngeren Probandinnen um sieben Minuten bzw. sechs Minuten länger als bei den älteren Probandinnen. Die Schlaffeffizienz ist bei den Älteren knapp über drei Prozent geringer als bei den Jüngeren. Alle aufgeführten Merkmale zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Altersgruppen.

Die älteren Probandinnen machen im Mittelwert häufiger und längere Nickerchen am Tag als die jüngeren Probandinnen (*Tabelle 10*). Ältere machen demnach jeden dritten Tag ein Nickerchen, Jüngere ungefähr jeden vierten. Die Nickerchen der älteren Probandinnen sind im Mittelwert zudem doppelt so lang wie bei den jüngeren Probandinnen. Die Tagesschläfrigkeit und die Gesamtpunktzahl des Apnoe-Fragebogens sind bei den jüngeren Probandinnen im Mittelwert höher als bei den älteren Probandinnen. Signifikante Unterschiede gibt es zwischen den Altersgruppen bei keinem der genannten Merkmale.

Tabelle 10: Vergleich von Anzahl der Nickerchen am Tag und deren Dauer, der Tagesschläfrigkeit (ESS) und der Gesamtpunktzahl des Apnoe-Fragebogens von älteren und jüngeren Probandinnen

Merkmal	Altersgruppe	MW	SD	Mittelwertvergleich		
				u	t	p
Nickerchen am Tag (Anzahl)	Ältere Probandinnen	0,35	0,49	176,5	-	0,426
	Jüngere Probandinnen	0,23	0,41			
Nickerchen am Tag (Min.)	Ältere Probandinnen	10	17	174	-	0,384
	Jüngere Probandinnen	5	10			
Tagesschläfrigkeit (Punkte)	Ältere Probandinnen	6,00	3,23	-	-0,44	0,659
	Jüngere Probandinnen	6,45	3,17			
Apnoe-Fragebogen: Gesamtpunktzahl	Ältere Probandinnen	11,45	4,35	-	-0,96	0,343
	Jüngere Probandinnen	12,85	4,86			

MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; t=Prüfgröße des t-Tests; u=Prüfgröße des Mann-Whitney-U-Tests; p=Irrtumswahrscheinlichkeit

An Arbeitstagen gehen die jüngeren Probandinnen im Mittelwert um 14 Minuten früher ins Bett als die älteren, laut Aufstehzeit an Arbeitstagen stehen die Jüngeren im Mittelwert allerdings auch sechs Minuten früher auf (*Tabelle 11*). An freien Tagen gehen die Jüngeren hingegen später ins Bett und ihre Aufstehzeit ist fast eine Stunde später als bei den Älteren. Die aktuelle Schlafdauer ist bei den jüngeren Probandinnen im Mittel 26 Minuten, die benötigte Schlafdauer um 16 Minuten länger als bei den älteren. Der Schlafmittelpunkt beider Gruppen ist gleich. Nur die Aufstehzeit an freien Tagen ist signifikant verschieden zwischen den Altersgruppen ($p = 0,016$).

Tabelle 11: Schlafbezogene Merkmale, erfasst mit allgemeinem Fragebogen, von älteren und jüngeren Probandinnen im Vergleich

Merkmal	Altersgruppe	MW	SD ¹	Mittelwertvergleich		
				u	t	p
Zubettgezeit an Arbeitstagen (Uhrzeit)	Ältere Probandinnen	23:00	43 ¹	-	0,65	0,520
	Jüngere Probandinnen	22:46	47 ¹			
Aufstehzeit an Arbeitstagen (Uhrzeit)	Ältere Probandinnen	06:54	53 ¹	-	0,26	0,796
	Jüngere Probandinnen	06:48	50 ¹			
Zubettgezeit an freien Tagen (Uhrzeit/ Min.)	Ältere Probandinnen	23:16	50 ¹	-	-1,20	0,239
	Jüngere Probandinnen	23:38	65 ¹			
Aufstehzeit an freien Tagen (Uhrzeit/ Min.)	Ältere Probandinnen	7:29	67 ¹	112,50	-	0,016
	Jüngere Probandinnen	8:25	65 ¹			
Schlafdauer aktuell (Std.)	Ältere Probandinnen	6:57	0:46	176,50	-	0,502
	Jüngere Probandinnen	7:23	0:38			
Schlafdauer benötigt (Std.)	Ältere Probandinnen	7:26	1:07	-	-0,88	0,383
	Jüngere Probandinnen	7:42	0:50			
Schlafmittelpunkt (Uhrzeit)	Ältere Probandinnen	02:54	53 ¹	-	-0,02	0,986
	Jüngere Probandinnen	02:54	55 ¹			

MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; t=Prüfgröße des t-Tests; u=Prüfgröße des Mann-Whitney-U-Tests; p=Irrtumswahrscheinlichkeit (signifikante Werte fettgedruckt); ¹Angabe in Minuten

6.1.2 Morgen-Abend-Präferenz

Die Befunde zur Prüfung der Normalverteilung der im folgenden Kapitel aufgeführten Morgen-Abend-Präferenz sind in *Anhang A9* für die älteren Probandinnen und in *Anhang A10* für die jüngeren Probandinnen beigefügt.

Die älteren Probandinnen haben im Mittelwert einen um fünf Punkte höheren Wert bei der Morgen-Abend-Präferenz als die jüngeren Probandinnen (*Tabelle 12*). Beide Altersgruppen liegen damit im Mittelwert im Bereich der Neutraltypen. Die Standardabweichung bei beiden Altersgruppen ist gleich. Einen signifikanten Unterschied zwischen den älteren und jüngeren Probandinnen bei der Morgen-Abend-Präferenz gibt es nicht.

Tabelle 12: Morgen-Abend-Präferenz (Punktwert) von älteren und jüngeren Probandinnen im Vergleich

Merkmal	Altersgruppe	MW	SD	Mittelwertvergleich	
				t	p
Morgen-Abend-Präferenz (Punktwert)	Ältere Probandinnen	58,90	11,69	1,404	0,168
	Jüngere Probandinnen	53,70	11,73		

MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; t=Prüfgröße des t-Tests; p=Irrtumswahrscheinlichkeit

6.1.3 Schlafbezogene Merkmale während des Untersuchungstages

Die Befunde zur Prüfung der Normalverteilung der im folgenden Kapitel aufgeführten allgemeinen Schlafparameter sind in *Anhang A9* für die älteren Probandinnen und in *Anhang A10* für die jüngeren Probandinnen beigefügt.

Die Aufstehzeit der älteren und jüngeren Probandinnen am Tag der ersten 8-Uhr-Messung unterscheidet sich im Mittelwert um zehn Minuten, Ältere stehen demnach später auf (*Tabelle 13*). Die Zubettgehzeit am selbigen Tag unterscheidet sich um elf Minuten, die Älteren gehen früher ins Bett. Die Licht-aus-Zeit ist bei den Jüngeren im Mittelwert um 14 Minuten und die Einschlafzeit im Mittelwert um sieben Minuten später als bei den Älteren

Tabelle 13: Schlafparameter am Untersuchungstag von älteren und jüngeren Probandinnen im Vergleich (1)

Merkmal	Altersgruppe	MW	SD ¹	Mittelwertvergleich		
				u	t	p
Aufwachzeit (Uhrzeit am Tag mit erster 8-Uhr-Mess.)	Ältere Probandinnen	06:24	19	-	1,45	0,154
	Jüngere Probandinnen	06:14	24			
Zubettgehzeit (Uhrzeit) - Tag 1	Ältere Probandinnen	22:34	67	-	-0,59	0,557
	Jüngere Probandinnen	22:45	53			
Licht-aus-Zeit (Uhrzeit) - Tag 1	Ältere Probandinnen	22:46	70	-	-0,73	0,470
	Jüngere Probandinnen	23:00	47			
Einschlafzeit (Uhrzeit am Tag mit erster 8-Uhr-Mess.)	Ältere Probandinnen	23:03	74	-	-0,38	0,709
	Jüngere Probandinnen	23:10	52			
Aufwachzeit (Uhrzeit am Tag mit zweiter 8-Uhr-Mess.)	Ältere Probandinnen	07:09	41	168,00	-	0,387
	Jüngere Probandinnen	07:16	44			
Licht-an-Zeit (Uhrzeit) - Tag 2	Ältere Probandinnen	07:14	37	180,50	-	0,598
	Jüngere Probandinnen	07:15	43			
Aufstehzeit (Uhrzeit) - Tag 2	Ältere Probandinnen	07:22	33	179,50	-	0,579
	Jüngere Probandinnen	07:24	47			

MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; t=Prüfgröße des t-Tests; u=Prüfgröße des Mann-Whitney-U-Tests; p=Irrtumswahrscheinlichkeit; ¹Angabe in Minuten

Am Tag der zweiten 8-Uhr-Messung sind die jüngeren Probandinnen im Mittelwert um sieben Minuten später aufgewacht und haben im Mittelwert um eine Minute später das Licht angeschaltet. Die Aufstehzeit der älteren Probandinnen ist im Mittelwert um zwei Minuten früher als bei den jüngeren Probandinnen. Statistisch signifikante Unterschiede gibt es bei keinem der Merkmale. Die subjektive momentane Schläfrigkeit ist von 8 Uhr morgens im Verlauf des Tages im Mittelwert konstant und schwankt je nach Probandinnengruppe zwischen 2,75 – 2,95 Punkten (Tabelle 14). Ab 20:00 Uhr steigt die Schläfrigkeit bei beiden Altersgruppen stetig an und erreicht um 04:00 Uhr das Maximum.

Tabelle 14: Momentane Schläfrigkeit am Untersuchungstag während der Zeitpunkte der Probennahme von älteren und jüngeren Probandinnen im Vergleich

Merkmal	Altersgruppe	MW	SD	Mittelwertvergleich		
				u	t	p
Momentane Schläfrigkeit - 08:00 Uhr (Punkte)	Ältere Probandinnen	2,75	1,02	177,50	-	0,483
	Jüngere Probandinnen	2,90	0,79			
Momentane Schläfrigkeit - 12:00 Uhr (Punkte)	Ältere Probandinnen	2,80	0,89	184,00	-	0,652
	Jüngere Probandinnen	2,95	1,15			
Momentane Schläfrigkeit - 16:00 Uhr (Punkte)	Ältere Probandinnen	2,75	0,85	192,5	-	0,829
	Jüngere Probandinnen	2,80	0,83			
Momentane Schläfrigkeit - 20:00 Uhr (Punkte)	Ältere Probandinnen	3,15	0,81	196,00	-	0,905
	Jüngere Probandinnen	3,20	0,83			
Momentane Schläfrigkeit - 00:00 Uhr (Punkte)	Ältere Probandinnen	5,30	1,22	178,00	-	0,539
	Jüngere Probandinnen	5,50	1,32			
Momentane Schläfrigkeit - 04:00 Uhr (Punkte)	Ältere Probandinnen	5,75	0,97	199,00	-	0,976
	Jüngere Probandinnen	5,70	1,22			
Momentane Schläfrigkeit - 08:00 Uhr (Punkte)	Ältere Probandinnen	3,55	1,10	158,00	-	0,234
	Jüngere Probandinnen	3,15	1,27			

MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; t=Prüfgröße des t-Tests; u=Prüfgröße des Mann-Whitney-U-Tests; p=Irrtumswahrscheinlichkeit

Am Morgen der zweiten 8-Uhr-Messung ist die Schläfrigkeit wieder geringer, liegt im Mittelwert allerdings höher als zur ersten 8-Uhr-Messung (*Abbildung 18*). Der größte Unterschied liegt am Morgen der zweiten 8-Uhr-Messung und beträgt 0,40 Punkte. Alle weiteren Mittelwertvergleiche weisen keine Differenz von über 0,20 Punkten auf.

Die subjektiv empfundene momentane Schläfrigkeit zu den jeweiligen Messzeitpunkten unterscheidet sich zwischen beiden Gruppen im Mittelwert zu keiner Uhrzeit statistisch signifikant. Die Standardabweichungen sind bei beiden Altersgruppen zu jeder Uhrzeit ähnlich, die größten Standardabweichungen gibt es um 00:00 Uhr.

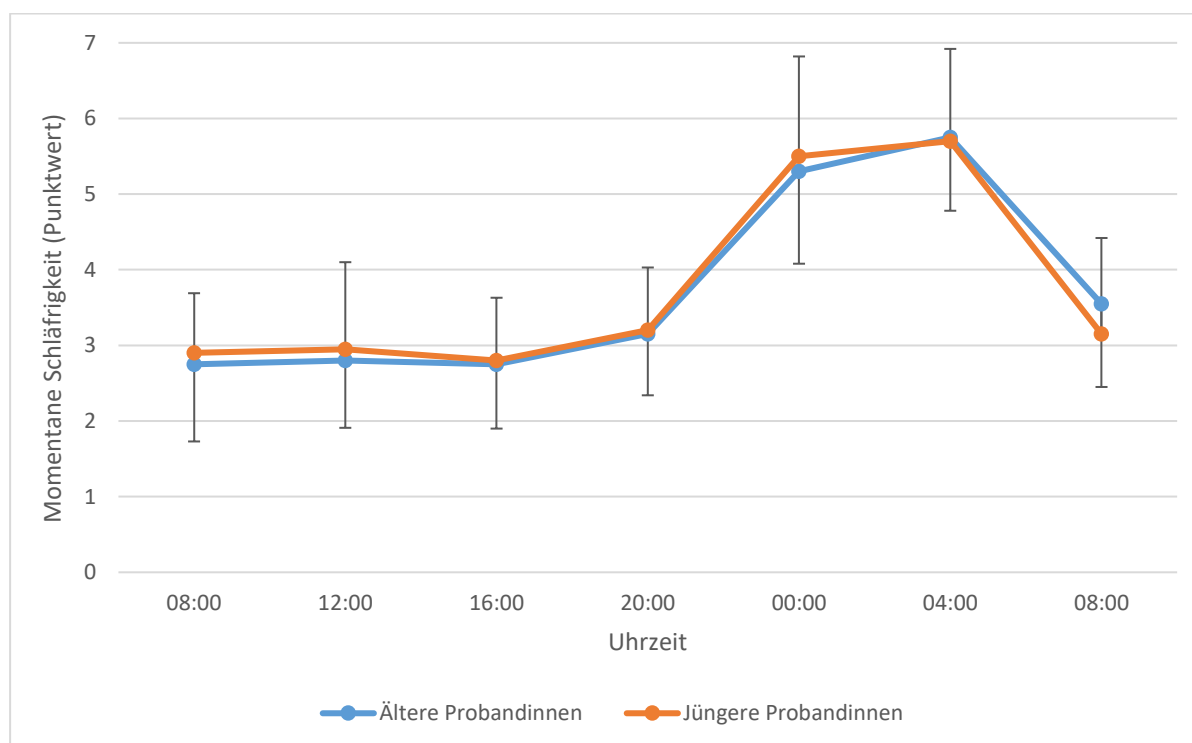


Abbildung 18: Die Mittelwerte inklusive Standardabweichung (in eine Richtung) der Momentanen Schläfrigkeit von jüngeren und älteren Probandinnen zu den jeweiligen Messzeitpunkten über einen Zeitraum von 24 Stunden.

Die Liegedauer in der Nacht der älteren und jüngeren Probandinnen unterscheidet sich im Mittelwert um sechs Minuten (*Tabelle 15*). Die älteren Probandinnen haben demnach eine höhere Liegedauer im Mittelwert. Die Schlafdauer in der Nacht ist bei den Älteren im Mittelwert drei Minuten länger als bei den jüngeren Probandinnen. Die Schlaffeffizienz ist im Mittelwert bei den älteren Probandinnen um 0,60% höher als bei den Jüngeren. Zwischen den beiden Altersgruppen gibt es keine signifikanten Unterschiede bezüglich der genannten Merkmale. Die Standardabweichung der Liegedauer in der Nacht ist bei beiden Altersgruppen gleich, die älteren Probandinnen haben eine 14 Minuten höhere Standardabweichung bei der Schlafdauer in der Nacht sowie eine drei Prozent höhere Standardabweichung in der Schlaffeffizienz in der Nacht.

Tabelle 15: Schlafparameter am Untersuchungstag von älteren und jüngeren Probandinnen im Vergleich (2)

Merkmal	Altersgruppe	MW	SD	Mittelwertvergleich		
				u	t	p
Liegedauer Nacht (Std.)	Ältere Probandinnen	7:51	1:12	-	0,26	0,800
	Jüngere Probandinnen	7:45	1:12			
Schlafdauer Nacht (Std.)	Ältere Probandinnen	6:34	1:07	-	0,14	0,893
	Jüngere Probandinnen	6:31	0:53			
Schlaffeffizienz Nacht (%)	Ältere Probandinnen	79,30	9,02	-	0,24	0,812
	Jüngere Probandinnen	78,70	6,60			

MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; t=Prüfgröße des t-Tests; u=Prüfgröße des Mann-Whitney-U-Tests; p=Irrtumswahrscheinlichkeit;

6.1.4 Körperzusammensetzung und Energieumsatz

Die Befunde zur Prüfung der Normalverteilung der im folgenden Kapitel aufgeführten allgemeinen Schlafparameter sind in *Anhang A11* für die älteren Probandinnen und in *Anhang A12* für die jüngeren Probandinnen beigefügt.

Im Mittelwert weisen ältere und jüngere Probandinnen bei der Körperhöhe, dem Körpergewicht und dem BMI ähnliche Messwerte auf (*Tabelle 16*). Der Unterschied zwischen den Gruppen liegt bei der Körperhöhe bei 1,60 cm und beim Körpergewicht bei 1,34 kg. Es gibt keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bezüglich der angesprochenen Merkmale.

Der Taillenumfang der älteren Probandinnen ist im Mittelwert über zehn cm, der Bauchumfang um acht cm, der Hüftumfang um fünf cm und der Taillen-Hüft-Index um 0,07 größer als bei den jüngeren Probandinnen. Der Unterschied bzgl. des Taillenumfangs ist hochsignifikant ($p < 0,001$), der Unterschied des Bauchumfangs sehr signifikant ($p = 0,005$), der Unterschied des Hüftumfangs ist nicht signifikant und der Unterschied beim Taillen-Hüft-Index hochsignifikant ($p < 0,001$) zwischen beiden Altersgruppen.

Tabelle 16: Körperhöhe, Körpergewicht, BM, Taillenumfang, Bauchumfang, Hüftumfang sowie der Taille-Hüfte-Index I von jüngeren und älteren Probandinnen im Vergleich

Merkmal	Altersgruppe	MW	SD	Mittelwertvergleich		
				u	t	p
Körperhöhe (cm)	Ältere Probandinnen	169,75	5,71	-	0,92	0,364
	Jüngere Probandinnen	168,15	5,29			
Körpergewicht (kg)	Ältere Probandinnen	68,45	8,69	-	0,44	0,665
	Jüngere Probandinnen	67,11	10,61			
BMI (kg/m ²)	Ältere Probandinnen	23,72	2,51	-	0,08	0,936
	Jüngere Probandinnen	23,65	2,95			
Taillenumfang (cm)	Ältere Probandinnen	83,55	9,44	-	3,85	< 0,001
	Jüngere Probandinnen	72,90	7,99			
Bauchumfang (cm)	Ältere Probandinnen	88,95	9,75	97,00	-	0,005
	Jüngere Probandinnen	80,70	9,04			
Hüftumfang (cm)	Ältere Probandinnen	97,40	8,26	-	1,92	0,062
	Jüngere Probandinnen	92,05	9,29			
Taillen-Hüft-Index	Ältere Probandinnen	0,86	0,05	-	3,74	< 0,001
	Jüngere Probandinnen	0,79	0,06			

MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; t=Prüfgröße des t-Tests; u=Prüfgröße des Mann-Whitney-U-Tests; p=Irrtumswahrscheinlichkeit (signifikante Werte fettgedruckt)

Die Körperfettmasse in % und in kg ist bei beiden Studiengruppen im Mittelwert mit knapp über 30% bzw. knapp über 21 kg annähernd gleich (Tabelle 17).

Tabelle 17: Körperfettmasse (in % und kg), Magermasse, Körperwasser, extrazelluläre und Körperzellmasse sowie deren Verhältnis und extrazelluläres und intrazelluläres Wasser sowie deren Verhältnis von älteren und jüngeren Probandinnen im Vergleich

Körper-kompartiment	Altersgruppe	MW	SD	Mittelwertvergleich		
				u	t	p
Körperfettmasse (%)	Ältere Probandinnen	30,50	5,72	-	-0,10	0,921
	Jüngere Probandinnen	30,68	5,29			
Körperfettmasse (kg)	Ältere Probandinnen	21,28	6,27	-	0,12	0,906
	Jüngere Probandinnen	21,04	6,56			
Magermasse (kg)	Ältere Probandinnen	47,17	3,45	-	0,84	0,405
	Jüngere Probandinnen	46,07	4,71			
Körperwasser (L)	Ältere Probandinnen	34,53	2,53	-	0,84	0,406
	Jüngere Probandinnen	33,72	3,46			
Extrazelluläre Masse (kg)	Ältere Probandinnen	24,97	2,72	-	4,10	< 0,001
	Jüngere Probandinnen	21,59	2,48			
Körperzellmasse (kg)	Ältere Probandinnen	22,20	2,48	-	-2,67	0,011
	Jüngere Probandinnen	24,49	2,92			
Extrazelluläre Masse/ Körperzellmasse - Verhältnis	Ältere Probandinnen	1,14	0,18	-	5,45	< 0,001
	Jüngere Probandinnen	0,89	0,10			
Extrazelluläres Wasser (L)	Ältere Probandinnen	13,81	1,78	-	1,11	0,273
	Jüngere Probandinnen	13,06	2,46			
Intrazelluläres Wasser (L)	Ältere Probandinnen	20,72	0,96	179,50	-	0,579
	Jüngere Probandinnen	20,69	1,09			
Extrazelluläres Wasser/ Intrazelluläres Wasser - Verhältnis	Ältere Probandinnen	0,67	0,07	-	1,46	0,153
	Jüngere Probandinnen	0,63	0,09			

MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; t=Prüfgröße des t-Tests; u=Prüfgröße des Mann-Whitney-U-Tests; p=Irrtumswahrscheinlichkeit (signifikante Werte fettgedruckt)

Die älteren Probandinnen besitzen rund ein kg mehr Magermasse als die jüngeren Probandinnen. Auch das Körperwasser macht bei den Älteren einen höheren Anteil an der Körperzusammensetzung aus, im Mittelwert liegt der Wert der Jüngeren um 0,81 Liter

niedriger. Bei den genannten Merkmalen liegen keine signifikanten Unterschiede vor. Das Extrazelluläre Wasser liegt bei den älteren Probandinnen um 0,75 Liter und das intrazelluläre Wasser um 0,03 Liter höher als bei den jüngeren Probandinnen. Das Verhältnis von extrazellulärem zu intrazellulärem Wasser ist bei den jüngeren Probandinnen um 0,04 geringer. Signifikante Unterschiede gibt es bei diesen Körperkompartimenten nicht. Die extrazelluläre Masse der älteren Probandinnen ist im Mittelwert fast dreieinhalb kg größer als bei den jüngeren Probandinnen, die Körperzellmasse hingegen knapp zweieinhalb kg geringer. Auch das Verhältnis von extrazellulärer Masse zur Körperzellmasse ist bei den Älteren um 0,25 höher als bei den Jüngeren. Bei allen drei Körperkompartimenten gibt es zwischen den Altersgruppen Unterschiede, bei der extrazellulären Masse ist dieser hochsignifikant ($p < 0,001$), bei der Körperzellmasse signifikant ($p = 0,011$) und beim Verhältnis von extrazellulärer Masse zur Körperzellmasse hochsignifikant ($p < 0,001$).

Die jüngeren Probandinnen haben im Mittelwert einen um 72 kcal/ 24 Std. höheren Grundumsatz als die älteren Probandinnen (*Tabelle 18*). Der Unterschied zwischen den Studiengruppen ist signifikant ($p = 0,012$).

Tabelle 18: Grundumsatz, Kalorienverbrauch am Tag sowie in der Nacht und der Schlafenergieverbrauch von älteren und jüngeren Probandinnen im Vergleich

Merkmal	Altersgruppe	MW	SD	Mittelwertvergleich		
				u	t	p
Grundumsatz nach BIA (kcal/24Std.)	Ältere Probandinnen	1318,00	79,05	-	-2,64	0,012
	Jüngere Probandinnen	1390,00	92,62			
Gesamter Energieumsatz am Tag nach SWA (kcal/ 24 Std.)	Ältere Probandinnen	1637,05	223,24	183,00	-	0,646
	Jüngere Probandinnen	1710,35	338,13			
Gesamter Energieumsatz in Nacht nach SWA (kcal/ 24 Std.)	Ältere Probandinnen	530,90	65,70	-	0,02	0,988
	Jüngere Probandinnen	530,50	96,99			
Schlafenergieverbrauch nach SWA (kcal/Std)	Ältere Probandinnen	58,50	3,99	-	-1,93	0,061
	Jüngere Probandinnen	61,15	4,67			

MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; t=Prüfgröße des t-Tests; u=Prüfgröße des Mann-Whitney-U-Tests; p=Irrtumswahrscheinlichkeit (signifikante Werte fettgedruckt)

Der Gesamtenergieumsatz am Untersuchungstag war bei den jüngeren Probandinnen im Mittelwert ebenfalls höher, rund 73 kcal/ 24 Std, auch die Standardabweichung ist knapp 115 kcal/ 24 Std. größer. Abgesehen von einem Unterschied bei der Standardabweichung von beinahe 31 kcal/ 24 Std, war der Gesamtenergieumsatz in der Nacht bei den Älteren und Jüngeren nahezu gleich. Der Schlafenergieverbrauch bzw. der Verbrauch der kcal/Std im Schlaf unterscheidet sich im Mittelwert zwischen den beiden Altersgruppen um fast drei Kilokalorien. Außer beim bereits erwähnten Grundumsatz liegen bei den Merkmalen keine signifikanten Unterschiede vor.

6.1.5 Ernährung und Lebensstil

Die Befunde zur Prüfung der Normalverteilung der aufgeführten Merkmale zur Ernährung und zum Lebensstil sind für beide Altersgruppen in *Anhang A13* beigefügt. Die älteren und jüngeren Probandinnen unterscheiden sich im Mittelwert um rund 10,5 Stunden bei der Arbeitszeit pro Woche (*Tabelle 19*).

Tabelle 19: Arbeitsdauer, Stress, Zeitraum im Freien, körperlicher Aktivitätsgrad und sportbezogene Parameter von älteren und jüngeren Probandinnen im Vergleich

Merkmal	Altersgruppe	MW	SD	Mittelwertvergleich		
				u	t	p
Arbeit (Std/Woche)	Ältere Probandinnen	27,42	10,73	18,5	-	0,004
	Jüngere Probandinnen	38,01	5,03			
Stress (Gesamtpunktzahl)	Ältere Probandinnen	11,60	5,29	-	-3,04	0,004
	Jüngere Probandinnen	16,95	5,84			
Zeitraum im Freien während Berufszeit (Std.)	Ältere Probandinnen	1:45	0:37	51,50	-	0,599
	Jüngere Probandinnen	1:41	0:57			
Zeitraum im Freien während Freizeit (Std.)	Ältere Probandinnen	3:14	1:30	-	0,66	0,511
	Jüngere Probandinnen	2:54	1:36			
Körperlicher Aktivitätsgrad (Punktwert)	Ältere Probandinnen	3,30	0,66	138,00	-	0,066
	Jüngere Probandinnen	3,70	0,80			
Sport (Einheiten pro Woche)	Ältere Probandinnen	2,30	1,11	114,50	-	0,018
	Jüngere Probandinnen	3,15	1,28			
Sport (Std. pro Woche)	Ältere Probandinnen	3:33	2:19	-	-1,11	0,275
	Jüngere Probandinnen	4:34	3:22			

MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; t=Prüfgröße des t-Tests; u=Prüfgröße des Mann-Whitney-U-Tests; p=Irrtumswahrscheinlichkeit (signifikante Werte fettgedruckt)

Die Standardabweichung bzgl. der Arbeitszeit pro Woche ist bei den älteren Probandinnen mehr als doppelt so hoch wie bei den jüngeren Probandinnen. Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,004$ liegt ein signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen vor. Auch der subjektiv empfundene Stress unterscheidet sich im Mittelwert in der Gesamtpunktzahl: Mit rund 17 Punkten liegen die jüngeren Probandinnen über fünf Punkte höher als die älteren Probandinnen. Das bedeutet, dass die jüngeren Probandinnen mehr gestresst sind, als die älteren Probandinnen. Der Unterschied bzgl. des Stressempfindens ist ebenfalls signifikant ($p=0,004$). Die Zeiträume im Freien sind an Arbeitstagen (um vier Minuten) und an freien Tagen (um 20 Minuten) im Mittelwert bei den älteren Probandinnen höher, signifikante Unterschiede gibt es allerdings bei keinem der beiden Merkmale. Die jüngeren Probandinnen gehen im Mittelwert knapp einmal mehr pro Woche zum Sport als die älteren Probandinnen, in diesem Fall gibt es einen signifikanten Unterschied zwischen den Altersgruppen ($p = 0,018$). Dementsprechend verbringen die Jüngeren pro Woche im Mittelwert auch über eine Stunde länger mit Sport. Der subjektiv empfundene körperliche Aktivitätsgrad ist höher als bei den Älteren, in diesem Fall um 0,40 Punkte.

Die jüngeren Probandinnen konsumierten im Mittelwert über eine Portion mehr Obst und über zweieinhalb Portionen mehr Gemüse pro Woche als die älteren Probandinnen (*Tabelle 20*). Beim Verzehr von Obst und Gemüse gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Altersgruppen.

Tabelle 20: Verzehr von Obst und Gemüse sowie von Kaffee/Schwarztee und Alkohol von älteren und jüngeren Probandinnen im Vergleich

Merkmal	Altersgruppe	MW	SD	Mittelwertvergleich		
				u	t	p
Obst pro Woche (Portionen)	Ältere Probandinnen	7,33	4,18	163	-	0,309
	Jüngere Probandinnen	8,70	4,73			
Gemüse pro Woche (Portionen)	Ältere Probandinnen	8,45	2,98	190,5	-	0,793
	Jüngere Probandinnen	11,03	7,66			
Kaffee/Schwarztee (Tassen/Woche)	Ältere Probandinnen	20,10	10,19	-	4,12	< 0,001
	Jüngere Probandinnen	8,70	7,01			
Alkohol (Gläser/Woche)	Ältere Probandinnen	2,78	3,08	114,5	-	0,017
	Jüngere Probandinnen	0,78	0,88			

MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; t=Prüfgröße des t-Tests; u=Prüfgröße des Mann-Whitney-U-Tests; p=Irrtumswahrscheinlichkeit (signifikante Werte fettgedruckt)

Beim Kaffee-/ Schwarztee - und Alkoholkonsum nahmen die älteren Probandinnen im Mittelwert jeweils eine mehr als doppelt so hohe Menge pro Woche zu sich. Beim Kaffee-/ Schwarzteekonsum gibt es einen hochsignifikanten ($p < 0,001$) und beim Alkoholkonsum einen signifikanten Unterschied ($p = 0,017$) zwischen den Altersgruppen. Die Standardabweichung beim Alkoholkonsum pro Woche ist bei den älteren Probandinnen zudem mehr als dreimal so hoch, beim Kaffee-/ Schwarztee-Konsum eineinhalb Mal so hoch wie bei den jüngeren Probandinnen.

Keine der jüngeren Probandinnen hatte zum Untersuchungstag ein Kind, bei den älteren hatten 14 Probandinnen Kinder. Keine Probandin befand sich während des Untersuchungstages in der Menopause. Alle älteren Probandinnen waren bereits in der Postmenopause, bei den jüngeren Probandinnen keine. Neun der jüngeren Probandinnen verwendeten zum Untersuchungszeitpunkt ein hormonelles Verhütungsmittel, sieben davon ein orales Kontrazeptivum und jeweils eine Probandin eine Hormonspirale bzw. einen *NuvaRing*. Die Einnahme des oralen Kontrazeptivums erfolgte bei fünf der sieben Probandinnen am Abend und bei zwei am Morgen.

6.1.6 Vitamin D und CRP

Die Befunde zur Prüfung der Normalverteilung bzgl. Vitamin D und CRP sind für beide Altersgruppen in *Anhang A14* beigefügt. Der CRP-Wert ist bei den älteren Probandinnen um 0,21 mg/l höher als bei den jüngeren Probandinnen (*Tabelle 21*). Auch der Vitamin-D-Spiegel ist im Mittelwert bei den älteren Probandinnen knapp 4 ng/ml höher als bei den jüngeren. Einen signifikanten Unterschied zwischen den Altersgruppen gibt es bei beiden Merkmalen nicht.

Tabelle 21: Die CRP- und Vitamin-D-Konzentration von älteren und jüngeren Probandinnen im Vergleich

Merkmal	Altersgruppe	MW	SD	Mittelwertvergleich		
				u	t	p
CRP (mg/l)	Ältere Probandinnen	1,60	1,11	176,50	-	0,525
	Jüngere Probandinnen	1,39	0,94			
Vitamin D (ng/ml)	Ältere Probandinnen	40,11	16,53	-	0,70	0,490
	Jüngere Probandinnen	36,07	19,93			

MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; t=Prüfgröße des t-Tests; u=Prüfgröße des Mann-Whitney-U-Tests; p=Irrtumswahrscheinlichkeit

6.2 Vergleiche von Körperkerntemperatur, Cortisol, TNF- α , oxidativen DNA-/RNA-Schäden und OGG1 zwischen älteren und jüngeren Frauen

6.2.1 Körperkerntemperatur

Die Befunde zur Prüfung der Normalverteilung bzgl. der Körperkerntemperatur sind für beide Altersgruppen in *Anhang A15* beigefügt. Die Mittelwerte der Körperkerntemperatur liegen bei beiden Altersgruppen in einem engen Rahmen zwischen 36,06°C und 36,78°C (*Tabelle 22*).

Tabelle 22: Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Körperkerntemperatur von jüngeren und älteren Probandinnen zu den jeweiligen Messzeitpunkten über einen Zeitraum von 24 Stunden inklusive der jeweiligen Mittelwertvergleiche

Merkmal und Messzeitpunkt	Altersgruppe	MW	SD	Mittelwertvergleich		
				u	t	p
KKT oral (°C) - 08:00 Uhr	Ältere Probandinnen	36,39	0,25	-	0,22	0,021
	Jüngere Probandinnen	36,63	0,36			
KKT oral (°C) - 12:00 Uhr	Ältere Probandinnen	36,62	0,31	-	-0,69	0,492
	Jüngere Probandinnen	36,69	0,32			
KKT oral (°C) - 16:00 Uhr	Ältere Probandinnen	36,75	0,22	-	-0,46	0,645
	Jüngere Probandinnen	36,78	0,19			
KKT oral (°C) - 20:00 Uhr	Ältere Probandinnen	36,55	0,19	102,50	-	0,008
	Jüngere Probandinnen	36,73	0,21			
KKT oral (°C) - 24:00 Uhr	Ältere Probandinnen	36,34	0,24	-	-1,13	0,267
	Jüngere Probandinnen	36,44	0,28			
KKT oral (°C) - 04:00 Uhr	Ältere Probandinnen	36,07	0,23	-	-2,36	0,023
	Jüngere Probandinnen	36,25	0,24			
KKT oral (°C) - 08:00 Uhr	Ältere Probandinnen	36,42	0,17	-	-3,24	0,003
	Jüngere Probandinnen	36,66	0,29			

KKT=Körperkerntemperatur; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; t=Prüfgröße des t-Tests; u=Prüfgröße des Mann-Whitney-U-Tests; p=Irrtumswahrscheinlichkeit (signifikante Werte fettgedruckt)

Die jüngeren Probandinnen haben zu jeder Uhrzeit eine höhere Körperkerntemperatur (Abbildung 19). Der Anstieg der Körperkerntemperatur bei den älteren Probandinnen ist aufgrund des niedrigeren Wertes um 08:00 Uhr steiler, allerdings ist auch der Temperaturabfall auf das Minimum bei den älteren Probandinnen stärker. Ab 16:00 Uhr fällt die Körperkerntemperatur beider Altersgruppen kontinuierlich ab und erreicht um 04:00 Uhr nachts das Minimum. Das Minimum der Körperkerntemperatur der älteren Probandinnen liegt im Mittelwert um 0,18°C niedriger, als bei den jüngeren Probandinnen. Anschließend erfolgt ein Temperaturanstieg, sodass um 08:00 Uhr des Folgetages eine vergleichbare Temperatur wie zum gleichen Zeitpunkt des Vortages erreicht wird.

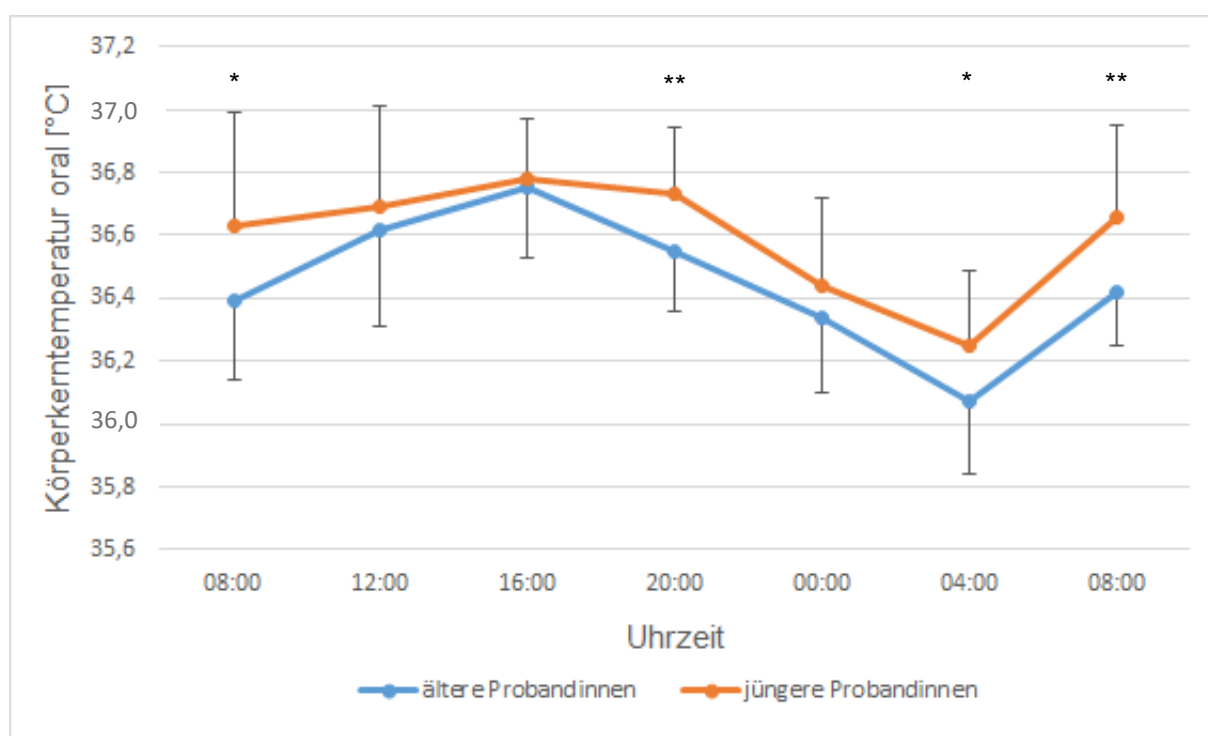


Abbildung 19: Die Mittelwerte inklusive Standardabweichung (in eine Richtung) der KKT von jüngeren und älteren Probandinnen zu den jeweiligen Messzeitpunkten über einen Zeitraum von 24 Stunden. Altersgruppenvergleich: * = $p < 0,050$; ** = $p < 0,010$; *** = $p < 0,001$.

Die jüngeren Probandinnen haben um 08:00 Uhr am ersten Messtag im Mittelwert und um 04:00 Uhr nachts im Mittelwert eine um 0,24 °C bzw. 0,18 °C höhere Körperkerntemperatur als die älteren Probandinnen. Zu beiden Uhrzeiten liegt ein signifikanter Unterschied bzgl. der Körperkerntemperatur vor ($p = 0,021$; $p = 0,023$). Um 20:00 Uhr liegt die Körperkerntemperatur der Älteren im Mittelwert um 0,18 °C ($p = 0,008$) und um 08:00 Uhr des Folgetages um 0,24 °C niedriger ($p = 0,003$), zu beiden Uhrzeiten sind die Unterschiede zwischen den Altersgruppen sehr signifikant.

Bis auf die Messung um 16:00 Uhr haben die jüngeren Probandinnen jeweils eine höhere Standardabweichung und weisen damit eine höhere Variabilität auf.

6.2.2 Cortisol

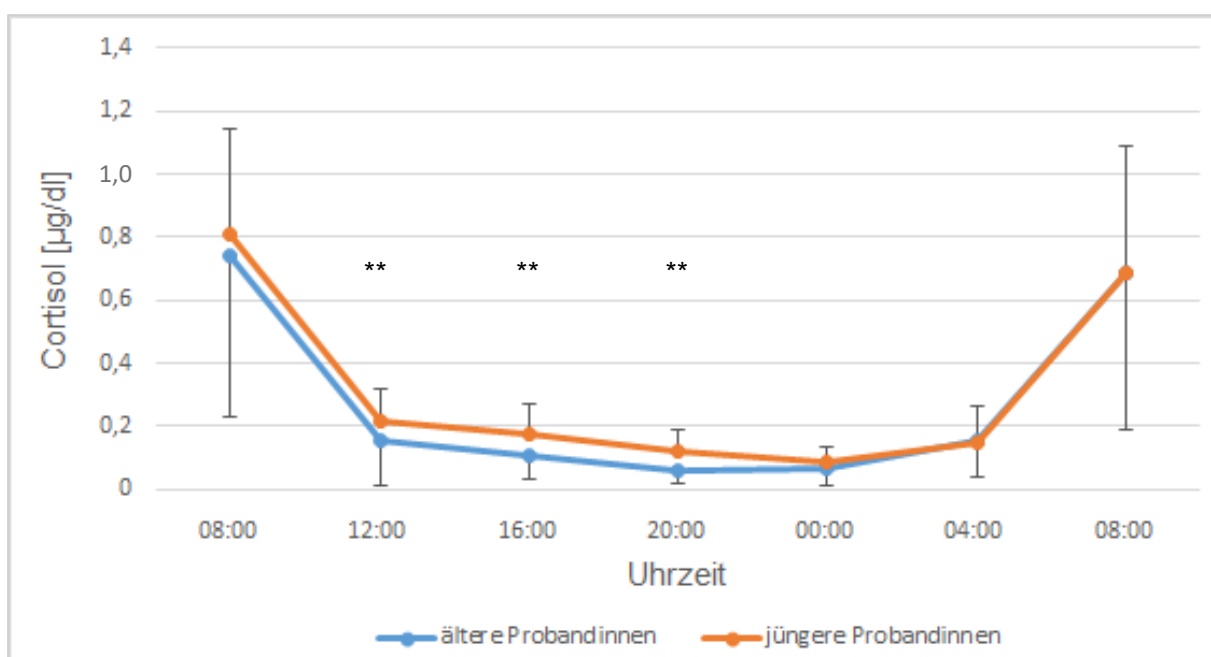
Die Befunde zur Prüfung der Normalverteilung bzgl. Cortisol sind für beide Altersgruppen in *Anhang A16* beigefügt. Das Speichelcortisol bei jüngeren und älteren Probandinnen zeigt einen annähernd gleichen Verlauf über den Zeitraum von 24 Stunden (*Tabelle 23*).

Tabelle 23: Die Mittelwerte und Standardabweichungen des Speichelcortisols von jüngeren und älteren Probandinnen zu den jeweiligen Messzeitpunkten über einen Zeitraum von 24 Stunden inklusive der jeweiligen Mittelwertvergleiche

Merkmal und Messzeitpunkt	Altersgruppe	MW	SD	Mittelwertvergleich	
				u	p
Cortisol (µg/dl) - 08:00 Uhr	Ältere Probandinnen	0,74	0,51	166,00	0,358
	Jüngere Probandinnen	0,81	0,33		
Cortisol (µg/dl) - 12:00 Uhr	Ältere Probandinnen	0,16	0,14	102,50	0,008
	Jüngere Probandinnen	0,21	0,10		
Cortisol (µg/dl) - 16:00 Uhr	Ältere Probandinnen	0,11	0,07	88,00	0,002
	Jüngere Probandinnen	0,18	0,09		
Cortisol (µg/dl) - 20:00 Uhr	Ältere Probandinnen	0,06	0,05	85,00	0,002
	Jüngere Probandinnen	0,12	0,07		
Cortisol (µg/dl) - 24:00 Uhr	Ältere Probandinnen	0,06	0,05	142,00	0,117
	Jüngere Probandinnen	0,08	0,05		
Cortisol (µg/dl) - 04:00 Uhr	Ältere Probandinnen	0,16	0,11	190,00	0,787
	Jüngere Probandinnen	0,15	0,11		
Cortisol (µg/dl) - 08:00 Uhr	Ältere Probandinnen	0,69	0,50	189,00	0,766
	Jüngere Probandinnen	0,69	0,40		

MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; t=Prüfgröße des t-Tests; u=Prüfgröße des Mann-Whitney-U-Tests; p=Irrtumswahrscheinlichkeit (signifikante Werte fettgedruckt)

Bei beiden Altersgruppen liegen die Maxima bei 08:00 Uhr, es folgt ein zunächst steiler Abfall bis 12:00 Uhr (*Abbildung 20*). Um 20:00 Uhr liegt bei den Älteren das Minimum, bei den Jüngeren um 00:00 Uhr. Ab 00:00 Uhr ist bei beiden Altersgruppen zunächst ein leichter und ab 04:00 ein steiler Anstieg des Cortisols zu beobachten. Um 08:00 Uhr des Folgetages wird wieder ein Tagesmaximum erreicht. Außer um 04:00 Uhr und 08:00 Uhr des Folgetages haben die jüngeren Probandinnen stets eine höhere Cortisol-Konzentration als die älteren Probandinnen. Die Differenz liegt um 04:00 Uhr im Mittelwert bei 0,01 $\mu\text{g/dl}$, um 08:00 Uhr des Folgetages ist der Mittelwert gleich.



*Abbildung 20: Die Mittelwerte inklusive Standardabweichung (in eine Richtung) des Speichelcortisols von jüngeren und älteren Probandinnen zu den jeweiligen Messzeitpunkten über einen Zeitraum von 24 Stunden. Altersgruppenvergleich: * = $p < 0,050$; ** = $p < 0,010$; *** = $p < 0,001$.*

Um 12:00 Uhr ist der Wert der Jüngeren im Mittelwert um 0,05 $\mu\text{g/dl}$ und um 16:00 Uhr im Mittelwert 0,07 $\mu\text{g/dl}$ höher. Um 20:00 Uhr ist die Cortisol-Konzentration im Mittelwert doppelt so hoch wie bei den älteren Probandinnen. Um 12:00 Uhr, 16:00 Uhr und 20:00 Uhr ist ein sehr signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Cortisol-Konzentration zu erkennen ($p = 0,008$; $p = 0,002$; $p = 0,002$), die Älteren haben zu den drei genannten Uhrzeiten einen geringeren Wert.

6.2.3 TNF- α

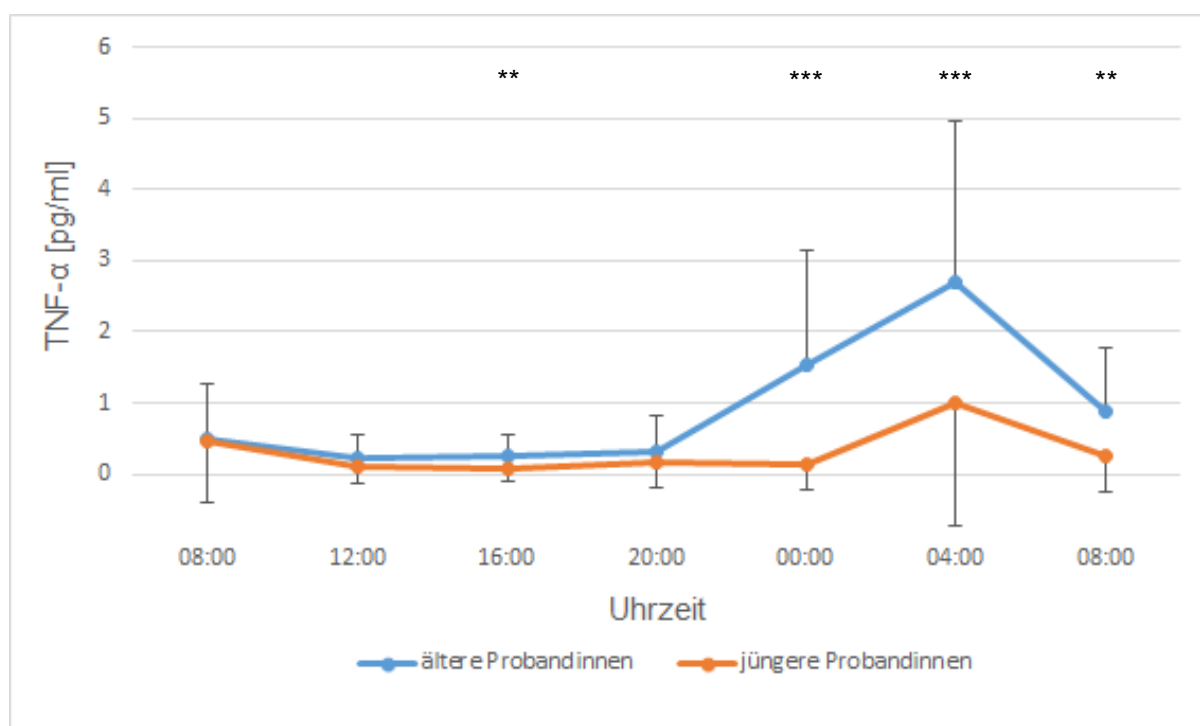
Die Befunde zur Prüfung der Normalverteilung bzgl. TNF- α sind für beide Altersgruppen in *Anhang A17* beigefügt. Zwischen 08:00 Uhr und 12:00 Uhr gibt es zunächst einen Abfall in der TNF- α -Konzentration bei beiden Altersgruppen, anschließend nahezu gleichbleibende Werte bis um 20:00 Uhr (*Tabelle 24*).

Tabelle 24: Die Mittelwerte und Standardabweichungen der TNF- α -Konzentration von jüngeren und älteren Probandinnen zu den jeweiligen Messzeitpunkten über einen Zeitraum von 24 Stunden inklusive der jeweiligen Mittelwertvergleiche

Merkmal und Messzeitpunkt	Altersgruppe	MW	SD	Mittelwertvergleich	
				u	p
TNF- α (pg/ml) - 08:00 Uhr	Ältere Probandinnen	0,48	0,78	155,00	0,577
	Jüngere Probandinnen	0,47	0,87		
TNF- α (pg/ml) - 12:00 Uhr	Ältere Probandinnen	0,23	0,33	120,00	0,075
	Jüngere Probandinnen	0,10	0,23		
TNF- α (pg/ml) - 16:00 Uhr	Ältere Probandinnen	0,26	0,30	96,00	0,009
	Jüngere Probandinnen	0,07	0,17		
TNF- α (pg/ml) - 20:00 Uhr	Ältere Probandinnen	0,33	0,49	151,00	0,494
	Jüngere Probandinnen	0,18	0,38		
TNF- α (pg/ml) - 24:00 Uhr	Ältere Probandinnen	1,54	1,60	47,50	< 0,001
	Jüngere Probandinnen	0,14	0,37		
TNF- α (pg/ml) - 04:00 Uhr	Ältere Probandinnen	2,70	2,27	63,00	< 0,001
	Jüngere Probandinnen	1,01	1,74		
TNF- α (pg/ml) - 08:00 Uhr	Ältere Probandinnen	0,87	0,90	77,00	0,003
	Jüngere Probandinnen	0,25	0,51		

MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; t=Prüfgröße des t-Tests; u=Prüfgröße des Mann-Whitney-U-Tests; p=Irrtumswahrscheinlichkeit (signifikante Werte fettgedruckt)

Ab 20:00 Uhr steigt die TNF- α -Konzentration bei den Älteren stark an und erreicht sein Maximum um 04:00 Uhr (*Abbildung 21*). Bei den Jüngeren setzt der Anstieg erst nach 00:00 Uhr ein, das Maximum ist ebenfalls um 04:00 Uhr. Bei beiden Gruppen sinkt anschließend die Konzentration bis 08:00 Uhr des Folgetages weder ab. Die älteren Probandinnen haben um 16:00 Uhr und um 08:00 Uhr des Folgetages im Mittelwert jeweils mehr als dreimal so hohe Werte wie die jüngeren Probandinnen zum gleichen Zeitpunkt. Um 16:00 Uhr und 08:00 Uhr des Folgetages gibt es sehr signifikante Unterschiede zwischen jüngeren und älteren Probandinnen ($p = 0,009$ bzw. $p = 0,003$).



*Abbildung 21: Die Mittelwerte inklusive Standardabweichung (in eine Richtung) von TNF- α von jüngeren und älteren Probandinnen zu den jeweiligen Messzeitpunkten über einen Zeitraum von 24 Stunden. Altersgruppenvergleich: * = $p < 0,050$; ** = $p < 0,010$; *** = $p < 0,001$.*

Die Konzentration der Älteren ist um 04:00 Uhr nachts im Mittelwert mehr als doppelt so hoch wie bei den jüngeren Probandinnen. Es gibt einen hochsignifikanten Unterscheid in der TNF- α -Konzentration ($p < 0,001$) zwischen den Altersgruppen. Die TNF- α -Konzentration liegt bei den Älteren um 00:00 Uhr im Mittelwert elf Mal so hoch wie die Konzentration bei den Jüngeren. Der Unterschied um 00:00 Uhr ist hochsignifikant ($p < 0,001$).

6.2.4 Oxidative DNA-/ RNA Schäden

Die Befunde zur Prüfung der Normalverteilung bzgl. der oxidativen DNA-/ RNA-Schäden sind für beide Altersgruppen in *Anhang A18* beigefügt. Die jüngeren Probandinnen haben, außer um 00:00 Uhr, stets höhere oxidative DNA-/RNA-Schäden im Mittelwert als die älteren Probandinnen (*Tabelle 25*).

Tabelle 25: Die Mittelwerte und Standardabweichungen des oxidativen DNA-/ RNA-Schadens von jüngeren und älteren Probandinnen zu den jeweiligen Messzeitpunkten über einen Zeitraum von 24 Stunden inklusive der jeweiligen Mittelwertvergleiche

Merkmal und Messzeitpunkt	Altersgruppe	MW	SD	Mittelwertvergleich		
				u	t	p
Oxidativer DNA/RNA-Schaden (ng/ml) - 08:00 Uhr	Ältere Probandinnen	9,91	5,18	-	-2,86	0,007
	Jüngere Probandinnen	15,74	7,40			
Oxidativer DNA/RNA-Schaden (ng/ml) - 12:00 Uhr	Ältere Probandinnen	6,77	4,29	126,00	-	0,072
	Jüngere Probandinnen	10,43	6,41			
Oxidativer DNA/RNA-Schaden (ng/ml) - 16:00 Uhr	Ältere Probandinnen	5,94	3,51	-	-2,45	0,020
	Jüngere Probandinnen	9,36	5,10			
Oxidativer DNA/RNA-Schaden (ng/ml) - 20:00 Uhr	Ältere Probandinnen	5,83	3,43	127,00	-	0,077
	Jüngere Probandinnen	10,49	8,82			
Oxidativer DNA/RNA-Schaden (ng/ml) - 24:00 Uhr	Ältere Probandinnen	16,11	17,14	167,00	-	0,518
	Jüngere Probandinnen	15,29	9,62			
Oxidativer DNA/RNA-Schaden (ng/ml) - 04:00 Uhr	Ältere Probandinnen	17,00	13,12	-	-0,30	0,768
	Jüngere Probandinnen	18,24	12,88			
Oxidativer DNA/RNA-Schaden (ng/ml) - 08:00 Uhr	Ältere Probandinnen	9,51	7,82	108,00	-	0,021
	Jüngere Probandinnen	16,74	15,82			

MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; t=Prüfgröße des t-Tests; u=Prüfgröße des Mann-Whitney-U-Tests; p=Irrtumswahrscheinlichkeit (signifikante Werte fettgedruckt)

Bei beiden Altersgruppen gibt es ab 04:00 Uhr nachts einen stetigen Abfall der oxidativen DNA-/RNA-Schäden bis zum Minimum um 16:00 Uhr bei den Jüngeren und um 20:00 Uhr bei den Älteren (Abbildung 22). Anschließend folgt bei beiden Altersgruppen ein Anstieg der oxidativen DNA-/RNA-Schäden, dessen Maximum liegt bei beiden Gruppen um 04:00 Uhr nachts.

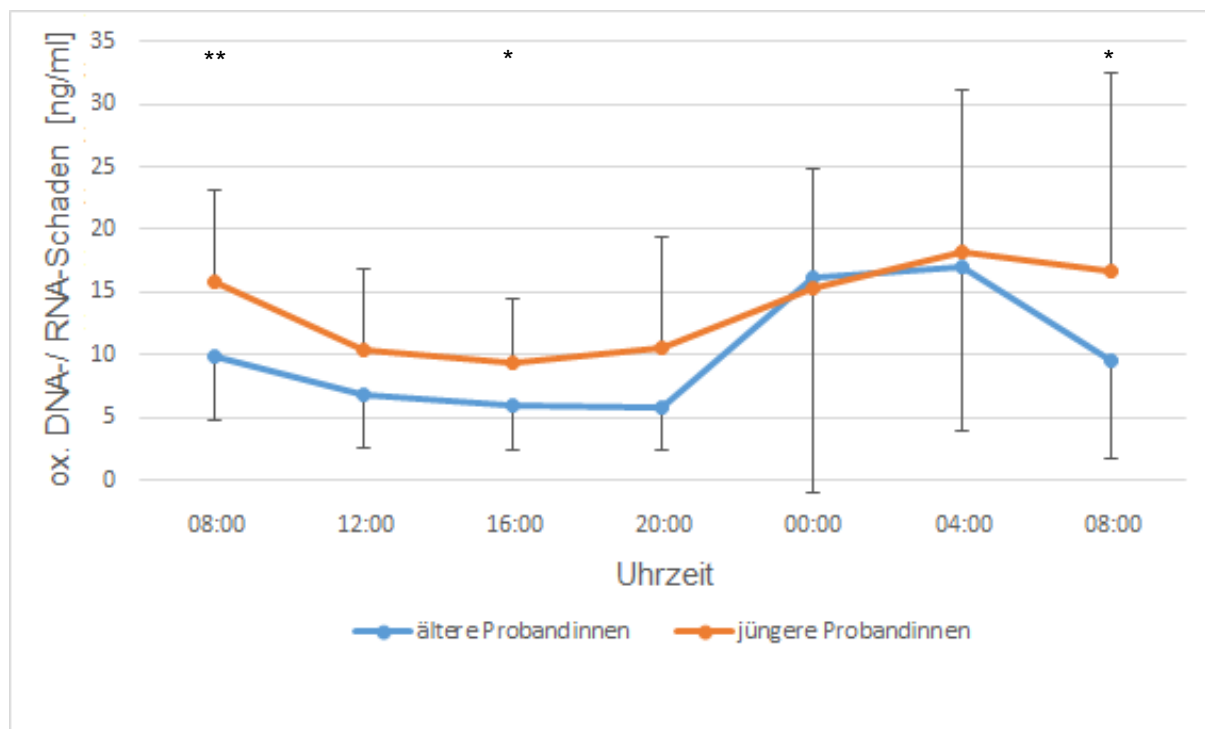


Abbildung 22: Die Mittelwerte inklusive Standardabweichung (in eine Richtung) des ox. DNA-/RNA-Schadens von jüngeren und älteren Probandinnen zu den jeweiligen Messzeitpunkten über einen Zeitraum von 24 Stunden. Altersgruppenvergleich: * = $p < 0,050$; ** = $p < 0,010$; *** = $p < 0,001$.

Über den Zeitraum von 24 Stunden gibt es zu unterschiedlichen Zeiten signifikante Unterschiede bei den oxidativen DNA-/RNA-Schäden zwischen älteren und jüngeren Probandinnen: Um 08:00 Uhr morgens am ersten Messtag ist der oxidative DNA-/RNA-Schaden der Jüngeren mit um fast sechs ng/ml größer als bei den älteren Probandinnen ($p = 0,007$). Auch am zweiten Messtag um 08:00 Uhr ist der Unterschied mit knapp über sieben ng/ml ähnlich groß, die Jüngeren weisen erneut einen höheren Mittelwert auf ($p = 0,021$). Die älteren Probandinnen weisen um 16:00 Uhr eine Konzentration an oxidativen DNA-/RNA-Schäden im Mittelwert auf, welche fast der Hälfte des Mittelwertes von den jüngeren Probandinnen entspricht. Der Unterschied ist signifikant ($p = 0,020$). Die Standardabweichungen sind nachts bzw. morgens um ein Vielfaches geringer als am Tag.

6.2.5 OGG1

Die Befunde zur Prüfung der Normalverteilung bzgl. OGG1 sind für beide Altersgruppen in *Anhang A19* beigefügt. Der Verlauf der Konzentration von OGG1 über 24 Stunden zeigt, dass die Konzentration bei den jüngeren Probandinnen zu jeder Uhrzeit höher ist, als bei den älteren Probandinnen (*Tabelle 26*).

Tabelle 26: Die Mittelwerte und Standardabweichungen von OGG1 von jüngeren und älteren Probandinnen zu den jeweiligen Messzeitpunkten über einen Zeitraum von 24 Stunden inklusive der jeweiligen Mittelwertvergleiche

Merkmal und Messzeitpunkt	Altersgruppe	MW	SD	Mittelwertvergleich	
				u	p
OGG1 (ng/ml) - 08:00 Uhr	Ältere Probandinnen	0,90	1,13	54,00	< 0,001
	Jüngere Probandinnen	3,19	2,46		
OGG1 (ng/ml) - 12:00 Uhr	Ältere Probandinnen	0,60	0,35	62,00	< 0,001
	Jüngere Probandinnen	1,96	1,51		
OGG1 (ng/ml) - 16:00 Uhr	Ältere Probandinnen	0,77	0,72	94,00	0,007
	Jüngere Probandinnen	1,83	2,10		
OGG1 (ng/ml) - 20:00 Uhr	Ältere Probandinnen	0,84	0,70	103,00	0,015
	Jüngere Probandinnen	1,68	1,36		
OGG1 (ng/ml) - 24:00 Uhr	Ältere Probandinnen	1,08	0,91	63,00	< 0,001
	Jüngere Probandinnen	3,14	2,66		
OGG1 (ng/ml) - 04:00 Uhr	Ältere Probandinnen	1,20	1,37	73,00	0,001
	Jüngere Probandinnen	2,78	2,62		
OGG1 (ng/ml) - 08:00 Uhr	Ältere Probandinnen	0,91	1,45	42,00	< 0,001
	Jüngere Probandinnen	2,56	2,05		

MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; t=Prüfgröße des t-Tests; u=Prüfgröße des Mann-Whitney-U-Tests; p=Irrtumswahrscheinlichkeit (signifikante Werte fettgedruckt)

Bei den Jüngeren gibt es ein Absinken der Konzentration von 08:00 Uhr bis zum Minimum um 20:00 Uhr und anschließend einen Anstieg der OGG1-Konzentration zum Maximum um 00:00 Uhr (Abbildung 23). Bei den Älteren steigt die Konzentration ab dem Minimum um 12:00 Uhr stetig an und erreicht um 04:00 Uhr das Maximum.

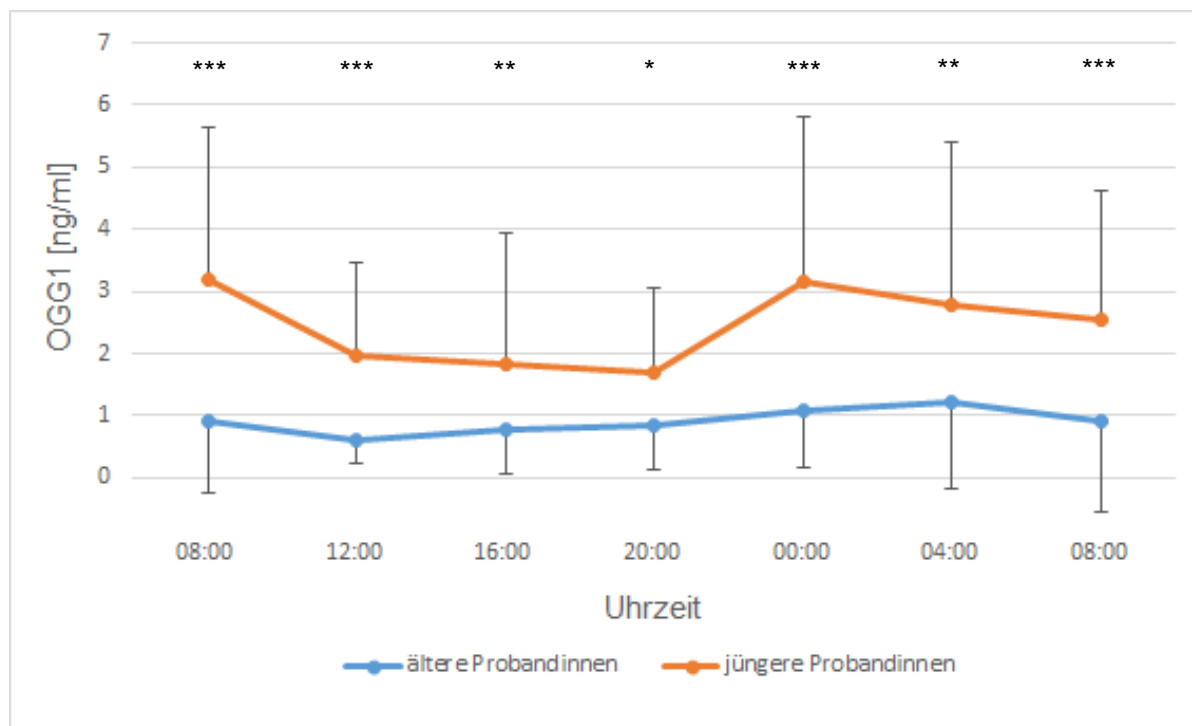


Abbildung 23: Die Mittelwerte inklusive Standardabweichung (in eine Richtung) von OGG1 von jüngeren und älteren Probandinnen zu den jeweiligen Messzeitpunkten über einen Zeitraum von 24 Stunden. Altersgruppenvergleich: * = $p < 0,050$; ** = $p < 0,010$; *** = $p < 0,001$.

Zu jedem Messzeitpunkt ist die OGG1-Konzentration im Mittelwert bei den jüngeren Probandinnen mindestens doppelt so hoch wie bei den Jüngeren. Das Maximum der Jüngeren im Mittelwert um 08:00 Uhr ist knapp drei Mal so hoch wie das Maximum der Älteren im Mittelwert um 04:00 Uhr. Im Mittelwertvergleich gibt es zu jeder Uhrzeit signifikante Unterschiede zwischen den Altersgruppen. Um 16:00 Uhr ($p = 0,007$), um 20:00 Uhr ($p = 0,015$) und 04:00 Uhr ($p = 0,001$) sind die Unterschiede sehr signifikant. Zu beiden 08:00 Uhr Messungen, um 12:00 Uhr und um 00:00 Uhr hochsignifikant (jeweils $p < 0,001$). Auch die SD ist bei Jüngeren immer höher als bei den Älteren, um 12:00 Uhr fast fünf Mal so hoch wie bei den Älteren.

6.2.6 Zusammenführende Vergleiche der Merkmale bei älteren und jüngeren Frauen

Jüngere und Ältere zeigen unterschiedlich starke Schwankungen um den Mittelwert in Prozent (Tabelle 27). Beim Cortisol ist bei beiden Altersgruppen ein ähnlicher Verlauf zu erkennen, morgens um 08:00 Uhr ist an beiden Tagen die Cortisol-Konzentration am höchsten und liegt im 24-Stunden-Verlauf ansonsten zu jedem Messzeitpunkt unter dem jeweiligen Mittelwert in Prozent. Der Verlauf der OGG1-Konzentration in Abweichung vom Mittelwert in Prozent ist bei den älteren Probandinnen flacher, es gibt geringere prozentuale Schwankungen. Bei beiden Altersgruppen liegen die Werte allerdings um 00:00 Uhr, 04:00 Uhr und jeweils um 08:00 Uhr über dem Mittelwert in Prozent und nur am Tag darunter.

Tabelle 27: Prozentuale Abweichung von Cortisol, TNF- α , oxidativen DNA-/RNA-Schäden und OGG1 vom Mittelwert des jeweiligen Merkmals bei den älteren und jüngeren Probandinnen zu den Messzeitpunkten

Merkmal	Altersgruppe	Uhrzeit						
		08:00	12:00	16:00	20:00	00:00	04:00	08:00
Cortisol (%)	Ältere Probandinnen	161,48	-43,46	-61,13	-78,80	-78,80	-43,46	143,82
	Jüngere Probandinnen	153,13	-34,38	-43,75	-62,50	-75,00	-53,13	115,63
TNF-α (%)	Ältere Probandinnen	-47,60	-74,89	-71,62	-63,97	68,12	194,76	5,02
	Jüngere Probandinnen	48,26	-68,45	-77,92	-43,22	-55,84	218,61	-21,14
oxidative DNA-/RNA-Schäden (%)	Ältere Probandinnen	-2,39	-33,32	-41,50	-42,59	58,67	67,44	6,33
	Jüngere Probandinnen	14,42	-24,18	-31,96	-23,74	11,15	32,60	21,69
OGG1 (%)	Ältere Probandinnen	0	-33,33	-14,44	-6,67	20,00	33,33	1,11
	Jüngere Probandinnen	30,26	-19,97	-25,28	-31,40	28,22	13,52	4,53

Bei den oxidativen DNA-/ RNA-Schäden ist der Verlauf ähnlich, die Schwankungen sind bei den jüngeren allerdings erneut niedriger und weichen höchstens knapp über 30% vom Mittelwert ab. Bei den Älteren sind die Abweichungen vom Mittelwert mit knapp 68% mehr als doppelt so hoch. Dagegen sind die Schwankungen bei TNF- α bei den Jüngeren größer: nachts um 04:00 Uhr liegt die Abweichung vom Mittelwert über 200%.

Die jüngeren Probandinnen haben einen schwankungsreicheren Verlauf als die älteren Probandinnen und auch die größten Abweichungen vom Mittelwert in Prozent (Abbildung 24).



Abbildung 24: Verlauf der Speichelkonzentration von Cortisol, TNF-α, OGG1 und oxidativen DNA-/ RNA-Schäden bei älteren und jüngeren Probandinnen über 24-Stunden im Vergleich

6.3 Circadiane Befunde bezüglich der Körperkerntemperatur, Cortisol, TNF- α , oxidativen DNA-/RNA-Schäden und OGG1 bei älteren und jüngeren Frauen

Das folgende Kapitel beinhaltet die circadianen Befunde von Körperkerntemperatur, Cortisol, TNF- α , oxidativen DNA-/RNA-Schäden und OGG1 beider Altersgruppen. Zudem sind die Befunde des Testes auf eine 24-Stunden-Variation der Mittelwerte bei jüngeren und älteren Probandinnen dargestellt.

6.3.1 24-Stunden-Variation von Körperkerntemperatur, Cortisol, TNF- α , oxidativen DNA-/RNA-Schäden und OGG1 bei älteren und jüngeren Frauen

Laut Friedman-Test liegt innerhalb der Altersgruppen zwischen den unterschiedlichen Messzeitpunkten jeweils ein hochsignifikanter Unterschied der Körperkerntemperatur ($p < 0,001$ bei jüngeren und älteren Probandinnen), beim Cortisol ($p < 0,001$ bei jüngeren und älteren Probandinnen) und bei den oxidativen DNA-/RNA-Schäden vor ($p < 0,001$ bei jüngeren und älteren Probandinnen) (Tabelle 28).

Tabelle 28: 24-Stunden-Variation von Körperkerntemperatur, Cortisol, TNF- α , oxidativen DNA-/RNA-Schäden und OGG1 bei älteren und jüngeren Frauen laut Friedman-Test

Merkmal	Altersgruppe	N	p
Körperkerntemperatur (°C)	Ältere Probandinnen	20	< 0,001
	Jüngere Probandinnen	20	< 0,001
Cortisol (µg/dl)	Ältere Probandinnen	20	< 0,001
	Jüngere Probandinnen	20	< 0,001
TNF-α (pg/ml)	Ältere Probandinnen	18	< 0,001
	Jüngere Probandinnen	19	0,006
oxidative DNA-/RNA-Schäden (ng/ml)	Ältere Probandinnen	19	< 0,001
	Jüngere Probandinnen	20	< 0,001
OGG1 (ng/ml)	Ältere Probandinnen	19	0,07
	Jüngere Probandinnen	20	0,001

N = Anzahl; p = Irrtumswahrscheinlichkeit (signifikante Werte fettgedruckt)

Laut Friedman-Test liegt innerhalb der Altersgruppen zwischen den unterschiedlichen Messzeitpunkten bei den Älteren ein hochsignifikanter Unterschied ($p < 0,001$) und bei den Jüngeren ein signifikanter Unterschied ($p = 0,006$) bei der TNF- α -Konzentration vor. Bei den Jüngeren liegt ein sehr signifikanter Unterschied ($p = 0,001$) bei der OGG1-Konzentration, bei den Älteren liegt kein signifikanter Unterschied vor.

6.3.2 Körperkerntemperatur

Der Mesor der Körperkerntemperatur liegt bei den jüngeren Probandinnen im Mittelwert um 0,14 °C höher als bei den älteren Probandinnen (*Tabelle 29*). Es gibt einen signifikanten Unterschied ($p = 0,022$).

Die Amplitude liegt bei den älteren Probandinnen im Mittelwert um 0,04°C höher als bei den jüngeren Probandinnen, der Unterschied ist nicht signifikant. Die Akrophase liegt bei beiden Studiengruppen am Nachmittag bei 15:00 Uhr und unterscheidet sich nicht.

Tabelle 29: Circadiane Kenngrößen in Bezug auf die KKT während des Untersuchungstages von älteren und jüngeren Probandinnen im Vergleich

Circadiane Kenngröße der Körperkerntemperatur	Altersgruppe	MW	SD	Mittelwertvergleich		
				u	t	p
Mesor (°C)	Ältere Probandinnen	36,45	0,16	-	-2,39	0,022
	Jüngere Probandinnen	36,59	0,22			
Amplitude (°C)	Ältere Probandinnen	0,38	0,12	-	1,04	0,306
	Jüngere Probandinnen	0,34	0,11			
Akrophase (Uhrzeit)	Ältere Probandinnen	15:00	-	- (a)	- (a)	- (a)
	Jüngere Probandinnen	15:00	-			

MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; t=Prüfgröße des t-Tests; u=Prüfgröße des Mann-Whitney-U-Tests; p=Irrtumswahrscheinlichkeit (signifikante Werte fettgedruckt); (a): kein Mittelwertvergleich durchführbar

Bei den jüngeren Probandinnen liegt ein signifikanter, circadianer Rhythmus der Körperkerntemperatur vor (Anpassungsgüte: 0,069; $p < 0,05$). Bei den älteren Probandinnen liegt ein hochsignifikanter, circadianer Rhythmus der Körperkerntemperatur vor (Anpassungsgüte: 0,024; $p < 0,001$) (Abbildung 25). Angelehnt an die Cosinus-Funktion liegen die Werte der jüngeren Probandinnen weiter oberhalb der Funktion als die Werte der älteren Probandinnen. Um 04:00 Uhr, 12:00 Uhr und 16:00 Uhr liegen die Werte beider Altersgruppen direkt auf dem Verlauf der angepassten Cosinus-Funktion.

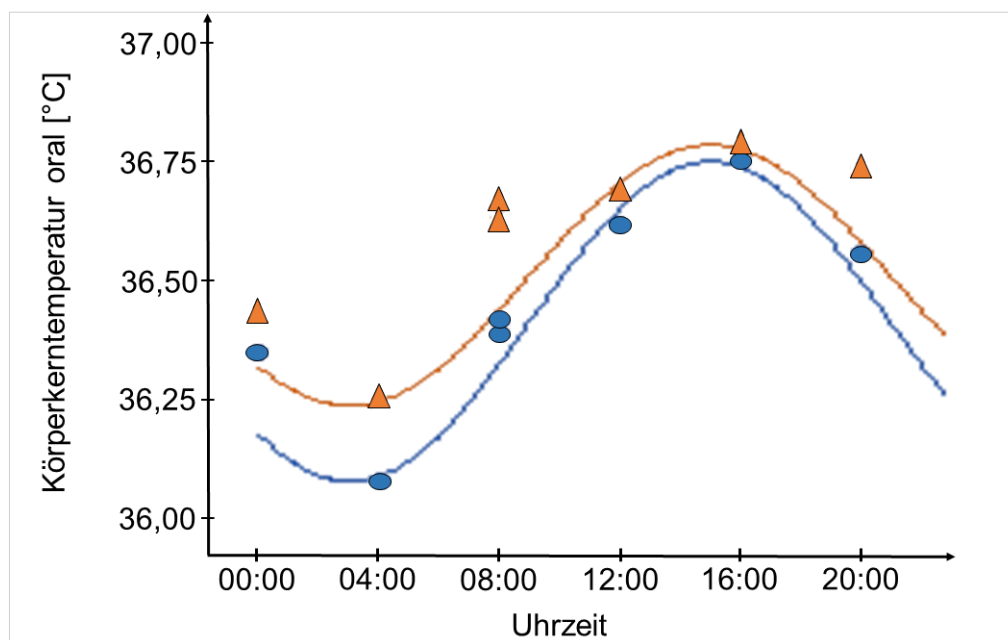


Abbildung 25: Die Mittelwerte der KKT beider Altersgruppen angepasst an die Cosinus-Funktion; blaue Kreise: ältere Probandinnen ($p < 0,001$); orange Dreiecke: jüngere Probandinnen ($p < 0,05$); um 08:00 Uhr jeweils zwei Messpunkte.

6.3.3 Cortisol

Der Mesor der Cortisol-Konzentration liegt bei den älteren Probandinnen im Mittelwert um 0,04 $\mu\text{g/dl}$ niedriger als bei den jüngeren Probandinnen (Tabelle 30). Die Amplitude der Cortisol-Konzentration der älteren Probandinnen liegt um 0,06 $\mu\text{g/dl}$ höher als bei den jüngeren Probandinnen. Die Akrophase liegt bei beiden Studiengruppen am Morgen um 07:00 Uhr, einen Unterschied hinsichtlich der drei genannten circadianen Kenngröße gibt es nicht.

Bei den älteren und jüngeren Probandinnen gibt es keinen signifikanten circadianen Rhythmus bei der Cortisol-Konzentration (Anpassungsgüte: 0,136 bzw. 0,164). Außer um jeweils um 08:00 Uhr verläuft die Funktion stets über den gemessenen Werten, der Verlauf von Älteren und Jüngeren ist zudem annähernd gleich.

Die Verläufe unterscheiden sich zwischen 04:00 Uhr und 08:00 Uhr am stärksten und nähern sich anschließend bis 20:00 Uhr an (Abbildung 26).

Tabelle 30: Circadiane Kenngrößen in Bezug auf Speichel-Cortisol während des Untersuchungstages von älteren und jüngeren Probandinnen im Vergleich

Circadiane Kenngröße von Cortisol	Altersgruppe	MW	SD	Mittelwertvergleich		
				u	t	p
Mesor ($\mu\text{g/dl}$)	Ältere Probandinnen	0,28	0,14	159,00	-	0,267
	Jüngere Probandinnen	0,32	0,11			
Amplitude ($\mu\text{g/dl}$)	Ältere Probandinnen	0,47	0,29	-	0,91	0,373
	Jüngere Probandinnen	0,41	0,17			
Akrophase (Uhrzeit)	Ältere Probandinnen	07:00	-	- (a)	- (a)	- (a)
	Jüngere Probandinnen	07:00	-			

MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; t=Prüfgröße des t-Tests; u=Prüfgröße des Mann-Whitney-U-Tests; p=Irrtumswahrscheinlichkeit; (a): kein Mittelwertvergleich durchführbar

Außer um 08:00 Uhr und um 20:00 Uhr liegen die Werte der Cortisol-Konzentration beider Altersgruppen angelehnt an die Cosinus-Funktion unterhalb der Verlaufskurve.

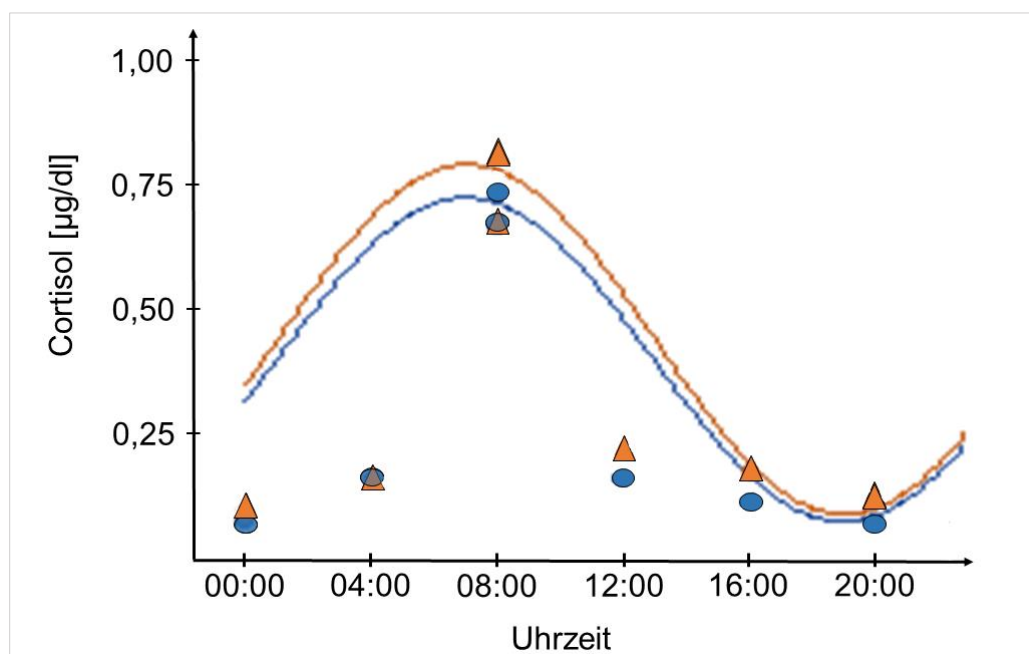


Abbildung 26: Die Mittelwerte des Speichel-Cortisols beider Altersgruppen angepasst an die Cosinus-Funktion; blaue Kreise: ältere Probandinnen ($p > 0,05$); orange Dreiecke: jüngere Probandinnen ($p > 0,05$); um 08:00 Uhr jeweils zwei Messpunkte.

6.3.4 TNF- α

Der Mesor liegt bei den älteren Probandinnen im Mittelwert mehr als doppelt so hoch wie bei den jüngeren Probandinnen (Tabelle 31). Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p = 0,011$).

Tabelle 31: Circadiane Kenngrößen in Bezug auf die TNF- α -Konzentration während des Untersuchungstages von älteren und jüngeren Probandinnen im Vergleich

Circadiane Kenngröße von TNF- α	Altersgruppe	MW	SD	Mittelwertvergleich	
				u	p
Mesor (pg/ml)	Ältere Probandinnen	0,91	0,74	59,00	0,011
	Jüngere Probandinnen	0,43	0,50		
Amplitude (pg/ml)	Ältere Probandinnen	1,43	1,01	55,00	0,007
	Jüngere Probandinnen	0,76	0,91		
Akrophase (Uhrzeit)	Ältere Probandinnen	03:00	-	- (a)	- (a)
	Jüngere Probandinnen	03:00	-		

MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; t=Prüfgröße des t-Tests; u=Prüfgröße des Mann-Whitney-U-Tests; p=Irrtumswahrscheinlichkeit (signifikante Werte fettgedruckt); (a): kein Mittelwertvergleich durchführbar

Auch die Amplitude ist bei den Älteren im Mittelwert fast doppelt so hoch wie bei den Jüngeren. (Abbildung 27).

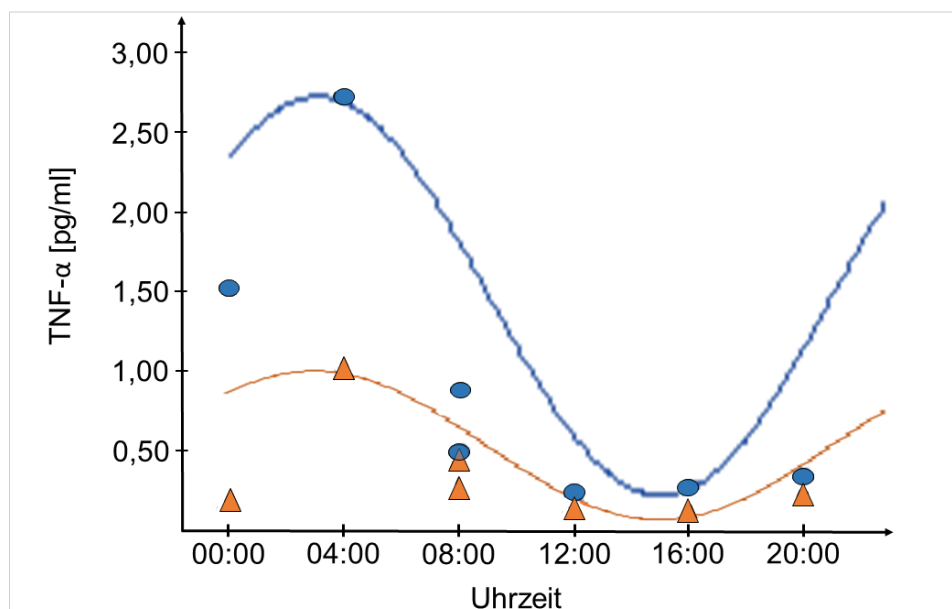


Abbildung 27: Die Mittelwerte der TNF- α -Konzentration beider Altersgruppen angepasst an die Cosinus-Funktion; blaue Kreise: ältere Probandinnen ($p < 0,05$); orange Dreiecke: jüngere Probandinnen ($p > 0,05$); um 08:00 Uhr jeweils zwei Messpunkte.

Der Unterschied hinsichtlich der Amplitude ist sehr signifikant, die Irrtumswahrscheinlichkeit liegt bei $p = 0,007$. Die Akrophase der älteren und der jüngeren Probandinnen liegt jeweils um 03:00 Uhr nachts, einen Unterschied zwischen den Altersgruppen gibt es nicht. Bei den älteren Probandinnen gibt es einen signifikanten, circadianen Rhythmus bei der TNF- α -Konzentration über 24 Stunden (Anpassungsgüte: 0,085; $p < 0,05$), bei den jüngeren Probandinnen hingegen nicht (Anpassungsgüte: 0,174). Die jüngeren Probandinnen haben durch die niedrigere Amplitude einen gestauchteren Kurvenverlauf als die Älteren. Die Werte der Jüngeren liegen zudem enger beieinander als die der Älteren.

6.3.5 Oxidative DNA-/ RNA-Schäden

Der Mesor liegt bei den älteren Probandinnen 3,60 ng/ml niedriger als bei den jüngeren Probandinnen (Tabelle 32). Die Mittelwerte der Amplitude weisen eine Differenz von 1,30 ng/ml auf, erneut ist der Wert der Jüngeren größer. Die Akrophase ist bei den älteren und jüngeren Probandinnen jeweils um 03:00 Uhr morgens. Bei keiner der circadianen Merkmale gibt es signifikante Unterschiede zwischen den Altersgruppen.

Die Standardabweichung des Mesors ist bei den älteren und jüngeren Probandinnen nahezu gleich (Differenz von 0,01 ng/ml). Auch bei der Amplitude ist die Standardabweichung nur geringfügig unterschiedlich (Differenz von 0,03 ng/ml).

Tabelle 32: Circadiane Kenngrößen in Bezug auf die oxidativen DNA-/ RNA-Schäden während des Untersuchungstages von älteren und jüngeren Probandinnen im Vergleich

Circadiane Kenngröße oxidativer DNA-/ RNA- Schäden	Altersgruppe	MW	SD	Mittelwertvergleich		
				u	t	p
Mesor (ng/ml)	Ältere Probandinnen	10,15	5,97	-	-1,88	0,068
	Jüngere Probandinnen	13,75	5,98			
Amplitude (ng/ml)	Ältere Probandinnen	8,91	7,81	161,50	-	0,423
	Jüngere Probandinnen	10,21	7,78			
Akrophase (Uhrzeit)	Ältere Probandinnen	03:00	-	- (a)	- (a)	- (a)
	Jüngere Probandinnen	03:00	-			

MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; t=Prüfgröße des t-Tests; u=Prüfgröße des Mann-Whitney-U-Tests; p=Irrtumswahrscheinlichkeit; (a): kein Mittelwertvergleich durchführbar

Bei den älteren sowie jüngeren Probandinnen gibt es einen signifikanten circadianen Rhythmus in Bezug auf die Konzentration der oxidativen DNA-/ RNA-Schäden (Anpassungsgüte: 0,054; $p < 0,02$ bzw. Anpassungsgüte: 0,042; $p < 0,01$). Der Kurvenverlauf liegt bei den jüngeren stets über dem der älteren Probandinnen, die Kurve der Jüngeren verläuft zudem flacher als die der Älteren (*Abbildung 28*). Bei den älteren Probandinnen liegen die Mittelwerte, angelehnt an die Cosinus-Funktion, um 08:00 Uhr, 12:00 Uhr und 20:00 Uhr unterhalb und um 00:00 Uhr oberhalb der Verlaufskurve. Bei den jüngeren Probandinnen liegen die Mittelwerte um 00:00 Uhr und um 20:00 Uhr unterhalb und um 08:00 Uhr oberhalb der Verlaufskurve.

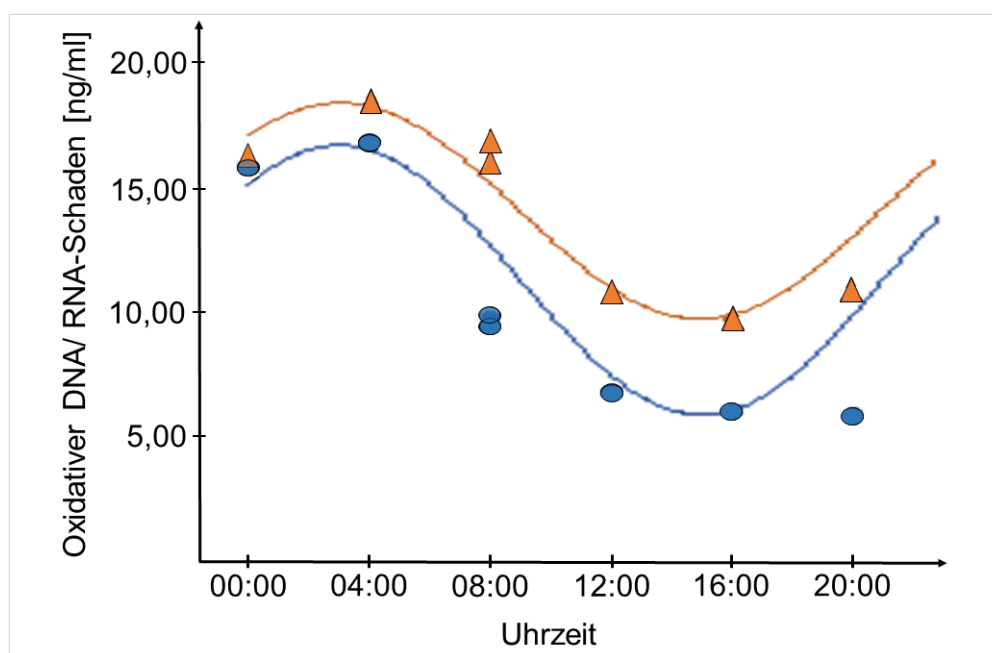


Abbildung 28: Die Mittelwerte des oxidativen DNA-/ RNA-Schadens beider Altersgruppen angepasst an die Cosinus-Funktion; blaue Kreise: ältere Probandinnen ($p < 0,02$); orange Dreiecke: jüngere Probandinnen ($p < 0,01$); um 08:00 Uhr jeweils zwei Messpunkte.

6.3.6 OGG1

Der Mesor und die Amplitude der OGG1-Konzentration sind im Mittelwert bei den Jüngeren mehr als doppelt so hoch wie bei den Älteren (*Tabelle 33*). Der Unterschied beim Mesor ist hoch signifikant ($p < 0,001$), der Unterschied bei der Amplitude ist sehr signifikant ($p = 0,002$). Die Akrophase liegt bei beiden Altersgruppen nachts um 03:00 Uhr. Bei den älteren Probandinnen liegt bei der OGG1-Konzentration ein sehr signifikanter circadianer Rhythmus vor (Anpassungsgüte: 0,047; $p < 0,01$), bei den jüngeren Probandinnen liegt kein circadianer Rhythmus vor (Anpassungsgüte: 0,111).

Tabelle 33: Circadiane Kenngrößen in Bezug auf die OGG1-Konzentration während des Untersuchungstages von älteren und jüngeren Probandinnen im Vergleich

Circadiane Kenngröße von OGG1	Altersgruppe	MW	SD	Mittelwertvergleich	
				u	p
Mesor (ng/ml)	Ältere Probandinnen	0,90	0,67	31,00	< 0,001
	Jüngere Probandinnen	2,41	1,45		
Amplitude (ng/ml)	Ältere Probandinnen	0,83	0,72	78,00	0,002
	Jüngere Probandinnen	2,03	1,38		
Akrophase (Uhrzeit)	Ältere Probandinnen	03:00	-	- (a)	- (a)
	Jüngere Probandinnen	03:00	-		

MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; t=Prüfgröße des t-Tests; u=Prüfgröße des Mann-Whitney-U-Tests; p=Irrtumswahrscheinlichkeit (signifikante Werte fettgedruckt); (a): kein Mittelwertvergleich durchführbar

Der Kurvenverlauf der Älteren zeigt eine abgeflachtere Kurve, bei der alle Messwerte direkt an der Kurve liegen (Abbildung 29). Der Kurvenverlauf der Jüngeren ist durch die größere Amplitude ausgeprägter, nicht alle Messwerte liegen direkt an der Cosinus-Funktion. Die Werte der Jüngeren um 00:00 Uhr, 08:00 Uhr und 16:00 Uhr liegen oberhalb, die Werte um 04:00 Uhr und um 20:00 Uhr liegen unterhalb der Funktion.

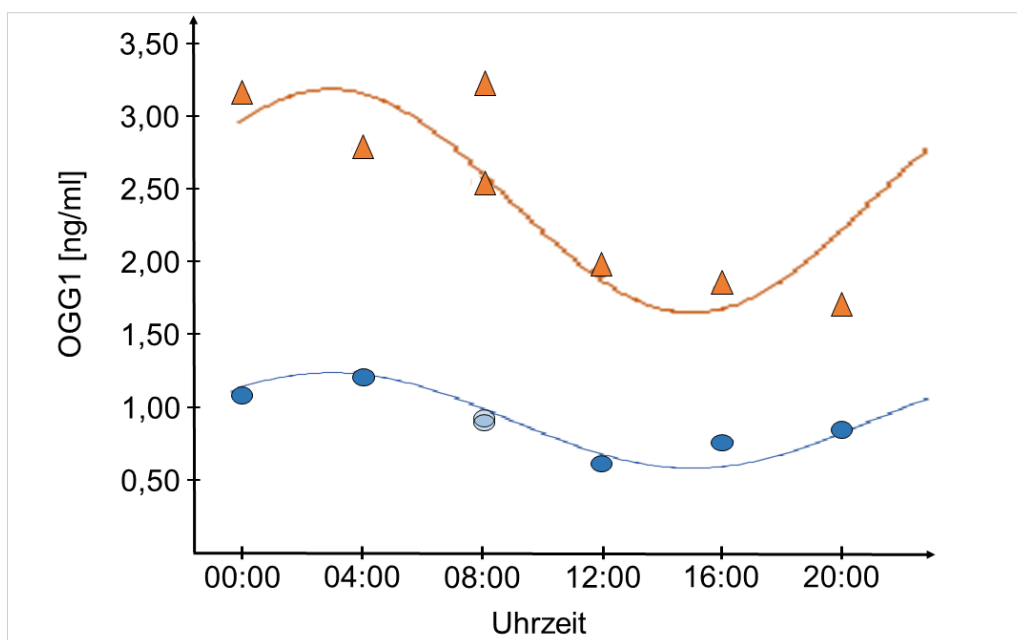


Abbildung 29: Die Mittelwerte der OGG1-Konzentration beider Altersgruppen angepasst an die Cosinus-Funktion; blaue Kreise: ältere Probandinnen ($p < 0,01$); orange Dreiecke: jüngere Probandinnen ($p > 0,05$); um 08:00 Uhr jeweils zwei Messpunkte.

6.3.7 Zusammenführende circadiane Befunde der Merkmale bei älteren und jüngeren Frauen

Zusammenführend sind die circadianen Befunde sowie die Ergebnisse bzgl. einer möglichen signifikanten 24-Stunden-Variation der einzelnen Merkmale von älteren und jüngeren Probandinnen aufgeführt (*Tabelle 34*).

Bei den älteren und jüngeren Probandinnen gibt es bei der Körperkerntemperatur, Cortisol, TNF- α und oxidativen DNA-/ RNA-Schäden eine signifikante 24-Stunden-Variation. Den einzigen Unterschied zwischen den Altersgruppen hinsichtlich einer signifikanten 24-Stunden-Variation gibt es bei OGG1. Bei der OGG1-Konzentration gibt es nur bei den Jüngeren eine signifikante 24-Stunden-Variation, bei den Älteren hingegen nicht.

Tabelle 34: Circadiane Rhythmen verschiedener Merkmale bei älteren und jüngeren Probandinnen

Merkmale	Altersgruppe	Circadiane Rhythmik		Signifikante 24-Stunden-Variation	
		Ja	Nein	Ja	Nein
Körperkerntemperatur	Ältere Probandinnen	X		X	
	Jüngere Probandinnen	X		X	
Cortisol	Ältere Probandinnen		X	X	
	Jüngere Probandinnen		X	X	
TNF-α	Ältere Probandinnen	X		X	
	Jüngere Probandinnen		X	X	
Oxidative DNA-/ RNA-Schäden	Ältere Probandinnen	X		X	
	Jüngere Probandinnen	X		X	
OGG1	Ältere Probandinnen	X			X
	Jüngere Probandinnen		X	X	

Die älteren und jüngeren Probandinnen weisen sowohl bei der Körperkerntemperatur als auch bei den oxidativen DNA-/RNA-Schäden eine signifikante circadiane Rhythmik auf. Beim Cortisol weisen beide Altersgruppen jeweils keine signifikante circadiane Rhythmik auf.

Unterschiede zwischen den Altersgruppen bzgl. einer signifikanten Rhythmik gibt es bei TNF- α und bei OGG1. Bei der TNF- α -Konzentration weisen die älteren Probandinnen eine signifikante circadiane Rhythmik auf, die jüngeren Probandinnen hingegen nicht. Auch bei der OGG1-Konzentration weisen die älteren Probandinnen eine signifikante circadiane Rhythmik auf, die jüngeren Probandinnen hingegen nicht.

6.4 Zusammenhänge zwischen Cortisol, TNF- α , oxidativen DNA-/RNA-Schäden und OGG1 bei älteren und jüngeren Frauen

6.4.1 Zusammenhang zwischen Cortisol und TNF- α

Im folgenden Kapitel werden lediglich die Merkmale und Uhrzeiten angegeben, bei denen eine signifikante Korrelation ($p < 0,05$) besteht. Die kompletten Korrelationsanalysen für die älteren Probandinnen sind in *Anhang A20* und die der jüngeren Probandinnen in *Anhang A21* enthalten. Bei den älteren Probandinnen gibt es sowohl positive als auch negative Korrelationen zwischen der Speichel-Konzentration von Cortisol und TNF- α , für die Älteren dargestellt in *Tabelle 35*.

Tabelle 35: Korrelationen zwischen der Cortisol- und der TNF- α -Konzentration zu unterschiedlichen Uhrzeiten und mit circadianen Kenngrößen bei den älteren Probandinnen

Merkmale	N	rs	p
Cortisol 12:00 Uhr - TNF-α 16:00 Uhr	20	-0,465	0,039
Cortisol 04:00 Uhr - TNF-α Amplitude	18	-0,515	0,029
Cortisol 04:00 Uhr - TNF-α Akrophase	18	0,477	0,046
Cortisol Mesor - TNF-α 20:00 Uhr	20	0,451	0,046

N = Probandinnenzahl; p = Irrtumswahrscheinlichkeit; rs = Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho

Ein schwach negativer Zusammenhang besteht zwischen der Cortisol-Konzentration um 12:00 Uhr und der TNF- α -Konzentration um 16:00 Uhr ($r_s = -0,465$; $p = 0,039$). Ein mittlerer negativer Zusammenhang besteht zwischen der Cortisol-Konzentration um 04:00 Uhr und der TNF- α -Amplitude ($r_s = -0,515$; $p = 0,029$). Zudem korreliert die Cortisol-Konzentration um 04:00 Uhr mit der TNF- α Akrophase, allerdings gibt es einen schwachen positiven Zusammenhang ($r_s = 0,477$; $p = 0,046$). Zwischen dem Cortisol-Mesor und der TNF- α -Konzentration um 20:00 Uhr besteht ebenfalls ein schwach positiver Zusammenhang ($r_s = 0,451$; $p = 0,046$).

Die TNF- α -Konzentration der jüngeren Probandinnen um 08:00 Uhr des zweiten Messtages korreliert zu drei unterschiedlichen Uhrzeiten mit der Cortisol-Konzentration (*Tabelle 36*). Einen schwach negativen Zusammenhang gibt es mit der Cortisol-Konzentration um 00:00 Uhr ($r_s = -0,447$; $p = 0,048$), einen mittleren negativen Zusammenhang mit der Cortisol-Konzentration um 12:00 Uhr ($r_s = -0,674$; $p = 0,001$) sowie um 04:00 Uhr ($r_s = -0,527$, $p = 0,017$). Wie bei den älteren Probandinnen gibt es auch bei den jüngeren Probandinnen eine positive Korrelation zwischen der Cortisol-Konzentration um 04:00 Uhr mit der TNF- α Akrophase ($r_s = 0,578$; $p = 0,030$).

Tabelle 36: Korrelationen zwischen der Cortisol- und der TNF- α -Konzentration zu unterschiedlichen Uhrzeiten und mit circadianen Kenngrößen bei den jüngeren Probandinnen

Merkmale	N	r_s	p
Cortisol 12:00 Uhr - TNF-α 08.00 + 1 Uhr	20	-0,674	0,001
Cortisol 00:00 Uhr - TNF-α 08:00 + 1 Uhr	20	-0,447	0,048
Cortisol 04:00 Uhr - TNF-α 08:00 + 1 Uhr	20	-0,527	0,017
Cortisol 04:00 Uhr - TNF-α Akrophase	14	0,578	0,030

N = Probandinnenzahl; p = Irrtumswahrscheinlichkeit; r_s = Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho

6.4.2 Zusammenhang zwischen ox. DNA-/ RNA-Schäden und OGG1

Im folgenden Kapitel werden lediglich die Merkmale und Uhrzeiten angegeben, bei denen eine signifikante Korrelation ($p < 0,05$) besteht. Die kompletten Korrelationsanalysen für die älteren Probandinnen sind in *Anhang A22* und die der jüngeren Probandinnen in *Anhang A23* enthalten.

Bei den älteren und jüngeren Probandinnen gibt es Zusammenhänge zwischen den oxidativen DNA-/ RNA-Schäden und OGG1 zu unterschiedlichen Zeitpunkten bzw. mit unterschiedlichen circadianen Kenngrößen. In *Tabelle 37* sind die Zusammenhänge der älteren Probandinnen aufgeführt.

Tabelle 37: Korrelationen zwischen der Konzentration von oxidativen DNA-/ RNA-Schäden und der OGG1-Konzentration zu unterschiedlichen Uhrzeiten und mit circadianen Kenngrößen bei den älteren Probandinnen

Merkmale	N	rs	p
Ox. DNA-/ RNA-Schäden 12:00 Uhr - OGG1 20:00 Uhr	19	-0,521	0,022
Ox. DNA-/ RNA-Schäden 00:00 Uhr - OGG1 Akrophase	19	-0,572	0,011
Ox. DNA-/ RNA-Schäden Mesor - OGG1 20:00 Uhr	19	-0,488	0,034
Ox. DNA-/ RNA-Schäden Akrophase - OGG1 Mesor	18	-0,519	0,027

N = Probandinnenzahl; *p* = Irrtumswahrscheinlichkeit; *rs* = Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho

Es gibt Zusammenhänge zwischen OGG1 (20:00 Uhr) und einerseits den oxidativen DNA-/ RNA-Schäden (12:00 Uhr) und andererseits dem Mesor der oxidativen DNA-/ RNA-Schäden (*Abbildung 30*), beide Zusammenhänge sind signifikant ($p = 0,022$ bzw. $p = 0,034$). Letztgenannter Zusammenhang ist schwach negativ ($rs: -0,488$), die drei weiteren Zusammenhänge haben einen mittleren negativen Zusammenhang mit rs zwischen $-0,519$ und $-0,572$.

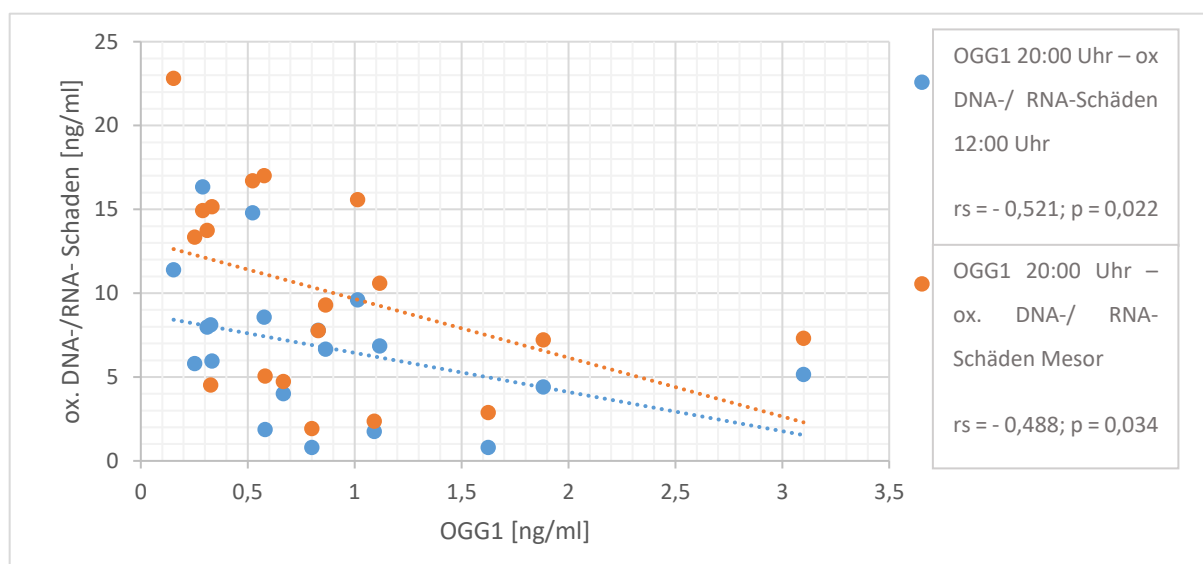


Abbildung 30: Korrelationen zwischen der Konzentration von oxidativen DNA-/ RNA-Schäden und der OGG1-Konzentration zu unterschiedlichen Uhrzeiten und mit circadianen Kenngrößen bei den älteren Probandinnen

Die Zusammenhänge zwischen den oxidativen DNA-/ RNA-Schäden und OGG1 bei den jüngeren Probandinnen sind in *Tabelle 38* dargestellt. Auch in dieser Altersgruppe gibt es nur negative Zusammenhänge. Die OGG1 Akrophase hat einen negativen Zusammenhang mit den oxidativen DNA-/ RNA-Schäden um 08:00 Uhr ($r_s = -0,554$; $p = 0,011$) sowie mit der Amplitude der oxidativen DNA-/ RNA-Schäden ($r_s = -0,452$; $p = 0,045$).

Tabelle 38: Korrelationen zwischen der Konzentration von oxidativen DNA-/ RNA-Schäden und der OGG1-Konzentration zu unterschiedlichen Uhrzeiten und mit circadianen Kenngrößen bei den jüngeren Probandinnen

Merkmale	N	r_s	p
Ox. DNA-/ RNA-Schaden 08:00 Uhr - OGG1 12:00 Uhr	20	-0,591	0,006
Ox. DNA-/ RNA-Schaden 08:00 Uhr - OGG1 Akrophase	20	-0,554	0,011
Ox. DNA-/ RNA-Schaden 12:00 Uhr - OGG1 Amplitude	20	-0,495	0,027
Ox. DNA-/ RNA-Schaden Amplitude - OGG1 Akrophase	20	-0,452	0,045
Ox. DNA-/ RNA-Schaden Akrophase - OGG1 00:00 Uhr	20	-0,492	0,028

N = Probandinnenzahl; p = Irrtumswahrscheinlichkeit; r_s = Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho

Zudem gibt es einen schwach negativen Zusammenhang ($r_s = -0,492$) zwischen der Akrophase der oxidativen DNA-/ RNA-Schäden und der OGG1-Konzentration um 00:00 Uhr ($p = 0,028$).

Einen mittleren negativen Zusammenhang ($r_s = -0,591$) haben die oxidativen DNA-/ RNA-Schäden (08:00 Uhr) und die OGG1-Konzentration um 12:00 Uhr ($p = 0,006$), dargestellt in *Abbildung 31*. Zudem zeigt die OGG1 Amplitude einen schwach negativen Zusammenhang ($r_s = -0,495$) mit den oxidativen DNA-/ RNA-Schäden um 12:00 Uhr ($p = 0,027$).

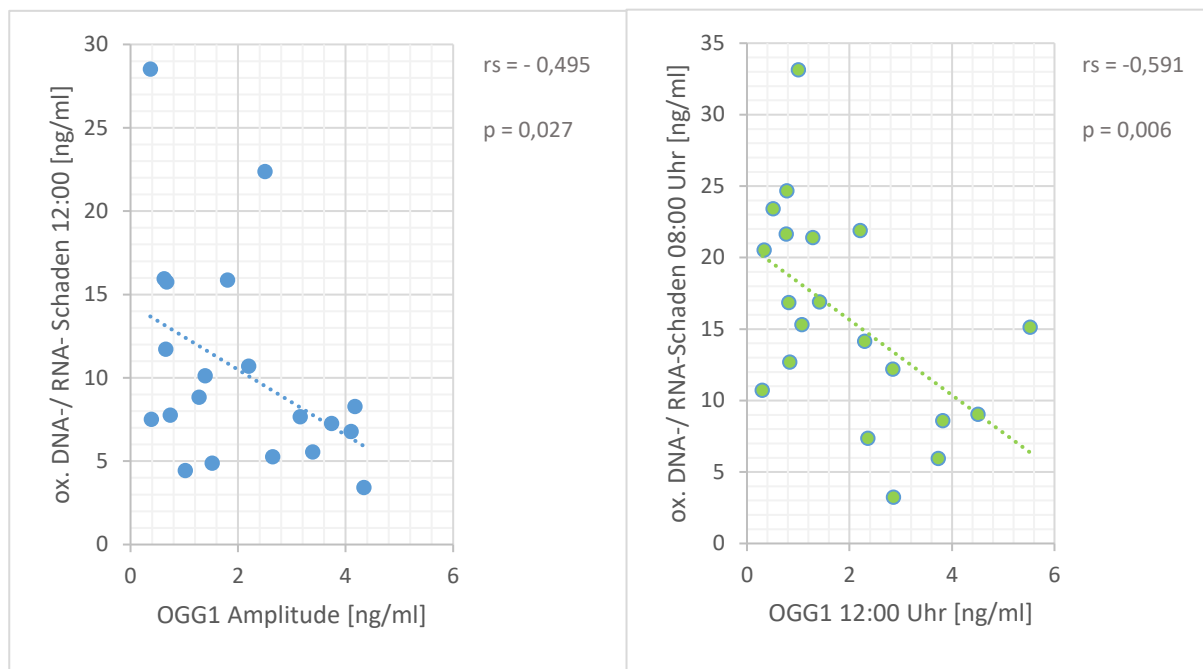


Abbildung 31: Korrelationen zwischen der Konzentration von oxidativen DNA-/ RNA-Schäden und der OGG1-Konzentration zu unterschiedlichen Uhrzeiten und mit circadianen Kenngrößen bei den jüngeren Probandinnen

6.4.3 Zusammenhang zwischen ox. DNA-/ RNA-Schäden, Cortisol und TNF- α

Die Korrelationsanalysen der beiden Altersgruppen zeigen Unterschiede in der Häufigkeit der bestehenden Korrelationen zwischen oxidativen DNA-/ RNA-Schäden und Cortisol sowie zwischen oxidativen DNA-/ RNA-Schäden und TNF- α .

Oxidative DNA-/ RNA-Schäden und Cortisol

Im folgenden werden lediglich die Merkmale und Uhrzeiten angegeben, bei denen eine signifikante Korrelation ($p < 0,05$) besteht. Die kompletten Korrelationsanalysen für die älteren Probandinnen sind in *Anhang A24* und die der jüngeren Probandinnen in *Anhang A25* enthalten.

Bei den älteren Probandinnen gibt es zwischen oxidativen DNA-/ RNA-Schäden und Cortisol zwei Zusammenhänge. Zwischen der Cortisol-Konzentration um 04:00 Uhr und den oxidativen DNA-/ RNA-Schäden um 12:00 Uhr besteht ein schwach negativer Zusammenhang ($r_s = -0,461$), der signifikant ist ($p = 0,047$). Einen schwach positiven Zusammenhang ($r_s = 0,493$)

gibt es dagegen zwischen dem Mesor von Cortisol und oxidativen DNA-/ RNA-Schäden um 08:00 Uhr des zweiten Messtages ($p = 0,027$), siehe *Tabelle 39*.

Tabelle 39: Korrelationen zwischen der Konzentration von oxidativen DNA-/ RNA-Schäden und der Cortisol-Konzentration zu unterschiedlichen Uhrzeiten und mit circadianen Kenngrößen bei den älteren Probandinnen

Merkmale (ältere Probandinnen)	N	rs	p
Cortisol 04:00 Uhr - Ox. DNA-/ RNA-Schaden 12:00 Uhr	19	-0,461	0,047
Cortisol Mesor - Ox. DNA-/ RNA-Schaden 08:00 + 1 Uhr	20	0,493	0,027

N = Probandinnenzahl; *p* = Irrtumswahrscheinlichkeit; *rs* = Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho

Beide Zusammenhänge, die innerhalb der Altersgruppe der älteren Probandinnen bestehen, sind grafisch in *Abbildung 32* dargestellt.

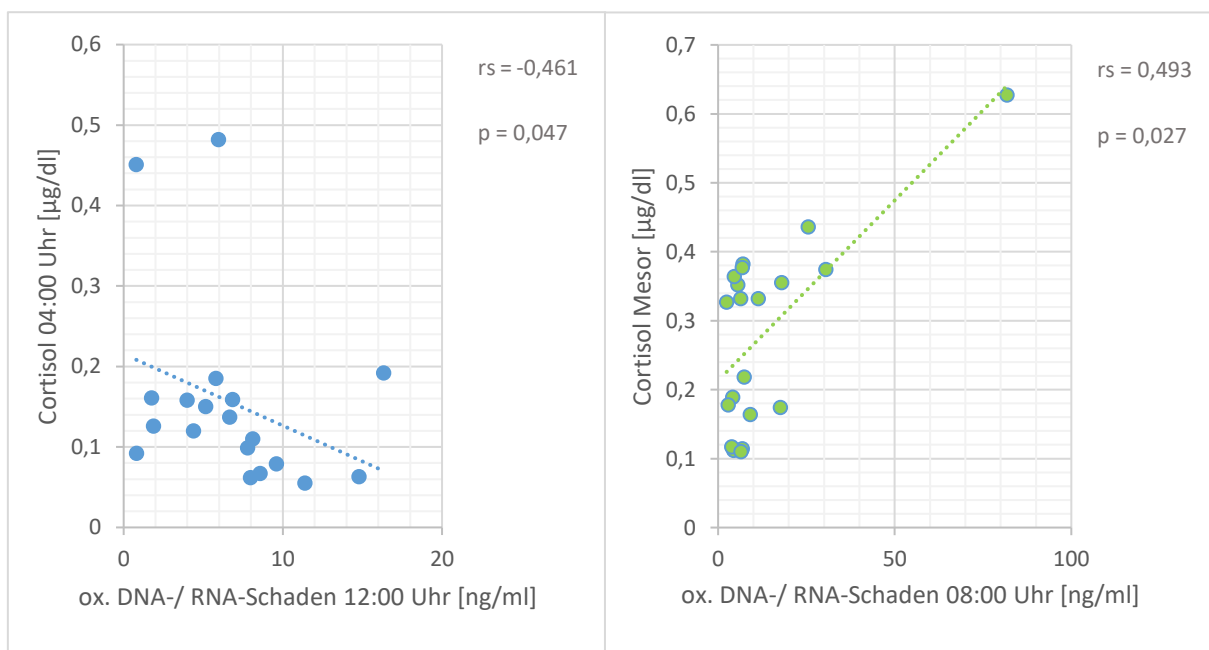


Abbildung 32: Korrelationen zwischen der Konzentration von oxidativen DNA-/ RNA-Schäden und der Cortisol-Konzentration zu unterschiedlichen Uhrzeiten und mit circadianen Kenngrößen bei den älteren Probandinnen

Bei den jüngeren Probandinnen gibt es insgesamt 17 Korrelationen zwischen einzelnen Uhrzeiten bzw. circadianen Kenngrößen von oxidativen DNA-/ RNA-Schäden und Cortisol. Die Cortisol-Konzentration um 12:00 Uhr steht in mittlerem negativem Zusammenhang mit den oxidativen DNA-/ RNA-Schäden um 08:00 Uhr ($r = -0,569$; $p = 0,009$), einem schwach negativen Zusammenhang mit dem Cortisol-Mesor ($r = -0,465$; $p = 0,039$) und der Cortisol-Amplitude ($rs = -0,489$; $p = 0,029$). Die Cortisol-Konzentration um 16:00 Uhr steht in

Zusammenhang mit der Konzentration der oxidativen DNA-/ RNA-Schäden zu fünf unterschiedlichen Uhrzeiten und einer circadianen Kenngröße (Tabelle 40).

Tabelle 40: Korrelationen zwischen der Konzentration von oxidativen DNA-/ RNA-Schäden und der Cortisol-Konzentration zu unterschiedlichen Uhrzeiten und mit circadianen Kenngrößen bei den jüngeren Probandinnen (1)

Merkmale (jüngere Probandinnen)	N	r/rs	p
Cortisol 12:00 Uhr - Ox. DNA-/ RNA-Schaden 08:00 Uhr	20	-0,569	0,009
Cortisol 12:00 Uhr - Ox. DNA-/ RNA-Schaden Mesor	20	-0,465	0,039
Cortisol 12:00 Uhr - Ox. DNA-/ RNA-Schaden Amplitude	20	-0,489	0,029
Cortisol 16:00 Uhr - Ox. DNA-/ RNA-Schaden 08:00 Uhr	20	-0,596	0,006
Cortisol 16:00 Uhr - Ox. DNA-/ RNA-Schaden 12:00 Uhr	20	-0,575	0,008
Cortisol 16:00 Uhr - Ox. DNA-/ RNA-Schaden 16:00 Uhr	20	-0,572	0,008
Cortisol 16:00 Uhr - Ox. DNA-/ RNA-Schaden 00:00 Uhr	20	-0,488	0,029
Cortisol 16:00 Uhr - Ox. DNA-/ RNA-Schaden 08:00 + 1 Uhr	20	-0,451	0,046
Cortisol 16:00 Uhr - Ox. DNA-/ RNA-Schaden Mesor	20	-0,465	0,039

N = Probandinnenzahl; *p* = Irrtumswahrscheinlichkeit; *r* = Korrelationskoeffizient nach Pearson (blau); *rs* = Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho (schwarz)

Zwischen der Akrophase der Cortisol-Konzentration und oxidativen DNA-/ RNA-Schäden zu unterschiedlichen Uhrzeiten gibt es insgesamt sechs signifikante Korrelationen (Tabelle 41).

Tabelle 41: Korrelationen zwischen der Konzentration von oxidativen DNA-/ RNA-Schäden und der Cortisol-Konzentration zu unterschiedlichen Uhrzeiten und mit circadianen Kenngrößen bei den jüngeren Probandinnen (2)

Merkmale (jüngere Probandinnen)	N	rs	p
Cortisol Mesor - Ox. DNA-/ RNA-Schaden Amplitude	20	-0,448	0,047
Cortisol Amplitude - Ox. DNA-/ RNA-Schaden 20:00 Uhr	20	0,550	0,012
Cortisol Akrophase - Ox. DNA-/ RNA-Schaden 08:00 Uhr	20	-0,471	0,036
Cortisol Akrophase - Ox. DNA-/ RNA-Schaden 12:00 Uhr	20	-0,611	0,004
Cortisol Akrophase - Ox. DNA-/ RNA-Schaden 16:00 Uhr	20	-0,581	0,007
Cortisol Akrophase - Ox. DNA-/ RNA-Schaden 20:00 Uhr	20	-0,531	0,016
Cortisol Akrophase - Ox. DNA-/ RNA-Schaden 04:00 Uhr	20	-0,551	0,012
Cortisol Akrophase - Ox. DNA-/ RNA-Schaden Mesor	20	-0,511	0,021

N = Probandinnenzahl; *p* = Irrtumswahrscheinlichkeit; *rs* = Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho

Zwischen der Cortisol-Konzentration um 16:00 Uhr und der Konzentration der oxidativen DNA-/ RNA-Schäden um 08:00 Uhr (*p* = 0,006), um 12:00 Uhr (*p* = 0,008) und um 16:00 Uhr (*p* =

0,008) gibt es jeweils einen mittleren negativen Zusammenhang ($r_s = -0,596$; $r_s = -0,575$; $r_s = -0,572$). Einen schwach negativen Zusammenhang mit der Cortisol-Konzentration um 16:00 Uhr gibt es mit der Konzentration der oxidativen DNA-/RNA-Schäden um 00:00 Uhr ($p = 0,029$), um 08:00 Uhr ($p = 0,046$) und dem Mesor ($p = 0,039$) (Abbildung 33). Zwischen der Cortisol Akrophase und der Konzentration der oxidativen DNA-/ RNA-Schäden um 08:00 Uhr gibt es einen schwach negativen Zusammenhang ($r_s = -0,471$; $p = 0,036$), mit der Konzentration von oxidativen DNA-/ RNA-Schäden um 12:00 Uhr ($r_s = -0,611$; $p = 0,004$), um 16:00 Uhr ($r_s = -0,581$; $p = 0,007$), um 20:00 Uhr ($r_s = -0,531$; $p = 0,016$), um 00:00 Uhr ($r_s = -0,511$; $p = 0,012$) und um 04:00 Uhr ($r_s = -0,511$; $p = 0,021$) besteht jeweils ein mittlerer negativer Zusammenhang.

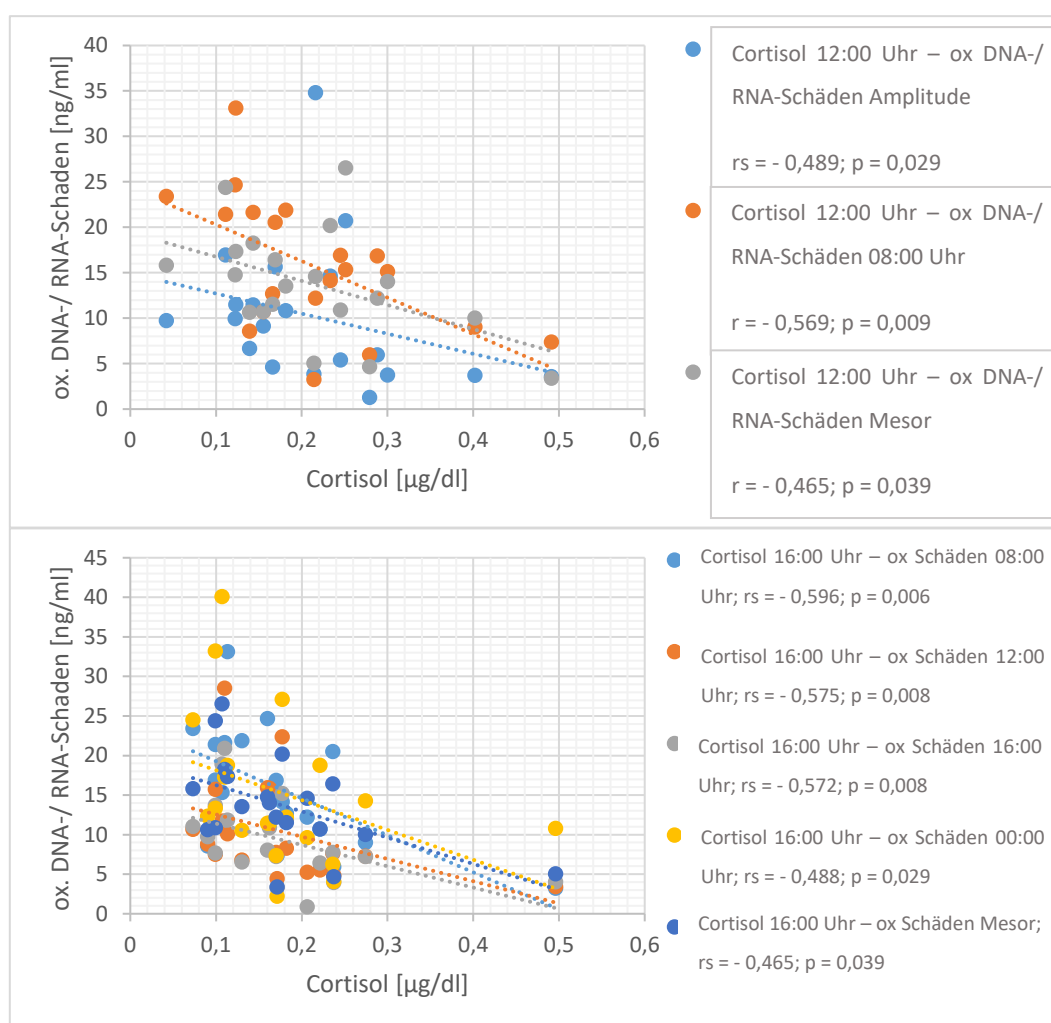


Abbildung 33: Korrelationen zwischen der Konzentration von oxidativen DNA-/ RNA-Schäden und der Cortisol-Konzentration zu unterschiedlichen Uhrzeiten und mit circadianen Kenngrößen bei den jüngeren Probandinnen

Oxidative DNA-/ RNA-Schäden und TNF- α

Die Korrelationen zwischen oxidativen DNA-/ RNA-Schäden und TNF- α der älteren Probandinnen zu verschiedenen Zeitpunkten bzw. mit circadianen Kenngrößen sind in *Tabelle 42* dargestellt.

Tabelle 42: Korrelationen zwischen der Konzentration von oxidativen DNA-/ RNA-Schäden und der TNF- α -Konzentration zu unterschiedlichen Uhrzeiten und mit circadianen Kenngrößen bei den älteren Probandinnen

Merkmale (ältere Probandinnen)	N	rs	p
Ox. DNA-/ RNA-Schaden 12:00 Uhr - TNF- α 00:00 Uhr	18	0,668	0,002
Ox. DNA-/ RNA-Schaden 12:00 Uhr - TNF- α Amplitude	17	0,510	0,036
Ox. DNA-/ RNA-Schaden 20:00 Uhr - TNF- α 16:00 Uhr	20	-0,528	0,017
Ox. DNA-/ RNA-Schaden 00:00 Uhr - TNF- α 00:00 Uhr	19	0,475	0,049
Ox. DNA-/ RNA-Schaden 04:00 Uhr - TNF- α 16:00 Uhr	20	-0,479	0,032
Ox. DNA-/ RNA-Schaden 08:00 + 1 Uhr - TNF- α 16:00 Uhr	20	-0,641	0,002
Ox. DNA-/ RNA-Schaden Amplitude - TNF- α 08:00 Uhr	19	-0,538	0,018
Ox. DNA-/ RNA-Schaden Amplitude - TNF- α 16:00 Uhr	19	-0,524	0,021

N = Probandinnenzahl; *p* = Irrtumswahrscheinlichkeit; *rs* = Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho

Zwischen der TNF- α -Amplitude und den oxidativen DNA-/ RNA-Schäden um 12:00 Uhr gibt es einen mittleren positiven Zusammenhang ($rs = 0,510$; $p = 0,036$) (*Abbildung 34*).

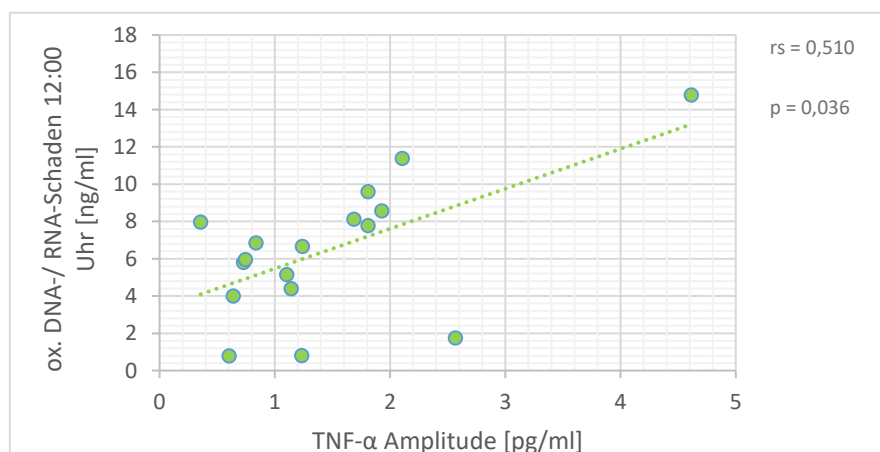


Abbildung 34: Korrelation zwischen der Konzentration von oxidativen DNA-/ RNA-Schäden um 12:00 Uhr und der TNF- α Amplitude bei den älteren Probandinnen

Die TNF- α -Konzentration um 16:00 Uhr korreliert mit den oxidativen DNA-/ RNA-Schäden um 20:00 Uhr ($p = 0,017$), um 08:00 Uhr des Folgetages ($p = 0,002$) und der Amplitude der oxidativen DNA-/ RNA-Schäden ($p = 0,021$). Es gibt jeweils einen mittleren negativen Zusammenhang ($r_s = -0,528$; $r_s = -0,641$; $r_s = -0,524$). Einen schwach negativen Zusammenhang ($r_s = -0,479$) gibt es zwischen der TNF- α -Konzentration um 16:00 Uhr und den oxidativen DNA-/ RNA-Schäden um 04:00 Uhr ($p = 0,032$). Neben der Korrelation zwischen der TNF- α -Amplitude und den oxidativen DNA-/ RNA-Schäden um 12:00 Uhr gibt es zwei weitere positive Korrelationen. Die TNF- α -Konzentration um 00:00 Uhr korreliert mit den oxidativen DNA-/ RNA-Schäden um 12:00 Uhr ($r_s = 0,668$; $p = 0,002$) und den oxidativen DNA-/ RNA-Schäden um 00:00 Uhr ($r_s = 0,475$; $p = 0,049$).

Bei den Jüngeren gibt es insgesamt weniger signifikante Korrelationen zwischen oxidativen DNA-/ RNA-Schäden und TNF- α (Tabelle 43). Es gibt eine schwach negative Korrelation zwischen der TNF- α -Konzentration um 20:00 Uhr und der Akrophase der oxidativen DNA-/ RNA-Schäden ($r_s = -0,458$; $p = 0,042$). Zudem gibt es positive Korrelationen: Die TNF- α -Konzentration um 08:00 Uhr des zweiten Messtages korreliert mit den oxidativen DNA-/ RNA-Schäden um 08:00 Uhr ($p = 0,009$), es gibt einen mittleren positiven Zusammenhang ($r_s = 0,568$). Es gibt jeweils einen schwachen positiven Zusammenhang ($r_s = 0,459$; $r_s = 0,498$) zwischen der TNF- α -Konzentration um 00:00 Uhr und den oxidativen DNA-/ RNA-Schäden um 00:00 Uhr ($p = 0,042$) und zwischen der TNF- α -Konzentration um 08:00 Uhr und den oxidativen DNA-/ RNA-Schäden um 04:00 Uhr ($p = 0,026$).

Tabelle 43: Korrelationen zwischen der Konzentration von oxidativen DNA-/ RNA-Schäden und der TNF- α -Konzentration zu unterschiedlichen Uhrzeiten und mit circadianen Kenngrößen bei den jüngeren Probandinnen

Merkmale (jüngere Probandinnen)	N	r_s	p
Ox. DNA-/ RNA-Schaden 08:00 Uhr - TNF-α 08:00 + 1 Uhr	20	0,568	0,009
Ox. DNA-/ RNA-Schaden 00:00 Uhr - TNF-α 00:00 Uhr	20	0,459	0,042
Ox. DNA-/ RNA-Schaden 04:00 Uhr - TNF-α 08:00 Uhr	20	0,498	0,026
Ox. DNA-/ RNA-Schaden Akrophase - TNF-α 20:00 Uhr	20	-0,458	0,042

N = Probandinnenzahl; p = Irrtumswahrscheinlichkeit; r_s = Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho

6.4.4 Zusammenhang zwischen OGG1, Cortisol und TNF- α

OGG1 und Cortisol

Die Korrelationen zwischen Cortisol und OGG1 der älteren Probandinnen zu verschiedenen Zeitpunkten bzw. mit circadianen Kenngrößen sind in *Tabelle 44* dargestellt.

Tabelle 44: Korrelationen zwischen der Cortisol- und der OGG1-Konzentration zu unterschiedlichen Uhrzeiten und mit circadianen Kenngrößen bei den älteren Probandinnen

Merkmale (ältere Probandinnen)	N	rs	p
Cortisol 08:00 Uhr - OGG1 16:00 Uhr	20	-0,462	0,04
Cortisol 00:00 Uhr - OGG1 12:00 Uhr	19	-0,457	0,049
Cortisol 00:00 Uhr - OGG1 Mesor	19	-0,614	0,005
Cortisol 00:00 Uhr - OGG1 Amplitude	19	-0,674	0,002
Cortisol 04:00 Uhr - OGG1 Mesor	19	-0,474	0,040
Cortisol 04:00 Uhr - OGG1 Amplitude	19	-0,532	0,019
Cortisol 08:00 + 1 Uhr - OGG1 20:00 Uhr	20	0,630	0,003
Cortisol Mesor- OGG1 20:00 Uhr	20	0,449	0,047

N = Probandinnenzahl; *p* = Irrtumswahrscheinlichkeit; *rs* = Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho

Zwischen der Cortisol-Konzentration um 08:00 Uhr des zweiten Messtages und der der OGG1-Konzentration um 20:00 Uhr gibt es einen mittleren positiven Zusammenhang ($rs = 0,630$; $p = 0,003$). Eine schwach positive Korrelation zwischen dem Cortisol-Mesor und der OGG1-Konzentration um 20:00 Uhr ($rs = 0,449$; $p = 0,047$), dargestellt in *Abbildung 35*.

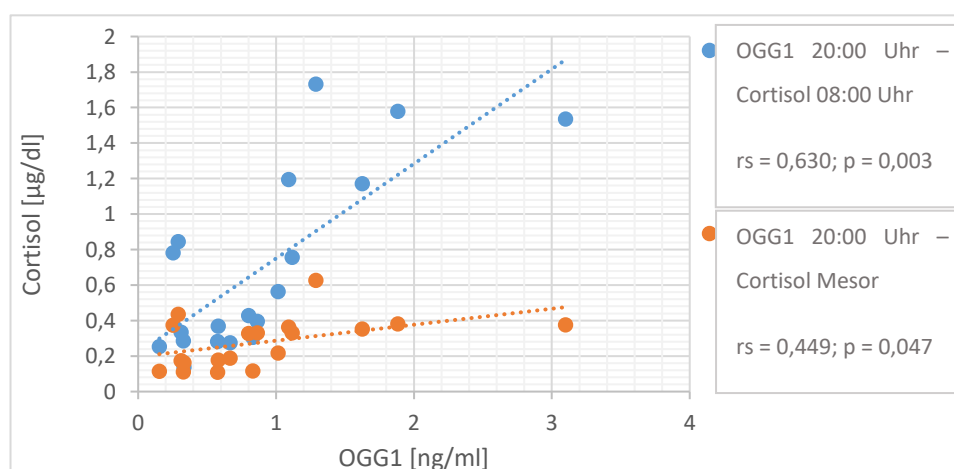


Abbildung 35: Korrelationen zwischen der OGG1- und Cortisol-Konzentration zu unterschiedlichen Uhrzeiten und mit circadianen Kenngrößen bei den älteren Probandinnen

Die Cortisol-Konzentration um 00:00 korreliert schwach negativ ($r_s = -0,457$) mit der OGG1-Konzentration um 12:00 Uhr ($p = 0,049$), zudem gibt es einen mittleren negativen Zusammenhang ($r_s = -0,614$; $r_s = -0,674$) mit dem OGG1-Mesor ($p = 0,005$) und der OGG1-Amplitude ($p = 0,002$). Auch die Cortisol-Konzentration um 04:00 Uhr korreliert schwach negativ ($r_s = -0,474$) mit dem OGG1-Mesor ($p = 0,040$), einen mittleren negativen Zusammenhang ($r_s = -0,532$) gibt es mit der OGG1-Amplitude ($p = 0,019$).

Die Korrelationen zwischen Cortisol und OGG1 der jüngeren Probandinnen zu verschiedenen Zeitpunkten bzw. mit circadianen Kenngrößen sind in *Tabelle 45* dargestellt, es gibt ausschließlich positive Korrelationen.

Tabelle 45: Korrelationen zwischen der Cortisol- und der OGG1-Konzentration zu unterschiedlichen Uhrzeiten und mit circadianen Kenngrößen bei jüngeren Probandinnen (1)

Merkmale (jüngere Probandinnen)	N	rs	p
Cortisol 08:00 Uhr - OGG1 20:00 Uhr	20	0,471	0,036
Cortisol 12:00 Uhr - OGG1 12:00 Uhr	20	0,555	0,011
Cortisol 12:00 Uhr - OGG1 Akrophase	20	0,488	0,029
Cortisol 16:00 Uhr - OGG1 Mesor	20	0,456	0,043
Cortisol 16:00 Uhr - OGG1 Amplitude	20	0,642	0,002
Cortisol 16:00 Uhr - OGG1 Akrophase	20	0,452	0,046
Cortisol 20:00 Uhr - OGG1 20:00 Uhr	20	0,541	0,014
Cortisol 20:00 Uhr - OGG1 00:00 Uhr	20	0,558	0,011
Cortisol 20:00 Uhr - OGG1 Mesor	20	0,620	0,004
Cortisol 20:00 Uhr - OGG1 Amplitude	20	0,511	0,021

N = Probandinnenzahl; p = Irrtumswahrscheinlichkeit; rs = Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho

Der Mesor von OGG1 korreliert schwach positiv ($r_s = 0,456$) mit der Cortisol-Konzentration um 16:00 Uhr ($p = 0,002$), zudem gibt es einen mittleren positiven Zusammenhang ($r_s = 0,620$; $r_s = 0,592$) mit der Cortisol-Konzentration um 20:00 Uhr ($p = 0,004$) sowie der Cortisol-Konzentration um 00:00 Uhr ($p = 0,006$). Der Mesor der Cortisol-Konzentration korreliert

schwach positiv ($r_s = 0,494$) mit der OGG1-Konzentration um 00:00 Uhr ($p = 0,027$), zudem gibt es einen mittleren positiven Zusammenhang ($r_s = 0,582$) mit der OGG1-Konzentration um 20:00 Uhr ($p = 0,007$). Mit der Cortisol-Konzentration um 00:00 Uhr gibt es fünf Korrelation in Bezug auf die OGG1-Konzentration bei jüngeren Probandinnen. Zunächst einen schwach positiven Zusammenhang mit der OGG1-Konzentration um 20:00 Uhr ($r_s = 0,479$; $p = 0,032$), des Weiteren mittlerem positivem Zusammenhang mit der OGG1-Konzentration um 00:00 Uhr ($r_s = 0,629$; $p = 0,003$), dem OGG1-Mesor ($r_s = 0,592$; $p = 0,006$), der OGG1-Amplitude ($r_s = 0,581$; $p = 0,007$) und der OGG1-Akrophase ($r_s = 0,563$; $p = 0,010$), siehe *Tabelle 46*.

Tabelle 46: Korrelationen zwischen der Cortisol- und der OGG1-Konzentration zu unterschiedlichen Uhrzeiten und mit circadianen Kenngrößen bei jüngeren Probandinnen (2)

Merkmale (jüngere Probandinnen)	N	rs	p
Cortisol 00:00 Uhr - OGG1 20:00 Uhr	20	0,479	0,032
Cortisol 00:00 Uhr - OGG1 00:00 Uhr	20	0,629	0,003
Cortisol 00:00 Uhr - OGG1 Mesor	20	0,592	0,006
Cortisol 00:00 Uhr - OGG1 Amplitude	20	0,581	0,007
Cortisol 00:00 Uhr - OGG1 Akrophase	20	0,563	0,010
Cortisol 04:00 Uhr - OGG1 08:00 + 1 Uhr	20	0,475	0,034
Cortisol 08:00 + 1 Uhr - OGG1 00:00 Uhr	20	0,505	0,023
Cortisol Mesor- OGG1 20:00 Uhr	20	0,582	0,007
Cortisol Mesor - OGG1 00:00 Uhr	20	0,494	0,027
Cortisol Mesor- OGG1 Akrophase	20	0,534	0,015
Cortisol Akrophase - OGG1 12:00 Uhr	20	0,451	0,046

N = Probandinnenzahl; p = Irrtumswahrscheinlichkeit; rs = Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho

Abbildung 36 zeigt die Korrelationen der OGG1-Amplitude mit der Cortisol-Konzentration um 16:00 Uhr, 20:00 Uhr sowie 00:00 Uhr.

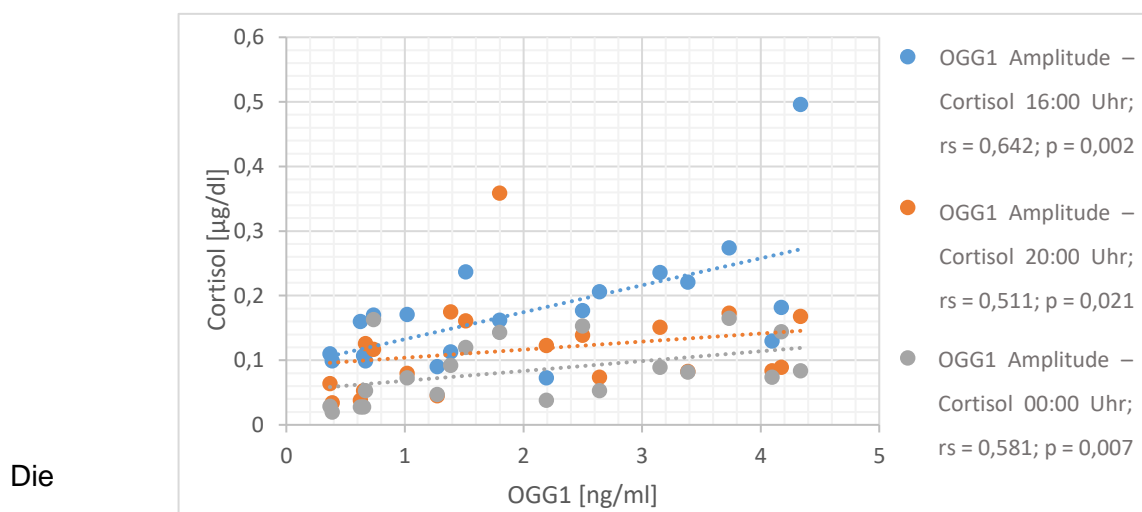


Abbildung 36: Korrelationen zwischen der OGG1- und Cortisol-Konzentration zu unterschiedlichen Uhrzeiten und mit circadianen Kenngrößen bei jüngeren Probandinnen (1)

OGG1-Amplitude hat neben der Korrelation mit der Cortisol-Konzentration um 00:00 Uhr zudem einen mittleren positiven Zusammenhang mit der Cortisol-Konzentration um 16:00 Uhr

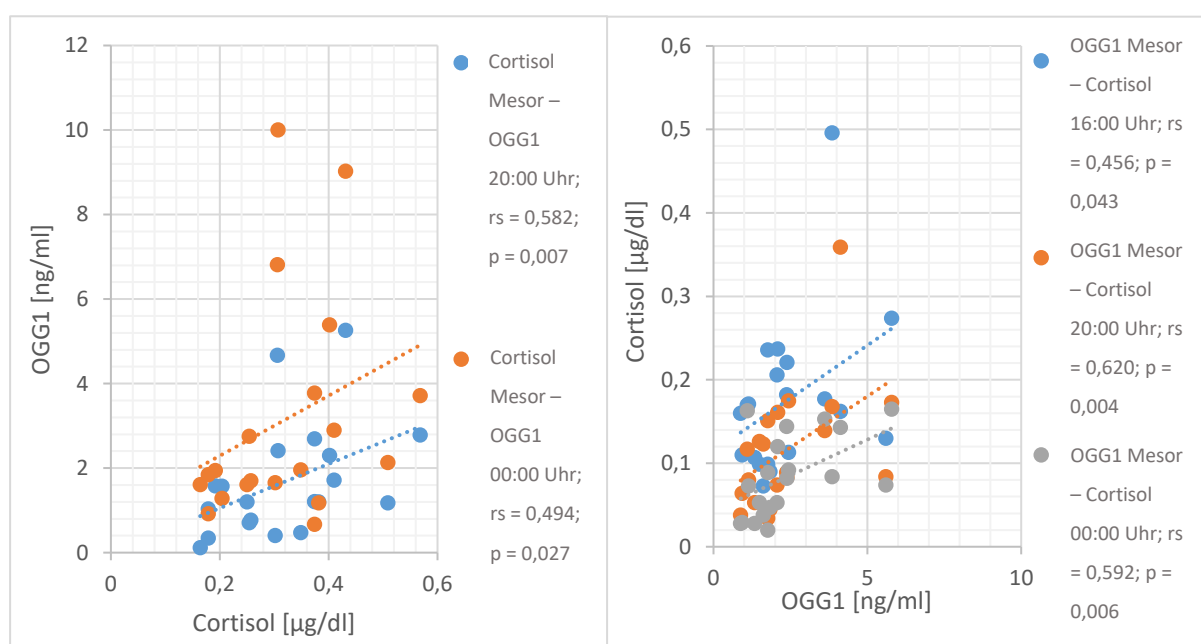


Abbildung 37: Korrelationen zwischen der OGG1- und Cortisol-Konzentration zu unterschiedlichen Uhrzeiten und mit circadianen Kenngrößen bei jüngeren Probandinnen (2)

($r_s = 0,642$; $p = 0,002$) und um 20:00 Uhr ($r_s = 0,511$; $p = 0,021$). Abbildung 37 zeigt die Zusammenhänge des Cortisol-Mesors mit OGG1-Konzentrationen zu verschiedenen

Uhrzeiten sowie die Zusammenhänge des OGG1-Mesors mit Cortisol-Konzentrationen zu unterschiedlichen Uhrzeiten.

OGG1 und TNF- α

Zwischen der OGG1 und der TNF- α -Konzentration bei den älteren Probandinnen gibt es zwei signifikanten Korrelationen (*Tabelle 47*). Es gibt einen mittleren negativen Zusammenhang ($r_s = -0,534$) zwischen der TNF- α -Konzentration um 00:00 Uhr und der OGG1-Akrophase ($p = 0,022$).

Tabelle 47: Korrelationen zwischen der TNF- α - und der OGG1-Konzentration zu unterschiedlichen Uhrzeiten und mit circadianen Kenngrößen bei den älteren Probandinnen

Merkmale (ältere Probandinnen)	N	r_s	p
TNF-α 00:00 Uhr - OGG1 Akrophase	18	-0,534	0,022
TNF-α 08:00 + 1 Uhr - OGG1 04:00 Uhr	19	-0,464	0,045

N = Probandinnenzahl; p = Irrtumswahrscheinlichkeit; r_s = Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho

Zudem gibt es einen schwach negativen Zusammenhang ($r_s = -0,464$) zwischen der TNF- α -Konzentration um 08:00 Uhr des zweiten Messtages und der OGG1-Konzentration um 04:00 Uhr ($p = 0,045$), dargestellt in *Abbildung 38*.

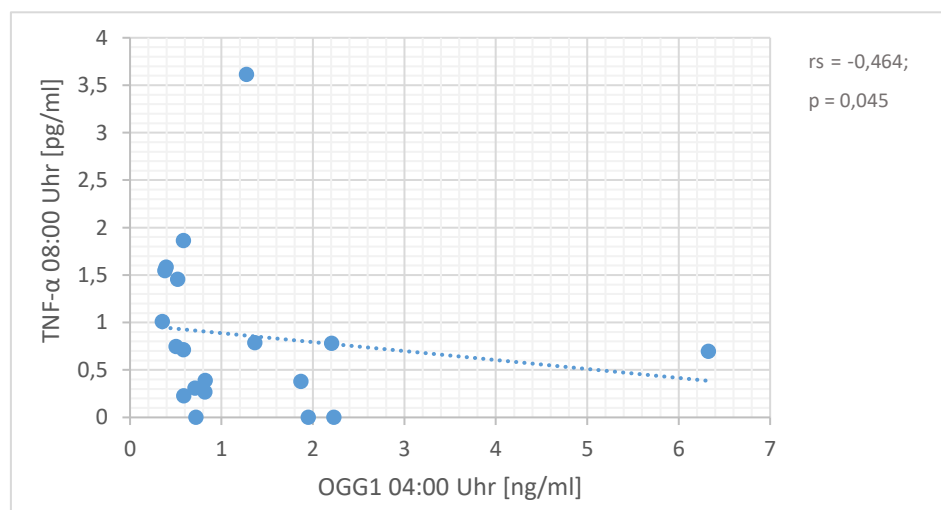


Abbildung 38: Korrelation zwischen der OGG1-Konzentration um 04:00 Uhr und der TNF- α -Konzentration um 08:00 Uhr bei den älteren Probandinnen

Im Vergleich zu den älteren Probandinnen gibt es bei den jüngeren Probandinnen ein Vielfaches an Korrelationen zwischen TNF- α und OGG1 (Tabelle 48).

Tabelle 48: Korrelationen zwischen der TNF- α - und der OGG1-Konzentration zu unterschiedlichen Uhrzeiten und mit circadianen Kenngrößen bei jüngeren Probandinnen (1)

Merkmale (jüngere Probandinnen)	N	rs	p
TNF- α 08:00 - OGG1 12:00 Uhr	20	-0,514	0,021
TNF- α 12:00 - OGG1 08:00 + 1 Uhr	20	0,594	0,006
TNF- α 04:00 - OGG1 12:00 Uhr	19	-0,59	0,008
TNF- α 04:00 - OGG1 16:00 Uhr	19	-0,532	0,019
TNF- α 04:00 - OGG1 20:00 Uhr	19	-0,508	0,026
TNF- α 08:00 + 1 Uhr - OGG1 12:00 Uhr	20	-0,487	0,03

N = Probandinnenzahl; p = Irrtumswahrscheinlichkeit; rs = Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho

Der Mesor von OGG1 hat einen mittleren negativen Zusammenhang mit dem Mesor von TNF- α ($rs = -0,587$; $p = 0,027$) und mit der Amplitude von TNF- α ($rs = -0,604$; $p = 0,022$). Der Mesor von TNF- α hat zudem mittlere negative Korrelationen mit der OGG1-Konzentration um 12:00 Uhr ($rs = -0,688$; $p = 0,007$) und um 16:00 Uhr ($rs = -0,582$; $p = 0,029$).

Dargestellt sind die genannten Zusammenhänge vom OGG1-Mesor und dem TNF- α -Mesor in *Abbildung 39*.

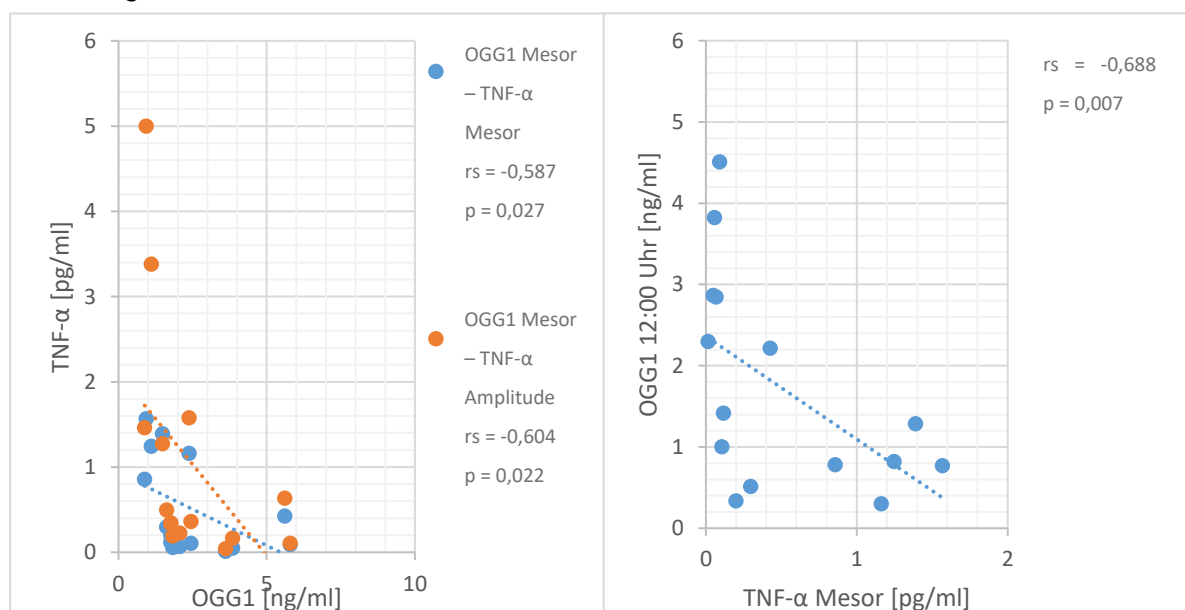


Abbildung 39: Korrelationen zwischen der OGG1- und TNF- α -Konzentration zu unterschiedlichen Uhrzeiten und mit circadianen Kenngrößen bei jüngeren Probandinnen (1)

Zwischen der TNF- α -Amplitude und der OGG1-Konzentration gibt es zudem drei weitere mittlere negative Korrelationen zu unterschiedlichen Uhrzeiten (*Tabelle 49*).

Tabelle 49: Korrelationen zwischen der TNF- α - und der OGG1-Konzentration zu unterschiedlichen Uhrzeiten und mit circadianen Kenngrößen bei jüngeren Probandinnen (2)

Merkmale (jüngere Probandinnen)	N	rs	p
TNF- α Mesor - OGG1 12:00 Uhr	14	-0,688	0,007
TNF- α Mesor - OGG1 16:00 Uhr	14	-0,582	0,029
TNF- α Mesor - OGG1 Mesor	14	-0,587	0,027
TNF- α Amplitude - OGG1 12:00 Uhr	14	-0,727	0,003
TNF- α Amplitude - OGG1 16:00 Uhr	14	-0,653	0,011
TNF- α Amplitude - OGG1 20:00 Uhr	14	-0,560	0,037
TNF- α Amplitude - OGG1 Mesor	14	-0,604	0,022
TNF- α Akrophase - OGG1 20:00 Uhr	14	0,045	0,542

N = Probandinnenzahl; *p* = Irrtumswahrscheinlichkeit; *rs* = Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho

Der Zusammenhang der TNF- α -Amplitude mit der OGG1-Konzentration um 12:00 Uhr ($rs = -0,727$; $p = 0,003$), um 16 Uhr ($rs = -0,653$; $p = 0,011$) und um 20:00 Uhr ($rs = -0,560$; $p = 0,037$) ist in *Abbildung 40* dargestellt.

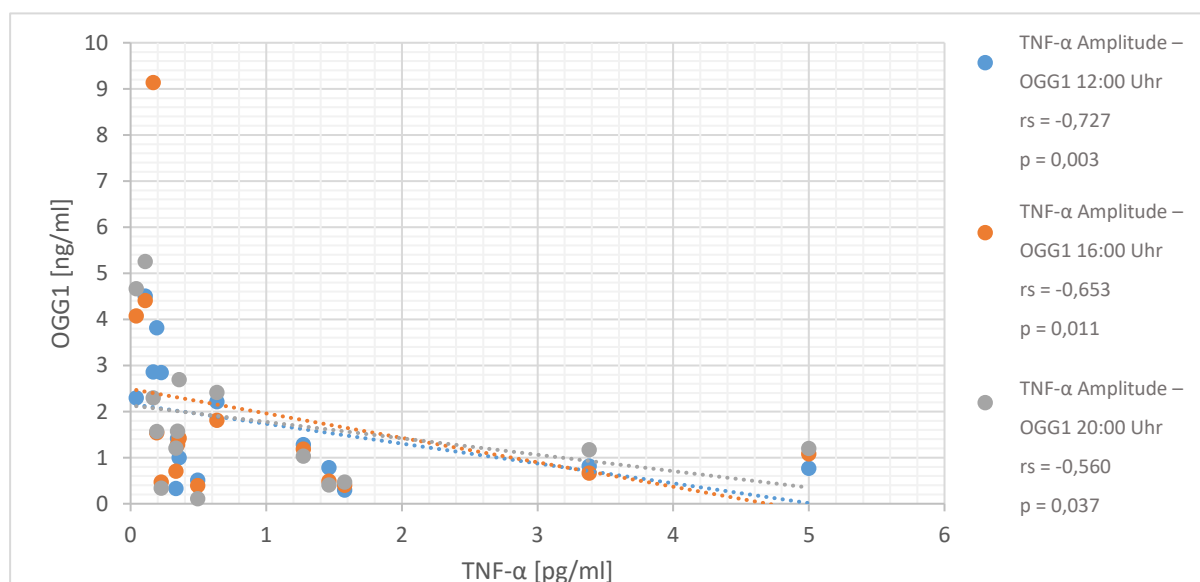


Abbildung 40: Korrelationen zwischen der OGG1- und TNF- α -Konzentration zu unterschiedlichen Uhrzeiten und mit circadianen Kenngrößen bei jüngeren Probandinnen (2)

7 Diskussion

7.1 Vergleiche von Körperkerntemperatur, Cortisol, TNF- α , oxidativen DNA-/RNA-Schäden und OGG1 zwischen älteren und jüngeren Frauen

Im folgenden Kapitel werden Vergleiche von einzelnen Merkmalen zwischen älteren und jüngeren Probandinnen angestellt. Es wird die erste Fragestellung erörtert, ob es Unterschiede in der Speichel-Konzentration von Cortisol, TNF- α , oxidativen DNA-/ RNA-Schäden und OGG1 zwischen älteren und jüngeren gesunden Frauen gibt. Die entsprechenden Merkmale sind im Einzelnen aufgeführt, die Ergebnisse zur Rhythmik und zu Zusammenhängen werden in den nachfolgenden Kapiteln diskutiert.

7.1.1 Deskriptive Kennzeichen

Hinsichtlich der Körperzusammensetzung und anthropometrischen Merkmalen sind die beiden Altersgruppen am Untersuchungstag ähnlich. Die schlafbezogenen Parameter am Untersuchungstag und die jeweils angegebene momentane Schläfrigkeit zu den Messzeitpunkten zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen Älteren und Jüngeren. Bei den älteren Probandinnen gibt es lediglich mehr Personen mit Morgenpräferenz als bei den jüngeren Probandinnen, dafür auch weniger Neutraltypen.

Laut Pittsburgh Schlafqualitäts-Index und Selbstauskunft bzgl. des Schlafes besteht nur ein signifikanter Unterschied bei der Aufstehzeit, die bei den jüngeren Probandinnen 56 Minuten früher ist. Hervorgerufen wird der Unterschied wohlmöglich durch berufliche Aspekte, die älteren Probandinnen waren zum Teil nicht mehr in Vollzeit angestellt oder bereits in Rente.

Auch bei der Körperzusammensetzung gibt es wenig signifikante Unterschiede. Obwohl die Muskelmasse von Menschen nach dem fünften Lebensjahrzehnt jährlich um 1 bis 2 % abnimmt (Sehl & Yates, 2001), ist auch die Magermasse bei beiden Gruppen nahezu gleich. Dennoch gibt es einen signifikanten Unterschied bei den absolvierten Sporteinheiten pro Woche. Diese sind bei den jüngeren Probandinnen höher, ebenso wie die wöchentliche Arbeitszeit und der subjektiv empfundene Stress. Die Merkmale könnten sich gegenseitig bedingen und erhöhter Stress aus vermehrter Arbeit und kurzzeitig aus einem erhöhten Sport-Pensum resultieren. Auch der Grundumsatz ist bei den Jüngeren signifikant höher als bei den Älteren, was sich durch die Körperzusammensetzung und erhöhte Stoffwechselraten bei Jüngeren ergeben könnte.

Vorgegeben durch die Einschlusskriterien liegt der Mittelwert der CRP-Konzentration beider Altersgruppen unter 3 mg/l, signifikante Unterschiede gibt es nicht. Dementsprechend lag auch bei keiner der Probandinnen eine akute Infektion vor. Auch beim Vitamin-D-Spiegel gibt es keinen Unterschied zwischen älteren und jüngeren Probandinnen im Mittelwert. Die Vitamin-D-Produktion könnte daher in diesem Fall im Alter unverändert bleiben und keiner altersbedingten Veränderung unterliegen.

7.1.2 Körperkerntemperatur

Die Körperkerntemperatur liegt bei den jüngeren Probandinnen zu jedem Messzeitpunkt höher als bei den älteren Probandinnen. Signifikante Unterschiede gibt es um 08:00 Uhr, um 20:00 Uhr sowie um 04:00 Uhr, mit entsprechend höheren Werten bei den jüngeren Probandinnen. Das Maximum liegt bei beiden Altersgruppen um 16:00 Uhr, anschließend sinkt die Körperkerntemperatur kontinuierlich bis 04:00 Uhr zum Minimum ab und steigt infolgedessen wieder bis zum nächsten Morgen an. Das Minimum der Körperkerntemperatur stimmt mit Literaturbefunden überein, auch Aschoff (1955a) und Kräuchi et al. (2000) konnten das Minimum um 04:00 Uhr nachts registrieren. Bei Kräuchi & Wirz-Justice (1994) erreicht die Körperkerntemperatur am frühen Morgen um 05:00 Uhr ihr Minimum und um 17:00 Uhr ein Maximum. Der Unterschied zur vorliegenden Studie kann durch die gewählten Messzeitpunkte erklärt werden, die tatsächlichen Maxima und Minima könnten auch zu einem Zeitpunkt zwischen zwei Messungen liegen. Die einzelnen Messungen liegen vier Stunden auseinander, ein zeitlich früheres Minimum bei den Älteren, oder eine späteres bei den Jüngeren, kann daher nicht ausgeschlossen werden. Bei älteren Menschen wurde in vorangegangenen Studien ein Phasenvorschub beobachtet (Duffy et al. 1998), der in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden kann. Die Mehrzahl an Personen mit Morgenpräferenz bei den älteren Probandinnen könnte sich bei veränderten Messzeitpunkten oder einer kürzeren Dauer zwischen den Messungen in einer früheren Phasenlage der Körperkerntemperatur zeigen.

Einen Unterschied in den Mittelwerten in Bezug auf die Körperkerntemperatur mit niedrigeren Werten bei älteren Menschen, wie in der vorliegenden Studie, wurde bereits von Czeisler et al. (1992) und Gubin et al. (2006) festgestellt. Für diesen Unterschied könnte es mehrere Gründe geben: Laut den Autoren ist zum einen die allgemeine Aktivität bei älteren Menschen reduziert. Zwischen Älteren und Jüngeren gibt es in der vorliegenden Studie allerdings keinen signifikanten Unterschied beim körperlichen Aktivitätsgrad. Zum anderen sind die Mechanismen der Thermoregulation, insbesondere diejenigen die mit der Erhaltung der Wärme verbunden sind, im Alter weniger effizient. In der Kälte produzieren ältere Menschen weniger Wärme und geben mehr davon ab (van Someren et al. 2002; Kenny & Munce, 2003).

7.1.3 Cortisol

Der Verlauf der Cortisol-Konzentration über 24 Stunden hat bei älteren und jüngeren Probandinnen einen ähnlichen Verlauf. Bei beiden Altersgruppen liegt um 08:00 Uhr morgens der höchst gemessene Wert der Cortisol-Konzentration. Die Aufwachzeit beider Altersgruppen lag vor der ersten 08:00 Uhr Messung im Mittelwert zwischen 06:14 - 06:24 Uhr, die Cortisol-Aufwach-Reaktion erreicht ihren maximalen Wert zwischen 30 - 45 Minuten nach dem Aufwachen, wurde aber nicht im Speziellen bestimmt. Vor der 08:00 Uhr Messung am zweiten Messtag liegt die Aufwachzeit zwischen 07:09 - 07:16 Uhr und damit zeitlich dichter an 08:00 Uhr als bei der ersten Messung. Eine Veränderung der Cortisol-Aufwach-Reaktion als Antwort auf Stress kann sich bereits von Tag zu Tag einstellen (Adam et al. 2006). Dementsprechend kann sich auch die Cortisol-Konzentration am Morgen stressbedingt verändern. Die Werte der zweiten 08:00 Uhr Messung liegen im Mittelwert jeweils unter den Werten der ersten 08:00 Uhr Messung. Die interindividuellen Unterschiede der Cortisol-Sekretion und die intraindividuellen Unterschiede, hervorgerufen durch unterschiedliche Aufstehzeiten, könnten ein Grund für Schwankungen der 08:00 Uhr Messungen sein.

In der vorliegenden Studie gibt es nach dem Maximum um 08:00 Uhr einen stetigen Abfall in der Konzentration vom Speichel-Cortisol bis zu einem Minimum um 20:00 Uhr bei den Älteren und um 00:00 Uhr bei den Jüngeren. Danach folgt ein erneuter Anstieg bis zum Maximum am nächsten Morgen. In ihrer Studie mit älteren Probanden und Probandinnen im Alter von 60 - 90 Jahren konnten Lupien et al. (1996) einen ähnlichen Verlauf über 24 Std. wie in der vorliegenden Studie feststellen. Das Maximum des Serum-Cortisols lag am Vormittag, anschließend folgte ein stetiger Abfall der Cortisol-Konzentration mit einem nächtlichen Minimum. Dieser Verlauf der Cortisol-Konzentration im Blut wurde auch in weiteren Studien wie etwa von Purnell et al. (2004) und Kalleinen et al. (2008) registriert. Beide Studien verwendeten ebenfalls Blut als Probenmaterial.

Signifikante Unterschiede in der Cortisol-Konzentration gibt es in der vorliegenden Studie um 12:00 Uhr, 16:00 Uhr und 20:00 Uhr, wobei jeweils die jüngeren Probandinnen einen leicht höheren Wert aufweisen. Verschiedene Studien bzgl. der Veränderungen der Cortisol-Konzentration im Alter konnten unterschiedliche Ergebnisse präsentieren. Born et al. (1995) fanden bspw. keine Unterschiede in der Cortisol-Konzentration zwischen jungen und alten Probanden. Gotthardt et al. (1995) konnten eine erhöhte Cortisol-Konzentration als Reaktion auf eine Stresssituation bei älteren Probandinnen im Vergleich mit jüngeren Probandinnen registrieren. Lupien et al. (1994) dagegen kamen zu dem Ergebnis, dass ältere Probandinnen eine niedrigere Cortisol-Konzentration im Vergleich mit Jüngeren aufweisen. Auch bei der

Studie von Lederbogen et al. (2010) hatten ältere Frauen einen niedrigeren Cortisol-Spiegel als junge Frauen. Heaney et al. (2010) und Olbrich & Dittmar (2012) konnten eine signifikant niedrigere morgendliche Cortisol-Konzentration bei älteren Frauen im Vergleich zu jungen Frauen nachweisen. In der vorliegenden Studie lag die Cortisol-Konzentration beider Altersgruppen morgens um 08:00 Uhr bei der ersten Messung im Mittelwert bei nahezu gleichen Werten. Bei der zweiten Messung um 08:00 Uhr des Folgetages waren die Werte beider Altersgruppen im Mittelwert gleich.

Laut Ceccato et al. (2013) steigt die Cortisol-Konzentration als Reaktion auf körperlichen oder emotionalen Stress. Die jüngeren Probandinnen arbeiten im Mittelwert signifikant mehr als die älteren Probandinnen und haben auch beim Stress-Fragebogen im Mittelwert ein signifikant höheres Ergebnis. Die älteren Probandinnen arbeiten im Mittelwert über zehn Stunden weniger in der Woche und sind teilweise in Teilzeit angestellt oder bereits in Rente. Resultat für den erlebten und empfundenen Stress der Jüngeren könnten die höheren Cortisol-Konzentrationen um 12:00 Uhr, 16:00 Uhr und 20:00 Uhr sein. Allerdings gibt es auch Befunde, die eine niedrige Cortisol-Sekretion im Tagesrhythmus in Zusammenhang mit vorangegangenen Stresssituationen sehen (Adam & Gunnar, 2001; Gunnar & Vazquez, 2001). Laut Sladek et al. (2020) ist ein erhöhtes empfundenes Stressniveau am Tag mit einer kürzeren Schlafdauer und einer höheren Cortisol-Aufwach-Reaktion verbunden. Die Schlafqualität hat im Gegensatz zur Schlafdauer einen Einfluss auf die Cortisol-Ausschüttung in einer akuten Phase psychosozialen Stressempfindens (Bassett et al. 2015). Unterschiede in der Schlafqualität, Schlaffeffizienz sowie der Schlafdauer gibt es in der vorliegenden Studie zwischen den Altersgruppen allerdings nicht. Ein Einfluss des Schlafes auf die Cortisol-Konzentration kann in diesem Fall damit nicht bestätigt werden.

7.1.4 TNF- α

Der Verlauf der TNF- α -Konzentration über 24 Stunden hat bei älteren und jüngeren Probandinnen einen ähnlichen Verlauf, die Werte der älteren Probandinnen sind allerdings um 16:00 Uhr, 00:00 Uhr, 04:00 Uhr und 08:00 Uhr des zweiten Messtages deutlich und signifikant höher als bei den jüngeren Probandinnen. Vormittags und mittags ist die Konzentration beider Altersgruppen ähnlich hoch, signifikante Unterschiede gibt es erst nachmittags und nachts.

Eine erhöhte TNF- α -Konzentration stellt einen Hinweis für einen ablaufenden Entzündungsprozess dar (Volk et al. 2005). Ein ablaufender Entzündungsprozess sollte in dieser Studie über die einmalige Bestimmung der CRP-Konzentration ausgeschlossen werden, erhöhte TNF- α -Konzentrationen müssten demnach eine andere Ursache als eine akute Infektion, Erkrankung oder Verletzung haben. Höhere TNF- α -Werte bei den älteren

Probandinnen könnten somit Entzündungsaltern sein. Altersbedingte Veränderungen antioxidativer Schutzmechanismen (Zglinicki & Nikolaus, 2007) und des Immunsystems (Immunoseneszenz) tragen zum Entzündungsaltern bei, ein Grund dafür könnte die gesteigerte Aktivierung der Koagulation sein (Francheschi & Campisi, 2014). Die für den Prozess der Entzündung mitverantwortlichen Zytokine, wie TNF- α eines ist, werden von aktivierten Makrophagen freigesetzt (Murphy & Weaver, 2018). In diesem Zusammenhang gilt Altern als Resultat von chronischem physiologischem Stress, der auf Makrophagen einwirkt. Es besteht eine direkte Verbindung zwischen dem Alter und der Aktivität von Makrophagen. Makrophagen und antigenpräsentierende Zellen kommen im Alter allerdings weniger häufig vor (Gold & Hanemann, 2006).

Proinflammatorische Zytokine wie TNF- α haben ihr Maximum in der Nacht, Cortisol oder antiinflammatorische Zytokine wie Interleukin-10 hingegen haben ihr Maximum am Tag (Lange et al. 2010). In der vorliegenden Studie liegt das Maximum der TNF- α -Konzentration bei beiden Altersgruppen ebenfalls nachts (04:00 Uhr). Einen Einfluss auf den höheren Wert um 08:00 Uhr des zweiten Messtages könnte die gestörte Schlafgewohnheit sein, da Speichelproben um 00:00 Uhr und 04:00 Uhr gesammelt wurden. Aufgrund dessen standen die Probandinnen nachts zum Teil zweimal auf und konnten nicht durchschlafen. Störungen der circadianen Rhythmik sorgen für einen signifikanten Anstieg von TNF- α (Wright Jr. et al. 2017).

Eine Studie mit Männern und Frauen aus verschiedenen Altersgruppen führten Bruunsgaard et al. (2000) durch. Die älteren Probanden waren alle je 81 Jahre, die jüngeren zwischen 19 - 31 Jahre alt. Die älteren Probanden hatten einen signifikant höheren TNF- α -Spiegel im Plasma als die jüngeren. In der vorliegenden Studie sind die Ergebnisse vergleichbar, die TNF- α -Konzentration im Speichel ist bei den Älteren zu allen Uhrzeiten höher als bei den Jüngeren, an vier Messzeitpunkten signifikant. Myśliwska et al. (1999) gehen davon aus, dass zwischen dem 60. Und 70. Lebensjahr ein 'Kipppunkt' in der Produktion von proinflammatorischen Zytokinen wie TNF- α besteht. Durch einen grundlegend schlechteren Gesundheitszustand im Alter erfolgt eine höhere Freisetzung als bei jüngeren Menschen. In der Studie von Piber et al. (2019) konnte hingegen keine Korrelation zwischen der TNF- α -Konzentration und steigendem Alter registriert werden. Allerdings war die Stichprobe in diesem Fall auch zwischen 60-88 Jahre alt, eine jüngere Kontrollgruppe gab es nicht. Dementsprechend könnte die Altersbegrenzung verantwortlich für die nicht vorhandene Korrelation sein.

Ein weiterer Unterschied zwischen den Altersgruppen der vorliegenden Studie ist die bereits erwähnte sportliche Aktivität, die älteren Probandinnen machten signifikant weniger Sport pro Woche.

Sporteinheiten bzw. Muskeltraining kann den Rückgang des TNF- α -Spiegels fördern (Starkie et al. 2003; Greiwe et al. 2001) und damit antiinflammatorisch wirken. Verminderte körperliche Aktivität könnte demnach ein Grund für erhöhte TNF- α -Spiegel sein.

7.1.5 Oxidative DNA-/ RNA-Schäden

Der Verlauf der Konzentration von oxidativen DNA-/ RNA-Schäden über 24 Stunden zeigt bei den beiden Altersgruppen unterschiedliche Verläufe. Bei beiden Gruppen sind die Werte tagsüber niedriger als in der Nacht, das Maximum liegt bei 04:00 Uhr. Die jüngeren Probandinnen weisen, außer um 00:00 Uhr, stets eine höhere Konzentration an oxidativen DNA-/ RNA-Schäden als die älteren Probandinnen auf. Signifikante Unterschiede gibt es an beiden Messzeitpunkten um 08:00 Uhr morgens sowie um 16:00 Uhr, zu den jeweiligen Messzeitpunkten haben die jüngeren Probandinnen höhere Werte. Zudem ist die Konzentration bei den jüngeren Probandinnen am zweiten Messtag um 08:00 Uhr höher als am ersten Messtag um 08:00 Uhr. Töbelmann & Dittmar (2021) führten eine Studie durch, in der unter anderem die oxidativen DNA-/ RNA-Schäden von 21 älteren Probandinnen (60-81 Jahre) mit 21 jüngeren Probandinnen (20-28 Jahre) verglichen wurden. Über einen Zeitraum von 12 Stunden wurden von 08:00 Uhr bis 20:00 Uhr jeweils alle vier Stunden (vier Messzeitpunkte) die Konzentrationen bestimmt. Im Gegensatz zu der vorliegenden Studie, hatten die älteren Probandinnen bei der Studie von Töbelmann & Dittmar (2021) zu jeder Uhrzeit einen signifikant höheren oxidativen DNA-/ RNA-Schaden, als die jüngeren Probandinnen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit widersprechen damit bisherigen Studienergebnissen. Eine erhöhte Schädigungsrate durch Guanin-Derivate konnte bei älteren Probanden beobachtet werden. Für die 8-OxodG-Konzentration in Leukozyten ergab sich eine lineare Zunahme mit dem Alter von jährlich $0,09 \pm 0,01$ Modifikationen pro 10^5 Desoxyguanosin-Molekülen (Lagorio et al. 1994). Die Akkumulation von 8-OxodG in der nukleären DNA von Hirngewebe beträgt etwa 0,04 Modifikationen pro 10^5 Deoxyguanosin-Molekülen im Jahr oder 2 Schädigungen pro Zelle und Tag (Mecocci et al. 1993). Im Alter gibt es zudem eine Zunahme von ROS und eine Veränderung der mitochondrialen DNA mit einer Zunahme von 8-OHdG (Terman & Brunk, 2004). Das Gleichgewicht zwischen Entstehung und Abbau von freien Radikalen kann demnach bei Entzündungen oder im Alter beeinträchtigt werden (Cheeseman & Slater, 1993). Es wurde beobachtet, dass ältere Zellen vermehrt durch Oxidation geschädigte DNA aufweisen (Finkel & Holbrook, 2000).

Dass die Werte der jüngeren Probandinnen höher sind kann mehrere Ursachen haben, die eventuell zusammenwirken: Ein Zusammenhang mit erhöhtem oxidativem Stress sehen Pierce et al. (2020) in Bezug auf das Post-COVID-19-Syndrom. Verletzungen und Schäden im Lungengewebe durch eine Lungenentzündung und die verringerte Fähigkeit für Mitochondrien verschiedene Antioxidantien zu produzieren, könnten der Grund dafür sein. Oxidativer Stress ist zudem beteiligt an der Entstehung und Entwicklung von Long-Covid, Langzeitfolgen, die nach einer Ansteckung mit dem Coronavirus SARS-CoV-2 entstehen können (Vollbracht & Kraft, 2022). Im Zeitraum vor und während der Studiendurchführung waren vor allem junge Menschen im Kreis Kiel infiziert, dementsprechend könnte sich darin ein Erklärungsansatz finden. Die 7-Tage-Inzidenz lag am 03.07.2022 im Kreis Kiel bei 3223, die meisten Infektionen gab es bei der Altersgruppe der 15- bis 34-jährigen [URL 6]. Belegt werden kann die Vermutung hinsichtlich dieser Studie allerdings nicht, lediglich eine akute Infektion konnte durch die Bestimmung der CRP-Konzentration ausgeschlossen werden.

Oxidativer DNA-Schaden kann zudem durch UVA-Strahlung wie sie in Solarien oder Geräten zur Nagellack-Härtung verwendet wird, verursacht werden. In ihrer Studie fanden Zhivagui et al. (2023) heraus, dass die UVA-Bestrahlung von Fibroblasten (human und murin) in Zellkultur zu einem höheren DNA-Schaden in Form eines oxidierten Guanin-Derivats führt. Auch starke Glucose-Schwankungen resultieren in einer erhöhten ROS-Produktion, einer verringerten Aktivität des vor ROS schützenden Enzyms Superoxid-Dismutase (Wang et al. 2013) sowie in oxidativen DNA-Schäden (He et al. 2014). Des Weiteren beruhen die Ergebnisse auch auf der Compliance sowie den Angaben der Probandinnen. Verschiedene Einflüsse, die durch nicht korrekt angegebene Daten oder durch falsche Ausführungen entstehen können, müssen in diesem Fall berücksichtigt werden. So haben die älteren Probandinnen laut eigener Aussage einen signifikant höheren Kaffee/ Schwarztee und Alkoholkonsum, was für eine höhere Konzentration von oxidativen DNA-/ RNA-Schäden sorgen könnte. Das Gleichgewicht zwischen Entstehung und Abbau von freien Radikalen kann auch bei starker körperlicher Belastung beeinträchtigt werden (Cheeseman & Slater, 1993), moderate Bewegung hingegen wirkt antioxidativ. Zudem konnte nachgewiesen werden, dass Rauchen zu einer Erhöhung der Urinkonzentration von 8-OxodG um 30 - 50 % führt (Loft et al. 1992). Eine signifikante Reduzierung der Ausscheidung von 8-OxodG mit dem Urin und ein Abfall der Serumkonzentration konnten mit Beendigung des Zigarettenkonsums erreicht werden (Inoue et al. 2003). Antioxidantien bieten einen wichtigen Schutz für das biologische System, indem sie oxidativen Stress bekämpfen. Zusätzlich zu enzymatischen Antioxidantien spielen auch nicht-enzymatische Antioxidantien eine entscheidende Rolle bei der Aufrechterhaltung normaler ROS-Konzentrationen, bspw. Melatonin (Liu et al. 2018).

Melatonin ist vor allem in den Mitochondrien aktiv und als Radikalfänger in seiner Rolle als Antioxidans von Bedeutung (Reiter et al. 2014). Beeinflusst wurde die Melatonin-Produktion durch das Tragen der Blaulichtblocker-Brille von allen Probandinnen ab 16:00 Uhr.

Das in *Kapitel 7.1.1* bereits erwähnte, erhöhte Stressempfinden und die signifikant höhere Cortisol-Konzentration über den Tag bei den jüngeren Probandinnen könnte sich auch auf den oxidativen Stress auswirken. Ein möglicher Zusammenhang wird in *Kapitel 7.3.5* diskutiert.

7.1.6 OGG1

Die OGG1-Konzentration im Speichel über 24 Stunden hat bei älteren und jüngeren Probandinnen einen unterschiedlichen Verlauf, die Konzentration bei den Jüngeren liegt zu jeder Uhrzeit signifikant höher als bei den Älteren. Bei den jüngeren Probandinnen sind die Werte über den Tag niedriger und steigen abends an, ein Maximum liegt um 08:00 Uhr morgens und ein annähernd hoher Wert um 00:00 Uhr. Bei den Älteren Probandinnen liegt das Maximum in der Nacht um 04:00 Uhr. Die vorliegende Studie liefert übereinstimmende Ergebnisse mit der Fachliteratur. Picca et al. (2019) führten eine Studie mit älteren (über 70 Jahre) und jüngeren Probanden (18-35 Jahre) durch. Das Ergebnis war eine signifikant niedrigere OGG1-Konzentration im Muskelgewebe (Oberschenkel) der älteren Probanden. Auch Dezor et al. (2011) konnten in ihrer Studie mit unterschiedlichen gesunden Altersgruppen (22-59 Jahre und 62-83 Jahre) eine signifikant höhere OGG1-Konzentration bei den jüngeren Probanden registrieren.

Koltai et al. (2011) konnten im Mausmodell allerdings gegenteilige Ergebnisse im Vergleich mit der vorliegenden Studie registrieren. Neben einer höheren Konzentration von 8-oxoG führte das Altern tendenziell zu einem Anstieg der Konzentrationen von OGG1 und verringerte dessen Grad der Acetylierung bei den älteren Probandinnen. Die Autoren vermuteten hinter der erhöhten OGG1-Konzentration eine Reaktion auf die erhöhte 8-oxoG-Konzentration. Zu einem ähnlichen Ergebnis im Mausmodell, einer erhöhten OGG1-Konzentration in Verbindung mit steigender Konzentration von 8-oxoG, kamen auch Zhang et al. (2010). Laut den Autoren ist allerdings nicht nur eine erhöhte Konzentration von OGG1 ausreichend, um den 8-oxoG-Spiegel zu senken, sondern auch die Aktivität der Glycosylase. Zu diesem Schluss kamen auch Radak et al. (2011), die in humanem Muskelgewebe erhöhte OGG1-Konzentrationen bei älteren Probanden bestimmen konnten und die Reparatur von 8-oxoG als altersunabhängig, aber vom physischen Zustand der Muskulatur abhängig, beschreiben. Die höheren Werte von OGG1 bei den jüngeren Probandinnen könnten demnach durch die höheren oxidativen DNA- / RNA Schäden erklärt werden, weshalb mehr OGG1 als Reparaturenzym benötigt wird. Eine mögliche Korrelation wird in *Kapitel 7.3.4* diskutiert.

Paz-Elizur et al. (2007) untersuchten die Aktivität von Glycosylasen. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Glycosylase-Aktivität zwischen Männern und Frauen oder zwischen Rauchern und Nichtrauchern. Es gab jedoch einen geschlechtsspezifischen Effekt im Alter: Die Glycosylase-Aktivität war signifikant niedriger bei Männern über 55 Jahren im Vergleich zu jüngeren Männern, aber nicht bei Frauen in den gleichen Altersgruppen. Zudem korrelierte die Glycosylase-Aktivität schwach positiv mit der OGG1-mRNA-Expression, allerdings wiesen die Autoren darauf hin, dass es weitere wichtige Einflussfaktoren geben könnte. Riis et al. (2002) konnten des Weiteren im Mausmodell zeigen, dass eine erhöhte Expression von OGG1 und die Aktivität der Glycosylase nicht korrelieren. Allerdings kann eine Acetylierung von OGG1 die Aktivität des Enzyms in einer Zellkultur um ein Vielfaches erhöhen (Bhakat et al. 2006). Die OGG1-Aktivität wurde im Rahmen der vorliegenden Studie allerdings nicht bestimmt, eine vergleichende Analyse der Ergebnisse ist nur mit der OGG1-Konzentration möglich. Dennoch legen die Befunde in der Fachliteratur nahe, dass nicht nur die OGG1-Konzentration für die Behebung von oxidativen DNA-Schäden von Bedeutung ist, sondern auch die Glycosylase-Aktivität sowie die Acetylierung. Demnach wäre eine höhere OGG1-Konzentration nicht gleichbedeutend mit einer effektiveren Reparatur von oxidativen DNA-Schäden.

7.1.7 Zusammenführende Beantwortung der 1. Fragestellung

Die Konzentration des Speichel-Cortisols ist bei jüngeren Probandinnen um 12:00 Uhr, 16:00 Uhr und 20:00 Uhr signifikant leicht höher als bei den älteren Probandinnen. Dagegen ist die Konzentration von TNF- α im Speichel bei den jüngeren Probandinnen um 16:00 Uhr, 00:00 Uhr, 04:00 Uhr und 08:00 Uhr des zweiten Messtages signifikant deutlich niedriger als bei den älteren Probandinnen. Die Konzentration der oxidativen DNA-/ RNA-Schäden im Speichel ist bei den jüngeren Probandinnen um 08:00 Uhr des ersten und des zweiten Messtages sowie um 16:00 Uhr signifikant höher als bei den älteren Probandinnen. Die Konzentration von OGG1 im Speichel ist zu jeder Uhrzeit bei den jüngeren Probandinnen signifikant deutlich höher als bei den älteren Probandinnen.

Die erhöhte TNF- α -Konzentration könnte bei den älteren Probandinnen ein Anzeichen für Entzündungsaltern sein. Zudem könnte es bei den Älteren hinsichtlich TNF- α eine altersbedingt verringerte Cortisol-Sensitivität geben. Enzyme, die an der Reparatur von oxidierten DNA-/RNA-Schäden beteiligt sind, in diesem Fall OGG1, könnten im Alter in geringerer Konzentration vorhanden sein. Resultat könnten verringerte Reparaturprozesse sein, wodurch wiederum der Alternsprozess beschleunigt wird.

7.2 Circadiane Befunde bezüglich der Körperkerntemperatur, Cortisol, TNF- α , oxidativen DNA-/RNA-Schäden und OGG1 bei älteren und jüngeren Frauen

Das Hauptaugenmerk dieses Kapitels liegt in den circadianen Befunden einzelner Merkmale. Damit wird die zweite Fragestellung beantwortet, ob es eine circadiane Rhythmik bei der Körperkerntemperatur, Cortisol, TNF- α , oxidativen DNA-/ RNA-Schäden und OGG1 gibt und ob Unterschiede zwischen älteren und jüngeren gesunden Frauen bestehen. Zudem werden in den jeweiligen Kapiteln die Ergebnisse bzgl. einer möglichen 24-Stunden-Variation von Körperkerntemperatur, Cortisol, TNF- α , oxidativen DNA-/RNA-Schäden und OGG1 bei älteren und jüngeren Frauen diskutiert.

7.2.1 Körperkerntemperatur

Laut Friedman-Test zeigen beide Altersgruppen eine hochsignifikante 24-Stunden-Variation der Körperkerntemperatur. Bei den jüngeren Probandinnen liegt ein signifikanter, circadianer Rhythmus der Körperkerntemperatur vor, bei den älteren Probandinnen liegt ein hochsignifikanter, circadianer Rhythmus der Körperkerntemperatur vor.

Einen signifikanten Unterschied zwischen den Altersgruppen gibt es beim Mesor, der bei den jüngeren Probandinnen größer ist als bei den älteren. In Bezug auf die Körperkerntemperatur konnten auch Czeisler et al. (1992) und Gubin et al. (2006) diesen Unterschied innerhalb ihrer Studien beobachten. Bei älteren Menschen konnte bei der Körperkerntemperatur zudem ein Phasenvorschub (Duffy et al. 1998; Czeisler et al. 1992; Monk et al. 1995) sowie verringerte Amplituden beobachtet werden (Hofmann & Swaab, 2006). Nach Monk et al. (1995) ist eine frühere Phasenlage bei älteren im Vergleich zu jüngeren Erwachsenen auf Unterschiede in der Lebensweise zurückzuführen. In der vorliegenden Studie können die Ergebnisse nicht bestätigt werden, die Akrophase um jeweils 15:00 Uhr zeigt ebenso keinen signifikanten Unterschied wie die Amplitude beider Altersgruppen. Eine Abnahme der Amplitude der Körperkerntemperatur im Alter beim Menschen konnte wiederholt unter Laborbedingungen beschrieben werden (Czeisler et al. 1992; Weitzman et al. 1982; Vitiello et al. 1986). Satinoff (1998) hingegen fand keine eindeutige Abnahme der Amplitude bei älteren Tieren im Mausmodell. Darüber hinaus konnten auch Monk et al. (1995) keine statistisch signifikanten Ergebnisse registrieren, in denen ältere Menschen geringere Amplituden aufwiesen. Im Mausmodell konnte gezeigt werden, dass im Alter die Fähigkeit sich mit der Umwelt zu synchronisieren zuerst verloren geht, anschließend erst die circadiane Rhythmik an sich (Waterhouse et al. 2002).

7.2.2 Cortisol

Die Produktion des Hormons Cortisol unterliegt in den vorliegenden Ergebnissen bei beiden Altersgruppen keiner signifikanten circadianen Rhythmik. Grund dafür könnten die verhältnismäßig hohen 08:00 Uhr Werte sein, die am ersten und zweiten Messtag bestimmt wurden. Zudem gibt es interindividuelle Unterschiede in den circadianen Rhythmen des Cortisols (Adam & Gunnar, 2001; Adam, 2006). Beide Altersgruppen zeigen jedoch laut Friedmann-Test eine signifikante 24-Stunden-Variabilität des Cortisols. Bereits 1943 konnte Pincus einen gut definierten Tagesrhythmus im Plasma-Cortisol beschreiben, von dem angenommen wurde, dass er die Immunantwort beeinflussen könnte. Laut van Cauter et al. (1998) bleibt der circadiane Rhythmus des Cortisols auch im Alter erhalten, allerdings gibt es eine verringerte Amplitude. In der vorliegenden Studie kann weder der circadiane Rhythmus beider Altersgruppen, noch die verringerte Amplitude der Älteren bestätigt werden. Die Amplitude der Älteren liegt in der vorliegenden Arbeit im Mittelwert sogar höher als die der Jüngeren, der Unterschied ist allerdings nicht signifikant.

Unterschiede gibt es auch bei der Akrophase und dem Mesor zwischen den Altersgruppen nicht. Dementsprechend gibt es laut den vorliegenden Ergebnissen keine Veränderungen in der circadianen Rhythmik und deren Kenngrößen im Alter. Die älteren Probandinnen könnten durch ihren Lebensstil und ihre Lebensgewohnheiten gesund gealtert sein, weshalb die Hormonproduktion über die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse von altersbedingten Veränderungen nicht beeinflusst worden sein könnte.

Die Akrophase von 07:00 Uhr bei älteren und jüngeren Probandinnen stimmt allerdings mit Literaturbefunden überein. Darzy & Shalet (2005) untersuchten in ihrer Studie unter anderem gesunde Männer und Frauen zwischen 17 - 57 Jahren bzgl. der Cortisol-Konzentration im Blutserum über 24 Stunden. Die Akrophase lag bei 08:32 Uhr im Mittelwert. Debono et al. (2009) analysierten die Daten im Nachhinein und konnten eine circadiane Rhythmik in der Cortisol-Expression feststellen. Auch Manzella et al. (2015) konnten bei 15 gesunden Probanden (8 Männer und 7 Frauen) zwischen 27 - 39 Jahren einen signifikanten circadianen Rhythmus in der Cortisol-Konzentration im Blutplasma nachweisen. Das Maximum lag um 08:00 Uhr morgens, anschließend sank die Konzentration kontinuierlich bis zum Minimum um 20:00 Uhr abends ab. Anschließend folgte ein erneuter Anstieg der Cortisol-Konzentration bis zum erneuten Maximum um 08:00 Uhr morgens, die Akrophase lag um 07:12 Uhr. Die vorliegende Studie kann die Ergebnisse bzgl. des Verlaufs der Cortisol-Konzentration über 24 Stunden sowie den Zeitpunkt der Akrophase bestätigen.

7.2.3 TNF- α

Die TNF- α -Konzentration im Speichel unterliegt bei älteren den Probandinnen einer circadianen Rhythmik, bei den jüngeren jedoch nicht. Beide Altersgruppen zeigen eine signifikante 24-Stunden-Variation der TNF- α -Konzentration. Der Mesor und die Amplitude sind bei den älteren Probandinnen signifikant höher als bei den jüngeren. Dass die jüngeren Probandinnen bei der TNF- α -Konzentration keinen circadianen Rhythmus aufweisen, könnte an den verhältnismäßig niedrigen Tageswerten der jüngeren Probandinnen liegen. Zudem müssen auch antiinflammatorische Hormone wie Cortisol miteinbezogen werden, dass einen Einfluss auf TNF- α besitzt und es hemmt. Die Zusammenhänge sind in *Kapitel 7.3.3* diskutiert.

Eine Studie an jungen Männern von Lange et al. (2010) konnte einen Rhythmus der TNF- α -Konzentration im Blut zeigen, der vergleichbar mit dem Verlauf der älteren und jüngeren Probandinnen in der vorliegenden Studie ist. Die Produktion stieg bei einem gewöhnlichen Schlaf-Wach-Rhythmus (Schlaf von 23:00-07:00 Uhr) am Abend an, erreichte nachts ein Maximum und fiel zum Mittag auf ein Minimum ab. Bei einer 24-stündigen Wachphase hatten die gleichen Probanden eine unregelmäßige Expression von TNF- α mit einem Maximum am frühen Abend und einem Minimum in der Nacht sowie einer niedrigeren Amplitude. Die Akrophase der vorliegenden Studie liegt bei den älteren und jüngeren Probandinnen jeweils um 03:00 Uhr nachts, und fällt jeweils zum Minimum am Tag ab (12:00 Uhr bei den Älteren und 16:00 Uhr bei den Jüngeren). Auch Petrovsky et al. (1998) konnten eine tageszeitliche Rhythmik der TNF- α -Konzentration bestätigen. Die Produktion von TNF- α im Blut hatte bei Hermann et al. (2006) in einer Studie mit Männern zwischen 25 - 31 Jahren ebenfalls einen rhythmischen Verlauf, das Maximum lag um 01:00 Uhr, das Minimum um 09:00 Uhr morgens.

7.2.4 Oxidative DNA-/ RNA-Schäden

Die oxidativen DNA-/ RNA-Schäden unterliegen bei beiden Altersgruppen einer circadianen Rhythmik, auch die 24-Stunden-Variation ist signifikant. Zwischen den Gruppen selbst gibt es keine signifikanten Unterschiede bzgl. der circadianen Kenngrößen. Ein signifikanter circadianer Rhythmus der oxidativen DNA-Schäden bzw. von 8-OHdG konnte von Kanabrocki et al. (2002) gezeigt werden. In ihrer Studie wurden Urinproben von sieben gesunden Männern untersucht, die über einen Zeitraum von insgesamt 27 Stunden in jeweils dreistündigen Abständen abgegeben wurden.

Der Verlauf der oxidativen DNA-/ RNA-Schäden ist mit Literaturbefunden übereinstimmend. Eine Studie von Töbelmann & Dittmar (2021) zeigte tageszeitliche Schwankungen in der Konzentration von oxidativen DNA-/ RNA-Schäden im Speichel über 12 Stunden.

Von 08:00 bis 20:00 Uhr sanken die oxidativen DNA-/ RNA-Schäden sowohl bei älteren als auch bei jüngeren Frauen kontinuierlich ab. In der vorliegenden Studie ist der Verlauf beider Altersgruppen über den Tag ähnlich, allerdings ist ein verfrühter Anstieg der oxidativen DNA-/ RNA-Schäden bei den jüngeren Probandinnen zu erkennen, das Minimum liegt bei 16:00 Uhr.

Da das Minimum bei den älteren Probandinnen bei 20:00 Uhr liegt, könnte eine Phasenverschiebung vorliegen, wie es von Hofmann & Swaab (2006) bei der Körperkerntemperatur oder beim Melatonin beschrieben wurde. Das tatsächliche Minimum könnte bei beiden Altersgruppen auch zwischen 16:00 Uhr und 20:00 Uhr liegen und durch die vorgegebenen Messzeitpunkte nicht genau erfasst worden sein. Die Akrophase liegt bei älteren und jüngeren Probandinnen jeweils um 03:00 Uhr nachts.

Zwar gibt es in der vorliegenden Arbeit keine signifikanten Unterschiede bei oxidativen DNA-/ RNA-Schäden beim Mesor und der Amplitude, die Werte der jüngeren Probandinnen liegen allerdings über denen der älteren Probandinnen. Ein gegenteiliges Ergebnis konnten Rall et al. (2000) bei älteren Probanden (männlich und weiblich; 65 - 80 Jahre) im Vergleich mit einer jüngeren Vergleichsgruppe (22 - 30 Jahre) feststellen. Die oxidativen DNA-Schäden im Urin bei den älteren Probanden waren über einen Zeitraum von 48 Stunden signifikant höher als die DNA-Schäden der jüngeren Probanden.

7.2.5 OGG1

Die OGG1-Konzentration unterliegt bei den älteren Probandinnen einer circadianen Rhythmik, bei den jüngeren Probandinnen nicht. Allerdings ist die 24-Stunden-Variation von OGG1 bei den jüngeren Probandinnen signifikant, bei den älteren hingegen nicht. Mesor und Amplitude liegen bei den Jüngeren signifikant höher als bei den Älteren.

Die vorliegende Studie ist die erste, die einen 24-stündigen Verlauf der OGG1-Protein-Konzentration untersucht hat. Der Verlauf der OGG1-Konzentration könnte bei den jüngeren Probandinnen einen zweigipfligen Verlauf haben, dieser wird durch die verwendete Software *acro* allerdings nicht getestet. Beim ersten Messwert um 08:00 Uhr morgens und um 00:00 Uhr gibt es ähnlich hohe Werte. Dieser zweigipflige Verlauf könnte im Alter entsprechend verloren gehen und die Expression durch verminderte Reparaturmechanismen beeinflusst sein.

Laut Kang et al. (2009) gibt es Hinweise, dass nur die Nukleotidexzisionsreparatur (NER), nicht aber die Basenexzisionsreparatur und deren Reparaturenzyme einer circadianen Rhythmik unterliegt und uhrenkontrolliert ist. Der Reparaturmechanismus der NER weist im Gehirn eines Mausmodells einen circadianen Rhythmus auf.

Die vorliegenden Ergebnisse stehen dem teilweise entgegen, die zum BER gehörende Glycosylase OGG1 weist bei den älteren, allerdings nicht bei den jüngeren Probandinnen einen circadianen Rhythmus auf. Dass die jüngeren Probandinnen keinen circadianen Rhythmus in der OGG1-Konzentration aufweisen, könnte an den verhältnismäßig hohen Konzentrationen in der Nacht und am Morgen liegen, die eine Reaktion auf die höheren oxidativen DNA-/ RNA-Schäden sein könnten. Ein Zusammenhang wird in *Kapitel 7.3.4* diskutiert.

Manzella et al. (2015) konnten bei 15 gesunden Probanden (8 Männer und 7 Frauen) zwischen 27 - 39 Jahren einen signifikanten circadianen Rhythmus in der *Ogg1*-Genexpression im Blut zeigen. Die Akrophase der *Ogg1*-Genexpression liegt demnach bei 07:45 Uhr. Die Akrophase der OGG1-Proteinkonzentration liegt in der vorliegenden Studie bei den älteren und jüngeren Probandinnen jeweils um 03:00 Uhr nachts. Ein Zusammenhang mit der *Ogg1*-Genexpression besteht, die OGG1-Proteinkonzentration könnte zeitversetzt nach dem Maximum der Genexpression ansteigen. Eine Akrophase der OGG1-Proteinkonzentration um 03:00 Uhr nachts liegt zeitlich allerdings vor dem Maximum der *Ogg1*-Genexpression. In Mäusen ohne das *Bmal1*-Gen konnte ein Verlust der circadianen Rhythmik der Uhrengenenexpression sowie ein Verlust in der tageszeitlichen Variation der *Ogg1*-Expression registriert werden. Dies weist auf die Abhängigkeit der *Ogg1*-Expression von einem korrekten Funktionieren der inneren Uhr hin (Manzella et al. 2015). Auch die OGG1-Aktivität zeigte bei Manzella et al. (2015) eine signifikante Variation über den Zeitraum von 24 Stunden, das Maximum der Aktivität lag bei 08:00 Uhr, das Minimum bei 20:00 Uhr. Die Akrophase der OGG1-Aktivität liegt demnach bei 08:05 Uhr, also kurz nach der Akrophase der *Ogg1*-Genexpression wie von Manzella et al. (2015) beschrieben. Auch die erhöhte OGG1-Aktivität könnte im Zusammenhang mit den oxidativen DNA-/ RNA-Schäden stehen und wird in *Kapitel 7.3.4* diskutiert.

7.2.6 Zusammenführende Beantwortung der 2. Fragestellung

Bei den älteren und jüngeren Probandinnen gibt es bei der Körperkerntemperatur, Cortisol, TNF- α und oxidativen DNA-/ RNA-Schäden eine signifikante 24-Stunden-Variation. Bei der OGG1-Konzentration gibt es nur bei den Jüngeren eine signifikante 24-Stunden-Variation, bei den Älteren hingegen nicht. Dass es bei den Älteren keine signifikante 24-Stunden-Variation bei der OGG1-Konzentration gibt, könnte an den signifikant niedrigeren OGG1-Konzentrationen im Vergleich mit den jüngeren Probandinnen liegen. Die niedrigen Konzentrationen der Älteren könnten Resultat altersbedingt reduzierter Reparatur-Enzyme sein. Im Vergleich mit den jüngeren Probandinnen sind die OGG1-Konzentrationen niedriger und unterliegen geringeren Schwankungen über einen Zeitraum von 24 Stunden.

Altersbedingte Veränderungen der Retina und die damit einhergehende Abnahme der Lichtsensibilität bzw. Lichtstimulation könnten eine Synchronisierung des SCN mit dem exogenen Zeitgeber Licht (Hell-Dunkel-Wechsel) erschweren (Weinert, 2010). Dies kann zur Beeinträchtigung der Synchronisation mit der inneren Uhr führen (Hofmann & Swaab, 2006). Die älteren und jüngeren Probandinnen weisen sowohl bei der Körperkerntemperatur als auch bei den oxidativen DNA-/RNA-Schäden eine signifikante circadiane Rhythmik auf. Beim Cortisol weisen beide Altersgruppen jeweils keine signifikante circadiane Rhythmik auf. Bei der Cortisol-Konzentration könnte zudem eine Phasenverschiebung vorliegen, das Minimum liegt bei den älteren Probandinnen (20:00 Uhr) vier Stunden vor dem zeitlichen Minimum der jüngeren Probandinnen (00:00 Uhr). Bei der TNF- α - und der OGG1-Konzentration weisen die älteren Probandinnen eine signifikante circadiane Rhythmik auf, die jüngeren Probandinnen hingegen nicht. Dass die jüngeren Probandinnen keine signifikante circadiane Rhythmik bei der TNF- α -Konzentration aufweisen, könnte an den vergleichsweise geringen Konzentrationen liegen, die im Zusammenhang mit Cortisol stehen könnten, welches TNF- α hemmen könnte. Ein möglicher Zusammenhang wird in *Kapitel 7.3.2* diskutiert. Da es bei den älteren Probandinnen lediglich beim Cortisol keine signifikante circadiane Rhythmik gibt, allerdings bei den weiteren Merkmalen schon, können die von Hofmann & Swaab (2006) altersbedingten Veränderungen des SCN sowie die von Fanjul-Moles & Lopez-Riquelme (2016) beschriebene eingeschränkte Funktion für die ältere Probandinnengruppe in diesem Fall nicht bestätigt werden. Bei gesunden Probanden tritt die altersbedingte Veränderung des SCN laut Hofmann & Swaab (2006) allerdings erst ab dem 80. Lebensjahr auf, die älteren Probandinnen der vorliegenden Studie sind im Mittelwert über elf Jahre jünger.

7.3 Zusammenhänge zwischen Cortisol, TNF- α , oxidativen DNA-/RNA-Schäden, OGG1 und Vitamin D bei älteren und jüngeren Frauen

Im folgenden Kapitel werden die Zusammenhänge einzelner Merkmale diskutiert. Es wird die 3. Forschungsfrage beantwortet, ob es Zusammenhänge zwischen oxidativen DNA-/ RNA-Schäden, OGG1, TNF- α , Cortisol und Vitamin D und ob es Unterschiede zwischen älteren und jüngeren gesunden Frauen gibt.

7.3.1 Vitamin D und einzelne Merkmale

Bezüglich Vitamin D und weiteren Merkmalen gab es innerhalb der Studie nur geringfügige und vereinzelte Korrelationen (siehe *Anhang A20* für ältere Probandinnen und *Anhang A21* für jüngere Probandinnen), allerdings wurde der Vitamin-D-Spiegel auch nur einmal am Morgen des ersten Untersuchungstages bestimmt.

Ein Zusammenhang zwischen Vitamin D und oxidativen DNA-/ RNA-Schäden konnte bereits in verschiedenen Studien beobachtet werden. Demnach könnte Calcidiol die Bildung der oxidativen Schäden im Blut (El-Ansary et al. 2018) im Urin (Usman et al. 2021) sowie in humanem und murinem Hautgewebe von Gesunden reduzieren (Shirvani et al. 2020). Auch Calcitriol könnte die oxidativen Schäden verringern (Fedirko et al. 2010), ein Zusammenhang bei der Reduzierung besteht laut Longo-Mbenza et al. (2014) mit Vitamin C und E. In der vorliegenden Studie gibt es lediglich eine signifikante Korrelation mit der Akrophase der Jüngeren, weitere Zusammenhänge konnten nicht bestätigt werden. Yang et al. (2020) zeigten zudem, dass neben den durch Calcidiol und Calcitriol bedingt sinkenden oxidativen Schaden auch OGG1 reduziert wird. In der vorliegenden Arbeit sind die signifikanten Korrelationen bei den Jüngeren Probandinnen zwischen OGG1 und Vitamin D allerdings positiv, was eher für einen Zusammenhang sprechen würde, indem ein Merkmal das andere Merkmal fördert anstatt es zu hemmen.

TNF- α und OGG1 sind bei einem Vitamin D Mangel von < 30 mg/l bei Asthma-Patienten erhöht. Ein Vitamin D Mangel könnte für erhöhte ROS-Bildung sowie DNA-Schäden sorgen. Eine Supplementierung von Vitamin D verringerte die ROS-Bildung und die DNA-Schäden, vermutet wird eine erhöhte Aktivierung von Corticosteroiden (Lan et al. 2014). Auch Zusammenhänge zwischen Vitamin D und dem Corticosteroid Cortisol können in der vorliegenden Studie bei beiden Altersgruppen nicht bestätigt werden.

7.3.2 Cortisol und TNF- α

Die gesamten Korrelationsanalysen zwischen Cortisol und TNF- α sind für die älteren Probandinnen in *Anhang A22* und für die jüngeren Probandinnen in *Anhang A23* beigefügt. Bei den älteren und jüngeren Probandinnen gibt es zwischen der Cortisol- und der TNF- α -Konzentration jeweils Korrelationen zwischen verschiedenen Uhrzeiten bzw. mit circadianen Kenngrößen. Die Korrelationen sind bei beiden Altersgruppen, je nachdem welche Merkmale, positiv und negativ. Die einzelnen negativen Zusammenhänge von Cortisol und TNF- α liegen meist zeitlich hintereinander, was ein Indiz dafür sein könnte, dass eine hohe Cortisol-Konzentration zeitversetzt TNF- α hemmen könnte. Cortisol wirkt unter anderem immunsuppressiv, entzündungshemmend (Koolman & Röhm, 2009) und verursacht bei T-Lymphozyten den Zelltod, wodurch eine akute Entzündung unterdrückt wird, die Entzündungsursache bleibt allerdings vorhanden (Kleine & Rossmanith, 2018).

Bei beiden Altersgruppen gibt es zudem positive Zusammenhänge zwischen Cortisol um 04:00 Uhr und der TNF- α Akrophase. Gibt es nachts, wenn TNF- α normalerweise sein Maximum hat, einen verhältnismäßig hohen Cortisol-Spiegel, dann verschiebt sich die Akrophase auf einen späteren Zeitpunkt.

In der Fachliteratur wird zum einen von einem Mechanismus ausgegangen, indem Cortisol die TNF- α -Produktion hemmt. Pincus (1943) nahm bereits sehr früh an, dass die Cortisol-Konzentration im Blutplasma die Immunreaktivität beeinflussen könnte. Die Erhöhung des Cortisols im Plasma durch die Einnahme von Cortisonacetat kann die TNF- α -Produktion signifikant reduzieren (Petrovsky et al. 1998). Auch Cain & Cidlowski (2017) gehen davon aus, dass hohe Cortisolspiegel Entzündungsprozesse hemmen können, indem sie die Expression von proinflammatorischen Zytokinen wie TNF- α verringern und die Expression entzündungshemmender Zytokine erhöhen. TNF- α könnte auch in der vorliegenden Studie durch Cortisol gehemmt werden. Die Expression von TNF- α hatte bei Hermann et al. (2006) eine inverse Korrelation mit dem Cortisolspiegel. Die jüngeren Probandinnen weisen eine signifikant höhere Cortisol-Konzentration am Tag und Abend auf als die älteren Probandinnen, die TNF- α -Konzentration ist bei den Jüngeren stets niedriger.

Die Genexpression von Zytokinen wird durch Cortisol reguliert, indem es an negative Regulator-Elemente im Promoter der Zytokine bindet und diese aktiviert (Ray et al. 1990) (Mukaida et al. 1992). Zudem induzieren Glucocorticoide I κ B α (*nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor, alpha*), ein zytosolisches Protein, das den Zytokin-Transkriptionsfaktor NF- κ B (*nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells*) bindet und damit in seiner Funktion hemmt (Scheinman et al. 1995). Cortisol könnte so die Produktion von Zytokinen im Blut durch Hemmung der Transkription von Zytokin-Genen vollständig herunterregulieren, nachweislich herunterreguliert wird auch TNF- α (Homo-Delarche & Dardenne, 1993). Obwohl Glucocorticoide die Sekretion von Zytokinen hemmen, erhöhen sie die Expression von Zytokinrezeptoren, darunter auch Rezeptoren für TNF (Wiegiers & Reul, 1998).

Dass es sowohl positive als auch negative Korrelationen zwischen TNF- α und Cortisol gibt, könnte an der Wirkung von TNF α auf Enzyme liegen, die an der Cortison-Umwandlung in die aktive Form Cortisol beteiligt sind. Neben weiteren Zytokinen moduliert auch TNF innerhalb der Zelle die Expression von 11 β -HSD-Enzymen und hat damit einen Einfluss auf die Umwandlung von Cortisol bzw. Cortison (Woodward et al. 2010). Eine Behandlung mittels Anti-TNF- α -Therapie konnte zu einer Verringerung der 11 β -HSD1-Aktivität führen, was die

Vermutung nahelegt, das TNF- α eine zentrale Rolle bei der Kontrolle der Aktivität von 11 β -HSD-Enzymen spielt. Die Verringerung der 11 β -HSD1-Aktivität ist zumindest zum Teil auf die antiinflammatorische Wirkung von Anti-TNF- α zurückzuführen (Nanus et al. 2015). Weitere Hinweise, die darauf hindeuten, dass TNF- α die 11 β -HSD2-Expression über verschiedene Stoffwechselwege herunterreguliert, lieferten Kossintseva et al. (2006) sowie Kostadinova et al. (2005). TNF- α könnte demnach ein wichtiger Regulator des Glucocorticoid-Stoffwechsels sein, indem es die 11 β -HSD1-Aktivität erhöht und zusätzliche Auswirkungen auf andere Glucocorticoid verstoffwechselnde Enzyme hat (Nanus et al. 2015).

Bezieht man neben Cortisol und TNF- α auch die Rezeptoren und Enzyme der Stoffwechselwege mit ein, gibt es eine wechselseitige Beziehung zwischen den beiden Stoffen. Die vorliegenden positiven sowie negativen Korrelationen könnten daher ein Resultat aller mit einbezieharen Faktoren sein, die auf den Zusammenhang wirken und je nach Zustand die TNF- α - und Cortisol-Produktion (indirekt) hemmen oder regulieren.

7.3.3 Oxidative DNA-/ RNA Schäden und OGG1

Die gesamten Korrelationsanalysen zwischen oxidativen DNA-/ RNA Schäden und OGG1 sind für die älteren Probandinnen in *Anhang A24* und für die jüngeren Probandinnen in *Anhang A25* beigefügt.

Bei den beiden Altersgruppen gibt es zwischen der Konzentration der oxidativen DNA-/ RNA-Schäden und der OGG1-Konzentration ausschließlich negative Korrelationen. Da OGG1 als Reparaturenzym fungiert, das den DNA-Schäden in Form von 8-oxoG entgegenwirkt, könnte eine hohe OGG1-Konzentration gleichbedeutend mit einer zeitversetzt sinkenden Konzentration oxidativer DNA-/ RNA-Schäden sein. Die oxidativen DNA-/RNA-Schäden und die OGG1-Konzentration haben bei beiden Altersgruppen ab 20:00 Uhr einen Anstieg und erreichen nachts ihre Höchstwerte, anschließend sinken die Konzentrationen bis zum Vormittag wieder ab. Neben dem ähnlichen Verlauf über 24 Stunden folgen auch die Akrophasen zeitlich aufeinander: Die Akrophase der oxidativen DNA-RNA-Schäden liegt bei beiden Altersgruppen am frühen Morgen, die Akrophase der OGG1-Konzentration am Vormittag. Die OGG1-Konzentration könnte sich demnach zeitversetzt mit der Konzentration der oxidativen DNA-/ RNA-Schäden erhöhen und senken. Es gibt bei beiden Altersgruppen allerdings nur schwach signifikante Zusammenhänge zwischen OGG1 und oxidativen DNA-/ RNA-Schäden.

Die Befunde stimmen mit Literaturbefunden überein. Im Vergleich zur vorliegenden Studie konnten Manzella et al. (2015) nach einem Anstieg der mRNA (1,5-fach), des Proteins (2-fach) und der Aktivität von OGG1 (1,4-fach) eine verbesserte Reparatur von 8-oxoG registrieren. Koltai et al. (2011) führten eine Studie mit einem Mausmodell durch und vermuteten hinter der registrierten, erhöhten OGG1-Konzentration eine Reaktion auf die erhöhte 8-oxoG-Konzentration. Zu erhöhten OGG1-Konzentrationen in Verbindung mit steigender Konzentration von 8-oxoG im Mausmodell kamen auch Zhang et al. (2010) und schlussfolgerten eine schadensbezogene Reaktion in der OGG1-Regulierung. Allerdings ist laut den Autoren nicht nur eine erhöhte Konzentration von OGG1 ausreichend, um den 8-oxoG-Spiegel zu senken.

Koltai et al. (2011) konnten bereits registrieren, dass das Altern tendenziell zu einem Anstieg der Konzentration von 8-oxoG in älteren Probanden führt, allerdings erhöhte sich auch die Konzentrationen von OGG1, verringert war lediglich dessen Grad der Acetylierung. Radak et al. (2011) konnten ebenfalls Hinweise dafür finden, dass die acetylierte Form von OGG1 und nicht OGG1 selbst umgekehrt mit dem 8-OxoG-Gehalt in der DNA des menschlichen Skelettmuskels korreliert. Zudem wurde in der genannten Studie beobachtet, dass der acetylierte OGG1-Gehalt von adaptiven zellulären Reaktionen auf körperliche Aktivität abhängt, aber altersunabhängig und vom physischen Zustand der Muskulatur abhängig ist. Regelmäßige körperliche Aktivität kann sich demnach positiv auf eine verbesserte, effizientere DNA-Reparatur auswirken. Der Grad der Acetylierung von OGG1 wurde in der vorliegenden Studie nicht bestimmt und kann daher nicht verglichen werden.

Bei Manzella et al. (2015) führte die physiologische Herunterregulierung der OGG1-Aktivität in den Abendstunden zu einer höheren 8-OxoG-Konzentration als in den Morgenstunden. Die Exposition gegenüber oxidativem Stress führte allerdings nicht zu einer Hochregulierung der *Ogg1*-Expression, die für die Bewältigung von DNA-Schäden erforderlich gewesen wäre. Manzella et al. (2015) sehen das als Nachweis ihrer Hypothese, dass die *Ogg1*-Expression nicht als Reaktion auf eine DNA-Schädigung gesteigert wird, sondern einer circadianen Variation folgen könnte, die ausschließlich direkt oder indirekt durch die innere Uhr reguliert wird. Die Vermutung, dass die *Ogg1*-Expression nicht als Reaktion auf eine DNA-Schädigung moduliert wird, haben auch Mistry & Herbert (2003) geäußert. Demnach besteht in Bezug auf das Reparatursystem zwar ein Zusammenhang zwischen beiden Merkmalen, die OGG1-Konzentration selbst könnte allerdings unabhängig vom oxidativen DNA-Schaden rhythmisch ansteigen bzw. abfallen.

7.3.4 Oxidative DNA-/ RNA Schäden, Cortisol und TNF- α

Die gesamten Korrelationsanalysen zwischen oxidativen DNA-/ RNA Schäden und Cortisol sind für die älteren Probandinnen in *Anhang A26* und für die jüngeren Probandinnen in *Anhang A27* beigefügt. Die gesamten Korrelationsanalysen zwischen oxidativen DNA-/ RNA Schäden und TNF- α sind für die älteren Probandinnen in *Anhang A28* und für die jüngeren Probandinnen in *Anhang A29* beigefügt.

Oxidative DNA-/ RNA-Schäden und Cortisol

In der vorliegenden Arbeit gibt es bei den älteren Probandinnen lediglich zwei signifikante Zusammenhänge zwischen oxidativen DNA-/ RNA-Schäden und Cortisol, bei den jüngeren ist es ein Vielfaches mehr, die Zusammenhänge sind zudem stets negativ. Die Korrelationen bei den jüngeren Probandinnen beinhalten neben der Cortisol Akrophase fast ausschließlich die Cortisol-Konzentrationen um 12:00 Uhr und um 16:00 Uhr. Zu diesen Uhrzeiten gab es signifikante Unterschiede in der Cortisol-Konzentration zwischen den älteren und den jüngeren Probandinnen, signifikante Unterschiede bei oxidativen DNA-/RNA-Schäden gibt es nicht. Der Unterschied in der Vielzahl an Korrelationen zwischen den Altersgruppen könnte demnach an der niedrigeren Cortisol-Konzentration der älteren Probandinnen am Tag liegen.

Literaturbefunde zeigen gegenteilige Ergebnisse, es gibt überwiegend positive Zusammenhänge zwischen den oxidativen DNA-/ RNA-Schäden und Cortisol. Jörgensen et al. (2011) fanden einen positiven Zusammenhang zwischen oxidativen DNA-/ RNA-Schäden und Cortisol im Urin von älteren Probanden zwischen 65 - 83 Jahren. Eine erhöhte Cortisol-Ausschüttung könnte laut den Autoren mit stressbedingten, hormonellen Veränderungen verbunden sein, die zu einem erhöhten oxidativen Stress führen könnten. Laut Flint et al. (2007) induzieren Corticosteroide DNA-Schäden, hemmen die DNA-Reparatur und regulieren die Expression von Genen die in die Reaktion auf DNA-Schäden involviert sind. In ihrer Studie zeigten Flint et al. (2007), dass DNA-Schäden durch Stresshormone wie Cortisol, Adrenalin und Noradrenalin innerhalb von kurzer Zeit signifikant ansteigen. Zudem wurde ein beeinträchtigtes Reparatursystem registriert, dass anschließend nicht effektiv genug war, um die DNA-Schäden komplett zu reparieren. Eine positive Korrelation zwischen oxidativen DNA-/ RNA-Schäden und Cortisol konnte auch in einer Studie von Jörgensen et al. (2013) bei einer gesunden Kontrollgruppe registriert werden.

Literaturbefunde, die signifikante negative Zusammenhänge zwischen oxidativen DNA-/RNA-Schäden und Cortisol registrieren konnten, sind laut Autor nicht bekannt. Nirwan et al. (2020) registrierten in der Versuchsgruppe ihrer Studie ein sinkendes Cortisol-Level und gleichzeitig

sinkende 8-OHdG-Bildung durch Sport; in der Kontrollgruppe nur eine sinkende 8-OHdG-Bildung mit gleichbleibendem Cortisol-Spiegel. Demnach könnte ein anhaltend hoher Cortisol-Spiegel die Bildung von 8-OHdG fördern. Laut Aschbacher et al. (2013) fördert ein durch Antizipieren erhöhtes Cortisol-Level auch die Entstehung von 8-oxoG, nicht aber 8-OHdG bei älteren Probanden zwischen 51 - 79 Jahren.

Auch die Langzeit-Einnahme von Corticosteroiden beeinträchtigt die Funktion der Mitochondrien (Oxidation, Membranpotential, Calciumspeicherung) und könnte die ROS-Bildung während der mitochondrialen Atmung induzieren (Du et al. 2009). Bartek & Lukas (2003) konnten einen Anstieg der Kinasen Chk1 und Chk2, die in die DNA-Reparatur involviert sind und DNA-Schäden signalisieren, registrieren. Stresshormone induzieren laut den Autoren DNA-Schäden und beeinträchtigen die DNA-Reparatur. Die unterschiedlichen Ergebnisse der vorliegenden Arbeit (vor allem der jüngeren Probandinnen) im Vergleich mit Literaturbefunden könnten das Resultat der vergleichsweise hohen oxidativen DNA-/ RNA-Schäden der jüngeren Probandinnen im Vergleich mit den älteren Probandinnen sein. Literaturbefunde bzgl. oxidativer DNA-/ RNA-Schäden (*Kapitel 7.1.5*) haben gezeigt, dass die Konzentrationen bei den jüngeren Probandinnen in vergleichbaren Studien geringer als bei älteren Probandinnen sind. Durch erhöhte oxidative DNA-/ RNA-Schäden bei den Jüngeren könnten die Korrelationsanalysen beeinflusst und damit auch Scheinkorrelationen entstanden sein, die im Gegensatz zu den Literaturbefunden möglicher Zusammenhänge stehen.

Oxidative DNA-/ RNA-Schäden und TNF- α

Zusammenhänge zwischen oxidativen DNA-/ RNA-Schäden und TNF- α gibt es in beiden Altersgruppen, bei den älteren Probandinnen doppelt so viele wie bei den jüngeren Probandinnen. Bei den älteren Probandinnen sind die Zusammenhänge überwiegend negativ, bei den jüngeren Probandinnen hingegen ausschließlich positiv. Der Unterschied könnte durch die Abweichungen bei der TNF- α -Konzentration bei den jeweiligen Altersgruppen resultieren, bei den oxidativen DNA-/ RNA-Schäden gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Altersgruppen.

In vitro konnte bereits festgestellt werden, dass TNF- α zur Bildung von ROS führen kann und den oxidativen DNA-Schaden erhöht (Park et al. 1998). Medikamente, die eine erhöhte TNF- α -Expression verhindern sollen, senken zusätzlich die Bildung von ROS, was einen Zusammenhang nahelegt (Cacciapaglia et al. 2015). TNF- α -Exposition gegenüber Fibroblasten im Mausmodell verursacht einen Anstieg von 8-oxodG und könnte laut den Autoren zu einer kontinuierlichen Induktion von 8-OxodG führen, was wiederum zu erhöhten

Mutationsraten führen könnte (Morreall et al. 2015). Die Ergebnisse lassen sich demnach mit den Korrelationen bei den Jüngeren aus der vorliegenden Arbeit vergleichen, wobei es ebenfalls positive Korrelationen gibt. Allerdings gehen nicht alle Studien von einem Zusammenhang zwischen den beiden Merkmalen aus. In einer Studie von Seifermann et al. (2017) gab es keinen Zusammenhang zwischen den oxidativen DNA-/ RNA-Schäden und der TNF- α -Konzentration.

7.3.5 OGG1, Cortisol und TNF- α

Die gesamten Korrelationsanalysen zwischen OGG1 und Cortisol sind für die älteren Probandinnen in *Anhang A30* und für die jüngeren Probandinnen in *Anhang A31* beigelegt. Die gesamten Korrelationsanalysen zwischen OGG1 und TNF- α sind für die älteren Probandinnen in *Anhang A32* und für die jüngeren Probandinnen in *Anhang A33* beigelegt.

OGG1 und Cortisol

Ein Zusammenhang zwischen Cortisol und OGG1 kann bei beiden Altersgruppen beobachtet werden. Bei den älteren Probandinnen stehen vor allem die Cortisol-Konzentration nachts und am Morgen mit unterschiedlichen OGG1-Konzentrationen im Zusammenhang, der Korrelationskoeffizient ist überwiegend negativ. Bei den jüngeren Probandinnen gibt es mehr als doppelt so viele Zusammenhänge zwischen beiden Merkmalen, hervorzuheben sind auch hier die Cortisol-Konzentrationen am Abend und nachts, welche die meisten Korrelationen mit OGG1 aufweisen. Die Korrelationen sind zudem ausschließlich positiv. O'Brien et al. (1993) konnten innerhalb Ihrer Studie *in vitro* beobachten, dass sich die DNA-Reparaturkapazität einer Zelle durch Cortisol verändern kann. Niedrige Konzentrationen von Cortisol bis 10 $\mu\text{g/dl}$ verbessern die allgemeine DNA-Reparaturkapazität, bei höheren Konzentrationen ab 20 $\mu\text{g/dl}$ allerdings wird die DNA-Reparatur signifikant gehemmt. Da sich der Unterschied nur bei prämenopausalen, aber nicht bei postmenopausalen Frauen oder bei Männern zeigen ließ, schlossen die Autoren auf einen Zusammenhang zwischen Cortisol, der Beeinflussung der DNA-Reparatur und dem Östrogenspiegel. Die Cortisol- und die OGG1-Konzentration sind in der vorliegenden Studie im Tagesverlauf bei den jüngeren Probandinnen immer höher, größtenteils signifikant und positiv. Die Mehrzahl an Korrelationen könnte durch die vergleichsweise höhere Konzentration von Cortisol oder OGG1 der Jüngeren bedingt sein. Manzella et al. (2015) konnten in ihrer Studie eine positive Korrelation zwischen der *Ogg1*-Expression und der Cortisolkonzentration im Plasma registrieren. Ein signifikanter Unterschied wurde bei der *Ogg1*-Genexpression bei Schichtarbeitern im Vergleich zu Tagarbeitern festgestellt, Schichtarbeit hat demnach eine hemmende Wirkung auf den Rhythmus der Genexpression der Glycosylase.

OGG1 und TNF- α

Zwischen der TNF- α - und der OGG1-Konzentration gibt es bei den älteren Probandinnen wenige negative Korrelationen, bei den jüngeren Probandinnen dagegen eine Vielzahl, überwiegend negative, Korrelationen. Laut Dezor et al. (2011) weisen TNF- α und OGG1 bei Gesunden einen Zusammenhang auf, die Autoren vermuten, dass eine geringere OGG1-Aktivität zu einer verringerten TNF- α -Expression führen könnte. Auch im Mausmodell konnte ein Zusammenhang beobachtet werden. Mabley et al. (2005) konnten eine höhere TNF- α Expression bei Mäusen, die fähig waren OGG1 zu produzieren, im Vergleich zu Mäusen ohne *Ogg1*-Gen feststellen. Demnach wurde bei Mäusen ohne OGG1 eine geringere Entzündungsreaktion durch LPS-induzierten Schock registriert. Daher könnte OGG1 auch in der Entzündungsreaktion von Bedeutung sein und eine Rolle in der Zytokin-Transkription und -Produktion spielen. Die signifikanten negativen Korrelationen, die in der vorliegenden Arbeit vermehrt bei den Jüngeren auftreten, könnten durch die erhöhten OGG1-Konzentrationen bei dieser Altersgruppe entstehen. Allerdings würde eine negative Korrelation eher darauf hindeuten, dass ein Merkmal das andere hemmen würde. Auch Ba et al. (2014) konnten feststellen, dass Mäuse ohne OGG1 eine niedriggradigere TNF- α -induzierte Entzündung aufwiesen. Zudem konnte in der Studie von Seifermann et al. (2017) gezeigt werden, dass die TNF- α -Expression in Mäusen ohne *Ogg1*-Gen geringer ist. Mabley et al. (2005) und Touati et al. (2006) haben gezeigt, dass bei infizierten OGG1-/- Mäusen das Fehlen an OGG1 die schützende Wirkung gegenüber der Infektion erhöht, indem die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen wie TNF- α reduziert wird. Dezor et al. (2011) konnten beobachten, dass der TNF- α -Spiegel wahrscheinlich auch von der OGG1-Expression abhängt, bei Gesunden sowie im Anfangsstadium einer Demenz.

In Fibroblasten eines Mausmodells konnte gezeigt werden, dass physiologisch relevante Mengen TNF- α die *Ogg1*-Genvariante S326C inaktivieren können (Morreall et al. 2015). Zudem konnte eine verringerte Aktivität von OGG1-Proteinen der S326C-Variante beobachtet werden, was auf eine Bildung von Cystein-Disulfid-Bindungen zurückzuführen sein könnte. Dadurch kann es zu einer erhöhten Mutationsrate aufgrund fehlender Reparatur von DNA-Schäden kommen. Die Ergebnisse der Fachliteratur zeigen, dass TNF- α wohlmöglich in niedrigerer Konzentration vorhanden ist, wenn es auch OGG1 ist. Andersrum würde eine hohe OGG1-Konzentration auch eine hohe TNF- α -Konzentration bedeuten.

Die Ergebnisse in der vorliegenden Arbeit deuten bei den jüngeren Probandinnen durch die Vielzahl an negativen Korrelationen allerdings eher darauf hin, dass eine hohe TNF- α -Konzentration für niedrigere OGG1-Konzentrationen sorgen könnte, ein Wirkmechanismus ist bisher nicht bekannt. Obwohl die TNF- α -Konzentration bei den älteren Probandinnen signifikant höher ist gibt es weniger Korrelationen.

7.3.6 Zusammenführende Beantwortung der 3. Fragestellung

Die Beantwortung der 3. Leitfrage soll zusammenführend durch *Abbildung 41* finalisiert werden. Dargestellt sind die innerhalb der Studie bestimmten Merkmale und deren mögliche Zusammenhänge. Cortisol und TNF- α könnten für eine erhöhte Konzentration an oxidativen DNA-/ RNA-Schäden sorgen, wobei Cortisol gleichzeitig hemmend auf TNF- α wirkt. Cortisol könnte fördernd auf OGG1 wirken, TNF- α könnte die Konzentration von OGG1 verringern. Möglich wäre auch ein Einfluss von OGG1 auf die TNF- α -Konzentration, da die TNF- α -Konzentration und eine Entzündungsreaktion beim Fehlen von OGG1-Proteinen niedriger ist. Ein Wirkmechanismus ist bisher allerdings nicht bekannt.

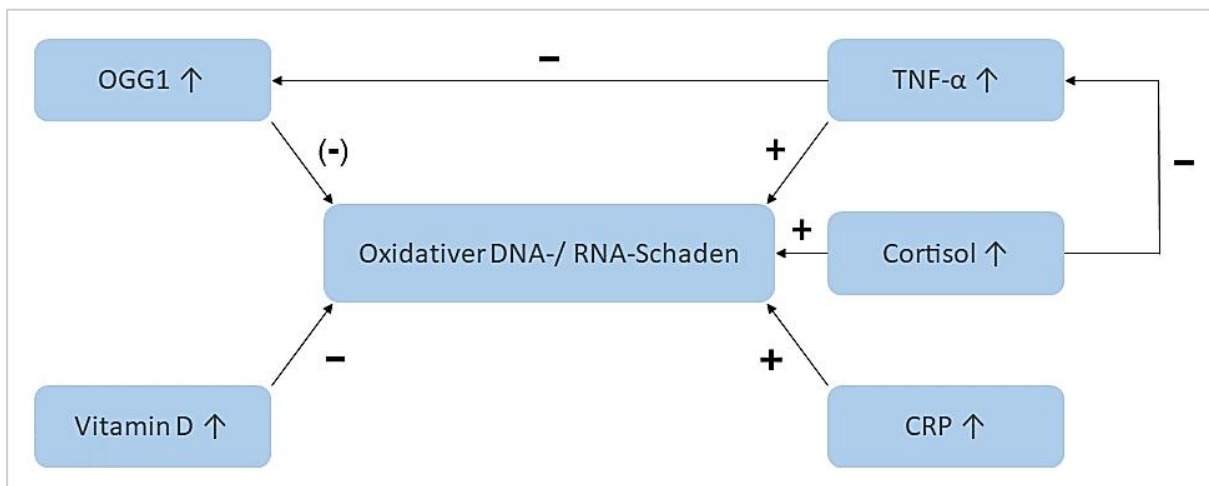


Abbildung 41: Darstellung der möglichen Zusammenhänge der bestimmten Merkmale. „Plus“ für eine fördernde Wirkung; „Minus“ für eine hemmende oder senkende Wirkung. Quelle: Autor.

Vitamin D und OGG1 nehmen Einfluss auf die oxidativen DNA-Schäden, OGG1 ist Teil des Reparatursystems und senkt damit die Schäden. In der vorliegenden Studie gibt es allerdings nur wenige und schwach signifikante oder nicht-signifikante Korrelationen. Der Einfluss anderer Merkmale auf die OGG1-Konzentration könnten daher für den Reparaturprozess entscheidend sein. Dies könnten bspw. die OGG1-Aktivität oder dessen Acetylierung sein, wofür es allerdings weitere Forschung benötigt. Zudem könnte Vitamin D die Entstehung von oxidativen DNA-Schäden hemmen. Die Unterschiede zwischen älteren und jüngeren

Probandinnen könnten sich wie folgt erklären lassen: Die signifikant niedrigere Cortisol-Konzentration am Tag führt bei den Älteren zu geringerer TNF- α -Hemmung als bei den Jüngeren. TNF- α könnte bei den Älteren zudem eine geringere Cortisol-Sensitivität aufweisen und daher weniger stark gehemmt werden. Wirkt sich Cortisol steigernd auf die oxidativen DNA-/ RNA-Schäden aus, so lässt sich auch teilweise erklären, weshalb die Jüngeren höhere Schäden aufweisen, da die Jüngeren am Tag signifikant leicht höhere Cortisol-Konzentrationen als die Älteren aufweisen. Vitamin D und CRP sind bei beiden Altersgruppen nahezu gleich und nur einmalig bestimmt worden, dementsprechend können diesbezüglich in dieser Studie keine Unterschiede ihrer Wirkung und bzgl. der Zusammenhänge erklärt werden.

7.4 Methodenkritik und Fehlerdiskussion

Auswahl der Probandinnen

Es kann davon ausgegangen werden, dass sich für Studien, welche sich mit Altersunterschieden, Entzündungsaltern sowie Entzündungsmarkern beschäftigen, nur Probandinnen melden, die an ihrem eigenen Gesundheitszustand interessiert sind und einen entsprechenden Lebensstil pflegen. Durch Sport, Ernährung und Lebensstil beider Altersgruppen könnten die geringen Unterschiede in der Körperzusammensetzung Zustandekommen. Die Einteilung in eine jüngere und eine ältere Probandinnengruppe lässt unberücksichtigt, ob Personen Vollzeit arbeitstätig oder bspw. schon in Rente sind. Dies könnte einen Einfluss auf die Tagesabläufe, das Stressempfinden und den Lebensstil haben. Beide Gruppen repräsentieren durch Lebensstil sowie Ein- und Ausschlusskriterien nur eine kleine, bestimmte Stichprobe. Bei der Einordnung der signifikanten Unterschiede sollte demnach auch die jeweilige Gruppengröße von 20 Frauen berücksichtigt werden. Die statistische Power nimmt mit steigender Probandinnenzahl zu.

Studiendesign und Compliance der Probandinnen

Die Teilnahme an der Studie ist mit einem relativ hohen Aufwand über einen Zeitraum von 24 Stunden verbunden gewesen. Durch unterschiedliche Vorgaben im Studiendesign waren die Probandinnen dazu angehalten zu bestimmten Uhrzeiten aufzustehen oder sich an Essenszeiträume zu halten. Zumindest das mehrmalig nächtliche Aufstehen und zeitintensive Probennehmen bei Beleuchtung sind ungewohnte Abläufe für alle Probandinnen gewesen. Die Probensammlung erfolgte nur tagsüber unter Aufsicht des Autors. Für die rechtzeitige Entnahme der Proben zuhause und die Bestimmung einzelner Werte um 00:00 Uhr, 04:00 Uhr sowie um 08:00 am zweiten Messtag waren alleinig die Probandinnen zuständig. Eine Durchführung über 24 Stunden unter Laborbedingungen war im Rahmen dieser Studie nicht

möglich. Eine Einhaltung der Vorgaben und Uhrzeiten kann nur durch die Probandinnen gewährleistet werden. Das SenseWear-Armband hat zudem die Wachzeiten dokumentiert, daher ist zumindest nachzuvollziehen, ob die Probandinnen zu den eigentlichen Messzeitpunkt wach waren und zu der Zeit ihre Proben sammeln konnten. Auch für den Konsum von Alkohol, Kaffee, Tee oder Nahrung außerhalb der vorgegebenen Esszeiten sind die Probandinnen allein verantwortlich. Weitere Einschränkungen wie kein Sport, Tragen der Blaulichtblocker-Briller oder auch das sofortige Einfrieren der Speichelproben können nicht überprüft werden und sind von der Compliance der Probandinnen abhängig.

Fragebögen

Alle Fragebögen einschließlich des Schlafstagebuchs bilden nur das subjektive Empfinden der Probandinnen ab. Alle Angaben beruhen auf der Gewissenhaftigkeit der Probandinnen sowie deren Auffassung und Empfinden. Zudem gibt es teilweise vorgegebene Antwortmöglichkeiten, die nicht immer für alle Probandinnen zutreffend sind. Daher ist nur eine Angabe der am ehesten zutreffenden Antwort möglich. Fragebögen wie der PSQI oder der PSS blicken auf größere vergangene Zeiträume zurück, die für manche Probandinnen schwer zu beantworten sind und daher geschätzt werden mussten.

Messzeitpunkte

Die festgelegten Messzeitpunkte können nicht immer das absolute Minimum oder Maximum von bestimmten Messungen aufnehmen. Die Möglichkeit, dass Nadir und Peak bspw. in einem Zwischenzeitraum zweier Messzeitpunkte liegen kann nicht ausgeschlossen werden. Bedingt durch die unterschiedlichen circadianen Rhythmen oder Expressionsmuster wäre die genaue Bestimmung nur bei einer zeitlich sehr engen Probennahme möglich, die für Probandinnen nicht vereinbar gewesen wäre.

Molekularbiologische Methoden

Bei den molekularbiologischen Methoden gab es bzgl. der ELISA nur wenige Datenausfälle und Proben die erneut analysiert werden mussten. Bei Cortisol und oxidativen DNA-/ RNA-Schäden wurde keine Doppelbestimmung durchgeführt, das es sich um bereits etablierte Methoden handelte. Daher fand in diesem Fall auch keine Mittelwertbildung zweier Werte statt. Bei der Bestimmung des CRP-Wertes muss berücksichtigt werden, dass eine Konzentration von unter 0,8 mg/l, bedingt durch die Messmethode, nicht mehr über das Gerät angezeigt wird, sondern nur ein Wert von $< 0,8 \text{ mg/l}$. Die Messung diente zwar nur als Einschlusskriterium um eine akute Entzündung auszuschließen, eine genaue Bestimmung wäre dennoch von Vorteil gewesen. Aufgrund eines möglichen ausschlaggebenden Anstiegs

über 24 Stunden in Folge einer Infektion, könnte auch eine zweite Messung nach 24 Stunden, bspw. kurz vor Abgabe der letzten Speichelprobe um 08:00 Uhr, eine sinnvolle Ergänzung zum Studiendesign sein.

Aktigrafie

Die Aktigrafie, die mittels SenseWear-Armband aufgezeichnet wurde, beinhaltete auch das separate Angeben von Aufsteh-, Zubettgeh-, und Wachzeiten. Neben den schriftlichen Angaben der Probandinnen sollten über das Gerät per Knopfdruck Markierungen gesetzt werden. In seltenen Fällen wurde das Setzen der Markierung aus Ungewohntheit, vor allem nachts, vergessen. Zudem kann das Armband nicht immer einen sehr unruhigen Schlaf von einer Bewegung im Wachzustand oder eine ruhigliegende Phase im Wachzustand von einem leichten Schlaf unterscheiden. Daher kann es in seltenen Fällen zu kurzen Schwankungen in den Wach- und Schlafphasen kommen.

7.5 Ausblick

Für weiterführende Studien wäre zunächst ein breiteres Altersspektrum interessant, wobei auch Probandinnen zwischen 30 – 60 Jahren teilnehmen könnten. Dementsprechend könnte dann eine generelle Aussage über die circadianen Rhythmen gemacht werden, die alle Altersgruppen beinhaltet. Zudem könnten Männer als weitere Probandengruppe hinzugenommen werden, um auch geschlechtsspezifische Unterschiede zu untersuchen. Eine Mehrzahl an Probanden würde zusätzlich die statistische Power erhöhen und die Aussagekraft steigern.

In der Diskussion ist deutlich geworden, dass nicht nur die Konzentration von OGG1 eine Rolle bei den Reparaturmechanismen spielt. Daher könnte in weiteren Studien neben der Konzentration auch die Aktivität sowie der Grad der Acetylierung bestimmt werden, um mehr Aussagen über die Zusammenhänge mit oxidativen DNA-/ RNA-Schäden und Entzündungsmarkern treffen zu können.

In den Ergebnissen bzgl. des Vitamin-D-Status sind wenige Zusammenhänge mit OGG1, oxidativen DNA-/ RNA-Schäden und Entzündungsmarkern zu erkennen. Daher wäre eine Untersuchung im Winter interessant, bei der Probandinnen, die kein Vitamin D supplementieren teilnehmen könnten. Durch die jahreszeitlichen Unterschiede im Vitamin-D-Status könnten sich andere Ergebnisse ergeben, sofern eine Beziehung zu den genannten Merkmalen erst dann auffällig wird, wenn ein Vitamin-D-Mangel herrscht. Zudem wurde bei Vitamin D bereits mehrfach eine circadiane Rhythmik beschrieben (Jones et al. 2017; Rejnmark et al. 2002; Masood et al. 2015), wobei das Maximum vormittags lag und das

Minimum nachts. Zusammenhänge könnten sich dann ergeben, wenn auch Vitamin zu mehreren Tageszeiten gemessen wird. In Zellkultur kann Vitamin D zudem die circadiane Rhythmik beeinflussen (Gutierrez-Monreal et al. 2014) und könnte dementsprechend von größerem Interesse in der chronobiologischen Forschung sein.

Die Untersuchung von Uhrengenen könnte von weiterem Interesse im Zusammenhang mit den bereits bestimmten Merkmalen sein. In Vorversuchen wurde bereits getestet, ob eine Möglichkeit besteht, BMAL1 im Speichel über einen Zeitraum von 24 Stunden zu bestimmen. Die BMAL1-Konzentration lag allerdings unterhalb der Nachweisgrenze von verwendeten ELISA-Kits. Weitere Uhrengene wie *clock*, *per* oder *cry* wären in diesem Zusammenhang auch von Interesse. Als erweiterte Möglichkeit können die jahreszeitlichen Unterschiede in der Genexpression, wie schon beim Vitamin D, mit einbezogen werden. $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ kann in adipösen mesenchymalen Stammzellen (ADSC) die Expression von circadianen Uhrengenen synchronisieren, was anhand von *Bmal1* und *Per2* beobachtet werden konnte (Gutierrez-Monreal et al. 2014). Mäuse, denen das *bmal1*-Gen fehlt, haben zudem eine höhere ROS Produktion, altern verfrüht (Kondratov et al. 2006) und haben erhöhte Konzentrationen an proinflammatorische Zytokine wie TNF nachgewiesen (Scheiermann et al. 2018). Demnach könnte TNF- α mit den E-Box-Elementen von Uhrengenen interagieren und eine Aktivierung der Transkription stören (Cavadini et al. 2007). Fukuoka et al. (2005) konnten bereits zeigen, dass Cortisol einen Einfluss auf das *Per1*-Gen haben könnte und dessen Expression steigert. In humanen Mono- und Lymphozyten wurden die hPER1 mRNA-Levels durch das synthetische Glucocorticoid Prednisolon erhöht.

Ergebnisse für weiterführende Studien könnte für die Chronopharmakologie interessant sein, ein Themengebiet, dass erforscht, inwieweit biologische Rhythmen die Wirkung von Medikamenten beeinflussen können und wie man sich dies zu Nutze machen kann, da auch das Auftreten von Krankheitssymptomen häufig einer circadianen Rhythmik unterliegt (Lemmer, 2011). Durch die unzähligen circadianen Rhythmen des Stoffwechsels ist auch die Wirkung von Medikamenten tageszeitabhängig (Korf & Stehle, 2005). Es könnten neue Behandlungsansätze für die Behandlung von sozialen Jet-Lags oder Krankheiten die Schichtarbeit, Desynchronisation oder depressive/ psychiatrische Verstimmungen betreffen, gefunden werden. Die Chronochemotherapie behandelt die Verabreichung von Krebsmedikamenten zu bestimmten Tageszeitpunkten, um eine möglichst optimale medikamentöse Wirkung mit den geringstmöglichen Nebenwirkungen zu erreichen (Kobayashi et al. 2002). Auch in diesem Forschungsgebiet könnten weiterführende Ergebnisse vor allem für betroffene Patienten von großem Nutzen sein.

8 Zusammenfassung

Entzündungsaltern beschreibt eine niedriggradige, chronische, systemische Entzündung im Altern, ohne offenkundige Infektionen und ist ein großer Risikofaktor für die Mortalität und Morbidität von alten Menschen. Im Zusammenhang mit Alternsprozessen gehen auch Veränderungen in der circadianen Rhythmik einher. Uhrengene und uhrenkontrollierte Gene spielen eine Rolle bei der DNA Reparatur und sind auch verantwortlich für den Alterungsprozess höherer Organismen. Mit zunehmendem Alter nimmt die Konzentration an Reparaturenzymen ab, die Konzentration an oxidativen DNA-Schäden im Alter dagegen ist erhöht. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, folgende Forschungsfragen zu beantworten: Gibt es Unterschiede, gibt es circadiane Rhythmen und gibt es Zusammenhänge in der Speichel-Konzentration von oxidativen DNA-/ RNA-Schäden, dem Reparaturenzym 8-Oxoguaninglycosylase 1 (OGG1), Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) und Cortisol zwischen älteren und jüngeren gesunden Frauen?

Dazu wurde 20 älteren ($68,60 \pm 5,68$ Jahre) und 20 jüngeren Frauen ($24,25 \pm 2,45$ Jahre) über einen Zeitraum von 24 Stunden ab 08:00 Uhr morgens im vierstündigen Abstand insgesamt sieben Speichelproben entnommen und mittels Immunoassay die Merkmale oxidative DNA-/RNA-Schäden, OGG1, TNF- α und Cortisol untersucht. Einmalig wurden die Konzentration des C-reaktiven Proteins (CRP), der Vitamin-D-Spiegels, die Körperzusammensetzung, Schlafparameter und lebensstilbezogene Parameter bestimmt. Während der Entnahme der Speichelproben wurde auch die Körperkerntemperatur (KKT) gemessen.

Jüngere Probandinnen hatten zu jeder Uhrzeit eine höhere Körperkerntemperatur als die älteren, um 08:00 Uhr und 16:00 Uhr war der Unterschied signifikant. Jüngere Probandinnen hatten zudem signifikant leicht höhere Cortisol-Konzentrationen um 12:00 Uhr, 16:00 Uhr und 20:00 Uhr sowie signifikant deutlich höhere OGG1-Konzentrationen zu jeder Tageszeit. Ältere Probandinnen hatten niedrigere oxidative DNA-/ RNA-Schäden an zwei von sieben Messzeitpunkten (08:00 Uhr und 16:00 Uhr) sowie signifikant höhere TNF- α -Konzentrationen an vier von sieben Messzeitpunkten (16:00 Uhr, 00:00 Uhr, 04:00 Uhr und 08:00 Uhr). Alle Merkmale zeigten eine signifikante 24-Stunden-Variation mit Ausnahme von OGG1 bei den älteren Probandinnen. Bei den jüngeren Probandinnen gibt es bei der Körperkerntemperatur und den oxidativen DNA-/RNA-Schäden eine circadiane Rhythmik, bei den älteren Probandinnen zusätzlich bei OGG1 sowie TNF- α .

Cortisol hatte in beiden Altersgruppen seine Akrophase um 07:00 Uhr, TNF- α , OGG1 und oxidative DNA-/RNA-Schäden jeweils um 03:00 Uhr. Eine höhere Cortisol-Konzentration (04:00 Uhr) korreliert bei den Jüngeren mit niedrigeren TNF- α -Konzentrationen zu späteren Messzeitpunkten (08:00 Uhr), eine niedrigere Cortisol-Konzentration am Tag (12:00 Uhr) mit einer höheren TNF- α -Konzentration am folgenden Morgen (08:00 Uhr). OGG1 korreliert bei beiden Altersgruppen nur schwach oder nicht signifikant mit den oxidativen DNA-/ RNA-Schäden. Bei den Jüngeren, aber nicht bei den Älteren, gibt es signifikante positive Korrelationen zwischen OGG1 und Cortisol sowie signifikante negative Korrelationen zwischen dem 24-Stunden-Mittelwert von OGG1 und TNF- α .

Cortisol und TNF- α könnten erhöhte Konzentrationen an oxidativen DNA-/ RNA-Schäden induzieren, wobei Cortisol gleichzeitig hemmend auf TNF- α wirkt. Cortisol könnte fördernd auf OGG1 wirken, OGG1 wiederum TNF- α hemmen. Die OGG1-Konzentration steigt wohlmöglich nicht als Antwort auf vermehrte oxidativen DNA-Schäden an, sondern wird endogen in einem circadianen Rhythmus reguliert.

9 Summary

Inflammatory aging describes low-grade, chronic, systemic inflammation in aging, without overt infection, and is a major risk factor for mortality and morbidity in the elderly. Associated with aging processes are also changes in circadian rhythms. Clock genes and clock-controlled genes play a role in DNA repair and are also responsible for the aging process of higher organisms. With age, the concentration of repair enzymes decreases, whereas the concentration of oxidative DNA damage increases. The aim of the present work was to answer the following research questions: Are there differences, are there circadian rhythms and are there correlations in salivary concentrations of oxidative DNA-/ RNA-damage, the repair enzyme 8-oxoguanine glycosylase 1 (OGG1), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and cortisol between older and younger healthy women?

For this purpose, a total of seven saliva samples were collected from 20 older (68.60 ± 5.68 years) and 20 younger women (24.25 ± 2.45 years) at four-hour intervals over a 24-hour period starting at 08:00 AM, and the characteristics of oxidative DNA-/RNA-damage, OGG1, TNF- α , and cortisol were examined by immunoassay. One-time C-reactive protein (CRP) concentration, vitamin D level, body composition, sleep parameters, and lifestyle-related parameters were determined. Core body temperature (CBT) was also measured during saliva sample collection.

Younger subjects had higher core body temperature than the older subjects at all times of the day; at 08:00 h and 16:00 h, the difference was significant. Younger subjects also had significantly slightly higher cortisol concentrations at 12:00 h, 16:00 h, and 20:00 h, and significantly higher OGG1 concentrations at each time of day. Older female subjects had lower oxidative DNA/RNA damage at two of seven measurement time points (08:00 h and 16:00 h) and significantly higher TNF- α concentrations at four of seven measurement time points (16:00 h, 00:00 h, 04:00 h, and 08:00 h). All traits showed significant 24-hour variation except for OGG1 in the older subjects. There is circadian rhythmicity in core body temperature and oxidative DNA/RNA damage in the younger subjects, and additionally in OGG1 and TNF- α in the older subjects.

Cortisol had its acrophase at 07:00 h in both age groups, TNF- α , OGG1, and oxidative DNA-/ RNA-damage at 03:00 h, respectively. A higher cortisol concentration (04:00 h) correlated with lower TNF- α concentrations at later measurement time points (08:00 h) in the younger subjects, and a lower cortisol concentration during the day (12:00 h) correlated with

a higher TNF- α concentration the following morning (08:00 h). OGG1 correlated only weakly or not significantly with oxidative DNA-/ RNA-damage in both age groups. There are significant positive correlations between OGG1 and cortisol in the younger but not in the older age groups and significant negative correlations between the 24-hour mean of OGG1 and TNF- α .

Cortisol and TNF- α could induce increased levels of oxidative DNA-/ RNA-damage, with cortisol having a concomitant inhibitory effect on TNF- α . Cortisol could have a promoting effect on OGG1, and OGG1 in turn could inhibit TNF- α . OGG1 levels probably do not increase in response to increased oxidative DNA damage but are endogenously regulated in a circadian rhythm.

10 Literaturverzeichnis

- Abo, T. & Kumagai, K., 1978. Studies of surface immunoglobulins on human B lymphocytes. III. Physiological variations of SIg+ cells in peripheral blood. *Clinical and Experimental Immunology*, 33(3), S. 441-452.
- Adam, E., 2006. Transactions among adolescent trait and state emotion and diurnal and momentary cortisol activity in naturalistic settings. *Psychoneuroendocrinology*, 31(5), S. 664-679.
- Adam, E. & Gunnar, M., 2001. Relationship functioning and home and work demands predict individual differences in diurnal cortisol patterns in women. *Psychoneuroendocrinology*, 26(2), S. 189-208.
- Adam, E., Hawkley, L. & Kudielka, B., 2006. Day-to-day dynamics of experience–cortisol associations in a population-based sample of older adults. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(45), S. 17058-17063.
- Adams, J. & Hewison, M., 2008. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nature Clinical Practice. Endocrinology & Metabolism*, 4(2), S. 80-90.
- Afacan, B., Öztürk, V., Bozkurt, E. & Köse, T., 2019. Gingival crevicular fluid and salivary HIF-1 α , VEGF, and TNF- α levels in periodontal health and disease. *Journal of Periodontology*, 90(7), S. 788-797.
- Ahn, R.-S., Lee, Y.-J., Choi, J.-Y. & Kwon, H.-B., 2007. Salivary Cortisol and DHEA Levels in the Korean Population: Age-Related Differences, Diurnal Rhythm, and Correlations with Serum Levels. *Yonsei Medical Journal*, 48(3), S. 379-388.
- Albu, E., Miller, B. & Choi, Y., 1994. Diagnostic value of C-reactive protein in acute appendicitis. *Diseases of the Colon and Rectum*, 37(1), S. 49-51.
- Aomatsu, M., Kato, T., Kasahara, E. & Kitagawa, S., 2013. Gender difference in tumor necrosis factor- α production in human neutrophils stimulated by lipopolysaccharide and interferon-gamma. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 441(1), S. 220-225.
- Arafa, K. & Emara, M., 2020. Insights About Circadian Clock and Molecular Pathogenesis in Gliomas. *Frontiers in Oncology*, 10(1), S. 1-16.

- Archer, S., Robilliard, D., Skene, D. & Smits, M., 2003. A length polymorphism in the circadian clock gene *per3* is linked to delayed sleep phase syndrome and extreme diurnal preference. *Sleep*, 26(4), S. 413-415.
- Arjona, A. & Sarkar, D., 2008. Are circadian rhythms the code of hypothalamic-immune communication? Insights from natural killer cells. *Neurochemical Research*, 33(4), S. 708-718.
- Aschbacher, K., O'Donovan, A., Wolkowitz, O. & Dhabhar, F., 2013. Good Stress, Bad Stress and Oxidative Stress: Insights from Anticipatory Cortisol Reactivity. *Psychoneuroendocrinology*, 38(9), S. 1698-1708.
- Aschoff, J., 1955a. Der Tagesgang der Körpertemperatur beim Menschen. *Klinische Wochenschrift*, 33(23), S. 545-551.
- Aschoff, J., 1955b. Zeitgeber der 24-Stunden-Periodik. *Acta Medica Scandinavica*, 152(307), S. 50-52.
- Aschoff, J., 1958. Die Extremitäten als Effektoren der physikalischen Temperaturregulation. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 108(19-20), S. 404-409.
- Aschoff, J., 1965. Circadian rhythms in man. *Science*, 148(3676), S. 1427-1432.
- Aschoff, J., 1983. Circadian control of body temperature. *Journal of Thermal Biology*, 8(1-2), S. 143-147.
- Aschoff, J., 1983. Circadian control of body temperature. *Journal of Thermal Biology*, 8(1-2), S. 143-147.
- Aschoff, J., Gerecke, U. & Wever, R., 1967. Desynchronization of human circadian rhythms. *The Japanese Journal of Physiology*, 17(4), S. 450-457.
- Baeke, F., Takiishi, T., Korf, H. & Gysemans, C., 2010. Vitamin D: modulator of the immune system. *Current Opinion in Pharmacology*, 10(4), S. 482-496.
- Bae, K., Jin, X., Maywood, E. & Hastings, M., 2001. Differential functions of *mPer1*, *mPer2*, and *mPer3* in the SCN circadian clock. *Neuron*, 30(2), S. 525-536.
- Bartek, J. & Lukas, J., 2003. Chk1 and Chk2 kinases in checkpoint control and cancer. *Cancer Cell*, 3(5), S. 421-429.

- Bassett, S., Lupis, S., Gianferante, D. & Rohleder, N., 2015. Sleep quality but not sleep quantity effects on cortisol responses to acute psychosocial stress. *Stress*, 18(6), S. 638-644.
- Ba, X., Bacsi, A. & Luo, J., 2014. 8-oxoguanine DNA glycosylase-1 augments proinflammatory gene expression by facilitating the recruitment of site-specific transcription factors. *Journal of Immunology*, 192(5), S. 2384-2394.
- Berry, J. L., Davies, M. & Mee, A. P., 2002. Vitamin D metabolism, rickets, and osteomalacia. *Seminars in Musculoskeletal Radiology*, 6(3), S. 173-182.
- Berson, D., Dunn, F. & Takao, M., 2002. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science*, 295(5557), S. 1070-1073.
- Bhakat, K., Mokkapati, S. & Boldogh, I., 2006. Acetylation of Human 8-Oxoguanine-DNA Glycosylase by p300 and its role in 8-Oxoguanine repair in vivo. *Molecular and Cellular Biology*, 26(5), S. 1654-1665.
- Blainey, P., van Oijen, A. & Banerjee, A., 2006. A base-excision DNA-repair protein finds intrahelical lesion bases by fast sliding in contact with DNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(15), S. 5752-5757.
- Blair, J., Adaway, J., Keevil, B. & Ross, R., 2017. Salivary cortisol and cortisone in the clinical setting. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 24(3), S. 161-168.
- Blasco, M., Funk, W., Villeponteau, B. & Greider, C., 1995. Functional characterization and developmental regulation of mouse telomerase RNA. *Science*, 269(5228), S. 1267-1270.
- Boffoli, D., Scacco, S., Vergari, R. & Solarino, G., 1994. Decline with age of the respiratory chain activity in human skeletal muscle. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1226(1), S. 73-82.
- Boiteux, S., Coste, F. & Castaing, B., 2017. Repair of 8-oxo-7,8-dihydroguanine in prokaryotic and eukaryotic cells: Properties and biological roles of the Fpg and OGG1 DNA N-glycosylases. *Free Radical Biology and Medicine*, 107(1), S. 179-201.
- Bollinger, T. & Schibler, U., 2014. Circadian rhythms - from genes to physiology and disease. *Swiss Medical Weekly*, 144(1), S. 1-11.
- Boras, E., Slevin, M., Alexander, M. & Aljohi, A., 2014. Monomeric C-reactive protein and notch-3 co-operatively increase angiogenesis through PI3K signalling pathway. *Cytokine*, 69(2), S. 165-179.

- Borbély, A., 1982. A two process model of sleep regulation. *Human Neurobiology*, 1(1), S. 195-204.
- Borbély, A. & Achermann, P., 1992. Concepts and models of sleep regulation: an overview. *Journal of Sleep Research*, 1(2), S. 63-79.
- Born, J. et al., 1995. Effects of age and gender on pituitary-adrenocortical responsiveness in humans. *European Journal of Endocrinology*, 132(6), S. 705-711.
- Borsche, L., Glauner, B. & von Mendel, J., 2021. COVID-19 mortality risk correlates inversely with vitamin D3 status, and a mortality rate close to zero could theoretically be achieved at 50 ng/ml 25(OH)D3: Results of a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 13(10), S. 1-20.
- Bosch, O. & Wetter, T., 2012. Stress und Depression. In: *Psychotherapie und Neurowissenschaften*. H. Böker & E. Seifritz, Hrsg. Bern: Huber, S. 352-387.
- Bouillon, R., 1990. Clinical use of vitamin D metabolite assays. In: *Calcium Regulating Hormones, Vitamin D Metabolites, and Cyclic AMP: Assays and Their Clinical Application*. H. Schmidt-Gayk, F. Armbruster & R. Bouillon, Hrsg. Berlin: Springer-Verlag, S. 24-47.
- Bower, J., Ganz, P., Aziz, N. & Fahey, J., 2002. Fatigue and proinflammatory cytokine activity in breast cancer survivors. *Psychosomatic Medicine*, 64(4), S. 604-611.
- Bower, J., Ganz, P., Dickerson, S. & Peterson, L., 2005. Diurnal cortisol rhythm and fatigue in breast cancer survivors. *Psychoneuroendocrinology*, 30(1), S. 92-100.
- Bradley, J., 2008. TNF-mediated inflammatory disease. *The Journal of Pathology*, 214(2), S. 149-160.
- Brown, S., Zimbrunn, G., Fleury-Olela, F. & Preitner, N., 2002. Rhythms of mammalian body temperature can sustain peripheral circadian clocks. *Current Biology*, 12(18), S. 1574-1583.
- Bruunsgaard, H., Skinhøj, S. & Pedersen, A., 2000. Ageing, tumour necrosis factor- α (TNF- α) and atherosclerosis. *Clinical & Experimental Immunology*, 121(2), S. 255-260.
- Buckingham, J., 2006. Glucocorticoids: exemplars of multi-tasking. *British Journal of Pharmacology*, 147(1), S. 258-268.
- Bunger, M., Wilsbacher, L., Moran, S. & Clendenin, C., 2000. Mop3 is an essential component of the master circadian pacemaker in mammals. *Cell*, 103(7), S. 1009-1017.

- Bünning, E., 1977. Einleitung. In: *Die physiologische Uhr: Circadiane Rhythmik und Biochronometrie*. Heidelberg: Springer Verlag, S. 1-6.
- Buysse, D., Reynolds, C., Monk, T. & Kupfer, D., 1989. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*, 28(2), S. 193-213.
- Cacciapaglia, F., Anelli, M., Rizzo, D. & Morelli, E., 2015. Influence of TNF- α inhibition on oxidative stress of rheumatoid arthritis patients. *Reumatismo*, 67(3), S. 97-102.
- Cain, D. & Cidlowski, J., 2017. Immune regulation by glucocorticoids. *Nature Reviews Immunology*, 17(4), S. 233-247.
- Calabró, P., Willerson, J. & Yeh, E., 2003. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation*, 108(16), S. 1930-1932.
- Carswell, E. A., Old, L., Kassel, R. & Green, S., 1975. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 72(9), S. 3666-3670.
- Carter, J., Barr, G., Levin, A. & Byers, V., 1975. Standardization of tissue culture conditions for spontaneous thymidine-2-¹⁴C incorporation by unstimulated normal human peripheral lymphocytes: circadian rhythm of DNA synthesis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 56(3), S. 191-205.
- Castro, M., Elias, P., Martinelli, C. & Antonini S.R., 2000. Salivary cortisol as a tool for physiological studies and diagnostic strategies. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 33(10), S. 1171-1175.
- Cavadini, G., Petrzilka, S., Kohler, S. & Jud, C., 2007. TNF- α suppresses the expression of clock genes by interfering with E-box-mediated transcription. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(31), S. 12843-12848.
- Ceccato, F., Barbot, M. & Zilio, M., 2013. Performance of salivary cortisol in the diagnosis of Cushing's syndrome, adrenal incidentaloma, and adrenal insufficiency. *European Journal of Endocrinology*, 169(1), S. 31-36.
- Cerami, A., Ikeda, Y., Le Trang, N. & Hotez, P., 1985. Weight loss associated with an endotoxin-induced mediator from peritoneal macrophages: The role of cachectin (tumor necrosis factor). *Immunology Letters*, 11(3-4), S. 173-177.

- Charoenngam, N. & Holick, M., 2020. Immunologic effects of vitamin D on human health and disease. *Nutrients*, 12(7), S. 1-28.
- Cheeseman, K. & Slater, T., 1993. An introduction to free radical biochemistry. *British Medical Bulletin*, 49(3), S. 481-493.
- Chen, J., Lin, Y. & Hsiao, S., 2010. Obesity and high blood pressure of 12-hour night shift female clean-room workers. *Chronobiology International*, 27(2), S. 334-344.
- Chen, L., Kang, X. & Sun, J., 2010. Application of nanofiber-packed SPE for determination of salivary-free cortisol using fluorescence precolumn derivatization and HPLC detection. *Journal of Separation Science*, 33(15), S. 2369-2375.
- Chen, X., Xun, K., Chen, L. & Wang, Y., 2009. TNF- α , a potent lipid metabolism regulator. *Cell Biochemistry & Function*, 27(7), S. 407-416.
- Chou, K.-M. & Cheng, Y.-C., 2002. An exonucleolytic activity of human apurinic/apyrimidinic endonuclease on 3' mispaired DNA. *Nature*, 415(6872), S. 655-659.
- Clauss, M., Sunderkötter, C., Sveinbjörnsson, B. & Hippenstiel, S., 2001. A permissive role for tumor necrosis factor in vascular endothelial growth factor-induced vascular permeability. *Blood*, 97(5), S. 1321-1329.
- Cohen, S., Kamarack, T. & Mermelstein, R., 1983. A global measure of perceived stress. *Journal of Health and Social Behavior*, 24(4), S. 385-396.
- Cohen, S., Schwartz, J., Epel, E. & Kirschbaum, C., 2006. Socioeconomic status, race, and diurnal cortisol decline in the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. *Psychosomatic Medicine*, 68(1), S. 41-50.
- Colavitti, R. & Finkel, T., 2005. Reactive oxygen species as mediators of cellular senescence. *International Union of Biochemistry and Molecular Biology Life*, 57(4-5), S. 277-281.
- Colley, C., Fleck, A., Goode, A. & Myers, M., 1983. Early time course of the acute phase response in man. *Journal of Clinical Pathology*, 36(2), S. 203-207.
- Corbalán-Tutau, M. D. et al., 2011. Differences in daily rhythms of wrist temperature between obese and normal-weight women: associations with metabolic syndrome features. *Chronobiology International*, 28(5), S. 425-433.

- Corominas-Roso, M., Armario, A. & Palomar, G., 2017. IL-6 and TNF- α in unmedicated adults with ADHD: Relationship to cortisol awakening response. *Psychoneuroendocrinology*, 79(1), S. 67-73.
- Croft, M., Duan, W., Choi, H. & Eun, S.-Y., 2012. TNF superfamily in inflammatory disease: translating basic insights. *Trends in Immunology*, 33(3), S. 144-152.
- Cuninkova, L. & Brown, S., 2008. Peripheral circadian oscillators: interesting mechanisms and powerful tools. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1129(1), S. 358-370.
- Czeisler, C., Dumont, M., Duffy, J. & Steinberg, J., 1992. Association of sleep-wake habits in older people with changes in output of circadian pacemaker. *The Lancet*, 340(8825), S. 933-936.
- Daneshkhan, A., Agrawal, V., Eshein, A. & Subramanian, H., 2020. Evidence for possible association of vitamin D status with cytokine storm and unregulated inflammation in COVID-19 patients. *Aging Clinical and Experimental Research*, 32(10), S. 2141-2158.
- Dantzer, R., 2001. Cytokine-induced sickness behavior: where do we stand?. *Brain, Behaviour and Immunity*, 15(1), S. 7-24.
- Darzy, K. & Shalet, S., 2005. Absence of adrenocorticotropin (ACTH) neurosecretory dysfunction but increased cortisol concentrations and production rates in ACTH-replete adult cancer survivors after cranial irradiation for nonpituitary brain tumors. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90(9), S. 5217-5225.
- David, S., O'Shea, V. & Kundu, S., 2007. Base-excision repair of oxidative DNA damage. *Nature*, 447(7147), S. 941-950.
- Dawes, C., 1974. Rhythms in salivary flow rate and composition. *International Journal of Chronobiology*, 2(3), S. 253-279.
- Dawes, C., 1987. Physiological factors affecting salivary flow rate, oral sugar clearance, and the sensation of dry mouth in man. *Journal of Dental Research*, 66(1), S. 648-653.
- de Assis, L., Kinker, G. & Moraes, M., 2018. Expression of the circadian clock gene *bmal1* positively correlates with antitumor immunity and patient survival in metastatic melanoma. *Frontiers in Oncology*, 8(185), S. 1-16.
- de Kloet, E., 2003. Hormones, brain and stress. *Endocrine Regulations*, 37(2), S. 51-68.

de Kloet, E., Vreugdenhil, E., Oitzl, M. & Joels, M., 1998. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocrine Reviews*, 19(3), S. 269-301.

de Mairan, J.-J., 1729. Observation botanique. In: *Histoire de l'Académie royale des sciences avec les mémoires de mathématique et de physique tirés des registres de cette Académie*. Paris: Jean Boudot, S. 35.

de Weerth, C. & Buitelaar, J., 2005. Cortisol awakening response in pregnant women. *Psychoneuroendocrinology*, 30(9), S. 902-907.

Debono, M., Ghobadi, C., Huatan, H. & Campbell, M., 2009. Modified-release hydrocortisone to provide circadian cortisol profiles. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 94(5), S. 1548-1554.

Debono, M., Harrison, R. & Whitaker, M., 2016. Salivary cortisone reflects cortisol exposure under physiological conditions and after hydrocortisone. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 101(4), S. 1469-1477.

DeGroot, L. & Jameson, J., 2005. *Endocrinology. 5th Edition*. L. DeGroot & J. Jameson, Hrsg. Philadelphia: Elsevier Saunders. S. 2495

DeLuca, H., 2004. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 80(6), S. 1689-1696.

DeLuca, H., 2014. History of the discovery of vitamin D and its active metabolites. *Bonekey Reports*, 3(479), S. 1-8.

Delves, S. & Roitt, I., 2000. The immune system. First of two parts. *The New England Journal of Medicine*, 343(1), S. 37-49.

Deuschl, G. & Reichmann, H., 2006. *Gerontoneurologie*. G. Deuschl & H. Reichmann, Hrsg. Stuttgart: Thieme Verlag. S. 137

Devaraj, S., Du Clos, T. & Jialal, I., 2005. Binding and internalization of C-reactive protein by fc-γ receptors on human aortic endothelial cells mediates biological effects. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 25(7), S. 1359-1363.

Devaraj, S., Venugopal, S. & Jialal, I., 2006. Native pentameric C-reactive protein displays more potent pro-atherogenic activities in human aortic endothelial cells than modified C-reactive protein. *Atherosclerosis*, 184(1), S. 48-52.

- Dezor, M., Dorszewska, J., Florczak, J. & Kempisty, B., 2011. Expression of 8-oxoguanine DNA glycosylase 1 (OGG1) and the level of p53 and TNF- α proteins in peripheral lymphocytes of patients with Alzheimer's disease. *Folia Neuropathologica*, 49(2), S. 123-131.
- Dianov, G. & Hübscher, U., 2013. Mammalian base excision repair: the forgotten archangel. *Nucleic Acids Research*, 41(6), S. 3483-3490.
- Doane, L. & Adam, E., 2010. Loneliness and cortisol: momentary, day-to-day, and trait associations. *Psychoneuroendocrinology*, 35(3), S. 430-441.
- Duffy, J. & Czeisler, C., 2009. Effect of light on human circadian physiology. *Sleep Medicine Clinics*, 4(2), S. 165-177.
- Duffy, J., Dijk, D., Klerman, E. & Czeisler, C., 1998. Later endogenous circadian temperature nadir relative to an earlier wake time in older people. *American Journal of Physiology*, 275(5), S. 1478-1487.
- Duffy, J., Zitting, K. & Chinoy, E., 2015. Aging and circadian rhythms. *Sleep Medicine Clinics*, 10(4), S. 423-434.
- Duguay, D. & Cermakian, N., 2009. The crosstalk between physiology and circadian clock proteins. *Chronobiology International*, 26(8), S. 1479-1513.
- Du, J. et al., 2009. Dynamic regulation of mitochondrial function by glucocorticoids. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(9), S. 3543-3548.
- Dunlap, J., Loros, J. & DeCoursey, P., 2004. *Chronobiology: Biological Timekeeping*. J. Dunlap, J. Loros & P. DeCoursey, Hrsg. Sunderland, USA: Sinauer Associates, Inc.
- Duracková, Z., 2010. Some current insights into oxidative stress. *Physiological Research*, 59(4), S. 459-469.
- Edwards, B., Waterhouse, J., Reilly, T. & Atkinson, G., 2002. A comparison of the suitabilities of rectal, gut, and insulated axilla temperatures for measurement of the circadian rhythm of core temperature in field studies. *Chronobiology International*, 19(3), S. 579-597.
- El-Ansary, A., Cannell, J., Bjørklund, G. & Bhat, R., 2018. In the search for reliable biomarkers for the early diagnosis of autism spectrum disorder: the role of vitamin D. *Metabolic Brain Disease*, 33(3), S. 917-931.

- Engvall, E. & Perlmann, P., 1971. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Quantitative assay of immunoglobulin G. *Immunochemistry*, 8(9), S. 871-874.
- Fang, F., 2004. Antimicrobial reactive oxygen and nitrogen species: concepts and controversies. *Nature Reviews Microbiology*, 2(10), S. 820-832.
- Fanjul-Moles, M. & Lopez-Riquelme, G., 2016. Relationship between oxidative stress, circadian rhythms, an AMD. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 1(1), S. 1-18.
- Fedirko, V., Bostick, R., Long, Q. & Flanders, W., 2010. Effects of supplemental vitamin D and calcium on oxidative DNA damage marker in normal colorectal mucosa: a randomized clinical trial. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 19(1), S. 280-291.
- Fehsel, K., Plewe, D. & Kolb-Bachofen, V., 1997. Nitric oxide-induced expression of C-reactive protein in islet cells as a very early marker for islet stress in the rat pancreas. *Nitric Oxide*, 1(3), S. 254-262.
- Ferrucci, L., Crosi, A., Lauretani, F. & Bandinelli, S., 2005. The origins of age-related proinflammatory state. *Blood*, 105(6), S. 2294-2299.
- Finkel, T. & Holbrook, N., 2000. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*, 408(1), S. 239-247.
- Fleissner, G., 2001. Rhythmizität, zirkadiane Rhythmik und Schlaf. In: *Neurowissenschaft* R. Dudel, J. Menzel & R. Schmidt, Hrsg. Berlin/ Heidelberg: Springer Verlag, S. 527-542.
- Flint, M., Baum, A., Chambers, W. & Jenkins, F., 2007. Induction of DNA damage, alteration of DNA repair and transcriptional activation by stress hormones. *Psychoneuroendocrinology*, 32(5), S. 470-479.
- Flint, M., Baum, A., Chambers, W. & Jenkins, F., 2007. Induction of DNA damage, alteration of DNA repair and transcriptional activation by stress hormones. *Psychoneuroendocrinology*, 32(5), S. 470-479.
- Francheschi, C., Bonafé, M. & Valensin, S., 2000. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 908(1), S. 244-254.
- Francheschi, C. & Campisi, J., 2014. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 69(1), S. 4-9.

- Friedman, S., Mulhausen, S. & Cleveland, M., 2019. Healthy aging: american geriatrics society white paper executive summary. *Journal of the American Geriatrics Society*, 67(1), S. 17-20.
- Fukuoka, Y., Burioka, N. & Takata, M., 2005. Glucocorticoid administration increases *hPer1* mRNA levels in human peripheral blood mononuclear cells in vitro or in vivo. *Journal of Biological Rhythms*, 20(6), S. 550-553.
- Gabay, C. & Kushner, I., 1999. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *The New England Journal of Medicine*, 340(6), S. 448-454.
- Gandhi, G. & Kaur, G., 2012. Assessment of DNA damage in obese individuals. *Research Journal of Biology*, 2(2), S. 37-44.
- Giovannucci, E., Liu, Y., Hollis, B. & Rimm, E., 2008. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Archives of internal medicine*, 168(11), S. 1174-1180.
- Gold, R. & Hanemann, O., 2006. Entzündliche Erkrankungen des Nervensystems. In: *Gerontoneurologie*. H. Deuschl, Hrsg. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, S. 116-122.
- Gotthardt, U., Schweiger, U., Fahrenberg, J. & Lauer, C., 1995. Cortisol, ACTH, and cardiovascular response to a cognitive challenge paradigm in aging and depression. *American Journal of Physiology*, 268(4), S. 865-873.
- Granger, D., Hibel, L., Fortunato, C. & Kapelewski, C., 2009. Medication effects on salivary cortisol: Tactics and strategy to minimize impact in behavioral and developmental science. *Psychoneuroendocrinology*, 34(10), S. 1437-1448.
- Greaves, M. & West, H., 1963. Cortisol and cortisone in saliva of pregnancy. *Journal of Endocrinology*, 26(1), S. 189-195.
- Greiwe, J., Cheng, B. & Rubin, D., 2001. Resistance exercise decreases skeletal muscle tumor necrosis factor alpha in frail elderly humans. *The Federation of American Societies For Experimental Biology Journal*, 15(2), S. 475-482.
- Griefahn, B., Künemund, C. & Bröde, P., 2001. Zur Validität der deutschen Übersetzung des Morningness-Eveningness-Questionnaires von Horne und Östberg. *Somnologie*, 5(2), S. 71-80.

- Griefahn, B. & Robens, S., 2010. The normalization of the cortisol awakening response and of the cortisol shift profile across consecutive night shifts - An experimental study. *Psychoneuroendocrinology*, 35(10), S. 1501-1509.
- Gubin, D., Gubin, G., Waterhouse, J. & Weinert, D., 2006. The circadian body temperature rhythm in the elderly: effect of single daily melatonin dosing. *Chronobiology International*, 23(3), S. 639-658.
- Guillaumond, F., Dardente, H., Giguère, V. & Cermakian, N., 2005. Differential control of *bmal1* circadian transcription by REV-ERB and ROR nuclear receptors. *Journal of Biological Rhythms*, 20(5), S. 391-403.
- Guillemant, J., Cabrol, S. & Allemandou, A., 1995. Vitamin D-dependent seasonal variation of PTH in growing male adolescents. *Bone*, 17(6), S. 513-516.
- Gunnar, M. & Vazquez, D., 2001. Low cortisol and a flattening of expected daytime rhythm: potential indices of risk in human development. *Development and Psychopathology*, 13(3), S. 515-538.
- Gutierrez-Monreal, M. A., Duran, R., Moreno-Cuevas, J. & Scott, S.-E., 2014. A Role for 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3 in the expression of circadian genes. *Journal of Biological Rhythms*, 29(5), S. 384-388.
- Hage, F. & Szalai, A., 2007. C-reactive protein gene polymorphisms, C-reactive protein blood levels, and cardiovascular disease risk. *Journal of the American College of Cardiology*, 50(12), S. 1115-1122.
- Hales, J., 1985. Skin arteriovenous anastomoses, their control and role in thermoregulation. In: *Cardiovascular Shunts: Phylogenetic, Ontogenetic, and Clinical Aspects (Alfred Benzon Symposium Series)*. Munksgaard, Hrsg. Kopenhagen, Dänemark: Raven Press, S. 433-451.
- Halliwell, B., 1998. Can oxidative DNA damage be used as a biomarker of cancer risk in humans? Problems, resolutions and preliminary results from nutritional supplementation studies. *Free Radical Research*, 29(6), S. 469-486.
- Han, K., Hong, K.-H. & Park, J.-H., 2004. C-reactive protein promotes monocyte chemoattractant protein-1-mediated chemotaxis through upregulating CC chemokine receptor 2 expression in human monocytes. *Circulation*, 109(21), S. 2566-2571.

Hardin, P., Hall, J. & Rosbash, M., 1990. Feedback of the drosophila period gene product on circadian cycling of its messenger RNA levels. *Nature*, 343(6258), S. 536-540.

Harman, D., 1956. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *Journal of Gerontology*, 11(3), S. 298-300.

Harman, D., 1956. Aging: A theory based on free radical and radiation chemistry. *The Journals of Gerontology*, 11(3), S. 298-300.

Hashiguchi, K., Stuart, J., de Souza-Pinto, N. & Bohr, V., 2004. The C-terminal α -O helix of human Ogg1 is essential for 8-oxoguanine DNA glycosylase activity: the mitochondrial β -Ogg1 lacks this domain and does not have glycosylase activity. *Nucleic Acids Research*, 32(18), S. 5596-5608.

Hasselberg, M. J., McMahon, J. & Parker, K., 2011. The validity, reliability, and utility of the iButton for measurement of body temperature circadian rhythms in sleep/wake research. *Sleep Medicine*, 14(1), S. 5-11.

Hastings, M., O'Neill, J. & Maywood, E., 2007. Circadian clocks: regulators of endocrine and metabolic rhythms. *The Journal of Endocrinology*, 195(2), S. 187-198.

Hastings, M., Reddy, A., Garabette, M. & King, V., 2003. Expression of clock gene products in the suprachiasmatic nucleus in relation to circadian behaviour. *Novartis Found Symposium*, 253(1), S. 203-217.

Hauser, T., Frei, K., Zinkernagel, R. & Leist, T., 1990. Role of tumor necrosis factor in listeria resistance of nude mice. *Medical Microbiology and Immunology*, 179(2), S. 95-104.

Heaney, J., Phillips, A. & Carroll, D., 2010. Ageing, depression, anxiety, social support and the diurnal rhythm and awakening response of salivary cortisol. *International Journal of Psychophysiology*, 78(3), S. 201-208.

Hedge, M., Izumi, T. & Mitra, S., 2012. Oxidized base damage and single-strand break repair in mammalian genomes: role of disordered regions and posttranslational modifications in early enzymes. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 110(1), S. 123-153.

Hehlhans, T. & Pfeffer, K., 2005. The intriguing biology of the tumour necrosis factor/tumour necrosis factor receptor superfamily: players, rules and the games. *Immunology*, 115(1), S. 1-20.

- Heller, C., 2005. Temperature, Thermoregulation, and Sleep. *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 1(4), S. 292-304.
- Hermann, C., von Aulock, S., Dehus, O. & Keller, M., 2006. Endogenous cortisol determines the circadian rhythm of lipopolysaccharide- but not lipoteichoic acid-inducible cytokine release. *European Journal of Immunology*, 36(2), S. 371-379.
- Heuertz, R., Schneider, G., Potempa, L. & Webster, R., 2005. Native and modified C-reactive protein bind different receptors on human neutrophils. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 37(2), S. 320-335.
- Hewison, M., 2012. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 38(1), S. 125-139.
- He, Y.-T., Xing, S.-S., Gao, L. & Wang, J., 2014. Ginkgo biloba attenuates oxidative DNA damage of human umbilical vein endothelial cells induced by intermittent high glucose. *Pharmazie*, 69(3), S. 203-207.
- Hiramatsu, R., 1981. Direct assay of cortisol in human saliva by solid phase radioimmunoassay and its clinical applications. *Clinica Chimica Acta*, 117(2), S. 239-249.
- Hirata, H., Yoshiura, S. & Ohtsuka, T., 2002. Glucose down-regulates *per1* and *per2* mRNA levels and induces circadian gene expression in cultured rat-1 fibroblasts. *The Journal of Biological Chemistry*, 277(46), S. 44244-44251.
- Hoddes, E., Dement, W. & Zarcone, V., 1972. The development and use of the Stanford sleepiness scale (SSS). *Psychophysiology*, 9(1), S. 150.
- Hofmann, M. & Swaab, D., 2006. Living by the clock: The circadian pacemaker in older people. *Ageing Research Reviews*, 5(1), S. 33-51.
- Holmes Jr., D. R., Aguirre, F., Aplin, R. & Lennon, R., 2010. Circadian rhythms in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, 3(4), S. 382-389.
- Homo-Delarche, F. & Dardenne, M., 1993. The neuroendocrine-immune axis. *Springer Seminars in Immunopathology*, 14(1), S. 221-238.
- Hooper, V. D. & Andrews, J., 2006. Accuracy of noninvasive core temperature measurement in acutely ill adults: the state of the science. *Biological Research for Nursing*, 8(1), S. 24-34.

- Horne, J. A. & Östberg, O., 1976. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *International Journal of Chronobiology*, 4(2), S. 97-110.
- Hsu, G., Ober, M., Carell, T. & Beese, L., 2004. Error-prone replication of oxidatively damaged DNA by a high-fidelity DNA polymerase. *Nature*, 431(7005), S. 217-221.
- Huffman, J., Sundheim, O. & Tainer, J., 2005. DNA base damage recognition and removal: new twists and grooves. *Mutation Research*, 577(1-2), S. 55-76.
- Hughes, M., Deharo, L., Pulivarthy, S. & Gu, J., 2007. High-resolution time course analysis of gene expression from pituitary. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 72(1), S. 381-386.
- Hwang, J.-W., Sundar, I., Yao, H. & Sellix, M., 2014. Circadian clock function is disrupted by environmental tobacco/cigarette smoke, leading to lung inflammation and injury via a SIRT1-BMAL1 pathway. *The Federation of American Societies For Experimental Biology Journal*, 28(1), S. 176-194.
- Hyppönen, E., Läärä, E., Reunanen, A. & Järvelin, M. R., 2001. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *The Lancet*, 358(9292), S. 1500-1503.
- Inatsu, A., Kinoshita, M. & Nakashima, H., 2009. Novel mechanism of C-reactive protein for enhancing mouse liver innate immunity. *Hepatology*, 49(6), S. 2044-2054.
- Inoue, T., Hayashi, M. & Takayanagi, K., 2003. Oxidative DNA damage is induced by chronic cigarette smoking, but repaired by abstention. *Journal of Health Science*, 49(3), S. 217-220.
- Irwin, M., Olmstead, R. & Carroll, J., 2016. Sleep disturbance, sleep duration, and inflammation: a systematic review and meta-analysis of cohort studies and experimental sleep deprivation. *Biological Psychiatry*, 80(1), S. 40-52.
- Izumi, T., Wiederhold, L., Roy, G. & Roy, R., 2003. Mammalian DNA base excision repair proteins: Their interactions and role in repair of oxidative DNA damage. *Toxicology*, 193(1-2), S. 43-65.
- Jablonska-Trypuc, A., Wolejko, E., Wydro, U. & Butarewicz, A., 2017. The impact of pesticides on oxidative stress level in human organism and their activity as an endocrine disruptor. *Journal of Environmental Science and Health, Part B: Pesticides, Food Contaminants, and Agricultural Wastes*, 52(7), S. 483-494.

- Jabs, W., Theissing, E., Nitschke, M. & Bechtel, J., 2003. Local generation of C-reactive protein in diseased coronary artery venous bypass grafts and normal vascular tissue. *Circulation*, 108(12), S. 1428-1431.
- Jacobs, A. & Schär, P., 2012. DNA glycosylases: in DNA repair and beyond. *Chromosoma*, 121(1), S. 1-20.
- Janský, L., 1995. Humoral thermogenesis and its role in maintaining energy balance. *Physiological Reviews*, 75(2), S. 237-259.
- Jeffries, W., 1991. Cortisol and immunity. *Medical Hypotheses*, 34(3), S. 198-208.
- Jenab, M., Bueno-de-Mesquita, H. B., Ferrari, S. & Norat, T., 2010. Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in european populations:a nested case-control study. *British Medical Journal*, 340(1), S. 1-10.
- Jewett, M., Kronauer, R. & Czeisler, C., 1991. Light-induced suppression of endogenous circadian amplitude in humans. *Nature*, 350(6313), S. 59-62.
- Jin, K., 2010. Modern Biological Theories of Aging. *Aging and Disease*, 1(2), S. 72-74.
- Jin, X., Shearman, L., Weaver, D. & Zylka, M., 1999. A molecular mechanism regulating rhythmic output from the suprachiasmatic circadian clock. *Cell*, 96(1), S. 57-68.
- Johar, H., Emeny, R. & Bidlingmaier, M., 2016. Sex-related differences in the association of salivary cortisol levels and type 2 diabetes. Findings from the cross-sectional population based KORA-age study. *Psychoneuroendocrinology*, 69(1), S. 133-141.
- Johns, M., 1991. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*, 14(6), S. 540-545.
- Johnson, F., Sinclair, D. & Guarente, L., 1999. Molecular Biology of Aging. *Cell*, 96(2), S. 291-302.
- Johnson, K. L. & Renn, C., 2006. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in critical illness. *American Association of Critical Care Nurses. Clinical Issues*, 17(1), S. 39-49.
- Jones, K., Redmond, J., Fulford, A. & Jarjou, L., 2017. Diurnal rhythms of vitamin D binding protein and total and free vitamin D metabolites. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 172(1), S. 130-135.

- Jones, R., Owen, L., Adaway, J. & Keevil, B., 2012. Simultaneous analysis of cortisol and cortisone in saliva using XLC–MS/MS for fully automated online solid phase extraction. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 881-882(1), S. 42-48.
- Jorde, R., Sneve, M., Figenschau, Y. & Svartberg, J., 2008. Effects of vitamin D supplementation on symptoms of depression in overweight and obese subjects: randomized double blind trial. *Journal of Internal Medicine*, 264(6), S. 599-609.
- Jørgensen, A., Brödbæk, K., Fink-Jensen, A. & Knorr, U., 2013. Increased systemic oxidatively generated DNA and RNA damage in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 209(3), S. 417-423.
- Jørgensen, A., Brödbæk, K., Weimann, A. & Semba, R., 2011. Association between Urinary Excretion of Cortisol and Markers of Oxidatively Damaged DNA and RNA in Humans. *Public Library of Science One*, 6(6), S. 1-6.
- Kalleinen, N., Polo-Kantola, S. & Irjala, K., 2008. 24-Hour serum levels of growth hormone, prolactin, and cortisol in pre- and postmenopausal women: the effect of combined estrogen and progestin treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 93(5), S. 1655-1661.
- Kanabrocki, E., Murray, D., Hermida, R. & Scott, G., 2002. Circadian variation in oxidative stress markers in healthy and type 2 diabetic men. *Chronobiology International*, 19(2), S. 423-439.
- Kang, T.-H., Reardon, J., Kemp, M. & Sancar, A., 2009. Circadian oscillation of nucleotide excision repair in mammalian brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(8), S. 2864-2867.
- Kanvah, S., Joseph, J., Schuster, G. & Barnett, R., 2010. Oxidation of DNA: damage to nucleobases. *Accounts of Chemical Research*, 43(2), S. 280-287.
- Katafuchi, A. & Nohmi, T., 2010. DNA polymerases involved in the incorporation of oxidized nucleotides into DNA: their efficiency and template base preference. *Mutation Research*, 703(1), S. 24-31.
- Kenny, W. & Munce, T., 2003. Invited review: aging and human temperature regulation. *Journal of Applied Physiology*, 95(6), S. 2598-2603.

- Khreiss, T., Jozsef, L., Potempa, L. & Filep, J., 2004. Opposing effects of C-reactive protein isoforms on shear-induced neutrophil-platelet adhesion and neutrophil aggregation in whole blood. *Circulation*, 110(17), S. 2713-2720.
- Kim, Y.-J.-. & Wilson III, D., 2012. Overview of base excision repair biochemistry. *Current Molecular Pharmacology*, 5(1), S. 3-13.
- Kirschbaum, C. & Hellhammer, D., 1989. Salivary cortisol in psychobiological research: an overview. *Neuropsychobiology*, 22(3), S. 150-169.
- Kirschbaum, C. & Hellhammer, D., 1994. Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: recent developments and applications. *Psychoneuroendocrinology*, 19(4), S. 313-333.
- Kleine, B. & Rossmanith, W., 2018. *Hormone und Hormonsystem - Lehrbuch der Endokrinologie. 4. Ausgabe*. Lenzkirch/ Ettlingen: Springer Spektrum.
- Klein, E. M., Brähler, E., Dreier, M. & Reinecke, L., 2016. The German version of the perceived stress scale – psychometric characteristics in a representative german community sample. *BioMed Central Psychiatry*, 16(159), S. 1-10.
- Klein, L., Whetzel, C. & Bennett, J., 2014. Caffeine administration does not alter salivary α -amylase activity in young male daily caffeine consumers. *Biomedical Central Research Notes*, 7(1), S. 1-6.
- Kloss, B., Price, J., Saez, L. & Blau, J., 1998. The drosophila clock gene double-time encodes a protein closely related to human casein kinase I ϵ . *Cell*, 94(1), S. 97-107.
- Knight, J., 1999. *Free Radicals, Antioxidants, Aging, and Disease. 1st Edition*. Washington, D.C.: American Association for Clinical Chemistry Press.
- Kobayashi, M., Wood, S. & Hrushesky, W., 2002. Circadian chemotherapy for gynecological and genitourinary cancers. *Chronobiology International*, 19(1), S. 237-251.
- Ko, C. H. & Takahashi, J., 2006. Molecular components of the mammalian circadian clock. *Human Molecular Genetics*, 15(2), S. 271-277.
- Koltai, E., Zhao, Z. & Lacza, Z., 2011. Combined exercise and insulin-like growth factor-1 supplementation induces neurogenesis in old rats, but do not attenuate age-associated DNA damage. *Rejuvenation Research*, 14(6), S. 585-596.

- Kondratov, R., 2007. A role of the circadian system and circadian proteins in aging. *Ageing Research Reviews*, 6(1), S. 12-27.
- Kondratov, R., Kondratova, A., Gorbacheva, V. & Vykhovanets, O., 2006. Early aging and age-related pathologies in mice deficient in BMAL1, the core component of the circadian clock. *Genes & Development*, 20(14), S. 1868-1873.
- Konopka, R. & Benzer, S., 1971. Clock mutants of drosophila melanogaster. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 68(9), S. 2112-2116.
- Koolman, J. & Röhm, K.-H., 2009. Signalsysteme. In: *Taschenatlas Biochemie des Menschen*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, S. 421.
- Korf, H.-W. & Stehle, J., 2005. Das circadiane System der Säugetiere - integraler Bestandteil des neuroendokrinen Systems. In: *Endokrinologie II (Abhandlungen der Sächsischen Akademie der Wissenschaften zu Leipzig, Mathematisch-Naturwissenschaftliche Klasse)*. E. Peschke, Hrsg. Leipzig: Verlag der Sächsischen Akademie der Wissenschaft, S. 9-32.
- Kossintseva, I., Wong, S. & Johnstone, E., 2006. Proinflammatory cytokines inhibit human placental 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity through Ca²⁺ and cAMP pathways. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 290(2), S. 282-288.
- Kostadinova, R., Nawrocki, A. & Frey, F., 2005. Tumor necrosis factor alpha and phorbol 12-myristate-13-acetate down-regulate human 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 through p50/p50 NF-kappaB homodimers and Egr-1. *The Federation of American Societies For Experimental Biology Journal*, 19(6), S. 650-652.
- Kräuchi, K., 2002. How is the circadian rhythm of core body temperature regulated? *Clinical Autonomic Research*, 12(3), S. 147-149.
- Kräuchi, K., 2007. The thermophysiological cascade leading to sleep initiation in relation to phase of entrainment. *Sleep Medicine Reviews*, 11(6), S. 439-451.
- Kräuchi, K., Cajochen, J., Pache, M. & Flammer, J., 2006. Thermoregulatory effects of melatonin in relation to sleepiness. *Chronobiology International*, 23(1-2), S. 475-484.
- Kräuchi, K., Cajochen, C., Werth, E. & Wirz-Justice, A., 2000. Functional link between distal vasodilation and sleep-onset latency? *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 278(3), S. 741-748.

- Kräuchi, K. & de Boer, T., 2011. Body temperature, Sleep, and Hibernation. In: *Principles and Practice of Sleep Medicine* Elsevier Inc, Hrsg. St.Louis, Missouri: Saunders, S. 323-334.
- Kräuchi, K. & Wirz-Justice, A., 1994. Circadian rhythm of heat production, heart rate, and skin and core temperature under unmasking conditions in men. *The American Journal of Physiology*, 3(2), S. 19-29.
- Kubota, Y., Nash, R., Klungland, A. & Lindahl, T., 1996. Reconstitution of DNA base excision-repair with purified human proteins: interaction between DNA polymerase beta and the XRCC1 protein. *The European Molecular Biology Organization Journal*, 15(23), S. 6662-6670.
- Kudielka, B. & Kirschbaum, C., 2003. Awakening cortisol responses are influenced by health status and awakening time but not by menstrual cycle phase. *Psychoneuroendocrinology*, 28(1), S. 35-47.
- Kushner, I., 1990. C-reactive protein and the acute phase response. *Hospital Practice (Office ed.)*, 25(3), S. 21-28.
- Kushner, I., 2001. C-reactive protein elevation can be caused by conditions other than inflammation and may reflect biologic aging. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 68(6), S. 535-537.
- Lagorio, S., Tagesson, C., Forastiere, F. & Iavarone, I., 1994. Exposure to benzene and urinary concentrations of 8-hydroxydeoxyguanosine, a biological marker of oxidative damage to DNA. *Occupational and Environmental Medicine*, 51(11), S. 739-743.
- Lange, T., Dimitrov, S. & Born, J., 2010. Effects of sleep and circadian rhythm on the human immune system. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1193(1), S. 48-59.
- Lan, N., Luo, G., Yang, X. & Cheng, Y., 2014. 25-Hydroxyvitamin D3-deficiency enhances oxidative stress and corticosteroid resistance in severe asthma exacerbation. *Public Library of Science One*, 9(11), S. 1-10.
- Lappe, J., Travers-Gustafson, D., Davies, K. & Recker, R., 2007. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 85(6), S. 1586-1591.
- Larsen, P., 1993. Aging and resistance to oxidative damage in *Caenorhabditis elegans*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 90(19), S. 8905-8909.

- Lavery, D. J., Lopez-Molina, L. & Margueron, R., 1999. Circadian Expression of the steroid 15 α -hydroxylase (Cyp2a4) and coumarin 7-hydroxylase (Cyp2a5) genes in mouse liver is regulated by the PAR leucine zipper transcription factor DBP. *Molecular and Cellular Biology*, 19(10), S. 6488-6499.
- Lederbogen, F., Kühner, C., Kirschbaum, C. & Meisinger, C., 2010. Salivary cortisol in a middle-aged community sample: results from 990 men and women of the KORA-F3 Augsburg study. *European Journal of Endocrinology*, 163(3), S. 443-451.
- Lemire, J., Archer, D., Beck, L. & Spiegelberg, H., 1995. Immunosuppressive actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3: preferential inhibition of Th1 functions. *Journal of Nutrition*, 125(6), S. 1704-1708.
- Lemmer, B., 2011. *Chronopharmakologie: Biologische Rhythmen und Arzneimittelwirkung*. B. Lemmer, Hrsg. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft. SS. 17-21.
- Lewis, J., Bagley, C. & Elder, P., 2005. Plasma free cortisol fraction reflects levels of functioning corticosteroid-binding globulin. *Clinica Chimica Acta*, 359(1-2), S. 189-194.
- Lim, C., Byrne, C. & Lee, J., 2008. Human thermoregulation and measurement of body temperature in exercise and clinical settings. *Annals of the Academy of Medicine of Singapore*, 37(4), S. 347-353.
- Lindahl, T., 1974. An N-glycosidase from escherichia coli that releases free uracil from DNA containing deaminated cytosine residues. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 71(9), S. 3649-3653.
- Lindahl, T., 1993. Instability and decay of the primary structure of DNA. *Nature*, 362(6422), S. 709-715.
- Li, T., Shao, W., Li, S. & Zheng, L., 2019. H. pylori infection induced BMAL1 expression and rhythm disorder aggravate gastric inflammation. *EBioMedicine*, 39(1), S. 301-314.
- Liu, C. & Weppert, S., 2000. GABA synchronizes clock cells within the suprachiasmatic circadian clock. *Neuron*, 25(1), S. 123-128.
- Liu, Z., Ren, Z. & Zhang, J., 2018. Role of ROS and nutritional antioxidants in human diseases. *Frontiers in Physiology*, 1(9), S. 1-14.

Loeb, L. A. & Monnat Jr., R., 2008. DNA polymerases and human disease. *Nature Reviews Genetics*, 9(8), S. 594-604.

Loft, S., Vistisen, K., Ewertz, M. & Poulsen, H., 1992. Oxidative DNA damage estimated by 8-hydroxydeoxyguanosine excretion in humans: influence of smoking, gender and body mass index. *Carcinogenesis*, 13(12), S. 2241-2247.

Longo-Mbenza, B., Muaka, M., Masamba, W. & Kini, L., 2014. Retinopathy in non diabetics, diabetic retinopathy and oxidative stress: a new phenotype in Central Africa? *International Journal of Ophthalmology*, 7(2), S. 293-301.

Lovallo, W., Farag, N. & Vincent, A., 2006. Cortisol responses to mental stress, exercise, and meals following caffeine intake in men and women. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 83(3), S. 441-447.

Lowe, K., Maiyar, A. & Norman, A., 1992. Vitamin D-mediated gene expression. *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*, 2(1), S. 65-109.

Luong, K. & Nguyen, L., 2012. The role of vitamin D in asthma. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 25(2), S. 137-143.

Lupien, S. et al., 1994. Basal cortisol levels and cognitive deficits in human aging. *Journal of Neuroscience*, 14(5), S. 2893-2903.

Lupien, S., Lecours, A., Schwartz, G. & Sharma, S., 1996. Longitudinal study of basal cortisol levels in healthy elderly subjects: evidence for subgroups. *Neurobiology of Aging*, 17(1), S. 95-105.

Mabley, J., Pacher, P., Deb, A. & Wallace, R., 2005. Potential role for 8-oxoguanine DNA glycosylase in regulating inflammation. *Federation of American Societies For Experimental Biology Journal*, 19(2), S. 290-292.

Mabley, J., Pacher, P., Deb, A. & Wallace, R., 2005. Potential role for 8-oxoguanine DNA glycosylase in regulating inflammation. *The Federation of American Societies For Experimental Biology Journal*, 19(2), S. 290-292.

Manfredini, R., Gallerani, M., la Cecilia, O. & Boari, B., 2002. Circadian pattern in occurrence of renal colic in an emergency department: analysis of patients' notes. *British Medical Journal*, 324(7340), S. 767.

- Mangelsdorf, D., Thummel, C., Beato, M. & Herrlich, P., 1995. The nuclear receptor superfamily: the second decade. *Cell*, 83(6), S. 835-839.
- Manolov, D., Röcker, C., Hombach, V. & Nienhaus, G., 2004. Ultrasensitive confocal fluorescence microscopy of C-reactive protein interacting with Fc- γ -RIIa. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 24(12), S. 2372-2377.
- Manzella, N., Bracci, M., Strafella, E. & Staffolani, S., 2015. Circadian Modulation of 8-Oxoguanine DNA Damage Repair. *Scientific Reports*, 5(1), S. 1-12.
- Marcheva, B., Ramsey, K., Affinati, A. & Bass, J., 2009. Clock genes and metabolic disease. *Journal of Applied Physiology*, 107(5), S. 1638-1646.
- Marhaug, G. & Dowton, S., 1994. Serum amyloid A: an acute phase apolipoprotein and precursor of AA amyloid. *Baillière's Clinical Rheumatology*, 8(3), S. 553-573.
- Martinez-Nicolas, A., Ortiz-Tudela, E., Rol, M. & Madrid, J., 2013. Uncovering different masking factors on wrist skin temperature rhythm in free-living subjects. *Public Library of Science One*, 8(4), S. 1-10.
- Masood, T., Kushwaha, R., Singh, R. & Cornelissen, G., 2015. Circadian rhythm of serum 25-(OH) vitamin D, calcium and phosphorus levels in the treatment and management of type-2 diabetic patients. *Drug Discoveries & Therapeutics*, 9(1), S. 70-74.
- Matsumoto, Y., Kim, K., Hurwitz, J. & Gary, R., 1999. Reconstitution of proliferating cell nuclear antigen-dependent repair of apurinic/apyrimidinic sites with purified human proteins. *Journal of Biological Chemistry*, 274(47), S. 33703-33708.
- Mecocci, P., MacGarvey, U., Kaufman, A. & Koontz, D., 1993. Oxidative damage to mitochondrial DNA shows marked age-dependent increases in human brain. *Annals of Neurology*, 34(4), S. 609-616.
- Mengatto, C., Mussano, F., Honda, Y. & Colwell, C., 2011. Circadian rhythm and cartilage extracellular matrix genes in osseointegration: a genome-wide screening of implant failure by vitamin D deficiency. *Public Library of Science One*, 6(1), S. 1-13.
- Merlino, L. A., Curtis, J., Mikuls, T. & Cerhan, J., 2004. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa women's health study. *Arthritis & Rheumatology*, 50(1), S. 72-77.

- Meyer-Bernstein, E., Jetton, A. & Matsumoto, S., 1999. Effects of suprachiasmatic transplants on circadian rhythms of neuroendocrine function in golden hamsters. *Endocrinology*, 140(1), S. 207-218.
- Mistry, S. & Herbert, K., 2003. Modulation of hOGG1 DNA repair enzyme in human cultured cells in response to pro-oxidant and antioxidant challenge. *Free Radical Biology and Medicine*, 35(4), S. 397-405.
- Monk, T., Buysse, D., Reynolds, C. & Kupfer, D., 1995. Circadian temperature rhythms of older people. *Experimental Gerontology*, 30(5), S. 455-474.
- Moore, R. Y., Speh, J. & Leak, R., 2002. Suprachiasmatic nucleus organization. *Cell and Tissue Research*, 309(1), S. 89-98.
- Morley, J. J. & Kushner, I., 1982. Serum C-reactive protein levels in disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 389(1), S. 406-418.
- Morreall, J., Limpose, K. & Sheppard, C., 2015. Inactivation of a common OGG1 variant by TNF- α in mammalian cells. *DNA Repair (Amst)*, 26(1), S. 15-22.
- Mukaida, N., Gussella, G., Kasahara, T. & Ko, Y., 1992. Molecular analysis of the inhibition of interleukin-8 production by dexamethasone in a human fibrosarcoma cell line. *Immunology*, 75(4), S. 674-679.
- Müller, M., Westenhöfer, J. & Bosy-Westphal, A., 2007. Ernährungsmedizinische Untersuchungen. In: *Ernährungsmedizinische Praxis: Methoden - Prävention - Behandlung*. M. Müller, Hrsg. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, S. 28.
- Müller, W., Frings, S. & Möhrle, F., 2019. Biologische rhythmien und innere Uhren. In: *Tier- und Humanphysiologie: Eine Einführung*. W. Müller, S. Frings & F. Möhrle, Hrsg. Berlin: Springer Verlag, S. 781-809.
- Munck, A. & Náray-Fejes-Tóth, A., 1992. The ups and downs of glucocorticoid physiology. Permissive and suppressive effects revisited. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 90(1), S. 1-4.
- Munger, K. L., Levin, L., Hollis, B. & Howard, N., 2006. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *Journal of the American Medical Association*, 296(23), S. 2832-2838.

Munger, K. L., Zhang, S., O'Reilly, E. & Hernán, M., 2004. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology*, 62(1), S. 60-65.

Murphy, K. & Weaver, C., 2018. Einführung in die Immunologie und die angeborene Immunität. In: *Janeway Immunologie. 9. Auflage*. SpringerSpektrum, Hrsg. Berlin: Springer Verlag, S. 3-161.

Murphy, P., Myers, B. & Badia, P., 1996. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs alter body temperature and suppress melatonin in humans. *Physiology & Behavior*, 59(1), S. 133-139.

Mutoh, T., Shibata, S., Korf, H.-W. & Okamura, H., 2003. Melatonin modulates the light-induced sympathoexcitation and vagal suppression with participation of the suprachiasmatic nucleus in mice. *The Journal of Physiology*, 547(1), S. 317-332.

Myśliwska, J., Bryl, E., Foerster, J. & Myśliwska, A., 1999. The upregulation of TNF- α production is not a generalised phenomenon in the elderly between their sixth and seventh decades of life. *Mechanisms of Ageing and Development*, 107(1), S. 1-14.

Nakajima, Y., Ikeda, M., Kimura, T. & Honma, S., 2004. Bidirectional role of orphan nuclear receptor ROR α in clock gene transcriptions demonstrated by a novel reporter assay system. *Federation of European Biochemical Societies Letters*, 565(1-3), S. 122-126.

Nakamura, W., Honma, S., Shirakawa, T. & Honma, K., 2002. Clock mutation lengthens the circadian period without damping rhythms in individual SCN neurons. *Nature Neuroscience*, 5(5), S. 399-400.

Nalla, A., Thomsen, G., Knudsen, G. & Frokjaer, V., 2015. The effect of storage conditions on salivary cortisol concentrations using an enzyme immunoassay. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 75(1), S. 92-95.

Nanus, D., Filer, A., Hughes, B. & Fisher, B., 2015. TNF- α regulates cortisol metabolism in vivo in patients with inflammatory arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 74(2), S. 646-649.

Navazesh, M., 1993. Methods for collecting saliva. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 694(1), S. 72-77.

Navazesh, M. & Christensen, C., 1982. A comparison of whole mouth resting and stimulated salivary measurement procedures. *Journal of Dental Research*, 61(10), S. 1158-1162.

- Neeley, W. & Essigmann, J., 2006. Mechanisms of formation, genotoxicity, and mutation of guanine oxidation products. *Chemical Research in Toxicology*, 19(4), S. 491-505.
- Nirwan, M., Halder, K., Saha, M. & Pathak, A., 2020. Improvement in resilience and stress-related blood markers following ten months yoga practice in Antarctica. *Journal of Complementary and Integrative Medicine*, 18(1), S. 201-207.
- O'Brien, S., Larcom, L. & Baxley, E., 1993. Correlates of plasma cortisol and DNA repair in human peripheral lymphocytes: suppression of repair in women taking estrogen. *Hormone Research in Paediatrics*, 39(5-6), S. 241-246.
- Ohno, M., Miura, T., Furuichi, M. & Tominaga, Y., 2006. A genome-wide distribution of 8-oxoguanine correlates with the preferred regions for recombination and single nucleotide polymorphism in the human genome. *Genome Research*, 16(5), S. 567-575.
- Okamura, H., Yamaguchi, S. & Yagita, K., 2002. Molecular machinery of the circadian clock in mammals. *Cell and Tissue Research*, 309(1), S. 47-56.
- Okun, M., Luther, J., Wisniewski, S. & Wisner, K., 2013. Disturbed sleep and inflammatory cytokines in depressed and nondepressed pregnant women: an exploratory analysis of pregnancy outcomes. *Psychosomatic Medicine*, 75(7), S. 670-681.
- Olbrich, D. & Dittmar, M., 2012. The cortisol awakening response is related with PERIOD1 clock gene expression in older women. *Experimental Gerontology*, 47(7), S. 527-533.
- Papantoniou, K., Devore, E., Massa, J. & Strohmaier, S., 2018. Rotating night shift work and colorectal cancer risk in the nurses' health studies. *International Journal of Cancer*, 143(11), S. 2709-2717.
- Pape, H.-C., 2014. Wachheit und Schlaf: Rhythmen des Gehirns im Muster des Elektroenzephalogramms. In: *Physiologie*. H. Pape, A. Kurtz & S. Silbernagel, Hrsg. Stuttgart: Thieme, S. 850-865.
- Pariante, C., Thomas, S. & Lovestone, S., 2004. Do antidepressants regulate how cortisol affects the brain?. *Psychoneuroendocrinology*, 29(4), S. 423-447.
- Parker, J., Hashmi, O., Dutton, D. & Mavrodaris, A., 2010. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *Maturitas*, 65(3), S. 225-236.

- Park, Y., Han, M., Blackburn, R. & Lee, Y., 1998. Overexpression of HSP25 reduces the level of TNF α -induced oxidative DNA damage biomarker, 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine, in L929 cells. *Journal of Cellular Physiology*, 174(1), S. 27-34.
- Partch, C., Green, C. & Takahashi, J., 2014. Molecular architecture of the mammalian circadian clock. *Trends in Cell Biology*, 24(2), S. 90-99.
- Paz-Elizur, T., Elinger, D., Leitner-Dagan, Y. & Blumenstein, S., 2007. Development of an enzymatic DNA repair assay for molecular epidemiology studies: distribution of OGG activity in healthy individuals. *DNA Repair*, 6(1), S. 45-60.
- Peacock, M., 1993. Osteomalacia and rickets. In: *Metabolic Bone and Stone Disease*. B. Nordin, A. Need & H. Morris, Hrsg. Edinburgh: Churchill Livingstone, S. 83-108.
- Pearson Murphy, B., 2002. Glucocorticoids, overview. In: *Encyclopaedia of Stress*. G. Fink, Hrsg. San Diego, USA: Elsevier Academic Press, S. 244-260.
- Peschon, J., Slack, J., Reddy, S. & Stocking, K., 1998. An essential role for ectodomain shedding in mammalian development. *Science*, 282(5392), S. 1281-1284.
- Petrovsky, N., McNair, S. & Harrison, L., 1998. Diurnal rhythms of pro-inflammatory cytokines: regulation by plasma cortisol and therapeutic implications. *Cytokine*, 10(4), S. 307-312.
- Pfeffer, K., Matsuyama, T., Kündig, T. & Wakeham, A., 1993. Mice deficient for the 55 kd tumor necrosis factor receptor are resistant to endotoxic shock, yet succumb to L. monocytogenes infection. *Cell*, 73(3), S. 457-467.
- Philips, A., Gallagher, S., Carroll, D. & Drayson, M., 2008. Preliminary evidence that morning vaccination is associated with an enhanced antibody response in men. *Psychophysiology*, 45(4), S. 663-666.
- Piber, D., Olmstead, R., Cho, J. & Witarama, T., 2019. Inflammaging: age and systemic, cellular, and nuclear inflammatory biology in older adults. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 74(11), S. 1716-1724.
- Picca, A., Mankowski, R., Kamenov, G. & Anton, S., 2019. Advanced age is associated with iron dyshomeostasis and mitochondrial DNA damage in human skeletal muscle. *Cells*, 8(12), S. 1525-1538.

- Pierce, J., Shen, Q., Cintron, S. & Hiebert, J., 2020. Post-COVID-19-Syndrome. *Nursing Research*, 71(2), S. 164-174.
- Pincus, G., 1943. Circadian rhythm in the excretion of urinary ketosteroids by young men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 3(1), S. 195-199.
- Popa, C., Netea, M., van Riel, S. & van der Meer, J., 2007. The role of TNF- α in chronic inflammatory conditions, intermediary metabolism, and cardiovascular risk. *Journal of Lipid Research*, 48(4), S. 751-762.
- Preitner, N., Damiola, F. & Lopez-Molina, L., 2002. The orphan nuclear receptor REV-ERB- α controls circadian transcription within the positive limb of the mammalian circadian oscillator. *Cell*, 110(2), S. 251-260.
- Pruessner, J., Hellhammer, D. & Kirschbaum, C., 1999. Burnout, perceived stress, and cortisol responses to awakening. *Psychosomatic Medicine*, 61(2), S. 197-204.
- Pruessner, J., Wolf, O., Hellhammer, D. & Buske-Kirschbaum, A., 1997. Free cortisol levels after awakening: a reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity. *Life Sciences*, 61(26), S. 2539-2549.
- Pruessner, M., Hellhammer, D., Pruessner, J. & Lupien, S., 2003. Self-reported depressive symptoms and stress levels in healthy young men: Associations with the cortisol response to awakening. *Psychosomatic Medicine*, 65(1), S. 92-99.
- Purnell, J., Brandon, D. & Isabelle, L., 2004. Association of 24-hour cortisol production rates, cortisol-binding globulin, and plasma-free cortisol levels with body composition, leptin levels, and aging in adult men and women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(1), S. 281-287.
- Pursell, Z. F., McDonald, J., Mathews, C. & Kunkel, T., 2008. Trace amounts of 8-oxo-dGTP in mitochondrial dNTP pools reduce DNA polymerase γ replication fidelity. *Nucleic Acids Research*, 36(7), S. 2174-2181.
- Radak, Z., Bori, Z., Koltai, E. & Fatouros, I., 2011. Age-dependent changes in 8-oxoguanine-DNA-glycosylase activity is modulated by adaptive responses to physical exercise in human skeletal muscle. *Free Radical Biology and Medicine*, 51(2), S. 417-423.

- Radicella, J., Dherin, C. & Desmaze, C., 1997. Cloning and characterization of hOGG1, a human homolog of the OGG1 gene of *Saccharomyces cerevisiae*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94(15), S. 8010-8015.
- Rajakumar, K., 2003. Vitamin D, cod-liver oil, sunlight, and rickets: a historical perspective. *Pediatrics*, 112(2), S. 132-135.
- Rall, L., Roubenoff, R., Meydani, S. & Han, S., 2000. Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) as a marker of oxidative stress in rheumatoid arthritis and aging: effect of progressive resistance training. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 11(11-12), S. 581-584.
- Ray, A., LaForge, K. & Seghal, P., 1990. On the mechanism for efficient repression of the interleukin-6 promoter by glucocorticoids: enhancer, TATA box, and RNA start site (Inr motif) occlusion. *Molecular and Cellular Biology*, 10(11), S. 5736-5746.
- Ray, S. D., Huang, B.-W. & Tsuji, Y., 2012. Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling. *Cellular Signaling*, 24(5), S. 981-990.
- Razali, N. & Wah, Y., 2011. Power comparisons of Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors and Anderson-Darling tests. *Journal of Statistical Modeling and Analytics*, 2(1), S. 21-33.
- Refinetti, R., Lissen, G. & Halberg, F., 2007. Procedures for numerical analysis of circadian rhythms. *Biological Rhythm Research*, 38(4), S. 275-325.
- Refinetti, R. & Menaker, M., 1992. The circadian rhythm of body temperature. *Physiological Behaviour*, 51(3), S. 613-637.
- Reiter, R., Tan, D. & Galano, A., 2014. Melatonin: exceeding expectations. *Physiology (Bethesda)*, 29(5), S. 325-333.
- Rejnmark, L., Lauridsen, A. & Vestergaard, P., 2002. Diurnal rhythm of plasma 1,25-dihydroxyvitamin D and vitamin D-binding protein in postmenopausal women: relationship to plasma parathyroid hormone and calcium and phosphate metabolism. *European Journal of Endocrinology*, 146(1), S. 635-642.
- Reppert, S. & Weaver, D., 2001. Molecular analysis of mammalian circadian rhythms. *Annual Review of Physiology*, 63(1), S. 647-676.

- Reppert, S. & Weaver, D., 2002. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature*, 418(6901), S. 935-941.
- Reuter, S., Gupta, S., Chaturvedi, M. & Aggarwal, B., 2010. Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked? *Free Radical Biology and Medicine*, 49(11), S. 1603-1616.
- Rigas, B., Torosis, J., McDougall, C. & Vener, K., 1990. The circadian rhythm of biliary colic. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 12(4), S. 409-414.
- Riis, B., Risom, L., Loft, S. & Poulsen, H., 2002. Increased rOGG1 expression in regenerating rat liver tissue without a corresponding increase in incision activity. *DNA Repair*, 1(5), S. 419-424.
- Rizzoli, R., Boonen, S., Brandi, M.-L. & Bruyère, O., 2013. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Current Medical Research and Opinion*, 29(4), S. 305-313.
- Roach, D., Bean, A., Demangel, C. & France, M., 2002. TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection. *Journal of Immunology*, 168(9), S. 4620-4627.
- Robertson, A., Klungland, A., Rognes, T. & Leiros, I., 2009. DNA repair in mammalian cells: Base excision repair: the long and short of it. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 66(6), S. 981-993.
- Roenneberg, T., 2012. What is chronotype? *Sleep and Biological Rhythms*, 10(2), S. 75-76.
- Rosenkranz, J. & Pfeil, W., 2007. *Anatomie und Physiologie - Kompendium für medizinische Fachberufe*. Auerbach: Verlag Wissenschaftliche Scripten.
- Ross, A., Manson, J., Abrams, S. & Aloia, J., 2011. The 2011 dietary reference intakes for calcium and vitamin D: what dietetics practitioners need to know. *Journal of the American Dietetic Association*, 111(4), S. 524-527.
- Ross, A., Manson, J., Abrams, S. & Aloia, J., 2011. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(1), S. 53-58.

Rusak, B. & Zucker, I., 1979. Neural regulation of circadian rhythms. *Physiological Reviews*, 59(3), S. 449-526.

Salamanca-Fernandez, E., Rodriguez-Barranco, M. & Guevara, M., 2018. Night-shift work and breast and prostate cancer risk: updating the evidence from epidemiological studies. *Anales del Sistema Sanitario De Navarra*, 41(2), S. 211-226.

Sancar, A., Lindsey-Boltz, L. & Kang, T.-H., 2010. Circadian clock control of the cellular response to DNA damage. *Federation of European Biochemical Societies Letters*, 584(12), S. 2618-2625.

Satinoff, E., 1998. Patterns of circadian body temperature rhythms in aged rats. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 25(2), S. 135-140.

Scheiermann, C., Gibbs, J., Ince, L. & Loudon, A., 2018. Clocking in to immunity. *Nature Reviews Immunology*, 18(7), S. 423-437.

Scheinman, R., Cogswell, P., Lofquist, A. & Baldwin Jr., A., 1995. Role of transcriptional activation of I kappa B α in mediation of immunosuppression by glucocorticoids. *Science*, 270(5234), S. 283-286.

Schibler, U. & Sassone-Corsi, P., 2002. A web of circadian pacemakers. *Cell*, 111(7), S. 919-922.

Schmidt-Gayk, H., 2005. 25-Hydroxy-Vitamin D [25(OH)D, Calcidiol]. In: *Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik*. L. Thomas, Hrsg.. Frankfurt/ Main: TH-Books-Verlags-Gesellschaft, S. 365-367.

Schreiber, A., Parsons, J., McDermott, S. & Cooper, R., 1975. Effect of corticosteroids on the human monocyte IgG and complement receptors. *Journal of Clinical Investigation*, 56(5), S. 1189-1197.

Schulz, P., Kirschbaum, C., Pruessner, J. & Hellhammer, D., 1998. Increased free cortisol secretion after awakening in chronically stressed individuals due to work overload. *Stress Medicine*, 14(2), S. 91-97.

Sehl, M. & Yates, F., 2001. Kinetics of human aging: I. Rates of senescence between ages 30 and 70 years in healthy people. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 56(5), S. 198-208.

- Seidel, C., Schulz, A. & Sauer, M., 1996. Nucleobase-specific quenching of fluorescent dyes. 1. nucleobase one-electron redox potentials and their correlation with static and dynamic quenching efficiencies. *The Journal of Physical Chemistry*, 100(13), S. 5541-5553.
- Seifermann, M., Ulges, A., Bopp, T. & Melcea, S., 2017. Role of the DNA repair glycosylase OGG1 in the activation of murine splenocytes. *DNA Repair*, 58(1), S. 13-20.
- Sergiev, P., Dontsova, O. & Berezkin, G., 2015. Theories of aging: an ever-evolving field. *Acta Naturae*, 7(1), S. 9-18.
- Shearman, L., Sriram, S. & Weaver, D., 2000. Interacting molecular loops in the mammalian circadian clock. *Science*, 288(5468), S. 1013-1019.
- Shibutani, S., Takeshita, M. & Grollman, A., 1991. Insertion of specific bases during DNA synthesis past the oxidation-damaged base 8-oxodG. *Nature*, 349(6308), S. 431-434.
- Shirvani, A., Persons, K. & Holick, M., 2020. Evaluation of effectiveness of ultraviolet emitting lamps on the cutaneous production of vitamin D3: relationship of the lamps vitamin D3 producing potential to the production of 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine and nitric oxide. *Anticancer Research*, 40(1), S. 565-572.
- Sierakowski, S. & Cutolo, M., 2011. Morning symptoms in rheumatoid arthritis: a defining characteristic and marker of active disease. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 125(1), S. 1-5.
- Sies, H., 1991. Oxidative stress: from basic research to clinical application. *The American Journal of Medicine*, 91(3), S. 31-38.
- Sies, H., 1993. Strategies of antioxidant defense. *European Journal of Biochemistry*, 215(2), S. 213-219.
- Simm, A., Müller, B., Nass, N. & Hofmann, B., 2015. Protein glycation - Between tissue aging and protection. *Experimental Gerontology*, 68(1), S. 71-75.
- Sladek, M., Doane, L. & Breitenstein, R., 2020. Daily rumination about stress, sleep, and diurnal cortisol activity. *Cognition and Emotion*, 34(2), S. 188-200.
- Smith, C., Davis, T., Anderson, D. & Solam, L., 1990. A receptor for tumor necrosis factor defines an unusual family of cellular and viral proteins. *Science*, 248(4958), S. 1019-1023.

- Smith, C., Farrah, T. & Goodwin, R., 1994. The TNF receptor superfamily of cellular and viral proteins: activation, costimulation, and death. *Cell*, 76(6), S. 959-962.
- Sofer, Y., Osher, E., Limor, R. & Shefer, G., 2016. Gender determines serum free cortisol: higher levels in men. *Endocrine Practice*, 22(12), S. 1415-1421.
- Spinas, G. & Fischli, S., 2011. Nebenniere - Anatomische Grundlagen. In: *Endokrinologie und Stoffwechsel kompakt*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, S. 56-57.
- Sproston, N. & Ashworth, J., 2018. Role of C-reactive Protein at Sites of inflammation and infection. *Frontiers in Immunology*, 754(1-11), S. 9.
- Starkie, R., Ostrowski, S. & Jauffred, S., 2003. Exercise and IL-6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF- α production in humans. *The Federation of American Societies For Experimental Biology Journal*, 17(8), S. 884-886.
- Stephens, A., Owen, N., Kunz-Ebrecht, S. & Brydon, L., 2004. Loneliness and neuroendocrine, cardiovascular, and inflammatory stress responses in middle-aged men and women. *Psychoneuroendocrinology*, 29(5), S. 593-611.
- Stivers, J., 2004. Site-specific DNA damage recognition by enzyme-induced base flipping. *Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology*, 77(1), S. 37-65.
- Strehler, B. L., 1977. II - Definitions, Criteria, Categories, and Origins of Age Changes. In: *Times, Cells, and Aging*. B. Strehler, Hrsg. Los Angeles, USA: Academic Press, S. 5-30.
- Sulli, G., Lam, M. & Panda, S., 2019. Interplay between circadian clock and cancer: new frontiers for cancer treatment. *Trends in Cancer*, 5(8), S. 475-494.
- Sutherland, E., 2005. Nocturnal asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 116(6), S. 1179-1186.
- Szalai, A., van Ginkel, F., Dalrymple, S. & Murray, R., 1998. Testosterone and IL-6 requirements for human C-reactive protein gene expression in transgenic mice. *Journal of Immunology*, 160(11), S. 5294-5299.
- Taillard, J., Philip, P., Chastang, J.-F. & Bioulac, B., 2004. Validation of Horne and Ostberg morningness-eveningness questionnaire in a middle-aged population of french workers. *Journal of Biological Rhythms*, 19(1), S. 76-86.

- Takahashi, J. S., Hong, H.-K. & Ko, C., 2008. The genetics of mammalian circadian order and disorder: implications for physiology and disease. *Nature Reviews Genetics*, 9(10), S. 764-775.
- Tang, P., Hung, M. & Klostergaard, J., 1996. Human pro-tumor necrosis factor is a homotrimer. *Biochemistry*, 35(25), S. 8216-8225.
- Tavadia, H., Fleming, K., Hume, S. & Simpson, H., 1975. Circadian rhythmicity of human plasma cortisol and PHA-induced lymphocyte transformation. *Clinical and Experimental Immunology*, 22(1), S. 190-193.
- Tegtmeyer, F., Otte, J. & Horn, C., 1990. Determination of C-reactive protein (CRP) in capillary blood - A comparison with the CPR level in venous serum. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 138(8), S. 443-445.
- Terman, A. & Brunk, U., 2004. Myocyte aging and mitochondrial turnover. *Experimental Gerontology*, 39(5), S. 701-705.
- Thomas, L., 2005. Oxidativer Stress. In: *Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik*. L. Thomas, Hrsg. Frankfurt/ Main: TH-Books-Verlags-Gesellschaft, S. 1000-1005.
- Tillett, W. & Francis, T., 1930. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *Journal of Experimental Medicine*, 52(4), S. 561-571.
- Töbelmann, D. & Dittmar, M., 2021. Diurnal relationship between core clock gene BMAL1, antioxidant SOD1 and oxidative RNA/DNA damage in young and older healthy women. *Experimental Gerontology*, 151(5369), S. 1-8.
- Toh, K., Jones, C., He, Y. & Eide, E., 2001. An *hPer2* phosphorylation site mutation in familial advanced sleep phase syndrome. *Science*, 291(5506), S. 1040-1043.
- Tomkinson, A., Vijayakumar, S. & Pascal, J., 2006. DNA ligases: structure, reaction mechanism, and function. *Chemical Reviews*, 106(2), S. 687-699.
- Tóthová, L., Celecová, V. & Celec, P., 2013. Salivary markers of oxidative stress and their relation to periodontal and dental status in children. *Disease Markers*, 34(1), S. 9-15.

Touati, E., Michel, V. & Thiberge, J.-M., 2006. Deficiency in OGG1 protects against inflammation and mutagenic effects associated with *H. pylori* infection in mouse. *Helicobacter*, 11(5), S. 494-505.

Trachootham, D., Alexandre, J. & Huang, P., 2009. Targeting cancer cells by ROS-mediated mechanisms: a radical therapeutic approach? *Nature Reviews Drug Discovery*, 8(7), S. 579-591.

Tudek, B., 2007. Base excision repair modulation as a risk factor for human cancers. *Molecular Aspects of Medicine*, 28(3-4), S. 258-275.

Turin, T. C., Kita, Y. & Rumana, N., 2009. Morning surge in circadian periodicity of ischaemic stroke is independent of conventional risk factor status: findings from the Takashima Stroke Registry 1990-2003. *European Journal of Neurology*, 16(7), S. 843-851.

Turrens, J., 2003. Mitochondrial formation of reactive oxygen species. *The Journal of Physiology*, 552(2), S. 335-344.

Ueda, H., Chen, W. & Adachi, A., 2002. A transcription factor response element for gene expression during circadian night. *Nature*, 418(6897), S. 534-539.

Usman, M., Woloshynowych, M., Britto, J. & Bilkevic, I., 2021. Obesity, oxidative DNA damage and vitamin D as predictors of genomic instability in children and adolescents. *International Journal of Obesity*, 45(9), S. 2095-2107.

Valavanidis, A., Vlachogianni, T. & Fiotakis, C., 2009. 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine (8-OHdG): A critical biomarker of oxidative stress and carcinogenesis. *Journal of Environmental Science and Health, Part C: Environmental Carcinogenesis & Ecotoxicology Reviews*, 27(2), S. 120-139.

van Cauter, E., Leproult, R. & Kupfer, D., 1996. Effects of gender and age on the levels and circadian rhythmicity of plasma cortisol. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 81(7), S. 2468-2473.

van Cauter, E., Plat, L., Leproult, R. & Copinschi, G., 1998. Alterations of circadian rhythmicity and sleep in aging: endocrine consequences. *Hormone Research in Paediatrics*, 49(3-4), S. 147-152.

van Remmen, H., Hamilton, M. & Richardson, A., 2003. Oxidative damage to DNA and aging. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 31(3), S. 149-153.

- van Someren, E. J., 2000. More than a marker: interaction between the circadian regulation of temperature and sleep, age-related changes, and treatment possibilities. *Chronobiology International*, 17(3), S. 313-354.
- van Someren, E., Raymann, R. & Scherder, E., 2002. Circadian and age-related modulation of thermoreception and temperature regulation: mechanisms and functional implications. *Ageing Research Reviews*, 1(4), S. 721-778.
- Vanfleteren, J. & De Vreese, A., 1996. Rate of aerobic metabolism and superoxide production rate potential in the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Journal of Experimental Zoology*, 274(2), S. 93-100.
- Veglia, F., Cighetti, G., De Franceschi, M. & Zingaro, L., 2006. Age- and gender-related oxidative status determined in healthy subjects by means of OXY-SCORE, a potential new comprehensive index. *Biomarkers*, 11(6), S. 562-573.
- Videnovic, A., Noble, C., Reid, K. & Turek, F., 2014. Circadian melatonin rhythm and excessive daytime sleepiness in Parkinson disease. *Journal of the American Medical Association - Neurology*, 71(4), S. 463-469.
- Vigushin, D., Pepys, M. & Hawkins, P., 1993. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *Journal of Clinical Investigation*, 91(4), S. 1351-1357.
- Vining, R., McGinley, R., Maksvytis, J. & Ho, K., 1983. Salivary cortisol: a better measure of adrenal cortical function than serum cortisol. *Annals of Clinical Biochemistry*, 20(6), S. 329-335.
- Vitiello, M., Smallwood, R. & Avery, D., 1986. Circadian temperature rhythms in young adult and aged men. *Neurobiology of Aging*, 7(2), S. 97-100.
- Volanakis, J., 2001. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Molecular Immunology*, 38(2-3), S. 189-197.
- Volanakis, J. E., 1982. Complement activation by C-reactive protein complexes. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 389(1), S. 235-250.
- Volk, H.-D., Keyßer, G. & Burmester, G.-R., 2005. Zytokine und Zytokinrezeptoren. In: *Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik*. L. Thomas, Hrsg. Frankfurt/ Main: TH-Books-Verlags Gesellschaft, S. 1039-1051.

- Vollbracht, C. & Kraft, K., 2022. Oxidative stress and hyper-inflammation as major drivers of severe COVID-19 and Long-COVID: implications for the benefit of high-dose intravenous vitamin C. *Frontiers in Pharmacology*, 13(1), S. 1-14.
- Wang, J., Yin, H., Huang, Y. & Guo, C., 2013. Panax quinquefolius saponin of stem and leaf attenuates intermittent high glucose-induced oxidative stress injury in cultured human umbilical vein endothelial cells via PI3K/Akt/GSK-3 β pathway. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 1(1), S. 1-7.
- Wang, T., Pencina, M., Booth, S. & Jacques, P., 2008. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*, 117(4), S. 503-511.
- Waterhouse, J., Weinert, H. & Weinert, D., 2002. The circadian activity and body temperature rhythms of mice during their last days of life. *Biological Rhythm Research*, 33(2), S. 199-212.
- Weaver, D., 1998. The suprachiasmatic nucleus: A 25-year retrospective. *Journal of Biological Rhythms*, 13(2), S. 100-112.
- Wedekind, D., Bandelow, B., Broocks, A. & Hajak, G., 2000. Salivary, total plasma and plasma free cortisol in panic disorder. *Journal of Neural Transmission*, 107(7), S. 831-837.
- Weerth, C. d., Zijl, R. & Buitelaar, J., 2003. Development of cortisol circadian rhythm in infancy. *Early Human Development*, 73(1-2), S. 39-52.
- Weinert, D., 2010. Circadian temperature variation and ageing. *Aging Research Reviews*, 9(1), S. 51-60.
- Weitzman, E., Moline, M., Czeisler, C. & Zimmerman, J., 1982. Chronobiology of aging: temperature, sleep-wake rhythms and entrainment. *Neurobiology of Aging*, 3(4), S. 299-309.
- Wells, P., McCallum, P., Lam, K. & Ondovcik, L., 2010. Oxidative DNA damage and repair in teratogenesis and neurodevelopmental deficits. *Birth Defects Research (Part C)*, 90(1), S. 103-109.
- Whicher, J., 2005. C-reaktives Protein (CRP). In: *Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik*. L. Thomas, Hrsg. Frankfurt/Main: TH-Books-Verlags-Gesellschaft, S. 1010-1018.

- Whicher, J., Chambers, R., Higginson, J. & Nashef, L., 1985. Acute phase response of serum amyloid A protein and C-reactive protein to the common cold and influenza. *Journal of Clinical Pathology*, 38(3), S. 312-316.
- Wiegers, G. & Reul, J., 1998. Induction of cytokine receptors by glucocorticoids: functional and pathological significance. *Trends in Pharmacological Sciences*, 19(8), S. 317-321.
- Wild, D., 2013. Immunoassay Fundamentals. In: *The Immunoassay Handbook : Theory and Applications of Ligand Binding, ELISA and Related Techniques*. D. Wild, Hrsg. Oxford, UK: Elsevier Science & Technology, S. 3-26.
- Willison, L., Kudo, T., Loh, D. & Kuljis, D., 2013. Circadian dysfunction may be a key component of the non-motor symptoms of Parkinson's disease: insights from a transgenic mouse model. *Experimental Neurology*, Band 243, S. 57-66.
- Windaus, A. & Hess, A., 1927. Sterine und antirachitisches Vitamin. In: *Nachrichten von der Gesellschaft der Wissenschaften zu Göttingen aus dem Jahre 1926*. W. F. Kaestner, Hrsg. Berlin: Göttinger Akademie der Wissenschaften, S. 175-184.
- Winters, T., Henner, W. & Russell, P., 1994. Removal of 3'-phosphoglycolate from DNA strand-break damage in an oligonucleotide substrate by recombinant human apurinic/apyrimidinic endonuclease 1.. *Nucleic Acids Research*, 22(10), S. 1866-1873.
- Wirz-Justice, A. & Roenneberg, T., 2004. Circadiane und saisonale Rhythmen. In: *Herbst-/ Winterdepression und Lichttherapie*. S. Kasper & H. Möller, Hrsg. Wien: Springer Verlag, S. 203-212.
- Wolfram, M., Bellingrath, S. & Kudielka, B., 2011. The cortisol awakening response (CAR) across the female menstrual cycle. *Psychoneuroendocrinology*, 36(6), S. 905-912.
- Woodward, M., de Boer, J. & Heidorn, S., 2010. Tnfrsf8 is an essential gene for the regulation of glucocorticoid-mediated apoptosis of thymocytes. *Cell Death & Differentiation*, 17(2), S. 316-323.
- Worm, N., 2015. *Heilkraft D: Wie das Sonnenvitamin vor Herzinfarkt, Krebs und anderen Krankheiten schützt*. 5. Ausgabe. München: Riva Verlag.
- Wright Jr., K., Drake, A., Frey, D. & Fleshner, M., 2017. Influence of sleep deprivation and circadian misalignment on cortisol, inflammatory markers, and cytokine balance. *Brain, Behaviour and Immunity*, 47(1), S. 24-34.

- Wu, B., Gu, M., Heydari, A. & Richardson, A., 1993. The effect of age on the synthesis of two heat shock proteins in the hsp70 family. *Journal of Gerontology*, 48(2), S. 50-56.
- Wu, L., Chiou, C.-C., Chang, P.-Y. & Wu, J., 2004. Urinary 8-OHdG: a marker of oxidative stress to DNA and a risk factor for cancer, atherosclerosis and diabetics. *Clinica Chimica Acta*, 339(1), S. 1-9.
- Wüst, S., Federenko, I., Hellhammer, D. & Kirschbaum, C., 2000. Genetic factors, perceived chronic stress, and the free cortisol response to awakening. *Psychoneuroendocrinology*, 25(7), S. 707-720.
- Xu, J., Murphy, S., Kochanek, K. & Arias, E., 2016. Mortality in the United States, 2015. *National Center for Health Statistics Data Brief*, 1(267), S. 1-8.
- Xu, Y., Padiath, Q., Sharipo, R. & Jones, C., 2005. Functional consequences of a CK1 δ mutation causing familial advanced sleep phase syndrome. *Nature*, 434(7033), S. 640-644.
- Yagita, K., Tamanini, F. & Yasuda, M., 2002. Nucleocytoplasmic shuttling and mCRY-dependent inhibition of ubiquitylation of the mPER2 clock protein. *The European Molecular Biology Organization Journal*, 21(6), S. 1301-1314.
- Yang, T., Wang, H., Xiong, Y. & Chen, C., 2020. Vitamin D supplementation improves cognitive function through reducing oxidative stress regulated by telomere length in older adults with mild cognitive impairment: a 12-month randomized controlled trial. *Journal of Alzheimer's Disease*, 78(4), S. 1509-1518.
- Yin, K. & D.K. Agrawal, 2014. Vitamin D and inflammatory diseases. *Journal of Inflammation Research*, 7(1), S. 69-87.
- Yuan, J., Wang, L. & Lin, Y., 2015. Differences of plasma IL-1 and TNF- α in healthy chinese population. *Open Medicine*, 10(1), S. 306-310.
- Yu, X., Rollins, D., Ruhn, K. & Stubblefield, J., 2013. TH17 cell differentiation is regulated by the circadian clock. *Science*, 342(6159), S. 727-730.
- Zelová, H. & Hosek, J., 2013. TNF- α signalling and inflammation: interactions between old acquaintances. *Inflammation Research*, 63(7), S. 641-651.
- Zglinicki, T. v. & Nikolaus, T., 2007. Alter und Altern. In: *Physiologie des Menschen*. R. Schmidt, F. Lang & M. Heckmann, Hrsg. Berlin: Springer-Verlag, S. 953-967.

Zhang, D., Sun, M., Samols, D. & Kushner, I., 1996. STAT3 participates in transcriptional activation of the C-reactive protein gene by interleukin-6. *Journal of Biological Chemistry*, 271(16), S. 9503-9509.

Zhang, Y., Ouyang, S., Zhang, L. & Tang, X., 2010. Oxygen-induced changes in mitochondrial DNA and DNA repair enzymes in aging rat lens. *Mechanisms of Ageing and Development*, 131(11-12), S. 666-673.

Zhivagui, M., Hosa, A., Valenzuela, N. & Yeh, Y., 2023. DNA damage and somatic mutations in mammalian cells after irradiation with a nail polish dryer. *Nature Communications*, 14(276), S. 1-14.

Zylka, M., Weaver, D. & Reppert, S., 1998. Three period homologs in mammals: Differential light responses in the suprachiasmatic circadian clock and oscillating transcripts outside of brain. *Neuron*, 20(6), S. 1103-1110.

Elektronische Quellen

URL 1:

<https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/body-mass-index>

Letzter Zugriff: 19.04.2023, 15:09 Uhr

URL 2:

https://resources.rndsystems.com/pdfs/datasheets/hsta00e.pdf?v=20230419&_ga=2.86111838.757570955.1681909883-1306652755.1681909882

Letzter Zugriff: 19.04.2023, 15:14 Uhr

URL 3:

<https://cdn.caymanchem.com/cdn/insert/589320.pdf>

Letzter Zugriff: 19.04.2023, 15:22 Uhr

URL 4:

<https://www.myassays.com/kit.aspx?id=589320&manu=caymanchem&referral=caymanchem>

Letzter Zugriff: 19.04.2023, 15:27 Uhr

URL 5:

<http://www.elkbiotech.com/upload/file/ELISA/ELK3235-1.pdf>

Letzter Zugriff: 19.04.2023, 15:31 Uhr

URL 6:

<https://www.corona-in-zahlen.de/landkreise/sk%20kiel/>

Letzter Zugriff: 19.04.2023, 15:34 Uhr

11 Anhang

A1: Allgemeiner Fragebogen (verkleinert)

Allgemeiner Fragebogen ProbandIn-Nr. PA-.....

1. Wie ist Ihr **Familienstand**? 1 ☐ ledig 2 ☐ verheiratet 3 ☐ verwitwet 4 ☐ geschieden/ getrennt lebend

2. Wie ist Ihre **Wohnsituation**? 1 ☐ alleine lebend 2 ☐ zusammen lebend

3. Anzahl Kinder: Alter der Kinder: Jahre

4. Welchen **Beruf** üben Sie momentan überwiegend aus?

1 ☐ Student/in 2 ☐ Hausfrau/mann 3 ☐ Angestellte/r 4 ☐ Arbeiter/in

5 ☐ Beamte/r 6 ☐ Selbständige/r 7 ☐ Ruheständler/in 8 ☐ arbeitssuchend

5. Wenn Sie **berufstätig** sind:

ausgeübter Beruf:

Arbeitsumfang: Stunden/Woche

Arbeitszeit: 1 ☐ Teilzeit 2 ☐ Vollzeit 3 ☐ Schichtdienst Schichtzeit: von bis Uhr

6. Wie lange halten Sie sich durchschnittlich pro Tag **draußen (wirklich im Freien!) bei Tageslicht** auf?

An Arbeitstagen (Berufstätigkeit): Stunden Minuten

An freien Tagen (keine Berufstätigkeit): Stunden Minuten

7a. Wie sieht Ihre **körperliche Aktivität** aus?

1 ☐ sehr bewegungsarm (kaum außer Haus)

2 ☐ durchschnittlich bewegungsarm (Hausarbeit, Bürotätigkeit etc.)

3 ☐ mäßig körperlich aktiv (Freizeitsport)

4 ☐ stärker körperlich aktiv (mind. 3 Mal wöchentlich)

5 ☐ Wettkampfsport oder mind. 5 Mal wöchentlich

7b. Wie oft treiben Sie pro Woche Sport? Mal

7c. Wie viele Stunden pro Woche treiben Sie Sport? Stunden

8a. **Zubettgehenzeit:** Um wie viel Uhr gehen Sie normalerweise an **Arbeitstagen** zu Bett? Uhr

8b. **Zubettgehenzeit:** Um wie viel Uhr gehen Sie normalerweise an **freien Tagen** zu Bett? Uhr

8c. **Aufstehzeit:** Um wie viel Uhr stehen Sie normalerweise an **Arbeitstagen** auf? Uhr

8d. **Aufstehzeit:** Um wie viel Uhr stehen Sie normalerweise an **freien Tagen** auf? Uhr

9a. Wie viele Stunden **schlafen** Sie durchschnittlich pro Nacht? Stunden/Nacht

9b. Wie viele Stunden Schlaf **benötigen** Sie durchschnittlich pro Nacht, um **ausgeschlafen** zu sein?

..... Stunden/Nacht

10. Wie beurteilen Sie Ihren **Gesundheitszustand** im Vergleich zu Ihren Altersgenossen?

1 ☐ sehr schlecht 2 ☐ schlecht 3 ☐ mittel 4 ☐ gut 5 ☐ sehr gut

11a. Wie viele Portionen Obst essen Sie wöchentlich? Portionen (handvoll)

11b. Wie viele Portionen Gemüse essen Sie wöchentlich? Portionen (handvoll)

11c. Nehmen Sie Nahrungsergänzungsmittel?

0 ☐ nein 1 ☐ ja, Vitamine: (bitte notieren)

2 ☐ ja, Sonstiges: (bitte notieren)

12a. Wie viel **Kaffee/schwarzen Tee/ Mate-Tee/grünen Tee** (mit Koffein/Tein) trinken Sie normalerweise?
..... Tassen/Woche

13. Wie viel **Alkohol** trinken Sie? Gläser/Woche

14a. Tragen Sie **Stützstrümpfe** oder **Stützstrumpfhosen**? 0 ☐ nein 1 ☐ ja

14b. Welche **Medikamente** nehmen Sie momentan ein? → bitte Beipackzettel mitbringen

0 ☐ ich nehme kein Medikament ein 1 ☐ ich nehme Medikament(e) ein

Name des Medikaments?

Wogegen nehmen Sie das Medikament ein?

.....
.....
.....
.....

15a. Wurde bei Ihnen ein **grauer Star (Katarakt)** diagnostiziert? 0 ☐ nein 1 ☐ ja

15b. Wurde bei Ihnen ein **grauer Star (Katarakt)** operiert? 0 ☐ nein 1 ☐ ja, an 1 Auge 2 ☐ ja, an beiden Augen

16. Wurde eine der folgenden **Krankheiten** bei Ihnen vom Arzt diagnostiziert? (bitte ankreuzen)

Allergie	0 <input type="checkbox"/> nein	1 <input type="checkbox"/> ja	bitte notieren:.....
Autoimmunkrankheit	0 <input type="checkbox"/> nein	1 <input type="checkbox"/> ja	bitte notieren:.....
Angina pectoris	0 <input type="checkbox"/> nein	1 <input type="checkbox"/> ja	
Koronare Herzkrankheit	0 <input type="checkbox"/> nein	1 <input type="checkbox"/> ja	
Andere Herzkrankung	0 <input type="checkbox"/> nein	1 <input type="checkbox"/> ja	
Periphere arterielle Verschlusskrankheit ...	0 <input type="checkbox"/> nein	1 <input type="checkbox"/> ja	
Bluthochdruck	0 <input type="checkbox"/> nein	1 <input type="checkbox"/> ja	
Diabetes	0 <input type="checkbox"/> nein	1 <input type="checkbox"/> ja	
Arthrose	0 <input type="checkbox"/> nein	1 <input type="checkbox"/> ja	
Arthritis	0 <input type="checkbox"/> nein	1 <input type="checkbox"/> ja	
Gicht	0 <input type="checkbox"/> nein	1 <input type="checkbox"/> ja	
Krebs	0 <input type="checkbox"/> nein	1 <input type="checkbox"/> ja	
Chronische Lungenerkrankung	0 <input type="checkbox"/> nein	1 <input type="checkbox"/> ja	
Chronisch-obstruktive Lungenkrankheit	0 <input type="checkbox"/> nein	1 <input type="checkbox"/> ja	
Asthma	0 <input type="checkbox"/> nein	1 <input type="checkbox"/> ja	
Bronchitis	0 <input type="checkbox"/> nein	1 <input type="checkbox"/> ja	
Osteoporose	0 <input type="checkbox"/> nein	1 <input type="checkbox"/> ja	
Morbus Cushing (zu viel Cortisol)	0 <input type="checkbox"/> nein	1 <input type="checkbox"/> ja	
Morbus Addison (zu wenig Cortisol)	0 <input type="checkbox"/> nein	1 <input type="checkbox"/> ja	
Chronische Entzündung von Magen/Speiseröhre	0 <input type="checkbox"/> nein	1 <input type="checkbox"/> ja	
Darmerkrankung	0 <input type="checkbox"/> nein	1 <input type="checkbox"/> ja	
Nierenerkrankung	0 <input type="checkbox"/> nein	1 <input type="checkbox"/> ja	
Fibromyalgie	0 <input type="checkbox"/> nein	1 <input type="checkbox"/> ja	
Erkrankungen mit chronischen Schmerzen	0 <input type="checkbox"/> nein	1 <input type="checkbox"/> ja	
Chronischer Juckreiz	0 <input type="checkbox"/> nein	1 <input type="checkbox"/> ja	
Schlafbezogene Atemstörungen	0 <input type="checkbox"/> nein	1 <input type="checkbox"/> ja	
Restless-leg, period. Beinbewegungen	0 <input type="checkbox"/> nein	1 <input type="checkbox"/> ja	

17. Welche weiteren akuten oder chronischen **Krankheiten** haben Sie momentan? (bitte notieren)

.....
.....
.....

18. Sind Rechts- oder Linkshänder? (bitte ankreuzen) 0 ☐ Rechtshänder/in 1 ☐ Linkshänder/in
Als Kind musste ich von der linken Hand auf die rechte Hand umlernen: 0 ☐ nein 1 ☐ ja
19. Haben Sie vor dem Zubettgehen oft kalte Hände und/oder Füße?
0 ☐ nein 1 ☐ nur kalte Hände 2 ☐ nur kalte Füße 3 ☐ kalte Hände und kalte Füße
20. Schlafen Sie in einem **abgedunkelten Zimmer**? 0 ☐ nein 1 ☐ ja
21. Schlafen Sie bei **offenem Fenster**? 0 ☐ nein 1 ☐ ja
- 22a. Halten Sie tagsüber **Nickerchen**? 0 ☐ nein 1 ☐ ja etwa Min am Tag
23. Befinden Sie sich in der **Menopause**? 0 ☐ nein 1 ☐ ja
24. Befinden Sie sich in der **Postmenopause** (Menopause bereits abgeschlossen)? 0 ☐ nein 1 ☐ ja
25. Nehmen Sie die Antibabypille ein? 0 ☐ nein 1 ☐ ja
- Wenn Sie die Antibabypille einnehmen:
26. Seit wie vielen **Monaten** nehmen Sie die Antibabypille ein? Seit Monaten
27. Zu welcher **Tageszeit** nehmen Sie die Antibabypille ein?
1 ☐ morgens 2 ☐ vormittags 3 ☐ mittags 4 ☐ nachmittags 5 ☐ abends
28. **Name** der aktuellen Antibabypille: (bitte Beipackzettel dazulegen)
29. Ihre Antibabypille ist (bitte ankreuzen): 1 ☐ monophasisch 2 ☐ biphasisch 3 ☐ triphasisch
30. **Name des Östrogens:**
1 ☐ Ethinylöstradiol 2 ☐ Anderes Östrogen: (bitte Name notieren)
Dosierung: mg
31. **Name des Gestagens:** **Dosierung:**
1 ☐ Chlormadinon mg
2 ☐ Chlormadinonazetat mg
3 ☐ Cyproteronazetat mg
4 ☐ Desogestrel mg
5 ☐ Dienogest mg
6 ☐ Drospirenon mg
7 ☐ Gestoden mg
8 ☐ Levonorgestrel mg
9 ☐ Lynestrenol mg
10 ☐ Medroxyprogesteronazetat mg
11 ☐ Norgestimat mg
12 ☐ Norethisteron mg
13 ☐ Trimegestone mg
14 ☐ Anderes Gestagen (bitte Name notieren) mg
- Wenn Sie keine Antibabypille einnehmen:
33. Der wievielte Tag Ihres **Menstruationszyklus** ist an Ihrem **Untersuchungstag**?
(Tag 1 ist 1. Tag der Menstruationsblutung) Tag

A2: Fragebogen zur Bestimmung der Morgen-Abend-Präferenz (verkleinert)

Chronotyp - Horne-Östberg-Fragebogen
 (dt. validierte Version von Griefahn et al. 2001, D-MEQ)

Proband-Nr.: PA-.....
Datum:/..... 2022

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

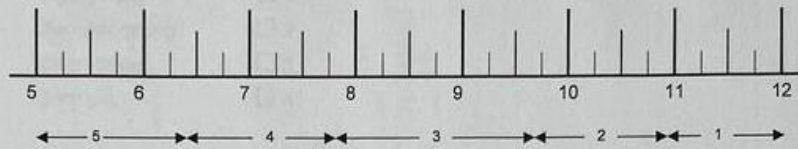
a) Um wieviel Uhr werden Sie abends müde und haben das Bedürfnis, schlafen zu gehen ?
 Hier sind **Zeitpunkte** gefragt. Kreuzen Sie bitte die für Sie zutreffende Zeit an. z.B.,

b) Wenn Sie um 23 Uhr zu Bett gehen sollten, wie müde wären Sie dann ?
 Kreuzen Sie bitte jeweils nur eine Antwortmöglichkeit an.

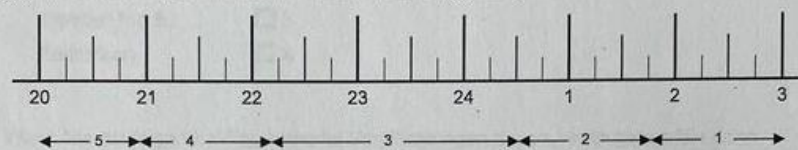
Überhaupt nicht müde ☐ 0
 Etwas müde ☐ 2
 Ziemlich müde ☒ 3
 Sehr müde ☐ 5

c) Zu welcher Tageszeit fühlen Sie sich Ihrer Meinung nach am besten ?
 Hier ist ein **Zeitraum** gefragt. Kreuzen Sie bitte den für Sie zutreffenden Zeitraum an. z.B.,

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

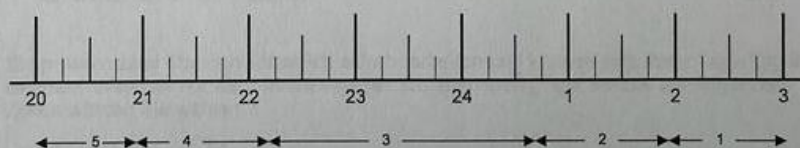
8. Wenn Sie am folgenden Tag keinerlei Verpflichtungen haben, wann gehen Sie dann – verglichen mit Ihrer üblichen Schlafenszeit – zu Bett ?

- 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 wie viel 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	<input type="checkbox"/> 6
11 – 13 Uhr	<input type="checkbox"/> 4
15 – 17 Uhr	<input type="checkbox"/> 2
19 – 21 Uhr	<input type="checkbox"/> 0

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

Überhaupt nicht müde	<input type="checkbox"/> 0
Etwas müde	<input type="checkbox"/> 2
Ziemlich müde	<input type="checkbox"/> 3
Sehr müde	<input type="checkbox"/> 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 Uhrzeit aufzustehen. Welcher der folgenden Fälle wird bei Ihnen am ehesten eintreten ?

Ich werde zur üblichen Zeit wach und schlafe nicht wieder ein	<input type="checkbox"/> 4
Ich werde zur üblichen Zeit wach und döse danach noch ein wenig	<input type="checkbox"/> 3
Ich werde zur üblichen Zeit wach, schlafe dann aber wieder ein	<input type="checkbox"/> 2
Ich wache erst später als üblich auf	<input type="checkbox"/> 1

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

Ich werde erst nach der Nachtwache zu Bett gehen	<input type="checkbox"/> 1
Ich werde vorher ein Nickerchen machen und nach der Nachtwache schlafen	<input type="checkbox"/> 2
Ich werde vorher richtig schlafen und hinterher noch ein Nickerchen machen	<input type="checkbox"/> 3
Ich werde nur vorher schlafen	<input type="checkbox"/> 4

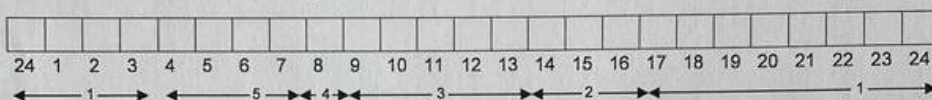
15. Sie müssen zwei Stunden körperlich schwer arbeiten und können sich Ihren Tag völlig frei einteilen. Wenn es nur nach Ihrem eigenen Wohlbefinden ginge, welche der folgenden Zeiten würden Sie wählen ?

8 – 10 Uhr	<input type="checkbox"/> 4
11 – 13 Uhr	<input type="checkbox"/> 3
15 – 17 Uhr	<input type="checkbox"/> 2
19 – 21 Uhr	<input type="checkbox"/> 1

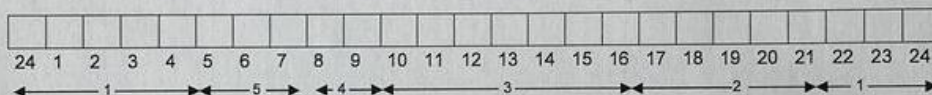
16. Sie haben sich zu einem anstrengenden körperlichen Training entschlossen. Ein Freund rät Ihnen, zweimal wöchentlich eine Stunde zu trainieren; für ihn sei die beste Zeit zwischen 22 und 23 Uhr. Ausgehend von Ihrem eigenen Wohlbefinden, wie schätzen Sie Ihre Leistungsfähigkeit zu dieser Zeit ein ?

- 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 könnten 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 aufeinander folgenden Stunden würden Sie wählen ?



18. Zu welcher Tageszeit fühlen Sie sich Ihrer Meinung nach am besten ?



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

- Eindeutig ‚Morgentyp‘ ☐ 6
 Eher ‚Morgentyp‘ als ‚Abendtyp‘ ☐ 4
 Eher ‚Abendtyp‘ als ‚Morgentyp‘ ☐ 2
 Eindeutig ‚Abendtyp‘ ☐ 0

Alter: Jahre

Geschlecht: 1 ☐ männlich 2 ☐ weiblich

Vielen Dank !

A3: Pittsburgh Schlafqualitäts-Index zur Bestimmung der Schlafqualität (verkleinert)

Schlafqualitäts-Fragebogen (PSQI)		Proband-Nr.: PA -..... Datum:/...../2022
<p>Die folgenden Fragen beziehen sich auf Ihre üblichen Schlafgewohnheiten und zwar <u>nur</u> 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.</p>		
1. Wann sind Sie während der letzten vier Wochen gewöhnlich abends zu Bett gegangen? Uhr	
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. Wie viele 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:	
<p>Kreuzen Sie bitte für jede der folgenden Fragen die für Sie zutreffende Antwort an. Beantworten Sie bitte <u>alle</u> Fragen.</p>		
5. Wie oft haben Sie während der letzten vier Wochen schlecht geschlafen, ...		
a) ... weil Sie nicht innerhalb von 30 Minuten einschlafen konnten?	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"><input type="radio"/> Während der letzten vier Wochen gar nicht <input type="radio"/> Weniger als einmal pro Woche <input type="radio"/> Einmal oder zweimal pro Woche <input type="radio"/> Dreimal oder häufiger pro Woche</div>	
b) ... weil Sie mitten in der Nacht oder früh morgens aufgewacht sind?	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"><input type="radio"/> Während der letzten vier Wochen gar nicht <input type="radio"/> Weniger als einmal pro Woche <input type="radio"/> Einmal oder zweimal pro Woche <input type="radio"/> Dreimal oder häufiger pro Woche</div>	

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

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

2

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

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

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 wach zu bleiben, 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

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

Geschlecht: ☐ weiblich
☐ männlich

A4: Epworth Schläfrigkeitsskala zur Bestimmung der Tagesschläfrigkeit (verkleinert)

ESS-FRAGEBOGEN	Proband(in)-Nr.: PA-..... Datum:/..... 2022
-----------------------	--

Die fett gedruckte Frage bezieht sich auf Ihr normales Alltagsleben in der letzten Zeit:
Für wie wahrscheinlich halten Sie es, dass Sie in einer der folgenden Situationen einnicken oder einschlafen würden, - sich also nicht nur müde fühlen? Auch wenn Sie in der letzten Zeit einige dieser Situationen nicht erlebt haben, versuchen Sie sich trotzdem vorzustellen, wie sich diese Situationen auf Sie ausgewirkt hätten.

Benutzen Sie bitte die folgende Skala, um für jede Situation eine möglichst genaue Einschätzung vorzunehmen und kreuzen Sie die entsprechende Zahl an:

0 = würde **niemals** einnicken
 1 = **geringe** Wahrscheinlichkeit einzunicken
 2 = **mittlere** Wahrscheinlichkeit einzunicken
 3 = **hohe** Wahrscheinlichkeit einzunicken

Bitte kreuzen Sie eine Möglichkeit an:

Situation	Wahrscheinlichkeit einzunicken
Im Sitzen lesend	① ② ③
Beim Fernsehen	① ② ③
Wenn Sie passiv (als Zuhörer) in der Öffentlichkeit sitzen (z.B. im Theater oder bei einem Vortrag)	① ② ③
Als Beifahrer im Auto während einer einstündigen Fahrt ohne Pause	① ② ③
Wenn Sie sich am Nachmittag hingelegt haben, um auszuruhen	① ② ③
Wenn Sie sitzen und sich mit jemand unterhalten	① ② ③
Wenn Sie nach dem Mittagessen (ohne Alkohol) ruhig dasitzen	① ② ③
Wenn Sie als Fahrer eines Autos verkehrsbedingt einige Minuten halten müssen	① ② ③
Summe	

A5: Stanford Schläfrigkeitsskala zur Bestimmung der Tagesschläfrigkeit (verkleinert)

Momentane Schläfrigkeit (SSS-Fragebogen) - Tagesprofil		
Zeitpunkt	Uhrzeit	Antwort (bitte ankreuzen)
T08	08:00 Uhr	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7
T12	12:00 Uhr	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7
T16	16:00 Uhr	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7
T20	20:00 Uhr	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7
T24	24:00 Uhr	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7
T04	04:00 Uhr	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7
T08	08:00 Uhr	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7

A6: Apnoe-Fragebogen (verkleinert)

Datum:/...../2022 Proband/in-Nr. PA-.....

BUNDESVERBAND SCHLAFAPNOE DEUTSCHLAND B S D e.V.
- Verbund der Selbsthilfen -

<http://www.bsd-web.de> Info@bsd-web.de

Fragebogen zur Selbstprüfung von schnarchenden Mitmenschen

Die Ruhrlandklinik in Essen - Heidhausen, Abt. Schlafmedizin, hat folgenden Fragebogen zur eigenen Ermittlung von Schlafapnoe erarbeitet. Füllen Sie ihn in allen Punkten gewissenhaft aus. Stellen Sie nach dem Addieren der Punkte fest, ob auch Sie an Schlafapnoe leiden können und sich zur Vorstufen-Diagnose oder in ein Schlaflabor begeben sollten:

Verwenden Sie zur Wertung die Punkte 0-3 | für nie = 0 / selten = 1 / oft = 2 / sehr oft = 3, tragen Sie die Ziffern in die Kästchen ein.

Fragen zum Wach-/Schlaf-Rhythmus	nie 0	selten 1	oft 2	sehr oft 3
1. Sind Sie tagsüber oft schläfrig?				
2. Nicken Sie tagsüber spontan ein?				
3. Haben Sie Schwierigkeiten, lange konzentriert zu bleiben?				
4. Fühlen Sie sich in der Leistungsfähigkeit eingeschränkt?				
5. Schnarchen Sie laut oder behaupten dies andere von Ihnen?				
6. Wurden im Schlaf Atemstillstände beobachtet?				
7. Erwachen Sie morgens mit Kopfschmerzen?				
8. Fühlen Sie sich morgens schlapp und müde?				
9. Schlafen Sie in folgenden Situationen zwanghaft ein O beim Fernsehen? O beim Lesen? O am Arbeitsplatz? O beim Gespräch mit anderen? O beim Autofahren?				
10. Schlafen Sie abends schlecht ein?				
11. Kommt es vor, daß Sie nachts aufwachen?				
12. Wachen Sie früher als gewöhnlich auf ohne wieder einzuschlafen, oder ist die Wiedereinschlafzeit verlängert?				
13. Schlafen Sie unruhig bzw. ist ihr Bett morgens zerwühlt?				

Mit welcher Wahrscheinlichkeit ein Schlafapnoe - Syndrom vorliegt, ergibt sich aus der errechneten Punktsomme:

Punktsomme	Schlafapnoe - Syndrom
0 - 14	unwahrscheinlich, alles o.k.
15 - 25	ziemlich wahrscheinlich
> 25	sehr wahrscheinlich

Sind Fragen offen, wir beraten Sie und zeigen die Wege auf.

Mitglied im VERBUND DEUTSCHER SELBSTHILFEN IN DER SCHLAFMEDIZIN
+ im Paritätischen Wohlfahrtsverband DPVV

A7: Empfundener Stress-Skala zur Erfassung des subjektiven Stressempfindens (verkleinert)

Fragebogen – Stress		Proband-Nr.: <i>Pf</i> -..... Datum:/...../.....				
<p>Stress während des letzten Monats ► bezieht sich auf den <u>letzten Monat</u> („Perceived Stress Scale“ (PSS-10), dt. valid. Version nach Klein/2016)</p> <p>Kreuzen Sie bitte das Kästchen an, das Ihrer Zustimmung am besten entspricht:</p>						
		nie	fast nie	manch- mal	ziemlich oft	sehr oft
01	Wie oft wurden Sie im letzten Monat von unerwarteten Ereignissen überrascht?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
02	Wie oft hatten Sie im letzten Monat das Gefühl, dass es Ihnen nicht möglich ist, wichtige Dinge in Ihrem Leben zu kontrollieren?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
03	Wie oft haben Sie sich im letzten Monat nervös oder „gestresst“ gefühlt?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
04	Wie oft haben Sie sich im letzten Monat zuversichtlich gefühlt, dass Sie in der Lage sind, persönliche Probleme zu regeln?	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
05	Wie oft hatten Sie im letzten Monat das Gefühl, dass die Dinge in Ihrem Leben genauso laufen, wie sie es sollten?	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
06	Wie oft hatten Sie im letzten Monat das Gefühl, dass Sie mit anfallenden Aufgaben nicht zu Rande kommen?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
07	Wie oft waren Sie in der Lage mit Widrigkeiten des Lebens kontrolliert umzugehen?	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
08	Wie oft fühlten Sie sich als Herr der Lage?	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
09	Wie oft haben Sie sich über Dinge geärgert, die außerhalb Ihrer Kontrolle lagen?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
10	Wie oft hatten Sie das Gefühl, dass sich Schwierigkeiten so sehr auf türmten, dass sie Ihnen über den Kopf wuchsen?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
Gesamtpunktzahl:						

A8: Schlaftagebuch der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin
(verkleinert)

Schlaftagebuch (DGSM)		vom: 20.2.2022 bis zum 20.2.2022		Probandin-Nr.: P17-	
Abendprotokoll (vor dem Lichtlöschen)		BEISPIEL Montag	WOCHENTAG		
1. Wie fühlen Sie sich jetzt? 1 = angespannt 2 = ziemlich angespannt 3 = eher angespannt 4 = eher entspannt 5 = ziemlich entspannt 6 = entspannt		4			
2. Wie war heute Ihre durchschnittliche Leistungsfähigkeit? 1 = gut 2 = ziemlich gut 3 = eher gut 4 = eher schlecht 5 = ziemlich schlecht 6 = schlecht		3			
3. Haben Sie sich heute erschöpft gefühlt? 0 = nein 1 = ein wenig 2 = ziemlich 3 = sehr		1			
4. Haben Sie heute tagsüber geschlafen? Wie lange? Wann?		20 Min. 14:30-14:50			
5. Haben Sie in den letzten 4 Std Alkohol zu sich genommen? Falls ja, Was und Wieviel?		Wein 0,2 l			
6. Wann sind Sie zu Bett gegangen? ^M Uhrzeit		22:30			
7. Wann haben Sie das Licht ausgeschaltet? ^M Uhrzeit		22:40			
Morgenprotokoll (nach dem Aufstehen)		BEISPIEL Dienstag	WOCHENTAG		
8. Wie erholsam war Ihr Schlaf? 1 = sehr 2 = ziemlich 3 = mittelmäßig 4 = kaum 5 = gar nicht		3			
9. Wie fühlen Sie sich jetzt? 1 = bedrückt 2 = ziemlich bedrückt 3 = eher bedrückt 4 = eher unbeschwert 5 = ziemlich unbeschwert 6 = unbeschwert		4			
10. Wie lange hat es nach dem Lichtlöschen gedauert, bis Sie einschliefen? Minuten		40 Min.			
11. Waren Sie nachts wach? Wie oft? Wie lange insgesamt? (Minuten)		1x, 30 Min			
12. Wann sind Sie endgültig aufgewacht? Uhrzeit		06:30			
13. Wie lange haben Sie insgesamt geschlafen? Stunden, Min.		6 Std, 50 Min			
15. Wann sind Sie endgültig aufgestanden? ^M Uhrzeit		07:15			
16. Haben Sie seit gestern Abend Medikamente zum Schlafen eingenommen? Präparat, Dosis, Uhrzeit		Ximovan, 1 Tabl., 21:00			

A9: Test auf Normalverteilung – Schlafbezogene Parameter älterer Probandinnen

Merkmal	Shapiro-Wilk-Test		
	Statistik	FG	p
Aufwachzeit (Min) (Tag mit erster 8-Uhr-Mess.)	0,933	20	0,174
Einschlafzeit (Min) (Tag mit erster 8-Uhr-Mess.)	0,939	20	0,225
Aufwachzeit (Min) (Tag mit zweiter 8-Uhr-Mess.)	0,876	20	0,015
Zubettgehzeit (Min) - Tag 1	0,927	20	0,135
Licht-aus-Zeit (Min) - Tag 1	0,951	20	0,380
Licht-an-Zeit (Min) - Tag 2	0,892	20	0,030
Aufstehzeit (Min) - Tag 2	0,909	20	0,062
Liegedauer (Std) Nacht	0,952	20	0,397
Schlafdauer (Std) Nacht	0,954	20	0,436
Schlafeffizienz (%) Nacht	0,950	20	0,365
Gesamter Energieumsatz in Nacht (kcal)	0,918	20	0,092
Gesamter Energieumsatz am Tag (kcal)	0,936	20	0,203
Schlafenergieverbrauch (kcal/Std)	0,945	20	0,299
D-MEQ - Chronotyp - Fragebogenbefund (Punkte)	0,947	20	0,323
PSQI - Schlafqualität (Punkte)	0,912	20	0,068
PSQI - Zubettgehzeit (Min)	0,949	20	0,350
PSQI - Einschlafzeit = Einschlafdauer (Min)	0,839	20	0,004
PSQI - Aufstehzeit (Min)	0,894	20	0,032
PSQI - Schlafdauer (Std.)	0,886	20	0,023
PSQI - Schlafdauer (Min.)	0,886	20	0,023
PSQI - Liegedauer (Min)	0,906	20	0,053
PSQI - Schlafdauer (Punkte)	0,637	20	0,000
PSQI - Schlafeffizienz (Punkte)	0,773	20	0,000
PSQI - Schlafeffizienz (%)	0,955	20	0,443
Schlafmittelpunkt (Min)	0,940	20	0,238
Tagesschläfrigkeit (Punkte) - ESS	0,914	20	0,074
Stress (Gesamtpunktzahl)	0,980	20	0,932
Apnoe-Fragebogen: Gesamtpunktzahl	0,920	20	0,101
Zubettgehzeit an freien Tagen (Min)	0,951	20	0,378
Aufstehzeit an freien Tagen (Min)	0,856	20	0,007
Schlafdauer aktuell (Std)	0,880	20	0,018
Schlafdauer benötigt (Std) (genuin)	0,912	20	0,071
Summer der Nickerchen am Tag (Min)	0,680	20	0,000
Nickerchen am Tag	0,608	20	0,000

Kalte Hände u/o Füße vor Zubettgehen	0,780	20	0,000
Momentane Schläfrigkeit - 08:00 Uhr	0,866	20	0,010
Momentane Schläfrigkeit - 12:00 Uhr	0,860	20	0,008
Momentane Schläfrigkeit - 16:00 Uhr	0,874	20	0,014
Momentane Schläfrigkeit - 20:00 Uhr	0,800	20	0,001
Momentane Schläfrigkeit - 24:00 Uhr	0,909	20	0,062
Momentane Schläfrigkeit - 04:00 Uhr	0,718	20	0,000
Momentane Schläfrigkeit - 08:00 Uhr	0,893	20	0,030
Zubettgehzeit an Arbeitstagen (Min)	0,982	6	0,960
Aufstehzeit an Arbeitstagen (Min)	0,830	6	0,108

FG = Freiheitsgrade; p = Irrtumswahrscheinlichkeit

A10: Test auf Normalverteilung – Schlafbezogene Parameter jüngerer Probandinnen

Merkmal	Shapiro-Wilk-Test		
	Statistik	FG	p
Aufwachzeit (Min) (Tag mit erster 8-Uhr-Mess.)	0,959	20	0,527
Einschlafzeit (Min) (Tag mit erster 8-Uhr-Mess.)	0,975	20	0,846
Aufwachzeit (Min) (Tag mit zweiter 8-Uhr-Mess.)	0,865	20	0,010
Zubettgehzeit (Min) - Tag 1	0,923	20	0,111
Licht-aus-Zeit (Min) - Tag 1	0,969	20	0,725
Licht-an-Zeit (Min) - Tag 2	0,850	20	0,005
Aufstehzeit (Min) - Tag 2	0,890	20	0,027
Liegedauer (Std) Nacht	0,948	20	0,344
Schlafdauer (Std) Nacht	0,953	20	0,412
Schlafeffizienz (%) Nacht	0,985	20	0,982
Gesamter Energieumsatz in Nacht (kcal)	0,970	20	0,747
Gesamter Energieumsatz am Tag (kcal)	0,844	20	0,004
Schlafenergieverbrauch (kcal/Std)	0,969	20	0,744
D-MEQ - Chronotyp - Fragebogenbefund (Punkte)	0,970	20	0,751
PSQI - Schlafqualität (Punkte)	0,942	20	0,256
PSQI - Zubettgehzeit (Min)	0,931	20	0,164
PSQI - Einschlafzeit = Einschlafdauer (Min)	0,871	20	0,012
PSQI - Aufstehzeit (Min)	0,971	20	0,784
PSQI - Schlafdauer (Std.)	0,928	20	0,143
PSQI - Schlafdauer (Min.)	0,928	20	0,143
PSQI - Liegedauer (Min)	0,977	20	0,897
PSQI - Schlafdauer (Punkte)	0,626	20	0,000

PSQI - Schlaffeffizienz (Punkte)	0,723	20	0,000
PSQI - Schlaffeffizienz (%)	0,966	20	0,665
Schlafmittelpunkt (Min)	0,906	20	0,053
Tagesschläfrigkeit (Punkte) - ESS	0,912	20	0,069
Stress (Gesamtpunktzahl)	0,971	20	0,786
Apnoe-Fragebogen: Gesamtpunktzahl	0,961	20	0,571
Zubettgehzeit an freien Tagen (Min)	0,941	20	0,248
Aufstehzeit an freien Tagen (Min)	0,943	20	0,272
Schlafdauer aktuell (Std)	0,855	20	0,006
Schlafdauer benötigt (Std) (genuin)	0,921	20	0,105
Summe der Nickerchen am Tag (Min)	0,588	20	0,000
Nickerchen am Tag	0,557	20	0,000
Kalte Hände u/o Füße vor Zubettgehen	0,780	20	0,000
Momentane Schläfrigkeit - 08:00 Uhr	0,711	20	0,000
Momentane Schläfrigkeit - 12:00 Uhr	0,899	20	0,040
Momentane Schläfrigkeit - 16:00 Uhr	0,873	20	0,013
Momentane Schläfrigkeit - 20:00 Uhr	0,873	20	0,013
Momentane Schläfrigkeit - 24:00 Uhr	0,879	20	0,017
Momentane Schläfrigkeit - 04:00 Uhr	0,829	20	0,002
Momentane Schläfrigkeit - 08:00 Uhr	0,940	20	0,240
Zubettgehzeit an Arbeitstagen (Min)	0,832	20	0,003
Aufstehzeit an Arbeitstagen (Min)	0,961	20	0,568

FG = Freiheitsgrade; p = Irrtumswahrscheinlichkeit

A11: Test auf Normalverteilung - Anthropometrische Daten und Körperzusammensetzung älterer Probandinnen

Merkmal	Shapiro-Wilk-Test		
	Statistik	FG	p
Alter (J.)	0,948	20	0,336
Körperhöhe (cm)	0,972	20	0,799
Körperhöhe (m)	0,972	20	0,799
Körpergewicht (kg)	0,975	20	0,855
BMI (kg/m ²)	0,972	20	0,796
Taillenumfang (cm)	0,920	20	0,100
Bauchumfang (cm)	0,936	20	0,204
Hüftumfang (cm)	0,952	20	0,397
Taillen-Hüft-Index	0,945	20	0,295
FM unkorrigiert (kg)	0,956	20	0,471
FM (%)	0,948	20	0,331
TBW (L)	0,912	20	0,069
LBM (kg)	0,912	20	0,070
ECM (kg)	0,952	20	0,391
BCM (kg)	0,980	20	0,940
ECM/BCM-Ratio	0,957	20	0,495
ECW (L)	0,905	20	0,051
ICW (L)	0,865	20	0,010
ECW/ICW-Ratio	0,918	20	0,089
Grundumsatz (kcal/24Std.)	0,980	20	0,931

FG = Freiheitsgrade; p = Irrtumswahrscheinlichkeit

A12: Test auf Normalverteilung - Anthropometrische Daten und Körperzusammensetzung jüngerer Probandinnen

Merkmal	Shapiro-Wilk-Test		
	Statistik	FG	p
Alter (J.)	0,947	20	0,323
Körperhöhe (cm)	0,983	20	0,971
Körperhöhe (m)	0,983	20	0,971
Körpergewicht (kg)	0,959	20	0,526
BMI (kg/m ²)	0,917	20	0,086
Taillenumfang (cm)	0,967	20	0,701
Bauchumfang (cm)	0,883	20	0,020
Hüftumfang (cm)	0,978	20	0,898
Taillen-Hüft-Index	0,982	20	0,958
FM unkorrigiert (kg)	0,960	20	0,546
FM (%)	0,934	20	0,188
TBW (L)	0,970	20	0,746
LBM (kg)	0,969	20	0,729
ECM (kg)	0,981	20	0,946
BCM (kg)	0,972	20	0,801
ECM/BCM-Ratio	0,955	20	0,451
ECW (L)	0,961	20	0,558
ICW (L)	0,949	20	0,348
ECW/ICW-Ratio	0,968	20	0,708
Grundumsatz (kcal/24Std.)	0,968	20	0,718

FG = Freiheitsgrade; p = Irrtumswahrscheinlichkeit

A13: Test auf Normalverteilung – Lebensstil beider Altersgruppen

Altersgruppe	Merkmal	Shapiro-Wilk-Test		
		Statistik	FG	p
Ältere Probandinnen	Beruf (Std/Woche)	0,918	6	0,488
	Arbeitszeit	0,640	6	0,001
	Zeitraum im Freien (Berufszeit)	0,827	6	0,101
	Zeitraum im Freien (Freizeit)	0,957	20	0,486
	Körperlicher Aktivitätsgrad	0,780	20	0,000
	Sport pro Woche (Mal)	0,926	20	0,130
	Sport pro Woche (Std)	0,918	20	0,090
	Portionen Obst pro Woche	0,897	20	0,036
	Portionen Gemüse pro Woche	0,885	20	0,022
	Kaffee/Schwarztee (Tassen/Woche)	0,914	20	0,077
	Alkohol (Gläser/Woche)	0,820	20	0,002
Jüngere Probandinnen	Beruf (Std/Woche)	0,472	20	0,000
	Arbeitszeit	0,433	20	0,000
	Zeitraum im Freien (Berufszeit)	0,888	20	0,025
	Zeitraum im Freien (Freizeit)	0,930	20	0,152
	Körperlicher Aktivitätsgrad	0,814	20	0,001
	Sport pro Woche (Mal)	0,887	20	0,024
	Sport pro Woche (Std)	0,917	20	0,087
	Portionen Obst pro Woche	0,941	20	0,249
	Portionen Gemüse pro Woche	0,747	20	0,000
	Kaffee/Schwarztee (Tassen/Woche)	0,907	20	0,055
	Alkohol (Gläser/Woche)	0,802	20	0,001

FG = Freiheitsgrade; p = Irrtumswahrscheinlichkeit

A14: Test auf Normalverteilung – CRP und Vitamin D beider Altersgruppen

Altersgruppe	Merkmal	Shapiro-Wilk-Test		
		Statistik	FG	p
Ältere Probandinnen	CRP (mg/l) - Kapillarblut	0,733	20	0,000
	Vitamin D (ng/ml) - Kapillarblut	0,906	20	0,053
Jüngere Probandinnen	CRP (mg/l) - Kapillarblut	0,706	20	0,000
	Vitamin D (ng/ml) - Kapillarblut	0,920	20	0,099

FG = Freiheitsgrade; p = Irrtumswahrscheinlichkeit

A15: Test auf Normalverteilung – Körperkerntemperatur beider Altersgruppen

Altersgruppe	Merkmal	Shapiro-Wilk-Test		
		Statistik	FG	p
Ältere Probandinnen	Körperkerntemperatur oral (°C) - 08:00 Uhr - Mittelwert	0,950	20	0,363
	Körperkerntemperatur oral (°C) - 12:00 Uhr - Mittelwert	0,906	20	0,054
	Körperkerntemperatur oral (°C) - 16:00 Uhr - Mittelwert	0,959	20	0,533
	Körperkerntemperatur oral (°C) - 20:00 Uhr - Mittelwert	0,961	20	0,554
	Körperkerntemperatur oral (°C) - 24:00 Uhr - Mittelwert	0,959	20	0,525
	Körperkerntemperatur oral (°C) - 04:00 Uhr - Mittelwert	0,968	20	0,718
	Körperkerntemperatur oral (°C) - 08:00 Uhr - Mittelwert	0,951	20	0,377
	Körperkerntemperatur - Mesor (°C)	0,958	20	0,505
	Körperkerntemperatur - Amplitude (°C)	0,930	20	0,151
	Körperkerntemperatur - Akrophase (Std. dezimal)	0,354	20	0,000
Jüngere Probandinnen	Körperkerntemperatur oral (°C) - 08:00 Uhr - Mittelwert	0,977	20	0,886
	Körperkerntemperatur oral (°C) - 12:00 Uhr - Mittelwert	0,951	20	0,378
	Körperkerntemperatur oral (°C) - 16:00 Uhr - Mittelwert	0,949	20	0,346
	Körperkerntemperatur oral (°C) - 20:00 Uhr - Mittelwert	0,902	20	0,045
	Körperkerntemperatur oral (°C) - 24:00 Uhr - Mittelwert	0,937	20	0,214
	Körperkerntemperatur oral (°C) - 04:00 Uhr - Mittelwert	0,939	20	0,231
	Körperkerntemperatur oral (°C) - 08:00 Uhr - Mittelwert	0,940	20	0,238
	Körperkerntemperatur - Mesor (°C)	0,985	20	0,980
	Körperkerntemperatur - Amplitude (°C)	0,939	20	0,233
	Körperkerntemperatur - Akrophase (Std. dezimal)	0,741	20	0,000

FG = Freiheitsgrade; p = Irrtumswahrscheinlichkeit

A16: Test auf Normalverteilung – Cortisol beider Altersgruppen

Altersgruppe	Merkmal	Shapiro-Wilk-Test		
		Statistik	FG	p
Ältere Probandinnen	Cortisol (µg/dl) - Speichel - 08:00 Uhr	0,878	20	0,016
	Cortisol (µg/dl) - Speichel - 12:00 Uhr	0,590	20	0,000
	Cortisol (µg/dl) - Speichel - 16:00 Uhr	0,818	20	0,002
	Cortisol (µg/dl) - Speichel - 20:00 Uhr	0,753	20	0,000
	Cortisol (µg/dl) - Speichel - 24:00 Uhr	0,860	20	0,008
	Cortisol (µg/dl) - Speichel - 04:00 Uhr	0,708	20	0,000
	Cortisol (µg/dl) - Speichel - 08:00 Uhr	0,847	20	0,005
	Cortisol (µg/dl) - Mesor (ng/ml)	0,900	20	0,040
	Cortisol (µg/dl) - Amplitude (ng/ml)	0,925	20	0,125
	Cortisol (µg/dl) - Akrophase (Std. dezimal)	0,545	20	0,000
Jüngere Probandinnen	Cortisol (µg/dl) - Speichel - 08:00 Uhr	0,946	20	0,308
	Cortisol (µg/dl) - Speichel - 12:00 Uhr	0,931	20	0,162
	Cortisol (µg/dl) - Speichel - 16:00 Uhr	0,799	20	0,001
	Cortisol (µg/dl) - Speichel - 20:00 Uhr	0,831	20	0,003
	Cortisol (µg/dl) - Speichel - 24:00 Uhr	0,911	20	0,065
	Cortisol (µg/dl) - Speichel - 04:00 Uhr	0,704	20	0,000
	Cortisol (µg/dl) - Speichel - 08:00 Uhr	0,955	20	0,450
	Cortisol (µg/dl) - Mesor (ng/ml)	0,952	20	0,404
	Cortisol (µg/dl) - Amplitude (ng/ml)	0,959	20	0,522
	Cortisol (µg/dl) - Akrophase (Std. dezimal)	0,544	20	0,000

FG = Freiheitsgrade; p = Irrtumswahrscheinlichkeit

A17: Test auf Normalverteilung - TNF- α beider Altersgruppen

Merkmal		Shapiro-Wilk-Test		
		Statistik	FG	p
Ältere Probandinnen	TNF- α (pg/ml) - Speichel - 08:00 Uhr	0,747	20	0,000
	TNF- α (pg/ml) - Speichel - 12:00 Uhr	0,786	20	0,001
	TNF- α (pg/ml) - Speichel - 16:00 Uhr	0,780	20	0,000
	TNF- α (pg/ml) - Speichel - 20:00 Uhr	0,776	20	0,000
	TNF- α (pg/ml) - Speichel - 24:00 Uhr	0,790	20	0,001
	TNF- α (pg/ml) - Speichel - 04:00 Uhr	0,877	20	0,016
	TNF- α (pg/ml) - Speichel - 08:00 Uhr	0,545	20	0,000
	TNF- α (pg/ml) - Mesor (ng/ml)	0,785	20	0,001
	TNF- α (pg/ml) - Amplitude (ng/ml)	0,794	20	0,001
	TNF- α (pg/ml) - Akrophase (Std. dezimal)	0,472	20	0,000
Jüngere Probandinnen	TNF- α (pg/ml) - Speichel - 08:00 Uhr	0,589	20	0,000
	TNF- α (pg/ml) - Speichel - 12:00 Uhr	0,505	20	0,000
	TNF- α (pg/ml) - Speichel - 16:00 Uhr	0,441	20	0,000
	TNF- α (pg/ml) - Speichel - 20:00 Uhr	0,528	20	0,000
	TNF- α (pg/ml) - Speichel - 24:00 Uhr	0,500	20	0,000
	TNF- α (pg/ml) - Speichel - 04:00 Uhr	0,627	20	0,000
	TNF- α (pg/ml) - Speichel - 08:00 Uhr	0,607	20	0,000
	TNF- α (pg/ml) - Mesor (ng/ml)	0,793	15	0,003
	TNF- α (pg/ml) - Amplitude (ng/ml)	0,702	15	0,000
	TNF- α (pg/ml) - Akrophase (Std. dezimal)	0,671	15	0,000

FG = Freiheitsgrade; p = Irrtumswahrscheinlichkeit

A18: Test auf Normalverteilung – Oxidative DNA-/ RNA-Schäden beider Altersgruppen

Altersgruppen	Merkmal	Shapiro-Wilk-Test		
		Statistik	FG	p
Ältere Probandinnen	Oxidativer DNA/RNA-Schaden (ng/ml) - Speichel - 08:00 Uhr	0,883	20	0,020
	Oxidativer DNA/RNA-Schaden (ng/ml) - Speichel - 12:00 Uhr	0,299	20	0,000
	Oxidativer DNA/RNA-Schaden (ng/ml) - Speichel - 16:00 Uhr	0,928	20	0,140
	Oxidativer DNA/RNA-Schaden (ng/ml) - Speichel - 20:00 Uhr	0,846	20	0,005
	Oxidativer DNA/RNA-Schaden (ng/ml) - Speichel - 24:00 Uhr	0,780	20	0,000
	Oxidativer DNA/RNA-Schaden (ng/ml) - Speichel - 04:00 Uhr	0,928	20	0,139
	Oxidativer DNA/RNA-Schaden (ng/ml) - Speichel - 08:00 Uhr	0,563	20	0,000
	Oxidativer DNA/RNA-Schaden - Mesor (ng/ml)	0,632	20	0,000
	Oxidativer DNA/RNA-Schaden - Amplitude (ng/ml)	0,472	20	0,000
	Oxidativer DNA/RNA-Schaden - Akrophase (Std. dezimal)	0,669	20	0,000
	Oxidativer DNA/RNA-Schaden (ng/ml) - Speichel - 08:00 Uhr	0,976	20	0,878
Jüngere Probandinnen	Oxidativer DNA/RNA-Schaden (ng/ml) - Speichel - 12:00 Uhr	0,844	20	0,004
	Oxidativer DNA/RNA-Schaden (ng/ml) - Speichel - 16:00 Uhr	0,957	20	0,494
	Oxidativer DNA/RNA-Schaden (ng/ml) - Speichel - 20:00 Uhr	0,858	20	0,007
	Oxidativer DNA/RNA-Schaden (ng/ml) - Speichel - 24:00 Uhr	0,901	20	0,043
	Oxidativer DNA/RNA-Schaden (ng/ml) - Speichel - 04:00 Uhr	0,923	20	0,113
	Oxidativer DNA/RNA-Schaden (ng/ml) - Speichel - 08:00 Uhr	0,717	20	0,000
	Oxidativer DNA/RNA-Schaden - Mesor (ng/ml)	0,967	20	0,698
	Oxidativer DNA/RNA-Schaden - Amplitude (ng/ml)	0,842	20	0,004
	Oxidativer DNA/RNA-Schaden - Akrophase (Std. dezimal)	0,671	20	0,000
	Oxidativer DNA/RNA-Schaden (ng/ml) - Speichel - 08:00 Uhr	0,976	20	0,878

FG = Freiheitsgrade; p = Irrtumswahrscheinlichkeit

A19: Test auf Normalverteilung - OGG1 beider Altersgruppen

Altersgruppe	Merkmal	Shapiro-Wilk		
		Statistik	FG	p
Ältere Probandinnen	OGG1 (ng/ml) - Speichel - 08:00 Uhr	0,649	20	0,000
	OGG1 (ng/ml) - Speichel - 12:00 Uhr	0,287	20	0,000
	OGG1 (ng/ml) - Speichel - 16:00 Uhr	0,737	20	0,000
	OGG1 (ng/ml) - Speichel - 20:00 Uhr	0,829	20	0,002
	OGG1 (ng/ml) - Speichel - 24:00 Uhr	0,813	20	0,001
	OGG1 (ng/ml) - Speichel - 04:00 Uhr	0,616	20	0,000
	OGG1 (ng/ml) - Speichel - 08:00 Uhr	0,534	20	0,000
	OGG1 - Mesor (ng/ml)	0,561	20	0,000
	OGG1 - Amplitude (ng/ml)	0,424	20	0,000
	OGG1 - Akrophase (Std. dezimal)	0,829	20	0,002
Jüngere Probandinnen	OGG1 (ng/ml) - Speichel - 08:00 Uhr	0,896	20	0,034
	OGG1 (ng/ml) - Speichel - 12:00 Uhr	0,892	20	0,029
	OGG1 (ng/ml) - Speichel - 16:00 Uhr	0,679	20	0,000
	OGG1 (ng/ml) - Speichel - 20:00 Uhr	0,856	20	0,007
	OGG1 (ng/ml) - Speichel - 24:00 Uhr	0,773	20	0,000
	OGG1 (ng/ml) - Speichel - 04:00 Uhr	0,642	20	0,000
	OGG1 (ng/ml) - Speichel - 08:00 Uhr	0,784	20	0,001
	OGG1 - Mesor (ng/ml)	0,846	20	0,005
	OGG1 - Amplitude (ng/ml)	0,902	20	0,044
	OGG1 - Akrophase (Std. dezimal)	0,849	20	0,005

FG = Freiheitsgrade; p = Irrtumswahrscheinlichkeit

A20: Korrelationsanalysen - Vitamin D und einzelne Merkmale älterer Probandinnen

ältere Probandinnen	Cortisol (µg/dl)										
Vitamin D (ng/ml)	Uhrzeit	08 Uhr	12 Uhr	16 Uhr	20 Uhr	00 Uhr	04 Uhr	08 Uhr	Mesor	Amplitude	Akrophase
	r/rs	0,087	0,196	-0,317	-0,092	0,260	0,002	-0,212	-0,123	-0,136	0,086
	p	0,715	0,407	0,173	0,700	0,268	0,995	0,369	0,604	0,566	0,719
	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	TNF-α (pg/ml)										
	Uhrzeit	08 Uhr	12 Uhr	16 Uhr	20 Uhr	00 Uhr	04 Uhr	08 Uhr	Mesor	Amplitude	Akrophase
	r/rs	0,423	0,218	-0,078	-0,039	0,182	0,357	0,179	0,221	0,317	-0,320
	p	0,063	0,355	0,742	0,872	0,442	0,122	0,450	0,349	0,174	0,168
	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	oxidative DNA-/RNA-Schäden (ng/ml)										
	Uhrzeit	08 Uhr	12 Uhr	16 Uhr	20 Uhr	00 Uhr	04 Uhr	08 Uhr	Mesor	Amplitude	Akrophase
	r/rs	0,278	0,398	0,030	0,237	0,295	0,232	0,224	0,343	0,208	-0,040
	p	0,235	0,082	0,902	0,314	0,207	0,325	0,342	0,139	0,380	0,867
	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	OGG1 (ng/ml)										
	Uhrzeit	08 Uhr	12 Uhr	16 Uhr	20 Uhr	00 Uhr	04 Uhr	08 Uhr	Mesor	Amplitude	Akrophase
	r/rs	0,035	-0,041	-0,310	-0,316	-0,168	-0,077	-0,451	-0,271	-0,296	-0,307
	p	0,885	0,863	0,184	0,175	0,478	0,748	0,046	0,248	0,205	0,188
	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20

A21: Korrelationsanalysen - Vitamin D und einzelne Merkmale jüngerer Probandinnen

jüngere Probandinnen	Cortisol (µg/dl)										
Vitamin D (ng/ml)	Uhrzeit	08 Uhr	12 Uhr	16 Uhr	20 Uhr	00 Uhr	04 Uhr	08 Uhr	Mesor	Amplitude	Akrophase
	r/rs	0,347	0,204	-0,025	0,370	0,258	0,477	0,260	0,377	0,250	-0,030
	p	0,134	0,387	0,917	0,108	0,271	0,034	0,269	0,101	0,287	0,900
	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	TNF-α (pg/ml)										
	Uhrzeit	08 Uhr	12 Uhr	16 Uhr	20 Uhr	00 Uhr	04 Uhr	08 Uhr	Mesor	Amplitude	Akrophase
	r/rs	-0,043	0,120	0,104	0,032	0,042	-0,263	-0,327	-0,043	-0,071	0,115
	p	0,858	0,613	0,663	0,894	0,862	0,262	0,159	0,879	0,800	0,682
	N	20	20	20	20	20	20	20	15	15	15
	oxidative DNA-/RNA-Schäden (ng/ml)										
	Uhrzeit	08 Uhr	12 Uhr	16 Uhr	20 Uhr	00 Uhr	04 Uhr	08 Uhr	Mesor	Amplitude	Akrophase
	r/rs	0,338	0,126	0,232	0,144	0,173	0,314	0,171	0,296	0,023	-0,480
	p	0,145	0,596	0,325	0,544	0,466	0,177	0,470	0,206	0,925	0,032
	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	OGG1 (ng/ml)										
	Uhrzeit	08 Uhr	12 Uhr	16 Uhr	20 Uhr	00 Uhr	04 Uhr	08 Uhr	Mesor	Amplitude	Akrophase
	r/rs	-0,125	0,257	0,463	0,58	0,477	0,205	0,338	0,191	-0,257	0,029
	p	0,600	0,274	0,040	0,007	0,034	0,387	0,145	0,420	0,274	0,902
	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20

A22: Korrelationsanalysen – Cortisol und TNF- α älterer Probandinnen

ältere Probandinnen			Cortisol (µg/dl)									
			08 Uhr	12 Uhr	16 Uhr	20 Uhr	00 Uhr	04 Uhr	08 Uhr	Mesor	Amplitude	Akrophase
TNF-α (pg/ml)	08 Uhr	r/rs	0,062	-0,013	0,027	-0,121	0,175	0,108	0,067	0,028	-0,154	0,178
		p	0,796	0,956	0,909	0,613	0,460	0,649	0,780	0,908	0,516	0,453
		N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	12 Uhr	r/rs	-0,419	-0,245	0,049	-0,282	0,087	-0,165	-0,228	-0,253	-0,255	-0,069
		p	0,066	0,298	0,838	0,229	0,715	0,488	0,333	0,283	0,278	0,771
		N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	16 Uhr	r/rs	-0,306	-0,465	-0,065	-0,423	-0,182	-0,346	-0,128	-0,269	-0,112	-0,150
		p	0,189	0,039	0,785	0,063	0,443	0,135	0,590	0,252	0,639	0,528
		N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	20 Uhr	r/rs	0,288	0,209	0,118	-0,402	-0,058	0,035	0,370	0,451	0,298	0,080
		p	0,218	0,377	0,620	0,079	0,809	0,885	0,109	0,046	0,202	0,739
		N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	00 Uhr	r/rs	-0,432	-0,239	0,179	-0,116	-0,193	-0,371	-0,216	-0,240	-0,149	0,150
		p	0,065	0,324	0,463	0,636	0,428	0,118	0,374	0,322	0,542	0,541
		N	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
	04 Uhr	r/rs	-0,138	0,048	0,199	0,173	0,055	-0,385	0,072	-0,016	0,007	0,230
		p	0,563	0,840	0,401	0,465	0,818	0,094	0,762	0,947	0,977	0,329
		N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	08+1 Uhr	r/rs	0,005	0,150	0,144	-0,163	-0,077	-0,100	0,062	0,100	-0,035	0,119
		p	0,983	0,539	0,556	0,506	0,753	0,683	0,802	0,683	0,886	0,628
		N	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
	Mesor	r/rs	-0,317	-0,421	0,013	-0,057	-0,189	-0,455	-0,098	-0,231	0,009	-0,064
		p	0,200	0,082	0,958	0,823	0,453	0,058	0,699	0,356	0,971	0,800
		N	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
	Ampli- tude	r/rs	-0,290	-0,204	0,044	0,174	-0,027	-0,515	-0,128	-0,230	0,026	-0,161
		p	0,243	0,418	0,861	0,491	0,916	0,029	0,613	0,358	0,919	0,524
		N	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
Akro- phase	r/rs	-0,026	0,069	0,060	-0,317	0,131	0,477	-0,155	0,104	-0,078	-0,421	
	p	0,920	0,786	0,814	0,199	0,605	0,046	0,539	0,682	0,758	0,082	
	N	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	

A23: Korrelationsanalysen – Cortisol und TNF- α jüngerer Probandinnen

jüngere Probandinnen			Cortisol (µg/dl)									
			08 Uhr	12 Uhr	16 Uhr	20 Uhr	00 Uhr	04 Uhr	08 Uhr	Mesor	Amplitude	Akrophase
TNF-α (pg/ml)	08 Uhr	r/rs	0,097	-0,334	0,002	-0,102	-0,032	0,094	0,131	0,021	0,157	-0,370
		p	0,683	0,150	0,992	0,669	0,892	0,695	0,583	0,929	0,510	0,108
		N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	12 Uhr	r/rs	0,359	-0,280	0,125	0,218	0,140	0,379	0,070	0,179	0,312	-0,286
		p	0,120	0,232	0,600	0,355	0,556	0,100	0,770	0,451	0,181	0,221
		N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	16 Uhr	r/rs	0,312	0,249	0,344	0,109	0,426	0,387	0,339	0,409	0,341	0,048
		p	0,180	0,289	0,138	0,648	0,061	0,092	0,144	0,073	0,141	0,840
		N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	20 Uhr	r/rs	-0,205	-0,164	-0,349	0,079	0,162	0,088	0,002	-0,142	-0,139	-0,223
		p	0,387	0,489	0,132	0,739	0,496	0,711	0,994	0,550	0,558	0,344
		N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	00 Uhr	r/rs	0,042	-0,160	-0,095	-0,121	-0,170	-0,130	0,004	-0,038	-0,006	0,118
		p	0,862	0,500	0,691	0,613	0,473	0,584	0,987	0,875	0,980	0,619
		N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	04 Uhr	r/rs	0,037	-0,393	-0,157	-0,328	-0,297	-0,349	0,057	-0,152	0,122	-0,115
		p	0,880	0,096	0,522	0,170	0,217	0,143	0,815	0,534	0,618	0,638
		N	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
	08+1 Uhr	r/rs	-0,106	-0,674	-0,433	-0,223	-0,447	-0,527	0,037	-0,317	-0,101	-0,370
		p	0,657	0,001	0,057	0,344	0,048	0,017	0,877	0,174	0,672	0,108
		N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	Mesor	r/rs	0,112	-0,345	-0,255	-0,235	-0,174	-0,112	0,284	-0,051	0,196	-0,471
		p	0,703	0,227	0,379	0,418	0,552	0,703	0,326	0,863	0,503	0,089
		N	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14
	Ampli- tude	r/rs	0,064	-0,380	-0,306	-0,354	-0,240	-0,191	0,446	-0,042	0,218	-0,510
		p	0,829	0,180	0,288	0,215	0,409	0,513	0,110	0,887	0,455	0,063
		N	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14
	Akro- phase	r/rs	0,127	0,078	0,081	0,304	0,351	0,578	-0,056	0,237	0,127	-0,153
		p	0,664	0,790	0,783	0,291	0,219	0,030	0,848	0,415	0,664	0,601
		N	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14

A24: Korrelationsanalysen – oxidative DNA-/ RNA-Schäden und OGG1 älterer Probandinnen

ältere Probandinnen			Oxidativer DNA-/ RNA-Schaden (ng/ml)									
			08 Uhr	12 Uhr	16 Uhr	20 Uhr	00 Uhr	04 Uhr	08 Uhr	Mesor	Amplitude	Akrophase
OGG1 (ng/ml)	08 Uhr	r/rs	0,111	-0,242	-0,296	-0,226	-0,268	-0,290	-0,268	-0,170	-0,172	-0,017
		p	0,640	0,318	0,205	0,337	0,254	0,214	0,254	0,486	0,482	0,944
		N	20	19	20	20	20	20	20	19	19	19
	12 Uhr	r/rs	0,066	0,047	-0,128	-0,101	-0,259	0,178	-0,001	-0,061	-0,142	-0,070
		p	0,789	0,852	0,601	0,679	0,285	0,466	0,997	0,810	0,573	0,784
		N	19	18	19	19	19	19	19	18	18	18
	16 Uhr	r/rs	-0,414	-0,158	-0,167	-0,419	-0,122	-0,205	-0,424	-0,167	-0,074	-0,126
		p	0,070	0,519	0,482	0,066	0,609	0,387	0,062	0,495	0,764	0,606
		N	20	19	20	20	20	20	20	19	19	19
	20 Uhr	r/rs	-0,334	-0,521	-0,236	-0,411	-0,444	-0,203	-0,188	-0,488	-0,235	-0,220
		p	0,150	0,022	0,316	0,072	0,050	0,391	0,427	0,034	0,333	0,367
		N	20	19	20	20	20	20	20	19	19	19
	00 Uhr	r/rs	-0,370	-0,332	-0,272	-0,363	-0,038	-0,048	-0,135	-0,079	0,111	-0,405
		p	0,108	0,166	0,246	0,116	0,875	0,840	0,569	0,748	0,652	0,086
		N	20	19	20	20	20	20	20	19	19	19
	04 Uhr	r/rs	-0,072	-0,116	0,062	0,023	0,319	0,038	-0,071	0,081	-0,030	-0,356
		p	0,762	0,637	0,796	0,922	0,171	0,875	0,767	0,743	0,904	0,135
		N	20	19	20	20	20	20	20	19	19	19
	08+1 Uhr	r/rs	-0,424	-0,235	-0,150	-0,298	-0,179	-0,111	-0,030	-0,212	-0,114	-0,236
		p	0,062	0,333	0,527	0,202	0,450	0,640	0,900	0,383	0,642	0,332
		N	20	19	20	20	20	20	20	19	19	19
	Mesor	r/rs	-0,174	-0,158	0,037	-0,270	-0,012	0,009	-0,246	-0,026	0,038	-0,519
		p	0,477	0,531	0,881	0,264	0,960	0,972	0,311	0,919	0,880	0,027
		N	19	18	19	19	19	19	19	18	18	18
	Ampli- tude	r/rs	0,100	-0,040	0,402	-0,067	0,167	0,112	-0,195	0,115	0,121	-0,325
		p	0,684	0,874	0,088	0,786	0,495	0,647	0,424	0,651	0,633	0,188
		N	19	18	19	19	19	19	19	18	18	18
	Akro- phase	r/rs	-0,167	-0,401	-0,186	-0,150	-0,572	-0,198	-0,004	-0,431	-0,166	0,126
		p	0,495	0,099	0,446	0,539	0,011	0,417	0,988	0,074	0,510	0,618
		N	19	18	19	19	19	19	19	18	18	18

A25: Korrelationsanalysen – oxidative DNA-/ RNA-Schäden und OGG1 jüngerer Probandinnen

jüngere Probandinnen			Oxidativer DNA-/ RNA-Schaden (ng/ml)									
			08 Uhr	12 Uhr	16 Uhr	20 Uhr	00 Uhr	04 Uhr	08 Uhr	Mesor	Amplitude	Akrophase
OGG1 (ng/ml)	08 Uhr	r/rs	-0,256	-0,376	-0,274	-0,371	0,011	-0,120	-0,081	-0,305	-0,230	-0,248
		p	0,277	0,102	0,243	0,107	0,965	0,613	0,734	0,191	0,329	0,291
		N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	12 Uhr	r/rs	-0,591	-0,275	-0,305	-0,365	-0,254	-0,344	0,021	-0,441	-0,430	-0,036
		p	0,006	0,240	0,192	0,113	0,280	0,137	0,930	0,052	0,058	0,881
		N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	16 Uhr	r/rs	-0,310	-0,068	0,017	-0,051	-0,029	-0,074	-0,059	-0,214	-0,311	-0,198
		p	0,184	0,777	0,942	0,830	0,905	0,758	0,806	0,366	0,182	0,403
		N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	20 Uhr	r/rs	-0,146	0,020	0,102	0,194	0,008	0,039	0,030	-0,093	-0,242	-0,251
		p	0,539	0,935	0,668	0,413	0,975	0,870	0,900	0,696	0,304	0,286
		N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	00 Uhr	r/rs	-0,164	-0,179	-0,117	-0,096	0,020	0,195	-0,331	-0,281	-0,423	-0,492
		p	0,490	0,450	0,624	0,686	0,935	0,409	0,154	0,230	0,063	0,028
		N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	04 Uhr	r/rs	0,117	-0,143	-0,126	-0,172	0,035	0,119	0,309	0,097	0,159	-0,170
		p	0,624	0,548	0,595	0,470	0,885	0,618	0,186	0,684	0,504	0,475
		N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	08+1 Uhr	r/rs	0,044	-0,077	-0,099	-0,057	0,041	0,248	0,176	-0,021	-0,021	-0,108
		p	0,855	0,748	0,679	0,811	0,865	0,292	0,458	0,930	0,930	0,650
		N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	Mesor	r/rs	-0,319	-0,310	-0,211	-0,167	-0,005	-0,009	0,002	-0,275	-0,239	-0,273
		p	0,171	0,184	0,371	0,482	0,985	0,970	0,995	0,240	0,310	0,245
		N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	Ampli-tude	r/rs	-0,379	-0,495	-0,383	-0,227	-0,203	-0,080	-0,155	-0,335	-0,177	-0,048
		p	0,099	0,027	0,096	0,336	0,391	0,738	0,514	0,148	0,454	0,840
		N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	Akro-phase	r/rs	-0,554	-0,101	-0,159	-0,015	-0,250	-0,359	-0,304	-0,368	-0,452	0,144
		p	0,011	0,672	0,504	0,949	0,287	0,120	0,192	0,111	0,045	0,545
		N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20

A26: Korrelationsanalysen – oxidative DNA-/ RNA-Schäden und Cortisol älterer Probandinnen

ältere Probandinnen			Cortisol (µg/dl)									
			08 Uhr	12 Uhr	16 Uhr	20 Uhr	00 Uhr	04 Uhr	08 Uhr	Mesor	Amplitude	Akrophase
Oxidativer DNA-/ RNA-Schaden (ng/ml)	08 Uhr	r/rs	-0,008	0,158	-0,086	-0,112	-0,089	-0,305	-0,215	-0,104	0,069	0,108
		p	0,975	0,506	0,719	0,638	0,710	0,191	0,363	0,663	0,772	0,651
		N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	12 Uhr	r/rs	-0,232	0,161	0,025	0,059	-0,196	-0,461	-0,288	-0,233	0,048	0,322
		p	0,340	0,509	0,920	0,811	0,420	0,047	0,232	0,338	0,847	0,179
		N	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
	16 Uhr	r/rs	-0,116	-0,002	-0,008	0,157	-0,362	-0,343	-0,069	-0,115	0,346	0,283
		p	0,627	0,995	0,975	0,510	0,116	0,139	0,772	0,629	0,135	0,226
		N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	20 Uhr	r/rs	0,081	0,257	0,054	-0,159	-0,004	-0,053	-0,065	0,104	0,070	0,182
		p	0,736	0,273	0,821	0,503	0,987	0,823	0,784	0,663	0,769	0,443
		N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	00 Uhr	r/rs	-0,140	0,044	0,017	-0,020	0,081	-0,191	-0,304	-0,187	-0,032	-0,001
		p	0,556	0,853	0,945	0,935	0,734	0,420	0,193	0,431	0,895	0,996
		N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	04 Uhr	r/rs	0,075	0,080	-0,171	0,080	-0,047	-0,274	-0,080	-0,020	0,306	-0,054
		p	0,753	0,736	0,470	0,738	0,845	0,243	0,738	0,932	0,189	0,820
		N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	08+1 Uhr	r/rs	0,438	0,397	0,174	-0,005	0,095	0,056	0,325	0,493	0,385	0,223
		p	0,054	0,083	0,462	0,985	0,691	0,816	0,162	0,027	0,094	0,345
		N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	Mesor	r/rs	-0,154	0,083	-0,028	0,091	-0,019	-0,400	-0,330	-0,217	0,146	0,057
		p	0,528	0,734	0,909	0,710	0,937	0,090	0,168	0,373	0,550	0,818
		N	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
	Ampli- tude	r/rs	-0,286	-0,113	-0,275	0,269	-0,093	-0,049	-0,258	-0,209	-0,058	-0,165
		p	0,235	0,644	0,254	0,266	0,705	0,842	0,286	0,391	0,814	0,501
		N	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
	Akro- phase	r/rs	-0,176	0,124	0,222	-0,101	-0,145	0,095	-0,076	-0,054	-0,351	0,162
		p	0,472	0,612	0,362	0,682	0,555	0,698	0,757	0,828	0,140	0,508
		N	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19

A27: Korrelationsanalysen – oxidative DNA-/ RNA-Schäden und Cortisol jüngerer Probandinnen

jüngere Probandinnen			Cortisol (µg/dl)									
			08 Uhr	12 Uhr	16 Uhr	20 Uhr	00 Uhr	04 Uhr	08 Uhr	Mesor	Amplitude	Akrophase
Oxidativer DNA-/ RNA-Schaden (ng/ml)	08 Uhr	r/rs	0,196	-0,569	-0,596	-0,114	-0,287	-0,185	-0,034	-0,091	0,227	-0,471
		p	0,407	0,009	0,006	0,631	0,221	0,435	0,888	0,703	0,336	0,036
		N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	12 Uhr	r/rs	0,015	-0,405	-0,575	-0,087	-0,184	-0,026	0,128	-0,102	0,087	-0,611
		p	0,950	0,077	0,008	0,715	0,437	0,915	0,591	0,668	0,715	0,004
		N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	16 Uhr	r/rs	0,024	-0,348	-0,572	-0,014	-0,156	-0,010	0,148	-0,045	0,091	-0,581
		p	0,922	0,132	0,008	0,952	0,511	0,967	0,534	0,850	0,703	0,007
		N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	20 Uhr	r/rs	0,435	-0,152	-0,183	0,156	0,205	0,389	0,203	0,327	0,55	-0,531
		p	0,056	0,523	0,441	0,510	0,387	0,090	0,391	0,159	0,012	0,016
		N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	00 Uhr	r/rs	-0,161	-0,444	-0,488	-0,077	-0,252	-0,113	-0,149	-0,360	-0,238	-0,290
		p	0,498	0,050	0,029	0,748	0,284	0,636	0,531	0,119	0,313	0,214
		N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	04 Uhr	r/rs	-0,036	-0,221	-0,346	0,032	-0,094	0,087	-0,075	-0,130	-0,097	-0,551
		p	0,882	0,348	0,135	0,895	0,695	0,715	0,755	0,586	0,685	0,012
		N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	08+1 Uhr	r/rs	-0,269	-0,250	-0,451	-0,089	-0,224	0,189	-0,326	-0,394	-0,268	-0,290
		p	0,251	0,289	0,046	0,710	0,342	0,424	0,160	0,085	0,254	0,214
		N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	Mesor	r/rs	-0,072	-0,465	-0,465	-0,038	-0,259	-0,002	-0,146	-0,238	-0,086	-0,511
		p	0,763	0,039	0,039	0,875	0,270	0,995	0,538	0,312	0,717	0,021
		N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	Ampli- tude	r/rs	-0,242	-0,489	-0,338	-0,236	-0,362	-0,008	-0,338	-0,448	-0,233	-0,310
		p	0,304	0,029	0,145	0,316	0,117	0,975	0,145	0,047	0,323	0,183
		N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Akro- phase	r/rs	-0,073	0,014	0,182	-0,157	-0,028	0,006	-0,066	0,046	0,027	-0,077	
	p	0,759	0,953	0,442	0,508	0,906	0,981	0,781	0,847	0,911	0,746	
	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20

A28: Korrelationsanalysen – oxidative DNA-/ RNA-Schäden und TNF- α älterer Probandinnen

ältere Probandinnen			Oxidativer DNA-/ RNA-Schaden (ng/ml)									
			08 Uhr	12 Uhr	16 Uhr	20 Uhr	00 Uhr	04 Uhr	08 Uhr	Mesor	Amplitude	Akrophase
TNF-α (pg/ml)	08 Uhr	r/rs	-0,186	0,016	-0,319	-0,345	-0,418	-0,439	-0,300	-0,408	-0,538	0,453
		p	0,431	0,948	0,171	0,136	0,067	0,053	0,198	0,083	0,018	0,052
		N	20	19	20	20	20	20	20	19	19	19
	12 Uhr	r/rs	-0,150	0,255	-0,130	-0,140	0,122	-0,139	-0,292	0,056	-0,236	0,067
		p	0,528	0,291	0,586	0,557	0,608	0,559	0,211	0,821	0,331	0,785
		N	20	19	20	20	20	20	20	19	19	19
	16 Uhr	r/rs	-0,357	-0,209	-0,412	-0,528	-0,335	-0,479	-0,641	-0,398	-0,524	0,192
		p	0,123	0,391	0,071	0,017	0,149	0,032	0,002	0,092	0,021	0,431
		N	20	19	20	20	20	20	20	19	19	19
	20 Uhr	r/rs	-0,214	-0,201	-0,338	-0,168	-0,141	-0,172	-0,049	-0,198	-0,315	-0,092
		p	0,364	0,409	0,145	0,478	0,554	0,469	0,837	0,416	0,189	0,708
		N	20	19	20	20	20	20	20	19	19	19
	00 Uhr	r/rs	0,060	0,668	0,216	0,132	0,457	0,149	-0,091	0,443	0,021	-0,030
		p	0,808	0,002	0,374	0,590	0,049	0,542	0,710	0,066	0,935	0,907
		N	19	18	19	19	19	19	19	18	18	18
	04 Uhr	r/rs	-0,093	0,425	0,031	-0,215	0,066	0,111	-0,122	0,175	-0,075	0,008
		p	0,696	0,070	0,897	0,362	0,782	0,640	0,609	0,475	0,762	0,974
		N	20	19	20	20	20	20	20	19	19	19
	08+1 Uhr	r/rs	-0,123	0,121	-0,218	-0,221	-0,362	-0,192	-0,081	-0,183	-0,351	0,334
		p	0,616	0,632	0,370	0,364	0,128	0,432	0,742	0,467	0,154	0,176
		N	19	18	19	19	19	19	19	18	18	18
	Mesor	r/rs	-0,158	0,382	-0,079	-0,381	-0,092	-0,051	-0,410	0,022	-0,233	0,099
		p	0,531	0,130	0,754	0,119	0,717	0,842	0,091	0,933	0,368	0,705
		N	18	17	18	18	18	18	18	17	17	17
	Ampli- tude	r/rs	-0,024	0,510	0,029	-0,222	0,076	0,228	-0,164	0,294	0,056	-0,084
		p	0,925	0,036	0,909	0,375	0,763	0,362	0,515	0,252	0,830	0,748
		N	18	17	18	18	18	18	18	17	17	17
	Akro- phase	r/rs	-0,063	-0,314	-0,198	0,066	0,078	-0,165	0,092	-0,013	0,152	0,144
		p	0,805	0,219	0,432	0,794	0,758	0,513	0,715	0,960	0,560	0,580
		N	18	17	18	18	18	18	18	17	17	17

A29: Korrelationsanalysen – oxidative DNA-/ RNA-Schäden und TNF- α jüngerer Probandinnen

jüngere Probandinnen			Oxidativer DNA-/ RNA-Schaden (ng/ml)									
			08 Uhr	12 Uhr	16 Uhr	20 Uhr	00 Uhr	04 Uhr	08 Uhr	Mesor	Amplitude	Akrophase
TNF-α (pg/ml)	08 Uhr	r/rs	0,346	0,061	-0,080	0,174	-0,010	0,498	0,077	0,187	0,286	-0,146
		p	0,135	0,798	0,737	0,462	0,966	0,026	0,747	0,429	0,222	0,539
		N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	12 Uhr	r/rs	0,324	-0,175	-0,081	0,185	0,000	0,196	0,096	0,117	0,279	-0,123
		p	0,164	0,460	0,735	0,435	1,000	0,408	0,688	0,623	0,234	0,605
		N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	16 Uhr	r/rs	-0,203	-0,235	-0,284	0,090	0,044	0,121	-0,252	-0,298	-0,237	-0,361
		p	0,390	0,319	0,224	0,707	0,855	0,612	0,285	0,203	0,314	0,118
		N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	20 Uhr	r/rs	0,169	0,166	0,131	0,081	0,210	0,427	0,318	0,113	0,111	-0,458
		p	0,475	0,485	0,583	0,734	0,374	0,060	0,172	0,635	0,641	0,042
		N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	00 Uhr	r/rs	0,059	0,097	0,145	0,073	0,459	0,059	0,012	0,061	0,047	-0,229
		p	0,804	0,685	0,541	0,759	0,042	0,804	0,960	0,797	0,843	0,331
		N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	04 Uhr	r/rs	0,430	-0,030	-0,215	-0,067	-0,009	0,339	0,037	0,147	0,300	-0,320
		p	0,066	0,904	0,376	0,786	0,970	0,155	0,880	0,549	0,211	0,182
		N	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
	08+1 Uhr	r/rs	0,568	0,342	0,229	-0,038	0,359	0,438	0,088	0,351	0,306	-0,172
		p	0,009	0,140	0,331	0,874	0,120	0,054	0,712	0,129	0,190	0,468
		N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	Mesor	r/rs	0,499	0,160	0,020	0,288	0,024	0,499	-0,121	0,240	0,121	-0,139
		p	0,069	0,584	0,946	0,318	0,935	0,069	0,681	0,409	0,681	0,637
		N	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14
	Ampli-tude	r/rs	0,512	0,121	-0,055	0,152	-0,051	0,402	-0,182	0,174	0,090	-0,125
		p	0,061	0,681	0,852	0,605	0,864	0,154	0,533	0,553	0,759	0,671
		N	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14
Akro-phase	r/rs	-0,100	0,431	0,485	0,485	0,154	0,005	0,088	0,078	-0,027	0,286	
	p	0,733	0,124	0,079	0,079	0,598	0,987	0,764	0,790	0,927	0,322	
	N	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	

A30: Korrelationsanalysen – OGG1 und Cortisol älterer Probandinnen

ältere Probandinnen			Cortisol (µg/dl)									
			08 Uhr	12 Uhr	16 Uhr	20 Uhr	00 Uhr	04 Uhr	08 Uhr	Mesor	Amplitude	Akrophase
OGG1 (ng/ml)	08 Uhr	r/rs	-0,177	0,046	-0,283	-0,185	-0,263	-0,328	-0,263	-0,299	-0,159	-0,098
		p	0,454	0,848	0,227	0,435	0,262	0,158	0,262	0,201	0,502	0,681
		N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	12 Uhr	r/rs	-0,139	0,246	-0,297	-0,200	-0,457	-0,441	-0,118	-0,168	-0,156	-0,025
		p	0,571	0,310	0,216	0,412	0,049	0,059	0,632	0,493	0,524	0,919
		N	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
	16 Uhr	r/rs	-0,462	-0,194	-0,126	-0,150	-0,365	-0,215	0,032	-0,242	-0,335	-0,238
		p	0,040	0,412	0,596	0,527	0,113	0,363	0,895	0,304	0,148	0,311
		N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	20 Uhr	r/rs	0,340	-0,144	-0,119	-0,050	-0,356	0,107	0,63	0,449	0,389	-0,224
		p	0,143	0,546	0,618	0,835	0,123	0,654	0,003	0,047	0,090	0,342
		N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	00 Uhr	r/rs	0,053	-0,071	0,183	0,089	0,017	-0,117	0,361	0,250	0,341	-0,242
		p	0,826	0,765	0,439	0,710	0,945	0,622	0,118	0,288	0,141	0,304
		N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	04 Uhr	r/rs	0,159	-0,241	0,186	-0,180	-0,056	-0,105	0,242	0,181	0,350	-0,057
		p	0,502	0,305	0,431	0,448	0,816	0,659	0,304	0,446	0,130	0,812
		N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	08+1 Uhr	r/rs	0,212	0,020	0,380	0,398	-0,281	-0,144	0,417	0,368	0,394	0,231
		p	0,369	0,935	0,098	0,082	0,230	0,544	0,068	0,111	0,086	0,327
		N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	Mesor	r/rs	-0,191	-0,086	-0,032	0,068	-0,614	-0,474	0,144	-0,060	0,025	0,019
		p	0,433	0,726	0,898	0,781	0,005	0,040	0,557	0,808	0,920	0,937
		N	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
	Ampli- tude	r/rs	-0,281	-0,217	0,111	0,133	-0,674	-0,532	0,040	-0,174	-0,044	0,116
		p	0,244	0,373	0,652	0,586	0,002	0,019	0,870	0,477	0,858	0,636
		N	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
	Akro- phase	r/rs	0,175	-0,066	-0,234	0,033	0,064	0,193	0,340	0,209	0,123	-0,047
		p	0,474	0,790	0,335	0,892	0,795	0,428	0,155	0,390	0,616	0,847
		N	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19

A31: Korrelationsanalysen – OGG1 und Cortisol jüngerer Probandinnen

jüngere Probandinnen			Cortisol (µg/dl)									
			08 Uhr	12 Uhr	16 Uhr	20 Uhr	00 Uhr	04 Uhr	08 Uhr	Mesor	Amplitude	Akrophase
OGG1 (ng/ml)	08 Uhr	r/rs	-0,006	0,036	0,246	0,319	0,302	-0,183	0,095	-0,002	-0,186	0,190
		p	0,980	0,880	0,296	0,171	0,195	0,439	0,691	0,992	0,431	0,422
		N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	12 Uhr	r/rs	-0,087	0,555	0,205	0,274	0,266	0,174	0,095	0,187	-0,186	0,451
		p	0,715	0,011	0,385	0,243	0,258	0,462	0,691	0,429	0,431	0,046
		N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	16 Uhr	r/rs	0,174	0,435	0,135	0,374	0,297	0,271	0,171	0,366	0,075	0,350
		p	0,462	0,056	0,571	0,104	0,203	0,248	0,470	0,113	0,753	0,130
		N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	20 Uhr	r/rs	0,471	0,408	0,209	0,541	0,479	0,439	0,344	0,582	0,370	0,070
		p	0,036	0,075	0,376	0,014	0,032	0,053	0,137	0,007	0,108	0,769
		N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	00 Uhr	r/rs	0,332	0,338	0,342	0,558	0,629	0,197	0,505	0,494	0,167	0,070
		p	0,152	0,145	0,140	0,011	0,003	0,405	0,023	0,027	0,482	0,769
		N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	04 Uhr	r/rs	-0,102	0,209	0,009	0,270	0,187	0,269	-0,388	-0,208	-0,308	0,261
		p	0,668	0,376	0,970	0,249	0,430	0,251	0,091	0,379	0,187	0,267
		N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	08+1 Uhr	r/rs	0,259	0,164	0,113	0,310	0,232	0,475	-0,047	0,163	0,104	-0,110
		p	0,271	0,490	0,636	0,184	0,326	0,034	0,845	0,492	0,663	0,644
		N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	Mesor	r/rs	0,304	0,230	0,456	0,62	0,592	0,314	0,171	0,350	0,075	0,150
		p	0,193	0,329	0,043	0,004	0,006	0,177	0,470	0,130	0,753	0,527
		N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	Ampli- tude	r/rs	0,180	0,083	0,642	0,511	0,581	0,183	-0,044	0,198	-0,014	0,150
		p	0,446	0,729	0,002	0,021	0,007	0,439	0,855	0,403	0,955	0,527
		N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	Akro- phase	r/rs	0,205	0,488	0,452	0,313	0,563	0,307	0,320	0,534	0,234	0,205
		p	0,386	0,029	0,046	0,179	0,010	0,188	0,169	0,015	0,320	0,385
		N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20

A32: Korrelationsanalysen – OGG1 und TNF- α älterer Probandinnen

ältere Probandinnen			TNF-α (pg/ml)									
			08 Uhr	12 Uhr	16 Uhr	20 Uhr	00 Uhr	04 Uhr	08 Uhr	Mesor	Amplitude	Akrophase
OGG1 (ng/ml)	08 Uhr	r/rs	-0,100	-0,193	0,133	0,142	-0,225	-0,217	0,000	-0,069	-0,075	0,097
		p	0,676	0,414	0,577	0,550	0,354	0,359	1,000	0,785	0,766	0,703
		N	20	20	20	20	19	20	19	18	18	18
	12 Uhr	r/rs	-0,071	-0,157	-0,004	0,045	-0,125	-0,040	0,307	0,051	0,131	-0,215
		p	0,774	0,522	0,988	0,855	0,621	0,872	0,216	0,844	0,616	0,407
		N	19	19	19	19	18	19	18	17	17	17
	16 Uhr	r/rs	-0,136	0,158	0,252	0,146	0,255	0,105	-0,234	0,307	0,320	0,048
		p	0,568	0,505	0,284	0,538	0,292	0,659	0,335	0,216	0,195	0,849
		N	20	20	20	20	19	20	19	18	18	18
	20 Uhr	r/rs	-0,077	-0,280	0,091	0,384	-0,285	-0,111	-0,142	-0,011	-0,044	-0,092
		p	0,747	0,232	0,703	0,095	0,237	0,640	0,561	0,964	0,861	0,715
		N	20	20	20	20	19	20	19	18	18	18
	00 Uhr	r/rs	-0,242	0,085	0,221	0,326	0,077	0,284	0,007	0,243	0,354	0,073
		p	0,304	0,723	0,348	0,160	0,753	0,224	0,977	0,332	0,149	0,775
		N	20	20	20	20	19	20	19	18	18	18
	04 Uhr	r/rs	-0,167	0,044	0,273	0,384	0,276	-0,001	-0,464	0,020	-0,118	-0,001
		p	0,481	0,856	0,245	0,095	0,253	0,997	0,045	0,938	0,642	0,996
		N	20	20	20	20	19	20	19	18	18	18
	08+1 Uhr	r/rs	-0,304	-0,238	-0,047	0,328	0,016	0,080	-0,236	0,026	0,121	-0,044
		p	0,193	0,313	0,845	0,158	0,949	0,738	0,332	0,919	0,633	0,862
		N	20	20	20	20	19	20	19	18	18	18
	Mesor	r/rs	-0,397	-0,068	0,163	0,216	0,069	0,084	-0,058	0,174	0,232	-0,155
		p	0,092	0,781	0,505	0,374	0,785	0,732	0,820	0,504	0,371	0,551
		N	19	19	19	19	18	19	18	17	17	17
	Ampli- tude	r/rs	-0,394	-0,054	0,133	-0,008	0,090	0,019	-0,220	0,083	0,119	-0,146
		p	0,095	0,826	0,587	0,975	0,723	0,937	0,381	0,751	0,649	0,577
		N	19	19	19	19	18	19	18	17	17	17
Akro- phase	r/rs	0,037	-0,305	-0,069	-0,098	-0,534	-0,254	0,188	-0,153	-0,186	-0,240	
	p	0,879	0,204	0,779	0,690	0,022	0,295	0,456	0,559	0,474	0,353	
	N	19	19	19	19	18	19	18	17	17	17	

A33: Korrelationsanalysen – OGG1 und TNF- α jüngerer Probandinnen

jüngere Probandinnen			TNF- α (pg/ml)									
			08 Uhr	12 Uhr	16 Uhr	20 Uhr	00 Uhr	04 Uhr	08 Uhr	Mesor	Amplitude	Akrophase
OGG1 (ng/ml)	08 Uhr	r/rs	-0,279	0,100	0,041	-0,004	-0,097	-0,093	-0,078	-0,279	-0,187	-0,382
		p	0,234	0,675	0,863	0,988	0,685	0,706	0,744	0,334	0,523	0,177
		N	20	20	20	20	20	19	20	14	14	14
	12 Uhr	r/rs	-0,514	-0,423	-0,177	0,086	-0,188	-0,59	-0,487	-0,688	-0,727	0,336
		p	0,021	0,063	0,456	0,717	0,428	0,008	0,030	0,007	0,003	0,241
		N	20	20	20	20	20	19	20	14	14	14
	16 Uhr	r/rs	-0,368	-0,119	-0,150	0,127	-0,008	-0,532	-0,364	-0,582	-0,653	0,446
		p	0,110	0,616	0,528	0,594	0,974	0,019	0,114	0,029	0,011	0,110
		N	20	20	20	20	20	19	20	14	14	14
	20 Uhr	r/rs	-0,325	0,125	-0,027	0,088	-0,026	-0,508	-0,431	-0,499	-0,56	0,542
		p	0,162	0,600	0,911	0,711	0,914	0,026	0,058	0,069	0,037	0,045
		N	20	20	20	20	20	19	20	14	14	14
	00 Uhr	r/rs	-0,083	0,127	0,235	0,192	-0,030	-0,200	-0,164	-0,116	-0,121	0,088
		p	0,727	0,594	0,319	0,417	0,901	0,411	0,489	0,692	0,681	0,764
		N	20	20	20	20	20	19	20	14	14	14
	04 Uhr	r/rs	-0,180	0,243	-0,068	0,178	-0,097	-0,256	-0,060	-0,165	-0,297	0,201
		p	0,448	0,301	0,776	0,452	0,684	0,290	0,802	0,573	0,303	0,491
		N	20	20	20	20	20	19	20	14	14	14
	08+1 Uhr	r/rs	0,112	0,594	0,145	-0,014	0,123	-0,135	-0,032	0,015	-0,086	0,260
		p	0,638	0,006	0,542	0,953	0,607	0,580	0,895	0,958	0,771	0,370
		N	20	20	20	20	20	19	20	14	14	14
	Mesor	r/rs	-0,252	0,315	0,119	0,041	-0,069	-0,367	-0,299	-0,587	-0,604	0,279
		p	0,284	0,176	0,619	0,865	0,772	0,122	0,200	0,027	0,022	0,333
		N	20	20	20	20	20	19	20	14	14	14
	Ampli-tude	r/rs	-0,060	0,316	0,179	0,026	-0,217	-0,130	-0,183	-0,336	-0,371	-0,017
		p	0,801	0,174	0,450	0,912	0,357	0,596	0,441	0,240	0,191	0,954
		N	20	20	20	20	20	19	20	14	14	14
	Akro-phase	r/rs	-0,309	-0,375	0,360	0,132	-0,030	-0,309	-0,381	-0,443	-0,466	0,321
		p	0,185	0,103	0,120	0,579	0,899	0,198	0,097	0,112	0,093	0,263
		N	20	20	20	20	20	19	20	14	14	14

Danksagung

Hiermit danke ich allen voran Frau Prof. Dittmar für die Betreuung und die Begutachtung meiner Arbeit, der Bereitstellung des Themas sowie der Materialien und Geräte. Ich danke Herrn Prof. Roeder für die Übernahme des Zweitgutachtens. Frau Dr. Daniela Töbelmann und Frau Linda Gericke danke ich für die Einarbeitung in die wissenschaftlichen Methoden sowie die Labore der AG Humanbiologie. Ich danke meiner Kollegin Frau Anika Köhlmoos für die versierten Ratschläge in Bezug auf die Statistik-Software SPSS und die hilfreichen Diskussionen über biologische Themen. Für seine kompetente Unterstützung bei fachlichen Fragestellungen danke ich Herrn Philipp Jan Carl Herzig. Besonderer Dank gilt allen Probandinnen, die sich bereit erklärt haben, an der Studie teilzunehmen und diese Arbeit damit erst ermöglicht haben.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass die vorliegende Arbeit – abgesehen von der Betreuung durch Frau Prof. Dr. M. Dittmar – in Inhalt und Form meine eigene ist und von mir selbst verfasst wurde. Diese Arbeit wurde weder in Teilen noch in Ihrer Gänze an anderer Stelle im Rahmen eines Prüfungsverfahrens vorgelegt. Diese Arbeit ist unter Einhaltung der Regeln guter wissenschaftlicher Praxis gemäß der Deutschen Forschungsgemeinschaft entstanden. Ich habe keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel und Quellen verwendet. Wörtlich oder inhaltlich aus anderen Quellen entnommene Stellen sind als solche gekennzeichnet.

Ich erkläre hiermit, dass ich mich bis zum heutigen Tage weder an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel noch an einer anderen Institution in einem Promotionsverfahren befunden habe oder befinde oder ein Promotionsverfahren endgültig nicht bestanden habe. Es wurde kein akademischer Grad entzogen.

Kiel, den 22.05.2023

Per Arkenberg