

Aus dem Institut für Physiologie  
Zentrum für Weltraummedizin Berlin  
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

## **DISSERTATION**

**Wird kognitive Leistung durch die Vitamin D-Konzentration beeinflusst?  
Eine Betrachtung bei Überwinterern in der Antarktis**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Daniel Wilhelm Kupka

aus Berlin

Datum der Promotion: 26.06.2022

# Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	IV
Tabellenverzeichnis.....	V
Abkürzungsverzeichnis .....	VI
Abstract (Deutsch) .....	IX
Abstract (English).....	XI
<b>1. Einleitung.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Die Antarktis .....</b>	<b>1</b>
1.1.1. Geologie, Geschichte und Klima.....	1
1.1.2. Die Deutsche Forschungsstation in der Antarktis .....	3
1.1.3. Antarktis als Weltraumanalogon .....	6
<b>1.2. Vitamin D.....</b>	<b>8</b>
1.2.1. Geschichte und Definition.....	8
1.2.2. Synthese und Metabolismus.....	9
1.2.3. Beeinflussung der Vitamin D-Produktion in der Haut.....	12
1.2.4. Beeinflussung der Vitamin D-Verwertung.....	15
1.2.5. Definition und Prävalenz von Vitamin D-Mangel .....	16
1.2.6. Vitamin D-Einnahme .....	19
<b>1.3. Kognitive Leistungsfähigkeit .....</b>	<b>20</b>
1.3.1. Definition.....	20
1.3.2. Demenz.....	21
<b>1.4. Vitamin D im Gehirn .....</b>	<b>22</b>
1.4.1. Neurophysiologie, -biologie und -genetik des Vitamin D .....	23
1.4.2. Vitamin D und die kraniale Bildgebung.....	26
1.4.3. Vitamin D und kognitive Leistungsfähigkeit .....	27
1.4.4. Vitamin D und demenzielle Erkrankungen .....	29
1.4.5. Vitamin D-Mangel zu verschiedenen Zeiten des Lebens.....	30
1.4.6. Vitamin D-Supplementierung und kognitive Leistungsfähigkeit bzw. Demenz .....	31
<b>1.5. Zusammenfassung.....</b>	<b>33</b>
<b>1.6. Fragestellung .....</b>	<b>35</b>
1.6.1. Ziele .....	37
1.6.2. Hypothesen.....	37
<b>2. Methodik.....</b>	<b>39</b>
<b>2.1. Studiendesign.....</b>	<b>39</b>

2.1.1.	Zeitlicher Verlauf der Messungen.....	40
2.1.2.	Studienteilnehmer.....	41
2.1.3.	Rahmenbedingungen auf der Neumayer-Station III .....	42
<b>2.2.</b>	<b>Messparameter .....</b>	<b>43</b>
2.2.1.	Bestimmung der anthropometrischen Daten .....	43
2.2.2.	Bestimmung der Vitamin D-Konzentration im Blut .....	43
2.2.3.	Bestimmung der kognitiven Leistungsfähigkeit.....	44
2.2.3.1.	ANAM4 <sup>TM</sup> -Testbatterie .....	44
2.2.3.2.	Cognition-Testbatterie .....	47
<b>2.3.</b>	<b>Statistische Auswertung .....</b>	<b>50</b>
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>52</b>
<b>3.1.</b>	<b>Anthropometrische Daten .....</b>	<b>52</b>
<b>3.2.</b>	<b>Vitamin D.....</b>	<b>53</b>
<b>3.3.</b>	<b>Kognitive Leistungsfähigkeit .....</b>	<b>54</b>
3.3.1.	ANAM4 <sup>TM</sup> -Testbatterie.....	55
3.3.1.1.	Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit über die Zeit .....	55
3.3.1.2.	Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit in Abhängigkeit von Vitamin D .....	56
3.3.1.3.	Alters- und geschlechtsspezifische Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit.....	58
3.3.1.4.	Übersicht der statistischen Auswertung der restlichen Tests der ANAM4 <sup>TM</sup> -Testbatterie .....	59
3.3.1.5.	Zusammenfassung ANAM4 <sup>TM</sup> -Testbatterie .....	62
3.3.2.	Cognition-Testbatterie.....	63
3.3.2.1.	Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit über die Zeit .....	64
3.3.2.2.	Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit in Abhängigkeit von Vitamin D .....	65
3.3.2.3.	Alters- und geschlechtsspezifische Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit.....	67
3.3.2.4.	Übersicht der statistischen Auswertung der restlichen Tests der Cognition-Batterie.....	69
3.3.2.5.	Zusammenfassung Cognition-Testbatterie .....	72
<b>4.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>74</b>
<b>4.1.</b>	<b>Zusammenfassung der Ergebnisse .....</b>	<b>74</b>
<b>4.2.</b>	<b>Die Ergebnisse im Zusammenhang mit den bisherigen Studien .....</b>	<b>76</b>
<b>4.3.</b>	<b>Vorteile und Einschränkungen der Studie .....</b>	<b>78</b>
4.3.1.	Studiendesign .....	78
4.3.2.	Wahl der kognitiven Testbatterie .....	79
4.3.3.	Wahl des Leistungsparameters.....	82
4.3.4.	Statistische Analysen.....	83
4.3.5.	Kovariablen .....	84
<b>4.4.</b>	<b>Ausblick und Bedeutung für die Forschung.....</b>	<b>87</b>

4.5. Klinische Bedeutung .....	89
4.6. Bedeutung für zukünftige Antarktis- und Weltraum-Expeditionen.....	90
4.7. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen.....	90
<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>93</b>
<b>Eidesstattliche Versicherung.....</b>	<b>117</b>
<b>Lebenslauf.....</b>	<b>118</b>
<b>Danksagung .....</b>	<b>119</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Weltkarte .....	1
Abbildung 2: Weltkarte, Ansicht der Antarktis.....	2
Abbildung 3: Absolute und relative Sonnenscheindauer auf der Georg-von-Neumayer-Station und der Neumayer-Station II in den Jahren 1982-2004 [3].....	3
Abbildung 4: Lage und Driftbewegung der deutschen Forschungsstationen [12] .....	4
Abbildung 5: Neumayer-Station III [13].....	4
Abbildung 6: Verlauf der Vitamin D-Konzentration in den Jahren 2007-2012 auf der Neumayer Station II und III [3] .....	7
Abbildung 7: Chemische Strukturen der Vitamin D-Gruppe sowie deren Grundstruktur [26] .....	9
Abbildung 8: Synthese und Metabolismus von Vitamin D [28] .....	10
Abbildung 9: Schematische Darstellung des Studiendesigns [5] .....	39
Abbildung 10: CDS-Test (Code Substitution Learning) der ANAM4™-Batterie [174] .....	47
Abbildung 11: DSST-Test (Digit-Symbol Substitution Task) der Cognition-Batterie [178] .....	49
Abbildung 12: Verlauf der Vitamin D-Konzentration der Teilnehmer der 33. und 34. (links) bzw. 35. (rechts) Überwinterungskampagne.....	53
Abbildung 13: Effizienz und Reaktionszeit beim Test CDS über die Zeit bei den Teilnehmern der 33. und 34. Überwinterungskampagne.....	56
Abbildung 14: Effizienz und Reaktionszeit beim Test CDS in Abhängigkeit von der Vitamin D-Konzentration bei den Teilnehmern der 33. und 34. Überwinterungskampagne .....	57
Abbildung 15: Effizienz beim Test CDS, Interaktion Zeit x Vitamin D.....	58
Abbildung 16: Effizienz beim Test CDS in Abhängigkeit vom Geschlecht und vom Alter bei den Teilnehmern der 33. und 34. Überwinterungskampagne.....	59
Abbildung 17: Effizienz und Reaktionszeit beim Test DSST über die Zeit bei den Teilnehmern der 35. Überwinterungskampagne.....	65
Abbildung 18: Effizienz und Reaktionszeit beim Test DSST in Abhängigkeit von der Vitamin D-Konzentration bei den Teilnehmern der 35. Überwinterungskampagne .....	66
Abbildung 19: Effizienz bei zwei Tests (links: DSST; rechts: MPT), Interaktion Zeit x Vitamin D.....	67
Abbildung 20: Effizienz beim Test DSST in Abhängigkeit vom Geschlecht und vom Alter bei den Teilnehmern der 35. Überwinterungskampagne.....	68

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	ANAM4 <sup>TM</sup> -Testbatterie der vorliegenden Arbeit .....	46
Tabelle 2:	Cognition-Testbatterie der vorliegenden Arbeit .....	48
Tabelle 3:	Deskriptive Statistik der anthropometrischen Daten aller Teilnehmer der 33. & 34. sowie 35. Überwinterungskampagnen zum Zeitpunkt der Vormessung .....	52
Tabelle 4:	Statistische Auswertungen der Veränderung der Effizienz bzw. der Reaktionszeit des Tests CDS der ANAM4 <sup>TM</sup> -Testbatterie bei den Teilnehmern der 33. und 34. Überwinterungskampagne .....	55
Tabelle 5:	Statistische Auswertung der Veränderung der Effizienz der unterschiedlichen Tests der ANAM4 <sup>TM</sup> -Testbatterie bei den Teilnehmern der 33. und 34. Überwinterungskampagne.....	60
Tabelle 6:	Statistische Auswertung der Veränderung der Reaktionszeit der unterschiedlichen Tests der ANAM4 <sup>TM</sup> -Testbatterie bei den Teilnehmern der 33. und 34. Überwinterungskampagne .....	61
Tabelle 7:	Zusammenfassung der Haupteffekte der Effizienz bzw. der Reaktionszeit der zehn verwendeten Tests der ANAM4 <sup>TM</sup> -Testbatterie bei den Teilnehmern der 33. und 34. Überwinterungskampagne.	63
Tabelle 8:	Statistische Auswertungen der Veränderung der Effizienz bzw. der Reaktionszeit des Tests DSST der Cognition-Testbatterie bei den Teilnehmern der 35. Überwinterungskampagne .....	64
Tabelle 9:	Statistische Auswertung der Veränderung der Effizienz der unterschiedlichen Tests der Cognition-Testbatterie bei den Teilnehmern der 35. Überwinterungskampagne.....	69
Tabelle 10:	Statistische Auswertung der Veränderung der Reaktionszeit der unterschiedlichen Tests der Cognition-Testbatterie bei den Teilnehmern der 35. Überwinterungskampagne .....	70
Tabelle 11:	Zusammenfassung der Haupteffekte der Effizienz bzw. der Reaktionszeit der zehn verwendeten Tests der Cognition-Testbatterie bei den Teilnehmern der 35. Überwinterungskampagne.....	72

## Abkürzungsverzeichnis

1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	1 $\alpha$ ,25-dihydroxycholecalciferol; 1,25(OH) <sub>2</sub> Vitamin D <sub>3</sub> (Calcitriol)
7-DHC	7-dehydrocholesterol
25(OH)D	25-Hydroxycholecalciferol; 25(OH)Vitamin D <sub>3</sub> (Calcifediol/Calcidiol)
AD	Alzheimer-Demenz
AIC	Akaike information criterion; Akaike-Informationskriterium
AM	Abstract Matching
ANAM4 <sup>TM</sup>	Automated Neuropsychological Assessment Metrics Version 4
Apr	April
Aug	August
AWI	Alfred-Wegener-Institut für Polar- und Meeresforschung
BART	Balloon Analog Risk Task
BIC	Bayesian information criterion; Bayesian-Informationskriterium
BMI	Body-Mass-Index
BODPOD <sup>®</sup>	Ganzkörperplethysmograph
CDD	Code Substitution Delayed
CDS	Code Substitution
CPT	Running Memory Continuous Performance Task
DBP	Vitamin D-Binding-Protein
Dez	Dezember
DSST	Digit Symbol Substitution Task
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
ERT	Emotion Recognition Task
Feb	Februar
GDNF	Glial cell-derived neurotrophic factor
GNG	Go/No-Go
GvN-Station	Georg-von-Neumayer Station
IE	Internationale Einheit
IOM	Institute of Medicine
ISS	International Space Station; Internationale Raumstation
Jan	Januar
Jul	Juli
Jun	Juni
kg KG	Kilogramm Körpergewicht

LOT	Line Orientation Task
MCI	mild cognitive impairment; leichte kognitive Beeinträchtigung
MeanRT	mean response time; mittlere Reaktionszeit (in der Arbeit als Reaktionszeit bezeichnet)
MeanRTCorr	mean response time for correct responses; mittlere Reaktionszeit der korrekten Antworten
MeanRTPump	mean response time for pumping the balloon; mittlere Reaktionszeit beim Aufpumpen des Ballons
MedRTCorr	median response time for correct response; mediane Reaktionszeit der korrekten Antworten
MKN	Manikin
MMST/MMSE	Mini-Mental-Status-Test; Mini Mental State Examination
MPT	Motor Praxis Task
mRNA	messenger ribonucleic acid
MRT	Matrix Reasoning Task
ms	Millisekunden
MW	Mittelwert
Mär	März
NASA	National Aeronautics and Space Administration
NBACK	N-back Task (Fractal 2-Back)
NeuroCATS	Neurocognitive Assessment Toolkit for Space flight fatigue
NGF	nerve growth factor; Nervenwachstumsfaktor
nm	Nanometer
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
Nov	November
Okt	Oktober
PercCorr	percent of items with a correct response; Anteil richtiger Antworten
PTH	Parathormon
PVT	Psychomotor Vigilance Test
RCT	Randomized controlled trial; randomisierte kontrollierte Studie
REML	Restricted Maximum likelihood
SCD	subjective cognitive decline; subjektive kognitive Beeinträchtigung
SD	Standard deviation; Standardabweichung

Sep	September
SPD	Spatial Processing Simultaneous
ST8	Memory Search (Sternberg Task)
STR	Stroop
UV	Ultraviolettstrahlung
VDR	Vitamin D-Rezeptor
VOLT	Visual Object Learning Task
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZWMB	Zentrum für Weltraummedizin Berlin

## **Abstract (Deutsch)**

**Einleitung:** Langzeitaufenthalte in extremen Umwelten wie der Antarktis sind mit verschiedenen Herausforderungen an den menschlichen Körper verbunden. Unter anderem verringert sich die Vitamin D-Produktion in der Haut durch das deutlich verminderte Sonnenlicht. Auswirkungen von Vitamin D-Mangel auf den Knochenstoffwechsel sind seit vielen Jahren anerkannt. In den letzten Jahrzehnten wurde Vitamin D zudem in Zusammenhang mit dem zentralen Nervensystem gebracht. Der Vitamin D-Rezeptor und die Vitamin D-Metaboliten wurden im Gehirn nachgewiesen und strukturelle Veränderungen des Gehirns sind mit Vitamin D assoziiert. Vitamin D soll auch neurotroph und neuroprotektiv wirken. Beobachtungsstudien haben auf einen Zusammenhang zwischen niedriger Vitamin D-Konzentration und kognitiver Dysfunktion bzw. Demenz hingewiesen. Interventionsstudien konnten dies jedoch nicht hinreichend bestätigen. Das Ziel der Studie ist es, den Einfluss der Vitamin D-Konzentration auf die kognitive Leistungsfähigkeit während eines Langzeitaufenthalts in der Antarktis zu untersuchen.

**Methodik:** Langzeitüberwinterer hielten sich im Rahmen von drei Überwinterungskampagnen (33.–35.) für 14 Monate auf der deutschen Neumayer-Station III in der Antarktis auf. Studienteilnehmer (n = 9 pro Kampagne) waren die Antarktis-Forscher des Alfred-Wegener-Instituts. Die Vitamin D-Konzentration und die kognitive Leistungsfähigkeit wurden monatlich vor, während und nach der Überwinterung gemessen. Die kognitive Leistungsfähigkeit wurde mittels validierter computerbasierter Testbatterien (ANAM4™ oder Cognition) ermittelt. Die untersuchten Leistungsparameter waren die Effizienz und die Reaktionszeit. Die Datenanalyse erfolgte mithilfe eines linear gemischten Modells. Es wurde für Alter und Geschlecht kontrolliert.

**Ergebnisse:** Die Vitamin D-Konzentration nahm während der Überwinterung bei allen Kampagnen signifikant ab und erholte sich zur Nachmessung nur bei den Teilnehmern der 33. und 34. Überwinterungskampagne im Vergleich zur Vormessung. Über die Zeit zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Effizienz und der Reaktionszeit bei 9 bzw. 10 der 10 kognitiven Tests in der ANAM4™-Batterie und bei 6 bzw. 8 der 10 kognitiven Tests in der Cognition-Batterie. Bei höherer Vitamin D-Konzentration verschlechterten sich die Effizienz und die Reaktionszeit signifikant bei 9 bzw. 10 Tests in der ANAM4™-Batterie und bei 2 bzw. 4 Tests in der Cognition-Batterie.

**Schlussfolgerung:** Die Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit über die Zeit beruht vermutlich auf einen Lerneffekt. Der signifikante negative Zusammenhang zwischen der Vitamin D-Konzentration und der kognitiven Leistungsfähigkeit bei den Langzeitüberwinterern in der

Antarktis ist deshalb mit Vorsicht zu betrachten. Weitere Studien sind notwendig, um die Einflüsse von Vitamin D auf das Gehirn und die kognitive Leistungsfähigkeit zu klären.

## **Abstract (English)**

**Introduction:** Humans face different challenges during extended stays in extreme environments such as Antarctica. Among these challenges is the reduced solar radiation which results in less cutaneous vitamin D synthesis. The effects of vitamin D deficiency on skeletal diseases have been well established. During the past decades, vitamin D has been linked to the central nervous system, as the vitamin D Receptor and metabolites have been located in the brain and as vitamin D has been shown to have neurotrophic and neuroprotective effects. Previous research has also established correlations between vitamin D and structural alterations in the brain. Moreover, observational studies support a correlation between low vitamin D levels and cognitive decline and dementia, respectively. However, interventional studies fail to show this association. The aim of this study is to investigate the impact of vitamin D levels on cognitive performance during an extended stay in Antarctica.

**Methods:** As part of three winter campaigns (33<sup>rd</sup>-35<sup>th</sup>), people were overwintering for a duration of 14 months per campaign at the Antarctic German research station Neumayer III. The participants were Antarctic scientists recruited by the Alfred Wegener Institute (n = 9 per campaign). Vitamin D levels and cognitive performance were measured before and after the expedition as well as monthly during their stay. Cognitive performance was determined by validated computerized test batteries (ANAM4<sup>TM</sup> or Cognition). The performance parameters efficiency and reaction time were evaluated. A linear mixed model was used for statistical analysis, while controlling for the effects of age and gender.

**Results:** Vitamin D levels significantly decreased in all campaigns during overwintering and only for the 33<sup>rd</sup> and 34<sup>th</sup> campaign did they recover to the same levels after their return home. Over time, efficiency and reaction time showed significant improvement in 9 and 10 of the 10 ANAM4<sup>TM</sup> battery cognitive tests, respectively, as well as in 6 and 8 of the 10 Cognition battery cognitive tests, respectively. With high vitamin D levels, efficiency and reaction time worsened significantly in 9 and 10 of the ANAM4<sup>TM</sup> battery tests, respectively, as well as in 2 and 4 of the Cognition battery tests, respectively.

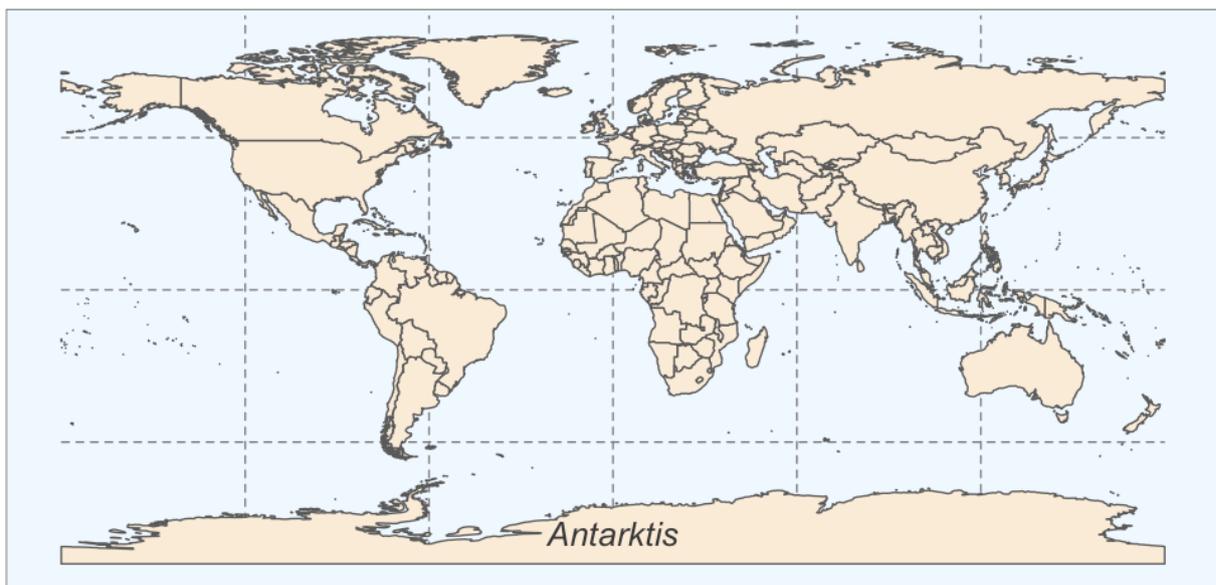
**Conclusion:** The cognitive improvement over time is presumably caused by practice effects. The significant negative association between vitamin D levels and cognitive performance in the sample should therefore be interpreted with caution. More studies are needed to assess the impact of vitamin D on cognitive performance and the brain.

## 1. Einleitung

### 1.1. Die Antarktis

#### 1.1.1. Geologie, Geschichte und Klima

Die Antarktis ist der am südlichsten gelegene und mit 14,2 Millionen Quadratkilometern fünftgrößte Kontinent der Erde (Abbildung 1, Abbildung 2) [1]. Sie ist der kälteste, windigste und trockenste Kontinent der Erde, ist zu etwa 98% mit einem dicken Eisschild bedeckt und hat mit etwa 2.300m die höchste mittlere Höhe aller Kontinente [1]. Der Name Antarktis kommt aus dem Griechischen und bedeutet übersetzt „der Arktis gegenüber“ oder „gegenüber vom Norden“ [1]. Geologisch entstand der Kontinent vor etwa 45 Millionen Jahren aus dem Großkontinent Gondwana, welcher neben der Antarktis einst aus dem heutigen Afrika, Südamerika, Australien, Madagaskar und Indien bestand [2].



**Abbildung 1: Weltkarte**

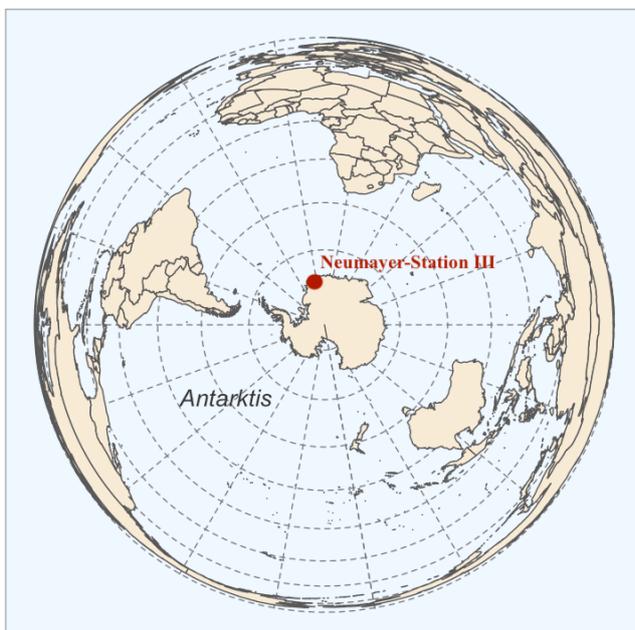
Dargestellt ist die Welt mit den politischen Ländergrenzen. Hervorgehoben und beschriftet ist die Antarktis. Die Abbildung wurde mit der Statistiksoftware R erstellt.

In der Geschichte gab es viele Spekulationen über ein möglicherweise existierendes südliches Land der Erde [1]. Doch erst 1820 starteten Expeditionen zu diesem Teil der Erde [1]. 1840 wurde herausgefunden, dass die Antarktis ein Kontinent und keinesfalls nur eine Inselgruppe oder ein Teil des Ozeans ist [1]. Lange Zeit weckte der kalte Kontinent jedoch kein großes Interesse. Nach dem 2. Weltkrieg sahen einige Länder Forschungsmöglichkeiten in der Antarktis und begannen, Forschungsstationen und Camps aufzubauen [1]. Der Antarktis-Vertrag (The Antarctic Treaty) von 1959, welcher 1961 in Kraft trat, hält unter anderem die Gebietsansprüche einzelner Staaten

## 1 Einleitung

fest, auch wenn diese nicht von allen anderen Staaten anerkannt sind [1]. Er ist aber vor allem eine Übereinkunft der unterzeichneten Staaten darüber, dass die Antarktis nicht für militärische Zwecke, sondern friedlich genutzt wird und insbesondere für wissenschaftliche Forschung und internationale Kooperation zur Verfügung steht [1]. Es gibt keine einheimische Bevölkerung, sondern lediglich die permanenten und zeitweisen Forscher, die auf der Antarktis leben und arbeiten [1].

Aufgrund der geografischen Lage ist die Antarktis durch starke saisonale Veränderungen geprägt. Während in den antarktischen Sommermonaten bis zu 24 Stunden am Tag die Sonne scheinen kann und eine Sonnenlichtstärke von bis zu  $450 \text{ W/m}^2$  erreicht wird, kommt es im Extremfall im antarktischen Winter zu einer kaum messbaren Sonnenstärke von unter  $5 \text{ W/m}^2$  und zu keiner einzigen Sonnenstunde am Tag [3] (Abbildung 3). In der Zeit vom 21.5. bis 22.7. kommt die Sonne nicht über den Horizont [4]. Die Sonnenlichtmenge, welche die Umgebung erreicht, wurde zwischen den Jahren 1982 bis 2004 auf der ersten und zweiten Generation der Neumayer-Station (s. Abschnitt 1.1.2) gemessen und zeigte, dass es ca. 60 Tage lang um die Wintersonnenwende (21. Juni) zu keinen messbaren Sonnenstrahlen kommt [3] (Abbildung 3). In den erweiterten Wintermonaten von Anfang April bis Ende September reicht die Sonnenstärke nur bis maximal  $50 \text{ W/m}^2$  [3] (Abbildung 3). Dies führt folglich nicht nur zu extrem niedrigen Sonnenstunden,



sondern auch zu sehr tiefen Durchschnittstemperaturen. Die Außentemperaturen können im antarktischen Winter auf bis zu  $-50^\circ\text{C}$  sinken [5]. Doch auch im antarktischen Sommermonat Januar wird um 12 Uhr mittags im Mittel nur eine Temperatur von  $-2,7 \pm 2,0^\circ\text{C}$  erreicht [3].

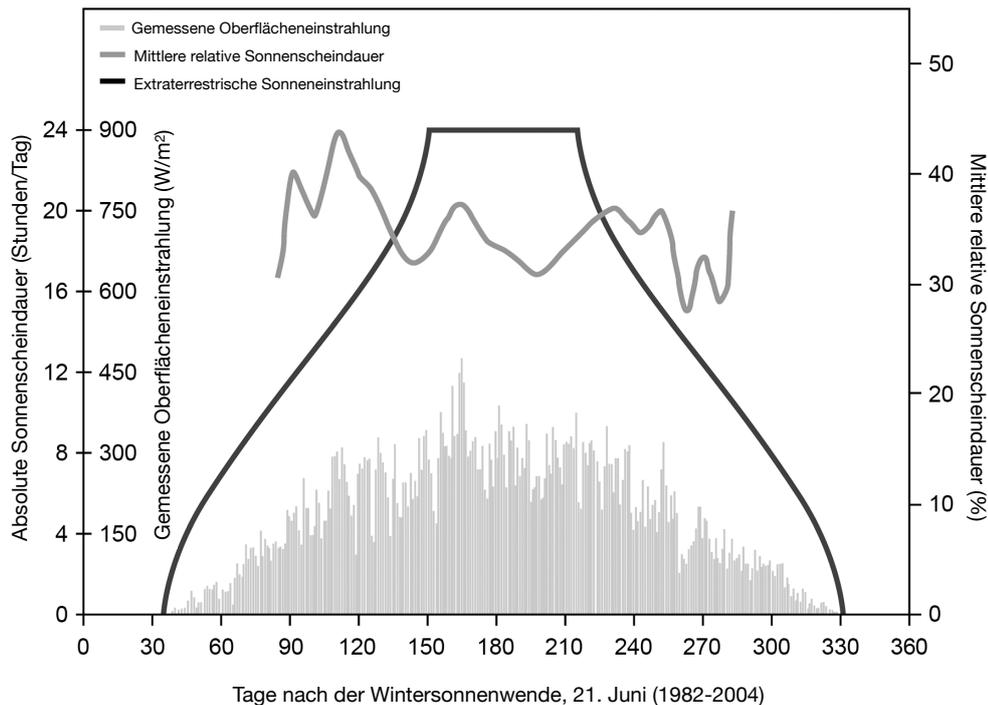
### Abbildung 2: Weltkarte, Ansicht der Antarktis

Dargestellt ist die Erde mit der Ansicht der Antarktis als zentraler Fokus. Die politischen Ländergrenzen sind eingezeichnet. Die aktuelle Lage der deutschen Forschungsstation Neumayer-Station III (s. Abschnitt 1.1.2) ist mit einem roten Punkt gekennzeichnet. Die Abbildung wurde mit der Statistiksoftware R erstellt.

Diese extremen Umweltbedingungen mit dem sehr kalten Klima, der deutlich gesenkten Sonnenlichtexposition und der ungewöhnlichen und isolierten Umgebung machen das Leben in diesen Regionen zu einer großen Herausforderung. Erschwerend kommt für jedes Individuum der psychosoziale Aspekt hinzu, da die auf den Stationen lebenden und arbeitenden Forscher meist

## 1 Einleitung

über eine längere Zeit einer zumindest räumlichen Isolation von der Außenwelt ausgesetzt sind [6]. All dies führt zu Veränderungen des menschlichen Körpers [3]. Neben dem hormonellen, metabolischen und immunologischen Haushalt wird auch der zirkadiane Rhythmus beeinflusst [3]. Die Antarktis bietet unter diesen Aspekten eine vielfältige und einmalige Möglichkeit, verschiedene medizinische und psychologische Veränderungen des Körpers während eines dortigen Langzeitaufenthaltes zu beobachten.



**Abbildung 3: Absolute und relative Sonnenscheindauer auf der Georg-von-Neumayer-Station und der Neumayer-Station II in den Jahren 1982-2004 [3]**

Dargestellt ist die extraterrestrische Sonneneinstrahlung (schwarze Linie), die mittlere relative Sonnenscheindauer (dunkelgraue Linie), sowie die gemessene Oberflächeneinstrahlung (hellgraue Säulen) über die Zeit (angegeben in Tage nach der Wintersonnenwende, dem 21. Juni). Die Daten wurden auf der ersten bzw. zweiten Generation der deutschen Forschungsstation in der Antarktis, Georg-von-Neumayer-Station bzw. der Neumayer-Station II (s. Abschnitt 1.1.2), in den Jahren 1982-2004 erhoben. Abbildung modifiziert.

### 1.1.2. Die Deutsche Forschungsstation in der Antarktis

Deutschland betreibt durch das Alfred-Wegener-Institut für Polar- und Meeresforschung (AWI) schon seit dem Beginn der 80er Jahre eine eigene ganzjährige Station in der Antarktis [7]. Die Planungen für die erste deutsche Forschungsstation begannen bereits am Ende der 70er Jahre. Benannt nach dem deutschen Geophysiker und Polarforscher Georg von Neumayer (1826-1909) wurde die erste Station mit dem Namen „Georg-von-Neumayer-Station“ 1981 eröffnet [8,9]. Georg von Neumayer ist vor allem bekannt für seine Expeditionen zum Südpol und war auch Mitgründer der Internationalen Polarkommission, welche 1879 ins Leben gerufen wurde [8,9]. Unter Neumayer trug diese Organisation enorm zur Polarforschung bei und war mitverantwortlich

## 1 Einleitung

für die Einführung des ersten Internationalen Polarjahres 1882-1883, sowie des Antarktischen Jahres 1901 [8].

Durch ihre eigene Wärmeentwicklung sowie aufgrund des enormen jährlichen Schneezuwachses von ca. 80 cm ist die erste Station immer weiter in die Eisschicht gesunken und musste nach etwa zehn Jahren ersetzt werden [9,10]. Die Neumayer-Station II folgte demnach im Jahr 1992 und wurde etwas weiter südlich von der ersten Station aufgebaut [11] (Abbildung 4). Auch diese Station liegt mittlerweile unter der Schneeoberfläche [9].



**Abbildung 4: Lage und Driftbewegung der deutschen Forschungsstationen [12]**

Dargestellt ist ein Ausschnitt der Antarktis (s. Abbildung 2 für eine vergrößerte Übersicht der Antarktis) mit den Standpunkten der beiden letzten deutschen Forschungsstationen Neumayer-Station II und III in der Atka-Bucht. Abgebildet ist der ursprüngliche Ort sowie das Datum, an dem die jeweilige Station aufgebaut wurde. Dargestellt ist auch der veränderte Standpunkt der Stationen aufgrund des driftenden Eises (200,1m bzw. 157m pro Jahr).

**Abbildung 5: Neumayer-Station III [13]**

Dargestellt ist die aktuelle deutsche Polarforschungsstation „Neumayer-Station III“ in der Antarktis.



Als aktuelle Forschungsstation ist die Neumayer-Station III in Betrieb (Abbildung 5). Sie liegt wie bereits ihr Vorgänger auf den Koordinaten  $70^{\circ}40,8'S$ ,  $8^{\circ}16,2W$  [11] (Abbildung 4). Die Planung und Umsetzung des Baus der Neumayer-Station III erforderte durch die extremen Bedingungen fast zehn Jahre. Die gesamte Bauzeit belief sich auf sieben Monate und kostete etwa 40 Mio. € [9]. Die Neumayer-Station III wurde im Februar 2009 eröffnet [7]. Sie ist die erste Station, die Wohnräume, Freizeiträume, Küche und Kantine sowie Laborräume, Arbeitsräume, Lagerräume, eine kleine Klinik und die Radiostation in einem zusammenhängenden Gebäude integriert [11]. All diese Räume liegen bis auf die Garage für die Schnee-Fahrzeuge oberhalb der Eisoberfläche [11]. Die Station ist aufgeteilt auf vier Etagen und besteht aus mehreren Containern, umgeben von

## 1 Einleitung

einer äußeren schützenden Abdeckung [5,11]. Sie ist insgesamt 2300 Tonnen schwer. Die Nutzfläche von insgesamt 4890 m<sup>2</sup> liegt verteilt auf einer Plattform von nur 68m x 24m [5,11]. Der einzigartige Hydraulikmechanismus an den 16 Stelzen der Station macht das Anpassen an die Umweltbedingungen, vor allem an die aktuelle Schneemenge, möglich [4]. So schätzt man, dass die Nutzungsdauer im Vergleich zu den vorherigen Stationen verdoppelt werden kann, sodass sie für 25-30 Jahre zur Forschung in der Antarktis beitragen kann [7,9,11]. Durch das driftende Schelfeis bewegt sich die Station ca. 157 Meter pro Jahr und wird voraussichtlich vier Kilometer in den 25 Betriebsjahren zurücklegen (Abbildung 4). Sie ist die Basis für die deutsche Antarktisforschung und gehört zu den modernsten Antarktis-Forschungsstationen der Welt [7].

Heutzutage wird die Station von Wissenschaftlern vieler verschiedener Forschungsgebiete genutzt. So leben und arbeiten Meteorologen, Geologen, Physiker, Biologen und Chemiker über einen gewissen Zeitraum gemeinsam auf der Station [4]. Ingenieure, Elektriker, Elektroniker und Computertechniker stehen für technische Fragen und Reparaturen vor Ort zur Verfügung. Für die medizinische Sicherheit ist zudem durchgehend ein Arzt anwesend, welcher gleichzeitig als Stationsleiter fungiert. Ein Koch ist für die Verpflegung des Personals verantwortlich [4]. Ein vollständiges Überwinterungsteam besteht überwiegend aus ca. neun Personen, welche über etwa 14 Monate zusammen auf der Station leben und arbeiten [3]. Aufgrund der eingeschränkten Erreichbarkeit der Forschungsstation mit Flugzeugen oder anderen Fahrzeugen durch die extremen Wetterbedingungen in den Wintermonaten, lebt und arbeitet das Überwinterungsteam über etwa neun Monate allein auf der Station. Auch in Notfällen ist das Erreichen der Forschungsstation in den Wintermonaten nahezu unmöglich. Der Zugang zur Neumayer-Station III ist auf die wenigen Sommermonate November bis Februar begrenzt. Dies ist ein Grund, warum jedes Teammitglied gewisse medizinische und psychologische Tests durchlaufen muss und das Haushalten von zum Beispiel Lebensmitteln genau durchdacht und geplant werden muss [3]. Die Kommunikation zur Außenwelt ist ausschließlich über das Satellitentelefon oder das langsame Internet (< 2 Megabit/Sekunde) möglich [5]. Das Leben auf der Station ist demnach weitestgehend beschränkt auf die wenigen anderen Personen, mit denen sowohl die Arbeitszeit als auch die Freizeit über einen langen Zeitraum und auf engem Raum geteilt wird. Für die Teambildung sowie zur Vorbereitung jedes einzelnen Mitglieds auf die extremen Bedingungen in der Antarktis führen die Teilnehmer im Rahmen eines zweiwöchigen Bergsteiger- und Katastrophenkurses ein Überlebenstraining durch. In den Sommermonaten befinden sich zusätzlich zu dem Überwinterungsteam weitere Gastwissenschaftler und andere Teams kurzzeitig auf der Station, sowie auch das jeweilige nachfolgende Überwinterungsteam, welches in die Arbeitsaufteilungen

## 1 Einleitung

eingewiesen wird, wodurch eine lückenlose Weitergabe des Wissensstandes ermöglicht wird [3,7]. Insgesamt bietet die Station Platz für etwa 50 Personen [7].

### 1.1.3. Antarktis als Weltraumanalogon

Mit wachsender Mobilität, dem Entdeckungsdrang des Menschen, der Erfindung von Transportmöglichkeiten in den Weltraum und dem daraus resultierenden wachsenden Interesse, den Weltraum zu erforschen, haben auch die Expeditionen in den Weltraum stetig zugenommen [14]. Nicht zuletzt ist das Projekt eines bemannten Marsfluges das Ziel verschiedener Raumfahrtnationen [15]. Der menschliche Körper ist bei solchen Expeditionen außergewöhnlichen Bedingungen ausgesetzt, welche sich nur schwer auf der Erde testen lassen und auf die sich kaum vorbereitet werden kann [15,16].

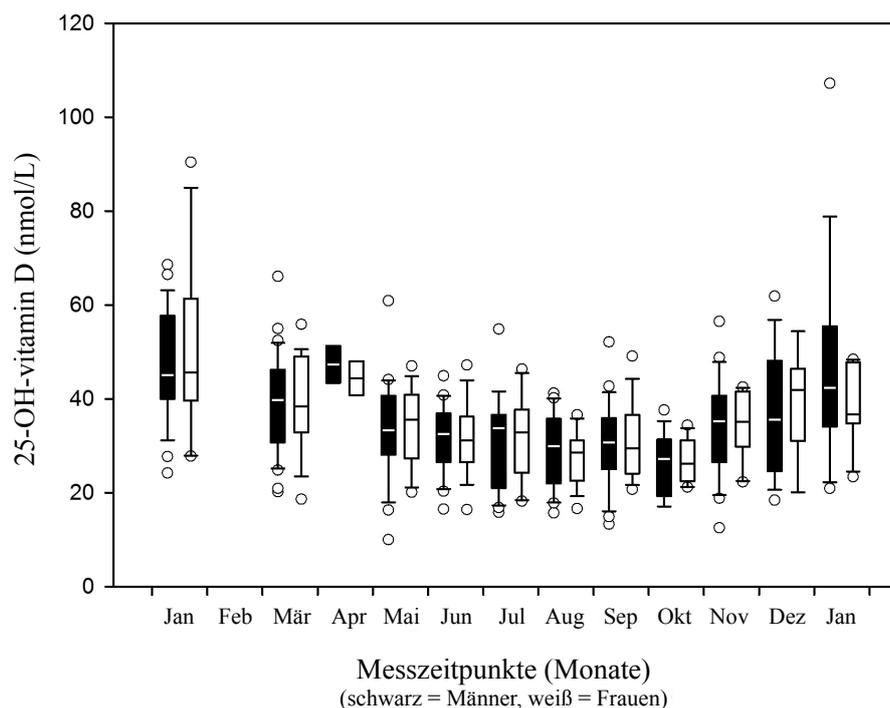
In den vergangenen Jahrzehnten wurde immer deutlicher, dass die Antarktis zu gewissen Teilen ähnliche Bedingungen wie der Weltraum bzw. der Mars aufweist und demnach eine Möglichkeit bietet, die extremen Umweltbedingungen des Weltraums zu simulieren, um somit eine verbesserte Vorbereitung der Astronauten schaffen zu können [16,17]. Insbesondere die Kälte und verminderte Sonneneinstrahlung auf der Antarktis bieten optimale Voraussetzungen für Forschungen im Hinblick auf die Verbesserung der Weltraumexpeditionen, vor allem der Missionen zum Mars [3]. Denn sowohl auf dem Mars als auch in der Antarktis ist der Mensch einer extrem eingeschränkten Sonneneinstrahlung ausgesetzt [3]. Appelbaum und Flood beschrieben eine tägliche durchschnittliche Sonnenlichtstärke auf dem Mars von bis zu  $308 \text{ W/m}^2$ , wobei wie in der Antarktis (s. Abschnitt 1.1.1) starke Schwankungen auftraten und teilweise nur Tagesdurchschnittswerte von  $1 \text{ W/m}^2$  erreicht wurden [18].

Diese eingeschränkte Sonnenlichtexposition hat wiederum erhebliche Auswirkungen auf die körpereigene (endogene) Vitamin D-Produktion und demnach auf den gesamten Vitamin D-Haushalt des menschlichen Körpers – sowohl in der Antarktis als auch bei Weltraumexpeditionen [3]. In einer früheren Antarktis-Studie wurde die Vitamin D-Konzentration der Überwinterer auf der Neumayer-Station II und III (s. Abschnitt 1.1.2) in den Jahren 2007-2012 monatlich gemessen (Abbildung 6) [3]. Es zeigte sich eine erhebliche Verminderung der Vitamin D-Konzentration in den antarktischen Wintermonaten.

Auch Astronauten wiesen in früheren Studien einen Vitamin D-Mangel im Zusammenhang mit Weltraumexpeditionen auf [19]. Durch das schützende Gehäuse des Raumschiffs gelangt keine Ultraviolette Strahlung in den Innenraum, wodurch die endogene Synthese von Vitamin D extrem verringert ist [19]. Da üblicherweise auch die Nahrung während einer Weltraumexpedition nur

## 1 Einleitung

wenig Vitamin D für den Organismus liefert, kommt es trotz der Supplementierung von 400 IE (Internationale Einheiten) Vitamin D an Teammitglieder der Internationalen Raumstation (International Space Station - ISS) konstant zu verringerten Vitamin D-Konzentrationen nach der Expedition im Vergleich zum Ausgangswert [19]. In einer Studie lag der Wert nach einer 4- bis 6-monatigen Expedition um 25-30% niedriger verglichen zum Ausgangswert ( $63 \pm 16$  nmol/l) [20]. Einige Astronauten hatten sogar Vitamin D-Defizite (zur Definition von Vitamin D-Mangel siehe Abschnitt 1.2.5) von unter 25 nmol/l [19]. Wenn es in der Zukunft zu immer häufigeren und längeren Expeditionen kommen soll, fällt der Vitamin D-Supplementierung demnach größere Gewichtung zu. Bemannte Flüge zum Mars können Berechnungen zufolge ca. drei Jahre andauern [21], was gleichzeitig bedeuten würde, dass Vitamin D-Konzentrationen vermutlich noch niedriger liegen würden. Demnach spielen Erkenntnisse aus den Langzeitaufenthalten der Überwinterer in der Antarktis ebenfalls eine entscheidende Rolle im Hinblick auf die Folgen verminderter Sonnenlichtexposition und des Vitamin D-Haushaltes bei Mitgliedern von Weltraummissionen.



**Abbildung 6: Verlauf der Vitamin D-Konzentration in den Jahren 2007-2012 auf der Neumayer Station II und III [3]**

Dargestellt ist die Konzentration von 25-Hydroxyvitamin D (25(OH)D; angegeben in nmol/l) der Überwinterer der Jahre 2007-2012 auf der Neumayer-Station II und III als Box-Plot während der Überwinterung in der Antarktis. Männer (schwarz) und Frauen (weiß) sind separat dargestellt. Die Anzahl der Teilnehmer schwank von Monat zu Monat (20/11, 0/0, 28/15, 6/2, 18/9, 16/11, 18/9, 16/11, 18/9, 12/8, 18/9, 9/5, 11/6 für Männer/Frauen für die Monate Januar bis Januar). Die Box-Plots zeigen hierbei die Maße der zentralen Tendenz der Rohdaten. Abbildung modifiziert.

Nicht nur das Klima hinsichtlich niedriger Temperaturen und verminderter Sonnenstrahlung ist vergleichbar zwischen der Antarktis und dem Mars, sondern auch der Aspekt der Isolation und

## 1 Einleitung

gleichzeitig die Beengtheit auf kleinem Raum [15,17]. All diese Aspekte stellen medizinische und psychosoziale Herausforderungen an den menschlichen Körper dar und können verschiedene hormonelle und metabolische Auswirkungen haben [3].

### **1.2. Vitamin D**

Die folgenden Abschnitte legen die Geschichte der Entdeckung und Erforschung des Vitamin D dar, sowie die Faktoren, welche die Produktion und Verwertung von Vitamin D beeinflussen. Des Weiteren wird auf die umstrittene Definition von Vitamin D-Mangel eingegangen, sowie, unter Berücksichtigung der bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnisse, dessen Auswirkungen auf den Körper und verschiedene Erkrankungen. Anschließend wird die weiterhin unklare Bedeutung von Vitamin D in der menschlichen Entwicklung geschildert und zuletzt werden die wenigen durchgeführten Studien zur Vitamin D-Supplementierung beschrieben.

#### **1.2.1. Geschichte und Definition**

Bereits in der Antike war mit der Knochenkrankheit „Rachitis“ eine Krankheit bekannt, deren Ursache, wie sich später herausstellte, eine Störung im Calcium-Phosphat-Haushalt überwiegend aufgrund von Vitamin D-Mangel ist [22,23]. Ausführlich beschrieben wurde die Erkrankung 1650 von F. Glisson [24]. Zur Ursache beziehungsweise Therapie von Rachitis sind in den darauffolgenden Jahrhunderten viele Theorien entstanden [23]. Es dauerte jedoch etwa 250 Jahre bis F. Gowland Hopkins erstmals zeigen konnte, dass bestimmte Stoffe, die wir durch die Nahrung aufnehmen, wichtig zur Prävention von Krankheiten wie Rachitis sind [23]. Man fand heraus, dass Dorschleberöl erfolgreich bei der Behandlung von Rachitis angewendet werden kann [22]. Dies löste in den folgenden Jahrzehnten einen verstärkten Drang zur Erforschung von sogenannten essenziellen Nahrungsstoffen aus, also Substanzen, welche mit der Nahrung aufgenommen werden müssen und für den Körper notwendig sind [23]. Vor allem die Entdeckung und Bedeutung der Vitamine, insbesondere des Vitamin D, weckten das Interesse vieler Forscher in den 1920er und 1930er Jahren [22,23]. Hierbei war vor allem Elmer McCollum mit seinem Team von Bedeutung. Sie schafften es 1922, die aktive Form des Vitamin D zu isolieren [22]. Ein weiterer bedeutender Wissenschaftler auf diesem Gebiet war Adolf Windaus, der 1928 den Nobelpreis in Chemie für seine Studien zum Aufbau von Sterolen und ihrer Beziehung zu Vitaminen erhielt [23]. Er war in den darauffolgenden Jahren erheblich an der Erforschung der photochemischen Umwandlung von 7-dehydrocholesterol zum aktiven Vitamin D beteiligt [23]. Schon zu diesem Zeitpunkt wurde angenommen, dass Vitamin D endogen in der Haut mit Hilfe von ultravioletter Strahlung produziert werden kann [22]. Die ausführliche Beschreibung aller photochemischen und

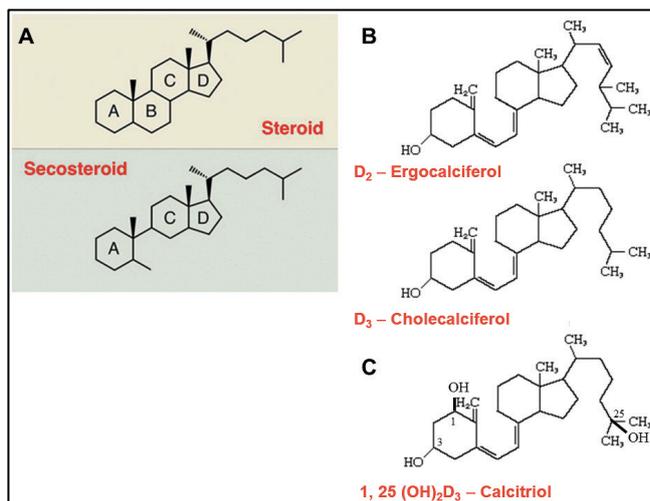
## 1 Einleitung

thermischen Reaktionen in den verschiedenen Stationen der Synthese des Vitamin D wurden von Michael F. Holick erst im Jahr 1980 veröffentlicht [25], der in den kommenden Jahrzehnten und bis heute einen bedeutenden Einfluss auf die Erforschung der klinischen Bedeutung von Vitamin D hatte.

Allgemein teilt man Vitamine in lipophile, wozu auch die Vitamin D-Gruppe gehört, und hydrophile Vitamine ein [23]. Die lipophile Eigenschaft des Vitamin D erklärt sich durch die chemische Grundstruktur eines Secosteroiden, welche ihrerseits der Struktur von Steroiden ähneln (Abbildung 7) [26]. Die gesamte Vitamin D-Gruppe besteht aus den Metaboliten Ergocalciferol (Vitamin D<sub>2</sub>) und Cholecalciferol (Vitamin D<sub>3</sub>) sowie den hydroxilierten Formen Calcidiol (25-hydroxyvitamin D) und Calcitriol (1,25-dihydroxy-vitamin D) (Abbildung 7) [26]. Diese werden oft aufgrund der ähnlichen chemischen Eigenschaften zu dem Sammelbegriff Vitamin D zusammengefasst, unterscheiden sich jedoch grundlegend in ihrer Herkunft und Bedeutung für den menschlichen Körper, worauf in den kommenden Abschnitten eingegangen wird.

Per definitionem gehören Vitamine zu den essenziellen Stoffen, welche zum Leben benötigt werden, die der Körper aber nicht selbst produzieren kann und deshalb mit der Nahrung aufgenommen werden müssen [27]. Die Benennung des Vitamin D erfolgte durch die chronologische Reihenfolge der Entdeckung der anderen essenziellen Stoffe Vitamin A, B und C [22]. Da der menschliche Körper aber, wie sich erst Jahre später herausstellte, Vitamin D<sub>3</sub> bei ausreichender Sonnenlichtexposition selbst produzieren kann, gilt es korrekterweise als

Prohormon [27]. Die Bezeichnung als Vitamin hat also ausschließlich historische Gründe.



**Abbildung 7: Chemische Strukturen der Vitamin D-Gruppe sowie deren Grundstruktur [26]**

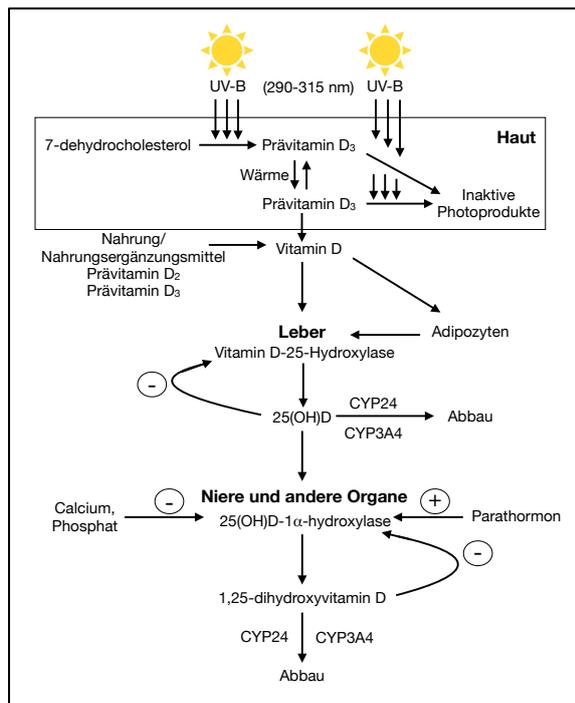
Chemische Grundstruktur eines Secosteroiden und Steroiden (A), sowie die chemischen Strukturen des Vitamin D<sub>2</sub> (Ergocalciferol), Vitamin D<sub>3</sub> (Cholecalciferol) (B) und der biologisch aktiven Form 1,25-dihydroxy-vitamin D (Calcitriol) (C)

### 1.2.2. Synthese und Metabolismus

Die Produktion des schlussendlich aktiven Vitamin D<sub>3</sub> beginnt mit der körpereigenen (endogenen) Synthese von 7-dehydrocholesterol (7-DHC), dem Provitamin D<sub>3</sub> [28]. Dieses Sterol wird beim Menschen in der Haut, vor allem im Stratum spinosum und Stratum basale, produziert und

## 1 Einleitung

anschließend in der doppellipidschichtigen Plasmamembran von dermalen und epidermalen Zellen eingelagert [25,28–30]. Bei Sonnenlicht absorbiert 7-DHC die ultraviolette Strahlung (Abbildung 8) [28]. Die daraus entstandene Energie führt zum Aufbrechen der chemischen Bindung zwischen C9 und C10 in 7-DHC, wodurch das thermodynamisch instabile Prävitamin D<sub>3</sub> entsteht (Abbildung 8) [31]. Der für die Absorption optimale Wellenlängenbereich liegt zwischen 295 und 300 nm, wobei der Umsatz bei 297 nm gipfelt [28]. Auch in dem erweiterten Wellenlängenbereich von 290-315 nm, welches ein Teil des Bereiches der Ultraviolettstrahlung-B (UV-B) entspricht, findet die Absorption statt [28,32]. Es wird beschrieben, dass für das Auslösen dieser photolytischen Umgestaltung des Moleküls zusätzlich zur optimalen Wellenlänge auch eine Sonnenlichtstärke von mindestens 18-20 mJ/cm<sup>2</sup> erforderlich ist [30]. Das entstandene Prävitamin D<sub>3</sub> wird durch eine thermisch induzierte Isomerisierung zu Vitamin D<sub>3</sub> umgewandelt, welches thermodynamisch stabil ist (Abbildung 8) [30,31]. Sowohl Prävitamin D<sub>3</sub> als auch Vitamin D<sub>3</sub> setzen die Absorption von UV-B-Strahlung fort, was zu inaktiven Photoprodukten führt (Abbildung 8) [28,30]. Hierbei wird ein Schutzmechanismus vermutet, um toxische Vitamin D<sub>3</sub>-Konzentrationen bei erhöhter Sonnenlichtexposition zu verhindern [28]. Das produzierte Vitamin D<sub>3</sub> verlässt daraufhin die Plasmamembran und gelangt ins Blut [28]. Dieser gesamte Prozess von der Sonnenlichtexposition über die thermisch induzierte Reaktion bis zum Vorkommen im Blut dauert in der Regel einige Tage, das Maximum der Vitamin D<sub>3</sub>-Konzentration im Serum wird nach 24 bis 48 Stunden erreicht [28]. Die Halbwertszeit von Vitamin D<sub>3</sub> im Blut liegt bei lediglich 36



bis 78 Stunden [28]. Durch Aufnahme des lipidlöslichen Vitamin D<sub>3</sub> in die Adipozyten (Fettzellen) kann es allerdings im Fettgewebe gespeichert werden und hat somit eine Halbwertszeit im Körper von etwa 2 Monaten (Abbildung 8) [28]. Auch in der Skelettmuskulatur wird Vitamin D gespeichert [22].

**Abbildung 8: Synthese und Metabolismus von Vitamin D [28]**  
Dargestellt ist die körpereigene (endogene) Synthese sowie der Metabolismus des oral (über die Nahrung oder Nahrungsergänzungsmittel) aufgenommenen und endogen produzierten Vitamin D im Körper. Die einzelnen Schritte dieser Prozesse sind im Text erläutert. UV-B = Ultraviolettstrahlung-B. nm = Nanometer. Abbildungen modifiziert.

## 1 Einleitung

Neben der endogenen Synthese kann das Vitamin dem Körper in Form von Vitamin D<sub>2</sub> (Ergocalciferol) und Vitamin D<sub>3</sub> (Cholecalciferol) aus verschiedenen natürlich vorkommenden Lebensmitteln oder mit Hilfe von Nahrungsergänzungsmitteln zugeführt werden (Abbildung 8). Dies macht ungefähr 20% der erforderlichen täglichen Dosis aus [22]. Die höchsten Gehalte an Vitamin D<sub>2</sub> bzw. Vitamin D<sub>3</sub> weisen sonnengetrocknete Shiitakepilze bzw. frischer Lachs und Dorschleberöl auf [32]. Es ist weiterhin in vielen weiteren Fischarten wie Sardinen, Makrelen oder Thunfisch und in kleinen Mengen auch im Eigelb enthalten [32]. Des Weiteren wurde Vitamin D<sub>3</sub> in relativ hohen Mengen in Kartoffeln, Tomaten und Paprika gefunden [33]. Insbesondere in den USA werden Milch und Milchprodukte sowie Orangensaft mit Vitamin D<sub>3</sub> angereichert [32]. In den restlichen Teilen der Welt ist Nahrung nicht im gleichen Maße zusätzlich mit Vitamin D angereichert [32]. Nahrungsergänzungsmittel mit Vitamin D bestehen aus Vitamin D<sub>2</sub> und/oder Vitamin D<sub>3</sub> [32]. Der Unterschied zwischen den beiden Substanzen liegt zum einen in der Gewinnung, da Vitamin D<sub>2</sub> aus wirbellosen Arten, Pilzen, Hefe und Pflanzen gewonnen wird, die es selbst produzieren können [28,32], und Vitamin D<sub>3</sub> heutzutage überwiegend aus Schafwollfett hergestellt wird [31,32]. Zum anderen ist die gleichwertige Wirksamkeit der beiden Vitamin D-Formen weiterhin ungewiss. Bisherige Studien zeigten eine unterschiedliche Halbwertszeit und eine unterschiedliche Effektivität in der Erhöhung der 25(OH)D-Konzentration [22,31]. Unbedeutend, ob industriell hergestellt oder natürlich vorkommend, wird das oral aufgenommene Vitamin D<sub>2</sub> und Vitamin D<sub>3</sub> im Gastrointestinaltrakt von Lipoproteinpartikeln, den Chylomikronen, aufgenommen und über das lymphatische System in das venöse Blut transportiert [28,32].

Sowohl das oral aufgenommene als auch das in der Haut produzierte Vitamin D<sub>2</sub> bzw. Vitamin D<sub>3</sub> wird im Blut vom Vitamin D-Binding-Protein (DBP) mit hoher Affinität gebunden und zur Leber transportiert, wo es vom Enzym Vitamin D-25-Hydroxylase zu 25-Hydroxyvitamin D (25(OH)D) hydroxyliert wird (Abbildung 8) [22,31,32,34]. Das Enzym wird in der Aktivität durch das Endprodukt selbst inhibiert (negatives Feedback, Abbildung 8) [28]. Die Halbwertszeit von 25(OH)D<sub>3</sub> liegt bei etwa 15 Tagen [28], wofür hauptsächlich das DBP verantwortlich ist, das 99,9% des zirkulierenden 25(OH)D bindet [22]. Da 25(OH)D außer in sehr hohen Konzentrationen nicht biologisch aktiv ist, muss es in der Niere und anderen Organen durch das Enzym 25(OH)D-1 $\alpha$ -hydroxylase zu 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25(OH)<sub>2</sub>D) hydroxyliert werden (Abbildung 8) [28,31]. Es kommt auch hier zum negativen Feedback [31]. 1,25(OH)<sub>2</sub>D ist das biologisch aktive Endprodukt [28,31]. Es ist mit einer Serum-Halbwertszeit von 3,5 bis 21 Stunden einem deutlich

## 1 Einleitung

schnelleren Abbau ausgesetzt als das 25(OH)D [28]. Die Enzyme werden durch andere Hormone und Stoffe, wie Parathormon (PTH) oder Calcium, beeinflusst (Abbildung 8).

Der Abbau von 25(OH)D und 1,25(OH)<sub>2</sub>D erfolgt durch die Cytochrom-P450-Enzyme CYP24 und CYP3A4 (Abbildung 8) [28]. Die biologisch inaktiven und wasserlöslichen Metaboliten werden dann schlussendlich mit der Galle ausgeschieden [32].

Die Produktion von Vitamin D in der Haut sowie die Verwertung des endogen produzierten bzw. mit der Nahrung aufgenommenen Vitamin D ist abhängig von vielerlei Faktoren, auf die in den folgenden Abschnitten eingegangen wird.

### **1.2.3. Beeinflussung der Vitamin D-Produktion in der Haut**

Alle denkbaren Ereignisse, die die Stärke der Ultraviolettstrahlung-B (UV-B) beeinflussen, können auch die Vitamin D-Syntheserate in der Haut verändern. Einer der wichtigsten Faktoren ist, in welchem Winkel die Sonne zum Körper einstrahlt. Dies hängt wiederum von der Tages- und Jahreszeit, sowie vom Breitengrad und der Höhe über dem Meeresspiegel ab [28]. Grundsätzlich ist die UV-B-Strahlung in den Sommermonaten zur Mittagszeit aufgrund des Standes der Sonne im Zenit am größten [35]. Der niedrige Einfallswinkel der Sonne zu bestimmten Tageszeiten ist ebenfalls der Grund dafür, warum nur sehr wenig Vitamin D vor 9 Uhr morgens und nach 3 Uhr am Nachmittag über die Haut produziert wird [31]. Wie im Abschnitt 1.2.2 erwähnt, hängt die Vitamin D-Synthese von der Sonnenlichtstärke ab. Diese ist wiederum abhängig von dem Breitengrad [30]. Während die UV-B-Strahlung in den nördlichen Breitengraden unter 35° in der Regel das ganze Jahr über für die Vitamin D-Produktion ausreicht, stellt sich die Produktion von Vitamin D in den höheren Breitengraden in Wintermonaten problematisch dar [28]. Oft kann in diesen Gebieten eine für die Vitamin D-Produktion ausreichende Menge an UV-B-Strahlung nicht gewährleistet werden [34]. In Edmonton, Kanada, was mit 53° nördlicher Breite in etwa auf gleicher Höhe wie Berlin liegt (52°), kam es laut einer Studie von Oktober bis März zu einem kompletten Ausbleiben der Vitamin D-Produktion [36]. Noch problematischer stellt sich die Vitamin D-Produktion dementsprechend in den Polarregionen dar. Durch den sehr stumpfen Winkel der Sonne zu den Polarregionen gelangen nur wenige intensive und für die Vitamin D-Produktion effektive Sonnenstrahlen zur Antarktis [3]. Wie bereits zuvor beschrieben kommt es im Extremfall im Winter in den Polarregionen zu einer kaum messbaren Sonnenstärke (Abschnitt 1.1.1) [3]. Da man davon ausgeht, dass die Vitamin D-Produktion in der Haut 80-95% des Gesamtbedarfs deckt [3,22], führt dies zu deutlich

## 1 Einleitung

verminderten Vitamin D-Konzentrationen beim Aufenthalt in diesen Regionen (s. Abschnitt 1.1.3).

In welchem Ausmaß regelmäßige Sonnenexposition die Vitamin D-Produktion beeinflusst, wird auch in einer Studie aus den USA deutlich [37]. Hierbei wiesen Probanden, die sich regelmäßig über den Sommer sonnten, auch am Ende des Winters noch hohe Vitamin D-Konzentrationen (112 nmol/l) auf, während die Gruppe ohne regelmäßige Sonnenbäder im Sommer nur eine Konzentration von 45 nmol/l am Ende des Winters hatten [37]. Grundsätzlich lässt sich sagen, dass mit steigendem Breitengrad längere Sonnenlichtexpositionen erforderlich sind, um adäquate Vitamin D-Mengen mithilfe der Sonne zu produzieren. Ab bestimmten Breitengraden kommt es allerdings zu gewissen Jahreszeiten auch bei langer Exposition zu keiner messbaren Vitamin D-Produktion [3].

Schon bei Eintritt in die Erdatmosphäre werden Sonnenstrahlen von der Ozonschicht in der Stratosphäre absorbiert [28]. Dies betrifft zwar hauptsächlich die zur Vitamin D-Produktion irrelevanten Wellenlängen unter 280 nm, jedoch werden auch die Wellenlängen darüber zu einem gewissen Teil absorbiert [28]. Dies bedeutet aber gleichzeitig auch, dass eine Verminderung der Ozonschicht, wie sie in einigen Regionen auf der Erde zu bestimmten Zeiten herrscht, mit einem vermehrten Durchlassen von UV-B-Strahlung und somit einer Erhöhung der Vitamin D-Produktion einhergeht. Eine Verminderung von Ozon in der Atmosphäre um 12,5% führt zu einer Erhöhung der auf die Erdoberfläche eintreffenden UV-B-Strahlung um 15% [38]. Das größte Ozonloch der Erde ist über der Antarktis zu sehen [39]. Neben der Ozonschicht gibt es weitere Partikel und Moleküle, wie Sauerstoff, Stickstoff, Luftschadstoffe und Aerosole, die die UV-B-Einstrahlung durch Reflektion oder Absorption erheblich beeinflussen können [38]. Dies kann beispielsweise bei großen Waldbränden, aber auch durch natürliche Prozesse, wie bei Vulkanausbrüchen oder durch den Wasserdampf in Wolken, zu einer Reduktion von einstrahlendem UV-B-Licht führen [40,41].

Die Effizienz der Vitamin D-Produktion ist auch von der Hauttemperatur abhängig. Die Isomerisierung von Prävitamin D zu Vitamin D ist thermodynamisch induziert (s. Abschnitt 1.2.2) und ihr Umsatz hängt mit der gemessenen Temperatur in der Haut zusammen [28]. Unter normalen Bedingungen liegt die Hauttemperatur zwischen 29°C und 35°C [28]. Sie wird von vielen verschiedenen Faktoren beeinflusst, wie die Umgebungstemperatur, die Luftfeuchtigkeit, dem Luftstrom und -druck, der metabolischen Aktivität und der Durchblutung [42]. Bei einer Hauttemperatur von 25°C liegt die Zeit, in der 50% des Prävitamins in Vitamin D isomerisiert

## 1 Einleitung

wurden bei etwa acht Stunden, wohingegen bei 37°C hierfür nur 2,5 Stunden benötigt werden [43,44].

Diese Faktoren sind am bedeutendsten im Hinblick auf diese Studie. Weitere Aspekte, die einen Einfluss auf die körpereigene Vitamin D-Produktion in der Haut haben können, sind für die Studie weniger von Bedeutung, weshalb sie im folgenden Abschnitt nur kurz beschrieben werden.

Die Bekleidung und das Auftragen von Sonnenschutzcremes sind die einzigen Einflussfaktoren auf die körpereigene Vitamin D-Produktion, die sich von uns direkt beeinflussen lassen. Abhängig von dem Material und der Farbe der Kleidung erreicht mehr oder weniger UV-Strahlung die Haut und erhöht oder senkt somit die Produktion von Vitamin D [28,45,46]. Die Bekleidung kann somit zu einem Vitamin D-Mangel führen, obwohl die Voraussetzungen hinsichtlich des Breitengrades, der Sonnenlichtstärke und der Sonnenstrahlung gegeben sind [31].

Ähnlich wie die Bekleidung das Einstrahlen von Sonnenlicht auf die Haut reduziert, so lässt sich durch das Auftragen von Sonnencremes ein Schutz gegen UV-Strahlung erzielen. Der begünstigende Effekt, sich gegen Erytheme (Sonnenbrände) und Hautkrebs zu schützen, hat allerdings einen negativen Effekt auf die körpereigene Vitamin D-Synthese, da diese durch die Sonnencremes ebenfalls blockiert wird [28].

Ein weiterer Faktor ist die Konzentration von Melanin in der Haut. Melanin ist ein Farbstoff, welcher von den Melanosomen in den Melanozyten der Haut durch UV-Strahlung produziert wird [28]. Beim Menschen kommen überwiegend das braun-schwarze Eumelanin und das gelb-rote Phäomelanin vor. Grundsätzlich ist der Anteil an Eumelanin höher je dunkler der Hauttyp ist [28]. Man geht davon aus, dass vor allem das Eumelanin als Lichtschutz fungiert, da es die UV-Strahlung absorbiert und zu nahezu 100% in Wärme umwandelt [28,47]. Da somit weniger UV-Strahlung für die Reaktion von 7-dehydrocholesterol zu Prävitamin D<sub>3</sub> zur Verfügung stehen, ist eine längere Sonnenlichtexposition erforderlich, je höher der Eumelanin-Anteil in der Haut und damit je dunkler der Hauttyp ist, um die gleiche Menge an Vitamin D produzieren zu können [28,48].

Zuletzt ist die Konzentration des Ausgangsproduktes 7-DHC in der Haut vom Lebensalter abhängig. Je höher das Alter desto weniger Provitamin D<sub>3</sub> wird in der Haut produziert, wodurch letztendlich geringere Mengen der aktiven Produkte entstehen [28]. Eine Studie zeigte eine bei 62- bis 80-Jährigen um 78% geringere Synthese von Vitamin D im Vergleich zu 20- bis 30-Jährigen bei gleichen Voraussetzungen einer ganzkörperlichen Sonnenlichtexposition [49]. Schon zuvor

## 1 Einleitung

hatten Studien, die die 7-DHC-Konzentration in der Haut untersuchten, ähnliche Ergebnisse gezeigt [50].

Zusammenfassend und allgemeinen Empfehlungen zufolge, soll eine Sonnenexposition von 5 bis 30 Minuten an Beinen und Armen in der Zeit zwischen 10 Uhr morgens und 3 Uhr nachmittags an zwei Tagen der Woche ausreichend sein, um einen adäquaten Vitamin D-Spiegel zu erreichen [51,52]. Dies muss jedoch deutlich ins Verhältnis zu den zuvor beschriebenen Faktoren (Jahreszeit, Breitengradzahl, Hautpigmentierung, Alter, Bekleidung, Auftragen von Sonnenschutz) gesetzt und eventuell justiert werden.

### **1.2.4. Beeinflussung der Vitamin D-Verwertung**

Während die körpereigene Vitamin D-Synthese durch unterschiedliche Veränderungen an und in der Haut beeinflusst werden kann, hängt die biologische Verfügbarkeit von oral aufgenommenem Vitamin D hauptsächlich von Ereignissen im Gastrointestinaltrakt ab. Die Absorption des oral zugeführten Vitamin D geschieht überwiegend im Duodenum und hängt unter anderem von Magen-, Pankreas- und Gallenblasensekreten, sowie der Aufnahme in und den Transport aus den Epithelzellen des Darms ab [53]. Folglich können alle Erkrankungen, in denen es zu Malabsorptionen kommen kann, zu einer Verschlechterung der Vitamin D-Absorption bei oraler Supplementierung führen. Doch auch ohne krankheitsbedingte Malabsorption gibt es erhebliche interindividuelle Unterschiede in der biologischen Verfügbarkeit von oral aufgenommenem Vitamin D. Radioaktiv markiertes Vitamin D wurde bei gesunden Probanden zu 62,4% bis 91,3% absorbiert [54].

Auch wenn sich Vitamin D<sub>2</sub> und Vitamin D<sub>3</sub> chemisch kaum unterscheiden und beide wirksam in der Behandlung von Vitamin D-Mangel, Rachitis und Osteomalazie sind [55–58], ist man sich weiterhin nicht darüber einig, ob sie unterschiedlich metabolisiert werden und verschieden starke Auswirkungen auf die Vitamin D-Konzentration haben [57–62]. Hierbei muss ebenfalls beachtet werden, dass die Vitamin D-Konzentration im Serum bei oraler Supplementierung von Vitamin D einen höheren Anstieg erfährt, je niedriger der Ausgangswert von 25(OH)D ist. Die 25(OH)D-Konzentration stieg bei niedrigen Ausgangswerten von unter 50 nmol/l um 1,2 nmol/l pro 40 IE zugeführtem Vitamin D an, während gleiche Mengen von oraler Supplementierung bei höheren Ausgangswerten (über 70 nmol/l) nur einen Anstieg von 0,7 nmol/l verzeichnete [63–66]. Ursache dieses Effektes ist das negative Feedback des 25(OH)D auf sein katalysierendes Enzym (s. Abschnitt 1.2.2).

## 1 Einleitung

Wie schon zuvor beschrieben, ist der Stoffwechsel von Vitamin D<sub>3</sub> und seinen Metaboliten streng geregelt (s. Abschnitt 1.2.2). In allen verschiedenen Phasen in der Vitamin D-Synthesekette kann es durch Aktivitätsänderungen der Enzyme zu einer Beeinträchtigung der Vitamin D-Konzentration kommen. Hierbei sind die wichtigsten Regulatoren die beiden Cytochrome P450 Enzyme CYP24 und CYP3A4. Diese werden nicht nur von Parathormon oder Calcium beeinflusst, sondern spielen auch im klinischen Alltag eine große Rolle, da sie mit vielen Medikamenten interagieren. Wird die Enzymaktivität durch Arzneimittel wie die Antikonvulsiva Phenytoin oder Carbamazepin oder das Antibiotikum Rifampicin hochreguliert, werden 25(OH)D und 1,25(OH)<sub>2</sub>D vermehrt abgebaut. Somit kann die längere Anwendung solcher Medikamente zu einem Vitamin D-Mangel führen [32,67–72].

Da vor allem die Niere und die Leber einen wichtigen Teil in der Vitamin D-Synthese spielen (s. Abschnitt 1.2.2), können Erkrankungen dieser Organe in einer Beeinträchtigung der Vitamin D-Produktion resultieren. Mit einer Verschlechterung der Nierenfunktion bzw. der glomerulären Filtrationsrate, sinkt ebenfalls die Konzentration des aktiven Vitamin D-Metaboliten. Dies kann soweit führen, dass die Konzentration im Endstadium der chronischen Niereninsuffizienz nicht mehr messbar ist [73]. Des Weiteren können verschiedene Nierenerkrankungen wie Glomerulonephritiden zu einer Proteinurie führen, wodurch das am DBP gebundene 25(OH)D mitausgeschieden wird [73].

Ein Review zeigte einen klaren Zusammenhang zwischen einer niedrigen Vitamin D-Konzentration und Leber- und Gallenblasenerkrankungen [74]. Hierbei spielen vor allem Veränderungen im Leberparenchym eine Rolle [75]. Außerdem können Patienten mit Lebererkrankungen verminderte Konzentrationen des in der Leber synthetisierten DBP aufweisen, das für den Vitamin D-Transport im Blut essenziell ist (s. Abschnitt 1.2.2) [76–78].

Auch granulomatöse Erkrankungen wie die Sarkoidose sowie verschiedene Tumore (z.B. Brust- und Prostata Tumore) können zu einer Veränderung der Vitamin D-Konzentration führen [79,80].

### **1.2.5. Definition und Prävalenz von Vitamin D-Mangel**

Damit Vitamin D-Mangel einheitlich definiert werden kann und Empfehlungen für eine adäquate Vitamin D-Konzentration abgegeben werden können, muss zunächst bestimmt werden, welcher der Vitamin D-Metaboliten sich als bester Indikator für den Vitamin D-Haushalt beim Menschen eignet. Theoretisch lassen sich alle Zwischenprodukte des Vitamin D im Blut nachweisen, unabhängig davon, ob sie frei oder an das DBP gebunden vorliegen.

## 1 Einleitung

Als bester Indikator für den Vitamin D-Haushalt beim Menschen wurde die Serumkonzentration von 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) akzeptiert [81]. Auch im klinischen Alltag ist 25(OH)D der überwiegend verwendete Parameter bei Patienten. Es ist zudem der am häufigsten im Blut zirkulierende Metabolit des Vitamin D [28,31]. Die gemessene 25(OH)D-Konzentration spiegelt so sowohl das mit der Nahrung aufgenommene als auch das in der Haut produzierte Vitamin D wider.

Die anzustrebende adäquate Konzentration von 25(OH)D war lange Zeit umstritten. Bis 1998 definierte man einen Vitamin D-Mangel mit Werten unter 25 nmol/l (10 ng/ml). Dies stützte sich auf Untersuchungen hinsichtlich des Risikos, an Rachitis zu erkranken [32]. Malabanan et al. haben diese Definition auf 50 nmol/l (20 ng/ml) erhöht [82]. Es wurde gezeigt, dass niedrigere Vitamin D-Werte zu einem Anstieg an Parathormon (PTH) führten, wodurch auf eine adäquate Konzentration bei 50 nmol/l geschlossen wurde. Das Institute of Medicine (IOM) hat in 2011 nach intensiven Recherchen, basierend auf Beobachtungsstudien, eine Konzentration von 50 nmol/l (20ng/ml) als adäquat für einen gesunden Knochenstoffwechsel definiert [83]. Im selben Jahr hat die Endocrine Society Richtlinien herausgebracht, die einen Vitamin D-Mangel bei unter 20 ng/ml (50 nmol/l), eine -Insuffizienz bei 21-29 ng/ml (52-72 nmol/l) und eine -Suffizienz bei mindestens 30 ng/ml (75 nmol/l) definieren [84]. Diese Grenzwerte wurden von verschiedenen Organisationen aus unterschiedlichen Teilen der Welt und unterschiedlichen Fachrichtungen der Medizin anerkannt und gelten seitdem als allgemeine Definition [31]. An dieser Stelle ist darauf hinzuweisen, dass sich diese Definitionen weitestgehend auf die Auswirkungen auf den Muskel- und Knochenstoffwechsel beziehen und somit auf den Auswirkungen auf skelettale Erkrankungen wie Osteomalazie, Osteoporose oder Rachitis basieren, da hierzu bereits hinreichend Evidenz besteht. Ab dieser Schwelle (75 nmol/l) steigt die Knochendichte an [19] und es kommt zur effizienten Frakturprävention [3]. Das Risiko osteoporotischer Frakturen liegt bei dieser Konzentration um 1/3 niedriger als bei Werten unter 50 nmol/l [19].

Da Folgen von Vitamin D-Defiziten auch in Verbindung mit nicht-skelettalen Erkrankungen wie Autoimmun-Krankheiten (Multiple Sklerose, Diabetes Mellitus Typ 1), Infektionskrankheiten, Krebserkrankungen, kardiovaskulären Erkrankungen (Koronare Herzkrankheit, Bluthochdruck, plötzlicher Herztod) und allgemeiner Mortalität stehen [32,85–89], werden die aktuellen allgemeinen Empfehlungen aus den oben genannten Richtlinien abgeleitet. Es wird eine 25(OH)D-Konzentration von über 75 nmol/l empfohlen [19,90,91]. Hierbei sei zu bedenken, dass Meta-Analysen von einem U-förmigen Zusammenhang zwischen der Vitamin D-Konzentration und beispielsweise der Mortalität, dem Auftreten von Pankreastumoren und von kardiovaskulären

## 1 Einleitung

Ereignissen, dem Fallrisiko und Frakturen ausgehen [92–94]. Weitere Studien zeigten jedoch, dass die Personen mit hohen Vitamin D-Konzentrationen Supplemente eingenommen haben und ein erhöhtes Mortalitätsrisiko aufgrund ihres chronischen Vitamin D-Defizits hatten [31].

Bei der Definition eines Vitamin D-Mangels ist es ebenfalls von Bedeutung, welche Messmethode für die Bestimmung der 25(OH)D-Konzentration verwendet wurde. Balion et al. konnten in einem systematischen Review signifikant größere Unterschiede in den Vitamin D-Konzentrationen zwischen Alzheimer-Patienten und der Kontrollgruppe bei den Studien aufzeigen, die als Messmethode das CBPA (competitive binding protein binding assay) verwendeten, als in den Studien, die RIA (Radioimmunassay) oder ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) verwendeten [95].

Weltweit gibt es laut aktuellen Schätzungen etwa eine Milliarde Menschen mit unzureichender 25(OH)D-Konzentration [32,81,91,96,97]. In einer umfassenden Studie wurde die Vitamin D-Konzentration in den meisten Ländern der Erde untersucht. Das überraschende Ergebnis war, dass nicht nur in Risikogruppen wie Schwangere, Neugeborene von Müttern mit Mangel, Kinder, ältere Personen und bestimmte ethnische Gruppen eine hohe Prävalenz von Vitamin D-Mangel herrschte, sondern generell weltweit [98]. Insbesondere in Asien und im mittleren Osten waren die Vitamin D-Konzentrationen sehr niedrig [98]. Beispielsweise lag der Mittelwert der Männer und Frauen im Iran bei 20,6 nmol/l. Frauen in Saudi-Arabien lagen sogar nur bei 9 nmol/l. Hierbei müssen die erheblichen Geschlechterunterschiede beachtet werden. Männer hatten in diesen Ländern grundsätzlich deutliche höhere Vitamin D-Konzentrationen als Frauen. Als Ursache hierfür konnte die unterschiedliche Bekleidung der Frauen festgestellt werden (s. Abschnitt 1.2.3). Westlich gekleidete Frauen in der Türkei hatten deutlich höhere Vitamin D-Konzentrationen als Frauen in verschleiernder Bekleidung [98].

Steigendes Alter resultiert in einer Verminderung der Vitamin D-Konzentration im Serum [99]. In einer globalen Meta-Analyse wurden signifikant höhere Vitamin D-Konzentrationen bei den 65-75-jährigen im Vergleich zu den über 75-jährigen gefunden [99]. Auch beim Geschlecht gibt es Unterschiede in der Vitamin D-Konzentration, die allerdings widersprüchlich waren. Frauen hatten höhere Vitamin D-Konzentrationen in der zuvor erwähnten Meta-Analyse als Männer [99]. Ein anderes Review, ebenfalls mit globalen Daten der Vitamin D-Konzentration, zeigte eine niedrigere Vitamin D-Konzentration bei Frauen [100].

Allgemein lässt sich sagen, dass die Konzentration bei den in der Nähe des Äquators lebenden Menschen deutlich höher ist. Auf der Nordhalbkugel kommt es zu einem Nord-Süd-Gradienten, was durch die höhere und längere Sonneneinstrahlung im Süden erklärbar ist [98]. Europa zeigt

## 1 Einleitung

jedoch einen deutlichen Süd-Nord-Gradienten. In der norwegischen Population zeigte sich eine mittlere 25(OH)D Konzentration von 74,8 nmol/l, wohingegen die spanische nur 37 nmol/l erreichte [98]. Dies lässt sich wahrscheinlich durch den hohen Konsum von fettigem Fisch in den skandinavischen Ländern sowie die vermehrte Hautpigmentierung und Vermeidung der Sonne in den südlichen Ländern erklären [98]. In höheren Breitengraden nahe der Arktis oder Antarktis scheint die Ernährung im Hinblick auf eine suffiziente Vitamin D-Konzentration demnach besonders wichtig zu sein, da auch in Alaska und auf Grönland gezeigt werden konnte, dass die lokale Ernährung mit fettigem Fisch und Jagdwild ausreichend sein kann, um adäquate Vitamin D-Konzentrationen zu erreichen [3]. Werden in diesen Gebieten vermehrt industriell verarbeitete Lebensmittel verzehrt, so kann weder durch das Zuführen von Lebensmittel noch durch die UV-B-induzierte Eigensynthese eine suffiziente Vitamin D-Konzentration erreicht werden [3].

### 1.2.6. Vitamin D-Einnahme

Vor allem bei Menschen, die durch das Leben in höheren Breitengraden einem höheren Risiko für einen Vitamin D-Mangel ausgesetzt sind, kann eine Einnahme von Vitamin D-Präparaten diskutiert werden. Insbesondere, wenn die Aufnahme durch die Nahrung aus verschiedenen Gründen nicht ausreichend ist.

Die vielen epidemiologischen und biochemischen Nachweise, dass es einen Zusammenhang zwischen Vitamin D und chronischen Erkrankungen kardiovaskulärer, autoimmuner, infektiöser, maligner oder neurodegenerativer Genese gibt, führten zu einer ansteigenden Anzahl an klinischen Studien mit oraler Vitamin D-Supplementierung. Empfehlungen der Höhe des täglichen Bedarfs an Vitamin D sind aufgrund der bereits zuvor beschriebenen umstrittenen optimalen Serumkonzentration schwer zu definieren und weichen deshalb leicht voneinander ab. Die empfohlene tägliche Aufnahme liegt laut IOM bei 1- bis 70-Jährigen bei einer Dosis von 600 IE [83]. Diese Dosierungen gelten allerdings bei einer Voraussetzung von minimaler Sonnenlichtexposition am Tag. Holick liefert eine Zusammenstellung der empfohlenen Vitamin D-Einnahme bei verschiedenen Risikogruppen [32]. Hierbei wird für Erwachsene, die entweder nur unzureichend Vitamin D über die Nahrung zuführen bzw. über das Sonnenlicht produzieren oder aufgrund des Alters eine verminderte 7-dehydrocholesterol-Produktion in der Haut haben, eine tägliche Vitamin D-Supplementierung von 800-1000 IE empfohlen. Menschen, die den Risikogruppen für Vitamin D-Mangel angehören, benötigen eine tägliche Vitamin D-Dosis von 1000 IE, um eine adäquate Konzentration von 75-80 nmol/l zu erreichen [19].

## 1 Einleitung

Vitamin D-Präparate haben wenige Nebenwirkungen und geringe Kosten. Intoxikationen sind extrem selten und treten erst bei einer Vitamin D-Konzentration von über 374 nmol/l auf, welche bei einer täglichen Einnahme von 50.000 IE erreicht wird [32]. Überdosierungen sind demnach nahezu ausgeschlossen, wenn die empfohlene maximale Dosierung von 10.000 IE pro Tag eingehalten wird [32].

### **1.3. Kognitive Leistungsfähigkeit**

#### **1.3.1. Definition**

Die Fähigkeiten des Gehirns sind vielseitig und können sich in verschiedene Bereiche einteilen lassen. Das Gedächtnis, das Lernen, die Aufmerksamkeit und das Denkvermögen sind wesentliche Bestandteile der kognitiven Fähigkeiten [101]. Zu ihnen gehören aber auch die verbalen (Sprache) und visuellen (Raumverarbeitung) Leistungen, das Vorstellungsvermögen, die Abstraktionsfähigkeit, das logische Denken, das Urteilsvermögen sowie praktische Fähigkeiten [101,102]. Die exekutive Funktion ist ein Sammelbegriff und Teil der kognitiven Fähigkeiten. Sie wird oft als Planungs- und Kontrollfunktion bezeichnet und definiert sich durch das Planen, die Voraussicht, das Urteilen, Handeln und Entscheidungen treffen [101,102]. Für diese Fähigkeiten sind mehrere Hirnareale von Bedeutung, vor allem aber der Präfrontale Cortex sowie Teile der Basalganglien [103].

Die verschiedenen kognitiven Fähigkeiten können mithilfe unterschiedlicher Testverfahren gemessen werden. Hierbei gibt es Testverfahren zur Erfassung der globalen kognitiven Leistungsfähigkeit, die so einen allgemeinen Überblick über die Leistungsfähigkeit aller Bereiche geben [104]. Es gibt allerdings auch Testverfahren, die spezifische kognitive Fähigkeiten wie die Aufmerksamkeit, das Gedächtnis oder die Wahrnehmung untersuchen [104].

Von einer Verminderung der kognitiven Leistungsfähigkeit wird gesprochen, wenn die Leistung im Vergleich zu gleichaltrigen gesunden Personen oder im Vergleich zu früheren Tests derselben Person abgenommen hat [101]. Eine verminderte kognitive Leistungsfähigkeit kann wie bei der Trisomie 21 angeboren, wie bei der Demenz erworben oder wie bei Schlafmangel passager sein [101].

Die Alzheimer-Demenz (AD) kennzeichnet sich vor allem durch beeinträchtigte Fähigkeiten in den exekutiven Funktionen sowie dem episodischen Gedächtnis [103]. Das episodische Gedächtnis ist verantwortlich für das Enkodieren, das Speichern und Abrufen von Informationen

## 1 Einleitung

aus dem eigenen früheren Leben bzw. aus der eigenen Erfahrung [103]. Hierbei sind die Hippocampi sowie die Temporallappen von Bedeutung [103].

### 1.3.2. Demenz

2020 gab es laut Alzheimer's Disease International weltweit über 50 Millionen Menschen mit der Diagnose Demenz [105]. Und die Tendenz ist steigend, denn mit stetig steigender Lebenserwartung steigt auch die Prävalenz von neurodegenerativen Erkrankungen und hierbei insbesondere von demenziellen Erkrankungen [106]. Es wird davon ausgegangen, dass die Zahl der Menschen mit Demenz bis 2050 alle 20 Jahre auf das doppelte steigen wird [106]. In 2017 rangierte das englische Gesundheitsinstitut (Public Health England) die Demenz als häufigste Todesursache bei älteren Erwachsenen in England – noch vor Schlaganfällen und kardiovaskulären Erkrankungen [107]. Laut der Framingham Studie, liegt mit 65 Jahren das Lebenszeitrisiko an Demenz zu erkranken bei 22% für Frauen und 14% für Männer [106].

Demenzielle Erkrankungen zeichnen sich unter anderem durch eine anhaltende oder fortschreitende Beeinträchtigung des Gedächtnisses, des Denkvermögens, der Aufmerksamkeit, der Sprache und der Orientierung aus [108]. Es kommt zu einer verminderten Alltagskompetenz und zu Persönlichkeitsveränderungen. Auch Depression oder Verhaltensstörungen können auftreten [102]. Demenzen werden nach ätiologischen und klinischen Faktoren unterschieden, wobei die AD mit ca. 70% den größten Anteil ausmacht [102,109]. Bei der Demenz zeigt sich eine Hirnatrophie durch das Absterben von Nervengewebe im Gehirn und es können sich Amyloid-Plaques und Tau-Proteine finden [110]. Wie es zu diesen Veränderungen im Gehirn kommt, ist noch weitestgehend unbekannt. Die vaskuläre Demenz ist nach der AD die zweithäufigste Demenz-Form [107]. Ursache für die kognitive Dysfunktion sind hierbei ischämische oder hämorrhagische Hirnläsionen als Folge von zerebrovaskulären und/oder kardiovaskulären Erkrankungen [107].

Demenzen verursachen erhebliche Kosten im öffentlichen Gesundheitssystem. In einer Studie aus Dänemark wurden über zwölf Jahre die Ausgaben des Gesundheitssystems von Patienten mit AD, Vaskulärer Demenz und nicht weiter spezifizierter Demenz mit denen von Gesunden verglichen [111]. Die Patienten hatten ein geringeres Einkommen, eine höhere Mortalität und Morbidität und einen höheren Verbrauch von Medikamenten als vergleichbare Einwohner ohne Demenz. Die jährlichen zusätzlichen Kosten beliefen sich auf 2082 € vor dem Feststellen der Diagnose und 4544 € nachdem die Demenz diagnostiziert wurde [111]. Dies hat zu einem wachsenden Interesse an diesem Themengebiet geführt [106].

## 1 Einleitung

Bisher gibt es keine heilende, sondern nur eine symptomlindernde Therapie [106,108]. Seit vielen Jahrzehnten wird deshalb nach präventiven Maßnahmen bzw. Risikofaktoren gesucht, die das Erkrankten an Demenz hinauszögern oder sogar verhindern [106]. Es wurden einige Risikofaktoren gefunden, die bisher keine einheitlichen Ergebnisse liefern konnten. Alter, das weibliche Geschlecht, der Genotyp Apolipoprotein E4 (ApoE4), niedriges Bildungsniveau, niedriger sozialer Status, Alkohol, Rauchen und geringe physische Aktivität werden in Verbindung mit einem erhöhten Risiko für Demenz-Erkrankungen gebracht. Auch andere Erkrankungen wie Bluthochdruck, Hyperlipoproteinämie, Übergewicht, Diabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen sollen Einfluss auf die Erkrankung von Demenz haben [106].

Seit einigen Jahren wurde das Vitamin D als weiterer Faktor in Verbindung mit kognitiver Leistungsfähigkeit und demenziellen Erkrankungen gebracht. Eine Studie aus Dänemark kam zu der Schlussfolgerung, dass die Inzidenz von Demenzen um 7% reduziert werden könnte, wenn alle Einwohner eine 25(OH)D-Konzentration von über 70nmol/l aufwiesen, was bei jährlichen Kosten durch Demenz von 16,2 Milliarden Dollar eine Reduktion um 1,1 Milliarden Dollar bewirken könnte [112].

### **1.4. Vitamin D im Gehirn**

Nachdem der Vitamin D-Mangel als Ursache von Rachitis Anfang des 20. Jahrhundert erkannt wurde, wurde angenommen, dass damit der Einfluss und die Bedeutung eines Vitamin D-Defizits auf den Körper weitestgehend abgeschlossen sei. Im Laufe der Zeit wurde ein Zusammenhang zu anderen skelettalen Erkrankungen wie Osteomalazie oder Osteoporose fest und bemerkte dann, dass Vitamin D auf den gesamten Calcium-Phosphat-Stoffwechsel wirkt [22,28]. Dies ist nunmehr bereits seit vielen Jahren anerkannt und wurde in vielen Studien erwiesen [22,28,94].

Lange Zeit war unklar, in welche Prozesse das Prohormon Vitamin D außerdem eingreift und für welche Gewebe es ebenfalls von Bedeutung ist. Die Fortschritte in der zellulären und molekularen Physiologie zusammen mit den epidemiologischen Daten führten zur Forschungsausweitung auf extraskelettale Krankheiten [22,94]. Nach und nach wurde das Ausmaß des Einflusses von niedrigen Vitamin D-Konzentrationen auf den Menschen deutlich. In den letzten zwei Jahrzehnten ist die Anzahl der Erkrankungen, denen ein ursächlicher Zusammenhang mit einem Vitamin D-Mangel zugeschrieben wird, erheblich angestiegen [113]. Die Bezeichnung als alleiniges Knochenstoffwechsel-beeinflussendes Prohormon reicht schon lange nicht mehr aus. Auch die Entdeckung, dass die meisten Zellen und Gewebe des Körpers einen Vitamin D-Rezeptor aufweisen [114,115], trieb die Forschung erheblich voran und zeigt die Tragweite des Einflusses

## 1 Einleitung

des Vitamin D. Zusätzlich zum Rezeptor wurde in vielen Zellen auch die biologisch wichtige Konversion von 25(OH)D zum aktiven Metaboliten 1,25(OH)<sub>2</sub>D nachgewiesen [115]. Unter anderem Immunzellen, die Prostata, das Kolon, die Brust und das Gehirn wiesen sowohl den Vitamin D-Rezeptor als auch die erforderlichen Enzyme für den Metabolismus auf [115].

Es hat sich zunehmend gezeigt, dass Vitamin D auch im Zusammenhang mit kognitiven Funktionen steht [22,94,116]. In den letzten Jahren wurden mehr und mehr Studien veröffentlicht, die sich mit dem Einfluss von Vitamin D auf das Gehirn, die kognitiven Funktionen und demenzielle Erkrankungen befassen. In den folgenden Abschnitten soll auf den aktuellen Forschungsstand bezüglich der Wirkung von Vitamin D auf das zentrale Nervensystem (ZNS) eingegangen werden. Hierbei werden neurophysiologische und biochemische Funktionen des Vitamins auf verschiedene Strukturen des Gehirns zusammengetragen. Abschließend wird auf die Wirkung von Vitamin D-Mangel auf die kognitive Leistungsfähigkeit sowie auf die Beziehung zu der AD und anderen demenziellen Erkrankungen eingegangen.

### **1.4.1. Neurophysiologie, -biologie und -genetik des Vitamin D**

Bereits in den 80er Jahren zeigte sich bei 46 gesunden Erwachsenen, dass alle wichtigen Metaboliten des Vitamin D-Stoffwechsel auch im Liquor (Gehirn-Rückenmarks-Flüssigkeit) nachweisbar sind [117]. Zum Vergleich wurden in der Studie auch die Werte im Blut gemessen. Die Konzentration von 25(OH)D im Liquor (8,3 ng/ml = ca. 20,75 nmol/l) war etwa halb so hoch wie im Blut (14,5 ng/ml = ca. 36,25 nmol/l) [117]. Dieser Erkenntnis schlossen sich weitere Forschungen in den darauffolgenden Jahren an. Bei Ratten konnte außerdem gezeigt werden, dass die beiden Hauptmetaboliten 25(OH)D und 1,25(OH)<sub>2</sub>D über die Blut-Hirn-Schranke zum ZNS transportiert werden [118]. Bei physiologischen Blutkonzentrationen wurde ein Übertrag von 5% beobachtet. Der Eintritt in das ZNS erfolgt zum einen über die Blut-Hirn-Schranke durch passive Diffusion sowie spezifische Transporter und zum anderen über die Blut-Liquor-Schranke im Plexus choroideus [119]. In den Zellen des ZNS wurden bei Ratten und beim Menschen alle Enzyme exprimiert, die für den Vitamin D-Stoffwechsel erforderlich sind [94,120]. Hierbei wurden sowohl die Enzyme, die für die Produktion und Aktivierung von Vitamin D zuständig sind, als auch diejenigen für Metabolisierung und Inaktivierung, im ZNS gefunden. Demzufolge besteht Evidenz dafür, dass zum einen die Metaboliten des Vitamin D sowohl über die Blut-Hirn- als auch die Blut-Liquor-Schranke transportiert werden und zum anderen auch die verschiedenen Phasen der Vitamin D-Synthese im ZNS stattfinden können.

## 1 Einleitung

Damit Vitamin D an den verschiedenen Zielorganen wirken kann, muss es an einen spezifischen Rezeptor binden, wodurch Signalprozesse im Zellinneren ausgelöst werden [121]. Für das Vitamin D ist dieser Rezeptor überwiegend der Vitamin D-Rezeptor (VDR) [107]. Der VDR gehört zur Gruppe der nukleären Rezeptoren, die ausschließlich im Zellkern (Nucleus) vorkommen [121]. Für die Aktivierung des VDR muss das Vitamin D folglich zunächst durch die Zellkernmembran diffundieren und an den Rezeptor binden. Erst daraufhin kommt es zur Wirkung des Kernrezeptors, indem es durch Aktivierung oder Inhibierung die Transkription verschiedener Gene beeinflusst [22,121]. Das Vorhandensein des VDR ist demnach für die hormonale Wirkung des aktiven Metaboliten  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  an der Zielzelle essentiell.

Die Erkenntnis, dass das Vitamin im ZNS vermehrt vorkommt, lässt darauf schließen, dass auch der VDR im Gehirn vorhanden sein muss. Bereits 1992 wurde entdeckt, dass der VDR auch im menschlichen Gehirn exprimiert wird [122]. Eyles et al. konnten dann erstmals nachweisen, dass der VDR über das gesamte Gehirn verteilt in den Neuronen und Gliazellen exprimiert wird [120]. Inzwischen ist bekannt, dass der VDR mit dem Präfrontalen Cortex, Gyrus cingulus, basalen Vorderhirn, Thalamus, Cerebellum, Hippocampus, Putamen, Hypothalamus und der Substantia Nigra in fast allen Regionen des Gehirns exprimiert wird [123]. Die höchsten Konzentrationen des VDR ließen sich im Hypothalamus, Hippocampus, Thalamus, Cortex, Subcortex und in der Substantia Nigra nachweisen [121] – Regionen, die wichtig für kognitive Funktionen sind [121]. Außerdem ließ sich der VDR sowohl beim Menschen als auch bei Nagetieren auf Mikrogliazellen finden, die als Makrophagen des Gehirns eine wichtige Rolle in der Phagozytose von Abfallstoffen und bei entzündlichen Prozessen spielen [22].

Das kodierende Gen für den VDR liegt auf dem Chromosom 12 Genlocus q 13.11 und befindet sich damit in der Nähe der definierten Risiko-Gene für die AD [124]. Es konnte gezeigt werden, dass der VDR in den hippocampalen CA1 Zellen bei Patienten mit AD im Vergleich zu Chorea Huntington-Patienten post mortem herunterreguliert war [122]. Mäuse, bei denen Vitamin D-Rezeptoren verändert wurden und somit nicht von Vitamin D gebunden werden konnten, wiesen unter anderem kognitive Defizite auf [119]. Genetische Studien zeigten einen Zusammenhang zwischen bestimmtem Genvarianten im VDR-Gen (Polymorphismus) und einem gesteigerten Risiko an kognitiver Dysfunktion oder AD zu erkranken [22].

Wie schon zuvor am Beispiel der AD erwähnt (s. Abschnitt 1.3.1) [122], spielt insbesondere der Hippocampus bei neurodegenerativen Erkrankungen eine große Rolle [125]. Studien der letzten Jahre zeigten, dass diese Struktur des Gehirns einen erheblichen Einfluss auf die neurokognitiven

## 1 Einleitung

Funktionen und Verhaltenssteuerungen hat. Es wird vermutet, dass dies mit der hohen Neuroplastizität des Hippocampus zusammenhängt [125].

Vitamin D wird des Weiteren als neurotropher Faktor bezeichnet [94]. Neurotrophe Faktoren sind Faktoren, die zum einen für die Stimulation der Nervenzelldifferenzierung und somit für die Bildung von Axonen, Dendriten und Synapsen sowie Neurotransmittern verantwortlich sind [121]. Zum anderen tragen sie zum Überleben der Neurone bei [121]. Vitamin D kontrolliert die Erhöhung vieler Wachstumsfaktoren des ZNS. Unter anderem reguliert es den nerve growth factor (NGF; Nervenwachstumsfaktor), den Glial cell-derived neurotrophic factor (GDNF), Neurotrophin 3 und 4 sowie den transforming growth factor beta 2 (TGFB2) [94]. Schon 2003 zeigte sich bei Ratten, dass Vitamin D zu einem Anstieg des Nervenwachstumsfaktors in den hippocampalen Zellen führt [126]. Es zeigte sich, dass 1,25(OH)<sub>2</sub>D die Genexpression einiger Neurotransmitter wie Acetylcholin, Dopamin, Serotonin und  $\gamma$ -Aminobuttersäure reguliert, insbesondere im Hippocampus [119].

Neben der neurotrophen Komponente gibt es auch Hinweise darauf, dass Vitamin D durch einen möglichen Schutz vor entzündungsinduzierten neurodegenerativen Prozessen gewisse protektive Effekte auf das Gehirn hat. Zum einen erhöht es die Aussonderung des antiinflammatorischen Zytokins IL-4 (Interleukin 4) und zum anderen hemmt es die Produktion der proinflammatorischen Zytokine IL-6 (Interleukin-6), IL-1 $\beta$  (Interleukin-1 beta) und TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor alpha, Tumornekrosefaktor- $\alpha$ ) [22,94,127]. Amyloid- $\beta$ , welches u.a. bei der Entstehung einer AD eine Rolle zu spielen scheint, steigt bei leichtem Vitamin D-Mangel [94]. Vitamin D soll weiter vor glutamaterger Neurotoxizität schützen und eine antioxidative Wirkung haben [119].

Über ähnliche Mechanismen soll Vitamin D auch vaskuläre Erkrankungen im Gehirn verbessern [107]. Bei Ratten konnte gezeigt werden, dass antioxidative Prozesse durch die Erhöhung von Glutathion und GDNF gestärkt werden, was zu einer Verminderung von Ischämien führt [107]. Vitamin D vermindert durch die Hemmung des Enzyms Stickstoffmonoxid-Synthase, das bei ischämischen Ereignissen und bei der AD hochreguliert ist, die Produktion von Stickstoffmonoxid [107]. Hohe Konzentrationen von Stickstoffmonoxid führen zu Neurotoxizität und zum Absterben von Neuronen und Oligodendrozyten [107,127].

Eine weitere neuroprotektive Komponente von Vitamin D ist die Beteiligung an der Synthese von Calcium-bindenden Proteinen zur Stabilisierung der zellulären Calcium-Homöostase, was wiederum wichtig für die Funktion von Gehirnzellen ist [127]. Es spielt über den Einfluss auf spannungsabhängigen L-Typ-Calciumkanalen des Weiteren eine Rolle bei der Aufrechterhaltung

## 1 Einleitung

von adäquaten intrazellulären Calcium-Konzentrationen, was essentiell für eine normale Funktion von Gehirnzellen ist [119,127].

Neurogliale Zellkulturen, welche mit Vitamin D behandelt wurden, zeigten eine erhöhte Expression jener Gene, die einen Progress der AD vermindern sollen [110]. Sie zeigten ein Verhindern der Amyloid-induzierten Zytotoxizität sowie eine Verminderung der Amyloid-Ablagerungen und eine Erhöhung der Amyloid- $\beta$ -Phagozytose [124]. Als eine der Hauptursachen für verminderte kognitive Leistungsfähigkeit wird die Ansammlung von Amyloid- $\beta$  im Zusammenhang mit inflammatorischen Prozessen angesehen [22]. Vitamin D soll zudem die Bildung von Amyloid-Plaques und Tau-Protein hemmen [109].

Zusammenfassend weist das Vorhandensein der Metaboliten im Liquor und die Expression der für den Stoffwechsel erforderlichen Enzyme sowie des VDR in Gehirnzellen auf mögliche Funktionen des Vitamins im menschlichen Gehirn hin [120]. Ferner treten der VDR und die Enzyme für die Vitamin D-Synthese oft gemeinsam in der Zelle auf und befinden sich insbesondere in den für neurodegenerative Erkrankungen wichtigen Gebieten des Gehirns [120]. Vitamin D hat zudem antiinflammatorische, neurotrophe, neuroprotektive und antioxidative Effekte als Schutz vor neurodegenerativen Prozessen [119]. Äußerst interessant ist, dass viele dieser Effekte bei der AD gestört sind [119]. Auch wenn der Pathomechanismus dieser Erkrankung noch nicht eingehend erforscht wurde, so kann doch immerhin postuliert werden, dass ein Vitamin D-Mangel aufgrund der herabgesetzten oder ausgefallenen neuroprotektiven Effekte zumindest zu einem gewissen Teil dazu beitragen kann, an der AD und/oder einer kognitiven Dysfunktion zu erkranken [106].

### **1.4.2. Vitamin D und die kraniale Bildgebung**

Zum aktuellen Zeitpunkt gibt es nur wenige Studien, die die Auswirkungen der Vitamin D-Konzentration auf die Morphologie des Gehirns untersuchen. Hierbei ist vor allem der Einfluss auf das Hirnvolumen interessant, da dies ein Zeichen für kognitiven Funktionsverlust ist und Hinweise auf neurodegenerative Erkrankungen bzw. einen demenziellen Abbau liefert [108]. Trotz der geringen Anzahl an Studien, kam ein kürzlich erschienenes Review zu der Schlussfolgerung, dass eine niedrige Vitamin D-Konzentration mit Hirnatrophie assoziiert ist [128]. Die neun Beobachtungsstudien (zwei mit Tieren, sieben mit Menschen) zeigten, dass vor allem die Seitenventrikel bei Menschen mit niedrigen Vitamin D-Konzentrationen vergrößert waren [128].

Hintergrund ist hier wohl weniger eine globale Atrophie oder eine Atrophie des Temporallappens mit den für das episodische Gedächtnis so wichtigen Strukturen Hippocampus, Gyrus

## 1 Einleitung

parahippocampalis und Amygdala, sondern vielmehr eine parietale Atrophie im Bereich des Vertex bzw. des Precuneus, welcher in exekutiven Funktionen und dem Arbeitsgedächtnis involviert ist [128]. Dies zeigte sich ebenfalls in einem früheren Review derselben Arbeitsgruppe, in dem Vitamin D-Mangel mit einer Beeinträchtigung der exekutiven Funktionen assoziiert ist [103]. Das Review bestätigte frühere in vivo Tierexperimente, die gezeigt hatten, dass neugeborene Nagetiere, deren Mütter einen Vitamin D-Mangel aufwiesen, größere Seitenventrikel und eine verminderte Großhirnrinde haben als die Kontrollgruppe [128]. Die Begründung bestand damals in dem fehlenden neurotrophen Effekt des Vitamin D auf NGF und GDNF und der daraus resultierenden Parenchymatrophie. In einer Studie des Reviews hatte die Gruppe mit einer Vitamin D-Konzentration von unter 50 nmol/l um 28% größere Seitenventrikel als die Gruppe mit einer Konzentration von über 50 nmol/l [129]. Eine weitere Studie wies sogar einen positiven Effekt von hohen Vitamin D-Konzentrationen auf das gesamte Hirnvolumen, die weiße Substanz sowie einige Strukturen des medialen Temporallappens nach [130].

Bei Menschen mit einer milden kognitiven Beeinträchtigung fanden Al-Amin et al. eine signifikante hippocampale Volumenreduktion in der Gruppe mit Vitamin D-Konzentrationen von unter 12 ng/ml (ca. 30 nmol/l) im Vergleich zu der Gruppe mit Konzentrationen darüber [131].

In einer anderen Studie zeigte sich bei Ratten mit einem Vitamin D-Defizit eine höhere Prävalenz ischämischer Infarkte, was wiederum mit der vaskulären Demenz in Verbindung steht [132]. Auch bei Menschen zeigte sich ein Zusammenhang zwischen einer verminderten Vitamin D-Konzentration und einem erhöhten Schlaganfall-Risiko sowie dem Nachweis vermehrter vaskulärer Läsionen in der Magnetresonanztomographie (MRT) [119]. Niedrige Vitamin D-Konzentrationen könnten also auch über zerebrovaskuläre Veränderungen zu einer eingeschränkten kognitiven Leistungsfähigkeit führen [119].

### **1.4.3. Vitamin D und kognitive Leistungsfähigkeit**

Die Tatsache, dass die Vitamin D-Metaboliten, die erforderlichen Enzyme sowie der Rezeptor im ZNS gefunden wurden, wirft die Frage auf, welche Rolle das Vitamin D für das Gehirn und seine Funktionen spielt. Insbesondere ein Mangel des Vitamin D lässt in Anbetracht der breiten extraneuronalen Auswirkungen auch auf erhebliche Beeinträchtigungen von neurokognitiven Funktionen schließen. Es gibt viele Beobachtungsstudien, die den Zusammenhang zwischen der Vitamin D-Konzentration und der kognitiven Leistungsfähigkeit gemessen haben. Interventionsstudien wurden jedoch selten und mit relativ kurz andauernder Vitamin D-Einnahme durchgeführt.

## 1 Einleitung

In den letzten Jahren ist die Zahl der wissenschaftlichen Publikationen zu diesem Themenkomplex enorm gewachsen. Eine Meta-Analyse von Etgen et al. zeigte ein mehr als doppelt so hohes Risiko für eine Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit bei Menschen mit einem Vitamin D-Defizit [133]. Ein anderes Review konzentrierte sich auf Beobachtungsstudien, die die Vitamin D-Konzentration bzw. –Supplementierung und kognitive Leistungsfähigkeit untersuchten [134]. Auch hier zeigt sich die Tendenz zu einem Zusammenhang zwischen niedriger Vitamin D-Konzentration und einer verminderten kognitiven Leistungsfähigkeit sowie dem erhöhten Auftreten von Demenz. Allerdings kam es bei etwa einem Drittel der inkludierten Querschnitts- und prospektiven Studien zu keinem erwiesenen Zusammenhang [134]. Andere Reviews von Querschnittsstudien lieferten ähnliche Ergebnisse [95,135]. Ein weiteres Review, welches 26 Beobachtungsstudien analysiert hat, welche sowohl Studien mit gesunden als auch kognitiv bereits eingeschränkten Erwachsenen inkludiert, bestätigte die vorherigen Ergebnisse, dass niedrige Vitamin D-Konzentrationen mit einer verminderten kognitiven Leistungsfähigkeit einhergehen [116]. Hierbei weisen Querschnittsstudien einen stärkeren signifikanten Unterschied auf als Längsschnittstudien, welche allerdings über nur maximal zehn Jahre verliefen [116].

Studien, die nur Frauen inkludierten, zeigten durchgehend einen Zusammenhang zwischen niedriger Vitamin D-Konzentration und kognitiver Beeinträchtigung, wohingegen die eine Studie mit Männern keinen Zusammenhang finden konnte. Studien mit beiden Geschlechtern hatten widersprüchliche Resultate [22]. Zu ähnlichen Ergebnissen kam ein weiteres Review, in dem Studien, die ausschließlich Männer inkludierten, nicht-signifikante bzw. schwächer signifikante Zusammenhänge zwischen der Vitamin D-Konzentration und der kognitiven Leistungsfähigkeit finden konnten, als Studien mit gemischten oder ausschließlich weiblichen Teilnehmern [116].

Wie im Abschnitt 1.3.1 beschrieben, umfasst die kognitive Leistungsfähigkeit unterschiedliche Funktionsbereiche des Gehirns. Bisherige Studien haben unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich des Einflusses von Vitamin D auf die verschiedenen Fähigkeiten aufzeigen können. Die Studie von Llewellyn et al. fand bei Messungen der globalen kognitiven Leistungsfähigkeit eine Assoziation zur Vitamin D-Konzentration, wobei die Probanden mit niedrigen Konzentrationen schlechtere Ergebnisse erzielten [136]. In der Querschnittsstudie von Buell et al. zeigte sich der Zusammenhang zwischen Vitamin D-Konzentration und der Leistung im Bereich exekutiver Funktionen, nicht aber des Gedächtnisses [137]. Zwei andere Studien, die Gedächtnis und Lernen/episodisches Gedächtnis untersuchten, konnten keine Assoziation finden [138,139]. Dies bestätigt eine spätere Meta-Analyse von Annweiler et al., in der keine Korrelation zwischen niedrigen Vitamin D-Konzentrationen und kognitiver Beeinträchtigung im Bereich des

## 1 Einleitung

episodischen Gedächtnisses bei Erwachsenen festgestellt werden konnte, wohingegen aber eine Assoziation zur exekutiven Funktion beschrieben wurde [103].

### **1.4.4. Vitamin D und demenzielle Erkrankungen**

Auch wenn es einige Studien gibt, die die Assoziation von Vitamin D und kognitiver Leistungsfähigkeit untersuchen, gibt es nur wenige Studien, die die Beziehung zwischen Vitamin D und dem Auftreten von Demenz analysieren.

Sutherland et al fand schon 1992 einen Zusammenhang zwischen Vitamin D und der AD, indem gezeigt werden konnte, dass die VDR mRNA in den hippocampalen Zellen von Alzheimer-Patienten vermindert war [122]. Seitdem wurde mehrfach gezeigt, dass Alzheimer-Patienten eine geringere Vitamin D-Konzentration aufweisen als gesunde Kontrollgruppen [22].

In einem Review wurden die Teilnehmer in drei verschiedene Gruppen abhängig von ihrer 25(OH)D-Konzentration eingeteilt. Hierbei zeigte die Gruppe mit der Konzentration unter 25 nmol/l ein höheres Risiko an Demenz zu erkranken, als die Gruppe über 25 nmol/l und dieses Risiko wurde noch größer, wenn mit der Gruppe über 75 nmol/l verglichen wurde [119]. Ein anderes Review aus insgesamt 31 Studien zeigte bei 72% der Studien einen Zusammenhang zwischen niedriger Vitamin D-Konzentration und signifikant schlechterem Abschneiden in verschiedenen kognitiven Tests sowie einer höheren Inzidenz von Demenz [134]. Eine Meta-Analyse fand bei Vitamin D-Insuffizienten (< 25 nmol/l bzw. < 10 ng/ml) ein um 1,54 erhöhtes Risiko an Demenz zu erkranken als Personen mit einer Vitamin D-Konzentration von > 50 nmol/l (> 20 ng/ml) [106]. Umgekehrt wurde bei Alzheimer-Patienten eine im Schnitt um 6,2 nmol/l geringere Vitamin D-Konzentration als in der Kontrollgruppe gefunden, was als klinisch relevant angesehen wurde [95,140]. Diesen Zusammenhang gab es bereits in den Vorstadien von demenziellen Erkrankungen, der sogenannten leichten bzw. subjektiven kognitiven Beeinträchtigung (engl.: Mild cognitive impairment, MCI bzw. subjective cognitive decline, SCD) [141,142].

Zwei Studien, in die Frauen im höheren Alter (im Durchschnitt 78,4 bzw. 79,8 Jahre alt) inkludiert wurden, wiesen eine Assoziation von niedrigen Vitamin D-Konzentrationen mit dem Auftreten von Demenz auf [143,144]. Hierbei zeigte die erste Studie jedoch nur eine Assoziation mit Demenz-Diagnosen außer der AD [143], wohingegen die zweite Studie umgekehrt nur eine Assoziation mit der AD zeigen konnte [144]. Die beiden Studien unterschieden sich erheblich in der Anzahl der Probanden (n = 40 bzw. n = 498) sowie in der Messung von Vitamin D (Baseline-Konzentration von 25(OH)D bzw. Baseline-Einnahme von Vitamin D über die Nahrung). Zwei

## 1 Einleitung

weitere Studien mit einer größeren Anzahl von Probanden zeigten eine Assoziation von niedriger Vitamin D-Konzentration und dem Risiko für das Auftreten einer Demenz bzw. dem Auftreten von AD oder vaskulärer Demenz [145,146]. Die Aussagekraft dieser beiden Studien ist aufgrund der großen Anzahl an Probanden (n = 1658 bzw. n = 10168) und des langen Follow-ups (5-6 Jahre bzw. 30 Jahre) hoch.

### **1.4.5. Vitamin D-Mangel zu verschiedenen Zeiten des Lebens**

Wie sich ein Vitamin D-Mangel insbesondere in den Anfangsstadien des Lebens auf den Körper auswirkt, ist hinsichtlich von Erkrankungen außerhalb des ZNS teilweise erforscht. Erfährt ein Fetus oder ein Kleinkind über längere Zeit einen Vitamin D-Mangel, kommt es nachweislich zu Wachstumsretardierung und Knochendeformitäten, sowie einem erhöhten Risiko, im Laufe des Lebens eine Schenkelhalsfraktur zu erleiden [32]. Eine prospektive Studie aus Finnland, bei der Kindern im ersten Lebensjahr täglich 2000 IE Vitamin D verabreicht wurden, zeigte nach 31 Jahren eine Risikoreduktion um 80%, an Diabetes Mellitus Typ 1 zu erkranken [147]. Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch die Risikountersuchung von Diabetes Mellitus Typ 2 [148]. Auch das Risiko, später an Schizophrenie zu erkranken, zeigte sich durch einen Vitamin D-Mangel im ersten Lebensjahr erhöht [127]. Eine umfangreiche Studie zeigte bei verminderter Vitamin D-Konzentration ein höheres Risiko, an Depression zu erkranken [127].

Welche Auswirkungen niedrige Vitamin D-Konzentrationen in der menschlichen Entwicklung auf das Gehirn und die kognitive Leistungsfähigkeit haben können, ist bisher weitestgehend unerforscht. Mehrere Tierstudien konnten zeigen, dass Vitamin D-Mangel zu einer Beeinträchtigung der Funktionen des Gehirns führen kann, da die Zelldifferenzierung und Zellproliferation von Gehirnzellen durch einen Mangel in der neonatalen Phase beeinflusst wird [127]. Rattenexperimente haben gezeigt, dass Vitamin D-Mangel insbesondere in den Anfangsstadien des Lebens zu Strukturveränderungen im Cortex und den Seitenventrikeln sowie zu Verhaltensänderungen führt [94]. Rattenbabys von Müttern mit Vitamin D-Mangel zeigten schon bei der Geburt Veränderungen im Gehirn auf [149]. Die Zellproliferation war im gesamten Gehirn erhöht und neurotrophe Faktoren sowie Wachstumsfaktoren waren vermindert. Mäuse mit Vitamin D-Mangel in der Entwicklungsphase hatten 30 bzw. 70 Wochen nach der Geburt eine Lernschwäche bzw. ein vermindertes hippocampales Volumen [127].

Landel et al. beschreiben in einem Review eine altersabhängige Assoziation zwischen Vitamin D und der kognitiven Leistungsfähigkeit [22]. Querschnitts- und Längsschnittstudien konnten bei Menschen im Alter von unter 65 Jahren keine Assoziation zwischen Vitamin D und kognitiver

## 1 Einleitung

Leistungsfähigkeit finden [22]. Hingegen zeigten fast alle Studien des Reviews, die Menschen ab 65 Jahren inkludierten, einen Zusammenhang zwischen niedriger Vitamin D-Konzentration und einer Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit [22]. Auch wenn die bisher durchgeführten Interventionsstudien zu unterschiedlichen Resultaten kommen, so wiesen auch hier einige der Studien mit den älteren Probanden (über 65 Jahre) einen Zusammenhang auf [22]. Die Interventionsstudie mit unter 65-jährigen zeigte keinen Zusammenhang [22].

Die meisten Längsschnittstudien haben sich bisher höchstens über zehn Jahre erstreckt. Es gibt allerdings eine große prospektive Studie der dänischen Bevölkerung mit 10186 Personen, bei denen zur Baseline die Vitamin D-Konzentration gemessen wurde und nach 30 Jahren das Risiko des Auftretens von Demenz untersucht wurde [145]. Bei niedriger Vitamin D-Konzentration konnte ein signifikant erhöhtes Risiko festgestellt werden sowohl an AD als auch vaskulärer Demenz zu erkranken. Diese Studie lässt vermuten, dass Vitamin D-Mangel in den jüngeren Lebensjahren mit einem erhöhten Risiko des Auftretens einer Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit im späteren Leben einhergehen.

Zusätzlich wird davon ausgegangen, dass die Pathomechanismen demenzieller Erkrankungen bereits viele Jahre vor Symptombeginn einsetzen. Demenzielle Erkrankungen entstehen vermutlich über mehrere Jahrzehnte [150]. Zum Beispiel konnten die Berechnungen von Villemagne et al. zeigen, dass die Ablagerung von Amyloid- $\beta$  schon etwa 17 Jahre (Konfidenzintervall 14,9-19,9 Jahre) vor dem Eintreten von milden Symptomen den Grenzwert überschreitet [150]. Auch die Atrophie des Hippocampus bzw. eine Beeinträchtigung des Gedächtnisses setzte nach den Berechnungen bereits 4,2 Jahre (3,6-5,1 Jahre) bzw. 3,3 Jahre (2,5-4,5 Jahre) vor der klinischen Diagnose ein [150]. Nach dieser Studie soll die Vitamin D-Versorgung im jungen Erwachsenenalter ein starker Prädiktor für die kognitive Leistungsfähigkeit im höheren Alter sein [150]. All dies stützt die Annahme einer langen präklinischen Phase bei der AD und anderen neurodegenerativen Erkrankungen [150].

### **1.4.6. Vitamin D-Supplementierung und kognitive Leistungsfähigkeit bzw. Demenz**

Tierstudien konnten eindeutig zeigen, dass Supplementierung von Vitamin D zu einer Verbesserung des Gedächtnisses und der kognitiven Leistungsfähigkeit führt [22]. Bei Ratten verhinderte eine hohe Zufuhr von Vitamin D<sub>3</sub> (10.000 IE/kg KG/Tag) über einen Zeitraum von fünf bis sechs Monaten eine Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit [151]. Ähnliche Resultate zeigten auch andere Tierstudien [22]. Dieser Effekt war bei älteren Tieren größer als bei jüngeren Tieren [22]. Bei jüngeren Tieren ohne kognitives Defizit führte eine Supplementierung

## 1 Einleitung

von Vitamin D nicht zu einer Veränderung der Gedächtnisfunktion [22]. Gleichzeitig führte fehlendes Vitamin D in der Nahrung von Ratten mit AD zu einer weiteren Verschlechterung von Lernfähigkeit und Gedächtnis [152]. Demnach geben Tierstudien Hinweise darauf, dass die Funktionen von Vitamin D altersabhängig sind und eine Supplementierung bei Tieren mit AD zu einer Wiederherstellung der kognitiven Leistungsfähigkeit führen kann [22]. Des Weiteren verminderte Vitamin D-reiche Nahrung in AD-Mäusen die Ablagerung von Amyloid- $\beta$  im frontalen Cortex, Neocortex und Hippocampus [22]. Schon 24 Stunden nach einer intraperitonealen Injektion von Vitamin D in Mäusen kam es zu einer Verminderung von Amyloid- $\beta$  im Gehirn [153]. Nach subkutaner Injektion von Vitamin D zeigten sich die bei älteren Ratten normalerweise erhöhten proinflammatorischen und verminderten antiinflammatorischen Zytokine entgegengesetzt vermindert bzw. erhöht [154]. Vitamin D kann in Mäusen offenbar die altersbedingten Entzündungen im Hippocampus aufheben [119].

Zur Beantwortung der Frage kausaler Zusammenhänge zwischen kognitiver Leistungsfähigkeit unter Vitamin D-Einnahme existieren bislang nur wenige Interventionsstudien. Przybelski et al. fanden in ihrer Prätest-Posttest-Studie keinen signifikanten Effekt, wobei hier der vermutlich weniger aktive Metabolit Vitamin D<sub>2</sub> verabreicht worden war und die Nachuntersuchung bereits nach vier Wochen stattfand [155]. Auf der anderen Seite zeigten Annweiler et al. bei Probanden mit einer 16-monatigen Vitamin D<sub>3</sub>-Supplementierung eine verbesserte kognitive Leistungsfähigkeit bezüglich exekutiver Funktionen im Vergleich zur Kontrollgruppe [156]. Eine weitere Interventionsstudie bei über 60-jährigen zeigte nach einer täglichen Einnahme von 3000 IE Vitamin D<sub>2</sub> nach acht Wochen bei steigender Vitamin D-Konzentration auch eine assoziierte Verbesserung in einem neuropsychologischen Test, dem ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale) [157]. Die Aussagekraft dieser Studien ist aufgrund fehlender Randomisierung, des vergleichsweise kurzen Follow-ups sowie der eher kleinen Probandenzahlen allerdings begrenzt. Denn die zweite Phase der zuletzt erwähnten Studie konnte mit Randomisierung (tägliche Einnahme von 1000 IE vs. 6000 IE Vitamin D<sub>2</sub>) bei ansonsten ähnlichen Rahmenbedingungen keinen Zusammenhang feststellen [157]. Eine größere Interventionsstudie mit 4000 Frauen ab 65 Jahren und einer täglichen Einnahme von 400 IE Vitamin D sowie 100mg Calciumcarbonat zeigte nach einem Follow-up von durchschnittlich 7,8 Jahren keinen Unterschied in der Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Demenz oder anderer kognitiver Beeinträchtigung [158]. Die gleichzeitige Einnahme von Calcium erschwert die Interpretation dieser Studie, da erhöhte Calcium-Konzentrationen mit einer Verminderung der kognitiven Beeinträchtigung einhergehen [22]. Eine Placebo-kontrollierte randomisierte

## 1 Einleitung

Interventionsstudie zeigte bei über 65-jährigen sechs Monate nach einer einmaligen intramuskulären Injektion von Vitamin D<sub>2</sub> (600 000 IE) eine Verbesserung in der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (information processing speed) [159]. Eine weitere randomisierte kontrollierte Interventionsstudie, die jedoch bei gesunden jungen Probanden (im Durchschnitt 21,45 Jahre alt) und nur über einen Untersuchungszeitraum von sechs Wochen durchgeführt wurde, zeigte keinen Zusammenhang zwischen der Vitamin D-Konzentration und der kognitiven Leistungsfähigkeit nach der täglichen Einnahme von 5000 IE Vitamin D<sub>3</sub> [160]. Die vergleichsweise hohe Baseline-Vitamin D-Konzentration bei den Probanden dieser Studie (im Durchschnitt 76,6 nmol/l) stellt ebenfalls ein Problem dar, da die zusätzliche Einnahme von Vitamin D vermutlich keine Veränderung der kognitiven Leistungsfähigkeit erzielte.

Annweiler et al. verglichen eine der medikamentösen Standardtherapien mit Memantin (ein NMDA-Rezeptor-Antagonist) mit einer Kombinationstherapie aus Memantin und Vitamin D und konnten zeigen, dass Alzheimer-Patienten mit der Kombinationstherapie nach sechs Monaten im Durchschnitt einen um vier Punkte höheren Wert im MMSE (Mini Mental State Examination) erzielten als die Vergleichsgruppe [161]. In einer weiteren Studie von Annweiler und Beauchet, in der 4 Wochen lang Vitamin D eingenommen wurde, konnten kognitive Verbesserungen beobachtet werden, insbesondere in den Bereichen der exekutiven Funktionen und der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (information processing speed) [162].

Zusammenfassend konnten die wenigen Interventionsstudien zum Thema die Ergebnisse der Beobachtungsstudien bisher nicht bestätigen. Es ließ sich bisher nicht eindeutig zeigen, dass eine Behandlung mit Vitamin D zu einer Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit führt oder vor dem Auftreten von Demenz schützt. Es laufen aktuelle Studien, u.a. eine große, auf fünf Jahre angelegte RCT, die die kognitive Leistungsfähigkeit älterer Probanden unter der Einnahme von Vitamin D, Fisch-Öl oder Placebo vergleicht [163].

### **1.5. Zusammenfassung**

Seit der Entdeckung des Vitamin D in den 1920er Jahren und seinem Einfluß auf den Calcium-Phosphat-Stoffwechsel, hat das wissenschaftliche Interesse an dieser (fälschlicherweise als Vitamin bezeichneten), u.a. mithilfe des Sonnenlichts produzierten, Substanz stets weiter zugenommen [22,28,94]. Infolge des Nachweises essenzieller Komponenten des Vitamin D-Metabolismus in mehreren Organen sowie der Erkenntnis von Zusammenhängen zwischen Vitamin D-Mangel und Krankheiten außerhalb des Knochenstoffwechsels wurden und werden folgerichtig auch Einflüsse von Vitamin D auf das Nervensystem erforscht [22,94,113–115].

## 1 Einleitung

Studien der letzten Jahrzehnte belegten die Rolle des Vitamin D im Gehirn. Angefangen bei der Erkenntnis, dass Vitamin D-Metaboliten, deren Enzyme sowie der Vitamin D-Rezeptor im Liquor bzw. im Gehirn weit verbreitet sind, vornehmlich in Arealen kognitiver Funktionen [22]. Es wird des Weiteren davon ausgegangen, dass Vitamin D ein neurotropher Faktor ist, neuroprotektive Effekte hat, Neurotransmitter und inflammatorische Prozesse reguliert, einen Einfluss auf oxidativen Stress und auf die Calcium-Homöostase hat sowie die Bildung von Amyloid-Plaques und Tau-Protein hemmt (also die für die AD und andere Demenzen mutmaßlichen ätiopathogenetischen Faktoren) [22,109].

Auch strukturell-morphologische Zusammenhänge wurden deutlich, so zeigte sich eine Assoziation einer niedrigen Vitamin D-Konzentration mit einer Hirnatrophie (insbesondere mit Vergrößerung der Seitenventrikel und Volumenabnahme im Bereich von Vertex, der in exekutiven Funktionen und dem Arbeitsgedächtnis involviert ist) [128]. Auch der Hippocampus war bei Personen mit milder kognitiver Beeinträchtigung und niedriger Vitamin D-Konzentration verkleinert [131]. Man vermutet aus diesen Gründen mögliche präventive und sogar therapeutische Effekte des Vitamin D auf die kognitive Leistungsfähigkeit [22,124].

Beobachtungsstudien konnten zwar überwiegend eine Assoziation zwischen niedrigen Vitamin D-Konzentrationen und einer Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit zeigen [22,116]. Hierbei ließ sich vor allem ein Zusammenhang zwischen niedriger Vitamin D-Konzentration und schlechteren Ergebnissen im Bereich exekutiver Funktionen zeigen [103,137]. Ähnliche Ergebnisse lieferten Studien zum Zusammenhang zwischen Vitamin D-Konzentration und Demenzentwicklung, wobei niedrige Konzentrationen in dem Großteil der Studien mit einer höheren Inzidenz von Demenz einherging [106,119,134]. Bereits das Auftreten der Vorstadien einer Demenz lässt sich mit niedrigen Vitamin D-Konzentrationen korrelieren [22]. Dies lässt vermuten, dass das Vitamin bereits weitaus früher eine Rolle in der Entwicklung einer verminderten kognitiven Leistungsfähigkeit spielt, was bisherige Tierstudien untermauern. Vitamin D-Mangel am Lebensanfang führte bei Tieren zu Verhaltensänderungen und Lernschwächen, einer Reduktion an neurotrophen Faktoren sowie verschiedenen Strukturveränderungen im Gehirn (wie im Cortex, im Bereich der Seitenventrikel und im Hippocampus) [94,127,149]. Es wird zudem davon ausgegangen, dass die Pathomechanismen demenzieller Erkrankungen bereits viele Jahre vor dem Eintritt erster klinischer Symptome einsetzen [150]. Der optimale Zeitpunkt und die Dauer einer möglichen präventiven Behandlung mit Vitamin D zur Vorbeugung einer Beeinträchtigung von kognitiver Leistungsfähigkeit ist weiterhin unklar [116].

## 1 Einleitung

Interventionsstudien an Tieren geben Hinweise darauf, dass die Funktionen von Vitamin D altersabhängig sind und eine Supplementierung von Vitamin D zu einer Verbesserung des Gedächtnisses und der kognitiven Leistungsfähigkeit führt und bei Tieren mit AD zu einer Wiederherstellung der kognitiven Leistungsfähigkeit führt [22], vermutlich bedingt durch eine Verminderung von Amyloid- $\beta$ -Ablagerungen im frontalen Cortex, Neocortex und Hippocampus [22] sowie durch eine Aufhebung der altersbedingten Entzündungen im Hippocampus [119]. Bei Menschen wiesen die wenigen und kurz andauernden Interventionsstudien mit einer geringen Anzahl von Teilnehmern und oft fehlender Randomisierung bisher keinen klaren Zusammenhang zwischen der Einnahme von Vitamin D und einer verbesserten kognitiven Leistungsfähigkeit auf [22,116]. Einige Studien zeigten keine Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit oder einen Schutz vor dem Auftreten von Demenz bei Behandlung mit Vitamin D, andere konnten einen Unterschied feststellen, wobei sich hierbei vor allem wieder die exekutiven Funktionen verbesserten [156,162].

Auch wenn es folglich Hinweise darauf gibt, dass Vitamin D wichtig für die Funktionen im Gehirn sein kann, herrscht weiterhin keine Einigkeit darüber, inwieweit die Vitamin D-Konzentration Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit des Menschen hat.

### **1.6. Fragestellung**

Die aktuelle Studienlage (zusammengefasst im Abschnitt 1.5) zeigt keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen der Vitamin D-Konzentration und der kognitiven Leistungsfähigkeit, auch wenn es Hinweise darauf gibt, dass sich niedrige Konzentrationen negativ auf die kognitive Leistungsfähigkeit auswirken. Es stellt sich deshalb weiterhin die Frage, inwieweit die Vitamin D-Konzentration die kognitive Leistungsfähigkeit beeinflusst. Für den Versuch, der Beantwortung dieser Frage näher zu kommen, wurde für diese Studie mit der Antarktis ein Ort mit extremen Umweltbedingungen und natürlicher Verminderung der Vitamin D-Konzentration gewählt [3,12].

Die Antarktis bietet durch den hohen Breitengrad und die daraus resultierende drastisch gesenkte Sonneneinstrahlungsdauer und -intensität vor allem in den Wintermonaten optimale Bedingungen für die Studie (Abschnitt 1.2.3). Schon in vorherigen Studien konnte gezeigt werden, dass die Vitamin D-Konzentrationen bei Überwinterern in der Antarktis einen extremen Abfall aufweisen [3]. Dies liegt vor allem daran, dass Vitamin D im menschlichen Körper zu 80-95% endogen über das Sonnenlicht in der Haut produziert wird [3,22]. Selbst im antarktischen Sommer, in dem die Sonnenlichtverhältnisse normalerweise ausreichend für eine endogene Vitamin D-Synthese wären, ist die Vitamin D-Produktion über die Haut aufgrund der niedrigen

## 1 Einleitung

Durchschnittstemperatur ( $-2,7^{\circ}\text{C}$  im Januar, s. Abschnitt 1.1.1) und der damit unverzichtbaren Winterbekleidung deutlich eingeschränkt [3,28]. Da die in der Antarktis herrschenden extremen Umweltbedingungen das Anliefern von frischen Lebensmitteln in den Wintermonaten unmöglich machen, kann während einer Überwinterung in der Antarktis nur auf industriell verarbeitete Nahrungsmittel zurückgegriffen werden, die allgemein geringe Mengen an Vitamin D beinhalten [3]. Beide Effekte der niedrigen endogenen Vitamin D-Synthese und der geringen Zufuhr des Vitamins über die Nahrung führen zu stark erniedrigten Serumkonzentrationen bei den Langzeitüberwinterern in der Antarktis.

Das Alfred-Wegener-Institut für Polar- und Meeresforschung (AWI) mit Sitz im Bremerhaven in Deutschland betreibt seit vielen Jahrzehnten die deutsche Forschungsstation (Georg-von-Neumayer-Station, Neumayer-Station II und Neumayer-Station III, s. Abschnitt 1.1.2) in der Antarktis. Seit vielen Jahren kooperiert das Zentrum für Weltraummedizin Berlin (ZWMB) mit dem AWI, um die Wissenschaft über das Leben in der Antarktis bzw. in anderen extremen Umwelten, wie dem Weltraum, voranzutreiben. Die Studie ist ein gemeinschaftliches Projekt dieser beiden Einrichtungen.

Da sich Weltraumexpeditionen nur begrenzt durchführen lassen, hat sich die Antarktis als auf der Erde befindliches Analogon für die Forschung etabliert [17]. Die Herausforderungen in der Antarktis sind ähnlich zu denen im Weltraum oder auf anderen Planeten wie dem Mars (s. Abschnitt 1.1.3) [15–17]. Deshalb bietet sich die Antarktis als im Vergleich zu Weltraumexpeditionen kosten- und zeiteffizienter Forschungsort für die Auswirkungen von extremen Bedingungen auf den menschlichen Organismus an [17].

Nicht nur die Teilnehmer der Überwinterungskampagnen der Antarktis-Expeditionen, sondern auch die Mitglieder von Weltraummissionen sind verschiedenen körperlichen Veränderungen, wie einer verminderten Vitamin D-Konzentration ausgesetzt [19]. Des Weiteren konnte ein Aufenthalt in der Antarktis und/oder im Weltraum mit strukturellen Veränderungen des Gehirns und einer Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit in Verbindung gebracht werden [6,164–167]. Es herrscht jedoch weiterhin keine Einigkeit darüber, da andere Studien keine Zusammenhänge zeigen konnten [168]. Insbesondere im Hinblick auf die immer länger andauernden Weltraummissionen, wie einem zukünftigen bemannten Flug zum Mars, gewinnen Erkenntnisse über die Auswirkungen auf den menschlichen Körper und die damit verbundenen potenziellen Gesundheitsschäden zunehmend an Bedeutung.

## 1 Einleitung

### 1.6.1. Ziele

Ziel der Studie ist es, zu untersuchen, wie sich eine Veränderung der Vitamin D-Konzentration während eines Langzeitaufenthaltes in der Antarktis auf die kognitive Leistungsfähigkeit von Überwinterern auswirkt. Hierzu sollen die monatlich erfassten Vitamin D-Konzentrationen der Langzeitüberwinterer der Neumayer-Station in der Antarktis mit den gleichzeitig erhobenen Daten der kognitiven Leistungsfähigkeit in Bezug gesetzt werden.

Die Erkenntnisse dieser Arbeit können dazu beitragen, die Ursachen von verminderter kognitiver Leistungsfähigkeit und von demenziellen Erkrankungen besser zu verstehen. Daraus ließen sich wiederum Erkenntnisse zu möglichen präventiven oder therapeutischen Maßnahmen dieser Erkrankungen gewinnen.

Zudem sind die Ergebnisse insbesondere im Hinblick auf die Vorbereitung von kommenden Überwinterungskampagnen und zukünftigen Weltraum- und Marsmissionen von Bedeutung, da durch ein besseres Verständnis der Auswirkungen von Vitamin D-Konzentrationen auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei diesen lang andauernden Expeditionen, eventuelle Gegenmaßnahmen eingeleitet und zukünftige Planungen angepasst werden können, um Gesundheitsschäden der Expeditionsmitglieder zu vermeiden.

### 1.6.2. Hypothesen

Aufgrund der aktuellen Studienlage wurden folgende Hypothesen aufgestellt:

#### **Hypothese 1:**

Alternativhypothese: Ein Langzeitaufenthalt in der Antarktis führt zu einer Verminderung der Vitamin D-Konzentration (25(OH)D) im Serum.

Nullhypothese: Ein Langzeitaufenthalt in der Antarktis führt zu keiner Verminderung der Vitamin D-Konzentration (25(OH)D) im Serum.

#### **Hypothese 2:**

Alternativhypothese: Ein Langzeitaufenthalt in der Antarktis führt zu einer Verminderung der kognitiven Leistungsfähigkeit.

Nullhypothese: Ein Langzeitaufenthalt in der Antarktis führt zu keiner Verminderung der kognitiven Leistungsfähigkeit.

#### **Hypothese 3:**

## 1 Einleitung

Alternativhypothese: Es zeigt sich ein Zusammenhang zwischen der Vitamin D-Konzentration (25(OH)D) im Serum und der kognitiven Leistungsfähigkeit, gemessen mit der ANAM4<sup>TM</sup>- bzw. Cognition-Testbatterie, während eines Langzeitaufenthaltes in der Antarktis.

Nullhypothese: Es zeigt sich kein Zusammenhang zwischen der Vitamin D-Konzentration (25(OH)D) im Serum und der kognitiven Leistungsfähigkeit, gemessen mit der ANAM4<sup>TM</sup>- bzw. Cognition-Testbatterie, während eines Langzeitaufenthaltes in der Antarktis.

### **Hypothese 4:**

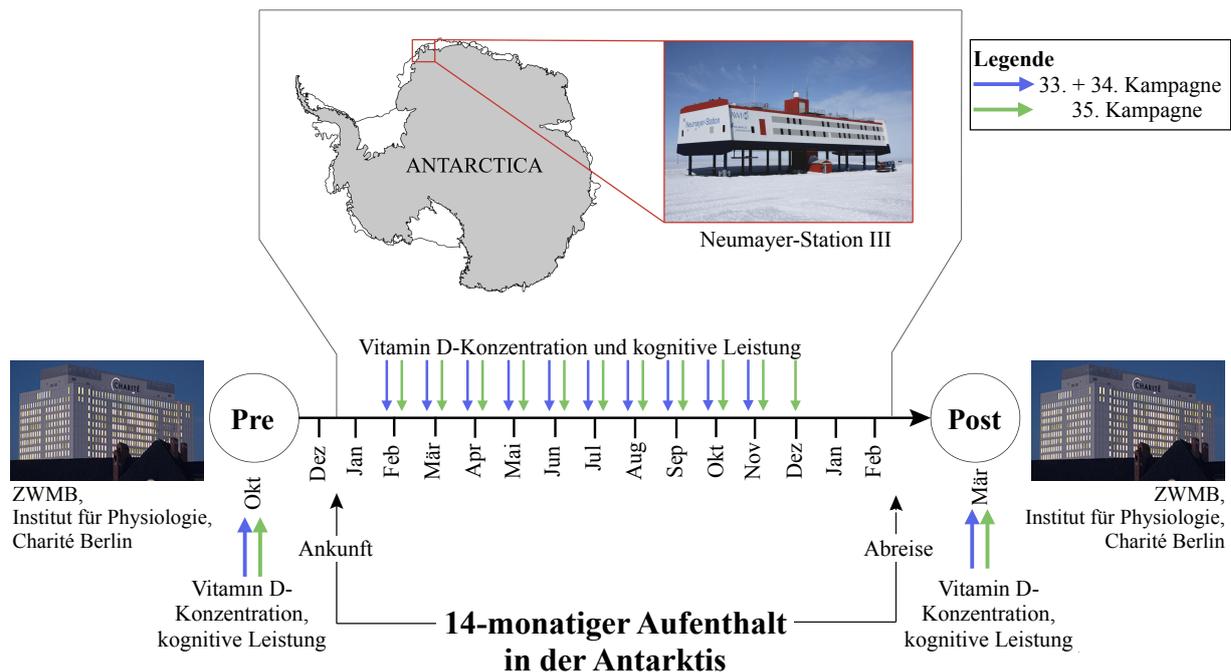
Alternativhypothese: Es zeigt sich ein Zusammenhang zwischen der Vitamin D-Konzentration (25(OH)D) im Serum und den Ergebnissen der kognitiven Tests der ANAM4<sup>TM</sup>- bzw. Cognition-Batterie, die die exekutiven Funktionen des Gehirns untersuchen, während eines Langzeitaufenthaltes in der Antarktis.

Nullhypothese: Es zeigt sich kein Zusammenhang zwischen der Vitamin D-Konzentration (25(OH)D) im Serum und den Ergebnissen der kognitiven Tests der ANAM4<sup>TM</sup>- bzw. Cognition-Batterie, die die exekutiven Funktionen des Gehirns messen, während eines Langzeitaufenthaltes in der Antarktis.

## 2. Methodik

### 2.1. Studiendesign

Die Daten für die quasi-experimentelle Interventionsstudie wurden prospektiv erhoben. Sie wurden von Herrn Dr. Alexander Stahn vom ZWMB zur weiteren Bearbeitung und Auswertung bereitgestellt. Eine Übersicht des Studiendesigns mit den Messzeitpunkten vor, während und nach der Antarktis-Überwinterung findet sich in Abbildung 9.



**Abbildung 9: Schematische Darstellung des Studiendesigns [5]**

Dargestellt ist der zeitliche Verlauf der Bestimmungen der Vitamin D-Konzentration und der kognitiven Leistungsfähigkeit. Die neun Teilnehmer einer Überwinterungskampagne hielten sich für ca. 14 Monate (Dezember bis Februar) auf der Neumayer-Station III in der Antarktis auf. Auf der Station erfolgte monatlich eine Blutabnahme und kognitive Testung von Februar bis November. In der 35. Überwinterungskampagne wurde ein weiterer Messzyklus im Dezember durchgeführt (blaue Pfeile für die 33. und 34. Überwinterungskampagne; grüne Pfeile für die 35. Überwinterungskampagne). Zusätzlich erfolgte eine Vor- (Pre) und Nachmessung (Post) der Vitamin D-Konzentration und der kognitiven Leistungsfähigkeit vor bzw. nach dem Aufenthalt in der Antarktis am Zentrum für Weltraummedizin Berlin (ZWMB), Institut für Physiologie, Charité Universitätsmedizin Berlin. Es ergeben sich somit insgesamt jeweils zwölf Messzeitpunkte für die 33. und 34. Überwinterungskampagne sowie 13 Messzeitpunkte für die 35. Überwinterungskampagne. Die 33. und 34. Überwinterungskampagne führte im Monat Januar direkt nach der Ankunft in der Antarktis außerdem eine dreimalige kognitive Testung für eine bessere Familiarisierung und Reduktion eines Lerneffekts durch. Die 33. und 34. Überwinterungskampagne (blau) und 35. Überwinterungskampagne (grün) sind farblich gekennzeichnet. Diese Aufteilung beruht auf den beiden unterschiedlichen verwendeten kognitiven Testbatterien (ANAM4™ bzw. Cognition). Abbildung modifiziert.

Es handelte sich um drei Kohorten (33., 34. und 35. Überwinterungskampagne), die im Jahr 2012, 2013 und 2014 mit der Studie starteten und sich für das ganze entsprechende Folgejahr (2013, 2014 und 2015) sowie zwei weitere Monate des übernächsten Jahres in der Antarktis aufhielten. Diese Kohorten werden im Folgenden als Teilnehmer der 33., 34. und 35.

## 2 Methodik

Überwinterungskampagne bezeichnet. Die 33. und 34. Überwinterungskampagne führten kognitive Tests der ANAM4<sup>TM</sup>-Batterie und die 35. Kampagne die der Cognition-Batterie durch. Dies ist in der vorliegenden Arbeit zur besseren Unterscheidung farblich gekennzeichnet (blau: 33. & 34. Kampagne – ANAM4<sup>TM</sup>-Batterie; grün: 35. Kampagne – Cognition-Batterie).

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin genehmigt. Alle Teile der Studie entsprechen der Deklaration von Helsinki.

Die nachfolgenden Abschnitte beschreiben den zeitlichen Verlauf der Messungen, die Studienteilnehmer sowie die Rahmenbedingungen auf der Neumayer-Station III in der Antarktis.

### **2.1.1. Zeitlicher Verlauf der Messungen**

Die anthropometrischen Daten der Überwinterungsteilnehmer wurden etwa zwei Monate vor der Expedition am Zentrum für Weltraummedizin Berlin (ZWMB), Insitut für Physiologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, im Rahmen der Vormessungen erhoben. Gleichzeitig erfolgte die erste Blutentnahme für die Bestimmung der Vitamin D-Konzentration sowie die Erfassung der kognitiven Leistungsfähigkeit mithilfe von jeweils einer der beiden computerbasierten Testbatterien (ANAM4<sup>TM</sup> bzw. Cognition) (Abbildung 9). Eine detaillierte Beschreibung der beiden Testbatterien ist in den Abschnitten 2.2.3.1 und 2.2.3.2 dokumentiert.

Nach der ersten Messung erfolgte in den 33. und 34. Überwinterungskampagne eine weitere Familiarisierung der kognitiven Testbatterie auf der Station, um Lerneffekte der Aufgaben zu minimieren, da bisherige Studien einen Lerneffekt vor allem zwischen der ersten und zweiten Testdurchführung zeigten [169,170]. Hierfür wurde die Testbatterie im Januar dreimal durchgeführt bevor die monatliche Blutabnahme und kognitive Testung von Februar bis November auf der Station erfolgte. In der 35. Überwinterungskampagne wurde ein weiterer Messzyklus im Dezember durchgeführt.

Die Blutentnahme für die spätere Bestimmung der Vitamin D-Konzentration erfolgte für alle Teilnehmer am selben Tag. Die Wahl des Zeitpunktes zur monatlichen Durchführung der kognitiven Tests wurde den Teilnehmern freigestellt, sollte aber am Tag der Blutabnahme oder in zeitlicher Nähe stattfinden. Für die weitere Berechnung in der vorliegenden Arbeit wurde der Messzeitpunkt der Vitamin D-Konzentration mit der individuellen Durchführung der kognitiven Tests gleichgesetzt, da es sich nur um wenige Tage zwischen der Blutentnahme für die Bestimmung der Vitamin D-Konzentration und der Durchführung der kognitiven Testbatterien handelte. Die eventuelle minimale Veränderung der Vitamin D-Konzentration in diesen wenigen

## 2 Methodik

Tagen wird als vernachlässigbar angesehen. Der Fokus der Analysen bezieht sich vielmehr auf Veränderungsprozesse und Zusammenhänge, die über Monate hinweg auftreten.

Innerhalb von 1,5 Monaten nach der Rückkehr aus der Antarktis erfolgte analog zur Vormessung eine weitere Datenerhebung der kognitiven Tests und Blutabnahme im Rahmen der Nachmessungen am ZWMB (Abbildung 9).

Insgesamt gab es folglich jeweils zwölf (33. und 34. Kampagne) bzw. 13 (35. Kampagne) unterschiedliche Zeitpunkte pro Überwinterungskampagne, an denen sowohl die Erfassung der kognitiven Leistungsfähigkeit als auch die Blutentnahme erfolgte (Abbildung 9).

### **2.1.2. Studienteilnehmer**

Das Alfred-Wegener-Institut für Polar- und Meeresforschung (AWI) ist für die Auswahl der Expeditionsteilnehmer einer Überwinterungskampagne verantwortlich, die für ca. 14 Monate in der Antarktis leben und arbeiten sollen. Studienteilnehmer sind die jeweils neun Überwinterer der drei Kampagnen. Wie im Abschnitt 1.1.2 erwähnt stammen diese aus unterschiedlichen wissenschaftlichen bzw. technischen Bereichen. Des Weiteren ist ein Koch sowie ein Arzt Teil des Teams. Die Ärztin / Der Arzt unterstützte die Durchführung der Datenerhebung auf der Station.

Das Einstellungsverfahren des AWI beinhaltet – neben Interviews und der Einführung in die spezifischen Aufgaben zu dem jeweiligen Arbeitsgebiet – eine grundlegende medizinische Untersuchung sowie ein psychologisches Screening, um das Risiko an Erkrankungen vor Ort zu minimieren.

Die vom AWI rekrutierten Überwinterer wurden noch vor dem Aufenthalt in der Antarktis dazu eingeladen, freiwillig an der Untersuchung teilzunehmen. Nach einer ausführlichen Informationsveranstaltung zum Ablauf der Studie hatten die einzelnen Probanden ausreichend Zeit, Bedenken zu äußern oder weitere Fragen zu stellen. Entschieden sie sich für die Teilnahme an der Studie unterzeichneten sie eine Einverständniserklärung. Die Teilnahme an der vorliegenden Studie konnte zu jedem Zeitpunkt und ohne Bekanntgabe von Gründen von den Forschern abgebrochen werden.

In der 34. Überwinterungskampagne entschied sich ein Expeditionsmitglied aus persönlichen Gründen gegen die Teilnahme an der vorliegenden Studie. Insgesamt nahmen demnach 26 Personen an der Studie teil (jeweils neun in der 33. und 35. sowie acht in der 34. Überwinterungskampagne).

## 2 Methodik

In der 33. Überwinterungskampagne kehrten zwei Expeditionsteilnehmer vorzeitig zurück, weshalb deren Nachmessungen am ZWMB in Berlin bereits 46 bzw. 96 Tage vorher erfolgten. Dies wurde in der statistischen Auswertung mithilfe des linear gemischten Modells berücksichtigt, indem die Messzeitpunkte individuell als Tage nach der Vormessung definiert waren. Der letzte Messzeitpunkt in der Antarktis im November wurde durch die vorgezogene Rückkehr nicht beeinflusst.

### **2.1.3. Rahmenbedingungen auf der Neumayer-Station III**

Aufgrund der extrem niedrigen Temperaturen waren außerhäusliche Aktivitäten insbesondere in den Wintermonaten auf ein Minimum reduziert. Da die Forscher für verschiedene Messungen zu Messstationen fahren mussten, die mehrere Kilometer von der Forschungsstation entfernt lagen, wurden sie mit adäquater Winterkleidung für die Kälte in der Antarktis ausgestattet.

Die individuellen Tagesabläufe der Überwinterer waren unterschiedlich und abhängig vom jeweiligen Arbeitsbereich und der Freizeitgestaltung. Beim Luftchemiker beinhalteten die Aufgaben beispielsweise einen täglichen Ausflug von 1,5 km zu Fuß zur Messstation. Andere Teilnehmer führten ihre Aufgaben überwiegend an der Station aus und konnten sich in ihrer Freizeit physisch betätigen.

Aufgrund der Wetterumstände in der Antarktis stellte die Verpflegung des Teams eine besondere Herausforderung dar. Frische Lebensmittel konnten nur in einigen Sommermonaten (von November bis Februar) geliefert werden. In der restlichen Zeit war es nicht möglich, die Expeditionsmitglieder mit frischem Obst und Gemüse zu versorgen. In dieser Zeit erfolgte die Versorgung zum größten Teil mit gefrorenen und industriell verarbeiteten Lebensmitteln. Vorgaben zu Art und Menge der Kalorienzufuhr existierten für die Teilnehmer der Antarktis-Überwinterung nicht. Im Gegensatz zu Weltraummissionen gab es auf der Neumayer-Station keine rationierte Nahrung.

Die erschwerten Transportbedingungen bedeuteten auch, dass zwischen Februar und November keine externe medizinische Hilfe in Anspruch genommen werden konnte. Der Rücktransport nach Deutschland bei einem Abbruch der Expedition war zu dieser Zeit fast unmöglich, da Flugzeuge oder Schneemobile die Station aufgrund der Wetterbedingungen in den Wintermonaten nicht erreichen konnten. Dies verdeutlicht die psychische Belastung während der Expedition. Der Kontakt zur Außenwelt war aufgrund der eingeschränkten Bandbreite erschwert. Telefonate konnten nur mit etwas zeitlicher Verzögerung durchgeführt werden.

## **2.2. Messparameter**

### **2.2.1. Bestimmung der anthropometrischen Daten**

Vor der Antarktis-Expedition erfolgte die Erhebung der anthropometrischen Daten mit Hilfe von standardisierten Messgeräten im Rahmen der Vormessung am ZWMB, Institut für Physiologie, Charité Universitätsmedizin Berlin. Diese Daten wurden unter Zuhilfenahme von den Mitarbeitern des Instituts für Physiologie erhoben. Die Körpergröße der Teilnehmer wurde mit dem Stadiometer (Seca Deutschland) und das Körpergewicht mit dem BODPOD® (COSMED, USA) gemessen [171]. Dieser Ganzkörperplethysmograph ist eine validierte Methode zur Untersuchung der Körperzusammensetzung beim Menschen [172]. Hierbei sitzen die Teilnehmer in einer geschlossenen Kapsel, die die Beschaffenheit des Körpers, wie das Körperfett oder das Körpervolumen, über die Densitometrie (Farbdichtemessung) schnell, genau und sicher misst [171]. Das Geburtsdatum und das Geschlecht wurden ebenfalls erhoben.

### **2.2.2. Bestimmung der Vitamin D-Konzentration im Blut**

Für die Bestimmung der Vitamin D-Konzentration im Blut wurde die Konzentration von 25-Hydroxyvitamin D (25(OH)D) gewählt, da diese, wie im Abschnitt 1.2.5 beschrieben, als bester Indikator für den Vitamin D-Haushalt beim Menschen akzeptiert ist und überwiegend verwendet wird [5].

Um Werte im nüchternen Zustand zu erhalten, wurde das venöse Blut am Morgen vor dem Frühstück und nach dem nächtlichen Fasten entnommen. Die Teilnehmer sollten zwölf Stunden vor der Blutentnahme keinen Alkohol oder koffeinhaltige Getränke zu sich nehmen und auf starke körperliche Belastung verzichten. Es wurden die Serumentrennröhrchen SARSTEDT verwendet (S- Monovette, SARSTEDT, Nümbrecht, Deutschland). Nach der Entnahme wurde das Blut für 15 Minuten bei Raumtemperatur zum Start des Gerinnungsprozesses stehen gelassen und danach mit 2500 Umdrehung pro Minute 15 Minuten lang zentrifugiert. Das herausgetrennte Serum wurde in 2ml Kryoröhrchen bei -20°C gelagert. Am Ende jeder Überwinterungskampagne wurden die Serumröhrchen zum Institut für Physiologie, Charité Universitätsmedizin Berlin transportiert und dort bei -80°C bis zur weiteren Analyse gelagert, wobei sichergestellt war, dass die Kühlkette nicht unterbrochen wurde.

Die Analyse erfolgte schließlich am ZWMB mit der ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay)-Methode (IBL International GmbH, Hamburg, Deutschland, REF MG59061 für alle Überwinterungskampagnen). Sie wurde von einer ausgebildeten Laborfachkraft unter

## 2 Methodik

Berücksichtigung der Anleitung des Herstellers durchgeführt. Die Vitamin D-Konzentrationen wurden in der Einheit von ng/ml angegeben, die minimale nachweisbare Konzentration lag bei 1,5 ng/ml [173]. Die Sensitivität des Herstellers wird mit 2,5 ng/ml angegeben. Der Intra- bzw. Inter-Assay Variationskoeffizient lag bei 2,7-5,7% bzw. 4,3-4,7% [173].

### **2.2.3. Bestimmung der kognitiven Leistungsfähigkeit**

Für die Erfassung der kognitiven Leistungsfähigkeit der Teilnehmer während des Aufenthaltes in der Antarktis wurden für die vorliegende Arbeit zwei validierte computerbasierte Testverfahren ausgewählt. Die ANAM4™-Testbatterie wurde von den Teilnehmern der 33. und 34. Überwinterungskampagne durchgeführt [174–177]. In der 35. Überwinterungskampagne wurde die ANAM4™-Testbatterie durch die Cognition Testbatterie [12,178,179] ersetzt, da sich abzeichnete, dass die Cognition-Batterie der neue Standard für die NASA (National Aeronautics and Space Administration) wird.

Einige der Tests von ANAM4™ bzw. Cognition basieren auf klassischen neuropsychologischen Testparadigmen. Andere wiederum wurden eigens für die computerbasierten Testbatterien entwickelt [174]. In den nachfolgenden Abschnitten werden die beiden Testbatterien und die jeweiligen integrierten kognitiven Tests beschrieben.

Ähnlich wie vor der Blutentnahme sollten die Teilnehmer auch bei der kognitiven Testung darauf achten, 24 Stunden vorher keine anstrengende körperliche Aktivität auszuüben, zwölf Stunden vorher auf Alkohol und koffeinhaltige Getränke zu verzichten sowie ausreichend Flüssigkeit zu trinken. Es wurde darauf geachtet, dass die Räume, in denen die kognitiven Tests durchgeführt wurden, ausreichend beleuchtet, belüftet und ruhig sind. Die kognitive Testung wurde am jeweils gleichen Computer durchgeführt und die Teilnehmer saßen mit einem Abstand von ca. 60 cm vor dem Bildschirm. Die Teilnehmer wurden dazu aufgefordert, die Tests so schnell und korrekt wie möglich durchzuführen.

#### **2.2.3.1. ANAM4™-Testbatterie**

ANAM4™ (Automated Neuropsychological Assessment Metrics Version 4, Vista LifeSciences, Washington D.C., USA) ist eine computerbasierte Sammlung von verschiedenen neuropsychologischen Tests, die initial von dem Verteidigungsministerium der Vereinigten Staaten entwickelt wurde, um die Veränderungen des Verhaltens eines gesunden Menschen in umweltbedingten Herausforderungen aufzuzeichnen [175–177]. Seit mehreren Jahren findet diese Testbatterie zur Beurteilung der kognitiven Leistungsfähigkeit zunehmende Verwendung in

## 2 Methodik

klinischen Studien [175–177]. ANAM4™ beinhaltet insgesamt 31 unterschiedliche Tests, die verschiedene kognitive Fähigkeiten untersuchen [174]. ANAM4™ wurde speziell dafür entwickelt, Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit über die Zeit aufzuzeigen und bietet sich dementsprechend für monatlich wiederholende Ausführungen an [175].

Für die vorliegende Arbeit wurden zehn der 31 verfügbaren Tests zu einer Batterie zusammengefasst, die die Teilnehmer der 33. und 34. Überwinterungskampagne zu jedem Messzeitpunkt durchführten. Die Auswahl fiel auf diese zehn Tests als Kompromiss zwischen Testdauer und einer möglichst großen Breite an unterschiedlichen kognitiven Fähigkeiten. Die zehn verwendeten Tests sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Ein Artikel von Reeves et al. und das ANAM4™-Benutzerhandbuch liefern eine detaillierte Beschreibung der einzelnen Tests [174,176]. Als Beispiel ist ein Bildschirmausschnitt des Tests CDS (Code Substitution Learning) der ANAM4™-Batterie in Abbildung 10 dargestellt. Bezüglich Hypothese 4 ist der Stroop-Test hervorzuheben, der unter anderem die exekutiven Funktionen untersucht (Tabelle 1). Die Durchführung der Testbatterie dauerte ca. 30 Minuten.

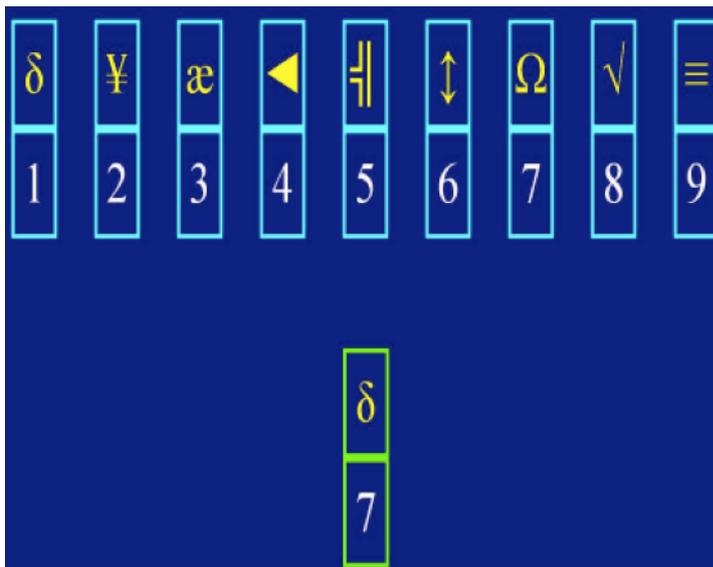
Die erhobenen Daten der ANAM4™-Testbatterie wurden zunächst für jeden einzelnen Test mit Hilfe der programmeigenen Software nach Microsoft Excel exportiert. Als Testergebnisse der kognitiven Tests wurden die Leistungsparameter „Throughput“ und „MeanRT“ für die weitere Analyse ausgewählt. Throughput gibt die Anzahl richtiger Antworten pro verfügbarer Zeiteinheit an und ergibt sich aus der Genauigkeit und Schnelligkeit und ist somit ein Maß für die kognitive Effizienz [174,180]. MeanRT (mean response time) ist die mittlere Reaktionszeit in Millisekunden und ist somit ein Mittelwert der Reaktionszeiten aller Versuche eines Tests bei einer Testung (von einer Person). Beide Parameter sind standardisierte, validierte und allgemein anerkannte Maße für die kognitive Leistungsfähigkeit [174,180–183]. Bei dem Test GNG (Go/No-Go) gab es keinen Throughput-Wert, weshalb der vergleichbare Leistungsparameter Dprime (Sensitivitätsindex) gewählt wurde, welcher in der Literatur oft anstelle von Throughput verwendet wird [184]. Die Leistungsparameter Throughput bzw. MeanRT werden im Folgenden als Effizienz bzw. Reaktionszeit bezeichnet.

## 2 Methodik

**Tabelle 1: ANAM4<sup>TM</sup>-Testbatterie der vorliegenden Arbeit**

ANAM4 <sup>TM</sup> -Test	Abkürzung	Beschreibung	Kognitive Fähigkeit
Code Substitution Learning	CDS	Vergleich eines einfachen Zahlen-Symbol-Paares mit mehreren darüberstehenden Zahlen-Symbol-Paaren; Gleichzeitiges Merken des angezeigten Paares für einen später folgenden Test (siehe Abbildung 10).	Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, visuelles Suchen, Informationsverarbeitung
Code Substitution Delayed	CDD	Erfolgt 2 Minuten nach dem Test CDS; Vergleich eines Zahlen-Symbol-Paares mit den zuvor gelernten Paaren aus dem Test CDS.	Visuelles Wiedererkennungs-gedächtnis, Lernfähigkeit, Aufmerksamkeit
Running Memory Continuous Performance Task, Difficulty Level 2 (two-back)	CPT 2-back*	Es werden einzelne Zahlen oder Buchstaben in hoher Geschwindigkeit nacheinander angezeigt. Vergleich der Zahl/ des Buchstaben mit der/dem von zwei Schritten zuvor.	Aufmerksamkeit, Konzentrationsfähigkeit, Arbeitsgedächtnis
Running Memory Continuous Performance Task, Difficulty Level 3 (three-back)	CPT 3-back*	Es werden einzelne Zahlen oder Buchstaben in hoher Geschwindigkeit nacheinander angezeigt. Vergleich der Zahl/ des Buchstaben mit der/dem von drei Schritten zuvor.	Aufmerksamkeit, Konzentrationsfähigkeit, Arbeitsgedächtnis
Go/No-Go	GNG	Es wird entweder "X" oder "0" angezeigt. Bei "X" soll ein Knopf gedrückt werden, bei "0" soll nichts gemacht werden.	Reaktionshemmung
Manikin	MKN	Es wird eine Figur angezeigt, die in verschiedenen Positionen auftreten kann und einen Würfel in der einen und einen Ball in der anderen Hand hat. Es soll angegeben werden, in welcher Hand (rechts oder links) die Figur den Ball oder den Würfel hält.	Aufmerksamkeit, Problemlösung, Links-Rechts-Orientierung, 3D-räumliches Vorstellungsvermögen
Spatial Processing Simultaneous	SPD	Vergleich von zwei nebeneinander angezeigten 4-Säulen-Diagrammen in unterschiedlicher Rotation.	Räumliche Verarbeitung
Memory Search (Sternberg Task)	ST8	Es werden mehrere Buchstaben zum Lernen angezeigt. Anschließend soll bei einzelnen darauffolgenden Buchstaben angegeben werden, ob sie Teil der erlernten Buchstabenreihe sind.	(Nicht-) Verbales Arbeits-gedächtnis, Aufmerksamkeit, direkte Wiedererkennung
Stroop Level 2	STR (2) *	Es wird "XXXX" in der Farbe rot, grün oder blau angezeigt. Die Farbe soll laut ausgesprochen werden und es soll ein entsprechender Knopf gedrückt werden (1=rot, 2=grün, 3=blau).	Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung, Aufmerksamkeit, Störungsunterdrückung, exekutive Funktionen
Stroop Level 3	STR (3) *	Es werden die Wörter "Red", "Green", oder "Blue" in einer nicht mit dem Wort übereinstimmenden Farbe (rot, grün oder blau) angezeigt. Die angezeigte Farbe soll laut ausgesprochen werden (und nicht das Wort an sich) und es soll ein entsprechender Knopf gedrückt werden (1=rot, 2=grün, 3=blau).	Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung, Aufmerksamkeit, Störungsunterdrückung, exekutive Funktionen

Aufgelistet sind die für die vorliegende Arbeit verwendeten zehn kognitiven Tests der ANAM4<sup>TM</sup>-Testbatterie mit den dazugehörigen Abkürzungen, Testbeschreibungen und den untersuchten kognitiven Fähigkeiten [174,185–187]. \*Die Zusatzangaben hinter den Abkürzungen beruhen auf die verschiedenen Level (Schwierigkeitsgrade) der Tests und wurden für die vorliegende Arbeit für die leichtere Unterscheidung codiert.



**Abbildung 10: CDS-Test (Code Substitution Learning) der ANAM4™-Batterie [174]**

Dargestellt ist ein Bildschirmausschnitt des Tests CDS (Code Substitution Learning) der ANAM4™-Batterie. Bei diesem kognitiven Test soll die Person das untenstehende Zahlen-Symbol-Paar (hier: δ 7) mit mehreren darüberstehenden Zahlen-Symbol-Paaren vergleichen. Gleichzeitig soll die Person sich das angezeigte Paar für einen später folgenden Test einprägen.

In zusätzlichen Analysen wurden für die Nachkontrolle weitere Parameter ausgewertet, die im Folgenden erläutert

werden. Die mittlere Reaktionszeit der korrekten Antworten (MeanRTCorr) wird oft neben dem Parameter MeanRT als zuverlässiger Leistungsparameter beschrieben [174]. Dieser war bei ANAM4™ bei allen verwendeten kognitiven Tests vorhanden, weshalb eine Nachkontrolle mit diesem Parameter erfolgte. Die beiden Parameter „PercCorr“ (Percent of items with a correct response – Anteil richtiger Antworten; angegeben in Prozent) sowie „Legacythru“ (Anzahl richtiger Antworten pro Minute) dienen als zusätzliche Überprüfung. Alle Parameter wurden bereits von der ANAM4™-Testbatterie ermittelt [174]. Der Parameter Legacythru beim Test GNG wurde manuell aus anderen bekannten Parametern anhand der Formeln im ANAM4™-Benutzerhandbuch berechnet [174]. Die Resultate dieser Analysen werden in der Arbeit nicht detailliert aufgeführt, da sie nur als zusätzliche Überprüfung verwendet wurden. Eine Zusammenfassung dieser Analysen befindet sich im Abschnitt 3.3.1.5.

### 2.2.3.2. Cognition-Testbatterie

Für die Erfassung der kognitiven Leistungsfähigkeit der Teilnehmer der 35. Überwinterungskampagne wurde die sogenannte Cognition-Testbatterie (früher auch NeuroCATS genannt) verwendet. Sie ähnelt der Testbatterie von ANAM4™ sehr und ist ebenfalls ein computerbasiertes Programm [12]. Cognition wurde speziell für Astronauten entwickelt und findet aktuell in weltraumähnlichen Analoga sowie auf der ISS (International Space Station; Internationale Raumstation) Verwendung, um Daten über die Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit von Menschen während langen Weltraumexpeditionen zu erheben [178].

Die Cognition-Batterie besteht aus zehn kognitiven Tests, welche für die vorliegende Arbeit ohne Veränderung übernommen und von den Teilnehmern zu jedem Messzeitpunkt durchgeführt

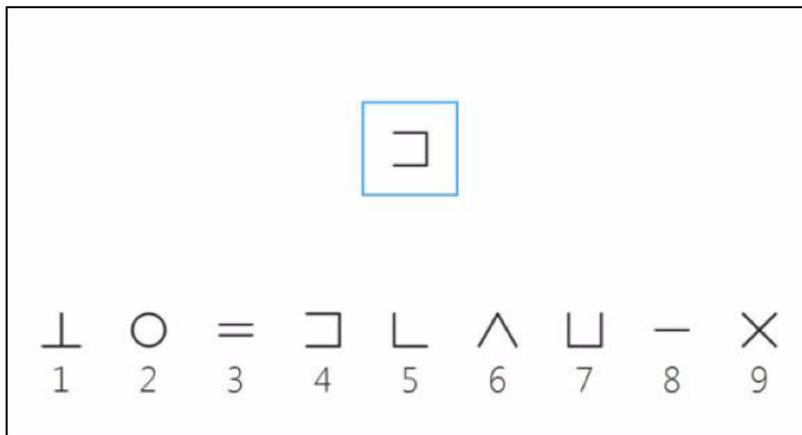
## 2 Methodik

wurden. Die einzelnen Tests werden in Tabelle 2 aufgeführt und beschrieben. Eine detaillierte Beschreibung befindet sich in einem Artikel von Basner et al. [178]. Als Beispiel ist ein Bildschirmausschnitt des Tests DSST (Digit-Symbol Substitution Task) der Cognition-Batterie in Abbildung 11 dargestellt. Bezüglich Hypothese 4 ist der Test AM (Abstract Matching) hervorzuheben, der unter anderem die exekutiven Funktionen untersucht (Tabelle 2). Die Durchführung der Testbatterie dauerte ca. 18 Minuten [178].

**Tabelle 2: Cognition-Testbatterie der vorliegenden Arbeit**

<b>Cognition-Test</b>	<b>Abkürzung</b>	<b>Beschreibung</b>	<b>Kognitive Fähigkeit</b>
Abstract Matching	AM	Vergleich von einer geometrischen Figur mit vier gleichzeitig angezeigten geometrischen Figuren in unterschiedlichen Formen und Farben.	Kognitive Flexibilität, abstraktes Denkvermögen, exekutive Funktionen
Balloon Analog Risk Test	BART	Ein angezeigter Ballon soll virtuell aufgepumpt werden. Jedes Pumpen führt zu einer Belohnung. Falls der Ballon jedoch platzt, kommt es zum Verlust der gesammelten Belohnungen.	Risiko-Entscheidung
Digit-Symbol Substitution Task	DSST	Es werden Zahlen-Symbol-Paare sowie ein einzelnes Symbol angezeigt. Das einzelne Symbol soll dem richtigen Zahlen-Symbol-Paar zugeordnet werden (siehe Abbildung 11).	Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, visuelles Suchen, Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung
Emotion Recognition Task	ERT	Es werden Fotografien von Schauspielern verschiedenen Alters und unterschiedlicher Herkunft angezeigt. Deren Gesichtsausdrücke sollen einer Emotion aus einer angegebenen Liste zugeordnet werden.	Wiedererkennung von Emotionen
Line Orientation Test	LOT	Es werden zwei Linien in unterschiedlicher Länge und unterschiedlichem Winkel angezeigt. Die eine Linie soll so rotiert werden, dass sie parallel zu der anderen liegt.	Räumliches Vorstellungsvermögen
Motor Praxis Task	MPT	Es soll so schnell wie möglich auf eine immer kleiner werdende Box geklickt werden, die zudem an unterschiedlichen Stellen auf dem Bildschirm angezeigt wird.	Sensomotorische Geschwindigkeit
Matrix Reasoning Test	MRT	Es wird eine Tafel aus Mustern angezeigt, in der ein Muster fehlt. Dieses soll mit Hilfe von angezeigten Alternativen passend ausgewählt werden.	Abstraktes Denkvermögen
N-back Task (Fractal 2-Back)	NBACK	Es werden fraktale Bilder nacheinander angezeigt. Vergleich des Bildes mit dem von zwei Schritten zuvor.	Arbeitsgedächtnis
Psychomotor Vigilance Test	PVT	Sobald in einem roten Kästchen eine Zahl erscheint, soll so schnell wie möglich auf einen Knopf gedrückt werden. Die stetig steigende Zahl bleibt stehen und gibt so die Reaktionszeit in Millisekunden an.	Wachsamkeit, motorische Geschwindigkeit
Visual Object Learning Test	VOLT	Es werden zunächst zehn verschiedene 3D-geometrische Figuren zum Einprägen angezeigt. Diese Figuren sollen dann in den darauffolgenden Figuren, welche in Kombination mit anderen Formen zur Ablenkung dargestellt werden, wiedererkannt werden.	Visuelle Lernfähigkeit, räumliches Arbeitsgedächtnis

Aufgelistet sind die für die vorliegende Arbeit verwendeten zehn kognitiven Tests der Cognition-Batterie mit den dazugehörigen Abkürzungen, Testbeschreibungen und den beanspruchten kognitiven Fähigkeiten. Der Inhalt der Tabelle wurde aus verschiedenen Quellen zusammengestellt [12,178].



**Abbildung 11: DSST-Test (Digit-Symbol Substitution Task) der Cognition-Batterie [178]**

Dargestellt ist ein Bildschirmausschnitt des Tests DSST (Digit-Symbol Substitution Task) der Cognition-Batterie. Bei diesem kognitiven Test werden Zahlen-Symbol-Paare sowie ein einzelnes Symbol angezeigt. Das einzelne Symbol soll dem richtigen Zahlen-Symbol-Paar zugeordnet werden. Abbildung modifiziert.

Die Übermittlung der Daten der Cognition-Batterie erfolgte durch das Programm online und stand somit direkt als Microsoft Excel-Datei zur Analyse zur Verfügung. Als abhängige Variable wurden bei der Cognition-Batterie die Leistungsparameter „Score“ und „MeanRT“ für die weitere Analyse ausgewählt. Score gibt die erreichte Punktzahl an, die vom Programm ermittelt wurde, und ist ein Maß für die Effizienz, da sich der Wert aus der Genauigkeit und der Schnelligkeit ergibt, wobei deren Gewichtung für jeden Test unterschiedlich ist [178]. Hierbei sind 0 Punkte die schlechteste und 1000 Punkte die maximal erreichbare Punktzahl [178]. MeanRT (mean response time) ist die mittlere Reaktionszeit in Millisekunden und ist somit ein Mittelwert der Reaktionszeiten aller Versuche eines Tests bei einer Testung (von einer Person). Beide Parameter (Score und MeanRT) sind standardisierte und validierte Maße für die kognitive Leistungsfähigkeit [178,179,181–183]. Beim Test BART der Cognition-Batterie wurde, wie auch in der Literatur beschrieben, der vorhandene Parameter MeanRTPump (mittlere Reaktionszeit beim Aufpumpen des Ballons; in Millisekunden) verwendet und gibt bei niedrigen Werten die Tendenz einer risikoreichen Entscheidung an [188]. Die Leistungsparameter Score bzw. MeanRT werden im Folgenden als Effizienz bzw. Reaktionszeit bezeichnet.

Auch bei der statistischen Analyse der Cognition-Batterie erfolgte eine Nachkontrolle mit weiteren Parametern. Der Parameter MeanRTCorr (mittlere Reaktionszeit der korrekten Antworten) bzw. MedRTCorr (mediane Reaktionszeit der korrekten Antworten) war bei insgesamt vier verschiedenen Tests vorhanden und wurde zusätzlich analysiert. Darüber hinaus wurde der Anteil richtiger Antworten (angegeben in Prozent; entsprechend dem Parameter PercCorr in der ANAM4<sup>TM</sup>-Testbatterie) sowie die Anzahl richtiger Antworten pro Minute (entsprechend dem Parameter Legacythru in der ANAM4<sup>TM</sup>-Testbatterie) zuerst aus anderen bekannten Parametern anhand der Formel aus dem ANAM4<sup>TM</sup>-Benutzerhandbuch berechnet [174] und anschließend in gleicher Weise wie die restlichen Leistungsparameter zusätzlich statistisch überprüft. Die

Resultate dieser Analysen werden in der Arbeit nicht detailliert aufgeführt, da sie nur als zusätzliche Überprüfung verwendet wurden. Eine Zusammenfassung dieser Analysen befindet sich im Abschnitt 3.3.2.5.

### **2.3. Statistische Auswertung**

Leistungsparameter-Werte von 0 wurden für die weiteren Analysen als fehlender Wert kodiert, da diese logischerweise nicht erreicht werden können und somit entweder auf einen technischen Fehler der Testbatterie oder auf einem Nicht-Ausführen des kognitiven Tests beruhen.

Im Rahmen von deskriptiven Analysen wurden die arithmetischen Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet. Vergleiche der anthropometrischen Daten zwischen den Kampagnen bzw. den Geschlechtern erfolgten mittels des zweiseitigen t-tests.

Für die Analyse des zeitlichen Verlaufs der Vitamin D-Konzentration vor, während und nach der Antarktis-Überwinterung (Hypothese 1) wurde ein linear gemischtes Modell verwendet, das im Folgenden als Modell 1 bezeichnet wird. In Modell 1 waren die Vitamin D-Konzentration als abhängige Variable, die Teilnehmer als zufälliger Effekt des Intercept und die Zeit (angegeben als Faktor; Anzahl der Monate nach der Vormessung) als fester Effekt definiert. Dies erlaubt, dass die jeweiligen Studienteilnehmer in ihren Ausgangswerten der Vitamin D-Konzentration variieren konnten. Bei signifikanten Haupteffekten wurde eine weiterführende Überprüfung mittels Kontraste vorgenommen.

Um herauszufinden, inwiefern sich die kognitive Leistungsfähigkeit bei Überwinterern in der Antarktis über die Zeit (Hypothese 2) und in Abhängigkeit von der Vitamin D-Konzentration (Hypothese 3 und 4) verändert, wurde ein linear gemischtes Modell zur statistischen Analyse verwendet, das im Folgenden als Modell 2 bezeichnet wird. Lineare gemischte Modelle eignen sich insbesondere für wiederholte Messungen innerhalb von Individuen [189]. Sie bieten sich dementsprechend aufgrund der Datenstruktur der vorliegenden Arbeit an, da die Vitamin D-Konzentration und die kognitive Leistungsfähigkeit bei jedem Teilnehmer an jedem der zwölf bzw. 13 Messzeitpunkte einer Überwinterungskampagne gemessen wurden. In Modell 2 wurde die Effizienz und die Reaktionszeit, sowie die zusätzlichen Parameter (PercCorr, Legacythru und MeanRTCorr) jeweils als abhängige Variable modelliert. Die Teilnehmer waren als zufälliger Effekt des Intercept und die unabhängigen Variablen Vitamin D-Konzentration, Zeit, sowie Alter und Geschlecht als fester Effekt definiert. Dies erlaubt, dass die jeweiligen Studienteilnehmer in ihren Ausgangswerten der kognitiven Leistungsfähigkeit variieren konnten. Die Zeit wurde in

## 2 Methodik

Modell 2 als kontinuierliche Kovariate (Anzahl der Tage nach der Vormessung) definiert, damit die Vorteile eines linear gemischten Modells hinsichtlich der individuellen Durchführung der Testbatterie an unterschiedlichen Tagen genutzt werden. Die Daten der Teilnehmer der 33. und 34. Überwinterungskampagne wurden hierbei zusammen analysiert, da eine vorläufige Kontrolle unter Einschluss der Kampagne als fester Effekt zu keiner Veränderung der Ergebnisse der statistischen Analyse führte.

In einem erweiterten Modell von Modell 2 (Modell 2a) wurde die Interaktion zwischen der Zeit und der Vitamin D-Konzentration als weiterer fester Effekt in das Modell aufgenommen. Dadurch konnte der Einfluss von der Vitamin D-Konzentration auf die kognitive Leistungsfähigkeit unter Berücksichtigung der Veränderung über die Zeit untersucht werden. Des Weiteren wurden Modelle unter Ausschluss von jeweils Alter (Modell 2b) bzw. Geschlecht (Modell 2c) geschätzt, um die Effekte dieser Kovariablen besser unterscheiden zu können.

In vorläufigen Modellen wurde ein zufälliger Effekt der Zeit als Prädiktor geschätzt. Diese Modelle konvergierten aber nicht, sodass die Zeitprädiktion als fester Effekt modelliert wurde. Außerdem wurden vorläufige Modelle unter Einschluss von sowohl  $\text{Zeit}^2$  (Zeit zum Quadrat), um die nicht-linearen Effekte der Zeit zu untersuchen, als auch BMI als fester Effekt berechnet. Dies veränderte nicht die Haupteffekte Zeit und Vitamin D, zeigte überwiegend keine signifikante Assoziation und ergab höhere AIC- und/oder BIC-Werte. Unter Rücksichtnahme des parsimonious model (Prinzip der Parsimonie) wurden  $\text{Zeit}^2$  und BMI nicht im Hauptmodell (Modell 2) beibehalten [190].

Die statistische Auswertung erfolgte mittels der Statistiksoftware R (Version 4.0.2, <https://cran.rstudio.com>) unter der Verwendung von der Benutzeroberfläche R Studio (Version 1.3.1093, <https://rstudio.com>). Für die Analyse der Daten mit dem linear gemischten Modell wurde das Softwarepaket „lme4“ (Version 1.1-23) von R angewendet. Die dazugehörigen P-Werte wurden mithilfe des Softwarepaketes „lmerTest“ (Version 3.1-2) berechnet und basieren auf der Satterthwaite-Methode [191]. Die Modellschätzung erfolgte anhand der REML-Methode (Restricted-Maximum-Likelihood-Methode) [192]. Das Signifikanzniveau wurde für alle Berechnungen auf 0,05 festgelegt. Die Modellannahmen (Linearität sowie Normalverteilung und Homoskedastizität) wurden mit Q-Q-Plots, Histogrammen und Residualplots überprüft. Für die grafischen Darstellungen in Abschnitt 3 wurden die Softwarepakete „ggplot2“ (Version 3.3.3), „sjPlot“ (Version 2.8.6) bzw. „graphics“ (Version 4.0.2) genutzt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Anthropometrische Daten

Tabelle 3 zeigt eine Übersicht der anthropometrischen Daten der Teilnehmer der 33. bis 35. Überwinterungskampagne. Wie im Abschnitt 2.1 erwähnt, wurde die Aufteilung der Überwinterungskampagnen (33. und 34. gemeinsam; 35. separat) aufgrund der Messung mit unterschiedlichen kognitiven Testbatterien gewählt und ist farblich in den Tabellen und Abbildungen in den nachfolgenden Abschnitten gekennzeichnet (blau: 33. & 34. – ANAM4™; grün: 35. – Cognition). Im Hinblick auf die statistische Auswertung wurden die anthropometrischen Daten ebenfalls nach Geschlecht differenziert.

**Tabelle 3: Deskriptive Statistik der anthropometrischen Daten aller Teilnehmer der 33. & 34. sowie 35. Überwinterungskampagnen zum Zeitpunkt der Vormessung**

Überwinterungs- kampagne	Geschlecht	Anzahl (n)	Anteil (%)	Alter	Größe	Gewicht	BMI
				(Jahre)	(cm)	(kg)	(kg/m <sup>2</sup> )
				MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)
33. & 34.	Frauen	6	35,4	29,3 (3,6)	165,7 (6,7)	62,1 (2,0)	22,7 (1,7)
	Männer	11	64,6	36,0 (6,1)*	181,7 (5,2)*	88,1 (10,7)*	26,7 (3,3)*
	Alle	17	100	33,6 (6,3)	176,1 (9,6)	78,9 (15,1)*	25,3 (3,4)*
35.	Frauen	4	44,4	35,5 (5,5)	166,8 (4,0)	77,3 (9,8)	27,7 (3,2)
	Männer	5	55,6	42,9 (10,5)	176,0 (4,3)*	84,3 (9,7)	27,2 (3,1)
	Alle	9	100	39,6 (9,4)	171,9 (6,2)	81,2 (10,3)	27,5 (3,2)

Dargestellt ist die Anzahl und der Anteil der Teilnehmer sowie der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD) des Alters, der Größe, des Gewichts und des Body-Mass-Index (BMI) der 33. & 34. sowie 35. Überwinterungskampagnen, aufgeteilt in Frauen, Männer und Alle. Die angegebenen Daten entsprechen denen zum Zeitpunkt der Vormessung. Für die leichtere Unterscheidung sind die 33. & 34. Überwinterungskampagnen (ANAM4™-Testbatterie) blau und die 35. Überwinterungskampagne (Cognition-Testbatterie) grün gekennzeichnet. Die signifikanten Unterschiede zwischen den Kampagnen bzw. den Geschlechtern sind mit Asterisken gekennzeichnet (\*  $p < 0,05$ ).

Die anthropometrischen Daten der Teilnehmer der 33. Überwinterungskampagne unterschieden sich nicht signifikant von denen der 34. Auch bei der Betrachtung der beiden Geschlechter separat zeigten sich keine signifikanten Unterschiede – bis auf das Gewicht, das sich signifikant zwischen den weiblichen Teilnehmern der 33. und denen der 34. Überwinterungskampagne unterschied ( $p = 0,03$ ).

Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen der 33. & 34. und 35. Überwinterungskampagne, bis auf das Gewicht ( $p = 0,01$ ) und den BMI ( $p = 0,02$ ) bei den weiblichen Teilnehmern (Tabelle 3). Alter ( $p = 0,04$ ), Größe ( $p < 0,001$ ), Gewicht ( $p < 0,001$ ) und BMI ( $p = 0,02$ ) unterschieden sich signifikant in der 33. & 34. Überwinterungskampagne zwischen den weiblichen und männlichen Teilnehmern (Tabelle 3). In der 35.

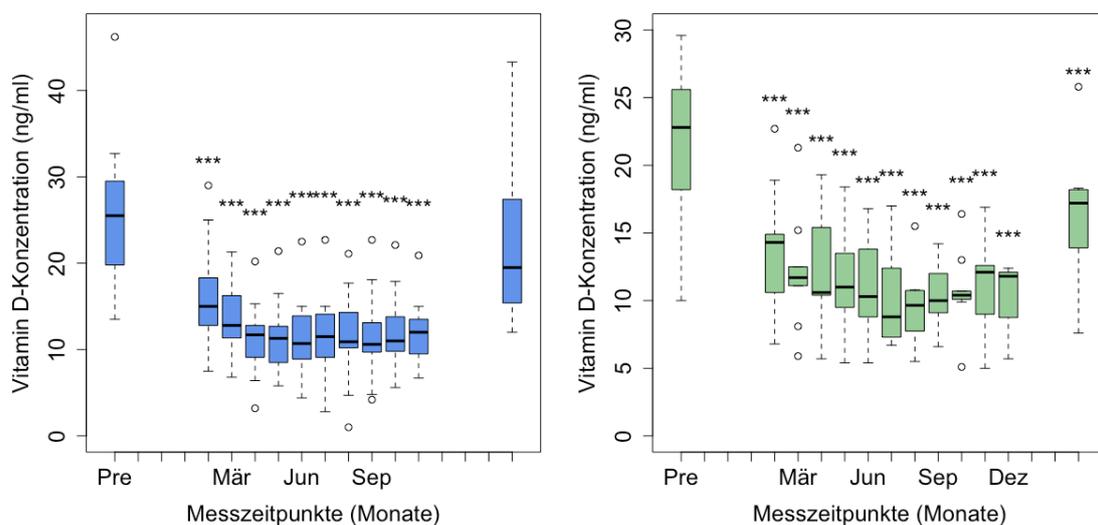
### 3 Ergebnisse

Überwinterungskampagne zeigte sich nur in der Größe ein signifikanter Unterschied zwischen den weiblichen und männlichen Teilnehmern ( $p = 0,02$ ; Tabelle 3).

Die Teilnehmer der 33. und 34. Überwinterungskampagne gaben außer der Behandlung mit oralen Kontrazeptiva keine regelmäßige Medikamenteneinnahme an. Sie waren Rechtshänder und hatten keine bekannten akuten oder chronischen psychiatrischen, muskuloskelettalen, kardiovaskulären oder neurologischen Erkrankungen. Für die 35. Überwinterungskampagne lagen hierzu keine detaillierten Daten vor. Aufgrund des umfangreichen Einstellungsverfahrens des AWI ist jedoch nicht von Erkrankungen oder regelmäßiger Einnahme von Medikamenten auszugehen.

#### 3.2. Vitamin D

Der Verlauf der Vitamin D-Konzentrationen der Teilnehmer der 33. bis 35. Überwinterungskampagne wird anhand der folgenden Abbildungen und Analysen verdeutlicht. Abbildung 12 stellt die Veränderung der Vitamin D-Konzentration der 33. und 34. Überwinterungskampagne bzw. der 35. Überwinterungskampagne graphisch dar. Hierbei wurden die Rohdaten der Vitamin D-Konzentrationen verwendet.



**Abbildung 12: Verlauf der Vitamin D-Konzentration der Teilnehmer der 33. und 34. (links) bzw. 35. (rechts) Überwinterungskampagne**

Dargestellt ist die Vitamin D-Konzentration (=25-Hydroxyvitamin D; angegeben in ng/ml) aller Teilnehmer der 33. und 34. Überwinterungskampagne ( $n = 17$ ; links) bzw. der 35. Überwinterungskampagne ( $n = 9$ ; rechts) als Box-Plot vor (Pre), während (Feb - Nov bzw. Feb - Dez) und nach (Post) der Überwinterung. Die Box-Plots zeigen hierbei die Maße der zentralen Tendenz der Rohdaten. Signifikante Unterschiede zwischen der Vitamin D-Konzentration der Vormessung (Pre) und den folgenden Messzeitpunkten wurden mit einem linear gemischten Modell (Modell 1; s. Abschnitt 2.3) mit zusätzlicher Analyse mittels Kontraste berechnet und sind mit Asterisken gekennzeichnet ( $*** p < 0,001$ ).

Die Analyse mit dem linear gemischten Modell (Modell 1; s. Abschnitt 2.3) ergab für die Vitamin D-Konzentration einen signifikanten Haupteffekt über die Zeit für die 33. und 34.

### 3 Ergebnisse

( $p = 0,04$ ) bzw. 35. Überwinterungskampagne ( $p < 0,001$ ). In Abbildung 12 wird deutlich, dass die Vitamin D-Konzentration sowohl bei den Teilnehmern der 33. und 34. Überwinterungskampagne als auch der 35. Kampagne bereits von der Vormessung (Pre) zur ersten Messung in der Antarktis im Februar stark sank. Die zusätzliche Analyse mittels Kontraste ergab einen signifikanten Unterschied ( $p < 0,001$ ). Dieser signifikante Unterschied im Vergleich zur Vormessung blieb bei allen Messzeitpunkten während der Überwinterung in der Antarktis bestehen ( $p < 0,001$ ). Die Vitamin D-Konzentration hat zur Nachmessung (Post) nach der Überwinterung wieder zugenommen (Abbildung 12). Bei den Teilnehmern der 33. und 34. Überwinterungskampagne konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Vor- und der Nachmessung beobachtet werden ( $p = 0,059$ ). Bei den Teilnehmern der 35. Überwinterungskampagne bestand weiterhin ein signifikanter Unterschied der Vitamin D-Konzentration zur Vormessung ( $p < 0,001$ ).

### 3.3. Kognitive Leistungsfähigkeit

In den folgenden Abschnitten wird auf die Veränderung der kognitiven Leistungsfähigkeit bei den Überwinterern der Antarktis eingegangen. Hierbei werden die Resultate der 33. und 34. Überwinterungskampagne (ANAM4<sup>TM</sup>-Testbatterie) im ersten und die der 35. Überwinterungskampagnen (Cognition-Testbatterie) im zweiten Teil dargestellt. In beiden Teilen wird jeweils auf die Veränderungen über die Zeit, die Veränderungen in Abhängigkeit von der Vitamin D-Konzentration sowie die alters- und geschlechtsspezifischen Veränderungen eingegangen. Um eine bessere Übersicht zu verschaffen, werden zunächst die Resultate des linear gemischten Modells von jeweils einem kognitiven Test der beiden Batterien in Tabellen aufgeführt. Hierbei wurde für die ANAM4<sup>TM</sup>-Batterie der Test CDS und für die Cognition-Batterie der Test DSST ausgewählt. Eine Beschreibung sowie ein Bildschirmausschnitt der beiden Tests finden sich in den Abschnitten 2.2.3.1 und 2.2.3.2. Beide Tests basieren auf den gleichen traditionellen neuropsychologischen Test, Zahlen-Symbol-Test (Digit Symbol) vom Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (ursprünglich englischsprachiger Titel: Wechsler Adult Intelligence Scale-III; WAIS III) [174,178]. Die Resultate der anderen kognitiven Tests wurden im Text zusammengefasst und sind im Detail als Tabellen den Abschnitten 3.3.1.4 und 3.3.2.4 zu entnehmen. Zur Visualisierung und zum besseren Verständnis der Daten wurden die Ergebnisse von jeweils einem kognitiven Test (größtenteils CDS und DSST) grafisch dargestellt. Da es sich überwiegend um den gleichen Trend der Resultate bei den restlichen kognitiven Tests handelt, wurde von der grafischen Darstellung aller Tests und Parameter abgesehen.

### 3.3.1. ANAM4<sup>TM</sup>-Testbatterie

Die statistischen Auswertungen der Effizienz und Reaktionszeit mit dem linear gemischten Modell (Modell 2; s. Abschnitt 2.3) sind zunächst stellvertretend für den Test Code Substitution Learning (CDS) in Tabelle 4 angegeben. Tabelle 5 bzw. Tabelle 6 in Abschnitt 3.3.1.4 zeigen analoge Auswertungen der Effizienz bzw. Reaktionszeit in den restlichen kognitiven Tests der ANAM4<sup>TM</sup>-Testbatterie. Es ist zu erwähnen, dass eine Steigerung der Effizienz und eine Verringerung der Reaktionszeit eine Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit bedeutet.

**Tabelle 4: Statistische Auswertungen der Veränderung der Effizienz bzw. der Reaktionszeit des Tests CDS der ANAM4<sup>TM</sup>-Testbatterie bei den Teilnehmern der 33. und 34. Überwinterungskampagne**

Leistungsparameter		Parameterschätzung	Standardfehler	P-Wert
Effizienz	Konstante	78,57	8,64	<0,001
	Zeit	0,04	0,00	<0,001
	Vitamin D	-0,43	0,10	<0,001
	Alter	-0,44	0,27	0,12
	Geschlecht-Männlich	-15,96	3,60	<0,001
Reaktionszeit	Konstante	772,14	198,52	0,00
	Zeit	-0,64	0,08	<0,001
	Vitamin D	4,42	1,93	0,02
	Alter	5,76	6,35	0,38
	Geschlecht-Männlich	290,47	83,32	0,003

Dargestellt ist die durch ein linear gemischtes Modell (Modell 2; s. Abschnitt 2.3) ermittelte statistische Auswertung der Veränderung der Effizienz (richtige Antworten pro verfügbare Zeiteinheit) bzw. der Reaktionszeit (in ms) des Tests Code Substitution Learning (CDS) der ANAM4<sup>TM</sup>-Testbatterie bei den Teilnehmern der 33. und 34. Überwinterungskampagne (n = 17). Modellinformation Effizienz: AIC: 1368,6; BIC: 1391,4; Log-Likelihood: -677,3. Modellinformation Reaktionszeit: AIC: 2509,3; BIC: 2532,1; Log-Likelihood: -1247,7.

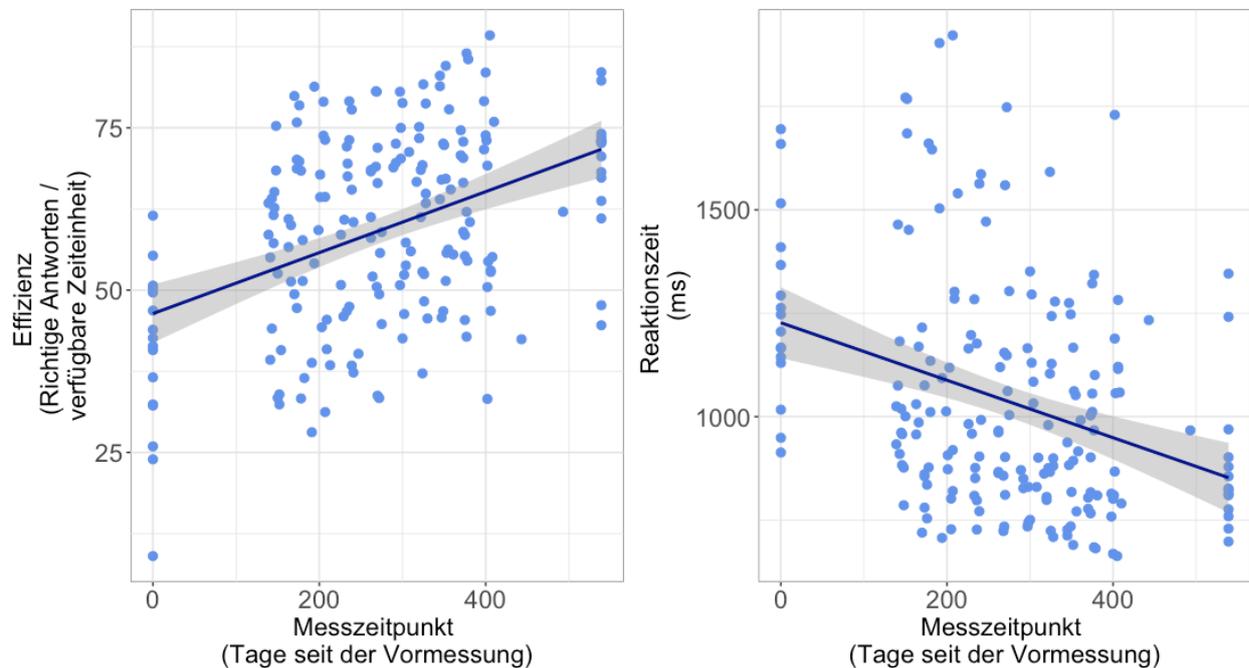
#### 3.3.1.1. Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit über die Zeit

Die statistische Analyse mittels des linear gemischten Modells (Modell 2; s. Abschnitt 2.3) zeigte in allen durchgeführten kognitiven Tests der ANAM4<sup>TM</sup>-Testbatterie eine signifikante Zunahme der Effizienz über die Zeit vor, während und nach der Überwinterung in der Antarktis bei den Teilnehmern der 33. und 34. Überwinterungskampagne ( $p < 0,001$ ; Tabelle 4 bzw. Tabelle 5 in Abschnitt 3.3.1.4). Beim Test GNG (Go/No-Go) zeigte der Leistungsparameter Dprime keinen signifikanten Unterschied (Tabelle 5 in Abschnitt 3.3.1.4).

Bei der Betrachtung der Reaktionszeit zeigte die statistische Analyse mittels des linear gemischten Modells (Modell 2; s. Abschnitt 2.3) ebenfalls in allen durchgeführten kognitiven Tests der ANAM4<sup>TM</sup>-Testbatterie einen signifikanten Unterschied. Über die Zeit vor, während und nach der Überwinterung in der Antarktis verringerte sich die Reaktionszeit bei den Teilnehmern der 33. und 34. Überwinterungskampagne ( $p < 0,001$  bis  $p = 0,002$ ; Tabelle 4 bzw. Tabelle 6 in Abschnitt 3.3.1.4).

### 3 Ergebnisse

Die Zunahme der Effizienz bzw. Abnahme der Reaktionszeit über die Zeit sind für den Test Code Substitution Learning (CDS) in Abbildung 13 grafisch dargestellt.



**Abbildung 13: Effizienz und Reaktionszeit beim Test CDS über die Zeit bei den Teilnehmern der 33. und 34. Überwinterungskampagne**

Dargestellt ist die Effizienz (richtige Antworten pro verfügbare Zeiteinheit; links) bzw. die Reaktionszeit (in ms; rechts) beim Test Code Substitution Learning (CDS) der Teilnehmer der 33. und 34. Überwinterungskampagne ( $n = 17$ ) an den jeweiligen Messzeitpunkten, angegeben in Tage seit der Vormessung (0). Die einzelnen blauen Punkte geben die Rohdaten wieder. Die durchgezogene blaue Linie wurde mit „lm smoothing“ (linear model smoothing) erstellt und repräsentiert den mittleren Schätzwert des linearen Modells. Die graue Schattierung zeigt das dazugehörige Konfidenzintervall.

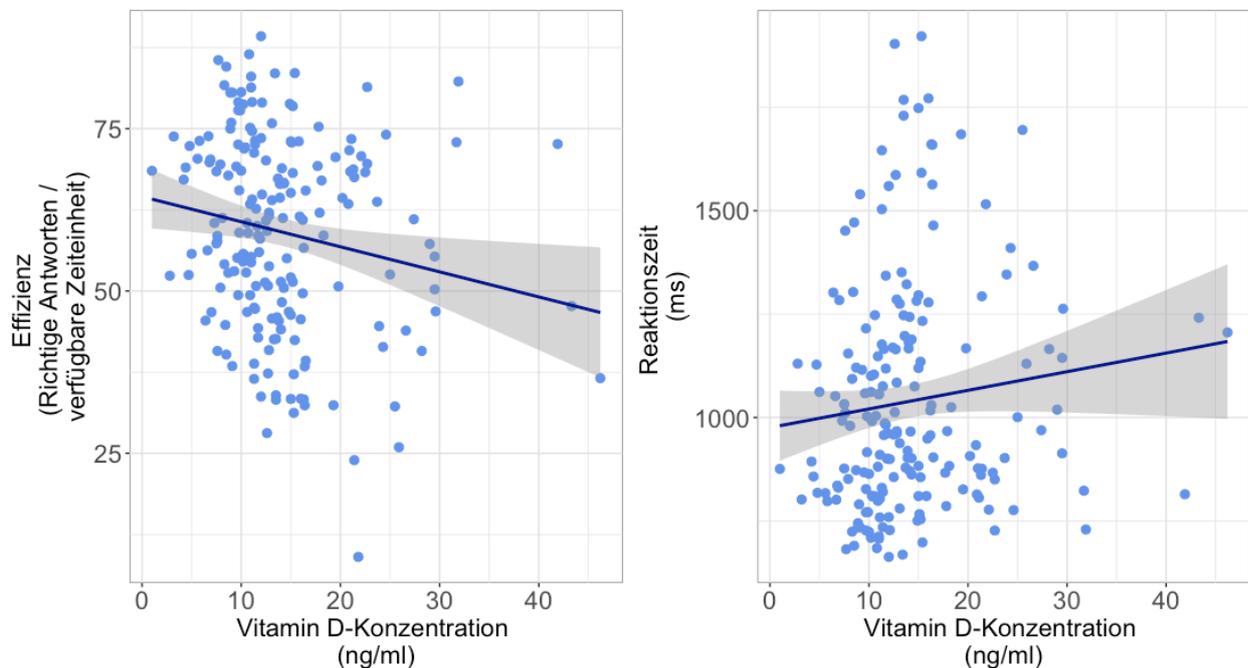
#### 3.3.1.2. Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit in Abhängigkeit von Vitamin D

Die statistische Analyse mittels des linear gemischten Modells (Modell 2; s. Abschnitt 2.3) zeigte in allen durchgeführten kognitiven Tests der ANAM4<sup>TM</sup>-Testbatterie eine signifikante Abnahme der Effizienz bei höherer Vitamin D-Konzentration bei den Teilnehmern der 33. und 34. Überwinterungskampagne ( $p < 0,001$  bis  $p = 0,04$ ; Tabelle 4 bzw. Tabelle 5 in Abschnitt 3.3.1.4). Beim Test GNG zeigte der Leistungsparameter Dprime keinen signifikanten Unterschied (Tabelle 5 in Abschnitt 3.3.1.4).

Bei der Betrachtung der Reaktionszeit zeigte die statistische Analyse mittels des linear gemischten Modells (Modell 2; s. Abschnitt 2.3) ebenfalls in allen durchgeführten kognitiven Tests der ANAM4<sup>TM</sup>-Testbatterie einen signifikanten Unterschied. Bei höherer Vitamin D-Konzentration erhöhte sich die Reaktionszeit bei den Teilnehmern der 33. und 34. Überwinterungskampagne ( $p < 0,001$  bis  $p = 0,048$ ; Tabelle 4 bzw. Tabelle 6 im Abschnitt 3.3.1.4).

### 3 Ergebnisse

Die Abnahme der Effizienz bzw. Zunahme der Reaktionszeit bei höherer Vitamin D-Konzentration sind für den Test Code Substitution Learning (CDS) in Abbildung 14 grafisch dargestellt.

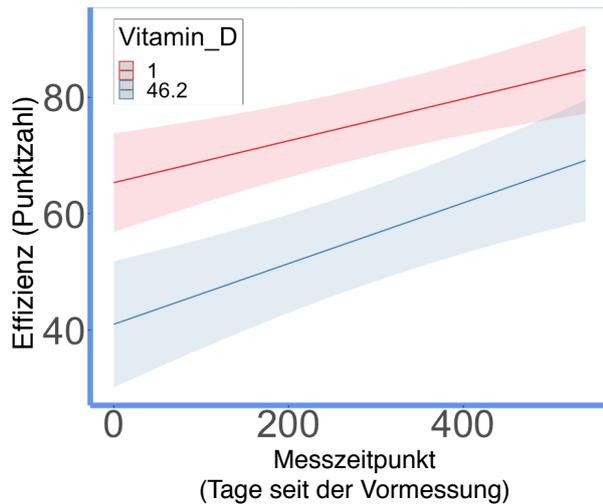


**Abbildung 14: Effizienz und Reaktionszeit beim Test CDS in Abhängigkeit von der Vitamin D-Konzentration bei den Teilnehmern der 33. und 34. Überwinterungskampagne**

Dargestellt ist die Effizienz (richtige Antworten pro verfügbare Zeiteinheit; links) bzw. Reaktionszeit (in ms; rechts) beim Test Code Substitution Learning (CDS) der Teilnehmer der 33. und 34. Überwinterungskampagne ( $n = 17$ ) im Verhältnis zur jeweiligen Vitamin D-Konzentration (=25-Hydroxyvitamin D; angegeben in ng/ml). Die einzelnen blauen Punkte geben die Rohdaten wieder. Die durchgezogene blaue Linie wurde mit „lm smoothing“ (linear model smoothing) erstellt und repräsentiert den mittleren Schätzwert des linearen Modells. Die graue Schattierung zeigt das dazugehörige Konfidenzintervall.

Die Interaktion zwischen der Vitamin D-Konzentration und der Zeit (Modell 2a; s. Abschnitt 2.3) erwies sich in keinem der kognitiven Tests der ANAM4<sup>TM</sup>-Batterie bei den Teilnehmern der 33. und 34. Überwinterungskampagne als signifikant. Grafisch dargestellt ist diese Interaktion beim Test CDS bei Betrachtung der Effizienz in Abbildung 15. Trotz des Hinzufügens der Interaktion blieben die Haupteffekt Zeit und Vitamin D bestehen. Die Teilnehmer mit niedrigen Vitamin D-Konzentrationen zeigten eine höhere Effizienz im Vergleich zu denjenigen mit hohen Vitamin D-Konzentrationen. Über die Zeit verbesserten sich gleichermaßen sowohl die Teilnehmer mit niedrigen als auch mit hohen Vitamin D-Konzentrationen (Abbildung 15).

### 3 Ergebnisse



**Abbildung 15: Effizienz beim Test CDS, Interaktion Zeit x Vitamin D**

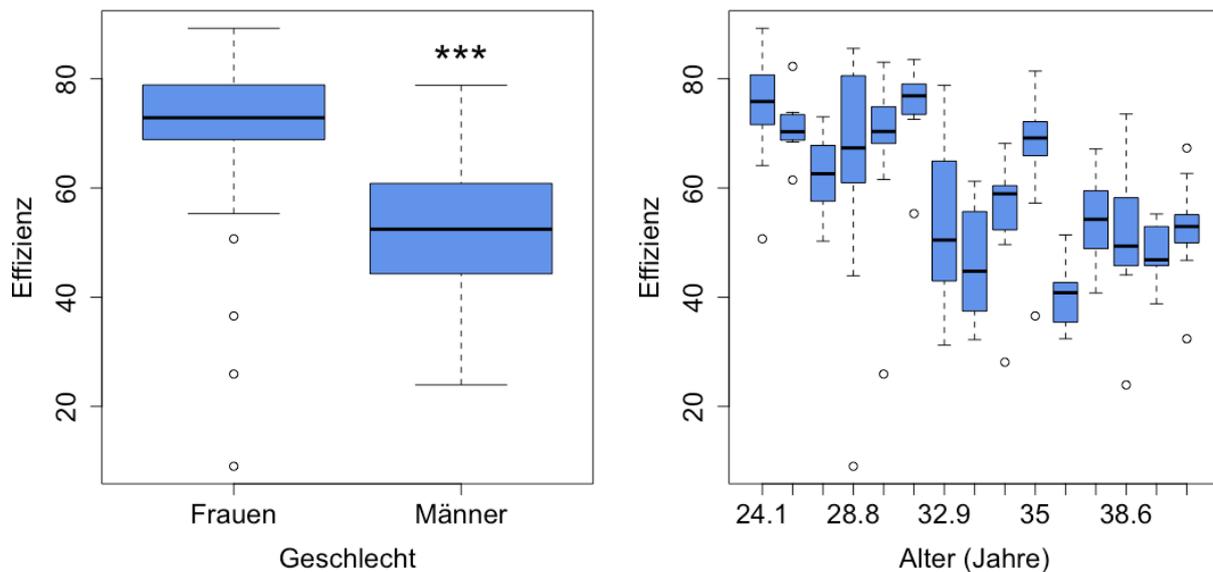
Dargestellt ist die Effizienz (richtige Antworten pro verfügbare Zeiteinheit) beim Test Code Substitution Learning (CDS) der Teilnehmer der 33. und 34. Überwinterungskampagne ( $n = 17$ ) über die Zeit (=Messzeitpunkt, angegeben in Tage seit der Vormessung), aufgeteilt in hohe und niedrige Vitamin D-Konzentrationen (=25-Hydroxyvitamin D; angegeben in ng/ml). Die Linien illustrieren hierbei die prognostizierten Mittelwerte des linear gemischten Modells bei hoher und niedriger Vitamin D-Konzentration (Modell 2a; s. Abschnitt 2.3).

#### 3.3.1.3. Alters- und geschlechtsspezifische Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit

Die statistische Analyse mittels des linear gemischten Modells (Modell 2; s. Abschnitt 2.3) zeigte durchgehend den Trend, dass die männlichen Teilnehmer der 33. und 34. Überwinterungskampagne grundsätzlich eine geringere Effizienz (signifikant bei den Tests CDS, CPT 3-back, STR (2), STR (3);  $p < 0,001$  bis  $p = 0,015$ ; annähernd signifikant bei CPT 2-back bzw. ST8;  $p = 0,052$  bzw.  $p = 0,07$ ; Tabelle 4 und Tabelle 5 im Abschnitt 3.3.1.4) sowie eine höhere Reaktionszeit aufwiesen (signifikant bei den Tests CDS, STR (2), STR (3),  $p = 0,003$  bis  $p = 0,049$ ; annähernd signifikant bei ST8;  $p = 0,096$ ; Tabelle 4 und Tabelle 6 im Abschnitt 3.3.1.4) als die weiblichen Teilnehmer. Es bestand ebenfalls eine signifikante Abnahme der Effizienz bzw. Zunahme der Reaktionszeit bei steigendem Alter bei dem Test MKN bei den Teilnehmern der 33. und 34. Überwinterungskampagne ( $p = 0,02$  bzw.  $p = 0,002$ ; Tabelle 5 und Tabelle 6 im Abschnitt 3.3.1.4).

Es muss bedacht werden, dass Alter und Geschlecht in dieser Stichprobe konfundiert sind. Wie in Tabelle 3 zu sehen, waren die männlichen Teilnehmer signifikant älter als die weiblichen Teilnehmer (36,0 bzw. 29,3 Jahre,  $p = 0,04$ ). Zusätzliche Analysen mit dem linear gemischten Modell unter Ausschluss jeweils einer Kovariablen Alter bzw. Geschlecht (Modelle 2b und 2c; s. Abschnitt 2.3) haben gezeigt, dass sowohl das Alter als auch das Geschlecht bei fast allen kognitiven Tests bei den Teilnehmern der 33. und 34. Überwinterungskampagne einen signifikanten Einfluss in Übereinstimmung mit den zuvor aufgeführten Ergebnissen hatten. Zur grafischen Darstellung der Einflüsse von Geschlecht und Alter wird hier stellvertretend die Effizienz beim Test Code Substitution Learning (CDS) gewählt (Abbildung 16).

### 3 Ergebnisse



**Abbildung 16: Effizienz beim Test CDS in Abhängigkeit vom Geschlecht und vom Alter bei den Teilnehmern der 33. und 34. Überwinterungskampagne**

Dargestellt ist die Effizienz (richtige Antworten pro verfügbare Zeiteinheit) als Box-Plot beim Test Code Substitution Learning (CDS) in Abhängigkeit vom Geschlecht (links) und vom Alter (angegeben in Jahre; rechts) bei den Teilnehmern der 33. und 34. Überwinterungskampagne ( $n = 17$ ). Für eine verbesserte Visualisierung entsprechen die Box-Plots den Maßen der zentralen Tendenz der Rohdaten und können dementsprechend leicht von den geschätzten Mittelwerten des linear gemischten Modells in Tabelle 4 abweichen. Der Unterschied zwischen der Effizienz der weiblichen und der männlichen Teilnehmer wurde mit dem linear gemischten Modell (Modell 2; s. Abschnitt 2.3) berechnet und ist mit Asterisken gekennzeichnet (\*\*\*) ( $p < 0,001$ ). Mit steigendem Alter zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Effizienz beim Test CDS.

Abbildung 16 zeigt, dass die männlichen Teilnehmer der 33. und 34. Überwinterungskampagne eine deutlich geringere Effizienz aufwiesen als die weiblichen Teilnehmer ( $p < 0,001$ ). Es stellt sich der Trend einer verschlechterten Effizienz mit steigendem Alter dar. Dieser Trend erwies sich beim Test CDS als nicht signifikant ( $p = 0,12$ ).

#### **3.3.1.4. Übersicht der statistischen Auswertung der restlichen Tests der ANAM4<sup>TM</sup>-Testbatterie**

Tabelle 5 bzw. Tabelle 6 zeigen die statistischen Auswertungen der Effizienz bzw. der Reaktionszeit der restlichen kognitiven Tests der ANAM4<sup>TM</sup>-Testbatterie mittels des linear gemischten Modells (Modell 2; s. Abschnitt 2.3). Um eine bessere Übersicht zu verschaffen, werden die Ergebnisse der statistischen Analyse eines Leistungsparameters in jeweils einer Tabelle zusammengefasst (Effizienz in Tabelle 5; Reaktionszeit in Tabelle 6).

### 3 Ergebnisse

**Tabelle 5: Statistische Auswertung der Veränderung der Effizienz der unterschiedlichen Tests der ANAM4™-Testbatterie bei den Teilnehmern der 33. und 34. Überwinterungskampagne**

<b>CDD - Effizienz</b>			
	<b>Parameterschätzung</b>	<b>Standardfehler</b>	<b>P-Wert</b>
Konstante	92,32	13,41	<0,001
Zeit	0,03	0,00	<0,001
Vitamin D	-0,33	0,10	0,0018
Alter	-0,69	0,43	0,13
Geschlecht-Männlich	-9,51	5,67	0,11
Modellinformation: AIC: 1384,6; BIC: 1407,3; Log-Likelihood: -685,3.			
<b>CPT 2-back - Effizienz</b>			
	<b>Parameterschätzung</b>	<b>Standardfehler</b>	<b>P-Wert</b>
Konstante	113,65	32,85	0,003
Zeit	0,07	0,01	<0,001
Vitamin D	-0,88	0,19	<0,001
Alter	-0,15	1,06	0,89
Geschlecht-Männlich	-29,18	13,97	0,052
Modellinformation: AIC: 1639,6; BIC: 1662,3; Log-Likelihood: -812,8.			
<b>CPT 3-back - Effizienz</b>			
	<b>Parameterschätzung</b>	<b>Standardfehler</b>	<b>P-Wert</b>
Konstante	92,56	35,28	0,018
Zeit	0,07	0,01	<0,001
Vitamin D	-0,48	0,23	0,04
Alter	-0,03	1,14	0,98
Geschlecht-Männlich	-43,29	14,97	0,01
Modellinformation: AIC: 1691,9; BIC: 1714,6; Log-Likelihood: -838,9.			
<b>*GNG - Dprime</b>			
	<b>Parameterschätzung</b>	<b>Standardfehler</b>	<b>P-Wert</b>
Konstante	5,63	1,44	<0,001
Zeit	0,001	0,001	0,13
Vitamin D	-0,008	0,02	0,61
Alter	-0,029	0,05	0,54
Geschlecht-Männlich	-0,42	0,60	0,49
Modellinformation: AIC: 688,0; BIC: 710,8; Log-Likelihood: -337,0.			
<b>MKN - Effizienz</b>			
	<b>Parameterschätzung</b>	<b>Standardfehler</b>	<b>P-Wert</b>
Konstante	80,32	14,00	<0,001
Zeit	0,04	0,01	<0,001
Vitamin D	-0,28	0,12	0,02
Alter	-1,15	0,45	0,02
Geschlecht-Männlich	-9,92	5,91	0,11
Modellinformation: AIC: 1373,0; BIC: 1395,4; Log-Likelihood: -679,5.			
<b>SPD - Effizienz</b>			
	<b>Parameterschätzung</b>	<b>Standardfehler</b>	<b>P-Wert</b>
Konstante	49,51	8,03	<0,001
Zeit	0,02	0,00	<0,001
Vitamin D	-0,21	0,07	0,003
Alter	-0,40	0,26	0,14
Geschlecht-Männlich	-3,65	3,38	0,3
Modellinformation: AIC: 1235,2; BIC: 1257,9; Log-Likelihood: -610,6.			
<b>ST8 - Effizienz</b>			
	<b>Parameterschätzung</b>	<b>Standardfehler</b>	<b>P-Wert</b>
Konstante	90,84	16,77	<0,001
Zeit	0,03	0,01	<0,001
Vitamin D	-0,50	0,18	0,007
Alter	-0,45	0,53	0,41
Geschlecht-Männlich	-13,41	7,01	0,07
Modellinformation: AIC: 1597,3; BIC: 1620,0; Log-Likelihood: -791,7.			

### 3 Ergebnisse

<b>STR(2) - Effizienz</b>			
	<b>Parameterschätzung</b>	<b>Standardfehler</b>	<b>P-Wert</b>
Konstante	134,51	23,51	<0,001
Zeit	0,04	0,01	<0,001
Vitamin D	-0,79	0,16	<0,001
Alter	-0,12	0,76	0,87
Geschlecht-Männlich	-27,00	9,98	0,015

Modellinformation: AIC: 1543,2; BIC: 1565,9; Log-Likelihood: -764,6.

<b>STR(3) - Effizienz</b>			
	<b>Parameterschätzung</b>	<b>Standardfehler</b>	<b>P-Wert</b>
Konstante	115,03	19,19	<0,001
Zeit	0,05	0,01	<0,001
Vitamin D	-0,43	0,15	0,006
Alter	-0,28	0,62	0,66
Geschlecht-Männlich	-22,32	8,11	0,01

Modellinformation: AIC: 1535,4; BIC: 1558,1; Log-Likelihood: -760,7.

Dargestellt ist die durch das linear gemischte Modell (Modell 2; s. Abschnitt 2.3) ermittelte statistische Auswertung der Veränderung der Effizienz (richtige Antworten pro verfügbare Zeiteinheit) in den verschiedenen verwendeten Tests der ANAM4™-Testbatterie bei den Teilnehmern der 33. und 34. Überwinterungskampagne (n = 17). CDD: Code Substitution Delayed; CPT 2-back: Running Memory Continuous Performance Task, Difficulty Level 2 (two-back); CPT 3-back: Running Memory Continuous Performance Task, Difficulty Level 3 (three-back); GNG: Go/No-Go; MKN: Manikin; SPD: Spatial Processing Simultaneous; ST8: Memory Search; STR(2): Stroop Level 2; STR(3): Stroop Level 3. Eine Beschreibung der kognitiven Tests befindet sich im Abschnitt 2.2.3.1. Außerdem werden in der Modellinformation die Werte des AIC, BIC und Log-likelihood aufgeführt. \*Beim Test GNG wurde der Leistungsparameter Dprime (Sensitivitätsindex) gewählt (s. Abschnitt 2.2.3.1).

**Tabelle 6: Statistische Auswertung der Veränderung der Reaktionszeit der unterschiedlichen Tests der ANAM4™-Testbatterie bei den Teilnehmern der 33. und 34. Überwinterungskampagne**

<b>CDD - Reaktionszeit</b>			
	<b>Parameterschätzung</b>	<b>Standardfehler</b>	<b>P-Wert</b>
Konstante	548,85	213,99	0,02
Zeit	-0,39	0,07	<0,001
Vitamin D	5,59	1,55	<0,001
Alter	9,01	6,91	0,21
Geschlecht-Männlich	148,59	90,65	0,12

Modellinformation: AIC: 2416,1; BIC: 2438,8; Log-Likelihood: -1201,0.

<b>CPT 2-back - Reaktionszeit</b>			
	<b>Parameterschätzung</b>	<b>Standardfehler</b>	<b>P-Wert</b>
Konstante	628,25	194,11	0,005
Zeit	-0,32	0,05	<0,001
Vitamin D	2,53	1,10	0,02
Alter	-1,83	6,29	0,77
Geschlecht-Männlich	141,89	82,56	0,1

Modellinformation: AIC: 2307,1; BIC: 2329,9; Log-Likelihood: -1146,6.

<b>CPT 3-back - Reaktionszeit</b>			
	<b>Parameterschätzung</b>	<b>Standardfehler</b>	<b>P-Wert</b>
Konstante	632,99	219,94	0,01
Zeit	-0,42	0,06	<0,001
Vitamin D	6,34	1,37	<0,001
Alter	-1,56	7,12	0,83
Geschlecht-Männlich	132,10	93,43	0,18

Modellinformation: AIC: 2361,3; BIC: 2384,0; Log-Likelihood: -1173,7.

<b>GNG - Reaktionszeit</b>			
	<b>Parameterschätzung</b>	<b>Standardfehler</b>	<b>P-Wert</b>
Konstante	267,17	27,52	<0,001
Zeit	-0,04	0,01	0,002
Vitamin D	0,56	0,28	0,048
Alter	1,12	0,88	0,22
Geschlecht-Männlich	14,89	11,52	0,21

Modellinformation: AIC: 1772,6; BIC: 1795,4; Log-Likelihood: -879,3.

### 3 Ergebnisse

<b>MKN - Reaktionszeit</b>			
	<b>Parameterschätzung</b>	<b>Standardfehler</b>	<b>P-Wert</b>
Konstante	176,85	367,68	0,64
Zeit	-1,55	0,20	<0,001
Vitamin D	14,14	4,53	0,002
Alter	41,45	11,60	0,002
Geschlecht-Männlich	162,09	152,35	0,3
Modellinformation: AIC: 2832,7; BIC: 2855,4; Log-Likelihood: -1409,3.			
<b>SPD - Reaktionszeit</b>			
	<b>Parameterschätzung</b>	<b>Standardfehler</b>	<b>P-Wert</b>
Konstante	1129,04	375,35	0,008
Zeit	-0,88	0,13	<0,001
Vitamin D	11,52	2,97	<0,001
Alter	14,14	12,09	0,26
Geschlecht-Männlich	170,84	158,70	0,3
Modellinformation: AIC: 2658,7; BIC: 2681,4; Log-Likelihood: -1322,4.			
<b>ST8 - Reaktionszeit</b>			
	<b>Parameterschätzung</b>	<b>Standardfehler</b>	<b>P-Wert</b>
Konstante	697,16	222,16	0,005
Zeit	-0,43	0,09	<0,001
Vitamin D	6,90	2,04	<0,001
Alter	2,38	7,12	0,74
Geschlecht-Männlich	164,77	93,51	0,096
Modellinformation: AIC: 2512,6; BIC: 2535,3; Log-Likelihood: -1249,3.			
<b>STR(2) - Reaktionszeit</b>			
	<b>Parameterschätzung</b>	<b>Standardfehler</b>	<b>P-Wert</b>
Konstante	390,22	116,60	0,004
Zeit	-0,23	0,04	<0,001
Vitamin D	3,34	1,04	0,002
Alter	3,12	3,74	0,42
Geschlecht-Männlich	117,21	49,13	0,03
Modellinformation: AIC: 2256,5; BIC: 2279,2; Log-Likelihood: -1121,2.			
<b>STR(3) - Reaktionszeit</b>			
	<b>Parameterschätzung</b>	<b>Standardfehler</b>	<b>P-Wert</b>
Konstante	505,24	173,36	0,009
Zeit	-0,38	0,06	<0,001
Vitamin D	4,08	1,40	0,004
Alter	2,17	5,58	0,7
Geschlecht-Männlich	155,62	73,25	0,049
Modellinformation: AIC: 2373,1; BIC: 2395,8; Log-Likelihood: -1179,5.			

Dargestellt ist die durch das linear gemischte Modell (Modell 2; s. Abschnitt 2.3) ermittelte statistische Auswertung der Veränderung der Reaktionszeit (in ms) der verschiedenen verwendeten Tests der ANAM4<sup>TM</sup>-Testbatterie bei den Teilnehmern der 33. und 34. Überwinterungskampagne (n = 17). CDD: Code Substitution Delayed; CPT 2-back: Running Memory Continuous Performance Task, Difficulty Level 2 (two-back); CPT 3-back: Running Memory Continuous Performance Task, Difficulty Level 3 (three-back); GNG: Go/No-Go; MKN: Manikin; SPD: Spatial Processing Simultaneous; ST8: Memory Search; STR(2): Stroop Level 2; STR(3): Stroop Level 3. Eine Beschreibung der kognitiven Tests befindet sich im Abschnitt 2.2.3.1. Außerdem werden in der Modellinformation die Werte des AIC, BIC und Log-likelihood aufgeführt.

#### 3.3.1.5. Zusammenfassung ANAM4<sup>TM</sup>-Testbatterie

Tabelle 7 zeigt eine Zusammenfassung der zuvor beschriebenen statistischen Auswertungen der ANAM4<sup>TM</sup>-Testbatterie der 33. und 34. Überwinterungskampagne. Insgesamt zeigte sich eindeutig eine Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit über die Zeit (signifikante Zunahme der Effizienz bei 9 von 10 Tests bzw. signifikante Abnahme der Reaktionszeit bei 10 von 10 Tests). Zudem verschlechterte sich die kognitive Leistungsfähigkeit bei höherem Vitamin D (signifikante Abnahme der Effizienz bei 9 von 10 Tests bzw. signifikante Zunahme der

### 3 Ergebnisse

Reaktionszeit bei 10 von 10 Tests). Männliche Teilnehmer erzielten insgesamt schlechtere Ergebnisse in den kognitiven Tests und es gab einen altersabhängigen Trend (s. Abschnitt 3.3.1.3 für weitere Erläuterungen).

Die Interaktion zwischen der Vitamin D-Konzentration und der Zeit erwies sich in keinem der kognitiven Tests der ANAM4™-Batterie als signifikant und die Haupteffekte von Vitamin D und der Zeit blieben hierbei bestehen.

**Tabelle 7: Zusammenfassung der Haupteffekte der Effizienz bzw. der Reaktionszeit der zehn verwendeten Tests der ANAM4™-Testbatterie bei den Teilnehmern der 33. und 34. Überwinterungskampagne**

Leistungsparameter		Signifikante Zunahme	Signifikante Abnahme	Kein signifikanter Unterschied
Effizienz*	Veränderung über die <u>Zeit</u>	9	0	1
	Veränderung in Abhängigkeit von <u>Vitamin D</u>	0	9	1
	Veränderung in Abhängigkeit vom <u>Alter</u>	0	1	9
	Veränderung in Abhängigkeit <u>Geschlecht</u> (männlich)	0	4	6
Reaktionszeit	Veränderung über die <u>Zeit</u>	0	10	0
	Veränderung in Abhängigkeit von <u>Vitamin D</u>	10	0	0
	Veränderung in Abhängigkeit vom <u>Alter</u>	1	0	9
	Veränderung in Abhängigkeit <u>Geschlecht</u> (männlich)	3	0	7

Dargestellt ist eine Zusammenfassung der Haupteffekte der statistischen Auswertung durch ein linear gemischtes Modell (Modell 2; s. Abschnitt 2.3) hinsichtlich der Effizienz bzw. der Reaktionszeit in den Tests der ANAM4™-Batterie bei den Teilnehmern der 33. und 34. Überwinterungskampagne (n = 17). Angezeigt wird die Anzahl der Tests, die in Abhängigkeit von den Haupteffekten Zeit, Vitamin D, Alter und Geschlecht eine signifikante Zunahme, signifikante Abnahme oder keinen signifikanten Unterschied aufwiesen. \*Beim Test GNG wurde der Leistungsparameter Dprime (Sensitivitätsindex) gewählt (s. Abschnitt 2.2.3.1).

Wie in Abschnitt 2.2.3.1 beschrieben wurden in zusätzlichen Analysen die Parameter PercCorr (Percent of items with a correct response – Anteil richtiger Antworten; angegeben in Prozent) und Legacythru (Anzahl richtiger Antworten pro Minute) in gleicher Weise statistisch überprüft. Es zeigte sich insgesamt ein paralleler Trend, in dem PercCorr und Legacythru, und demnach die kognitive Leistungsfähigkeit, über die Zeit zunahmen und mit höherer Vitamin D-Konzentration abnahmen. Der Parameter MeanRTCorr (mittlere Reaktionszeit der korrekten Antworten) war bei der ANAM4™-Testbatterie bei allen kognitiven Tests verfügbar und zeigte im Vergleich zur verwendeten Reaktionszeit (MeanRT) übereinstimmende Resultate in der statistischen Auswertung.

#### 3.3.2. Cognition-Testbatterie

Die statistischen Auswertungen der Effizienz und der Reaktionszeit mit dem linear gemischten Modell (Modell 2; s. Abschnitt 2.3) sind zunächst stellvertretend für den Test Digit-Symbol

### 3 Ergebnisse

Substitution Task (DSST) in Tabelle 8 angegeben. Tabelle 9 und Tabelle 10 im Abschnitt 3.3.2.4 zeigen analoge Auswertungen der Effizienz bzw. Reaktionszeit in den restlichen verwendeten kognitiven Tests der Cognition-Testbatterie. Es ist zu erwähnen, dass eine Steigerung der Effizienz und eine Verringerung der Reaktionszeit eine Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit bedeutet.

**Tabelle 8: Statistische Auswertungen der Veränderung der Effizienz bzw. der Reaktionszeit des Tests DSST der Cognition-Testbatterie bei den Teilnehmern der 35. Überwinterungskampagne**

Leistungsparameter		Parameterschätzung	Standardfehler	P-Wert
Effizienz	Konstante	797,00	119,89	<0,001
	Zeit	0,15	0,05	0,003
	Vitamin D	-4,37	1,86	0,02
	Alter	-5,17	3,09	0,13
	Geschlecht-Männlich	-140,51	58,72	0,04
Reaktionszeit	Konstante	1142,37	191,31	<0,001
	Zeit	-0,30	0,08	<0,001
	Vitamin D	5,88	2,86	0,04
	Alter	6,92	4,94	0,2
	Geschlecht-Männlich	210,75	93,87	0,05

Dargestellt ist die durch ein linear gemischtes Modell (Modell 2; s. Abschnitt 2.3) ermittelte statistische Auswertung der Veränderung der Effizienz (Punktzahl) bzw. der Reaktionszeit (in ms) des Tests Digit-Symbol Substitution Task (DSST) der Cognition-Testbatterie bei den Teilnehmern der 35. Überwinterungskampagne (n = 9). Modellinformation Effizienz: AIC: 1182,2; BIC: 1200,6; Log-likelihood: -584,1. Modellinformation Reaktionszeit: AIC: 1270,3; BIC: 1288,7; Log-likelihood: -628,1.

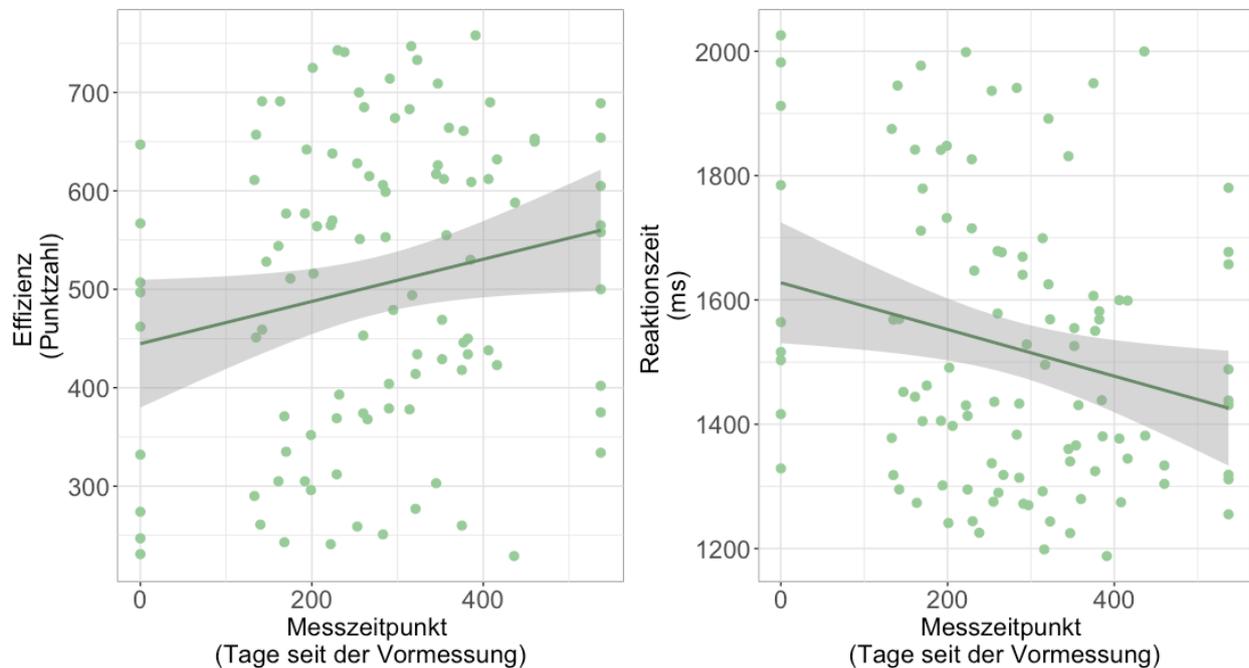
#### 3.3.2.1. Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit über die Zeit

Die statistische Analyse mittels des linear gemischten Modells (Modell 2; s. Abschnitt 2.3) zeigte in sechs (DSST, AM, ERT, LOT, NBACK, VOLT) von den zehn verwendeten kognitiven Tests der Cognition-Testbatterie eine signifikante Zunahme der Effizienz über die Zeit vor, während und nach der Überwinterung in der Antarktis bei den Teilnehmern der 35. Überwinterungskampagne ( $p < 0,001$  bis  $p = 0,003$ ; Tabelle 8 bzw. Tabelle 9 im Abschnitt 3.3.2.4). Drei der vier restlichen kognitiven Tests (MPT, MRT, PVT) zeigten den gleichen nicht signifikanten Trend über die Zeit (Tabelle 9 im Abschnitt 3.3.2.4).

Bei der Betrachtung der Reaktionszeit zeigte die statistische Analyse mittels des linear gemischten Modells (Modell 2; s. Abschnitt 2.3) bei acht (DSST, AM, BART, ERT, LOT, MRT, NBACK, VOLT) der zehn verwendeten kognitiven Tests der Cognition-Testbatterie einen signifikanten Unterschied. Über die Zeit vor, während und nach der Überwinterung in der Antarktis verringerte sich die Reaktionszeit bei den Teilnehmern der 35. Überwinterungskampagne ( $p < 0,001$ ; Tabelle 8 bzw. Tabelle 10 im Abschnitt 3.3.2.4). Die beiden übrigen Tests (MPT und PVT) zeigten den gleichen nicht signifikanten Trend (Tabelle 10 im Abschnitt 3.3.2.4).

### 3 Ergebnisse

Die Zunahme der Effizienz bzw. Abnahme der Reaktionszeit über die Zeit sind für den Test Digit-Symbol Substitution Task (DSST) in Abbildung 17 grafisch dargestellt.



**Abbildung 17: Effizienz und Reaktionszeit beim Test DSST über die Zeit bei den Teilnehmern der 35. Überwinterungskampagne**

Dargestellt ist die Effizienz (Punktzahl; links) bzw. die Reaktionszeit (in ms; rechts) beim Test Digit-Symbol Substitution Task (DSST) der Teilnehmer der 35. Überwinterungskampagne ( $n = 9$ ) an den jeweiligen Messzeitpunkten, angegeben in Tage seit der Vormessung (0). Die einzelnen grünen Punkte geben die Rohdaten wieder. Die durchgezogene grüne Linie wurde mit „Im smoothing“ (linear model smoothing) erstellt und repräsentiert den mittleren Schätzwert des linearen Modells. Die graue Schattierung zeigt das dazugehörige Konfidenzintervall.

#### 3.3.2.2. Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit in Abhängigkeit von Vitamin D

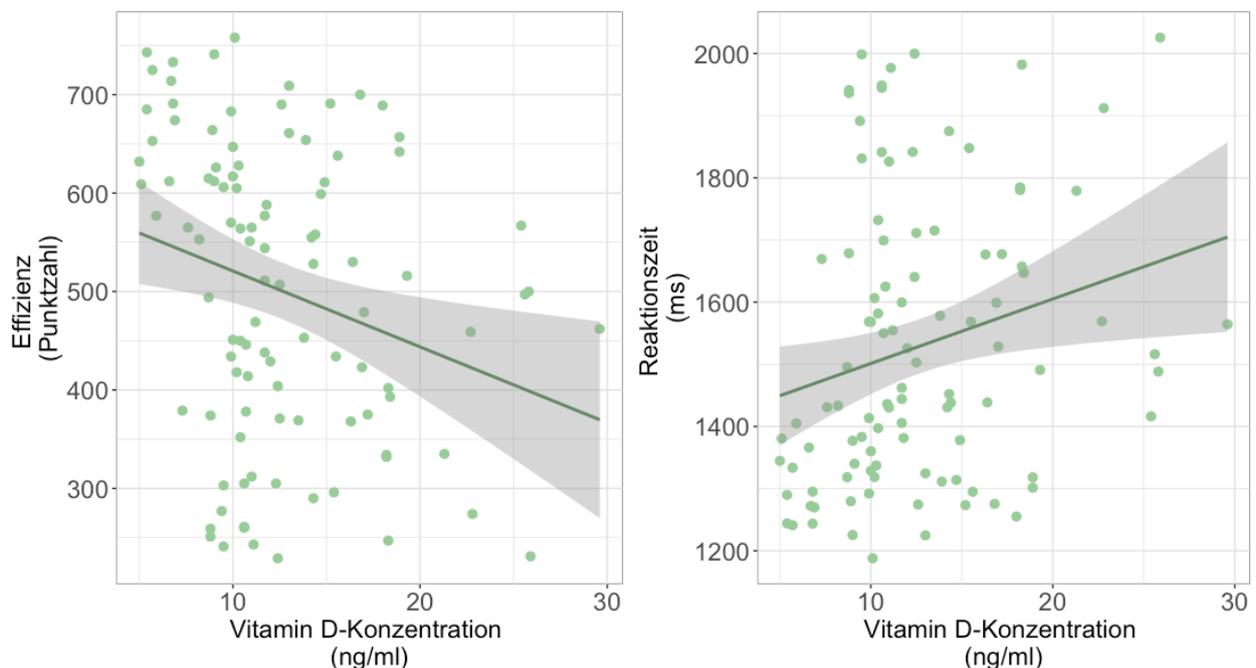
Die statistische Analyse mittels des linear gemischten Modells (Modell 2; s. Abschnitt 2.3) zeigte in zwei (DSST und MPT) von den zehn durchgeführten kognitiven Tests der Cognition-Testbatterie eine signifikante Abnahme der Effizienz bei höherer Vitamin D-Konzentration bei den Teilnehmern der 35. Überwinterungskampagne ( $p = 0,02$  bzw.  $p = 0,03$ ; Tabelle 8 bzw. Tabelle 9 im Abschnitt 3.3.2.4). Zwei weitere Tests (LOT und PVT) zeigten eine annähernd signifikante Abnahme der Effizienz bei höherer Vitamin D-Konzentration ( $p = 0,059$  bzw.  $p = 0,095$ ; Tabelle 9 im Abschnitt 3.3.2.4). Vier der restlichen sechs kognitiven Tests (ERT, MRT, NBACK, VOLT) zeigten den gleichen nicht signifikanten Trend (Tabelle 9 im Abschnitt 3.3.2.4).

Bei der Betrachtung der Reaktionszeit zeigte die statistische Analyse mittels des linear gemischten Modells (Modell 2; s. Abschnitt 2.3) bei vier (DSST, ERT, LOT, MPT) von zehn Tests der Cognition-Testbatterie einen signifikanten Unterschied. Bei höherer Vitamin D-Konzentration erhöhte sich die Reaktionszeit bei den Teilnehmern der 35. Überwinterungskampagne ( $p < 0,001$

### 3 Ergebnisse

bis  $p = 0,04$ ; Tabelle 8 bzw. Tabelle 10 im Abschnitt 3.3.2.4). Ein weiterer Test (PVT) zeigte eine annähernd signifikante Zunahme der Reaktionszeit bei höherer Vitamin D-Konzentration ( $p = 0,076$ ; Tabelle 10 im Abschnitt 3.3.2.4). Drei der restlichen fünf Tests (BART, MRT, VOLT) zeigten den gleichen nicht signifikanten Trend (Tabelle 10 im Abschnitt 3.3.2.4).

Die Abnahme der Effizienz bzw. Zunahme der Reaktionszeit bei höherer Vitamin D-Konzentration sind für den Test Digit-Symbol Substitution Task (DSST) in Abbildung 18 grafisch dargestellt.



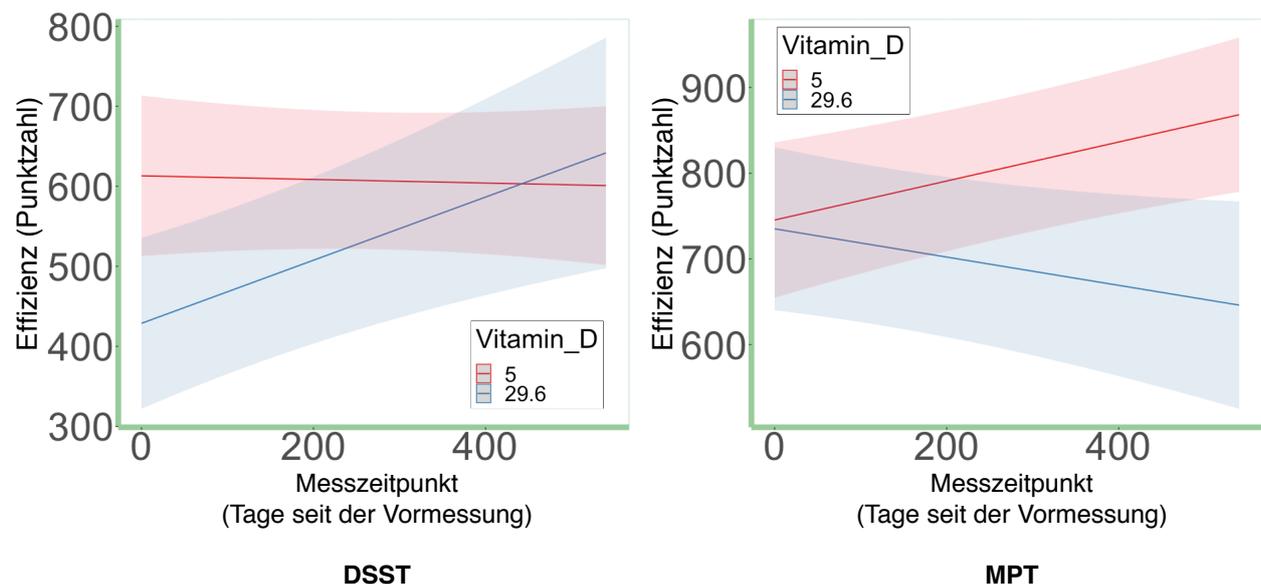
**Abbildung 18: Effizienz und Reaktionszeit beim Test DSST in Abhängigkeit von der Vitamin D-Konzentration bei den Teilnehmern der 35. Überwinterungskampagne**

Dargestellt ist die Effizienz (Punktzahl; links) bzw. die Reaktionszeit (in ms; rechts) beim Digit-Symbol Substitution Task (DSST) der Teilnehmer der 35. Überwinterungskampagne ( $n = 9$ ) im Verhältnis zur jeweiligen Vitamin D-Konzentration (=25-Hydroxyvitamin D; angegeben in ng/ml). Die einzelnen grünen Punkte geben die Rohdaten wieder. Die durchgezogene grüne Linie wurde mit „lm smoothing“ (linear model smoothing) erstellt und repräsentiert den mittleren Schätzwert des linearen Modells. Die graue Schattierung zeigt das dazugehörige Konfidenzintervall.

Die Interaktion zwischen der Vitamin D-Konzentration und der Zeit (Modell 2a; s. Abschnitt 2.3) erwies sich bei den Teilnehmern der 35. Überwinterungskampagne bei der Effizienz in den Tests DSST und MPT ( $p = 0,04$  bzw.  $p = 0,01$ ) sowie bei der Reaktionszeit in den Tests BART, DSST und MPT ( $p < 0,001$ ;  $p = 0,03$ ;  $p = 0,01$ ) als signifikant, zeigte jedoch widersprüchliche Ergebnisse. Die Interaktionen in den übrigen Tests und Parametern waren nicht signifikant. Grafisch dargestellt ist diese Interaktion hinsichtlich der Effizienz beim Test DSST sowie MPT (Abbildung 19). Beim Test DSST zeigten die Teilnehmer mit höheren Vitamin D-Konzentrationen einen Zuwachs der Effizienz über die Zeit, wohingegen die Teilnehmer mit niedrigen Vitamin D-

### 3 Ergebnisse

Konzentrationen wesentlich unverändert blieben (Abbildung 19). Gegenteilig hatten die Teilnehmer mit niedrigen Vitamin D-Konzentrationen beim Test MPT einen Zuwachs der Effizienz über die Zeit, wohingegen diejenigen mit höheren Konzentrationen sogar abfielen (Abbildung 19). Trotz des Hinzufügens der Interaktion blieb der Haupteffekt Vitamin D beim Test DSST weiterhin bestehen, der Haupteffekt Zeit verlor jedoch den signifikanten Zusammenhang. Durch das Hinzufügen der Interaktion entfiel beim Test MPT der signifikante Haupteffekt des Vitamin D und stattdessen zeigte der Haupteffekt Zeit einen signifikanten positiven Zusammenhang.



**Abbildung 19: Effizienz bei zwei Tests (links: DSST; rechts: MPT), Interaktion Zeit x Vitamin D**

Dargestellt ist die Effizienz (Punktzahl) beim Test Digit-Symbol Substitution Task (DSST; links) und Motor Praxis Task (MPT; rechts) der Teilnehmer der 35. Überwinterungskampagne ( $n = 9$ ) über die Zeit (=Messzeitpunkt, angegeben in Tage seit der Vormessung), aufgeteilt in hohe und niedrige Vitamin D-Konzentrationen (=25-Hydroxyvitamin D-Konzentration; angegeben in ng/ml). Die Linien illustrieren hierbei die prognostizierten Mittelwerte des linear gemischten Modells bei hoher und niedriger Vitamin D-Konzentration (Modell 2a; s. Abschnitt 2.3).

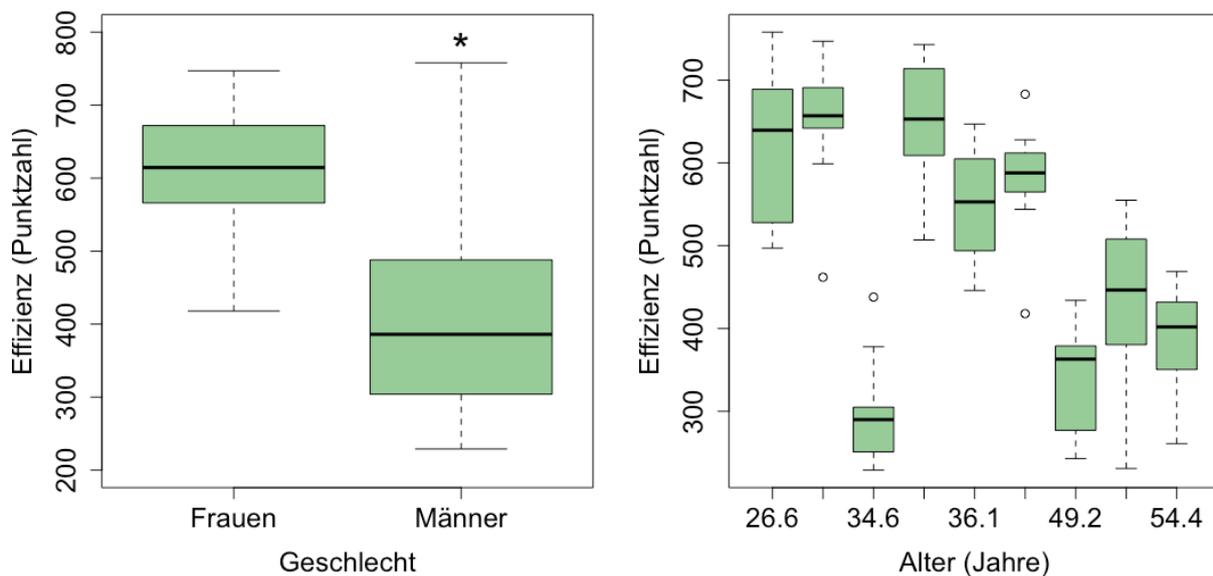
#### **3.3.2.3. Alters- und geschlechtsspezifische Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit**

Die statistische Analyse mittels des linear gemischten Modells (Modell 2; s. Abschnitt 2.3) zeigte bei den Teilnehmern der 35. Überwinterungskampagne durchgehend den Trend, dass die Effizienz mit steigendem Alter abnimmt (signifikant bei den Tests LOT, MPT, NBACK, VOLT;  $p < 0,001$  bis  $p = 0,03$ ; annähernd signifikant bei MRT;  $p = 0,06$ ; Tabelle 9 im Abschnitt 3.3.2.4) und die Reaktionszeit zunimmt (signifikant bei den Tests LOT, MPT, NBACK, VOLT;  $p < 0,001$  bis  $p = 0,03$ ; annähernd signifikant bei BART;  $p = 0,09$ ; Tabelle 10 im Abschnitt 3.3.2.4). Bei der Betrachtung des Alters fanden sich gegensätzliche signifikante Unterschiede in der Effizienz beim Test BART ( $p = 0,005$ ; Tabelle 9 im Abschnitt 3.3.2.4).

### 3 Ergebnisse

Zwischen den männlichen und weiblichen Teilnehmern der 35. Überwinterungskampagne bestand ein signifikanter Unterschied in der Effizienz bzw. annähernd signifikanter Unterschied in der Reaktionszeit beim Test DSST ( $p = 0,04$  bzw.  $p = 0,051$ ; Tabelle 8). Hierbei hatten die männlichen Teilnehmer eine grundsätzlich geringere Effizienz und eine höhere Reaktionszeit als die weiblichen Teilnehmer. Es fanden sich auch hier gegensätzliche signifikante Unterschiede zwischen den männlichen und weiblichen Teilnehmern bei der Reaktionszeit beim Test BART und LOT ( $p = 0,009$  bzw.  $p = 0,006$ ; Tabelle 10 im Abschnitt 3.3.2.4).

Es muss bedacht werden, dass Alter und Geschlecht in dieser Stichprobe konfundiert sind. Wie in Tabelle 3 zu sehen, sind die männlichen Teilnehmer (nicht signifikant) älter als die weiblichen Teilnehmer (42,9 bzw. 35,5 Jahre,  $p = 0,3$ ). Zusätzliche Analysen mit dem linear gemischten Modell unter Ausschluss jeweils einer Kovariablen Alter bzw. Geschlecht (Modelle 2b und 2c; s. Abschnitt 2.3) bestätigten die beschriebenen alters- und geschlechtsspezifischen Veränderungen. Zur grafischen Darstellung der Einflüsse von Geschlecht und Alter wird hier stellvertretend die Effizienz beim Test Digit-Symbol Substitution Task (DSST) gewählt (Abbildung 20).



**Abbildung 20: Effizienz beim Test DSST in Abhängigkeit vom Geschlecht und vom Alter bei den Teilnehmern der 35. Überwinterungskampagne**

Dargestellt ist die Effizienz (Punktzahl) als Box-Plot beim Test Digit-Symbol Substitution Task (DSST) in Abhängigkeit vom Geschlecht (links) und vom Alter (angegeben in Jahre; rechts) bei den Teilnehmern der 35. Überwinterungskampagne ( $n = 9$ ). Für eine verbesserte Visualisierung entsprechen die Box-Plots den Maßen der zentralen Tendenz der Rohdaten und können dementsprechend leicht von den geschätzten und adjustierten Mittelwerten des linear gemischten Modells in Tabelle 8 abweichen. Der Unterschied zwischen der Effizienz der weiblichen und der männlichen Teilnehmer wurde mit dem linear gemischten Modell (Modell 2; s. Abschnitt 2.3) berechnet und ist mit Asterisken gekennzeichnet ( $* p = 0,04$ ). Mit steigendem Alter zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Effizienz beim Test DSST.

Abbildung 20 zeigt, dass die männlichen Teilnehmer der 35. Überwinterungskampagne eine deutlich geringere Effizienz aufwiesen als die weiblichen Teilnehmer ( $p = 0,04$ ). Es stellt sich der

### 3 Ergebnisse

Trend einer verschlechterten Effizienz mit steigendem Alter dar. Dieser Trend erwies sich beim Test DSST als nicht signifikant ( $p = 0,13$ ).

#### 3.3.2.4. Übersicht der statistischen Auswertung der restlichen Tests der Cognition-Batterie

Tabelle 9 und Tabelle 10 zeigen die statistischen Auswertungen der Effizienz bzw. der Reaktionszeit der restlichen verwendeten kognitiven Tests der Cognition-Testbatterie mittels des linear gemischten Modells (Modell 2; s. Abschnitt 2.3). Um eine bessere Übersicht zu verschaffen, werden die Ergebnisse der statistischen Analyse eines Leistungsparameters in jeweils einer Tabelle zusammengefasst (Effizienz in Tabelle 9; Reaktionszeit in Tabelle 10).

**Tabelle 9: Statistische Auswertung der Veränderung der Effizienz der unterschiedlichen Tests der Cognition-Testbatterie bei den Teilnehmern der 35. Überwinterungskampagne**

<b>AM - Effizienz</b>			
	<b>Parameterschätzung</b>	<b>Standardfehler</b>	<b>P-Wert</b>
Konstante	745,26	127,21	<0,001
Zeit	0,29	0,07	<0,001
Vitamin D	1,43	2,55	0,58
Alter	-3,98	3,22	0,25
Geschlecht-Männlich	-64,77	61,25	0,32

Modellinformation: AIC: 1244,6; BIC: 1262,9; Log-Likelihood: -615,3.

<b>BART - Effizienz</b>			
	<b>Parameterschätzung</b>	<b>Standardfehler</b>	<b>P-Wert</b>
Konstante	412,26	111,59	0,003
Zeit	-0,04	0,12	0,72
Vitamin D	4,53	3,86	0,25
Alter	9,54	2,53	0,005
Geschlecht-Männlich	-43,72	48,21	0,39

Modellinformation: AIC: 1344,6; BIC: 1363,0; Log-Likelihood: -665,3.

<b>ERT - Effizienz</b>			
	<b>Parameterschätzung</b>	<b>Standardfehler</b>	<b>P-Wert</b>
Konstante	646,69	86,43	<0,001
Zeit	0,24	0,06	<0,001
Vitamin D	-3,39	2,07	0,11
Alter	-2,69	2,14	0,24
Geschlecht-Männlich	-2,12	40,80	0,96

Modellinformation: AIC: 1202,8; BIC: 1221,2; Log-Likelihood: -594,4.

<b>LOT - Effizienz</b>			
	<b>Parameterschätzung</b>	<b>Standardfehler</b>	<b>P-Wert</b>
Konstante	858,05	38,27	<0,001
Zeit	0,27	0,05	<0,001
Vitamin D	-2,80	1,43	0,059
Alter	-4,45	0,83	<0,001
Geschlecht-Männlich	19,59	15,84	0,25

Modellinformation: AIC: 1154,2; BIC: 1172,6; Log-Likelihood: -570,1.

<b>MPT - Effizienz</b>			
	<b>Parameterschätzung</b>	<b>Standardfehler</b>	<b>P-Wert</b>
Konstante	1096,45	111,21	<0,001
Zeit	0,06	0,040	0,12
Vitamin D	-3,27	1,46	0,03
Alter	-7,43	2,89	0,03
Geschlecht-Männlich	-25,01	54,86	0,66

Modellinformation: AIC: 1134,4; BIC: 1152,8; Log-Likelihood: -560,2.

### 3 Ergebnisse

<b>MRT - Effizienz</b>			
	<b>Parameterschätzung</b>	<b>Standardfehler</b>	<b>P-Wert</b>
Konstante	832,55	91,92	<0,001
Zeit	0,10	0,09	0,27
Vitamin D	-4,31	2,93	0,15
Alter	-4,62	2,15	0,06
Geschlecht-Männlich	-40,86	40,92	0,34
Modellinformation: AIC: 1281,6; BIC: 1300,0; Log-Likelihood: -633,8.			
<b>NBACK - Effizienz</b>			
	<b>Parameterschätzung</b>	<b>Standardfehler</b>	<b>P-Wert</b>
Konstante	950,67	12,49	<0,001
Zeit	0,29	0,09	0,003
Vitamin D	-4,22	3,26	0,20
Alter	-8,93	2,93	0,01
Geschlecht-Männlich	4,93	55,78	0,93
Modellinformation: AIC: 1297,5; BIC: 1315,9; Log-Likelihood: -641,7.			
<b>PVT - Effizienz</b>			
	<b>Parameterschätzung</b>	<b>Standardfehler</b>	<b>P-Wert</b>
Konstante	1014,97	89,56	<0,001
Zeit	0,05	0,04	0,26
Vitamin D	-2,74	1,62	0,095
Alter	-2,54	2,29	0,3
Geschlecht-Männlich	19,68	43,47	0,66
Modellinformation: AIC: 1152,7; BIC: 1171,1; Log-Likelihood: -569,3.			
<b>VOLT - Effizienz</b>			
	<b>Parameterschätzung</b>	<b>Standardfehler</b>	<b>P-Wert</b>
Konstante	935,83	103,25	<0,001
Zeit	0,20	0,05	<0,001
Vitamin D	-1,10	1,88	0,56
Alter	-7,36	2,64	0,02
Geschlecht-Männlich	-8,65	50,09	0,87
Modellinformation: AIC: 1183,0; BIC: 1201,3; Log-Likelihood: -584,5.			

Dargestellt ist die durch das linear gemischte Modell (Modell 2; s. Abschnitt 2.3) ermittelte statistische Auswertung der Veränderung der Effizienz (Punktzahl) der verschiedenen verwendeten Tests der Cognition-Testbatterie bei den Teilnehmern der 35. Überwinterungskampagne (n = 9). AM: Abstract Matching; BART: Balloon Analog Risk Test; ERT: Emotion Recognition Task; LOT: Line Orientation Test; MPT: Motor Praxis Task; MRT: Matrix Reasoning Test; NBACK: N-back Task (Fractal 2-Back); PVT: Psychomotor Vigilance Test; VOLT: Visual Object Learning Test. Eine Beschreibung der kognitiven Tests befindet sich im Abschnitt 2.2.3.2. Außerdem werden in der Modellinformation die Werte des AIC, BIC und Log-likelihood aufgeführt.

**Tabelle 10: Statistische Auswertung der Veränderung der Reaktionszeit der unterschiedlichen Tests der Cognition-Testbatterie bei den Teilnehmern der 35. Überwinterungskampagne**

<b>AM - Reaktionszeit</b>			
	<b>Parameterschätzung</b>	<b>Standardfehler</b>	<b>P-Wert</b>
Konstante	2077,50	499,78	0,001
Zeit	-2,38	0,48	<0,001
Vitamin D	-3,45	15,85	0,83
Alter	17,98	11,69	0,16
Geschlecht-Männlich	299,09	222,78	0,21
Modellinformation: AIC: 1626,0; BIC: 1644,4; Log-Likelihood: -806,0.			
<b>BART - Reaktionszeit</b>			
	<b>Parameterschätzung</b>	<b>Standardfehler</b>	<b>P-Wert</b>
Konstante	406,04	203,38	0,07
Zeit	-0,76	0,12	<0,001
Vitamin D	3,37	4,30	0,43
Alter	9,83	5,12	0,09
Geschlecht-Männlich	-326,54	97,41	0,009
Modellinformation: AIC: 1351,5; BIC: 1369,9; Log-Likelihood: -668,7.			

### 3 Ergebnisse

<b>ERT - Reaktionszeit</b>			
	<b>Parameterschätzung</b>	<b>Standardfehler</b>	<b>P-Wert</b>
Konstante	2104,01	505,35	0,002
Zeit	-2,80	0,34	<0,001
Vitamin D	35,27	12,24	0,005
Alter	16,61	12,52	0,22
Geschlecht-Männlich	35,39	238,19	0,89
Modellinformation: AIC: 1565,5; BIC: 1583,8; Log-Likelihood: -775,7.			
<b>LOT - Reaktionszeit</b>			
	<b>Parameterschätzung</b>	<b>Standardfehler</b>	<b>P-Wert</b>
Konstante	3661,51	608,94	<0,001
Zeit	-5,67	0,75	<0,001
Vitamin D	94,07	22,66	<0,001
Alter	80,89	13,31	<0,001
Geschlecht-Männlich	-1012,40	253,25	0,006
Modellinformation: AIC: 1715,8; BIC: 1734,2; Log-Likelihood: -850,9.			
<b>MPT - Reaktionszeit</b>			
	<b>Parameterschätzung</b>	<b>Standardfehler</b>	<b>P-Wert</b>
Konstante	542,71	173,87	0,01
Zeit	-0,10	0,060	0,11
Vitamin D	4,97	2,40	0,04
Alter	11,64	4,51	0,03
Geschlecht-Männlich	37,59	85,62	0,67
Modellinformation: AIC: 1234,9; BIC: 1253,3; Log-Likelihood: -610,4.			
<b>MRT - Reaktionszeit</b>			
	<b>Parameterschätzung</b>	<b>Standardfehler</b>	<b>P-Wert</b>
Konstante	9450,29	2399,50	0,003
Zeit	-8,17	1,59	<0,001
Vitamin D	90,76	56,68	0,11
Alter	4,62	59,65	0,94
Geschlecht-Männlich	96,31	1134,79	0,93
Modellinformation: AIC: 1877,9; BIC: 1896,3; Log-Likelihood: -932,0.			
<b>*NBACK - Reaktionszeit</b>			
	<b>Parameterschätzung</b>	<b>Standardfehler</b>	<b>P-Wert</b>
Konstante	516,70	32,90	<0,001
Zeit	-0,21	0,04	<0,001
Vitamin D	-1,17	1,28	0,36
Alter	3,58	0,70	<0,001
Geschlecht-Männlich	2,73	13,25	0,84
Modellinformation: AIC: 1138,8; BIC: 1157,2; Log-Likelihood: -562,4.			
<b>**PVT - Reaktionszeit</b>			
	<b>Parameterschätzung</b>	<b>Standardfehler</b>	<b>P-Wert</b>
Konstante	203,25	17,71	<0,001
Zeit	-0,01	0,01	0,49
Vitamin D	0,64	0,36	0,076
Alter	0,34	0,45	0,46
Geschlecht-Männlich	-4,05	8,52	0,65
Modellinformation: AIC: 835,6; BIC: 853,9; Log-Likelihood: -410,8.			
<b>VOLT - Reaktionszeit</b>			
	<b>Parameterschätzung</b>	<b>Standardfehler</b>	<b>P-Wert</b>
Konstante	1391,43	314,53	0,001
Zeit	-1,48	0,23	<0,001
Vitamin D	1,96	8,08	0,81
Alter	27,04	7,72	0,008
Geschlecht-Männlich	-22,97	146,94	0,88
Modellinformation: AIC: 1481,5; BIC: 1499,9; Log-Likelihood: -733,7.			

Dargestellt ist die durch das linear gemischte Modell (Modell 2; s. Abschnitt 2.3) ermittelte statistische Auswertung der Veränderung der Reaktionszeit (in ms) der verschiedenen verwendeten Tests der Cognition-Testbatterie bei den Teilnehmern der 35. Überwinterungskampagne (n = 9). AM: Abstract Matching; BART: Balloon Analog Risk Test; ERT: Emotion Recognition Task; LOT: Line Orientation Test; MPT: Motor Praxis Task; MRT: Matrix Reasoning Test; NBACK: N-back Task (Fractal 2-

### 3 Ergebnisse

Back); PVT: Psychomotor Vigilance Test; VOLT: Visual Object Learning Test. Eine Beschreibung der kognitiven Tests befindet sich im Abschnitt 2.2.3.2. Außerdem werden in der Modellinformation die Werte des AIC, BIC und Log-likelihood aufgeführt. \*Beim Test NBACK konnte das linear gemischte Modell zwar durchgeführt werden, es wurde jedoch die Warnung "isSingular" angezeigt. Eine nachgeschaltete Kontrolle mit linearer Regression ergab nahezu gleiche Parameterschätzungen, Standardfehler und P-Werte. \*\*Beim Test PVT kam es zum Ausschluss der Reaktionszeit eines Probanden bei der Vormessung, da diese mit einem Wert von 1109,0 ms etwa das fünf-fache des Mittelwertes aller Teilnehmer hat.

#### 3.3.2.5. Zusammenfassung Cognition-Testbatterie

Tabelle 11 zeigt eine Zusammenfassung der zuvor beschriebenen statistischen Auswertungen der Cognition-Testbatterie der 35. Überwinterungskampagne. Insgesamt verbesserte sich die kognitive Leistungsfähigkeit über die Zeit (signifikante Zunahme der Effizienz bei 6 von 10 Tests bzw. signifikante Abnahme der Reaktionszeit bei 8 von 10 Tests). Zudem zeigte sich insgesamt der Trend der Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit bei höherem Vitamin D (signifikante Abnahme der Effizienz bei 2 von 10 Tests bzw. signifikante Zunahme der Reaktionszeit bei 4 von 10 Tests). Männliche Teilnehmer erzielten insgesamt schlechtere Ergebnisse in den kognitiven Tests und es gab einen altersabhängigen Trend (s. Abschnitt 3.3.2.3 für weitere Erläuterungen).

Die Interaktion zwischen der Vitamin D-Konzentration und der Zeit erwies sich bei den kognitiven Tests der Cognition-Batterie überwiegend als nicht signifikant. Einige Tests zeigten signifikante Zusammenhänge, die allerdings widersprüchlich waren und deshalb mit Vorsicht zu betrachten sind.

**Tabelle 11: Zusammenfassung der Haupteffekte der Effizienz bzw. der Reaktionszeit der zehn verwendeten Tests der Cognition-Testbatterie bei den Teilnehmern der 35. Überwinterungskampagne**

Leistungsparameter		Signifikante Zunahme	Signifikante Abnahme	Kein signifikanter Unterschied
<b>Effizienz</b>	Veränderung über die <u>Zeit</u>	6	0	4
	Veränderung in Abhängigkeit von <u>Vitamin D</u>	0	2	8
	Veränderung in Abhängigkeit vom <u>Alter</u>	1	4	5
	Veränderung in Abhängigkeit <u>Geschlecht</u> (männlich)	0	1	9
<b>Reaktionszeit</b>	Veränderung über die <u>Zeit</u>	0	8	2
	Veränderung in Abhängigkeit von <u>Vitamin D</u>	4	0	6
	Veränderung in Abhängigkeit vom <u>Alter</u>	4	0	6
	Veränderung in Abhängigkeit <u>Geschlecht</u> (männlich)	0	2	8

Dargestellt ist eine Zusammenfassung der Haupteffekte der statistischen Auswertung durch ein linear gemischtes Modell (Modell 2; s. Abschnitt 2.3) hinsichtlich der Effizienz bzw. der Reaktionszeit der Cognition-Testbatterie bei den Teilnehmern der 35. Überwinterungskampagne (n = 9). Angezeigt wird die Anzahl der Tests, die in Abhängigkeit von den Haupteffekten Zeit, Vitamin D, Alter und Geschlecht eine signifikante Zunahme, signifikante Abnahme oder keinen signifikanten Unterschied aufwiesen.

### 3 Ergebnisse

Wie in Abschnitt 2.2.3.2 beschrieben wurden zusätzliche Analysen mit weiteren Parametern durchgeführt. Der Anteil richtiger Antworten (angegeben in Prozent; entsprechend dem Parameter PercCorr in der ANAM4<sup>TM</sup>-Testbatterie) sowie die Anzahl richtiger Antworten pro Minute (entsprechend dem Parameter Legacythru in der ANAM4<sup>TM</sup>-Testbatterie) zeigten insgesamt einen parallelen Trend, in dem die Parameter und damit die kognitive Leistungsfähigkeit über die Zeit zunahmen und mit höherer Vitamin D-Konzentration abnahmen. Der Parameter MeanRTCorr (mittlere Reaktionszeit der korrekten Antworten) war bei der Cognition-Testbatterie bei drei verwendeten kognitiven Tests verfügbar (ERT, LOT, MRT) und zeigte im Vergleich zur verwendeten Reaktionszeit (MeanRT) gleiche Tendenzen in der statistischen Auswertung. Bei dem Test NBACK gab es den Parameter MedianRTCorr (mediane Reaktionszeit der korrekten Antworten). Auch hier ergab sich ein paralleler Trend.

## 4. Diskussion

### 4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Die vorliegende Arbeit zeigte deutlich das Absinken der Vitamin D-Konzentration während der Langzeitüberwinterung in der Antarktis bei den Teilnehmern der 33. bis 35. Überwinterungskampagne (Abbildung 12). Statistisch zeigte sich ein signifikantes Abfallen der Vitamin D-Konzentration bereits von der Vormessung bis zur ersten Messung in der Antarktis. Die niedrigen Vitamin D-Konzentrationen blieben während des gesamten Aufenthaltes in der Antarktis bestehen und erholten sich bis zur Rückkehr nach Deutschland für die Nachmessung bei den Teilnehmern der 33. und 34. Überwinterungskampagne vollständig. Bei den Teilnehmern der 35. Überwinterungskampagne blieb ein signifikanter Unterschied im Vergleich zur Vormessung bestehen.

Bei der Betrachtung der kognitiven Leistungsfähigkeit zeigte die vorliegende Arbeit einheitliche Ergebnisse hinsichtlich des Verlaufs über die Zeit vor, während und nach der Überwinterung in der Antarktis. Es wurde deutlich, dass es bei den Langzeitüberwinterern in der Antarktis zu einer Verbesserung der Resultate in den kognitiven Tests kommt. Bei allen kognitiven Tests der ANAM4<sup>TM</sup>-Batterie verbesserte sich die Effizienz, indem die Teilnehmer mit jedem Messzeitpunkt eine höhere Anzahl richtiger Antworten in der verfügbaren Untersuchungszeit erreichten. Lediglich beim Leistungsparameter Dprime des Tests GNG zeigte sich kein signifikanter Unterschied über die Zeit. Auch die Reaktionszeit verbesserte sich bei allen Tests der ANAM4<sup>TM</sup>-Batterie, indem die Teilnehmer über die Zeit schnellere Reaktionszeiten aufwiesen. In ähnlichem Maße verbesserte sich bei sechs kognitiven Tests der Cognition-Batterie die Effizienz, indem die Teilnehmer über die Zeit mit jedem Messzeitpunkt eine höhere Punktzahl erreichten. Ebenso verringerte sich stetig die Reaktionszeit der Teilnehmer über die Zeit während der Überwinterung bei acht Tests der Cognition-Batterie. Die restlichen kognitiven Tests wiesen keinen signifikanten Zusammenhang auf. Es zeigte sich demnach kein entgegengesetzter signifikanter Zusammenhang bei den verwendeten kognitiven Tests der beiden Batterien.

Einheitliche Resultate stellten sich ebenfalls bei dem Zusammenhang zwischen der kognitiven Leistungsfähigkeit und der Vitamin D-Konzentration dar. Bei nahezu allen kognitiven Tests der ANAM4<sup>TM</sup>-Batterie verschlechterten sich die Teilnehmer der 33. und 34. Überwinterungskampagne bei höherer Vitamin D-Konzentration. Die Effizienz sank und die Reaktionszeit stieg in allen durchgeführten kognitiven Tests bei höherer Vitamin D-

## 4 Diskussion

Konzentration, inklusive beim Stroop-Test, der die exekutiven Funktionen untersucht. Es gab nur einen Test (GNG), bei dem der Leistungsparameter Dprime keinen signifikanten Unterschied in Abhängigkeit von Vitamin D zeigte. Bei der Cognition-Batterie erweist sich dieser Zusammenhang zwar nur in einer geringeren Anzahl von kognitiven Tests als signifikant, der Trend ist allerdings gleich und bestätigt somit die Ergebnisse der ANAM4<sup>TM</sup>-Batterie. Der für die exekutiven Funktionen wichtige Test AM der Cognition-Batterie zeigte keine signifikanten Zusammenhänge in Abhängigkeit von der Vitamin D-Konzentration. Die Interaktion zwischen der Zeit und der Vitamin D-Konzentration zeigte bei den Tests der ANAM4<sup>TM</sup>-Batterie keine signifikanten Zusammenhänge. Die wenigen widersprüchlichen signifikanten Interaktionen bei der Cognition-Batterie sollten aufgrund der insgesamt großen Anzahl an Tests und Parametern mit Vorsicht betrachtet werden. Sie zeigen keine eindeutigen Ergebnisse und sind vielmehr als Zufallsbefunde anzusehen.

Mit steigendem Alter verschlechterten sich die Ergebnisse in den kognitiven Tests und weibliche Teilnehmer erzielten grundsätzlich bessere Ergebnisse als männliche. Auch wenn sich in der Cognition-Batterie eine geringe Anzahl von Parametern bzw. kognitiven Tests mit entgegengesetzten Resultaten zeigte, so zeichnete sich dieser Trend insgesamt in sowohl der ANAM4<sup>TM</sup>- als auch der Cognition-Batterie bei den Teilnehmern der 33. und 34. bzw. 35. Überwinterungskampagne ab. Da die männlichen Teilnehmer in den Überwinterungskampagnen älter waren (signifikant nur bei der 33. und 34. Überwinterungskampagne) als die weiblichen (Konfundierung), erfolgte eine zusätzliche Analyse unter Ausschluss jeweils einer Kovariablen, die die Ergebnisse bestätigte.

Zusammenfassend weist die vorliegende Arbeit demnach auf eindeutige Ergebnisse hinsichtlich der Abnahme der Vitamin D-Konzentration während der Überwinterung in der Antarktis, sowie der Verbesserung der kognitiven Testergebnisse über die Zeit und die Verschlechterung der kognitiven Testergebnisse bei höherer Vitamin D-Konzentration hin. Zudem zeigt sich der Trend der Verschlechterung der kognitiven Testergebnisse mit steigendem Alter und des Geschlechterunterschiedes, indem die männlichen Teilnehmer schlechtere Ergebnisse erzielten. Die Interaktionen zwischen der Zeit und der Vitamin D-Konzentration stellen keinen eindeutigen Effekt dar. Allgemein zeigen die Analysen der ANAM4<sup>TM</sup>-Batterie hierbei konstante und eindeutige Zusammenhänge. Die Analysen der Cognition-Batterie weisen zwar weniger signifikante Zusammenhänge auf, bestätigen aber durch den gleichen Trend die Ergebnisse der ANAM4<sup>TM</sup>-Batterie.

## **4.2. Die Ergebnisse im Zusammenhang mit den bisherigen Studien**

Bisherige Studien zur Veränderung der Vitamin D-Konzentration während eines Langzeitaufenthaltes in der Antarktis konnten zeigen, dass die Vitamin D-Konzentration hierbei signifikant absinkt [3], was zur Aufstellung der ersten Alternativhypothese dieser Arbeit führte und sich bestätigen ließ – auch bei den Teilnehmern der 33. bis 35. Überwinterungskampagne verringerte sich die Vitamin D-Konzentration signifikant während des Langzeitaufenthaltes in der Antarktis.

Hypothese 2 gründet sich auf Studien, die zeigten, dass es bei einem Aufenthalt in der Antarktis und/oder im Weltraum zu strukturellen Veränderungen des Gehirns und zu einer Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit kommt [6,164–167]. Diese Hypothese konnte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Es kam stattdessen überwiegend zu einer signifikanten Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit während des Langzeitaufenthaltes der Teilnehmer der 33. bis 35. Überwinterungskampagne. Bereits zuvor hat eine Antarktis-Studie nicht wie erwartet eine Verminderung der kognitiven Leistungsfähigkeit bei dem acht-monatigen Aufenthalt von Überwinterern in der Antarktis gezeigt, sondern auch hier gab es einen nicht signifikanten Trend der Verbesserung der kognitiven Testergebnisse über die Zeit [193]. Auch bei einer weiteren Studie zeigten die Teilnehmer über einen neun-monatigen Aufenthalt in der Antarktis eine stetig zunehmende Verbesserung der Ergebnisse in den kognitiven Tests [194]. In beiden Studien wird von einem Lerneffekt als Grund für die Verbesserung während des Langzeitaufenthaltes in der Antarktis ausgegangen [193,194]. Ein großes Review aus insgesamt 87 Studien, die im Weltraum oder in einem Weltraum-Analogen durchgeführt wurden, konnte einen Zusammenhang zwischen dem Aufenthalt unter diesen Bedingungen und einer Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit ebenfalls nicht bestätigen [168]. Es ist demnach weiterhin unklar, welche Auswirkungen Aufenthalte in extremen Umwelten auf die kognitive Leistungsfähigkeit haben.

Die Annahme, dass es einen Zusammenhang zwischen der Vitamin D-Konzentration und der kognitiven Leistungsfähigkeit bei Langzeitaufhalten in der Antarktis gibt (Hypothese 3), basiert zum einen auf der Entdeckung von Vitamin D-Metaboliten und dem Vitamin D-Rezeptor im Gehirn sowie strukturellen, physiologischen und biochemischen Veränderungen des Gehirns in Abhängigkeit von Vitamin D und zum anderen auf die bisherigen Beobachtungsstudien, die zu einem großen Teil einen Zusammenhang zwischen der Vitamin D-Konzentration und der kognitiven Leistungsfähigkeit zeigen konnten, wobei die geringe Anzahl von Interventionsstudien

## 4 Diskussion

dies nicht eindeutig bestätigen konnten. Aufgrund der aktuellen Studienlage war weiter die Vermutung, dass niedrige Vitamin D-Konzentrationen zu einer Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit führen. Die Ergebnisse dieser Arbeit konnten ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Vitamin D-Konzentration und der kognitiven Leistungsfähigkeit finden. Bei den Teilnehmern der 33. bis 35. Überwinterungskampagne kam es allerdings in allen kognitiven Tests, die einen signifikanten Zusammenhang zeigen konnten, entgegen der Vermutung, zu einem negativen Zusammenhang zwischen der kognitiven Leistungsfähigkeit und der Vitamin D-Konzentration.

Interessanterweise gibt es einige wenige Studien, die ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zwischen hohen Vitamin D-Konzentrationen und einer Verschlechterung in der kognitiven Leistungsfähigkeit zeigten, wobei hierbei eine U-förmige Assoziation zwischen der Vitamin D-Konzentration im Serum und kognitiver Beeinträchtigung beschrieben wurde [195,196]. In der aktuellen Newcastle 85+ Studie aus Großbritannien wurde bei 775 Teilnehmern der Mini-Mental-Status-Test (MMST) zur Erfassung der globalen kognitiven Leistungsfähigkeit sowie ein Teil des sogenannten Cognitive Drug Research Tests zur Erfassung der Aufmerksamkeit durchgeführt und mit den Vitamin D-Konzentrationen verglichen [196]. Es zeigte sich, dass nicht nur die Gruppe mit den niedrigsten Vitamin D-Konzentrationen ein höheres Risiko eines Neuauftretens einer Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit hatte. Auch die Gruppe mit den höchsten Vitamin D-Konzentrationen hatte im Vergleich zu der mittleren Gruppe unter anderem langsamere Reaktionszeiten und eine niedrigere Aufmerksamkeitsleistung [196]. Das erhöhte Risiko bei dieser Gruppe ließ sich allerdings nur bei den Teilnehmern mit Vitamin D-Supplementierung zeigen. Diejenigen ohne Einnahme hatten kein erhöhtes Risiko. Ähnliche Ergebnisse wies die Studie von Maddock et al. auf [195]. Auch hier zeigte sich eine Assoziation zwischen sowohl niedrigen als auch hohen Vitamin D-Konzentrationen und einer Verschlechterung in kognitiven Tests, wobei die hohen Vitamin D-Konzentrationen durch die Einnahme von Vitamin D entstanden sind [195]. Demnach kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit auf den Vitamin D-Mangel vor der Einnahme von Vitamin D beruht.

In früheren Studien führte eine unterschiedliche Wahl von Testverfahren zu unterschiedlichen Ergebnissen. In einigen Studien wurde die globale kognitive Leistungsfähigkeit mit beispielsweise dem Test Mini Mental State Examination (MMSE) untersucht, in anderen wurden kognitive Tests für spezifische Hirnregionen verwendet. In einem Review von Annweiler et al. zeigten einige Studien einen signifikanten positiven Zusammenhang zwischen der Vitamin D-Konzentration und

## 4 Diskussion

der globalen Leistungsfähigkeit, wohingegen andere Studien keine Abhängigkeit zwischen der Vitamin D-Konzentration und der spezifischen kognitiven Leistungsfähigkeit aufweisen konnten [197]. Auf der anderen Seite hat J. van der Schaft in seinem Review sowohl bei der globalen als auch bei der spezifischen kognitiven Leistungsfähigkeit eine signifikante positive Assoziation zu der Vitamin D-Konzentration gefunden [134]. Hypothese 4 stützt sich auf die Erkenntnisse, dass sich vor allem die Regionen des Gehirns aufgrund von niedriger Vitamin D-Konzentration strukturell verändern, die wichtig für die exekutiven Funktionen sind [128], und auf Beobachtungs- und Interventionsstudien, die einen Zusammenhang zwischen der Vitamin D-Konzentration und Fähigkeiten der exekutiven Funktionen zeigen konnten [103,137,156,162]. Ferner kennzeichnet sich die AD insbesondere durch eine Beeinträchtigung der exekutiven Funktionen (s. Abschnitt 1.3.1). Die exekutiven Funktionen wurden von jeweils einem Test pro Testbatterie erfasst: der Stroop-Test (ANAM4<sup>TM</sup>-Batterie) und der Test AM (Cognition-Batterie). Beim Stroop-Test konnte bei den Teilnehmern der 33. und 34. Überwinterungskampagne ein Zusammenhang zu der Vitamin D-Konzentration festgestellt werden, wobei sich die exekutiven Funktionen bei niedriger Vitamin D-Konzentration verbesserten. Der AM-Test zeigte keinen signifikanten Zusammenhang.

### 4.3. Vorteile und Einschränkungen der Studie

#### 4.3.1. Studiendesign

Das Studiendesign mit dem Langzeitaufenthalt in der Antarktis bietet einzigartige Bedingungen, die es ermöglichen, einen extremen Vitamin D-Mangel bei den Teilnehmern hervorzurufen, welcher in der Ausprägung unter anderen Umständen nur schwer zu erreichen ist. Dieser Mangel an Vitamin D bleibt außerdem über einen langen Zeitraum bestehen, wodurch auch dessen längerfristige Auswirkungen untersucht werden konnten. Zudem liefern die monatlichen Messungen ein optimales Monitoring, um den genauen Verlauf der kognitiven Leistungsfähigkeit und dessen Beeinflussung durch die Vitamin D-Konzentration zu erfassen.

Zum Thema eines möglichen Einflusses von Vitamin D auf die kognitive Leistungsfähigkeit existieren nur wenige Interventionsstudien überhaupt, die zudem größtenteils über relativ kurze Zeiträume von bis zu einem Jahr durchgeführt wurden, wobei der größte Teil der Studien nur über maximal einige Monate lief [22]. Die Studie umfasste pro Überwinterungskampagne inklusive Vor- und Nachmessung insgesamt 17 Monate (Vormessung im Oktober vor der Überwinterung –

## 4 Diskussion

Überwinterungsphase 14 Monate – Nachmessung im März nach der Überwinterung). Damit ist auch die Dauer der Datenerhebung hier im Vergleich zu bisherigen Interventionsstudien einmalig. Bereits bei der Planung der Studie wurde versucht, eine Familiarisierung mit dem Testverfahren zu erzielen und einem möglichen Lerneffekt vorzubeugen, indem alle Teilnehmer der 33. und 34. Überwinterungskampagne die kognitiven Tests der ANAM4™-Batterie drei Mal im Monat Januar durchführten, da bisherige Studien darauf hindeuteten, dass es vor allem zwischen der ersten und zweiten Testdurchführung zu einem Lerneffekt kommt [169,170]. Gleichzeitig wurde der individuelle Ausgangswert der Vormessung für die Analyse beibehalten, da schon frühere Studien zeigten, dass die Testergebnisse nicht mit den Referenzwerten der Normalpopulation, sondern mit den vorherigen Ergebnissen derselben Person verglichen werden sollen, da es sonst zu falschen Schlussfolgerungen kommen kann [186].

Die Anzahl der Studienteilnehmer war in der vorliegenden Arbeit mit jeweils acht bis neun Probanden pro Überwinterungskampagne sicherlich gering. Durch den langen Verlauf und der hohen Anzahl an monatlichen Messungen wurde jedoch eine höhere statistische Power geschaffen. Dennoch können kleine Stichprobe grundsätzlich zu Schwierigkeiten führen, kleine Unterschiede zu entdecken. Vor allem die weniger ausgeprägte Kontinuität der Ergebnisse bei der Cognition-Batterie im Vergleich zu der ANAM4™-Batterie lässt sich vermutlich mit der geringeren Anzahl an Studienteilnehmern erklären, die die kognitiven Tests der Cognition-Batterie durchführten.

### 4.3.2. Wahl der kognitiven Testbatterie

Zur Beurteilung kognitiver Veränderungen stehen zahlreiche lange erprobte neuropsychologische Tests zur Verfügung. Für die vorliegende Arbeit war es von Bedeutung, Tests auszuwählen, die eigenständig auf einem Computer durchgeführt werden können, bereits frühzeitig Veränderungen aufzeigen, sowie für eine monatliche Wiederholung in Frage kommen. Die ANAM4™- [174–177] und die Cognition-Testbatterie [12,178,179] erfüllen diese Kriterien und wurden deshalb ausgewählt. Des Weiteren wurde ANAM4™ bereits in verschiedenen Situationen angewendet, unter anderem bei extremen Umweltbedingungen [198,199].

Die ANAM4™-Batterie wird als effiziente Screening-Methode angesehen, um kognitiv beeinträchtigte Individuen zu identifizieren, sowie als probates Mittel, um den Verlauf über einen längeren Zeitraum zu dokumentieren [177,187]. Sie ist sensitiv und spezifisch in der Erkennung von neurokognitiven Defiziten [177] und bietet eine gute Zuverlässigkeit bei wiederholtem Durchlaufen des Tests [200]. Die Tests der ANAM4™- und der Cognition-Batterie zeigten

## 4 Diskussion

gegenüber traditionellen Tests eine vergleichbare Wiederholpräzision (test-retest-reliability) [201,202]. Insbesondere der Test CDS der ANAM4<sup>TM</sup>-Batterie zeigte aufgrund der hohen kognitiven Anforderungen eine hohe Zuverlässigkeit bei einem Korrelationskoeffizienten von 0,74 [201]. Allerdings sei erwähnt, dass das durchschnittliche Intervall zwischen Test und Testwiederholung hierbei bei 396 Tagen lag.

Beim Vergleich zwischen Tests der ANAM4<sup>TM</sup>-Batterie und vergleichbaren traditionellen Tests wurde in früheren Studien eine signifikante Beziehung gefunden, wenn die jeweiligen Tests den gleichen Bereich des Gehirns beanspruchten [187,203]. Zusätzlich bieten computerbasierte Testverfahren zur Erfassung der kognitiven Leistungsfähigkeit viele Vorteile im Vergleich zu traditionellen Testverfahren: Sie erfassen die Reaktionszeit durch die Digitalisierung deutlich genauer, sind zeit- und kosteneffizienter, sind bis auf den Computer ohne weiteres Equipment durchführbar und bieten eine Breite an unterschiedlichen Leistungsparametern, wie Geschwindigkeit, Genauigkeit und Effizienz [175,177,187,200,203]. Ferner eignen sie sich insbesondere für Testwiederholungen, da sie multiple Formen innerhalb der Tests verwenden [178,203]. All dies motiviert das Verwenden dieser computerbasierten Testbatterien.

Dass sich in dieser Arbeit nicht die vermutete Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit bei niedriger Vitamin D-Konzentration zeigte, könnte dennoch daran liegen, dass die verwendeten kognitiven Testbatterien (ANAM4<sup>TM</sup> und Cognition) nicht genügend sensitiv sind, um die Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit durch die verminderte Vitamin D-Konzentration bei Überwinterern in der Antarktis festzustellen. Aufgrund der deutlich zunehmenden Verbesserung in den kognitiven Tests über die Zeit der Überwinterung, muss allerdings ein Lerneffekt vermutet werden. Dieser kann bei neuropsychologischen Testverfahren bei wiederholter Durchführung auftreten, auch wenn computerbasierte kognitive Testbatterien durch die Variation der Testinhalte einen kleineren Lerneffekt im Vergleich zu traditionellen schriftlichen kognitiven Tests zeigen [169]. Denn auch bei anderen computerbasierten Testbatterien kam es in früheren Studien zu Lerneffekten über die Zeit [193,194]. Bereits bei der zweiten Durchführung der kognitiven Tests kann es bei relativ geringem Abstand zwischen den Tests zu einer Verbesserung der Ergebnisse kommen [170], wie es auch bei den Langzeitüberwinterern der vorliegenden Studie der Fall war. Diese Verbesserung beruht dann allerdings nicht auf eine Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit an sich, sondern vielmehr auf eine Optimierung der Lösungsstrategien [193,194]. Bei der ANAM4<sup>TM</sup>-Batterie konnte in einer früheren Studie in einem (CDS) der zehn kognitiven Tests, die in der vorliegenden

## 4 Diskussion

Arbeit verwendet wurden, eine signifikante Verbesserung über die Zeit gezeigt werden [174]. Die anderen Tests zeigten zwar auch einen Trend der Verbesserung über die Zeit, dieser war jedoch nicht signifikant, wodurch also nicht von Lerneffekten ausgegangen wurde. Zwei weitere frühere Studien wiesen kleinere Lerneffekte bei der ANAM4™-Batterie auf [204,205]. Wichtig ist hierbei, dass es bei diesen beiden Studien nur eine einzige Testwiederholung nach sieben bzw. 30 Tagen gab und somit keine Aussage über die Lerneffekte bei zusätzlichen Testwiederholungen getroffen werden konnte [204,205]. Außerdem ist hervorzuheben, dass vor allem jüngere gesunde Personen ohne kognitive Beeinträchtigung bei der Betrachtung einer anderen kognitiven Testbatterie einen größeren Lerneffekt hatten [206]. In Anbetracht dessen, dass die Teilnehmer der vorliegenden Arbeit ähnliche Eigenschaften aufwiesen, kann also auch hier ein größerer Lerneffekt vermutet werden.

Zwei kürzlich erschienene Studien zeigten auch bei den kognitiven Tests der Cognition-Batterie Lerneffekte [202,207]. In der einen Studie, in der die Probanden 15 Testwiederholungen durchführten, wiesen neun bzw. sechs von zehn Tests einen signifikanten Lerneffekt in der Geschwindigkeit bzw. der Genauigkeit [207]. Beim Großteil der Tests wurde der Lerneffekt nicht durch die Länge des Intervalls zwischen Test und Testwiederholungen beeinflusst. Hierbei ist zu erwähnen, dass das durchschnittliche Intervall bei der Gruppe mit dem längsten Zeitraum zwischen den Tests jedoch nur zwölf Tage betrug [207].

Wie groß ein Lerneffekt sein kann, ist weiterhin von der Art des kognitiven Tests abhängig. Bei der Cognition-Batterie konnte beispielsweise gezeigt werden, dass es vor allem bei Tests, die das Gedächtnis beanspruchen, zu Lerneffekten kommt [178]. Hierbei kam es bei dem Test VOLT sowohl bei der Effizienz als auch der Reaktionszeit auch nach zehn Testwiederholungen noch zu einer signifikanten Verbesserung über die Zeit [178]. In der vorliegenden Arbeit wiesen nicht nur diejenigen kognitiven Tests, die das Gedächtnis beanspruchen, eine Verbesserung über die Zeit, sondern beispielsweise auch die Tests AM und LOT, welche die exekutiven Funktionen und das räumliche Vorstellungsvermögen überprüfen.

Abschließend untersuchen sowohl die ANAM4™- als auch die Cognition-Batterie mit ihren jeweils zehn kognitiven Tests ein sehr breites Spektrum an kognitiven Fähigkeiten des Gehirns. Es lassen sich deshalb Aussagen über sowohl die globale kognitive Leistungsfähigkeit bei der Betrachtung aller Tests als auch die spezifischen Fähigkeiten bei der Betrachtung einzelner Tests machen [187]. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass die kognitiven Tests der

## 4 Diskussion

vorliegenden Arbeit bestimmte Gehirnareale, die von einem Vitamin D-Mangel beeinflusst werden, nicht erfassen.

Zusammenfassend wurden in der vorliegenden Arbeit zwei verschiedene validierte computerbasierte Testbatterien mit jeweils zehn unterschiedlichen Tests zur Messung der kognitiven Leistungsfähigkeit verwendet. Dennoch zeigte sich eindeutig eine (größtenteils signifikante) Verbesserung über die Zeit, weshalb nicht von einem Zufall ausgegangen werden kann. Vielmehr müssen die Ergebnisse der Arbeit mit Vorsicht betrachtet werden, da ein Lerneffekt als Ursache vermutet werden muss. Durch diesen möglichen Lerneffekt ist eine Schlussfolgerung der Einwirkungen von der verminderten Vitamin D-Konzentration auf die kognitive Leistungsfähigkeit während eines Langzeitaufenthalts in der Antarktis nur eingeschränkt möglich. Es muss zudem zwischen den Ergebnissen in den kognitiven Tests und der kognitiven Leistungsfähigkeit unterschieden werden. Es ist also nicht davon auszugehen, dass die Verbesserung in den Testresultaten auf eine Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit zurückzuführen ist. Sie muss vielmehr als Auswirkung des Lerneffektes beurteilt werden.

### 4.3.3. Wahl des Leistungsparameters

Für die vorliegende Arbeit wurden die Reaktionszeit (MeanRT - mittlere Reaktionszeit) sowie die Effizienz (Throughput - Anzahl richtiger Antworten pro verfügbare Zeiteinheit; Score - erreichte Punktzahl, die vom Cognition-Programm ermittelt wurde) als abhängige Variable zur Untersuchung der Veränderung der kognitiven Leistungsfähigkeit gewählt, da sie standardisierte, validierte und allgemein anerkannte Maße für die kognitive Leistungsfähigkeit sind [174,178–183,187]. In einem Test (GNG) der ANAM4™-Batterie wurde anstelle von Throughput der vergleichbare Leistungsparameter Dprime (Sensitivitätsindex) gewählt [184]. Zusätzlich erfolgte eine Überprüfung mit sowohl dem Leistungsparameter MeanRTCorr (mittlere Reaktionszeit der korrekten Antworten) [174] als auch den beiden Parametern PercCorr (Percent of items with a correct response – Anteil richtiger Antworten) und Legacythru (Anzahl richtiger Antworten pro Minute) [174].

Damit bieten die Analysen der vorliegenden Arbeit ein breites Spektrum an unterschiedlichen Leistungsparametern und zeigen dennoch einen eindeutigen Trend. Auch wenn nicht alle Parameter in allen kognitiven Tests einen signifikanten Unterschied zeigten. Keiner der untersuchten Leistungsparameter wies in den verwendeten kognitiven Tests einen entgegengesetzten signifikanten Unterschied auf. Es kann dennoch nicht ausgeschlossen werden, dass nicht untersuchte Leistungsparameter zu anderen Ergebnissen geführt hätten. Denkbar wäre,

dass sich die verschiedenen Voraussetzungen der getesteten Personen unterschiedlich stark in den einzelnen Leistungsparametern ausprägen. Beispielsweise konnte gezeigt werden, dass der Parameter PercCorr vor allem bei jüngeren gesunden Probanden wenig aussagekräftig ist, da diese ohnehin nahezu 100% Genauigkeit erzielen [174]. In der vorliegenden Arbeit fand mit diesem Parameter nur eine Überprüfung statt. Der Parameter MeanRTCorr wird oft als zuverlässiger Leistungsparameter angesehen [174] und ist möglicherweise ein besseres Maß für die kognitive Leistungsfähigkeit. Da dieser bei weniger als die Hälfte der kognitiven Tests der Cognition-Batterie verfügbar war, wurde für die vorliegende Arbeit der Parameter MeanRT als Reaktionszeit verwendet. Auch wenn die Nachkontrolle mit MeanRTCorr den gleichen Trend zeigte, kann doch nicht ausgeschlossen werden, dass dieser Parameter bei den anderen kognitiven Tests zu einem unterschiedlichen Ergebnis geführt hätte.

### 4.3.4. Statistische Analysen

Linear gemischte Modelle eigneten sich für die statistischen Analysen der vorliegenden Arbeit besonders, da sie gegenüber anderen statistischen Modellen den Vorteil der Verwendbarkeit für wiederholte Messungen innerhalb von Individuen haben [189]. Sie berücksichtigen durch die zufälligen Effekte die individuellen Unterschiede der Studienteilnehmer (Random Intercept). Zusätzlich wurden so zum großen Teil die unbekannt Faktoren einbezogen, die spezifisch für jedes Individuum sind und nicht über die Zeit variieren. Ferner konnte die Vitamin D-Konzentration, die nicht nur bei der Vormessung, sondern auch zu jedem Messzeitpunkt erfasst wurde, bessere Berücksichtigung in diesem Modell finden. Des Weiteren bot die Definition von Zeit als kontinuierliche Kovariate (definiert als Tage nach der Vormessung) einen noch genaueren Verlauf der Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit jedes einzelnen Studienteilnehmers. Durch die Inklusion der Zeit als Variable werden ebenso diejenigen unbekannt Faktoren erfasst, die linear mit der Zeit variieren. Die Vorteile eines linear gemischten Modells wurden so zusätzlich genutzt.

Das Verwenden der Zeit (= Messzeitpunkt) als Random Slope im linear gemischten Modell hätte im Hinblick auf das Studiendesign möglicherweise weitere Vorteile für die statistische Analyse mit sich gebracht. Zusätzlich zu den mittleren Unterschieden in den Ergebnissen der kognitiven Tests der Überwinterungsteilnehmer (Random Intercept) hätten so außerdem die unterschiedlichen Anstiege der einzelnen Teilnehmer über die Zeit berücksichtigt werden können [189]. Diese statistische Berechnung war mit der geringen Anzahl von Daten – insbesondere bei der 35. Überwinterungskampagne – allerdings nicht möglich.

### 4.3.5. Kovariablen

Sowohl die Vitamin D-Konzentration als auch die kognitive Leistungsfähigkeit können von vielen verschiedenen Faktoren abhängig sein [134]. Die Anzahl an den eingeschlossenen Kovariablen in den bisherigen Studien variiert sehr. Einige Studien inkludierten keinen Faktor, andere kontrollierten für alle potenziellen Kovariablen wie Alter, Geschlecht, BMI, Bildungsniveau, physische Aktivität und allgemeiner Gesundheitszustand [134]. Da frühere Studien hauptsächlich für das Geschlecht und das Alter kontrollierten [134], wurde auch in der vorliegenden Studie hierfür kontrolliert.

Einige Studien zeigten einen Zusammenhang zwischen dem BMI und Vitamin D bzw. zwischen BMI und der kognitiven Leistungsfähigkeit [208–211], wobei ein Review die Assoziation zur kognitiven Leistungsfähigkeit aufgrund von Einschränkungen in der Methodik der untersuchten Studien nicht als zuverlässig und unabhängig von anderen Faktoren ansehen konnte [212]. Die Tatsache, dass Vitamin D in Adipozyten eingelagert wird (s. Abschnitt 1.2.2), lässt vermuten, dass es eine positive Korrelation zwischen dem BMI und der Vitamin D-Konzentration gibt. Bisherige Studien zeigten jedoch eine inverse Korrelation. Demnach sank die Vitamin D-Konzentration mit steigendem BMI [213–215], unabhängig davon, ob das Vitamin D durch den Körper selbst synthetisiert oder oral zugeführt wurde. Beispielsweise war der Anstieg der Serumkonzentration von 25(OH)D nach ganzkörperlicher Bestrahlung mit UV-Licht bei einer Gruppe mit einem BMI von 30 kg/m<sup>2</sup> um 57% niedriger als bei einer altersgleichen Gruppe mit einem BMI von 25 kg/m<sup>2</sup> [215]. Dies liegt vermutlich an der verminderten Bioverfügbarkeit des Vitamin D durch die Einlagerung in den Adipozyten [216]. Trotzdem wurde BMI in einem Review bei über der Hälfte der Beobachtungsstudien, die den Zusammenhang zwischen Vitamin D und kognitiver Leistungsfähigkeit untersuchten, nicht als Kovariable definiert [134]. In der vorliegenden Arbeit wurde in dem Hauptmodell (Modell 2) nicht für BMI kontrolliert. Es wurde aber zur Kontrolle ein linear gemischtes Modell unter Inklusion von BMI erstellt, welches unter Rücksichtnahme des parsimonious model (Prinzip der Parsimonie) vom Hauptmodell exkludiert wurde (s. Abschnitt 2.3).

Ein geringeres Bildungsniveau führt zu schwächeren Ergebnissen in kognitiven Tests und soll sogar mit niedrigen Vitamin D-Konzentrationen assoziiert sein [217]. Zwar wurde der Grad der Ausbildung bzw. die Anzahl von Ausbildungsjahren in der 33. und 34. Überwinterungskampagne mithilfe der ANAM4<sup>TM</sup>-Batterie erfragt, die Angabe war jedoch freiwillig und wurde nur von Wenigen ausgefüllt, weshalb diese mögliche Kovariable nicht Teil der statistischen Analyse sein

#### 4 Diskussion

konnte. Dadurch, dass die Veränderung der kognitiven Leistungsfähigkeit und der Vitamin D-Konzentration mit den Ausgangswerten der Vormessung und nicht zwischen den Individuen verglichen wurde, ist jedoch nicht davon auszugehen, dass die Beziehung zwischen der kognitiven Leistungsfähigkeit und der Vitamin D-Konzentration durch die Inklusion dieses Faktors beeinflusst wäre. Frühere Studien haben außerdem gezeigt, dass die ANAM4<sup>TM</sup>-Batterie im Vergleich zu traditionellen Tests weniger abhängig vom Bildungsniveau ist [187].

Wie in den Abschnitten 1.2.3 und 1.2.4 beschrieben gibt es zahlreiche Erkrankungen, die eine Rolle bei der Vitamin D-Synthese und -Verwertung spielen können. Bei den Studienteilnehmern der Überwinterung ist durch die grundlegende medizinische Untersuchung sowie das psychologische Screening im Rahmen des Einstellungsverfahrens durch das Alfred-Wegener-Institut davon auszugehen, dass es sich um gesunde Personen im mittleren Alter ohne Vorerkrankungen handelt. Zudem wurden die Probanden der 33. und 34. Überwinterungskampagne mithilfe der ANAM4<sup>TM</sup>-Batterie nach Vorerkrankungen gefragt. Kein Teilnehmer führte hierbei eine Diagnose auf. Denkbar wäre dennoch, dass die Überwinterungsteilnehmer durch die soziale Isolation während des Langzeitaufenthaltes depressive Symptome entwickeln [218,219]. In einer früheren Studie konnte jedoch kein Unterschied in den Testergebnissen der ANAM4<sup>TM</sup>-Batterie festgestellt werden, auch wenn durch die Probanden subjektiv Depressivität oder Schläfrigkeit angegeben wurden [187]. Es ist deshalb davon auszugehen, dass ANAM4<sup>TM</sup> nicht von Faktoren wie Depression oder Müdigkeit beeinflusst wird [187].

In der 33. und 34. Überwinterungskampagne waren die Studienteilnehmer dazu aufgefordert, eventuell einzunehmende Medikamente in der ANAM4<sup>TM</sup>-Batterie anzugeben. Keiner der Probanden gab hierbei eine Einnahme von Vitamin D an, jedoch war es uns nicht möglich, eine Einnahme von Vitamin D nachzuprüfen. Es wurden keine Daten zur Medikamenteneinnahme in der 35. Kampagne erhoben. Kein Teilnehmer der drei Überwinterungskampagnen wies vergleichsweise hohe Vitamin D-Konzentrationen im Serum auf, wodurch nicht von einer Einnahme von Vitamin D als Nahrungsergänzungsmittel auszugehen ist. Des Weiteren würde eine durch Supplementierung erhöhte Vitamin D-Konzentration mithilfe des linear gemischten Modells in Bezug zu der kognitiven Leistungsfähigkeit gestellt werden können. Es ist deshalb nicht von einer Veränderung der Resultate der vorliegenden Arbeit auszugehen. In gleicher Weise würde auch eine Veränderung von Essgewohnheiten mit vermehrter oder verminderter Einnahme

## 4 Diskussion

von Vitamin D über die Nahrung mithilfe der Serumkonzentrationen detektiert und in Bezug zur kognitiven Leistungsfähigkeit gesetzt werden können.

Weiterhin gibt es andere denkbare Faktoren, die Einwirkungen auf die kognitive Leistungsfähigkeit haben können, welche sich allerdings nur schwer messen lassen. Durch die Leere und unendliche Weite in der Antarktis erfährt das Gehirn weniger Sinneseindrücke, was auf der einen Seite zu einem gewissen „Ausruhen“ des Gehirns und somit zu einer eventuell verbesserten Leistungsfähigkeit führen könnte. Auf der anderen Seite kann die reduzierte Stimulation und das dadurch fehlende Training des Gehirns zu einer verminderten kognitiven Leistungsfähigkeit führen. Tierstudien haben gezeigt, dass Monotonie in der Umwelt und soziale Isolation schädliche Effekte auf das Gehirn während des Übergangs vom Jugend- in das Erwachsenenalter hat, insbesondere beim Aufbau neuer Neurone im Gyrus dentatus im Hippocampus [220–222]. Ob es bei sozialer Isolation und Monotonie in der Umwelt auch zu Veränderungen im menschlichen Gehirn kommt und in welchen Lebensjahren dies am wichtigsten ist, ist bisher allerdings nicht geklärt. Es ist ebenfalls unklar, ob diese Aspekte der sozialen Isolation oder andere wie die Beengtheit oder das Leben in der extremen Umwelt der Antarktis auch andere Teile des Gehirns negativ oder positiv beeinflussen.

Andere denkbare Faktoren wie ein verbesserter oder verschlechterter Lebensstil wurden nicht berücksichtigt. Körperliche Aktivität, der erhöhte oder verminderte Gebrauch von Alkohol bei den Langzeitüberwinterern in der Antarktis können ebenfalls Einflüsse auf Vitamin D und die kognitive Leistungsfähigkeit haben [223,224]. Die Studienteilnehmer wurden gebeten, starkes körperliches Training und den Konsum von Alkohol und Kaffee vor den monatlichen Testungen zu vermeiden. Es konnte jedoch nicht für den langfristigen Einfluss dieser Faktoren während des Aufenthaltes in der Antarktis kontrolliert werden. Die genauen täglichen Abläufe der Teilnehmer der Überwinterungskampagnen, z.B. das Ausmaß der täglichen körperlichen Aktivität, waren nicht bekannt.

In einem Review mit insgesamt 25 Beobachtungsstudien gab es neun Beobachtungsstudien (36%), die für Alter, Geschlecht, BMI und Bildungsniveau kontrollierten, und sechs, die für keine Faktoren kontrollierten [134]. Zwar zeigten sieben der neun Studien (die für die benannten Faktoren kontrollierten) einen signifikanten Zusammenhang zwischen Vitamin D und der kognitiven Leistungsfähigkeit. Allerdings wiesen auch vier der sechs Studien ohne die Kontrolle der Faktoren signifikante Zusammenhänge auf [134]. Die Bedeutsamkeit und Wahl der Kovariablen sind demnach in dieser Thematik weiterhin unklar.

### 4.4. Ausblick und Bedeutung für die Forschung

Trotz der Optimierung in der Studienplanung zur Vorbeugung von Lerneffekten, sind die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit vermutlich von Lerneffekten in den kognitiven Testungen geprägt. Die Einflüsse von Vitamin D auf die Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit können somit überdeckt worden sein. Auch wenn es bei computerbasierten Testbatterien im Vergleich zu traditionellen Tests weniger zu Verbesserungen bei Testwiederholungen kommt, können sie nicht vollkommen verhindert werden [169]. Um Lerneffekte so gering wie möglich zu halten sind verschiedene Anpassungen denkbar. Die Intervalle zwischen den Testwiederholungen könnten verlängert werden. Es konnte gezeigt werden, dass der Lerneffekt bei der ANAM4<sup>TM</sup>-Testbatterie deutlich niedriger ist, je größer der Abstand zwischen den Testungen ist [174]. Hierbei wurde ein 14-tägiges mit einem 84-tägigen Intervall verglichen. Des Weiteren könnte dem zu untersuchenden Zeitraum eine Phase von mehreren Testwiederholungen vorausgehen, da Lerneffekte überwiegend zwischen der ersten und der zweiten Testung auftreten [170]. So kann der Lerneffekt während der untersuchenden Phase (z.B. dem Aufenthalt in der Antarktis) verringert werden. Jedoch kann in diesem Fall nicht der individuelle Ausgangswert einbezogen werden. Die beste Möglichkeit besteht vermutlich darin, eine Kontrollgruppe in die Studie zu inkludieren, die in gleicher Weise – also monatlich – die gleichen kognitiven Tests durchführt und zu dieser Zeit nicht in der Antarktis lebt. Mit dieser Kontrollgruppe könnte das Ausmaß eines Lerneffekts besser eingeschätzt werden. Die Verbesserung der Testergebnisse könnte so zwischen den Gruppen verglichen und in Bezug zu der Vitamin D-Konzentration gesetzt werden. Interessant wäre hierbei, ob die Langzeitüberwinterer in der Antarktis durch die verminderte Vitamin D-Konzentration eine im Vergleich zur Kontrollgruppe geringere Verbesserung der Testergebnissen hätten.

Die Dauer der Studie ist mit insgesamt 17 Monaten pro Überwinterungskampagne im Vergleich zu anderen Interventionsstudien lang. Dennoch ist weiterhin nicht geklärt, in welchem zeitlichen Ausmaß und zu welchem Lebensabschnitt ein Vitamin D-Mangel Auswirkungen auf die kognitive Leistungsfähigkeit hat. Es gibt Hinweise darauf, dass die Prozesse, die für das Entwickeln einer Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit verantwortlich sind, über einen langen Zeitraum und zusätzlich bereits viele Jahre vor dem Eintreten von milden Symptomen entstehen [150]. Eine zukünftige Studie könnte über einen noch längeren Zeitraum durchgeführt werden, was sich allerdings in dieser Form des Aufenthaltes in der Antarktis nur schwer realisieren lässt. Sollte sich ein Zeitfenster definieren lassen, in dem die Vitamin D-Konzentration im menschlichen

## 4 Diskussion

Leben am wichtigsten für die Erhaltung der kognitiven Leistungsfähigkeit ist, können Interventionsstudien mit dem Studiendesign der vorliegenden Arbeit weitere Hinweise liefern.

Tierstudien konnten zeigen, dass der Lebensanfang am bedeutendsten für den Einfluss von Vitamin D auf die kognitive Leistungsfähigkeit und auf strukturelle Veränderungen des Gehirns ist. Denkbar wäre ein ähnlicher Prozess beim Menschen. Die ersten Jahre des Lebens wären somit ausschlaggebend für die kognitive Entwicklung eines Individuums und ein Vitamin D-Mangel im mittleren Alter hätte so eventuell wenig oder keine Auswirkungen auf die kognitive Leistungsfähigkeit im hohen Alter. Dies verdeutlicht zusätzlich die Notwendigkeit von länger andauernden und größeren Observations- und Interventionsstudien.

Die 25(OH)D-Konzentration hat sich im Allgemeinen als bester Indikator für den Vitamin D-Haushalt durchgesetzt (s. Abschnitt 1.2.5) [28,31,81]. Es kann jedoch diskutiert werden, ob die Bestimmung von 25(OH)D der korrekte Indikator zur Messung der Auswirkungen von Vitamin D auf den menschlichen Körper und insbesondere auf das ZNS ist. Zum einen wäre eine Messung des biologisch aktiven Metaboliten 1,25(OH)<sub>2</sub>D eventuell in dieser Hinsicht aussagekräftiger, da ein Mangel dieser Form schlussendlich für eine Vitamin D-Mangelercheinung verantwortlich ist. Zum anderen sollte auch kritisch betrachtet werden, ob die Messung der Konzentration im Serum überhaupt eine zielführende Aussage darstellt. 25(OH)D-Konzentrationen im Liquor sind nur halb so hoch wie die im Serum [117]. Ferner wurde bei Alzheimer-Patienten im Vergleich zu gesunden gleichaltrigen Probanden eine geringere Vitamin D-Konzentration im Liquor beschrieben, wohingegen in dieser Studie kein Unterschied in der Serumkonzentration zwischen den Gruppen gefunden werden konnte [225]. Dies könnte demnach bedeuten, dass die Vitamin D-Konzentration im Liquor eine größere Bedeutung auf die Auswirkungen auf das ZNS hat als die Serumkonzentrationen. Es zeigt weiter, dass mit der üblichen Messung der 25(OH)D-Konzentration im Blut womöglich ein zu hoher Standard gesetzt wurde, zumindest in Anbetracht der Auswirkungen auf die kognitiven Leistungsfähigkeiten. Möglicherweise könnten geringere Vitamin D-Konzentrationen notwendig sein, um eine ungestörte Hirnfunktion zu gewährleisten. Die Empfehlungen einer adäquaten Vitamin D-Konzentration basieren lediglich auf den Auswirkungen auf den Calcium-Phosphat-Stoffwechsel und zielen somit nicht auf die kognitive Leistungsfähigkeit oder die Prävention neurodegenerativer Erkrankungen ab (s. Abschnitt 1.2.5). Ein Ansatz in der Zukunft wäre durchaus, die Konzentration eines Vitamin D-Metaboliten im Liquor zu messen und diese im Zusammenhang mit den Ergebnissen von kognitiven Testungen zu setzen.

### 4.5. Klinische Bedeutung

Die vorliegende Arbeit konnte die weiterführende Frage des Vitamin D als präventive oder therapeutische Komponente bei Beeinträchtigung von kognitiver Leistungsfähigkeit nicht hinreichend klären. Aus heutiger wissenschaftlicher Sicht kann vermutet werden, dass es ein therapeutisches Zeitfenster gibt, das besonders wichtig für die Entwicklung kognitiver Dysfunktionen bzw. demenzieller Erkrankungen ist [150]. Daraus kann geschlossen werden, dass die Behandlung mit Vitamin D in genau diesem Zeitraum stattfinden muss, um dem neurodegenerativen Prozess entgegen zu wirken bzw. ihn sogar zu verhindern. Heutzutage wird außerdem immer deutlicher, dass der Verlust der kognitiven Leistungsfähigkeit sowie die Pathophysiologie von Demenz ein Prozess über Jahrzehnte ist und schon weit vor der Diagnosestellung beginnt [150]. Möglicherweise ist dies der Grund dafür, dass weiterhin keine Einigkeit in den Studien herrscht, inwieweit eine Vitamin D-Einnahme die neurodegenerativen Prozesse verhindern kann. Beobachtungsstudien über einige Jahre bzw. Interventionsstudien über einige Wochen sind deshalb nicht ausreichend. Diese langsame Verminderung der kognitiven Leistungsfähigkeit erschwert die Erforschung der beeinflussenden Faktoren erheblich. Es bleibt weiterhin ungewiss, zu welchem Zeitpunkt im Leben und für wie lange eine Therapie mit Vitamin D notwendig wäre.

Ausschlaggebend ist eventuell die chronische Hypovitaminose D bzw. ein Vitamin D-Mangel zu Beginn des Lebens. Die Studienteilnehmer der vorliegenden Arbeit waren in einem Alter, in dem die Vitamin D-Konzentration eventuell keine Auswirkungen mehr auf die kognitive Leistungsfähigkeit hat. Wie in Abschnitt 1.4.5 erwähnt, konnte eine altersabhängige Assoziation zwischen der Vitamin D-Konzentration und der kognitiven Leistungsfähigkeit gezeigt werden [22].

Die Definition einer unzureichenden Vitamin D-Konzentration hinsichtlich der Auswirkungen auf die kognitive Leistungsfähigkeit ist nach wie vor unklar. Aufgrund der hohen Prävalenz von Vitamin D-Mangel in der Bevölkerung (s. Abschnitt 1.2.5) und der fundierten Nachweise der Auswirkungen von Vitamin D-Mangel auf den Calcium-Phosphat-Stoffwechsel kann eine Vitamin D-Supplementierung dennoch empfohlen werden. Wichtig wäre dies vor allem in den Wintermonaten und bei Menschen, die in hohen Breitengraden leben (s. Abschnitt 1.2.3). Zudem werden Vitamin D-Präparate im Allgemeinen sehr gut vertragen, sind kostengünstig und nahezu frei von relevanten Nebenwirkungen. Eine Überdosierung mit Intoxikationserscheinungen wird erst bei sehr hohen einmaligen Dosen bzw. hohen Dosen über einen langen Zeitraum erreicht, was

mit den aktuellen allgemeinen Empfehlungen nicht erreicht werden kann [31,32]. Eine Erhöhung der Vitamin D-Konzentration durch eine vermehrte Sonnenlichtexposition, muss hingegen dem dadurch erhöhten Hautkrebsrisiko gegenübergestellt werden [28].

### **4.6. Bedeutung für zukünftige Antarktis- und Weltraum-Expeditionen**

Expeditionen in extreme Umwelten wie der Antarktis oder dem Weltraum erfordern eine gute und stabile kognitive Leistungsfähigkeit. Desorientierung, Konzentrationsschwierigkeiten, verschlechterte Gedächtnisfunktionen und eine verlangsamte Reaktionsgeschwindigkeit könnten zu schwerwiegenden Folgen während einer Expedition führen.

Die vorliegende Arbeit konnte keine Hinweise liefern, ob die Verminderung von Vitamin D-Konzentrationen bei Langzeitaufhalten in der Antarktis oder unter anderen ähnlichen Umweltbedingungen eine Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit zur Folge hat. Somit können keine Aussagen getroffen werden, inwieweit eventuelle Gegenmaßnahmen eingeleitet oder zukünftige Planungen angepasst werden sollten, um Gesundheitsschäden der Expeditionsmitglieder zu vermeiden. Auch andere Studien im Weltraum oder in Weltraum-Analoga zeigten bisher keine eindeutigen Auswirkungen eines Aufenthalts unter diesen Bedingungen auf die kognitive Leistungsfähigkeit [168]. Dies liegt zum größten Teil an der geringen Anzahl von Studienteilnehmern in diesen Studien. Darüber hinaus gibt es insbesondere beim Aufenthalt in extremen Umwelten zusätzliche Faktoren (s. Abschnitt 4.3.5), die die kognitive Leistungsfähigkeit beeinflussen können. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit, größere und länger andauernde Studien bei diesen Expeditionen in extremen Umwelten durchzuführen.

Dennoch hat die vorliegende Arbeit vorherige Studien bezüglich einer deutlich verminderten Vitamin D-Konzentration bei einem Langzeitaufenthalt in der Antarktis bestätigt. In Anbetracht der anderen Auswirkungen von Vitamin D-Mangel auf den menschlichen Körper, beispielsweise auf den Knochenstoffwechsel, kann demnach eine Vitamin D-Einnahme empfohlen werden, um andere Folgen zu vermeiden.

### **4.7. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen**

Die Arbeit konnte die aufgestellten Hypothesen (Abschnitt 1.6.2), die auf der aktuellen Studienlage basieren (zusammengefasst in Abschnitt 1.5), nur teilweise bestätigen. Wie zu erwarten, führte ein Langzeitaufenthalt in der Antarktis zu einer Verminderung der Vitamin D-Konzentration im Serum (Hypothese 1). Hingegen führte ein Langzeitaufenthalt in der Antarktis nicht zu einer Verminderung der kognitiven Leistungsfähigkeit (Hypothese 2), sondern vielmehr

## 4 Diskussion

zu einer Verbesserung. Des Weiteren konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Vitamin D-Konzentration und der kognitiven Leistungsfähigkeit (Hypothese 3) in den überwiegenden kognitiven Tests festgestellt werden (9 bzw. 2 von 10 Tests hinsichtlich der Effizienz und 10 bzw. 4 von 10 Tests hinsichtlich der Reaktionszeit in der ANAM4<sup>TM</sup>- bzw. Cognition-Batterie). Allerdings zeigte sich hierbei eine Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit bei geringerer Vitamin D-Konzentration. Auch bei der Betrachtung des Stroop-Tests der ANAM4<sup>TM</sup>-Batterie, der die exekutiven Funktionen prüft, zeigte sich zwar ein Zusammenhang zwischen der Leistungsfähigkeit und der Vitamin D-Konzentration (Hypothese 4) – allerdings verbesserten sich auch hier die Testresultate bei geringerer Vitamin D-Konzentration. Beim Test AM der Cognition-Batterie, der ebenfalls die exekutiven Funktionen untersucht, zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der kognitiven Leistungsfähigkeit und der Vitamin D-Konzentration.

Die vorliegende Arbeit bietet ein einzigartiges Studiendesign mit dem Ort der Antarktis sowie einer monatlichen Messung der Vitamin D-Konzentration und der kognitiven Leistungsfähigkeit mithilfe zweier computerbasierter Testbatterien (ANAM4<sup>TM</sup> und Cognition) über einen vergleichsweise langen Zeitraum von 17 Monaten pro Überwinterungskampagne (inklusive Vor- und Nachmessungen). Linear gemischte Modelle eignen sich für die statistischen Analysen der vorliegenden Arbeit hinsichtlich des Studiendesigns mit Messwiederholungen besonders.

Bereits bei der Planung der Studie wurde mithilfe verschiedener Optimierungen des Studiendesigns versucht, eventuellen Lerneffekten bei den kognitiven Testungen vorzubeugen. Dennoch muss davon ausgegangen werden, dass es zu einem Lerneffekt bei den Langzeitüberwinterern in der Antarktis gekommen ist (s. Abschnitt 4.3.2). Der signifikante Zusammenhang zwischen der Verbesserung in den kognitiven Testungen und der niedrigen Vitamin D-Konzentration bei den Langzeitüberwinterern in der Antarktis muss deshalb mit Vorsicht betrachtet werden. Vermutlich hat der Lerneffekt einen größeren Einfluss auf die Ergebnisse bei den kognitiven Testungen und überdeckt somit einen eventuellen Effekt einer verminderten Vitamin D-Konzentration während des Aufenthaltes in der Antarktis. Es kann weiter vermutet werden, dass es durch die starke Verminderung der Vitamin D-Konzentration während der Überwinterung in der Antarktis und der gleichzeitig stetig steigenden Verbesserung in den kognitiven Testungen (Lerneffekt) zu dem signifikanten Zusammenhang zwischen der niedrigen Vitamin D-Konzentration und der verbesserten kognitiven Leistungsfähigkeit in der vorliegenden

## 4 Diskussion

Arbeit kam. Der Zusammenhang zwischen der Vitamin D-Konzentration und der kognitiven Leistungsfähigkeit ist deshalb weiterhin nicht hinreichend geklärt.

In zukünftigen Studien sollten weitere Anpassungen stattfinden, um Lerneffekte zu vermindern oder sogar zu vermeiden, beispielsweise durch eine Kontrollgruppe mit ebenfalls monatlichen Messreihen (s. Abschnitt 4.4). Da Beeinträchtigungen der kognitiven Leistungsfähigkeit vermutlich über längere Zeiträume und mutmaßlich in frühen Lebensphasen entstehen (s. Abschnitt 1.4.5), sind gegebenenfalls Studien über einen längeren Zeitraum und mit Probanden unterschiedlichen Alters notwendig. Die 25(OH)D-Konzentration im Liquor könnte als eventuell besserer Indikator für die Auswirkungen von Vitamin D im Gehirn bzw. auf die kognitive Leistungsfähigkeit diskutiert werden.

Es bleibt weiterhin ungewiss, ob eine Behandlung mit Vitamin D zu einem bestimmten Zeitpunkt im Leben eine Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit oder die Erkrankung an einer Demenz vorbeugen oder dessen Fortschreiten verhindern kann. Ebenso lässt sich keine Aussage darüber treffen, ob der Vitamin D-Mangel bei zukünftigen lang andauernden Expeditionen in extreme Umwelten, wie die Antarktis, den Weltraum oder den Mars, eine Verminderung der kognitiven Leistungsfähigkeit zur Folge hat. Für eine generell empfohlene präventive Behandlung mit Vitamin D hinsichtlich der Vermeidung von Auswirkungen auf die kognitive Leistungsfähigkeit ist die Datenlage deshalb weiter unzureichend. Gleichzeitig sollten Folgen von Vitamin D-Mangel auf Erkrankungen außerhalb des ZNS, wie muskuloskelettale Erkrankungen, unverändert berücksichtigt werden (s. Abschnitt 1.4). Zudem ist eine Vitamin D-Einnahme allgemein gut verträglich und mit wenigen Nebenwirkungen verbunden. Dies kann als ausreichend angesehen werden, um Vitamin D-Mangel mithilfe von Vitamin D-Supplementen in adäquaten Dosierungen zu behandeln oder vorzubeugen.

Vermutlich beginnen wir erst, neurokognitive Einflüsse des Vitamin D zu verstehen. Weitere größere und länger andauernde Studien sind notwendig, damit die Einflüsse von Vitamin D auf das ZNS und insbesondere die kognitive Leistungsfähigkeit besser verstanden werden, und es einerseits möglich ist, künftige Antarktis- und Weltraumexpeditionen besser vorzubereiten, und andererseits langfristig möglicherweise sogar neurodegenerative Erkrankungen besser behandeln oder diesen sogar vorbeugen zu können.

## Literaturverzeichnis

- [1] Central Intelligence Agency. The World Factbook. <https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/geos/ay.html> (Zuletzt Besucht Am 20122020) 2020.
- [2] Stephanie Pappas. Live Science. What is Gondwana? <https://www.livescience.com/37285-gondwana.html> (Zuletzt Besucht Am 20122020) 2013.
- [3] Steinach M, Kohlberg E, Maggioni MA, Mendt S, Opatz O, Stahn A, Tiedemann J, Gunga HC. Changes of 25-OH-Vitamin D during overwintering at the German antarctic stations neumayer II and III. *PLoS ONE* 2015;10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144130>.
- [4] Alfred Wegener Institut. Arbeiten und Leben in der Antarktis. <https://www.awi.de/Expedition/Stationen/Neumayer-Station-Iii/Arbeiten-Und-Leben-in-Der-Antarktis.html> (Zuletzt Besucht Am 20122020) 2020.
- [5] Stahn AC, Gunga H-C, Kohlberg E, Gallinat J, Dinges DF, Kühn S. Brain Changes in Response to Long Antarctic Expeditions. *New England Journal of Medicine* 2019;381. <https://doi.org/10.1056/nejmc1904905>.
- [6] Zimmer M, Cabral JCCR, Borges FC, Côco KG, Hameister B da R. Psychological changes arising from an Antarctic stay: systematic overview. *Estudos de Psicologia (Campinas)* 2013;30. <https://doi.org/10.1590/s0103-166x2013000300011>.
- [7] Alfred Wegener Institut. Neumayer-Station III. Die deutsche Forschungsbasis in der Antarktis. [https://www.awi.de/Fileadmin/User\\_upload/AWI/Ueber\\_uns/Publikation/Dateien\\_Printprodukte/Factsheets-Neumayer-Jubiläum/Neumayer-III-Mappe-EinzelseitenPdf](https://www.awi.de/Fileadmin/User_upload/AWI/Ueber_uns/Publikation/Dateien_Printprodukte/Factsheets-Neumayer-Jubiläum/Neumayer-III-Mappe-EinzelseitenPdf) (Zuletzt Besucht Am 20122020) n.d.
- [8] Alfred Wegener Institut. Georg von Neumayer. Mit Herzblut für die Antarktis. <https://www.awi.de/Expedition/Stationen/Neumayer-Station-Iii/Georg-von-Neumayer.html> (Zuletzt Besucht Am 20122020) 2018.
- [9] Space Ref. The Federal Minister of Education and Research inaugurates new German Antarctic station. <http://www.spaceref.com/news/viewpr.html?pid=27606> (Zuletzt Besucht Am 20122020) 2009.

- [10] Wikipedia. Georg-von-Neumayer-Station. <https://de.wikipedia.org/wiki/Georg-von-Neumayer-Station> (Zuletzt Besucht Am 20122020) 2019.
- [11] Alfred Wegener Institut. Der Bau der Neumayer-Station III. <https://www.awi.de/Expedition/Stationen/Neumayer-Station-Iii/Bau-Der-Neumayer-Station-Iii.html> (Zuletzt Besucht Am 20122020) 2018.
- [12] Gunga HC. Human Physiology in Extreme Environments. 2014. <https://doi.org/10.1016/C2010-0-66676-4>.
- [13] Alfred-Wegener-Institut. Multimedia. [http://multimedia.awi.de/public/#1618337131689\\_4](http://multimedia.awi.de/public/#1618337131689_4) (Zuletzt Besucht Am 742021) 2021.
- [14] NASA. Chronology of Lunar and Planetary Exploration. <https://nssdc.gsfc.nasa.gov/planetary/chronology.html> (Zuletzt Besucht Am 27122020) 2020.
- [15] NASA. 5 Hazards of Human Spaceflight. <https://www.nasa.gov/hrp/5-hazards-of-human-spaceflight> (Zuletzt Besucht Am 27122020) 2019.
- [16] NASA. NASA's Human Research Program: Three Steps to Mars. <https://www.nasa.gov/feature/nasa-s-human-research-program-three-steps-to-mars> (Zuletzt Besucht Am 27122020) 2020.
- [17] NASA. About Analog Missions. <https://www.nasa.gov/analogs/what-are-analog-missions> (Zuletzt Besucht Am 212021) 2019.
- [18] Appelbaum J, Flood DJ. Solar radiation on Mars. *Solar Energy* 1990;45. [https://doi.org/10.1016/0038-092X\(90\)90156-7](https://doi.org/10.1016/0038-092X(90)90156-7).
- [19] Smith SM, Gardner KK, Locke J, Zwart SR. Vitamin D supplementation during Antarctic winter. *American Journal of Clinical Nutrition* 2009;89. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.27189>.
- [20] Smith SM, Zwart SR, Block G, Rice BL, Davis-Street JE. The nutritional status of astronauts is altered after long-term space flight aboard the International Space Station. *Journal of Nutrition* 2005;135. <https://doi.org/10.1093/jn/135.3.437>.
- [21] Sonnen-sturm. Wie lange dauert eigentlich ein Flug zum Mars? <https://sonnen-sturm.info/wie-lange-dauert-eigentlich-ein-flug-zum-mars-4476> (Zuletzt Besucht Am 312021) 2020.

- [22] Landel V, Annweiler C, Millet P, Morello M, Féron F, Wion D. Vitamin D, Cognition and Alzheimer's Disease: The Therapeutic Benefit is in the D-Tails. *Journal of Alzheimer's Disease* 2016;53. <https://doi.org/10.3233/JAD-150943>.
- [23] Wolf G. The discovery of vitamin D: The contribution of Adolf Windaus. *Journal of Nutrition* 2004;134. <https://doi.org/10.1093/jn/134.6.1299>.
- [24] A History of Nutrition. The Sequence of Ideas in Nutrition Investigations. Elmer V. McCollum . *The Quarterly Review of Biology* 1958;33. <https://doi.org/10.1086/402380>.
- [25] Holick MF, Maclaughlin JA, Clark MB, Holick SA, Potts JT, Anderson RR, Blank IH, Parrish JA, Elias P. Photosynthesis of previtamin D3 in human skin and the physiologic consequences. *Science* 1980;210. <https://doi.org/10.1126/science.6251551>.
- [26] He CS, Yong XHA, Walsh NP, Gleeson M. Is there an optimal Vitamin D status for immunity in athletes and military personnel? *Exercise Immunology Review* 2016;22.
- [27] Norman AW. From vitamin D to hormone D: Fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *American Journal of Clinical Nutrition* 2008;88. <https://doi.org/10.1093/ajcn/88.2.491s>.
- [28] Tsiaras WG, Weinstock MA. Factors influencing vitamin d status. *Acta Dermato-Venereologica* 2011;91. <https://doi.org/10.2340/00015555-0980>.
- [29] Norman AW. Sunlight, season, skin pigmentation, vitamin D, and 25-hydroxyvitamin D: Integral components of the vitamin D endocrine system. *American Journal of Clinical Nutrition* 1998;67. <https://doi.org/10.1093/ajcn/67.6.1108>.
- [30] Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: Implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *Journal of Nutrition*, vol. 135, 2005. <https://doi.org/10.1093/jn/135.2.317>.
- [31] Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 2017;18. <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9424-1>.
- [32] Holick MF. Medical progress: Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine* 2007;357. <https://doi.org/10.1056/NEJMra070553>.
- [33] Jäpelt RB, Jakobsen J. Vitamin D in plants: A review of occurrence, analysis, and biosynthesis. *Frontiers in Plant Science* 2013;4. <https://doi.org/10.3389/fpls.2013.00136>.

- [34] Holick MF. Vitamin D: Importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 79, 2004. <https://doi.org/10.1093/ajcn/79.3.362>.
- [35] Webb AR, Engelsen O. Ultraviolet exposure scenarios: Risks of erythema from recommendations on cutaneous vitamin D synthesis. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2008;624. [https://doi.org/10.1007/978-0-387-77574-6\\_6](https://doi.org/10.1007/978-0-387-77574-6_6).
- [36] Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of Season and Latitude on the Cutaneous Synthesis of Vitamin D3: Exposure to Winter Sunlight in Boston and Edmonton Will Not Promote Vitamin D3 Synthesis in Human Skin. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1988;67. <https://doi.org/10.1210/jcem-67-2-373>.
- [37] Tangpricha V, Turner A, Spina C, Decastro S, Chen TC, Holick MF. Tanning is associated with optimal vitamin D status (serum 25-hydroxyvitamin D concentration) and higher bone mineral density. *American Journal of Clinical Nutrition* 2004;80. <https://doi.org/10.1093/ajcn/80.6.1645>.
- [38] Kimlin MG. Geographic location and vitamin D synthesis. *Molecular Aspects of Medicine* 2008;29. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2008.08.005>.
- [39] Europäische Kommission. Klimapolitik. Schutz der Ozonschicht. [https://ec.europa.eu/clima/policies/ozone\\_de](https://ec.europa.eu/clima/policies/ozone_de) (Zuletzt Besucht Am 24032021) n.d.
- [40] Mims FM. Significant Reduction of UVB Caused by Smoke from Biomass Burning in Brazil. *Photochemistry and Photobiology* 1996;64. <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.1996.tb01839.x>.
- [41] Engelsen O, Brustad M, Aksnes L, Lund E. Daily Duration of Vitamin D Synthesis in Human Skin with Relation to Latitude, Total Ozone, Altitude, Ground Cover, Aerosols and Cloud Thickness. *Photochemistry and Photobiology* 2005;81. <https://doi.org/10.1562/2004-11-19-rn-375>.
- [42] Wu Z, Liu HH, Lebanowski L, Liu Z, Hor PH. A basic step toward understanding skin surface temperature distributions caused by internal heat sources. *Physics in Medicine and Biology* 2007;52. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/52/17/019>.
- [43] Holick MF, Tian XQ, Allen M. Evolutionary importance for the membrane enhancement of the production of vitamin D3 in the skin of poikilothermic animals. *Proceedings of the*

- National Academy of Sciences of the United States of America 1995;92. <https://doi.org/10.1073/pnas.92.8.3124>.
- [44] Tian XQ, Chen TC, Matsuoka LY, Wortsman J, Holick MF. Kinetic and thermodynamic studies of the conversion of previtamin D3 to vitamin D3 in human skin. *Journal of Biological Chemistry* 1993;268. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)82416-4](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)82416-4).
- [45] Matsuoka LY, Wortsman J, Dannenberg MJ, Hollis BW, Lu Z, Holick MF. Clothing prevents ultraviolet-B radiation-dependent photosynthesis of vitamin D3. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1992;75. <https://doi.org/10.1210/jcem.75.4.1328275>.
- [46] Davis S, Capjack L, Kerr N, Fedosejevs R. Clothing as protection from ultraviolet radiation: Which fabric is most effective? *International Journal of Dermatology* 1997;36. <https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.1997.00046.x>.
- [47] Meredith P, Riesz J. Radiative Relaxation Quantum Yields for Synthetic Eumelanin¶. *Photochemistry and Photobiology* 2004;79. [https://doi.org/10.1562/0031-8655\(2004\)079<0211:rcrqyf>2.0.co;2](https://doi.org/10.1562/0031-8655(2004)079<0211:rcrqyf>2.0.co;2).
- [48] Clemens TL, Henderson SL, Adams JS, Holick MF. INCREASED SKIN PIGMENT REDUCES THE CAPACITY OF SKIN TO SYNTHESISE VITAMIN D3. *The Lancet* 1982;319. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(82\)90214-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(82)90214-8).
- [49] Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. AGE, VITAMIN D, AND SOLAR ULTRAVIOLET. *The Lancet* 1989;334. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(89\)91124-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(89)91124-0).
- [50] MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *Journal of Clinical Investigation* 1985;76. <https://doi.org/10.1172/JCI112134>.
- [51] Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K. Amelioration of osteoporosis and hypovitaminosis D by sunlight exposure in hospitalized, elderly women with Alzheimer's disease: A randomized controlled trial. *Journal of Bone and Mineral Research* 2005;20. <https://doi.org/10.1359/JBMR.050402>.
- [52] Reid IR, Gallagher DJA, Bosworth J. Prophylaxis against vitamin D deficiency in the elderly by regular sunlight exposure. *Age and Ageing* 1986;15. <https://doi.org/10.1093/ageing/15.1.35>.

- [53] Lo CW, Paris PW, Clemens TL. Vitamin D adsorption in healthy subjects and in patients with intestinal malabsorption syndromes. *American Journal of Clinical Nutrition* 1985;42. <https://doi.org/10.1093/ajcn/42.4.644>.
- [54] Thompson GR, Lewis B, Booth CC. Absorption of vitamin D<sub>3</sub>-<sup>3</sup>H in control subjects and patients with intestinal malabsorption. *The Journal of Clinical Investigation* 1966;45. <https://doi.org/10.1172/JCI105327>.
- [55] Pepper KJ, Judd SE, Nanes MS, Tangpricha V. Evaluation of vitamin d repletion regimens to correct vitamin d status in adults. *Endocrine Practice* 2009;15. <https://doi.org/10.4158/EP.15.2.95>.
- [56] Pietras SM, Obayan BK, Cai MH, Holick MF. Vitamin D<sub>2</sub> treatment for vitamin D deficiency and insufficiency for up to 6 years. *Archives of Internal Medicine* 2009;169. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.361>.
- [57] Houghton LA, Vieth R. The case against ergocalciferol (vitamin D<sub>2</sub>) as a vitamin supplement. *American Journal of Clinical Nutrition* 2006;84. <https://doi.org/10.1093/ajcn/84.4.694>.
- [58] Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, Klein EK, Young A, Bibuld D, Reitz R, Salameh W, Ameri A, Tannenbaum AD. Vitamin D<sub>2</sub> is as effective as vitamin D<sub>3</sub> in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008;93. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2308>.
- [59] Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith CP, Bucca G, Penson S, Chope G, Hyppoñen E, Berry J, Vieth R, Lanham-New S. Comparison of vitamin D<sub>2</sub> and vitamin D<sub>3</sub> supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Clinical Nutrition* 2012;95. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.031070>.
- [60] Armas LAG, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D<sub>2</sub> is much less effective than vitamin D<sub>3</sub> in humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004;89. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0360>.
- [61] Mastaglia SR, Mautalen CA, Parisi MS, Oliveri B. Vitamin D<sub>2</sub> dose required to rapidly increase 25OHD levels in osteoporotic women. *European Journal of Clinical Nutrition* 2006;60. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602369>.

- [62] Trang HM, Cole DEC, Rubin LA, Pierratos A, Siu S, Vieth R. Evidence that vitamin D<sub>3</sub> increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D<sub>2</sub>. *American Journal of Clinical Nutrition* 1998;68. <https://doi.org/10.1093/ajcn/68.4.854>.
- [63] Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Janet Barger-Lux M. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *American Journal of Clinical Nutrition* 2003;77. <https://doi.org/10.1093/ajcn/77.1.204>.
- [64] Barger-Lux MJ, Heaney RP, Dowell S, Chen TC, Holick MF. Vitamin D and its major metabolites: Serum levels after graded oral dosing in healthy men. *Osteoporosis International* 1998;8. <https://doi.org/10.1007/s001980050058>.
- [65] Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporosis International* 2005;16. <https://doi.org/10.1007/s00198-005-1867-7>.
- [66] McKenna MJ, Freaney R, Meade A, Muldowney FP. Prevention of hypovitaminosis D in the elderly. *Calcified Tissue International* 1985;37. <https://doi.org/10.1007/BF02554828>.
- [67] Healan-Greenberg C, Waring JF, Kempf DJ, Blomme EAG, Tirona RG, Kim RB. A human immunodeficiency virus protease inhibitor is a novel functional inhibitor of human pregnane X receptor. *Drug Metabolism and Disposition* 2008;36. <https://doi.org/10.1124/dmd.107.019547>.
- [68] Gissel T, Poulsen CS, Vestergaard P. Adverse effects of antiepileptic drugs on bone mineral density in children. *Expert Opinion on Drug Safety* 2007;6. <https://doi.org/10.1517/14740338.6.3.267>.
- [69] Xu Y, Hashizume T, Shuhart MC, Davis CL, Nelson WL, Sakaki T, Kalhorn TF, Watkins PB, Schuetz EG, Thummel KE. Intestinal and hepatic CYP3A4 catalyze hydroxylation of 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>: Implications for drug-induced osteomalacia. *Molecular Pharmacology* 2006;69. <https://doi.org/10.1124/mol.105.017392>.
- [70] Cozzolino M, Vidal M, Arcidiacono MV, Tebas P, Yarasheski KE, Dusso AS. HIV-protease inhibitors impair vitamin D bioactivation to 1,25-dihydroxyvitamin D. *AIDS* 2003;17. <https://doi.org/10.1097/00002030-200303070-00006>.
- [71] Madeddu G, Spanu A, Solinas P, Calia GM, Lovigu C, Chessa F, Mannazzu M, Falchi A, Mura MS, Madeddu G. Bone mass loss and vitamin D metabolism impairment in HIV

- patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2004;48.
- [72] Zhou C, Assem M, Tay JC, Watkins PB, Blumberg B, Schuetz EG, Thummel KE. Steroid and xenobiotic receptor and vitamin D receptor crosstalk mediates CYP24 expression and drug-induced osteomalacia. *Journal of Clinical Investigation* 2006;116. <https://doi.org/10.1172/JCI27793>.
- [73] K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *American Journal of Kidney Diseases : The Official Journal of the National Kidney Foundation* 2003;42.
- [74] Pappa HM, Bern E, Kamin D, Grand RJ. Vitamin D status in gastrointestinal and liver disease. *Current Opinion in Gastroenterology* 2008;24. <https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e3282f4d2f3>.
- [75] Fisher L, Fisher A. Vitamin D and Parathyroid Hormone in Outpatients With Noncholestatic Chronic Liver Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2007;5. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.10.015>.
- [76] Gallieni M, Cozzolino M, Fallabrino G, Pasho S, Olivi L, Brancaccio D. Vitamin D: Physiology and pathophysiology. *International Journal of Artificial Organs* 2009;32. <https://doi.org/10.1177/039139880903200205>.
- [77] Speeckaert M, Huang G, Delanghe JR, Taes YEC. Biological and clinical aspects of the vitamin D binding protein (Gc-globulin) and its polymorphism. *Clinica Chimica Acta* 2006;372. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2006.03.011>.
- [78] Lee WM, Galbraith RM, Watt GH, Hughes RD, McIntire DD, Hoffman BJ, Williams R. Predicting survival in fulminant hepatic failure using serum Gc protein concentrations. *Hepatology* 1995;21. [https://doi.org/10.1016/0270-9139\(95\)90415-8](https://doi.org/10.1016/0270-9139(95)90415-8).
- [79] Adams JS. Vitamin D metabolite-mediated hypercalcemia. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1989;18. [https://doi.org/10.1016/s0889-8529\(18\)30365-7](https://doi.org/10.1016/s0889-8529(18)30365-7).
- [80] Econs MJ, Drezner MK. Tumor-Induced Osteomalacia -- Unveiling a New Hormone. *New England Journal of Medicine* 1994;330. <https://doi.org/10.1056/nejm199406093302310>.

- [81] Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: Consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocrine Reviews* 2001;22. <https://doi.org/10.1210/edrv.22.4.0437>.
- [82] Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 1998;351. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)78933-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)78933-9).
- [83] Ross AC. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D. *Public Health Nutrition* 2010;14. <https://doi.org/10.1017/S1368980011000565>.
- [84] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011;96. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>.
- [85] Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: A worldwide problem with health consequences. *American Journal of Clinical Nutrition* 2008;87. <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.4.1080s>.
- [86] Wacker M, Holick MF. Vitamin D-effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients* 2013;5. <https://doi.org/10.3390/nu5010111>.
- [87] Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Wolf M, Vasan RS. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.706127>.
- [88] Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Hu FB, Zhang Y, Karlson EW, Dawson-Hughes B. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged  $\geq 60$  y. *American Journal of Clinical Nutrition* 2004;80. <https://doi.org/10.1093/ajcn/80.3.752>.
- [89] Mohr SB, Gorham ED, Kim J, Hofflich H, Garland CF. Meta-analysis of vitamin D sufficiency for improving survival of patients with breast cancer. *Anticancer Research* 2014;34.
- [90] Vieth R, Bischoff-Ferrari H, Boucher BJ, Dawson-Hughes B, Garland CF, Heaney RP, Holick MF, Hollis BW, Lamberg-Allardt C, McGrath JJ, Norman AW, Scragg R, Whiting SJ, Willett WC, Zittermann A. The urgent need to recommend an intake of vitamin D that

- is effective. *American Journal of Clinical Nutrition* 2007;85. <https://doi.org/10.1093/ajcn/85.3.649>.
- [91] Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *American Journal of Clinical Nutrition* 2006;84. <https://doi.org/10.1093/ajcn/84.1.18>.
- [92] Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Archives of Internal Medicine* 2008;168. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.15.1629>.
- [93] Zittermann A, Iodice S, Pilz S, Grant WB, Bagnardi V, Gandini S. Vitamin D deficiency and mortality risk in the general population: A meta-analysis of prospective cohort studies. *American Journal of Clinical Nutrition* 2012;95. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.014779>.
- [94] Anastasiou CA, Yannakoulia M, Scarmeas N. Vitamin D and cognition: An update of the current evidence. *Journal of Alzheimer's Disease*, vol. 42, 2014. <https://doi.org/10.3233/JAD-132636>.
- [95] Balion C, Griffith LE, Striffler L, Henderson M, Patterson C, Heckman G, Llewellyn DJ, Raina P. Vitamin D, cognition, and dementia; A systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2012;79. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31826c197f>.
- [96] Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, Meunier PJ. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporosis International* 1997;7. <https://doi.org/10.1007/s001980050030>.
- [97] Lips P, Hosking D, Lippuner K, Norquist JM, Wehren L, Maalouf G, Ragi-Eis S, Chandler J. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: An international epidemiological investigation. *Journal of Internal Medicine* 2006;260. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2006.01685.x>.
- [98] van Schoor NM, Lips P. Worldwide vitamin D status. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011;25. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2011.06.007>.
- [99] Hagenau T, Vest R, Gissel TN, Poulsen CS, Erlandsen M, Mosekilde L, Vestergaard P. Global vitamin D levels in relation to age, gender, skin pigmentation and latitude: An

- ecologic meta-regression analysis. *Osteoporosis International* 2009;20. <https://doi.org/10.1007/s00198-008-0626-y>.
- [100] Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, El-Hajj Fuleihan G, Josse RG, Lips P, Morales-Torres J. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporosis International* 2009;20. <https://doi.org/10.1007/s00198-009-0954-6>.
- [101] Karl C. Mayer. Kognitive Leistungen (Fähigkeiten). [Http://Neuro24Org/Show\\_glossarPhp?Id=913](Http://Neuro24Org/Show_glossarPhp?Id=913) (Zuletzt Besucht Am 21032021) n.d.
- [102] Gauggel S, Sturm W. Leitlinien der Gesellschaft für Neuropsychologie (GNP) für neuropsychologische Diagnostik und Therapie. *Zeitschrift Für Neuropsychologie* 2005;16. <https://doi.org/10.1024/1016-264X.16.4.175>.
- [103] Annweiler C, Montero-Odasso M, Llewellyn DJ, Richard-Devantoy S, Duque G, Beauchet O. Meta-analysis of memory and executive dysfunctions in relation to vitamin D. *Journal of Alzheimer's Disease* 2013;37. <https://doi.org/10.3233/JAD-130452>.
- [104] Zucchella C, Federico A, Martini A, Tinazzi M, Bartolo M, Tamburin S. Neuropsychological testing. *Practical Neurology* 2018;18. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2017-001743>.
- [105] Alzheimer's Disease International. Dementia statistics. Numbers of people with dementia. <Https://WwwAlzintOrg/about/Dementia-Facts-Figures/Dementia-Statistics/> (Zuletzt Besucht Am 742021) n.d.
- [106] Sommer I, Griebler U, Kien C, Auer S, Klerings I, Hammer R, Holzer P, Gartlehner G. Vitamin D deficiency as a risk factor for dementia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatrics* 2017;17. <https://doi.org/10.1186/s12877-016-0405-0>.
- [107] Aspell N, Lawlor B, O'Sullivan M. Is there a role for Vitamin D in supporting cognitive function as we age? *Proceedings of the Nutrition Society*, vol. 77, Cambridge University Press; 2018, p. 124–34. <https://doi.org/10.1017/S0029665117004153>.
- [108] Diagnose Demenz: Krankheitsbild und Verlauf. <Https://WwwBundesgesundheitsministerium.de/Themen/Pflege/Online-Ratgeber-Demenz/Krankheitsbild-Und-VerlaufHtml> (Zuletzt Besucht Am 632021) 2020.

- [109] Brouwer-Brolsma EM, de Groot LCPGM. Vitamin D and cognition in older adults: An update of recent findings. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2015;18. <https://doi.org/10.1097/MCO.000000000000114>.
- [110] Downey CL, Young A, Burton EF, Graham SM, Macfarlane RJ, Tsapakis EM, Tsiridis E. Dementia and osteoporosis in a geriatric population: Is there a common link? *World Journal of Orthopaedics* 2017;8. <https://doi.org/10.5312/wjo.v8.i5.412>.
- [111] Frahm-Falkenberg S, Ibsen R, Kjellberg J, Jennum P. Health, social and economic consequences of dementias: a comparative national cohort study. *European Journal of Neurology* 2016;23. <https://doi.org/10.1111/ene.13043>.
- [112] Grant WB, Whiting SJ, Schwalfenberg GK, Genus SJ, Kimball SM. Estimated economic benefit of increasing 25-hydroxyvitamin D concentrations of Canadians to or above 100 nmol/L. *Dermato-Endocrinology* 2016;8. <https://doi.org/10.1080/19381980.2016.1248324>.
- [113] Pines A. Vitamin D and health issues-questioned benefits. *Climacteric* 2014;17. <https://doi.org/10.3109/13697137.2014.949232>.
- [114] Pike JW, Meyer MB, Lee SM, Onal M, Benkusky NA. The Vitamin D receptor: Contemporary genomic approaches reveal new basic and translational insights. *Journal of Clinical Investigation* 2017;127. <https://doi.org/10.1172/JCI88887>.
- [115] Bikle D. Vitamin D: Production, Metabolism, and Mechanisms of Action. vol. August 11, 2017. 2000.
- [116] Goodwill AM, Szoek C. A Systematic Review and Meta-Analysis of The Effect of Low Vitamin D on Cognition. *Journal of the American Geriatrics Society* 2017;65. <https://doi.org/10.1111/jgs.15012>.
- [117] Balabanova S, Richter HP, Antoniadis G, Homoki J, Kremmer N, Hanle J, Teller WM. 25-hydroxyvitamin D, 24, 25-dihydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D in human cerebrospinal fluid. *Klinische Wochenschrift* 1984;62. <https://doi.org/10.1007/BF01711378>.
- [118] Pardridge WM, Sakiyama R, Coty WA. Restricted Transport of Vitamin D and A Derivatives Through the Rat Blood-Brain Barrier. *Journal of Neurochemistry* 1985;44. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1985.tb08735.x>.

- [119] Annweiler C, Dursun E, Féron F, Gezen-Ak D, Kalueff A v., Littlejohns T, Llewellyn DJ, Millet P, Scott T, Tucker KL, Yilmazer S, Beauchet O. “Vitamin D and cognition in older adults”: Updated international recommendations. *Journal of Internal Medicine* 2015;277. <https://doi.org/10.1111/joim.12279>.
- [120] Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the Vitamin D receptor and 1 $\alpha$ -hydroxylase in human brain. *Journal of Chemical Neuroanatomy* 2005;29. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2004.08.006>.
- [121] Banerjee A, Khemka VK, Ganguly A, Roy D, Ganguly U, Chakrabarti S. Vitamin D and Alzheimer’s disease: Neurocognition to therapeutics. *International Journal of Alzheimer’s Disease* 2015;2015. <https://doi.org/10.1155/2015/192747>.
- [122] Kung Sutherland M, Somerville MJ, Yoong LKK, Bergeron C, Haussler MR, Crapper McLachlan DR. Reduction of vitamin D hormone receptor mRNA levels in Alzheimer as compared to Huntington hippocampus: correlation with calbindin-28k mRNA levels. *Molecular Brain Research* 1992;13. [https://doi.org/10.1016/0169-328X\(92\)90032-7](https://doi.org/10.1016/0169-328X(92)90032-7).
- [123] Schlögl M, Holick MF. Vitamin D and neurocognitive function. *Clinical Interventions in Aging* 2014;9. <https://doi.org/10.2147/CIA.S51785>.
- [124] Gezen-Ak D, Yilmazer S, Dursun E. Why vitamin D in Alzheimer’s disease? the hypothesis. *Journal of Alzheimer’s Disease* 2014;40. <https://doi.org/10.3233/JAD-131970>.
- [125] Bartsch T, Wulff P. The hippocampus in aging and disease: From plasticity to vulnerability. *Neuroscience* 2015;309. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.07.084>.
- [126] Brown J, Bianco JI, McGrath JJ, Eyles DW. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> induces nerve growth factor, promotes neurite outgrowth and inhibits mitosis in embryonic rat hippocampal neurons. *Neuroscience Letters* 2003;343. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(03\)00303-3](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(03)00303-3).
- [127] Wrzosek M, Lukaszewicz J, Wrzosek M, Jakubczyk A, Matsumoto H, Piatkiewicz P, Radziwon-Zaleska M, Wojnar M, Nowicka G. Vitamin D and the central nervous system. *Pharmacological Reports* 2013;65. [https://doi.org/10.1016/S1734-1140\(13\)71003-X](https://doi.org/10.1016/S1734-1140(13)71003-X).
- [128] Annweiler C, Annweiler T, Montero-Odasso M, Bartha R, Beauchet O. Vitamin D and brain volumetric changes: Systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2014;78. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.02.013>.

- [129] Annweiler C, Montero-Odasso M, Hachinski V, Seshadri S, Bartha R, Beauchet O. Vitamin D concentration and lateral cerebral ventricle volume in older adults. *Molecular Nutrition and Food Research* 2013;57. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201200418>.
- [130] Hooshmand B, Lökk J, Solomon A, Mangialasche F, Miralbell J, Spulber G, Annerbo S, Andreasen N, Winblad B, Cedazo-Minguez A, Wahlund LO, Kivipelto M. Vitamin D in relation to cognitive impairment, cerebrospinal fluid biomarkers, and brain volumes. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences* 2014;69. <https://doi.org/10.1093/gerona/glu022>.
- [131] Al-Amin M, Bradford DK, Sullivan RKP, Kurniawan ND, Moon Y, Han SH, Zalesky A, Burne THJ. Vitamin D deficiency is associated with reduced hippocampal volume and disrupted structural connectivity in patients with mild cognitive impairment. *Human Brain Mapping* 2019;40:394–406. <https://doi.org/10.1002/hbm.24380>.
- [132] Buell JS, Dawson-Hughes B, Scott TM, Weiner DE, Dallal GE, Qui WQ, Bergethon P, Rosenberg IH, Folstein MF, Patz S, Bhadelia RA, Tucker KL. 25-Hydroxyvitamin D, dementia, and cerebrovascular pathology in elders receiving home services. *Neurology* 2010;74. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181beecb7>.
- [133] Etgen T, Sander D, Bickel H, Sander K, Förstl H. Vitamin D deficiency, cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2012;33. <https://doi.org/10.1159/000339702>.
- [134] van der Schaft J, Koek HL, Dijkstra E, Verhaar HJJ, van der Schouw YT, Emmelot-Vonk MH. The association between vitamin D and cognition: A systematic review. *Ageing Research Reviews* 2013;12. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2013.05.004>.
- [135] Soni M, Kos K, Lang IA, Jones K, Melzer D, Llewellyn DJ. Vitamin D and cognitive function. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 2012;72. <https://doi.org/10.3109/00365513.2012.681969>.
- [136] Llewellyn DJ, Lang IA, Langa KM, Melzer D. Vitamin D and cognitive impairment in the elderly U.S. population. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences* 2011;66 A. <https://doi.org/10.1093/gerona/glq185>.
- [137] Buell JS, Scott TM, Dawson-Hughes B, Dallal GE, Rosenberg IH, Folstein MF, Tucker KL. Vitamin D is associated with cognitive function in elders receiving home health

- services. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences* 2009;64. <https://doi.org/10.1093/gerona/glp032>.
- [138] Tolppanen AM, Williams DM, Lawlor DA. The association of serum ionized calcium and vitamin D with adult cognitive performance. *Epidemiology* 2011;22. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181f74683>.
- [139] McGrath J, Scragg R, Chant D, Eyles D, Burne T, Obradovic D. No association between serum 25-hydroxyvitamin D3 level and performance on psychometric tests in NHANES III. *Neuroepidemiology* 2007;29. <https://doi.org/10.1159/000108918>.
- [140] Annweiler C, Llewellyn DJ, Beauchet O. Low serum vitamin D concentrations in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Alzheimer's Disease* 2013;33. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-121432>.
- [141] Annweiler C, Fantino B, Schott AM, Krolak-Salmon P, Allali G, Beauchet O. Vitamin D insufficiency and mild cognitive impairment: Cross-sectional association. *European Journal of Neurology* 2012;19. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2012.03675.x>.
- [142] Tot Babberich E, Gourdeau C, Pointel S, Lemarchant B, Beauchet O, Annweiler C. Biology of Subjective Cognitive Complaint Amongst Geriatric Patients: Vitamin D Involvement. *Current Alzheimer Research* 2015;12. <https://doi.org/10.2174/1567205012666150204123504>.
- [143] Annweiler C, Rolland Y, Schott AM, Blain H, Vellas B, Beauchet O. Serum vitamin D deficiency as a predictor of incident non-Alzheimer dementias: A 7-year longitudinal study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2012;32. <https://doi.org/10.1159/000334944>.
- [144] Annweiler C, Rolland Y, Schott AM, Blain H, Vellas B, Herrmann FR, Beauchet O. Higher vitamin D dietary intake is associated with lower risk of Alzheimer's disease: A 7-year follow-up. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences* 2012;67. <https://doi.org/10.1093/gerona/gls107>.
- [145] Afzal S, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Reduced 25-hydroxyvitamin D and risk of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Alzheimer's and Dementia* 2014;10. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.05.1765>.
- [146] Littlejohns TJ, Henley WE, Lang IA, Annweiler C, Beauchet O, Chaves PHM, Fried L, Kestenbaum BR, Kuller LH, Langa KM, Lopez OL, Kos K, Soni M, Llewellyn DJ. Vitamin

- D and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Neurology* 2014;83. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000755>.
- [147] Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: A birth-cohort study. *Lancet* 2001;358. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06580-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06580-1).
- [148] Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, van Dam RM, Willett WC, Manson JE, Hu F. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006;29. <https://doi.org/10.2337/diacare.29.03.06.dc05-1961>.
- [149] Eyles D, Brown J, Mackay-Sim A, McGrath J, Feron F. Vitamin D3 and brain development. *Neuroscience* 2003;118. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(03\)00040-X](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(03)00040-X).
- [150] Villemagne V, Burnham S, Bourgeat P, Brown B, Ellis K, Salvado O, Szoek C, Macaulay L, Martins R, Maruff P, Ames D, Rowe C, Masters C. O3-03-06: The natural history of the dynamics of beta-amyloid deposition, neurodegeneration and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 2013;9. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.04.253>.
- [151] Latimer CS, Brewer LD, Searcy JL, Chen KC, Popović J, Kraner SD, Thibault O, Blalock EM, Landfield PW, Porter NM. Vitamin D prevents cognitive decline and enhances hippocampal synaptic function in aging rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2014;111. <https://doi.org/10.1073/pnas.1404477111>.
- [152] Taghizadeh M, Djazayeri A, Salami M, Eshraghian MR, Zavareh SAT. Vitamin-D-free regimen intensifies the spatial learning deficit in Alzheimer's disease. *International Journal of Neuroscience* 2011;121. <https://doi.org/10.3109/00207454.2010.523132>.
- [153] Ito S, Ohtsuki S, Nezu Y, Koitabashi Y, Murata S, Terasaki T.  $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> enhances cerebral clearance of human amyloid- $\beta$  peptide(1-40) from mouse brain across the blood-brain barrier. *Fluids and Barriers of the CNS* 2011;8. <https://doi.org/10.1186/2045-8118-8-20>.
- [154] Mizwicki MT, Liu G, Fiala M, Magpantay L, Sayre J, Siani A, Mahanian M, Weitzman R, Hayden EY, Rosenthal MJ, Nemere I, Ringman J, Teplow DB.  $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and resolvin D1 retune the balance between amyloid- $\beta$  phagocytosis and inflammation

- in Alzheimer's disease patients. *Journal of Alzheimer's Disease* 2013;34. <https://doi.org/10.3233/JAD-121735>.
- [155] Przybelski R, Agrawal S, Krueger D, Engelke JA, Walbrun F, Binkley N. Rapid correction of low vitamin D status in nursing home residents. *Osteoporosis International* 2008;19. <https://doi.org/10.1007/s00198-008-0619-x>.
- [156] Annweiler C, Fantino B, Gautier J, Beaudenon M, Thiery S, Beauchet O. Cognitive effects of vitamin D supplementation in older outpatients visiting a memory clinic: A pre-post study. *Journal of the American Geriatrics Society* 2012;60. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03877.x>.
- [157] Stein MS, Scherer SC, Ladd KS, Harrison LC. A randomized controlled trial of high-dose vitamin D2 followed by intranasal insulin in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease* 2011;26. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-110149>.
- [158] Rossom RC, Espeland MA, Manson JE, Dysken MW, Johnson KC, Lane DS, Leblanc ES, Lederle FA, Masaki KH, Margolis KL. Calcium and vitamin D supplementation and cognitive impairment in the Women's health initiative. *Journal of the American Geriatrics Society* 2012;60. <https://doi.org/10.1111/jgs.12032>.
- [159] Dhesei JK, Jackson SHD, Bearne LM, Moniz C, Hurley M v., Swift CG, Allain TJ. Vitamin D supplementation improves neuromuscular function in older people who fall. *Age and Ageing* 2004;33. <https://doi.org/10.1093/ageing/afh209>.
- [160] Dean AJ, Bellgrove MA, Hall T, Phan WMJ, Eyles DW, Kvaskoff D, McGrath JJ. Effects of vitamin D supplementation on cognitive and emotional functioning in young adults - A randomised controlled trial. *PLoS ONE* 2011;6. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025966>.
- [161] Annweiler C, Herrmann FR, Fantino B, Brugg B, Beauchet O. Effectiveness of the combination of memantine plus vitamin d on cognition in patients with Alzheimer disease: A pre-post pilot study. *Cognitive and Behavioral Neurology* 2012;25. <https://doi.org/10.1097/WNN.0b013e31826df647>.
- [162] Annweiler C, Beauchet O. Vitamin D and cognition: Recommendations for future trials. *Journal of the American Geriatrics Society* 2013;61. <https://doi.org/10.1111/jgs.12287>.

- [163] NCT01669915. Nno: no outcome of interest A Large Randomized Trial of Vitamin D, Omega-3 Fatty Acids and Cognitive Decline. <https://ClinicaltrialsGov/Show/NCT01669915> 2012.
- [164] Reed HL, Reedy KR, Palinkas LA, van Do N, Finney NS, Case HS, LeMar HJ, Wright J, Thomas J. Impairment in Cognitive and Exercise Performance during Prolonged Antarctic Residence: Effect of Thyroxine Supplementation in the Polar Triiodothyronine Syndrome 1 . *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001;86. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.1.7092>.
- [165] Jandial R, Hoshide R, Waters JD, Limoli CL. Space-brain: The negative effects of space exposure on the central nervous system. *Surgical Neurology International* 2018;9. [https://doi.org/10.4103/sni.sni\\_250\\_17](https://doi.org/10.4103/sni.sni_250_17).
- [166] Roberts DR, Asemani D, Nietert PJ, Eckert MA, Inglesby DC, Bloomberg JJ, George MS, Brown TR. Prolonged microgravity affects human brain structure and function. *American Journal of Neuroradiology* 2019;40. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6249>.
- [167] Palinkas LA, Suedfeld P. Psychological effects of polar expeditions. *The Lancet* 2008;371. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61056-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61056-3).
- [168] Strangman GE, Sipes W, Beven G. Human cognitive performance in spaceflight and analogue environments. *Aviation Space and Environmental Medicine* 2014;85. <https://doi.org/10.3357/ASEM.3961.2014>.
- [169] Roebuck-Spencer T, Sun W, Cernich AN, Farmer K, Bleiberg J. Assessing change with the Automated Neuropsychological Assessment Metrics (ANAM): Issues and challenges. *Archives of Clinical Neuropsychology* 2007;22. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2006.10.011>.
- [170] Bell L, Lamport DJ, Field DT, Butler LT, Williams CM. Practice effects in nutrition intervention studies with repeated cognitive testing. *Nutrition and Healthy Aging* 2018;4. <https://doi.org/10.3233/NHA-170038>.
- [171] COSMED. The Metabolic Company. USA. BOD POD. <https://www.cosmed.com/en/products/body-composition/bod-pod> (Zuletzt Besucht Am 922021) 2021.

- [172] BODPOD. Validation Papers. [https://YlabCom/Wp-Content/Uploads/2018/04/Validation\\_papers\\_BODPOD\\_printPdf](https://YlabCom/Wp-Content/Uploads/2018/04/Validation_papers_BODPOD_printPdf) (Zuletzt Besucht Am 13032021) n.d.
- [173] IBL International GmbH. 25-Dihydroxy-Vitamin D Total ELISA. MG59061. [Http://LeaderlabMa/Fichier/Materiel/Elisa\\_RE59061Pdf](http://LeaderlabMa/Fichier/Materiel/Elisa_RE59061Pdf) (Zuletzt Besucht Am 922021) 2013.
- [174] Center for the Study of Human Operator Performance. ANAM4™ - Automated Neuropsychological Assessment Metrics: User Manual. Norman, Oklahoma.: 2007.
- [175] Kane RL, Kay GG. Computerized assessment in neuropsychology: A review of tests and test batteries. *Neuropsychology Review* 1992;3. <https://doi.org/10.1007/BF01108787>.
- [176] Reeves DL, Winter KP, Bleiberg J, Kane RL. ANAM® Genogram: Historical perspectives, description, and current endeavors. *Archives of Clinical Neuropsychology* 2007;22. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2006.10.013>.
- [177] Kane RL, Roebuck-Spencer T, Short P, Kabat M, Wilken J. Identifying and monitoring cognitive deficits in clinical populations using Automated Neuropsychological Assessment Metrics (ANAM) tests. *Archives of Clinical Neuropsychology* 2007;22. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2006.10.006>.
- [178] Basner M, Savitt A, Moore TM, Port AM, McGuire S, Ecker AJ, Nasrini J, Mollicone DJ, Mott CM, Mccann T, Dinges DF, Gur RC. Development and validation of the Cognition test battery for spaceflight. *Aerospace Medicine and Human Performance* 2015;86. <https://doi.org/10.3357/AMHP.4343.2015>.
- [179] Moore TM, Basner M, Nasrini J, Hermsillo E, Kabadi S, Roalf DR, McGuire S, Ecker AJ, Ruparel K, Port AM, Jackson CT, Dinges DF, Gur RC. Validation of the cognition test battery for spaceflight in a sample of highly educated adults. *Aerospace Medicine and Human Performance* 2017;88. <https://doi.org/10.3357/AMHP.4801.2017>.
- [180] Thorne DR. Throughput: A simple performance index with desirable characteristics. *Behavior Research Methods* 2006;38. <https://doi.org/10.3758/bf03193886>.
- [181] Holden J, Francisco E, Lensch R, Tommerdahl A, Kirsch B, Zai L, Dennis R, Tommerdahl M. Accuracy of different modalities of reaction time testing: Implications for online cognitive assessment tools. *BioRxiv* 2019. <https://doi.org/10.1101/726364>.

- [182] Christ BU, Combrinck MI, Thomas KGF. Both reaction time and accuracy measures of intraindividual variability predict cognitive performance in Alzheimer's disease. *Frontiers in Human Neuroscience* 2018;12. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00124>.
- [183] Jakobsen LH, Sorensen JM, Rask IK, Jensen BS, Kondrup J. Validation of reaction time as a measure of cognitive function and quality of life in healthy subjects and patients. *Nutrition* 2011;27. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2010.08.003>.
- [184] Nelson LD, Furger RE, Gikas P, Lerner EB, Barr WB, Hammeke TA, Randolph C, Guskiewicz K, McCrea MA. Prospective, Head-to-Head Study of Three Computerized Neurocognitive Assessment Tools Part 2: Utility for Assessment of Mild Traumatic Brain Injury in Emergency Department Patients. *Journal of the International Neuropsychological Society* 2017;23. <https://doi.org/10.1017/S1355617717000157>.
- [185] Vincent AS, Bleiberg J, Yan S, Ivins B, Reeves DL, Schwab K, Gilliland K, Schlegel R, Warden D. Reference data from the automated neuropsychological assessment metrics for use in traumatic brain injury in an active duty military sample. *Military Medicine* 2008;173. <https://doi.org/10.7205/MILMED.173.9.836>.
- [186] Roebuck-Spencer TM, Vincent AS, Schlegel RE, Gilliland K. Evidence for added value of baseline testing in computer-based cognitive assessment. *Journal of Athletic Training* 2013;48. <https://doi.org/10.4085/1062-6050-48.3.11>.
- [187] Roebuck-Spencer TM, Yarboro C, Nowak M, Takada K, Jacobs G, Lapteva L, Weickert T, Volpe B, Diamond B, Illei G, Bleiberg J. Use of computerized assessment to predict neuropsychological functioning and emotional distress in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care and Research* 2006;55. <https://doi.org/10.1002/art.21992>.
- [188] Gu R, Zhang D, Luo Y, Wang H, Broster LS. Predicting risk decisions in a modified Balloon Analogue Risk Task: Conventional and single-trial ERP analyses. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience* 2018;18. <https://doi.org/10.3758/s13415-017-0555-3>.
- [189] Grittner U., Aigner A., Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie. After Work Statistics. Die Vielfalt der Einflüsse – Gemischte Modelle. [https://BiometrieCharite.de/Fileadmin/User\\_upload/Microsites/M\\_cc01/Biometrie/7\\_Termin\\_Gemischte\\_ModellePdf](https://BiometrieCharite.de/Fileadmin/User_upload/Microsites/M_cc01/Biometrie/7_Termin_Gemischte_ModellePdf) (Zuletzt Besucht Am 31032021) n.d.

- [190] Vandekerckhove J, Matzke D, Wagenmakers E-J. Model comparison and the principle of parsimony. *Oxford Handbook Of* 2014.
- [191] Kuznetsova A, Brockhoff PB, Christensen RHB. lmerTest Package: Tests in Linear Mixed Effects Models . *Journal of Statistical Software* 2017;82. <https://doi.org/10.18637/jss.v082.i13>.
- [192] Bates D, Mächler M, Bolker BM, Walker SC. Fitting linear mixed-effects models using lme4. *Journal of Statistical Software* 2015;67. <https://doi.org/10.18637/jss.v067.i01>.
- [193] Abeln V, MacDonald-Nethercott E, Piacentini MF, Meeusen R, Kleinert J, Strueder HK, Schneider S. Exercise in isolation- A countermeasure for electrocortical, mental and cognitive impairments. *PLoS ONE* 2015;10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126356>.
- [194] Barkaszi I, Takács E, Czigler I, Balázs L. Extreme environment effects on cognitive functions: A longitudinal study in high altitude in Antarctica. *Frontiers in Human Neuroscience* 2016;10. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00331>.
- [195] Maddock J, Geoffroy MC, Power C, Hyppönen E. 25-Hydroxyvitamin D and cognitive performance in mid-life. *British Journal of Nutrition* 2014;111. <https://doi.org/10.1017/S0007114513003176>.
- [196] Granic A, Aspray T, Hill T, Davies K, Collerton J, Martin-Ruiz C, von Zglinicki T, Kirkwood TBL, Mathers JC, Jagger C. 25-hydroxyvitamin D and increased all-cause mortality in very old women: The Newcastle 85+ study. *Journal of Internal Medicine* 2015;277. <https://doi.org/10.1111/joim.12273>.
- [197] Annweiler C, Allali G, Allain P, Bridenbaugh S, Schott AM, Kressig RW, Beauchet O. Vitamin D and cognitive performance in adults: A systematic review. *European Journal of Neurology* 2009;16. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02755.x>.
- [198] Vincent AS, Roebuck-Spencer TM, Cox-Fuenzalida LE, Block C, Scott JG, Kane R. Validation of ANAM for cognitive screening in a mixed clinical sample. *Applied Neuropsychology:Adult* 2018;25. <https://doi.org/10.1080/23279095.2017.1314967>.
- [199] Lowe M, Harris W, Kane RL, Banderet L, Levinson D, Reeves D. Neuropsychological assessment in extreme environments. *Archives of Clinical Neuropsychology* 2007;22. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2006.10.010>.

- [200] Lapshin H, Oconnor P, Lancett KL, Feinstein A. Computerized cognitive testing for patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2012;1. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2012.05.001>.
- [201] Vincent AS, Roebuck-Spencer T, Lopez MS, Twillie DA, Logan BW, Grate SJ, Friedl KE, Schlegel RE, Gilliland K. Effects of military deployment on cognitive functioning. *Military Medicine* 2012;177. <https://doi.org/10.7205/MILMED-D-11-00156>.
- [202] Lee G, Moore TM, Basner M, Nasrini J, Roalf DR, Ruparel K, Port AM, Dinges DF, Gu RC. Age, sex, and repeated measures effects on NASA’s “cognition” test battery in STEM educated adults. *Aerospace Medicine and Human Performance* 2020;91. <https://doi.org/10.3357/AMHP.5485.2020>.
- [203] Kabat MH, Kane RL, Jefferson AL, DiPino RK. Construct validity of selected Automated Neuropsychological Assessment Metrics (ANAM) battery measures. *Clinical Neuropsychologist* 2001;15. <https://doi.org/10.1076/clin.15.4.498.1882>.
- [204] Vincent AS, Roebuck-Spencer TM, Fuenzalida E, Gilliland K. Test–retest reliability and practice effects for the ANAM General Neuropsychological Screening battery. *Clinical Neuropsychologist* 2018;32. <https://doi.org/10.1080/13854046.2017.1368716>.
- [205] Vincent AS, Fuenzalida E, Beneda-Bender M, Bryant DJ, Peters E. Neurocognitive assessment on a tablet device: Test–retest reliability and practice effects of ANAM Mobile. *Applied Neuropsychology: Adult* 2019. <https://doi.org/10.1080/23279095.2019.1640698>.
- [206] Dikmen SS, Heaton RK, Grant I, Temkin NR. Test-retest reliability and practice effects of expanded Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery. *Journal of the International Neuropsychological Society* 1999;5. <https://doi.org/10.1017/S1355617799544056>.
- [207] Basner M, Hermsillo E, Nasrini J, Saxena S, Dinges DF, Moore TM, Gur RC. Cognition test battery: Adjusting for practice and stimulus set effects for varying administration intervals in high performing individuals. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 2020;42. <https://doi.org/10.1080/13803395.2020.1773765>.
- [208] Vidyanti AN, Hardhantyo M, Wiratama BS, Prodjohardjono A, Hu CJ. Obesity is less frequently associated with cognitive impairment in elderly individuals: A cross-sectional study in Yogyakarta, Indonesia. *Nutrients* 2020;12. <https://doi.org/10.3390/nu12020367>.

- [209] Arvanitakis Z, Capuano AW, Bennett DA, Barnes LL. Body mass index and decline in cognitive function in older black and white persons. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences* 2018;73. <https://doi.org/10.1093/gerona/glx152>.
- [210] Lagunova Z, Porojnicu LC, Lindberg F, Hexeberg S, Moan J. The dependency of vitamin D status on body mass index, gender, age and season. *Anticancer Research*, vol. 29, 2009. <https://doi.org/10.14341/2071-8713-4886>.
- [211] Delle Monache S, di Fulvio P, Iannetti E, Valerii L, Capone L, Nespoli MG, Bologna M, Angelucci A. Body mass index represents a good predictor of vitamin D status in women independently from age. *Clinical Nutrition* 2019;38. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.02.024>.
- [212] Prickett C, Brennan L, Stolwyk R. Examining the relationship between obesity and cognitive function: A systematic literature review. *Obesity Research and Clinical Practice* 2015;9. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2014.05.001>.
- [213] Liel Y, Ulmer E, Shary J, Hollis BW, Bell NH. Low circulating vitamin D in obesity. *Calcified Tissue International* 1988;43. <https://doi.org/10.1007/BF02555135>.
- [214] Bell NH, Epstein S, Greene A, Shary J, Oexmann MJ, Shaw S. Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in obese subjects. *Journal of Clinical Investigation* 1985;76. <https://doi.org/10.1172/JCI111971>.
- [215] Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *American Journal of Clinical Nutrition* 2000;72. <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.3.690>.
- [216] Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *American Journal of Clinical Nutrition* 2000;72. <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.3.690>.
- [217] Forrest KYZ, Stuhldreher WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutrition Research* 2011;31. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2010.12.001>.
- [218] Palinkas LA, Johnson JC, Boster JS. Social support and depressed mood in isolated and confined environments. *Acta Astronautica* 2004;54. [https://doi.org/10.1016/S0094-5765\(03\)00236-4](https://doi.org/10.1016/S0094-5765(03)00236-4).

- [219] Suedfeld P. Groups in Isolation and Confinement: Environments and Experiences. From Antarctica to Outer Space, 1991. [https://doi.org/10.1007/978-1-4612-3012-0\\_14](https://doi.org/10.1007/978-1-4612-3012-0_14).
- [220] Cinini SM, Barnabe GF, Galvão-Coelho N, de Medeiros MA, Perez-Mendes P, Sousa MBC, Covolan L, Mello LE. Social isolation disrupts hippocampal neurogenesis in young non-human primates. *Frontiers in Neuroscience* 2014. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00045>.
- [221] Kamal A, Ramakers GMJ, Altinbilek B, Kas MJH. Social isolation stress reduces hippocampal long-term potentiation: Effect of animal strain and involvement of glucocorticoid receptors. *Neuroscience* 2014;256. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.10.016>.
- [222] Kempermann G, Kuhn HG, Gage FH. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature* 1997;386. <https://doi.org/10.1038/386493a0>.
- [223] Lishman WA. Alcohol and the brain. *British Journal of Psychiatry* 1990;156. <https://doi.org/10.1192/bjp.156.5.635>.
- [224] Erickson KI, Hillman C, Stillman CM, Ballard RM, Bloodgood B, Conroy DE, Macko R, Marquez DX, Petruzzello SJ, Powell KE. Physical Activity, Cognition, and Brain Outcomes: A Review of the 2018 Physical Activity Guidelines. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2019;51. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001936>.
- [225] Johansson P, Almqvist EG, Johansson JO, Mattsson N, Andreasson U, Hansson O, Wallin A, Blennow K, Zetterberg H, Svensson J. Cerebrospinal fluid (CSF) 25-hydroxyvitamin D concentration and CSF acetylcholinesterase activity are reduced in patients with Alzheimer's disease. *PLoS ONE* 2013;8. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081989>.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Daniel Wilhelm Kupka, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Wird kognitive Leistung durch die Vitamin D-Konzentration beeinflusst? Eine Betrachtung bei Überwinterern in der Antarktis/ Is cognitive performance affected by vitamin D levels? A study of people overwintering in Antarctica“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben:

An vorrangiger Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Hanns-Christian Gunga für die Möglichkeit bedanken, in seiner Arbeitsgruppe und unter seiner Leitung diese Arbeit anfertigen zu dürfen.

Herrn Dr. Alexander Christoph Stahn danke ich für die Betreuung, die immerwährende Unterstützung, die stete Diskussions- und Hilfsbereitschaft sowie die vielen förderlichen Ratschläge.

Des Weiteren möchte ich mich bei Frau Bärbel Himmelsbach-Wegner für die Aufbereitung und die Analyse der Blutproben, sowie bei Herrn Stefan Mendt und der gesamten Arbeitsgruppe bei der Unterstützung der Datenerhebung bedanken. Bei meinem Freund und Kollegen Herrn Manuel Hügler bedanke ich mich für die Zusammenarbeit und Unterstützung.

Außerdem gilt mein Dank an die Teilnehmer der 33., 34. und 35. Überwinterungskampagne der Neumayer-Station III für die Teilnahme an den Untersuchungen vor, während und nach der Überwinterung in der Antarktis.

Ebenso möchte ich mich bei den Mitarbeitern des Instituts für Physiologie, Zentrum für Weltraummedizin Berlin und des Alfred-Wegener-Instituts für Polar- und Meeresforschung bedanken.

Für die methodische Unterstützung danke ich Herrn Jan Keller und Herrn Mikael Lundberg, für die Durchsicht dieser Arbeit Herrn Tim Hendgen und meinem Bruder Herrn Christopher Kupka.

Besonderer Dank gilt auch meinem Arbeitgeber, insbesondere Frau Karin Lundell, für die Rücksichtnahme bei der Dienstplanung.

Mein Dank gilt auch meinen Eltern und meiner Familie für die unaufhörliche Unterstützung, Aufmunterung und Rücksichtnahme sowie meinen Freunden für die moralische und anderweitig währende Unterstützung.

Mein größter Dank gebührt meiner Frau für die mentale Unterstützung, das geduldige Zuhören, die notwendige Ruhe und das Verständnis, insbesondere in der Endphase dieser Arbeit.