

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

DISSERTATION

Physiologische Veränderungen des Stressmarkers Cortisol,
der Wachstumsfaktoren BDNF und VEGF, der Struktur des
Hippocampus sowie kognitiver Fähigkeiten während eines
Langzeitaufenthaltes in der Antarktis

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Manuel Linus Hügler

aus Trier

Datum der Promotion: 05.03.2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	vii
Tabellenverzeichnis	ix
Zusammenfassung	x
Abstract	xi
1 Einleitung	1
1.1 Thematik	1
1.2 Theoretischer Hintergrund	3
1.2.1 Antarktis	3
1.2.1.1 Geographie und Geologie	3
1.2.1.2 Klima	4
1.2.1.3 Aufenthalte in der Antarktis	5
1.2.1.4 Neumayer-Station III	6
1.2.1.5 Antarktisaufenthalt als Weltraumanalog	11
1.2.2 Stress	13
1.2.3 Hippocampus	15
1.2.3.1 Struktur und Aufbau	16
1.2.3.2 Verbindungen	19
1.2.3.3 Funktion	21
1.2.4 Neuroplastizität	23
1.2.4.1 Hippocampale Plastizität	24
1.2.4.2 Neurotrophe Faktoren und Wachstumsfaktoren	26
1.3 Zusammenfassung	28
1.4 Ziel und Hypothesen	29
2 Methodik	30
2.1 Allgemeine Studienbeschreibung	30
2.2 Studienteilnehmer	33
2.3 Messparameter	33
2.3.1 Bestimmung der anthropometrischen Daten	33
2.3.2 Bestimmung des Stressmarkers	33
2.3.3 Bestimmung der Wachstumsfaktoren	34
2.3.4 Bestimmung der Volumina der Hippocampus-Subfelder	34
2.3.4.1 MRT-Aufnahmen	34
2.3.4.2 Einteilung der Hippocampus-Subfelder	35

2.3.5	Bestimmung der kognitiven Leistung	38
2.3.5.1	Guilford-Test	38
2.3.5.2	ANAM4 TM	39
2.4	Statistische Auswertung	40
3	Ergebnisse	42
3.1	Anthropometrische Daten	42
3.2	Stressmarker	42
3.2.1	Cortisol	42
3.3	Wachstumsfaktoren	44
3.3.1	Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)	45
3.3.2	Vascular endothelial growth factor (VEGF)	47
3.3.3	Korrelationen	49
3.4	Hippocampus-Subfelder	49
3.4.1	Gyrus dentatus (GD)	50
3.4.2	Cornu ammonis 1 (CA1) und Cornu ammonis 2/3 (CA2/3)	51
3.4.3	Subiculum (SUB), entorhinaler Cortex (ERC) und parahippocampaler Gyrus (PHG)	53
3.4.4	Korrelationen	55
3.5	Kognitive Leistung	56
3.5.1	Guilford-Test	57
3.5.2	Manikin-Test	58
3.5.3	3-Back-Test	60
3.5.4	Korrelationen	62
4	Diskussion	65
4.1	Stressmarker	65
4.2	Wachstumsfaktoren	70
4.3	Hippocampus-Subfelder	74
4.4	Kognitive Leistung	79
4.5	Zusammenfassung	83
4.6	Schlussfolgerung	84
	Literaturverzeichnis	88
	Eidesstattliche Versicherung	110
	Lebenslauf	111
	Danksagung	112

Abkürzungsverzeichnis

AIC	Akaike-Informationskriterium
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ANAM4	Automated Neuropsychological Assessment Metrics version 4
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
BIC	Bayesianische Informationskriterium
BMI	Body Mass Index
CA1	Cornu ammonis 1
CA2	Cornu ammonis 2
CA3	Cornu ammonis 3
CA4	Cornu ammonis 4
CI	Konfidenzintervall
CMS	Chronic mild stress
CRH	Corticotropin-releasing Hormon
DROMLAND	Dronning Maud Land Airway Network
EEG	Elektroenzephalografie
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
ERC	Entorhinaler Cortex
EVA	Extra-vehicular activity
ESA	European Space Agency
FMARS	Flashline Mars Arctic Research Station
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
GC	Glucocorticoide
GD	Gyrus dentatus
GR	Glucocorticoid-Rezeptor
HERA	Human Exploration Research Analog

HI-SEAS	Hawaii Space Exploration Analog and Simulation
HHNA	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
HRP	Human Research Program
Hubes-94	Human Behaviour in Extended Spaceflights - 94
IBMP	Moskauer Biochemie-Institut
ISEMSI 90	Isolation Study for European Manned Space Infrastructure 90
LEO	Low Earth Orbit
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität München
LTP	Langzeitpotenzierung
LTD	Langzeitdepression
MASV	Multi-Atlas-Segmentierung
MPIB	Max-Planck-Institut für Bildungsforschung
MR	Mineralcorticoid-Rezeptor
MRT	Magnetresonanztomografie
MW	Arithmetischer Mittelwert
MWM	Morris water maze - Morris-Wasserlabyrinth
NASA	National Aeronautics and Space Administration
NDMA	N-Methyl-D-Aspartat
NT-3	Neurotrophin-3
NT-4/5	Neurotrophin-4/5
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PHG	Parahippocampaler Gyrus
PTBS	Posttraumatische Belastungsstörung
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler

SFINCSS-99	Simulation of a Flight of International Crew on Space Station – 99
SRI	Serotonin Reuptake Inhibitors - Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
SUB	Subciulum
TE	Echozeit
TPO	Thrombopoetin
TR	Repetitionszeit
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZWMB	Zentrum für Weltraummedizin Berlin

Abbildungsverzeichnis

1.1	Geographie der Antarktis [24]	4
1.2	Lage der Neumayer-Station III [2]	6
1.3	Aufbau der Neumayer-Station III [36]	8
1.4	Längsschnitt der Neumayer-Station III [36]	8
1.5	Stressreaktion [47]	14
1.6	Lage des menschlichen Hippocampus [59]	16
1.7	Abschnitte des menschlichen Hippocampus [55]	17
1.8	Zytoarchitektur des menschlichen Hippocampus [55]	18
1.9	Der Hippocampus und seine Verbindungen [64]	19
1.10	Verbindungen zwischen Hippocampus und entorhinalem Cortex [65]	20
1.11	Langzeitpotenzierung [97]	25
2.1	Design	30
2.2	Messzeitpunkte	32
2.3	Schematische Hippocampuseinteilung [126]	36
2.4	Hippocampuseinteilung [126]	36
2.5	Segmentierungsverfahren [126]	37
2.6	Guilford-Test [132]	38
2.7	Manikin-Test [134]	39
2.8	3-Back-Test [134, 136]	40
3.1	Verlauf der Cortisolkonzentration der Überwinterer	43
3.2	Veränderungen der BDNF-Konzentration der Überwinterer und der Kontrollgruppe	45
3.3	Verlauf der BDNF-Konzentration der Überwinterer	46
3.4	Veränderungen der VEGF-Konzentration der Überwinterer und der Kontrollgruppe	47
3.5	Verlauf der VEGF-Konzentration der Überwinterer	48
3.6	Veränderungen des Gyrus dentatus-Volumens der Überwinterer und der Kontrollgruppe	50
3.7	Veränderungen des Cornu ammonis 1-Volumens der Überwinterer und der Kontrollgruppe	52
3.8	Veränderungen des Cornu ammonis 2/3-Volumens der Überwinterer und der Kontrollgruppe	52
3.9	Veränderungen des Subiculum-Volumens der Überwinterer und der Kontrollgruppe	54
3.10	Veränderungen des entorhinalen Cortex-Volumens der Überwinterer und der Kontrollgruppe	54
3.11	Veränderungen des parahippocampalen Gyrus-Volumens der Überwinterer und der Kontrollgruppe	55
3.12	Veränderungen des Guilford-Testergebnisses der Überwinterer und der Kontrollgruppe	57
3.13	Veränderungen des Manikin-Testergebnisses der Überwinterer und der Kontrollgruppe	58

3.14	Verlauf des Manikin-Testergebnisses der Überwinterer	59
3.15	Veränderungen des 3-Back-Testergebnisses der Überwinterer und der Kontroll- gruppe	60
3.16	Verlauf des 3-Back-Testergebnisses der Überwinterer	61
3.17	Korrelation zwischen den Veränderungen des Gyrus dentatus-Volumens und des Guilford-Testergebnisses	63
3.18	Korrelation zwischen den Veränderungen des Gyrus dentatus-Volumens und des Manikin-Testergebnisses	63
3.19	Korrelation zwischen den Veränderungen des Gyrus dentatus-Volumens und des 3-Back-Testergebnisses	64
4.1	Zelluläre Ursachen einer stressinduzierten hippocampalen Volumenreduktion [194]	76

Tabellenverzeichnis

1.1	Stressoren in extremen Umwelten	12
2.1	ELISA-Testkits der Wachstumsfaktoren	34
3.1	Deskriptive Statistik der anthropometrischen Daten	42
3.2	Deskriptive Statistik der Cortisolkonzentrationen der Überwinterer	42
3.3	Deskriptive Statistik der Serumkonzentrationen der Wachstumsfaktoren	44
3.4	Statistische Prüfung der Veränderungen der BDNF-Konzentration der Überwinterer und der Kontrollgruppe	45
3.5	Statistische Prüfung der Veränderungen der VEGF-Konzentration der Überwinterer und der Kontrollgruppe	47
3.6	Korrelation zwischen den Veränderungen des Cortisols und der Wachstumsfaktoren BDNF und VEGF	49
3.7	Deskriptive Statistik der Volumina der Hippocampus-Subfelder	49
3.8	Statistische Prüfung der Volumenänderungen des Gyrus dentatus der Überwinterer und der Kontrollgruppe	50
3.9	Statistische Prüfung der Volumenänderungen des Cornu ammonis 1 und des Cornu ammonis 2/3 der Überwinterer und der Kontrollgruppe	51
3.10	Statistische Prüfung der Volumenänderungen des Subiculum, des entorhinalen Cortex und des parahippocampalen Gyrus der Überwinterer und der Kontrollgruppe	53
3.11	Korrelationen zwischen den Veränderungen des Gyrus dentatus (GD)-Volumens und den Veränderungen der Wachstumsfaktoren BDNF und VEGF sowie des Stressmarkers Cortisol	55
3.12	Deskriptive Statistik der kognitiven Testergebnisse der Überwinterer und der Kontrollgruppe	56
3.13	Statistische Prüfung der Veränderungen des Guilford-Testergebnisses der Überwinterer und der Kontrollgruppe	57
3.14	Statistische Prüfung der Veränderungen des Manikin-Testergebnisses der Überwinterer und der Kontrollgruppe	58
3.15	Statistische Prüfung der Veränderungen des 3-Back-Testergebnisses der Überwinterer und der Kontrollgruppe	60
3.16	Korrelationen zwischen den Veränderungen der Guilford-, Manikin- und 3-Back-Testergebnisse und den Veränderungen der Wachstumsfaktoren BDNF und VEGF, des Stressmarkers Cortisol sowie des Gyrus dentatus-Volumens	62

Zusammenfassung

Einleitung: Langzeitaufenthalte in der Antarktis sind durch Isolation, Beengtsein und Monotonie gekennzeichnet und dienen als Analogmodell zur Erforschung der Auswirkungen von Weltraummissionen auf den menschlichen Organismus. Die extremen Bedingungen während einer Überwinterung in der Antarktis können zu einer erheblichen Beeinträchtigung der physischen und psychischen Gesundheit führen. Bereits in früheren Studien konnte gezeigt werden, dass es während Aufhalten in extremen Umwelten zu einer Aufrechterhaltung der Stressreaktion kommen kann, welche mit einer gesteigerten Cortisolsekretion einhergeht. Wissenschaftliche Studien konnten in der Vergangenheit zeigen, dass innerhalb des Gehirns insbesondere die Struktur und Funktion des Hippocampus durch Stress gefährdet ist. Neben erhöhten Cortisolwerten werden auch Veränderungen der Expression der neurotrophen Wachstumsfaktoren BDNF und VEGF als mitverursachend vermutet. Ziel dieser Arbeit ist es, den Einfluss eines 14-monatigen Aufenthaltes in der Antarktis auf die hippocampale Struktur, die zu Grunde liegenden neurophysiologischen Veränderungen und die kognitiven Fähigkeiten zu untersuchen.

Methoden: Im Rahmen der 33. Überwinterungskampagne wurden an neun Expeditionsteilnehmern vor und nach der Überwinterung in der Antarktis MRT-Aufnahmen des Hippocampus durchgeführt, um das Volumen der Hippocampussegmente zu bestimmen. Zusätzlich erfolgten vor, während und nach der Überwinterung in regelmäßigen Abständen Entnahmen von Speichelproben und Blutproben zur Bestimmung von Cortisolwerten und Serumkonzentrationen der Wachstumsfaktoren BDNF und VEGF. Die kognitive Leistungsfähigkeit wurde mittels standardisierter computerbasierter Testverfahren ermittelt. Die Daten der Überwinterer wurden mit den Ergebnissen einer Kontrollgruppe, welche nicht an der Überwinterung teilnahm, verglichen. Die erhobenen Daten wurden mittels gemischt linearem Modell analysiert. Das Signifikanzniveau wurde für alle Tests auf 0,05 festgelegt.

Ergebnisse: Die Analyse mittels linear gemischtem Modell ergab für die Überwinterer eine signifikante Zunahme der Cortisolkonzentration während des Antarktisaufenthaltes. Für die neurotrophen Wachstumsfaktoren BDNF und VEGF konnte eine signifikante Abnahme im Verlauf nachgewiesen werden. Das Gyrus dentatus-Volumen der Überwinterer zeigte in der Nachmessung eine signifikante Volumenreduktion, die mit einem signifikanten Wechselwirkungseffekt für die Faktoren Zeit und Gruppe einherging. Die Abnahme des Gyrus dentatus-Volumens korrelierte dabei mit der Leistung in den kognitiven Testverfahren.

Schlussfolgerung: Die vorliegende Arbeit bietet Hinweise, dass ein Langzeitaufenthalt in der Antarktis mit einer Aufrechterhaltung der Stressreaktion sowie einer Verringerung der Serumkonzentrationen neurotropher Wachstumsfaktoren einhergeht und darüber hinaus zu strukturellen hippocampalen Veränderungen und funktionellen kognitiven Veränderungen führt. Einhergehend mit der Literatur scheinen insbesondere die psychosozialen Stressoren ursächlich verantwortlich zu sein.

Abstract

Introduction: Long-term stays in the Antarctic are characterized by isolation, confinement and monotony and they serve as an analogue model to study the effects of space missions on the human body. The extreme conditions during wintering in the Antarctic can lead to a significant impairment of the physical and above all the mental health. Previous studies have shown that during long-term stays in extreme environments the stress response associated with increased cortisol secretion may be maintained. Scientific studies have shown that in particular the structure and function of the hippocampus within the brain is endangered by stress. In addition to elevated cortisol levels changes in the expression of the neurotrophic growth factors BDNF and VEGF are also believed to be contributing factors. The aim of this work is to investigate the influence of a 14-month stay in the Antarctic on the hippocampal structure, the underlying neurophysiological changes and the cognitive function.

Methods: As part of the 33rd wintering campaign, MRI images of the hippocampus were taken from nine expedition participants before and after overwintering in the Antarctic to determine the volume of the hippocampus segments. In addition, samples of saliva and blood were taken at regular intervals before, during and after overwintering to determine cortisol levels and serum concentrations of the growth factors BDNF and VEGF. Cognitive performance was assessed using standardized computer-based testing. The data of the overwinterers were compared with the results of a control group, which stayed in Germany during the wintering period. The collected data were analyzed by a linear mixed model. The significance level was set to 0.05 for all tests.

Results: Mixed model analysis revealed a significant increase over time for the cortisol concentration of the Antarctic expeditioners. For the neurotrophic growth factors BDNF and VEGF a significant decrease during the course of the overwintering could be detected. Moreover the gyrus dentate volume of the expeditioners showed a significant volume reduction in the post-measurement, which was associated with a significant interaction effect for the factors time and group. The decrease of the gyrus dentate volume correlated with the performance in the cognitive test procedure.

Conclusion: The present work suggests that long-term stay in the Antarctic is associated with a persistent activation of the stress response and neurotrophic growth factor impairment, as well as structural hippocampal changes and functional cognitive changes. Along with the literature, the psychosocial stressors in particular appear to be causally responsible.

1 Einleitung

1.1 Thematik

Zukünftige bemannte Raumfahrtmissionen werden sich auf die Erkundung von Gebieten außerhalb der erdnahen Umlaufbahn (englisch: Low Earth Orbit (LEO)) konzentrieren und erfordern somit längere Aufenthalte im Weltraum. Für eine erfolgreiche Durchführung einer bemannten Marsmission sind gegenwärtig zwischen 20 bis 30 Monate notwendig [1]. Der Großteil der bisherigen Weltraummissionen beschränkt sich allerdings auf deutlich kürzere Aufenthalte von im Durchschnitt weniger als 21 Tagen [2]. Demnach existieren nur wenige Erfahrungen mit Langzeitaufenthalten im Weltraum.

Um die Sicherheit der Teilnehmer während Weltraummissionen zu gewährleisten, wurden in den letzten Jahrzehnten zahlreiche Untersuchungen zu den Auswirkungen von Aufenthalten im Weltraum auf den menschlichen Organismus durchgeführt. Aufgrund der im Weltraum herrschenden extremen Bedingungen, insbesondere der Mikrogravitation und der Strahlung, lag der Forschungsschwerpunkt lange Zeit auf der Untersuchung des kardiovaskulären Systems, der Körperzusammensetzung, der hormonellen Regulation und des Knochenstoffwechsels.

Durch die zunehmende Notwendigkeit von längeren Aufenthalten im Weltraum spielen jedoch psychosoziale Umstände eine immer größere Rolle. Weltraummissionen sind durch eine Isolation von Familie und Freunden sowie ein durch die Abwesenheit von Privatsphäre und Freiraum entstehendes Gefühl der Enge charakterisiert [1]. Die damit einhergehende reduzierte sensorische Stimulation und Monotonie stellen laut des Human Research Program (HRP) der Raumfahrtbehörde National Aeronautics and Space Administration (NASA) eine erhebliche Gefahr für die Teilnehmer dar. Diese Umstände können je nach Persönlichkeit, vorhandener Bewältigungsstrategien, psychologischer Unterstützung und Einsatzdauer zu einer Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA), einer der Hauptkoordinatoren der Stressantwort, führen und somit eine gesteigerte Freisetzung des in der Nebennierenrinde gebildeten Glucocorticoids Cortisol hervorrufen [3, 4]. Eine Aufrechterhaltung der Aktivierung der HHNA über einen längeren Zeitraum steht im Zusammenhang mit einer Beeinträchtigung der physischen und psychischen Gesundheit [5]. Vor allem kardiovaskuläre und metabolische Erkrankungen gelten als häufige Folge einer erhöhten Glucocorticoid-Sekretion. Zunehmende Studien zeigen jedoch auch, dass eine lang anhaltende Exposition gegenüber Stress, die Struktur und Funktion des Gehirns nachteilig beeinflusst.

Aufgrund seiner dichten Expression von Glucocorticoid-Rezeptoren scheint insbesondere der Hippocampus, eine bilaterale Gehirnregion, die für Lern- und Gedächtnisprozesse sowie für die räumliche Orientierung zuständig ist, anfällig für Stress zu sein. Neben den direkten negativen Effekten der Glucocorticoide auf den Hippocampus spielen auch indirekt bestimmte Wachstumsfaktoren bei der Vermittlung der Auswirkungen von chronischem Stress eine entscheidende Rolle. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) und Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF),

die jeweils neurotrophe Wirkungen haben, können durch chronischen Stress bzw. Glucocorticoide beeinträchtigt werden. Verminderte Konzentrationen dieser Wachstumsfaktoren stehen mit strukturellen und funktionellen hippocampalen Veränderungen im Zusammenhang [6, 7, 8]. Eine strukturelle Veränderung des Hippocampus und/oder funktionelle Beeinträchtigungen können erhebliche Auswirkungen auf die Lern- und Gedächtniskonsolidierung sowie auf die räumliche Orientierung haben. Bezogen auf Weltraumexpeditionen stellen Einschränkungen der Hippocampus-abhängigen kognitiven Fähigkeiten eine reale Gefahr für die Sicherheit und für den Erfolg der Mission dar. Trotz der großen Bedeutung der hippocampalen Funktion existieren zum jetzigen Zeitpunkt keine Studien zu den Auswirkungen von Langzeitaufenthalten im Weltraum auf die Struktur und Funktion des Hippocampus.

Idealerweise sollten Langzeit-Weltraumflüge genutzt werden, um Erkenntnisse über die Auswirkungen der extremen Situation auf den menschlichen Organismus zu erlangen. Untersuchungen unter realen Weltraumbedingungen, z. B. an Astronauten der Internationalen Raumstation (englisch: International Space Station (ISS)), sind jedoch aufwendig und liefern aufgrund der kleinen Probandengruppe nur wenig verwertbare Erkenntnisse. Aus diesem Grund werden für die Untersuchung der Auswirkungen von Aufenthalten im Weltraum auf den menschlichen Organismus ebenfalls terrestrische Analogmodelle genutzt [9]. Auch wenn die bodennahen Simulationsmissionen aufgrund der vorhandenen Schwerkraft und der fehlenden Strahlung nur begrenzt auf reale Weltraummissionen übertragbar sind, ermöglichen sie die Untersuchung von psychischen und physiologischen Adaptationsvorgängen [10]. In der Vergangenheit durchgeführte simulierte Isolationsstudien wie z. B. MARS500 [11, 12], HERA [13], FMARS [14], SFINCSS-99 [15], HI-SEAS [16] und Hubes-94 [17] sowie zahlreiche Bettruhe-Studien (englisch: bed rest studies) konnten bereits einen erheblichen Beitrag zur wissenschaftlichen Arbeit in verschiedenen Bereichen der Weltraummedizin leisten [2]. Reale Isolationsstudien in extremen Umwelten bieten im Gegensatz zu simulierten Isolationsstudien zusätzlich den Vorteil der Wirklichkeitsnähe der Missionen [18]. Insbesondere die Antarktis hat sich durch die dort herrschende Kälte, die langen Dunkelphasen, aber vor allem auch durch die Parallele der Isolation und des Beengtseins während eines Langzeitaufenthaltes als ein bewährtes Analogmodell zur Erforschung der Auswirkungen von Aufenthalten im Weltraum etabliert.

In Zusammenarbeit mit dem Alfred-Wegener-Institut Helmholtz-Zentrum für Polar- und Meeresforschung (AWI) führt das Zentrum für Weltraummedizin Berlin (ZWMB) seit mehr als zehn Jahren an Teilnehmern der Überwinterungskampagnen auf der Neumayer-Station III (vor 2009 auf der Neumayer-Station II) Untersuchungen durch, um Aufschluss über die Auswirkungen der extremen Bedingungen auf den menschlichen Organismus zu erhalten.

Die vorliegende Arbeit konzentriert sich auf Veränderungen der Struktur und Funktion des Hippocampus während einer 14-monatigen Überwinterungskampagne in der Antarktis. Mit Hilfe von Magnetresonanztomografie (MRT)-Diagnostik und Segmentierungsverfahren wurde das Volumen

der Hippocampussubfelder der neun Teilnehmer der 33. Neumayer-Überwinterungskampagne vor und nach dem Aufenthalt in der Antarktis bestimmt. Testverfahren zur Erhebung der kognitiven Fähigkeiten, insbesondere der mit dem Hippocampus verbundenen Funktion der räumlichen Orientierung und der Gedächtnisprozesse, wurden vor und nach, sowie in einmonatigen Abständen während der Überwinterung durchgeführt. Zur Beurteilung von neurophysiologischen Mechanismen, die den Veränderungen der Hippocampusstruktur und -funktion zugrunde liegen, wurden vor, während und nach dem Aufenthalt in der Antarktis Speichelproben für die Bestimmung der morgendlichen Cortisolkonzentration sowie venöse Blutabnahmen zur Bestimmung der Serumkonzentrationen der neurotrophen Wachstumsfaktoren BDNF und VEGF entnommen. An neun Probanden, die nicht an der Überwinterung teilnahmen und als Kontrollgruppe dienten, wurden ebenfalls Vor- und Nachmessungen durchgeführt.

1.2 Theoretischer Hintergrund

1.2.1 Antarktis

1.2.1.1 Geographie und Geologie

Die Antarktis beschreibt gemäß der politischen Definition des Antarktisvertrages alle Gebiete, die sich südlich 60° südlicher Breite befinden [19, 20]. Sie umfasst somit den Kontinent Antarktika mit dem Südpol im Zentrum sowie den umgebenden antarktischen Ozean, der sich aus den südlichen Teilen des indischen, pazifischen und atlantischen Ozeanen zusammensetzt. Die Gesamtfläche der Antarktis beträgt 52 Millionen km² [19]. Ursprünglich war der Kontinent Antarktika Teil des südlichen Großkontinents Gondwana. Durch den Zerfall von Gondwana im späten Jura vor ungefähr 170 Millionen Jahren und die darauf folgende Kontinentalverschiebung, erreichte der Kontinent Antarktika seine jetzige Lage im Südpolargebiet [21].

Antarktika besteht aus zwei geologisch sehr unterschiedlichen Einheiten. Ostantarktika bildet ein zusammenhängendes Gebiet unter dem Eis, wohingegen Westantarktika ein unter dem Eis liegender Inselarchipel ist. Das Transantarktische Gebirge, welches sich quer über den Kontinent erstreckt, trennt die beiden Gebiete voneinander [19]. Insgesamt umfasst der Kontinent Antarktika zusammen mit vorgelagerten Inseln und Schelfeis eine Fläche von 13,6 Millionen km², von der 98 % von einer Eisschicht bedeckt ist, deren durchschnittliche Höhe mehr als 2000 Meter beträgt [22, 23].

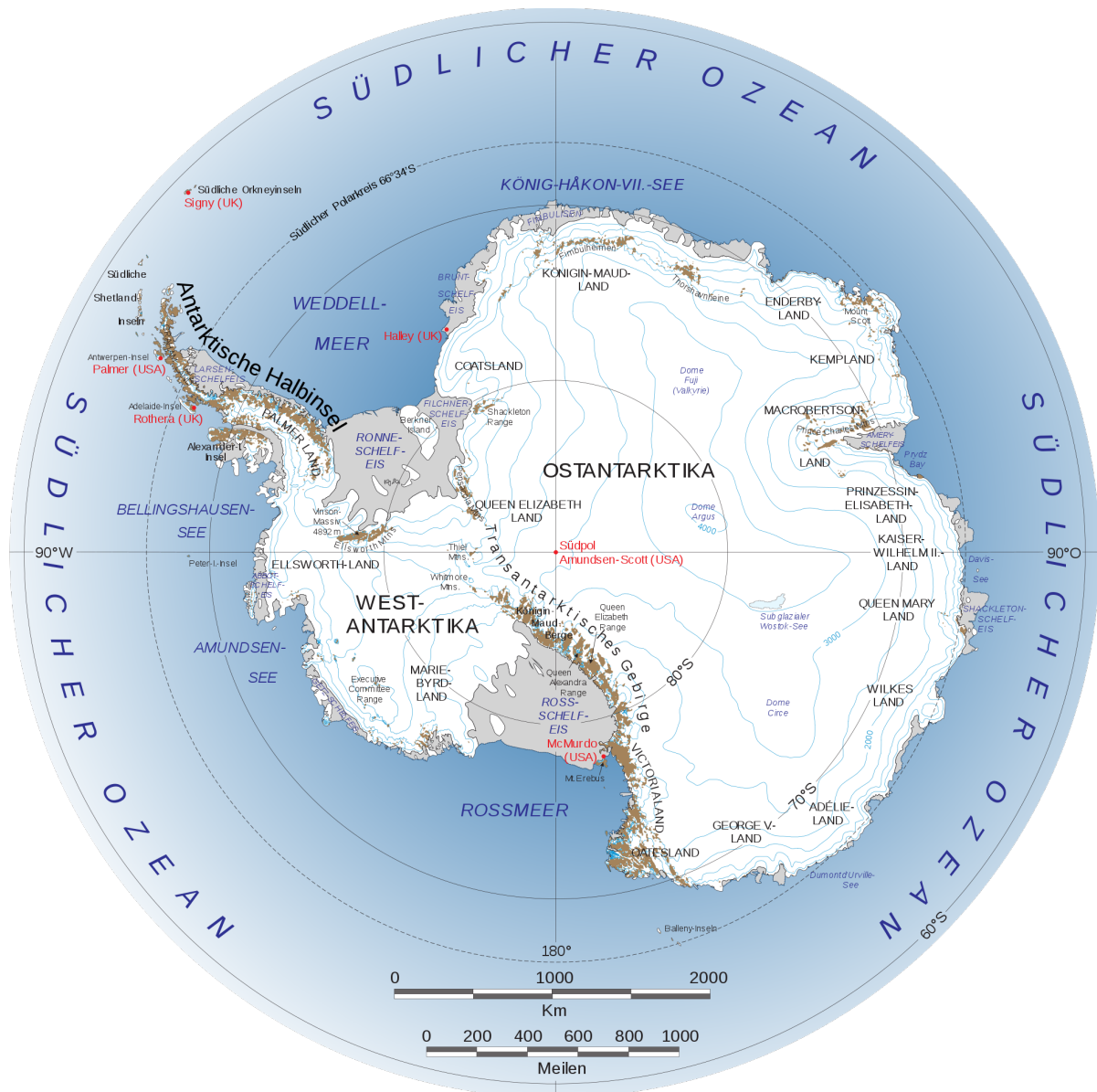


Abbildung 1.1: Geographie der Antarktis. Die Antarktis umfasst den südlichen Ozean und den Kontinent Antarktika. Der Kontinent Antarktika wird durch das Transantarktische Gebirge in Ostantarktika und Westantarktika geteilt. Abbildung abgeleitet von [24].

1.2.1.2 Klima

Auf dem Kontinent Antarktika herrscht aufgrund der südpolaren Lage, der großen Höhenlage sowie der permanenten Eisdecke, die zu einer weitgehenden Reflexion der Sonneneinstrahlung führt (Albedo), ein extremes Klima [20]. Durch die Neigung der Erdachse gegenüber der Ebene der Erdbewegung um die Sonne (Ekliptik), ist die Südhemisphäre im antarktischen Winter der Sonne abgewandt und im antarktischen Sommer zugewandt [25]. Die variierende Sonneneinstrahlung führt zu den charakteristischen Jahreszeiten in der Antarktis. Im Winter kommt es zu langen Dunkelphasen, wohingegen der Sommer durch lange Hellphasen mit bis zu 24 Stunden Sonneneinstrahlung pro Tag geprägt ist. Die Temperaturen innerhalb der Antarktis variieren stark

und nehmen allgemein von der Küste zum Landesinneren ab. Die mittlere Sommertemperatur beträgt im Inneren des Kontinents -40°C und an der Küste -25 bis 0°C . Im Winter sinken die Temperaturen im Inneren auf durchschnittlich -60 bis -70°C und an der Küste auf im Mittel -20 bis -30°C . Im Jahre 1983 wurde im Osten der Antarktis an der russischen Forschungsstation Vostok mit $-89,6^{\circ}\text{C}$ die tiefste, jemals dokumentierte Temperatur auf der Erde gemessen [26]. Die durchschnittliche Niederschlagsmenge beträgt im Bereich des Südpols gerade einmal 140 Millimeter und während des ganzen Jahres kann es zu starken Fallwinden – so genannten katabatischen Winden – mit Windgeschwindigkeiten von 200-300 km/h kommen [26, 27]. All diese Umweltbedingungen machen Antarktika zum kältesten, trockensten und windigsten Kontinent der Erde [20, 26].

1.2.1.3 Aufenthalte in der Antarktis

Aufenthalte in der Antarktis dienen überwiegend der Forschung. 29 Antarktis-Vertragsstaaten – darunter auch Deutschland – verfolgen in enger Zusammenarbeit kontinuierlich wissenschaftliche Arbeiten in der Antarktis. Die Forschungsschwerpunkte decken eine große Bandbreite ab und reichen von Klimaforschung über geologische Untersuchungen bis zur Meeresbiologie [28].

Gegenwärtig existieren mehr als 80 Forschungsstationen in der Antarktis, auf denen sich in den Sommermonaten bis zu 4000 Personen aufhalten. Etwa die Hälfte der Stationen sind ganzjährig bewohnt und beherbergen selbst während des extremen antarktischen Winters bis zu 1000 Menschen [29].

Um ein langfristig angelegtes Forschungsprojekt für meteorologische, luftchemische und geophysikalische Beobachtungen zu ermöglichen, wurde 1981 die erste deutsche Forschungsstation in der Antarktis errichtet. In Anlehnung an den deutschen Geophysiker und Polarforscher Georg von Neumayer (1826-1909), der ein bedeutender Förderer der deutschen Südpolarforschung war, wurde die Station „Georg-von-Neumayer-Station“ genannt [30]. Im Laufe der Jahre führte die zunehmende Schneelast dazu, dass die Stabilität der aus unterirdischen Stahlröhrenkonstruktionen erbauten Station nicht mehr gewährleistet werden konnte. 1993 musste daher der Betrieb der Georg von Neumayer-Station von der südöstlich erbauten Neumayer-Station II übernommen werden. Auch diese Station bestand aus einem unterirdischen Röhrenbauwerk, welches nach und nach immer weiter im Schnee versank und daher schließlich im Jahr 2009 durch die Neumayer-Station III ersetzt wurde. Seitdem dient die Neumayer-Station III als Hauptbasis für die deutsche Antarktisforschung [31]. Mittlerweile bestehen neben der Neumayer-Station III noch fünf weitere deutsche Forschungsstationen: Gondwana-, Kohnen-, Drescher-, GARS-O’Higgins- und Dallmann Station [32].

1.2.1.4 Neumayer-Station III

Die Neumayer-Station III ist eine vom AWI betriebene deutsche Forschungsstation in der Antarktis. Sie befindet sich auf dem Ekström Eis im Dronning Maud Land in unmittelbarer Nähe zur Atka Bucht (Koordinaten: $70^{\circ}40'S$, $08^{\circ}15'W$) und ermöglicht eine ganzjährige Forschung des antarktischen Gebietes. Abbildung 1.2 gibt einen Überblick über die geographische Lage der Neumayer-Station III in der Antarktis.

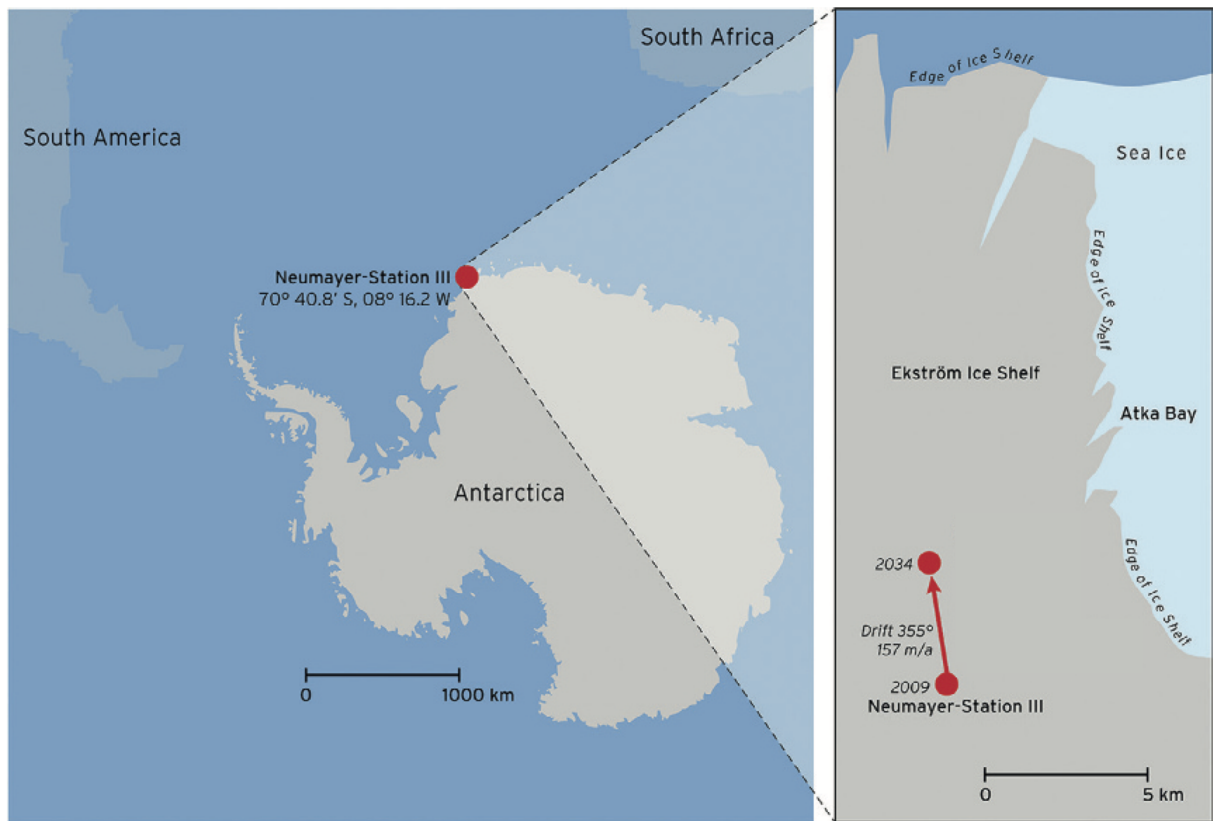


Abbildung 1.2: Geographische Lage und Driftbewegung der Neumayer-Station III in der Atka Bucht der Antarktis. Aufgrund des Eisdrift des Ekström-Schelfeis bewegt sich die Neumayer-Station III um ca. 157 Meter pro Jahr und erreicht somit im Jahr 2034 voraussichtlich einen etwa vier Kilometer nördlich gelegenen Standpunkt. Abbildung modifiziert nach [2].

Jede Saison bietet die Neumayer-Station III Unterkunft und Arbeitsplatz für ein aus neun Mitgliedern bestehendes Überwinterungsteam, welches für 14 Monate in der Antarktis verbleibt, den Betrieb der Station gewährleistet und unterschiedliche Forschungsarbeiten verfolgt. Zudem dient die Station als logistisches Zentrum für Inlandexpeditionen und Polarflugzeuge. In den Sommermonaten können bis zu 50 Personen auf der Neumayer-Station III untergebracht werden und die Station als Zwischenaufenthalt für einige Tage oder Wochen nutzen [33].

Aufbau der Station

Die Neumayer-Station III ist die erste Forschungsstation in der Antarktis, die aus einer Kombination eines überirdischen Gebäudeteils und einem unterirdischen Komplex besteht und insgesamt eine geschützte Nutzfläche von 4890 m² bietet. Der Gebäudeteil setzt sich aus 100 Containern zusammen, die sich auf einer 68 Meter langen und 24 Meter breiten Plattform sechs Meter über der Schneeoberfläche befinden und den Wohn- und Arbeitsraum der Station bilden (siehe Abbildungen 1.3 und 1.4). Auf zwei Ebenen (Deck 1 und Deck 2) verteilt sind in den Containern neben den einzelnen Wohn- und Schlafräumen auch Sanitäreanlagen, Küche, Messe, Hospital, Lounge, Büroräume sowie einzelne Labore, Technikräume und die Energiezentrale untergebracht. Das Konstrukt aus den Containern wird durch eine Schutzhülle umgeben. Angeschlossen an den Gebäudekomplex auf Deck 2 befindet sich auf dem Dach zusätzlich eine Ballonfüllhalle, in der die Vorbereitungen für den Start von meteorologischen Ballonsonden durchgeführt werden. Der unterirdische Komplex ist 8,20 Meter tief und wird durch ein Zwischendeck (Deck U1), welches Werkstätten, Vorrats-, Abfall- und Tankcontainer beherbergt und einer Garage (Deck U2) gebildet [34]. Die Garage der Station dient zum einen als Stellplatz für die zahlreichen Fahrzeuge (Kettenfahrzeuge und Skidoos), welche über eine verschließbare Rampe aus Schnee Zufahrt erhalten. Zum anderen befinden sich hier 16 hydraulische Stelzen mit Fundamentplatten, über die der gesamte Komplex gestützt wird. Die hydraulischen Hebevorrichtungen können einzeln eingezogen und mit Schnee unterfüttert werden. Sie ermöglichen somit das Anheben des gesamten Bauwerks. Dies geschieht in regelmäßigen Abständen, um den Schneezutrag auszugleichen und den Komplex über der Schneeoberfläche zu halten. Über ein Treppenhaus mit Aufzug sind die einzelnen Etagen (Deck U2, U1, 1 und 2) miteinander verbunden und von außen zugänglich.

Die elektrische und thermische Energieversorgung erfolgt durch drei Dieselmotoren (je 160 Kilowatt) und ein Windkraftwerk (30 Kilowatt). Der Anteil der Windenergie soll in den kommenden Jahren schrittweise durch weitere Windkraftanlagen erhöht werden. Eine Schneeschmelze, die von außen auf Höhe des Schneegrundes erreichbar ist und durch die Abwärme der Dieselmotoren betrieben wird, gewährleistet die Trinkwasserversorgung der Station. Mit Hilfe von Pistenbullys wird frischer Schnee in die Schmelze befördert und so Trinkwasser gewonnen [33, 35].

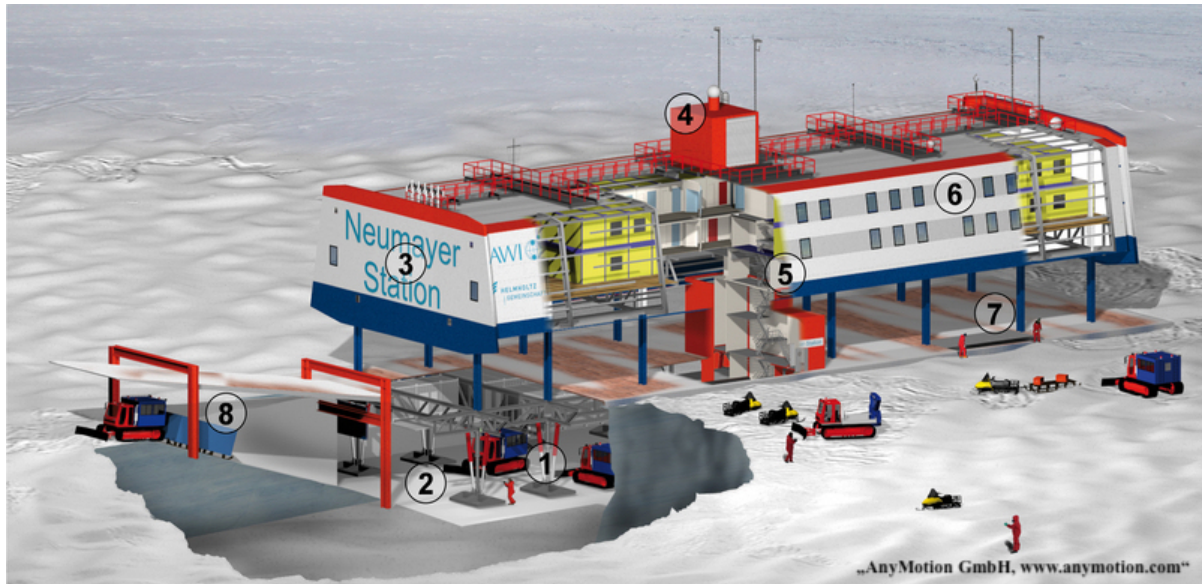


Abbildung 1.3: Schematischer Aufbau der Neumayer-Station III: (1) Fundament: Die Gesamtlast von etwa 2300 Tonnen verteilt sich auf 16 Fundamentplatten; (2) Fahrzeughalle: In der Garage befindet sich der gesamte Fuhrpark; (3) Kraftstation: Ein intelligentes Managementsystem steuert die elektrische und thermische Energieversorgung der Station; (4) Ballonfüllhalle: Meteorologische Ballonsonden werden aus der Halle auf dem Außendeck der Station gestartet; (5) Treppenhaus mit Aufzug; (6) Wohn- und Arbeitsräume; (7) Wasserversorgung: Eine Schneeschmelze gewährleistet die Versorgung der Station mit Trinkwasser; (8) Zufahrt mit verschließbarer Rampe. [36]

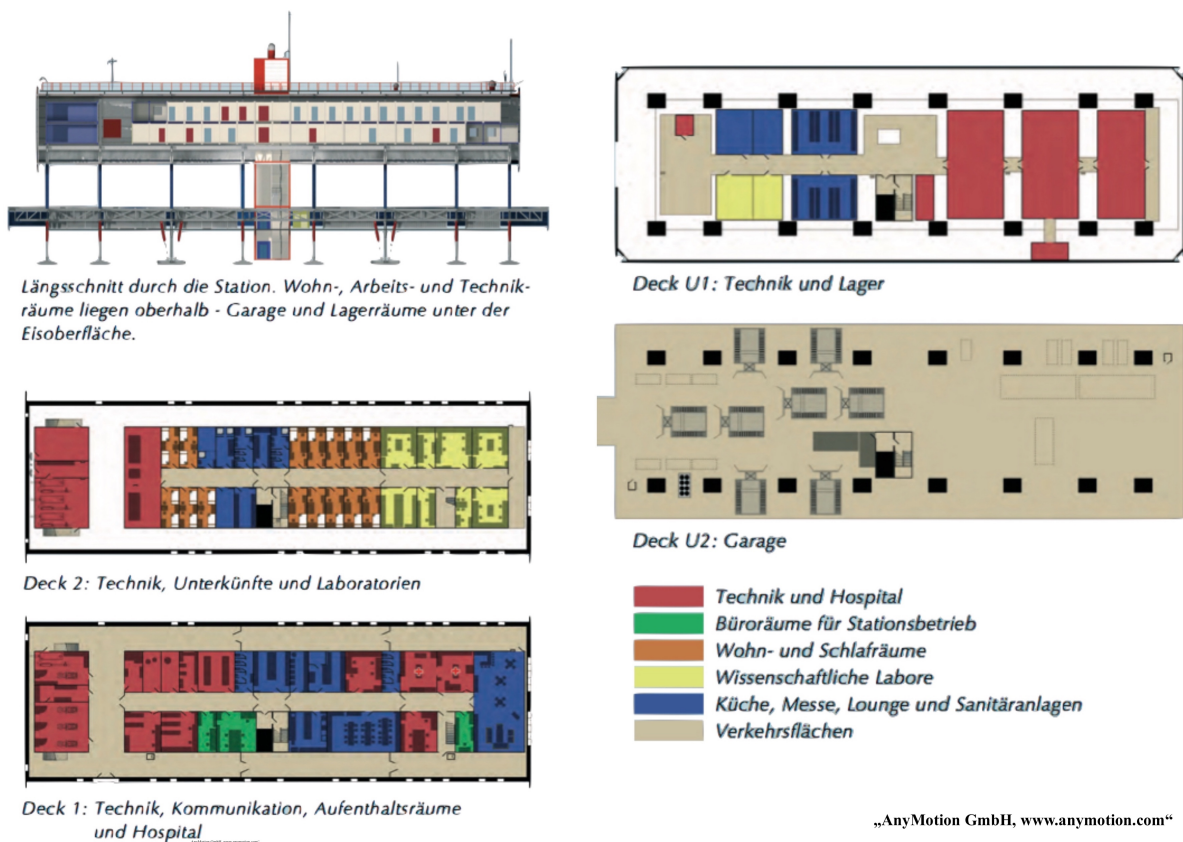


Abbildung 1.4: Längsschnitt durch die Neumayer-Station III und schematische Darstellung der einzelnen Ebenen. [36]

Überwinterungsteam

Das Team einer Neumayer-Überwinterungskampagne setzt sich aus neun Mitgliedern zusammen: Ein Arzt, der über eine Anerkennung als Facharzt für Chirurgie sowie Erfahrungen in der Unfallchirurgie, Allgemeinmedizin, Notfallmedizin und im Durchführen von zahnmedizinischen Eingriffen verfügt, ist während der Überwinterung für die medizinische Betreuung zuständig. Zusätzlich fungiert er als Stationsleiter und übernimmt logistische Aufgaben. Vier Wissenschaftler (aus dem Bereich der Geophysik, Meteorologie und Luftchemie) führen während der Überwinterung meteorologische, luftchemische und geophysikalische Beobachtungen und Messungen durch. Drei Techniker, darunter ein Betriebsingenieur, ein Elektronikingenieur und ein Elektroingenieur sind verantwortlich für die Wartung der Station und die Aufrechterhaltung des Stationsbetriebes. Ein Koch übernimmt die Verpflegung aller Expeditionsteilnehmer mit einer ausgewogenen und gesunden Ernährung. Er sorgt für eine sorgfältige Lagerung der Essensvorräte und ist im Voraus für die Planung des benötigten Proviantes für den Zeitraum des Aufenthaltes zuständig.

Die Zusammenstellung der Teilnehmer der Überwinterungskampagne erfolgt jährlich nach Stellenausschreibung durch das AWI. Voraussetzung ist neben der jeweiligen Fachqualifikation für die einzelnen Stellen auch eine hohe Motivation für eine Überwinterung in der Antarktis. Durch eine arbeitsmedizinische Untersuchung wird eine medizinische Eignung für eine Überwinterung gewährleistet.

Überwinterungskampagne

Die Vorbereitungen einer Neumayer-Überwinterungskampagne beginnen einige Monate vor dem eigentlichen Aufenthalt in der Antarktis und umfassen ein umfangreiches Trainingsprogramm. Ein Einführungsseminar macht die Teilnehmer mit dem antarktischen Kontinent, der Neumayer-Station III, der Polarforschung und den jeweiligen wissenschaftlichen Schwerpunkten sowie dem Ablauf der Überwinterung vertraut. Für alle Überwinterer finden Einweisungen in den jeweiligen Fachbereich und die zukünftigen Aufgaben auf der Neumayer-Station III statt. In einem vom Alpenverein e. V. ausgeführten Bergkurs, der ein Überlebens- und Gletschertraining umfasst, werden die richtige Fortbewegung auf dem Eis, der Umgang mit Steigeisen sowie Rettungstechniken bei Unfällen auf dem Eis vermittelt. Darüber hinaus dient der Kurs dem Kennenlernen der Mitglieder und der Entwicklung einer Gruppendynamik und -harmonie. Das Überwinterungsteam absolviert des Weiteren einen Brandschutzlehrgang und einen Erste Hilfe Kurs, der auch spezielle Themen wie Erfrierungen, Unterkühlungen, Höhenkrankheiten sowie Versorgung und Transport verletzter Personen unter besonderer Berücksichtigung der Situation in der Antarktis umfasst [33].

Jeder Teilnehmer erhält eine spezielle für die Antarktis geeignete Kälteschutzausrüstung bestehend aus unter anderem Funktionsunterwäsche, Strümpfen, Fleecekleidung, Jacke, Spezialschuhen, Sturmhaube, Handschuhen, einer Schutzbrille und einem Kälteschutzanzug (Tempex®). Hilfs-

mittel wie ein Kompass, ein Taschenmesser und ein Survivalpaket, welches mit einem Schlafsack, einer Isomatte, einem Biwackzelt, einem Kocher, Handschuhen und Leuchtraketen bestückt ist, werden den Überwinterern zusätzlich zur Verfügung gestellt [37]. In sechs großen ZARGES-Transportkisten der Maße 60 x 80 x 60 cm können persönliche Kleidung, Bücher, elektronische Geräte und Freizeitgegenstände untergebracht werden [37]. Die Ausrüstung der Überwinterer sowie technische Geräte und Lebensmittel für die bevorstehende Neumayer-Überwinterung werden mithilfe des Forschungsschiffs „Polarstern“ in die Antarktis transportiert [34].

Die Überführung der Teilnehmer der Neumayer-Überwinterungskampagne in die Antarktis erfolgt in der Regel im Dezember. Von Deutschland aus werden die Überwinterer zuerst mit einem Linienflug nach Kapstadt (Südafrika) gebracht. Zwischen Kapstadt und der Antarktis besteht eine Luftbrücke, die von dem internationalen Flugnetzwerk DROMLAND (Dronning Maud Land Airway Network) betrieben wird. Mit einem Transportflugzeug vom Typ Iljuschin IL-76 gelangt das Überwinterungsteam zur russischen Station Novolazarevskaya (Novo) im Norden der Antarktis. Diese Station dient als Drehkreuz für das Erreichen weiterer Forschungsstationen in der Antarktis, da sie über eine speziell präparierte Landebahn auf dem Eis verfügt, die für eine Landung von großen Flugzeugen mit Radfahrwerk geeignet ist [32]. Der Weiterflug zur ca. 740 Kilometer weiter westlich gelegenen Neumayer-Station III erfolgt mit einem kleineren, speziell für den Einsatz in der Antarktis umgerüsteten Transportflugzeug. Nach Ankunft auf der Neumayer-Station III werden die neuen Überwinterer von dem vorherigen Überwinterungsteam empfangen und in den folgenden zwei Monaten in den Stationsbetrieb eingewiesen. Anfang Februar begibt sich das vorherige Überwinterungsteam auf die Heimreise und die neuen Überwinterer übernehmen eigenständig die Aufgaben und Arbeiten. In den folgenden Monaten (März bis Oktober) wird die Neumayer-Station III ausschließlich von den neun Überwinterern betrieben und beherbergt. Zwischen November und Februar nutzen zusätzlich zu den Überwinterern auch zahlreiche Sommergäste die Neumayer-Station III für Forschungsarbeiten und Zwischenaufenthalte und verbringen mehrere Tage bis Wochen auf der Station. Im Dezember erreicht dann wieder ein neues Überwinterungsteam die Station. Nach der Einarbeitung der neuen Überwinterern und Übergabe der Station erfolgt nach 14 Monaten Aufenthalt in der Antarktis die Rückreise und somit das Ende der Neumayer-Überwinterungskampagne [33].

Der Tagesablauf während des Aufenthaltes in der Antarktis orientiert sich in erster Linie an den Tätigkeiten und Aufgabenfelder der jeweiligen Teilnehmer. Der Arzt betreibt das Stationshospital und führt regelmäßige Routineuntersuchungen und medizinische Studien an den Teilnehmern durch. Darüber hinaus übernimmt er als Stationsleiter organisatorische Arbeiten und betreibt Öffentlichkeitsarbeit. Die Wissenschaftler sind die meiste Zeit mit der Betreuung der meteorologischen, luftchemischen und geophysikalischen Observatorien beschäftigt. Für den Meteorologen bedeutet das, mehrmals täglich Wetterdaten zu sammeln und täglich eine Radiosonde aufsteigen zu lassen, um meteorologische Parameter der Atmosphäre zu messen. Die Beobachtungen und Messungen dienen der Erstellung von Wettervorhersagen und Klimamodellen. Der Luftchemiker

betreut das sich 1,5 Kilometer südlich von der Neumayer-Station III befindende Spurenstoffobservatorium. Die Sammlung von Proben für Partikel und Isotopenanalysen sowie die Wartung der Geräte erfordert eine tägliche Besichtigung des Observatoriums. Die Datenerfassung der Seismologie und Magnetik wird durch den Geophysiker sichergestellt. Die Stationstechniker sind täglich mit der Wartung und Gewährleistung des Stationsbetriebes beschäftigt. Dabei führt der Betriebsingenieur zusammen mit dem Elektroingenieur Wartungs- und Reparaturarbeiten an den technischen Einrichtungen, den Fahrzeugen und dem Stationsbauwerk durch. Der Elektronik-Ingenieur ist für die Bedienung und Betreuung der Kommunikationstechnik und der wissenschaftlichen Messgeräte verantwortlich. Zudem übernimmt er die Wartung, Instandhaltung und Reparaturen im Elektronikbereich der Station. Des Weiteren betreiben die Stationstechniker in regelmäßigen Abständen die Hydraulikanlage für den Höhenausgleich der Station. Die Planung und Zubereitung von Mahlzeiten für die Verpflegung der Teilnehmer erfolgt durch den Koch. Bei der Ernährung während der Überwinterung wird auf eine abwechslungsreiche, ausgewogene Mischkost geachtet. Für die Mahlzeiten werden überwiegend Tiefkühlprodukte oder andere lange haltbare Lebensmittel verwendet. Nach der Anlieferung neuer Verpflegung durch das Transportschiff Polarstern im Dezember, gibt es für einen vorübergehenden Zeitraum auch frische Nahrungsmittel. Die täglichen Mahlzeiten werden in der Regel gemeinsam zu festen Zeiten aufgenommen: Frühstück 07:00 - 08:00 Uhr, Mittagessen 12:00 - 13:00 Uhr und Abendessen 18:00 - 19:00 Uhr. Zwischenmahlzeiten können jederzeit nach Belieben eingenommen werden. Insgesamt übernimmt jeder Teilnehmer neben seinen speziellen Fachaufgaben auch andere für den Stationsbetrieb wichtige Tätigkeiten, wie zum Beispiel Reinigungsdienste und Schmelzdienste.

Zur Freizeitgestaltung stehen unter anderem eine Bücherei, ein Fitnessstudio, ein Aufenthaltsraum mit Bar, Billardtisch und Fernseher sowie ein Internetanschluss zur Verfügung. Darüber hinaus werden regelmäßig gemeinsame Aktivitäten wie Spieleabende, musikalische und weitere kulturelle Aktivitäten unternommen. Die Überwinterer betreiben zudem ein Online-Magazin, den sogenannten Antarktis-Blog „AtkaXpress“, indem sie über den Stationsalltag auf der Neumayer-Station III, die wissenschaftlichen Arbeiten in der Antarktis und sonstige Erlebnisse während der Überwinterungskampagne berichten.

1.2.1.5 Antarktisaufenthalt als Weltraumanalog

Personen, die sich in der Antarktis aufhalten, sind einer Lebenswelt ausgesetzt, die den Lebensumständen während eines Weltraumaufenthaltes ähnelt (siehe auch Tabelle 1.1) [1, 38]. Insbesondere die geographische Lage der Antarktis macht diese Region zu einer der menschenfeindlichsten Gebiete unserer Erde [39]. Langzeitaufenthalte in dieser extremen Umwelt sind durch eine hohe technische Abhängigkeit charakterisiert. Die extremen klimatischen Verhältnisse erfordern speziell errichtete Stationen mit technischen Vorrichtungen zur Energie-, Wärme- und Wassererzeugung sowie zur Nahrungsmittelversorgung, die das Überleben in dieser extremen Umwelt gewährleisten. Es bestehen weiterhin stark veränderte Bedingungen hinsichtlich des zirkadianen

Rhythmus und der Sinnesreize. In den Wintermonaten herrscht komplette Dunkelheit und somit ein sensorischer Reizentzug [39]. Veränderungen des zirkadianen Rhythmus in der Antarktis gehen mit signifikanten Beeinträchtigungen der Schlafqualität von Überwinterern einher [40].

Innerhalb der Stationen leben und arbeiten die Teilnehmer für mehrere Monate auf engstem Raum und haben nur wenig Rückzugsmöglichkeiten. Die beschränkte Möglichkeit des freien Bewegens, auch außerhalb der Station und die eingeschränkten Unternehmungsmöglichkeiten führen zu einem Gefühl der Enge. Die Teilnehmer sind während der Überwinterung zudem von Familie, Freunden und vom gewohnten Umfeld isoliert [2, 18]. Der Alltag während einer Neumayer-Überwinterung ist durch eine anspruchsvolle physische, psychosoziale und kognitive Tätigkeit geprägt. Tagtäglich sind die Überwinterer einer realen Gefahr durch die extreme Umwelt ausgesetzt. Dabei sind sie sich stets bewusst, dass bei Unfällen, Katastrophen oder sonstigen Notfällen eine Rettungs- oder vielmehr Evakuierungsmöglichkeit nur eingeschränkt oder in den Wintermonaten überhaupt nicht realisierbar ist [38]. Von großer Bedeutung für eine erfolgreiche Überwinterung ist die Kooperation aller Teilnehmer, sodass in bestimmten Situationen persönliche Interessen zurück gestellt werden müssen und das Wohl des Teams überwiegt. Für die erfolgreiche Überwinterung ist die Kommunikation innerhalb des Teams, aber auch die Kommunikation nach außen (Mission Control) von entscheidender Bedeutung [2, 18].

Tabelle 1.1: Vergleich möglicher Stressoren während Weltraummissionen und Antarktis-Expeditionen. In Anlehnung an [38].

	Stressor	Weltraum	Antarktis
Physisch	Mikrogravitation	+	-
	Beschleunigung	+	-
	Ionisierende Strahlung	+	-
	Tag/Nacht Zyklus	+	+
Unterkunft/ Umgebung	Vibration	+	-
	Luftqualität	+	-
	Beleuchtung	+	+
	Temperatur	+	+
	Umgebungsgeräusch	+	-
Psychologisch	Isolation	+	+
	Beengtsein	+	+
	Gefahr	+	+
	Monotonie	+	+
	Arbeitsbelastung	+	+
Sozial	Geschlechterproblematik	+	+
	Personelle Konflikte	+	+
	Besatzungsgröße	+	+
	Führungsverhalten	+	+

+ trifft zu, - trifft nicht zu

Neben Antarktisexpeditionen werden auch weitere terrestrische Analogmodelle genutzt, um sowohl die akuten als auch die chronischen Effekte von Weltraummissionen zu untersuchen. Experimentelle Modelle zur Untersuchung von akutem Stress, welchen Astronauten unter anderem beim Start- und Landevorgang sowie bei Außenbordaktivitäten (englisch: extra-vehicular activity (EVA)) erfahren, umfassen dynamisches körperliches Training, Exposition gegenüber extremen Umgebungen (z. B. Hypoxie, erhöhte/erniedrigte Lufttemperatur, Eintauchen in kaltes Wasser), psychische Stressaufgaben (z. B. öffentliches Sprechen, Fallschirmspringen) und intravenöse Gabe von Katecholaminen und synthetischen β -Agonisten (z. B. Salbutamol). Terrestrische Analogmodelle, die unter anderem durch Isolation, Beengtsein, psychosozialen Stressoren und verändertem zirkadianem Rhythmus charakterisiert sind, dienen dagegen der Untersuchung von Langzeiteffekten. Zu diesen Isolationsmodellen gehören neben der Antarktis auch Aufenthalte auf der unbewohnten Insel „Devon Island“ des Territoriums Nunavut in Kanada sowie Einsätze in dem Unterwasserlaboratorium „Aquarius“. Zudem werden in bodenbasierten Raummodulen Abläufe von Weltraummissionen simuliert (z. B. MARS500-Projekt). In Bettruhe-Studien werden darüber hinaus die Auswirkungen der körperlichen Dekonditionierung während Weltraummissionen untersucht. Die im Weltraum herrschende Strahlung und Mikrogravitation kann dagegen nur mittels Zellkulturen oder Tierstudien untersucht werden [39].

Auch wenn bestimmte Stressoren wie z. B. die Mikrogravitation und kosmische Strahlung in terrestrischen Analog- oder Simulationsstudien nicht verwirklicht werden können und somit die Umgebung des Weltraums nicht vollständig reproduziert werden kann, bieten sich durch experimentelle Modelle dennoch vergleichbare Bedingungen [38]. Zudem argumentierten Suedfeld et al. auch, dass nicht die physische Umgebung an sich, sondern die psychologische Bedeutung eines Weltraumanalogs entscheidend ist [41]. Im Vergleich zu Simulationsstudien (z. B. in einem bodenbasierten Raummodul), bei denen eine Evakuierung im Notfall zu jedem Zeitpunkt möglich ist, sind die Teilnehmer von Polarexpeditionen ähnlich wie auch die Teilnehmer von Weltraummissionen stets einer realen Gefahr ausgesetzt, da eine schnelle Hilfe von außen nicht gegeben ist [38]. Es sind also insbesondere die Wirklichkeitsnähe sowie die psychologischen und sozialen Gemeinsamkeiten, die Überwinterungskampagnen in der Antarktis zu einem geeigneten Weltraumanalog machen und somit ermöglichen, relevante wissenschaftliche Informationen für die Vorbereitung und Durchführung von Weltraummissionen zu sammeln.

1.2.2 Stress

Der Begriff Stress ist im biologischen Sinne definiert als jeglicher Zustand, der das physiologische oder psychologische Gleichgewicht eines Organismus stört bzw. gefährdet [42]. Die Wahrnehmung von Stress erfolgt unter anderem durch das limbische System und den Hypothalamus. Diese Gehirnstrukturen integrieren emotionale, kognitive, neuroendokrine und autonome Einflüsse und vermitteln bei Vorhandensein eines Stressors eine Reaktion, die der Aufrechterhaltung bzw. Wiederherstellung des inneren Gleichgewichts dient [43].

Zwei neurohormonelle Achsen sind hauptsächlich an der Stressreaktion beteiligt. Zum einen das sympathomedulläre System und zum anderen die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA) [44]. Innerhalb von wenigen Sekunden nach Auftreten eines Stressors kommt es durch die Aktivierung des sympathischen Nervensystems zur Freisetzung der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin aus dem Nebennierenmark. Diese hormonellen Effektoren führen im Organismus unter anderem zu einer Anregung der Atmung und des Herz-Kreislaufs, die zu einer gesteigerten Sauerstoffversorgung führen sowie zu einer Freisetzung von Glucose und freien Fettsäuren, die einer vermehrten Energiebereitstellung dienen [45]. Zeitlich verzögert kommt es zusätzlich durch Stress zu einer Aktivierung der HHNA, welche einen neuroendokrinen Regelkreis zwischen Hypothalamus, Hypophyse und Nebennierenrinde darstellt. Eine Aktivierung des Hypothalamus durch physiologische oder psychologische Stressoren resultiert in einer Ausschüttung des Corticotropin-releasing Hormons (CRH), welches über den hypothalamisch-hypophysären Portalkreislauf den Hypophysenvorderlappen erreicht und dort die Sekretion des adrenocorticotropen Hormons (ACTH) stimuliert. Das in den Blutkreislauf freigesetzte ACTH führt nach Bindung an Rezeptoren in der Nebennierenrinde zu einer vermehrten Ausschüttung von Glucocorticoiden (GC) [6, 46]. Abbildung 1.5 zeigt eine schematische Darstellung der Stressreaktion.

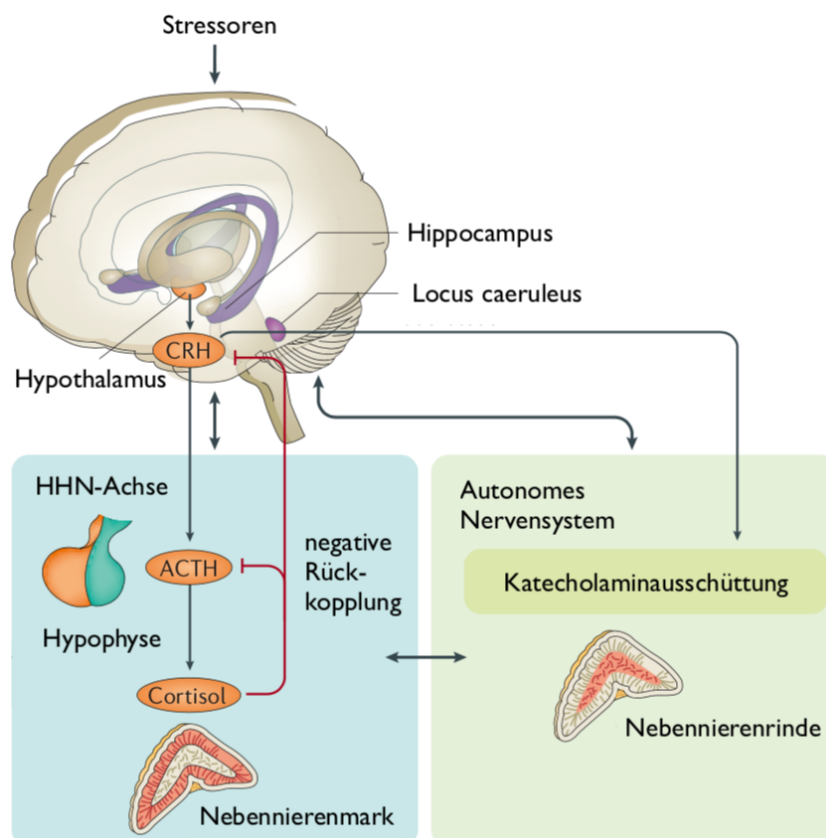


Abbildung 1.5: Schematische Darstellung der Stressreaktion. Dargestellt ist die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHN-Achse) sowie das sympathomedulläre System. Schwarze Pfeile, Aktivierung; rote Pfeile, Hemmung; CRH, Corticotropin-releasing Hormon; ACTH, Adrenocorticotropes Hormon. Abbildung modifiziert nach [47].

Glucocorticoide sind in der Nebennierenrinde gebildete Steroidhormone, zu deren Hauptvertreter beim Menschen und Primaten Cortisol und bei Nagetieren Corticosteron gehören [48, 49]. Die Cortisolbildung unterliegt einem zirkadianen Rhythmus, der auf die Rhythmik der Corticotropin-releasing Hormon (CRH)-Sektion zurückzuführen ist. Unter normalen Bedingungen wird CRH in Schüben (pulsatil) ausgeschüttet mit einer maximalen Amplitude in den Morgenstunden. Daher sind auch die Cortisolkonzentrationen am Morgen am höchsten und nehmen zum Abend hin ab. Durch physischen und psychischen Stress kann die Cortisolfreisetzung gesteigert werden und im Extremfall den normalen zirkadianen Rhythmus überdecken [50].

Im Allgemeinen vermitteln Glucocorticoide ihre Wirkung über einen Mineralcorticoid-Rezeptor (MR) und einen Glucocorticoid-Rezeptor (GR). Mineralcorticoid-Rezeptoren besitzen eine zehnfach höhere Affinität für Cortisol als Glucocorticoid-Rezeptoren. Unter basalen Bedingungen sind daher Mineralcorticoid-Rezeptoren zu 80% besetzt, während Glucocorticoid-Rezeptoren erst bei erhöhten Glucocorticoid-Spiegeln in Folge von Stress verstärkt aktiviert werden [51, 52]. Durch Bindung an diese Rezeptoren wird die Genexpression in der Zielzelle reguliert und es kommt im Rahmen der Stressantwort zu einer Steigerung der Aufmerksamkeit, einer Steigerung des Energiestoffwechsels und Bereitstellung von Energiereserven, einer Aktivierung des Herz-Kreislauf-Systems sowie zu einer Unterdrückung entzündlicher Reaktionen [50]. Zusätzlich regulieren die freigesetzten Glucocorticoide über einen negativen Feedback-Mechanismus die Aktivität der HHNA. Die Feedback-Regulation geschieht hauptsächlich auf Höhe des Hypothalamus und der Hypophyse. Jedoch ist darüber hinaus auch der Hippocampus an der Regulation beteiligt und übt einen hemmenden Einfluss auf die CRH-Sekretion im Hypothalamus aus [48, 53].

Während die akute Stressreaktion eine lebensnotwendige Reaktion des Organismus darstellt, haben zahlreiche Studien und klinische Untersuchungen gezeigt, dass chronischer Stress durch eine Beeinträchtigung der Feedback-Regulation unter anderem zu pathologischen Veränderungen von neuronalen Strukturen und Funktionsbeeinträchtigungen des Gehirns führen kann [6]. Die negativen Auswirkungen von Stress auf das Gehirn werden dabei maßgeblich durch Glucocorticoide vermittelt [54].

1.2.3 Hippocampus

Der Hippocampus ist eine auf beiden Gehirnhälften vorliegende Gehirnstruktur, die dem limbischen System zugeordnet wird und zum größten Teil im medialen Temporallappen am Boden des Seitenventrikelhinterhorns liegt [55, 56]. Erstmals wurde der Hippocampus im Jahr 1587 von dem Anatomen Julius Caesar Arantius beschrieben, der die Vorwölbung im medialen Temporallappen mit einem Seepferdchen (lateinisch: Hippocampus) verglich [57]. Mittlerweile gehört der Hippocampus und seine umgebenden Strukturen zu den am meisten untersuchten Gehirnregionen in der Neurowissenschaft [58].

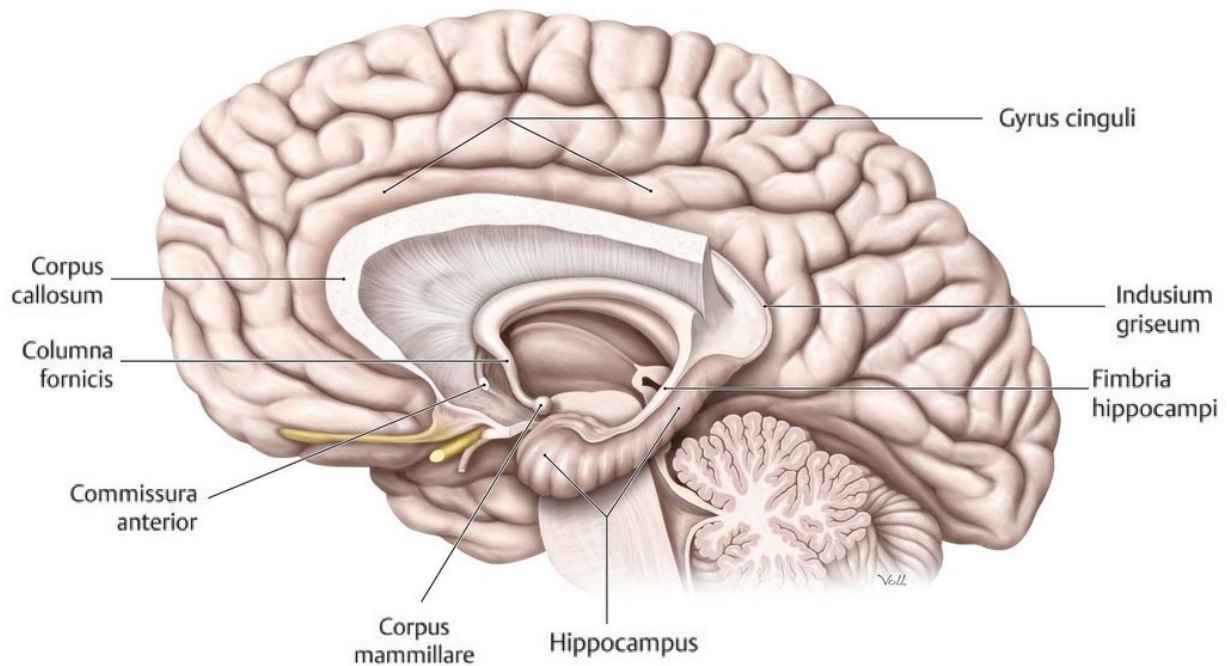


Abbildung 1.6: Lage des menschlichen Hippocampus. Ansicht von lateral auf den linken Hippocampus und weiterer Teile des limbischen Systems (Indusium griseum, Fornix, Corpus mammillare) nach Entfernung des größten Teils der linken Hemisphäre. [59]

1.2.3.1 Struktur und Aufbau

Entlang seiner anterior-posterioren Ausdehnung lässt sich der Hippocampus in einen vorderen (Hippocampuskopf), einen mittleren (Hippocampuskörper) und einen hinteren Teil (Hippocampuschwanz) untergliedern [57]. In allen drei Bereichen bilden zwei ineinandergreifende u-förmige Lamellen, die als Cornu ammonis (CA) und Gyrus dentatus (GD) bezeichnet werden, den Hippocampus. Medial des Hippocampus liegt die parahippocampale Region, die unter anderem auch den entorhinalen Cortex (ERC) beinhaltet. Der Übergang zwischen dem Hippocampus und dem entorhinalen Cortex wird durch ein Übergangsgebiet, das Subiculum (SUB), gebildet. Zusammen mit dem Cornu ammonis und dem Gyrus dentatus wird das Subiculum auch als Hippocampusformation bezeichnet, da die Strukturen anatomisch und funktionell eine Einheit bilden [60].

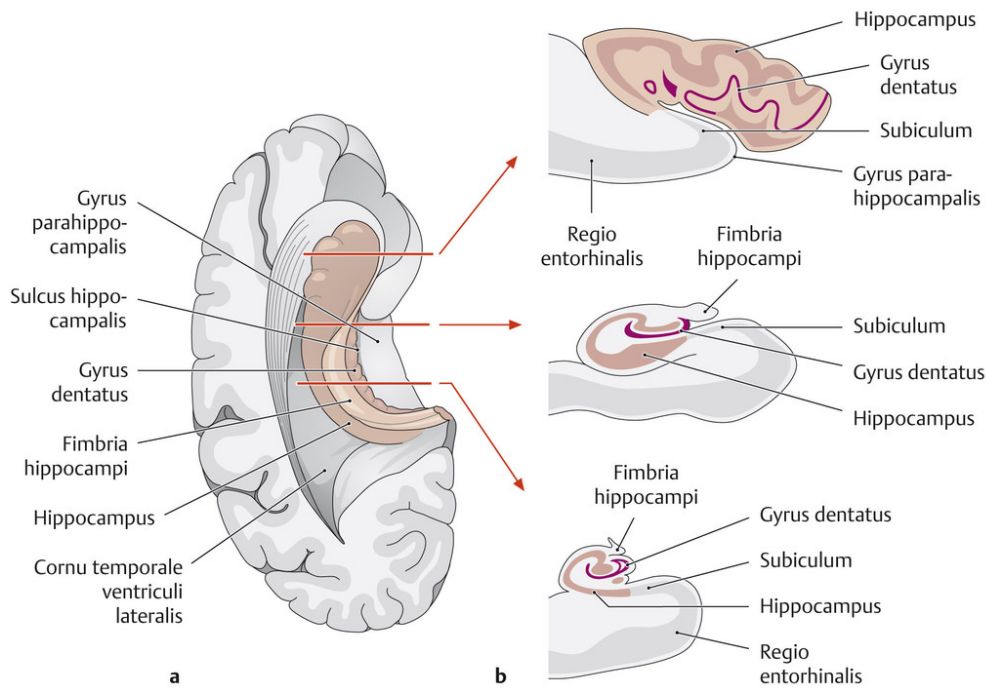


Abbildung 1.7: Abschnitte des menschlichen Hippocampus. **(a)** Horizontalschnitt durch den linken Temporallappen mit freigelegtem Unterhorn des Seitenventrikels, in dessen medialer Wand sich der Hippocampus befindet. Ansicht von kranial bzw. dorsal. **(b)** Frontalschnitte durch den linken Hippocampus, auf denen ersichtlich wird, woher die Bezeichnung „Ammonshorn = Cornu ammonis“ stammt. Die aufgerollte Struktur wird mit einem Ammons- oder Widderhorn verglichen. Den Übergang zur Regio entorhinalis im parahippocampalen Gyrus bildet das Subiculum. [55]

Cornu ammonis und Gyrus dentatus sind Teil des im Vergleich zum sechsschichtigen Isocortex einfacher aufgebauten Archicortex, welcher über eine annäherungsweise drei- bis vierschichtige Rindenstruktur verfügt [55, 61]. Anhand der Zytoarchitektur lässt sich das Cornu ammonis von außen nach innen in folgende vier Hauptschichten gliedern: (1) das Stratum moleculare, welches afferente Axone aus der Regio entorhinalis und die apikalen Dendriten der Pyramidenzellen des Stratum pyramidale enthält, (2) das Stratum radiatum, in dem die Schaffer-Kollateralen an den Dendriten der Pyramidenzellen enden, (3) das Stratum pyramidale, welches die Somata der Pyramidenzellen umfasst und (4) das Stratum oriens, in dem die basalen Dendriten der Pyramidenzellen liegen [55].

Die heterogene Struktur des Cornu ammonis ermöglicht anhand von Unterschieden in der Morphologie, Anordnung und Verschaltung der Pyramidenzellen eine weitere Unterteilung in Sektoren [62]. Nach der Terminologie von Lorente de No (1934), die mittlerweile am weitesten verbreitet ist, wird das Cornu ammonis in vier Subfelder gegliedert: CA1, CA2, CA3 und CA4. CA1 schließt sich an das Subiculum an und verfügt über dreieckige Pyramidenzellen, die in der Regel klein und verstreut sind. Es folgt ein Bereich mit großen, ovalen und dichtgepackten Pyramidenzellen, der als CA2 bezeichnet wird. Der daran anschließende Bereich CA3 entspricht der Kurve des Ammonshorns, welche sich an die konkave Seite des Gyrus dentatus anschmiegt. Die

Pyramidenzellen ähneln denen in CA2, sind jedoch weniger dicht gepackt. Charakteristisch für die CA3-Region sind zudem feine, nicht myelinisierte Fasern, die als Moosfasern bezeichnet werden. Sie entspringen im Gyrus dentatus und ziehen zu den Pyramidenzellen in CA3. Das Cornu ammonis endet mit dem Subfeld CA4, welches über eine geringe Anzahl von großen, ovalen und verstreuten Pyramidenzellen verfügt [57, 61]. Das Subfeld CA4 wird jedoch nach neueren Erkenntnissen als zytoarchitektonisch aufgefächerte Verlängerung der CA3-Region angesehen, da sich die Funktion und Verschaltung der Pyramidenzellen dieser beiden Regionen nicht unterscheidet. In neueren wissenschaftlichen Arbeiten erfolgt daher nur noch eine Unterteilung des Cornu ammonis in die Subfelder CA1, CA2 und CA3 [62, 63].

Der Gyrus dentatus zeichnet sich durch einen dreischichtigen Aufbau aus: (A) Stratum moleculare mit den entorhinalen Afferenzen, (B) Stratum granulare mit den Somata der multipolaren Körnerzellen und (C) Stratum multiforme mit den Axonen der Körnerzellen als Verbindung zu den Zellen von CA3. Das Stratum moleculare des Gyrus dentatus wird durch den Sulcus hippocampalis vom Stratum moleculare des Cornu ammonis abgegrenzt [55, 61].

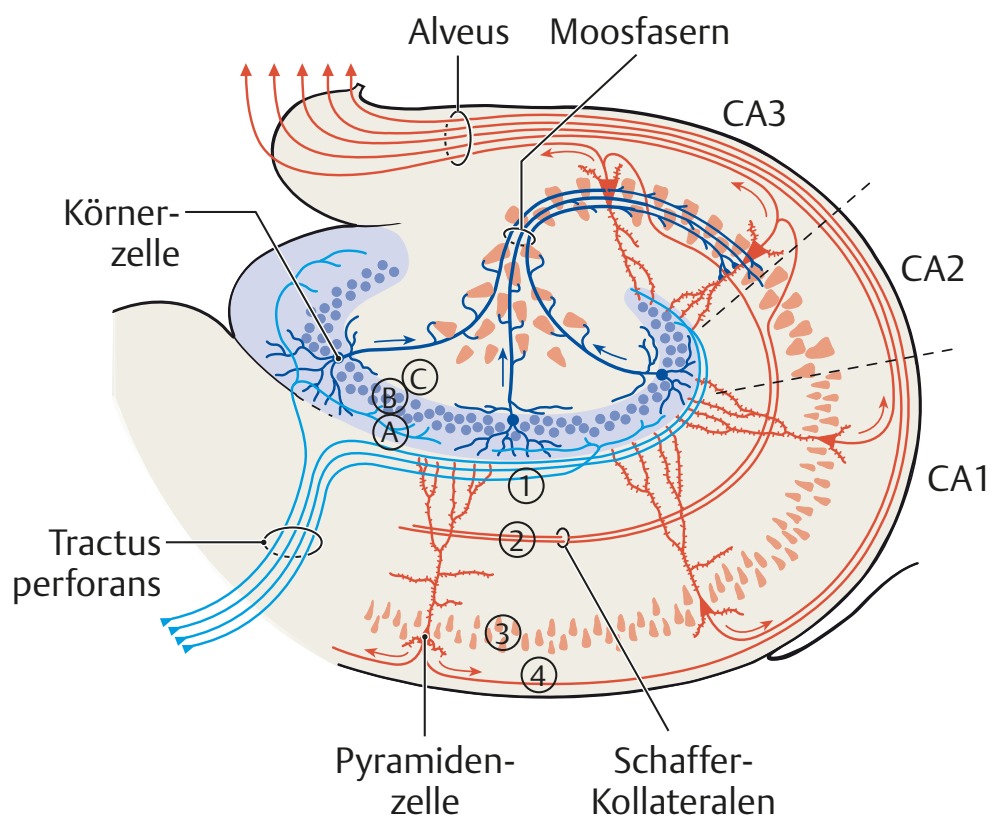


Abbildung 1.8: Zytoarchitektur des menschlichen Hippocampus. Die Hauptschichten des Hippocampus sind im Bereich des Ammonshorns (CA) mit Zahlen, im Bereich des Gyrus dentatus mit Großbuchstaben gekennzeichnet: 1 Stratum moleculare, 2 Stratum radiatum, 3 Stratum pyramidale, 4 Stratum oriens; A Stratum moleculare, B Stratum granulare, C Stratum multiforme. Der Tractus perforans als Haupteingang zum Hippocampus entspringt in der Regio entorhinalis. Die Fasern im Alveus verlassen den Hippocampus über Fimbria hippocampi und Fornix (Hauptausgang). [55]

1.2.3.2 Verbindungen

Der Hippocampus steht über zahlreiche Verbindungen mit subcortikalen und cortikalen Strukturen in Kontakt. Subcorticale Fasern aus dem Thalamus, dem Hypothalamus, der Amygdala und den Septumkernen erreichen den Hippocampus hauptsächlich über den Fornix. Cortikale Fasern ziehen aus den sensomotorischen Zonen des Neocortex über den perirhinalen Cortex und den parahippocampalen Gyrus zum entorhinalen Cortex und von dort weiter zum Hippocampus. Der perirhinale Cortex ist entscheidend für die Darstellung komplexer Objekte, während der parahippocampale Cortex mit seinen starken Verbindungen zu den hinteren parietalen und retrosplenialen Cortices eine größere Rolle bei der Verarbeitung von visuell-räumlichen Informationen hat [64]. Abbildungen 1.9 und 1.10 geben einen Überblick über die Verbindungen des Hippocampus.

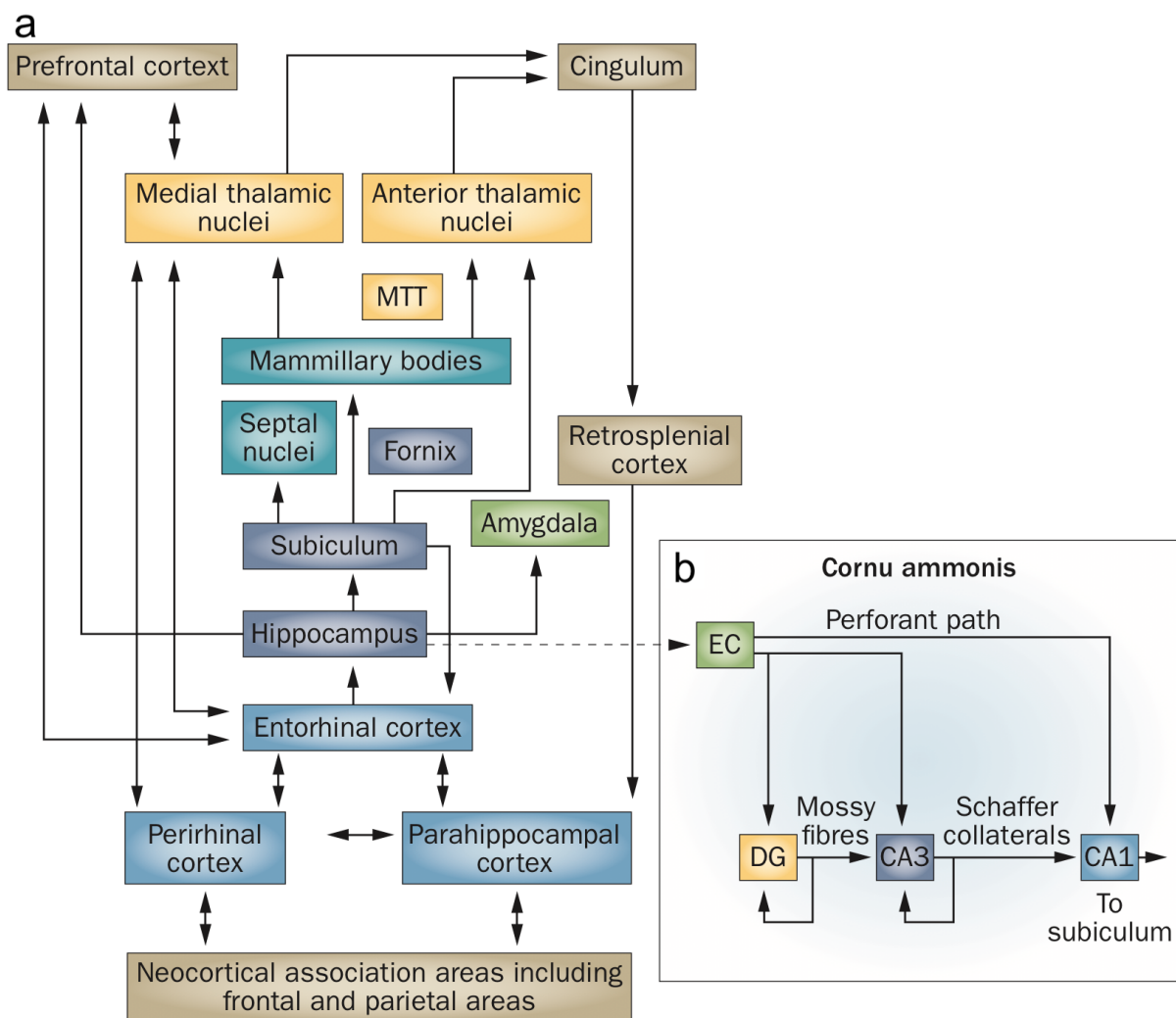


Abbildung 1.9: Der Hippocampus und seine Verbindungen. (a) Schematische Darstellung der hippocampalen Verbindungen mit subcortikalen und cortikalen Strukturen. (b) Dargestellt ist der trisynaptische Leitungsweg als neuronaler Schaltkreis, der an der Informationsverarbeitung innerhalb des Hippocampus beteiligt ist. CA, Cornu ammonis; DG, Gyrus dentatus; EC, entorhinaler Cortex; MTT, Tractus mamillo-thalamicus (Vicq-d’Azyr-Bündel). Abbildung modifiziert nach [64].

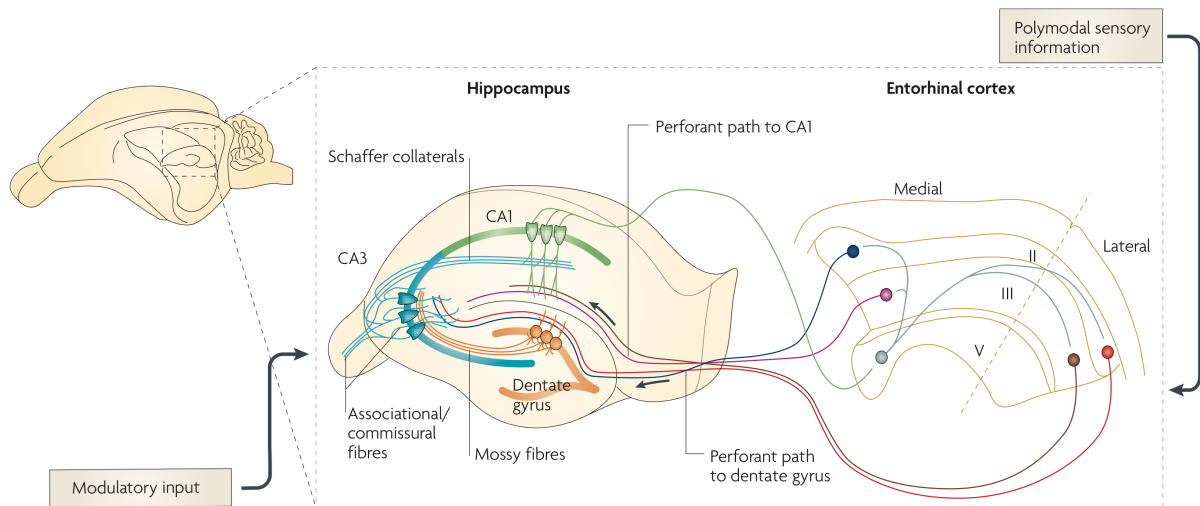


Abbildung 1.10: Schematische Darstellung der Verbindungen zwischen Hippocampus und entorhinalem Cortex. Die in der oberflächlichen Schicht (II) des entorhinalen Cortex entspringenden rot und blau markierten Linien („Perforant path to dentate gyrus“) repräsentieren den Tractus perforans, der zusammen mit den Moosfasern („Mossy fibers“) und den Schaffer Kollateralen („Schaffer collaterals“) Teil des polysynaptischen Übertragungswegs ist. Die lila und braun markierten Linien („Perforant path to CA1“) ziehen aus der oberflächlichen Schicht (III) des entorhinalen Cortex direkt zu den Pyramidenzellen des CA1-Bereichs und repräsentieren den direkten Übertragungsweg. Projektionsneurone des CA1-Bereichs erreichen über das Subiculum die tiefe Schicht (V) des entorhinalen Cortex. [65]

Innerhalb des Hippocampus lassen sich grundsätzlich zwei Leitungswege voneinander unterscheiden: Ein polysynaptischer Übertragungsweg, der alle Bereiche des Hippocampus miteinander verbindet und ein direkter Übertragungsweg, der ohne Verschaltung direkt die Ausgangsneurone des Hippocampus erreicht [57].

Cortikale Eingangsneurone des polysynaptischen Erregungswegs ziehen über den parahippocampalen und perihinalen Cortex zum entorhinalen Cortex. Von dessen oberflächlichen Schicht (II) ziehen Fasern im Tractus perforans zum Gyrus dentatus und erreichen dort die Körnerzellen. Die Axone der Körnerzellen werden als Moosfasern bezeichnet und projizieren zu den Pyramidenzellen des CA3-Bereichs. Projektionsneurone der CA3-Pyramidenzellen verlassen über den Alveus und die Fimbria hippocampi den Hippocampus. Gleichzeitig ziehen auch die sogenannten Schaffer-Kollateralen vom CA3-Bereich in Richtung Pyramidenzellen im CA1-Bereich. Auch deren Axone geben, bevor sie über den Alveus und die Fimbria den Hippocampus verlassen, Kollateralen ab, die das Subiculum erreichen. Das Subiculum bildet letztendlich den größten Teil der Ausgangsneurone, die im Alveus und in der Fimbria verlaufen [57].

Der polysynaptische Weg besteht somit aus dem entorhinalen Cortex, dem Gyrus dentatus, CA3, CA1 und Subiculum, die jeweils über erregende, glutamerge Neurone verfügen und dadurch den Informationsfluss ermöglichen. Die Ausgangsneurone des polysynaptischen Erregungswegs, die den Hippocampus über den Alveus und die Fimbria verlassen, ziehen weiter im Fornix und erreichen direkt bzw. über den Corpus mamillare den Nucleus anterior thalami, der schließlich zum Gyrus cinguli (Pars posterior) und zum retrosplenialen Cortex projiziert [57].

Der hauptsächlich cortikale Input des direkten Erregungswegs (auch „temporoammonic pathway“ genannt) kommt aus dem inferior temporalen Assoziationscortex und läuft über den perirhinalen Cortex zum entorhinalen Cortex. Aus der oberflächlichen Schicht (III) des entorhinalen Cortex erreicht der direkte Übertragungsweg ohne Verschaltung die Pyramidenzellen des CA1-Bereichs [66]. Über das Subiculum erfolgt dann die Projektion zurück zu der tiefen Schicht des entorhinalen Cortex, die zum inferior temporalen Assoziationscortex, zum Polus temporalis (Schläfenpol) und zum präfrontalen Cortex projiziert [57].

1.2.3.3 Funktion

Sich in einer Umgebung zu orientieren und zurechtzufinden, sowie sich an Ereignisse und Fakten zu erinnern, gehören zu den entscheidenden kognitiven Funktionen des Hippocampus [67]. Zwei grundlegende Entdeckungen haben diese Ansicht der Hippocampusfunktionen geprägt. Zum einen führten die schweren Gedächtnisbeeinträchtigungen, unter denen der berühmte Patient Henry G. Molaison („H. M.“) nach einer bilateralen Entfernung des Hippocampus (und benachbarter Temporallappenstrukturen) litt, zu einer intensiven Forschung an Patienten und Tieren mit hippocampalen Schädigungen. Wissenschaftler kamen daraufhin zu der Erkenntnis, dass der Hippocampus eine entscheidende Rolle bei Lern- und Gedächtnisprozessen spielt [68]. Zum anderen lieferte John O’Keefe 1971 mit der Entdeckung der Ortszellen im Hippocampus der Ratte und seiner im Folgenden aufgestellten Theorie der kognitiven Karte eindeutige Beweise, dass der Hippocampus an der räumlichen Orientierung und Navigation beteiligt ist [69].

Seither existieren zwei Forschungswege, welche die Funktion des Hippocampus untersuchen und zum größten Teil unabhängig voneinander verfolgt werden. Sowohl für eine Beteiligung bei Gedächtnisprozessen als auch bei der räumlichen Orientierung und Navigation bestehen mittlerweile zahlreiche Nachweise, sodass diese Funktionen allgemein akzeptiert sind. Seit einigen Jahren wird vermehrt versucht, ein Konzept zu erstellen, um die beiden Funktionen des Hippocampus zusammenzuführen und zu vereinen. Im folgenden Abschnitt werden die beiden Funktionsbereiche des Hippocampus dennoch weitestgehend getrennt voneinander beschrieben, da dies eine verständlichere Erklärung zulässt.

Hippocampus und Gedächtnis

Der Hippocampus übernimmt vor allem eine zentrale Rolle beim Speichern von deklarativen Gedächtnisinhalten. Nach dem kanadischen Psychologen Endel Tulving wird das Langzeitgedächtnis in ein nicht-deklaratives (implizites) und ein deklaratives (explizites) Gedächtnis eingeteilt. Letzteres umfasst episodische Gedächtnisinhalte, zu denen Erlebnisse und Ereignisse gehören und semantische Gedächtnisinhalte, zu denen Faktenwissen gezählt wird [56].

Die Überführung episodischer und semantischer Gedächtnisinhalte wird durch hippocampale Schäden beeinflusst [70, 71]. Im Allgemeinen leiden Patienten mit bilateraler hippocampaler

Schädigung an einer anterograden Amnesie und sind somit nicht in der Lage neue rational greifbare Inhalte abzuspeichern, wohingegen zurückliegende Gedächtnisinhalte, die vor der Schädigung erworben wurden, häufig unbeeinträchtigt bleiben [61, 72, 73]. Die deklarative Gedächtnistheorie erklärt diese Befunde dadurch, dass Gedächtnisinhalte durch den Hippocampus und benachbarte Strukturen ins Langzeitgedächtnis überführt werden und außerhalb des Hippocampus im Neocortex abgespeichert werden [64, 74]. Früher überführte Gedächtnisinhalte sind somit unbeeinträchtigt von hippocampalen Schäden und können weiterhin abgerufen werden. Einige klinische Untersuchungen berichten jedoch auch von Patienten, die nach einer hippocampalen Schädigung zusätzlich eine retrograde Amnesie aufweisen [72]. Somit können auch Gedächtnisinhalte, die vor der Schädigung erworben wurden, zum Teil nicht mehr abgerufen werden. Diese Befunde lassen vermuten, dass der Hippocampus, im Gegensatz zu der Annahme der deklarativen Gedächtnistheorie, auch am Abrufen von Gedächtnisinhalten beteiligt ist. Eine Aktivität des Hippocampus beim Abrufen von Gedächtnisinhalten konnte mittlerweile auch durch den Einsatz von funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) bestätigt werden [75, 76].

Die teilweise sehr unterschiedlichen Befunde bezüglich der Beeinträchtigung des Gedächtnisses nach hippocampaler Schädigung erfordern weiterhin eine intensive Erforschung der genauen funktionellen Bedeutung des Hippocampus. Die zunehmende Verbesserung der funktionellen Bildgebung kann hierbei einen großen Beitrag leisten [77].

Hippocampus und Navigation

Aus tierexperimentellen Studien ist bekannt, dass der Hippocampus eine entscheidende Rolle für das Ortsgedächtnis und die Navigation spielt [78]. 1971 implantierten John O'Keefe und Jonathan Dostrovsky Elektroden in den Hippocampus von Ratten, um die Aktivität einzelner Nervenzellen zu registrieren. Anschließend ließen sie die Tiere in einem begrenzten Raum umherlaufen und entdeckten, dass bestimmte Zellen immer dann aktiv waren, wenn sich die Ratte an einem für jede Zelle charakteristischen Ort aufhielt. Diese als Ortzellen (englisch: place cells) bezeichneten Neurone repräsentieren spezifische Orte in einer Umgebung und signalisieren durch ihre Aktivierung, dass das Tier sich an diesem bestimmten Ort aufhält [79].

Zusammen mit Lynn Nadel veröffentlichte John O'Keefe 1978 ein einflussreiches Buch mit dem Titel „The hippocampus as a cognitive map“, in dem sie die Theorie aufstellten, dass räumliche Informationen durch den Hippocampus verarbeitet werden und in einer allozentrischen (nicht-egozentrischen) kognitiven Karte abgespeichert werden [80]. Entscheidend beteiligt scheinen dabei die hippocampalen Ortzellen zu sein, die dem Individuum eine dynamische, ständig aktualisierte Repräsentation der Umgebung und der eigenen Position innerhalb der Umgebung liefern [80].

Das Ehepaar May-Britt und Edvard Moser fand 2005 im entorhinalen Cortex von Ratten Projektionsneurone, die ähnlich wie Ortzellen spezielle ortsabhängige Aktivierungsmuster aufzeigten.

Im Gegensatz zu den Ortszellen im Hippocampus erzeugten diese sogenannten Gitterzellen (englisch: grid cells) jedoch an mehreren Orten eines Raums Aktionspotentiale. Die Punkte, an denen eine Gitterzelle aktiv ist, bilden ein Gitter bestehend aus regelmäßig angeordneten dreieckigen Feldern, welches die gesamte Umgebung des erkundeten Raums abdeckt [80]. Zudem existieren in afferenten und efferenten Zentren des Hippocampus, unter anderem im dorsolateralen Thalamus und Nucleus caudatus, kopfrichtungsabhängige Zellen, welche die Blickrichtung eines Tieres registrieren und enge Verbindungen zu den Ortszellen des Hippocampus haben [78].

Der Hippocampus scheint also zusammen mit anderen Zentren in ein System zur Raum- und Ortsrepräsentation eingebunden zu sein, indem durch Ortszellen, Gitterzellen und kopfrichtungsabhängige Zellen Informationen zum Standpunkt, zur Blickrichtung und zur Bewegung zusammengetragen, verarbeitet und gespeichert werden [81].

Für den Menschen werden ähnliche Aufgaben des Hippocampus bei der räumlichen Orientierung und Navigation angenommen. Bestätigt wird diese Annahme durch Studien, die zeigten, dass bei Patienten mit Hippocampusschädigungen eine Beeinträchtigung der räumlichen Orientierung und Navigation vorlag [82, 83]. Darüber hinaus konnten Ortszellen mittlerweile auch im Hippocampus des Menschen nachgewiesen werden [84, 85].

Es ist allerdings weitestgehend ungeklärt wie die beiden akzeptierten Funktionsansätze des Hippocampus zum deklarativen Gedächtnis und zur räumlichen Navigation miteinander vereint werden können. Ein erster Ansatz der Zusammenführung ist das von Eichenbaum et al. aufgestellte Konzept des generalisierten Erinnerungsraums [86]. Demnach werden Objekte, Orte, Ereignisse und Fakten in dem raumzeitlichen Zusammenhang abgespeichert, in dem sie ursprünglich erlebt wurden. Routen durch einen Raum werden somit als eine Abfolge von Orten in der Zeit abgebildet [79, 86].

1.2.4 Neuroplastizität

Das Gehirn verfügt über die Fähigkeit, auf veränderte interne sowie externe Bedingungen zu reagieren und sich beständig den Erfordernissen des Gebrauchs optimal anzupassen [87]. Diese Anpassungsfähigkeit wird als Neuroplastizität bezeichnet und gilt als einer der bedeutendsten Erkenntnisse in der Neurowissenschaft [88]. Lange Zeit herrschte die Ansicht, dass das menschliche Gehirn nach Abschluss seiner Entwicklung eine starre und nicht flexible Struktur sei. Durch die Entwicklung neuer Methoden des Neuroimaging wurde dieses traditionelle Dogma allerdings in den letzten Jahrzehnten revidiert. In-Vivo Untersuchungen mittels MRT, fMRT, Elektroenzephalografie (EEG) und Positronen-Emissions-Tomographie (PET) konnten eindrücklich nachweisen, dass das Gehirn auch noch im Erwachsenenalter auf vermehrte oder verringerte Nutzung sowie Verletzungen mit erstaunlicher Flexibilität reagieren kann [89, 90].

1.2.4.1 Hippocampale Plastizität

Innerhalb des Gehirns verfügt insbesondere der Hippocampus über eine herausragende Fähigkeit zur Neuroplastizität. Die im Hippocampus ablaufenden funktionellen und strukturellen Prozesse der Neuroplastizität bilden dabei die Grundlage für dessen Funktion im Bereich der Lern- und Gedächtnisprozesse sowie der räumlichen Orientierung [91]. Donald Hebb stellte bereits 1949 die Vermutung auf, dass Lernen und Gedächtnis durch Veränderungen an synaptischen Verbindungen ermöglicht wird. In seinem Buch formulierte er folgende bis heute akzeptierte Theorie: „Wenn ein Axon des Neurons A das Neuron B erregt und wiederholt oder anhaltend das Feuern, d. h. die überschwellige Erregung von Neuron B bewirkt, so wird die Effizienz von Neuron A für die Erregung von Neuron B durch einen Wachstumsprozess oder eine Stoffwechseländerung in beiden oder einer der beiden Neurone erhöht“ [92].

Eine lang anhaltende Steigerung der synaptischen Übertragung als Reaktion auf eine hochfrequente Stimulation afferenter Fasern bezeichnet man heute als Langzeitpotenzierung (LTP) [93]. Auf zellulärer Ebene beruht die LTP auf einer Aktivierung von NMDA-Rezeptoren verbunden mit einer präsynaptisch erhöhten Freisetzung von Glutamat und einer postsynaptisch erhöhten Empfindlichkeit für Glutamat [92]. Erstmals wurde die LTP 1973 durch Terje Lømo und Timothy Bliss beschrieben. Sie lieferten mit ihrer Arbeit einen experimentellen Nachweis für die bis dahin nur theoretisch formulierte Regel von Donald Hebb. In Untersuchungen an anästhesierten Kaninchen zeigten sie, dass auf eine wiederholte Stimulation des Tractus perforans im Hippocampus eine lang anhaltende Verstärkung der postsynaptischen Antwort in Körnerzellen des Gyrus dentatus folgte [94]. Abbildung 1.11 zeigt eine schematische Darstellung der LTP.

Der gegensätzliche Mechanismus, bei dem es durch verminderte oder fehlende Stimulation zu einer Abschwächung der postsynaptischen Antwort kommt, wird als Langzeitdepression (LTD) bezeichnet. Diese aktivitätsabhängige Veränderung der Übertragungsstärke an Synapsen stellt ein mögliches neurophysiologisches Korrelat für Lern- und Gedächtnisprozesse dar [95, 96].

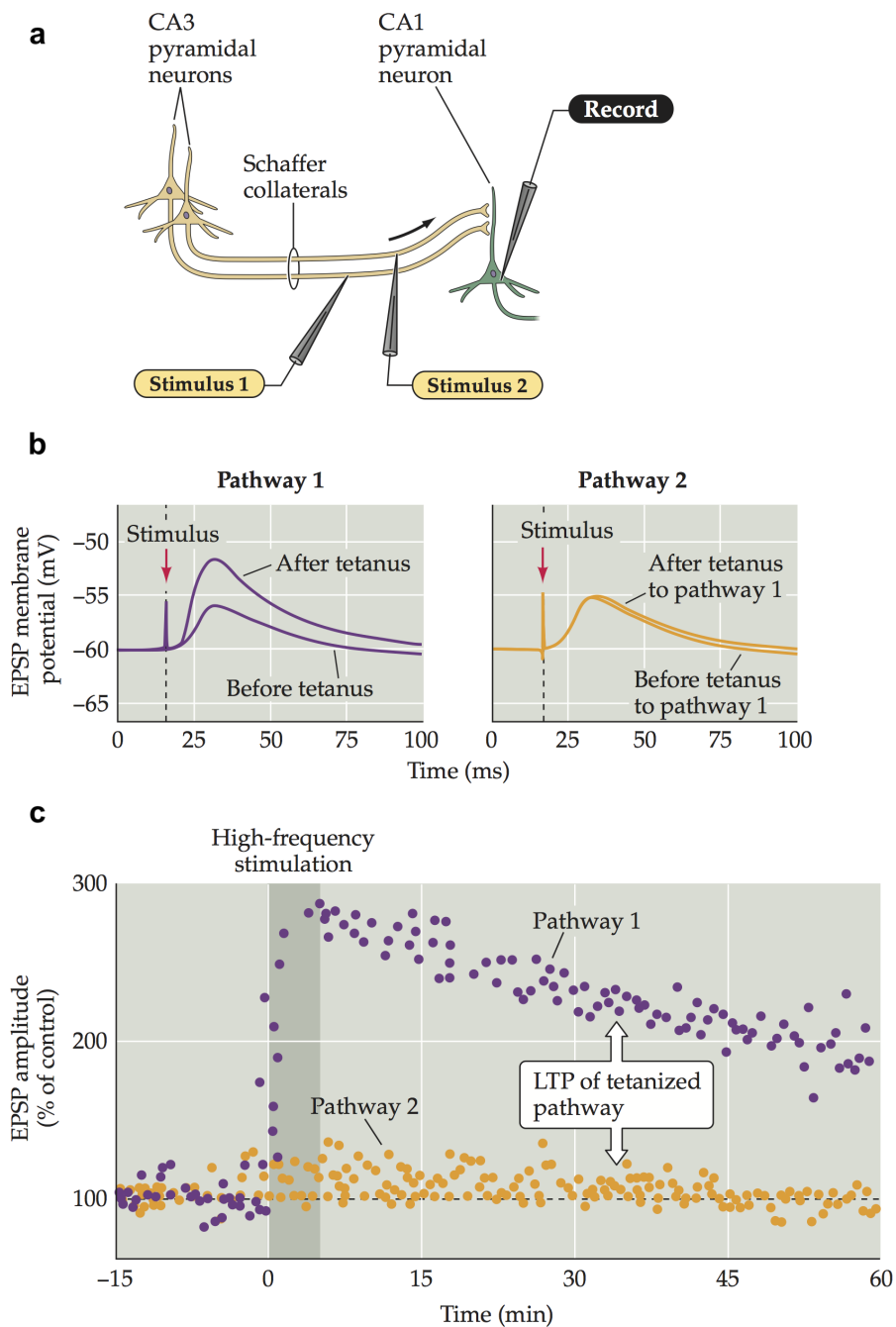


Abbildung 1.11: Schematische Darstellung der Langzeitpotenzierung (LTP) (a) Anordnung zur Messung der synaptischen Übertragung. Zwei Stimulationselektroden (Stimulus 1 und 2) aktivieren getrennte Populationen von Schaffer-Kollateralen und bieten so die Möglichkeit, synaptische Bahnen zu testen und zu kontrollieren. Eine Messelektrode (Record) erfasst die exzitatorischen postsynaptischen Potentiale (EPSP) nach erfolgter Stimulation; (b) links: Synaptische Reaktionen, die in einem CA1-Neuron als Reaktion auf einzelne Reize des 1. synaptischen Weges (Pathway 1), Minuten vor und 1 Stunde nach einer hochfrequenten Reizung aufgezeichnet wurden. Der Hochfrequenz-Stimulus vergrößert das durch einen einzelnen Stimulus hervorgerufene EPSP; rechts: Die Größe des EPSP, welches durch Stimulierung des 2. synaptischen Weges (Pathway 2) erzeugt wurde und keine hochfrequente Stimulation erhielt, ist unverändert; (c) Zeitlicher Verlauf der Amplitudenänderungen von EPSPs, die durch Stimulation der Pfade 1 und 2 hervorgerufen wurden. Die hochfrequente Stimulation von Pfad 1 (dunklerer Balken) verstärkt die EPSPs in diesem Pfad (violette Punkte). Die LTP der synaptischen Übertragung in Weg 1 besteht für mehr als eine Stunde, während die Amplitude der EPSPs, die durch Weg 2 (orange Punkte) erzeugt wurden, konstant bleibt. Abbildung modifiziert nach [97].

Während die LTP und LTD als funktionelle Anpassung in bereits existierenden neuronalen Kreisläufen angesehen werden kann, lassen sich auch strukturelle Plastizitätsvorgänge im Hippocampus beobachten. Vor allem an Körnerzellen im Gyrus dentatus und Pyramidenzellen im CA1- und CA3-Bereich finden fortlaufend dynamische, morphologische Veränderungen in Form von dendritischen Aussprossungen bzw. Rückbildungen sowie Entstehung neuer Synapsen bzw. Eliminierung vorhandener synaptischer Verbindungen statt [98].

Zusätzlich verfügt der Gyrus dentatus über die bemerkenswerte Fähigkeit, auch im Erwachsenenalter noch neue Nervenzellen zu bilden [99, 100]. Bei dem als adulte Neurogenese bezeichneten Prozess werden in drei Teilschritten (1. Proliferation, 2. neuronale Determination und 3. Reifung) aus pluripotenten Stammzellen der subgranulären Schicht im Gyrus dentatus neuronale Vorläuferzellen generiert, die sich weiter teilen und anschließend zu Neuronen ausdifferenzieren. Die jungen Neurone reifen innerhalb von vier Wochen zu synaptisch vollständig integrierten Körnerzellen heran und werden ein fester Bestandteil des hippocampalen Netzwerks [101]. Im Anfangsstadium besitzen die neuen Nervenzellen (im Gegensatz zu bereits vorhandenen Körnerzellen) eine erhöhte Erregbarkeit und eine niedrige Schwelle zur Induktion synaptischer Plastizität [101]. Diese besondere Eigenschaft der Neurone scheint eine entscheidende Rolle bei der räumlichen Orientierung und bei der Unterscheidung komplexer neuronaler Muster zu spielen [101].

Vermutet wird weiterhin, dass die adulte Neurogenese an Lern- und Gedächtnisprozessen beteiligt ist. Dafür spricht die Erkenntnis, dass es als Reaktion auf Hippocampus-abhängiges Lernen zu einer vermehrten Neubildung von Körnerzellen im Gyrus dentatus kommt [102]. Folglich ist die adulte Neurogenese und die damit verbundene Integration neuer Nervenzellen im Gyrus dentatus entscheidend an der Funktionsfähigkeit des Hippocampus beteiligt [101].

Zusammenfassend lässt sich also festhalten, dass die funktionellen und strukturellen neuroplastischen Prozesse sowie die adulte Neurogenese eine aktivitätsabhängige Reorganisation des neuronalen Netzwerks im Hippocampus ermöglichen und damit einen entscheidenden Beitrag zur hippocampalen Funktion beisteuern.

1.2.4.2 Neurotrophe Faktoren und Wachstumsfaktoren

Die hippocampale Plastizität wird maßgeblich durch neurotrophe Faktoren reguliert. Zu den neurotrophen Faktoren gehören neben dem Nervenwachstumsfaktor (englisch: nerve growth factor (NGF)), Neurotrophin-3 (NT-3), Neurotrophin-4/5 (NT-4/5) unter anderem auch der Wachstumsfaktor BDNF (Brain-derived neurotrophic factor), welcher als wichtigster zentraler Mediator der neuroplastischen Prozesse gilt. Darüber hinaus ist auch der Wachstumsfaktoren VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) entscheidend an neuroplastischen Prozessen beteiligt [103].

BDNF (Brain-derived neurotrophic factor)

BDNF ist beteiligt an der Entwicklung des Zentrales Nervensystem (ZNS) und sichert das Überleben von Neuronen. Ebenso reguliert BDNF die Neubildung und das Wachstum von Axonen, Dendriten und Synapsen und spielt eine entscheidende Rolle bei der synaptischen Plastizität, insbesondere der Induktion der LTP. Auch die Steuerung der adulten Neurogenese im Gyrus dentatus erfolgt BDNF-abhängig [48, 104, 105, 106].

BDNF als Mediator von neuroplastischen Prozessen besitzt somit eine zentrale Rolle für neuronale Strukturen, aber auch für kognitive Funktionen. Die wissenschaftliche Forschung hat insbesondere in Nagetierstudien eindeutige Beweise für die Rolle von BDNF an kognitiven Prozessen des räumlichen Lernens und des Gedächtnisses erbracht. Darüber hinaus haben Korrelationsstudien am Menschen gezeigt, dass BDNF-Konzentrationen mit der räumlichen Gedächtnisleistung und dem Hippocampusvolumen zusammenhängen [7, 107]. Auch der positive Effekt von körperlicher Aktivität auf neuronale Strukturen und kognitive Prozesse wird unter anderem durch BDNF vermittelt [108]. Zudem wird vermutet, dass BDNF bei der Pathogenese von neurodegenerativen Erkrankungen (z. B. Parkinson, Alzheimer, Multiple Sklerose) und psychischen Erkrankungen (z. B. Depression, Posttraumatische Belastungsstörung (PTBS), Schizophrenie, Sucht) eine Schlüsselrolle spielt und BDNF als potenzieller Biomarker dienen kann [109, 110].

Im Gehirn erfolgt die aktivitätsabhängige Freisetzung von BDNF insbesondere im Hippocampus [111, 112]. Hofer et al. konnten nachweisen, dass der Hippocampus die Gehirnstruktur der höchsten BDNF-Expression bei Mäusen darstellt [113]. Da die Erfassung der zerebralen BDNF-Konzentration beim Menschen durch Methoden wie beispielsweise der Hirnbiopsie nicht praktikabel ist, liegt der wissenschaftliche Fokus hier bislang auf Bestimmung der peripheren BDNF Serum- oder Plasmakonzentration [112]. Die Wirksamkeit peripherer Messmethoden wird durch Untersuchungen belegt, die die Fähigkeit von BDNF zum Durchtritt durch die Blut-Hirn-Schranke belegen und positive Korrelationen zwischen Konzentrationen von zentralen (neuralen) und peripheren BDNF-Spiegeln nachweisen konnten [107, 114]. Bei Mäusen konnte unter anderem gezeigt werden, dass die BDNF-Konzentration im Blut die hippocampale BDNF-Konzentration widerspiegelt [115]. Für die Vermutung, dass die periphere die zerebrale BDNF-Konzentration adäquat repräsentiert, sprechen zudem auch Bestimmungen der arteriovenösen BDNF-Differenz zwischen der A. radialis und der V. jugularis interna bei Menschen. Diese zeigen, dass sowohl in Ruhe als auch unter Belastung 70-80 % des zirkulierenden BDNF aus dem Hirn stammen [112].

VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)

VEGF wurde ursprünglich als vaskulärer Permeabilitätsfaktor sowie als ein Signalmolekül mit Beteiligung an der Vaskulogenese und Angiogenese identifiziert [116]. Als Vaskulogenese und Angiogenese bezeichnet man die Prozesse, die für die Neubildung von Blutgefäßen verantwortlich sind [117]. Während die Angiogenese die Neubildung von Gefäßen aus dem bereits bestehenden

Gefäßsystem beschreibt [118], umfasst die Vaskulogenese die Bildung von neuen Blutgefäßen aus endothelialen Vorläuferzellen. Im adulten Organismus sind die Prozesse der Vaskulogenese und Angiogenese durch zahlreiche stimulierende und inhibierende Faktoren streng kontrolliert und treten bei bestimmten physiologischen (Ovulation und Wundheilung) und pathologischen Prozessen (z. B. diabetische Retinopathie, Psoriasis, rheumatoide Arthritis oder in soliden Tumoren) auf [119]. Die Bildung von VEGF erfolgt in mehreren Zellen und Geweben einschließlich glatter Muskulatur, Skelettmuskulatur, Endothelzellen, Makrophagen und Gliazellen [103, 120].

Mittlerweile fasst man unter VEGF sechs Faktoren (VEGF-A, Placenta Growth Factor (PlGF), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, und das virale VEGF-E) zusammen, wobei VEGF-A als Hauptvertreter gilt [119]. In der vorliegenden Arbeit wird VEGF als Synonym für VEGF-A verwendet.

Neue Studien zeigen neben den beschriebenen Funktionen, dass VEGF zusätzlich auch neurotrophe und neuroprotektive Wirkungen besitzt und die Proliferation von Neuronen im adulten Hippocampus steigert. Im Hippocampus besteht eine enge Interaktion zwischen der adulten Neurogenese und der Angiogenese. Palmer et al. zeigten, dass sich mitotisch aktive neuronale Vorläuferzellen in engen Verbänden um sich teilende vaskuläre Endothelzellen anordnen [121]. Die Endothelzellen sezernieren Faktoren, welche die Differenzierung von neuronalen Vorläuferzellen fördern. Wissenschaftliche Arbeiten deuten darauf hin, dass VEGF an der engen Verbindung zwischen der Angiogenese und der adulten Neurogenese beteiligt ist. VEGF übt indirekt durch Stimulation der Endothelzellproduktion und der Ausschüttung von neurotrophen Faktoren (z. B. BDNF) neurogene Effekte aus, die das Überleben und die Integration neuer Nervenzellen fördern. Zudem wirkt VEGF aber auch direkt durch mitogene Effekte auf neuronale Vorläuferzellen [122].

1.3 Zusammenfassung

Langzeitaufenthalte in der Antarktis sind charakterisiert durch Isolation, Beengtsein und sensorischer Deprivation und gelten dadurch als geeignetes terrestrisches Analog für Weltraummissionen. Die zahlreichen Stressoren während eines Langzeitaufenthaltes in der Antarktis, allem voran die psychosozialen Faktoren, können zu einer Aufrechterhaltung der Stressreaktion mit einer erhöhten Ausschüttung des Stressmarkers Cortisol führen. Wissenschaftliche Studien konnten in der Vergangenheit zeigen, dass innerhalb des Gehirns insbesondere die Struktur und Funktion des Hippocampus durch chronischen Stress gefährdet ist. Zum einen wird dies auf die hohe Glucocorticoid-Rezeptordichte des Hippocampus zurückgeführt, durch die der Hippocampus gegenüber Glucocorticoiden besonders vulnerabel ist. Zum anderen wird vermutet, dass eine stressinduzierte Suppression der Wachstumsfaktoren BDNF und VEGF zu einer Beeinträchtigung der hippocampalen Plastizität führt, welche als Grundlage der hippocampalen Funktion gilt. Als Teil des limbischen Systems ist der Hippocampus vor allem an Lern- und Gedächtnisprozessen sowie an der räumlichen Orientierung beteiligt. Im Hinblick auf zukünftige Missionen in extremen Umwelten (z. B. interplanetare Weltraummissionen) müssen nachteilige Auswirkungen auf die

Struktur und Funktion des Hippocampus untersucht und definiert werden, da sie eine erhebliche Gefahr für die Gesundheit der Besatzungsmitglieder darstellen und den Erfolg einer Mission stark beeinflussen können.

1.4 Ziel und Hypothesen

Ziel dieser Arbeit ist es, die Auswirkungen eines Langzeitaufenthaltes in der Antarktis auf die Struktur und Funktion des Hippocampus zu untersuchen. Zudem sollen deren zugrunde liegende neurophysiologische Ursachen untersucht und definiert werden. Die Erkenntnisse aus der vorliegenden Arbeit dienen einer besseren Vorbereitung und Durchführung zukünftiger Überwinterungskampagnen, aber auch zukünftiger Weltraummissionen. Durch ein besseres Verständnis der Auswirkungen von Isolation und Beengtsein während Aufenthalt in extremen Umwelten, können Strategien für die Auswahl der Teilnehmer, infrastrukturelle Anforderungen sowie Gegenmaßnahmen zur Vermeidung von gesundheitlichen Schäden erarbeitet werden. Die Ergebnisse können letztlich aber auch einen wertvollen Beitrag zu den Ursachen von neurodegenerativen oder psychischen Erkrankungen (z. B. Demenz, Depression), deren Prävention und ggf. Therapie leisten.

In der vorliegenden Arbeit wurden folgende Hypothesen aufgestellt:

Hypothese 1: Ein Langzeitaufenthalt in der Antarktis führt zu einer Zunahme der morgendlichen Speichelkonzentration des Stressmarkers Cortisol.

Hypothese 2: Ein Langzeitaufenthalt in der Antarktis führt zu einer Verminderung der Serumkonzentrationen der Wachstumsfaktoren BDNF und VEGF.

Hypothese 3: Ein Langzeitaufenthalt in der Antarktis führt zu einer Abnahme der Volumina der Hippocampus-Subfelder.

Hypothese 4: Ein Langzeitaufenthalt in der Antarktis führt zu einer Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit.

Hypothese 5: Zwischen den Veränderungen der hippocampalen Volumina und den Veränderungen des Stressmarkers Cortisol sowie der Wachstumsfaktoren BDNF und VEGF besteht ein Zusammenhang.

Hypothese 6: Zwischen den Volumenänderungen der hippocampalen Subfelder und den Veränderungen der kognitiven Testergebnisse besteht ein Zusammenhang.

2 Methodik

2.1 Allgemeine Studienbeschreibung

Die vorliegende Studie ist ein Gemeinschaftsprojekt des Zentrums für Weltraummedizin Berlin (ZWMB), des Max-Planck-Instituts für Bildungsforschung (MPIB), der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) und des Alfred-Wegener-Instituts Helmholtz-Zentrum für Polar- und Meeresforschung (AWI). Die Studie wurde 2011 geplant, entspricht der Deklaration von Helsinki und wurde von der Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin genehmigt. Ziel der quasi-experimentellen Interventionsstudie ist es, die mit einem Langzeitaufenthalt in der Antarktis verbundenen Veränderungen des Stressmarkers Cortisol, der Wachstumsfaktoren BDNF und VEGF sowie der Struktur des Hippocampus und der kognitiven Fähigkeiten zu untersuchen. Als Untersuchungskollektiv dienen die neun Teilnehmer der 33. Neumayer-Überwinterungskampagne, welche durch das AWI ausgesucht wurden.

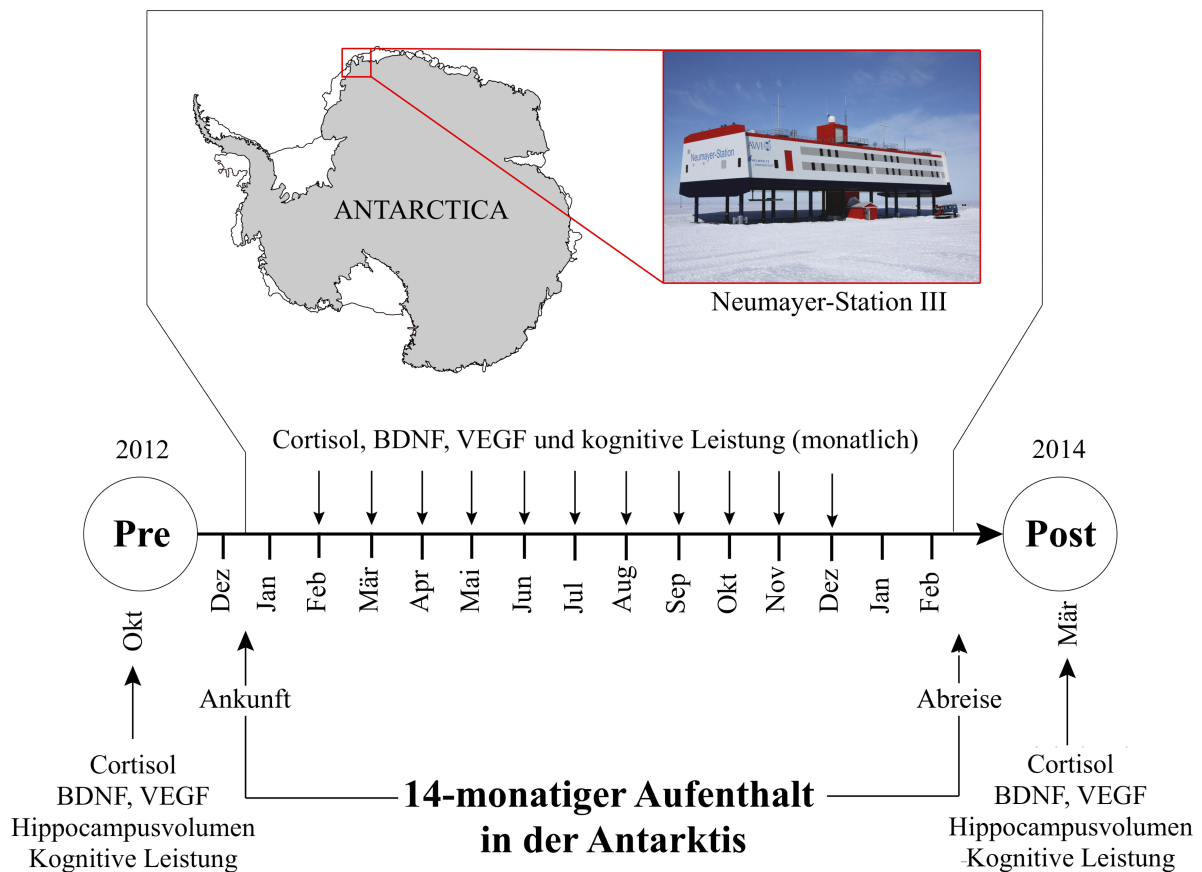


Abbildung 2.1: Studiendesign. Die Überwinterer hielten sich von Dezember 2012 bis Februar 2014 auf der Neumayer-Station III in der Antarktis auf. Vor (Pre) und nach (Post) der Überwinterung erfolgte die Bestimmung des Stressmarkers Cortisol, der Wachstumsfaktoren BDNF und VEGF, der Hippocampusvolumina sowie der kognitiven Leistung. Während der Überwinterung wurden monatliche Messungen zur Bestimmung des Stressmarkers Cortisol, der Wachstumsfaktoren BDNF und VEGF sowie der kognitiven Leistung durchgeführt. Abbildung modifiziert nach [123].

Die in der vorliegenden Arbeit prospektiv erfassten Daten wurden zur weiteren Aufbereitung und Analyse von Herrn Dr. Alexander C. Stahn (ZWMB) zur Verfügung gestellt. Für die Analyse der Veränderungen des Stressmarkers Cortisol wurden am ZWMB vor und nach der Überwinterung morgendliche Speichelproben entnommen. Zusätzlich erfolgten am ZWMB vor und nach der Überwinterung morgendliche Blutentnahmen zur Analyse der Veränderungen der Wachstumsfaktoren BDNF und VEGF. Für die Beurteilung der strukturellen Veränderungen des Hippocampus wurden am MPIB in Berlin vor und nach der Überwinterung MRT-Aufnahmen des Kopfes zur Bestimmung der Volumen der Hippocampus-Subfelder durchgeführt. Die Veränderungen der kognitiven Fähigkeiten wurden mithilfe des Guilford-Tests sowie der ANAM4TM (Automated Neuropsychological Assessment Metrics)-Testbatterie, bestehend aus dem Manikin- und dem 3-Back-Test, beurteilt. Der Guilford-Test wurde ebenso wie die MRT-Aufnahmen vor und nach der Überwinterung am Max-Planck-Institut für Bildungsforschung (MPIB) in Berlin durchgeführt. Die ANAM4TM-Testbatterie erfolgte vor und nach der Überwinterung am ZWMB. Um mögliche Unterschiede zwischen den Vor- und Nachmessungen aufzudecken, wurden zusätzlich während der Überwinterung auf der Neumayer-Station III Messungen durchgeführt. Die Speichel- und Blutproben wurden im Zeitraum von Februar bis Dezember 2013 in einmonatigen Abständen durch den Stationsarzt auf der Neumayer-Station III abgenommen. Die Durchführung der ANAM4TM-Testbatterie (Manikin- und 3-Back-Test) erfolgte ebenfalls während der Überwinterung. Um Veränderungen der kognitiven Testergebnisse durch reine Übungseffekte zu minimieren, führten die Überwinterer den Manikin- und 3-Back-Test im Monat Januar insgesamt dreimal zur Etablierung eines Baseline-Levels durch. Die Testergebnisse des Monats Januar wurden in der Arbeit nicht berücksichtigt, da sie lediglich der Entwicklung eines Baseline-Levels dienen. Die monatliche Erfassung der Manikin- und 3-Back-Testergebnisse erfolgte dann regulär im Zeitraum von Februar bis November 2013. Aus untersuchungstechnischen Gründen konnten die MRT-Aufnahmen des Kopfes und die Durchführung des Guilford-Tests während der Überwinterungskampagne nicht durchgeführt werden. Als Kontrollgruppe dienten neun Probanden, die nicht an der Überwinterung in der Antarktis teilnahmen und durch das ZWMB rekrutiert wurden. Aufgrund der Untersuchungsplanung und -organisation erfolgten bei der Kontrollgruppe die Entnahmen der Blutproben, die MRT-Aufnahmen des Kopfes und die Durchführung der kognitiven Testverfahren ausschließlich vor und nach der Überwinterung.

Die Teilnahme an den Untersuchungen war freiwillig und konnte jederzeit, ohne Angabe von Gründen und ohne daraus entstehende Nachteile, von den Probanden zurückgezogen werden. Die Probanden wurden vor Studienbeginn sowohl mündlich als auch schriftlich über die Studie aufgeklärt und die Einwilligung zur Teilnahme an der Studie wurde schriftlich dokumentiert. Proband D wurde aufgrund einer medizinischen Kontraindikation von der MRT-Untersuchung und der Durchführung des Guilford-Tests ausgeschlossen. Zudem nahmen die Probanden A und B im Monat Dezember nicht an den Messungen teil, da diese beiden Probanden aus persönlichen Gründen vorzeitig von der Neumayer-Station III abreisen mussten.

Abbildung 2.2 gibt einen Überblick über die Messzeitpunkte der jeweiligen Probanden der Überwinterer und der Kontrollgruppe vor, während und nach der Überwinterung 2013.

		PRE 2012	Überwinterung 2013										POST 2014	
Probant		Okt	Feb	Mär	Apr	Mai	Jun	Jul	Aug	Sep	Okt	Nov	Dez	Mär
ÜBERWINTERER	A	M G A B S	A B S	A B S	A B S	A B S	A B S	A B S	A B S	A B S	A B S	A B S		M G A B S
	B	M G A B S	A B S	A B S	A B S	A B S	A B S	A B S	A B S	A B S	A B S	A B S		M G A B S
	C	M G A B S	A B S	A B S	A B S	A B S	A B S	A B S	A B S	A B S	A B S	A B S	B S	M G A B S
	D		A B S	A B S	A B S	A B S	A B S	A B S	A B S	A B S	A B S	A B S	B S	A B S
	E	M G A B S	A B S	A B S	A B S	A B S	A B S	A B S	A B S	A B S	A B S	A B S	B S	M G A B S
	F	M G A B S	A B S	A B S	A B S	A B S	A B S	A B S	A B S	A B S	A B S	A B S	B S	M G A B S
	G	M G A B S	A B S	A B S	A B S	A B S	A B S	A B S	A B S	A B S	A B S	A B S	B S	M G A B S
	H	M G A B S	A B S	A B S	A B S	A B S	A B S	A B S	A B S	A B S	A B S	A B S	B S	M G A B S
	I	M G A B S	A B S	A B S	A B S	A B S	A B S	A B S	A B S	A B S	A B S	A B S	B S	M G A B S
Probant		Okt	Feb	Mär	Apr	Mai	Jun	Jul	Aug	Sep	Okt	Nov	Dez	Mär
KONTROLLGRUPPE	J	M G A B												M G A B
	K	M G A B												M G A B
	L	M G A B												M G A B
	M	M G A B												M G A B
	N	M G A B												M G A B
	O	M G A B												M G A B
	P	M G A B												M G A B
	Q	M G A B												M G A B
R	M G A B												M G A B	

- M** : MRT-Aufnahme zur Darstellung des Hippocampus
- G** : Guilford Test zur Beurteilung der kognitiven Fähigkeiten
- A** : ANAM Testbatterie zur Beurteilung der kognitiven Fähigkeiten
- B** : Blutentnahme zur Messung der Serumkonzentration der Biomarker
- S** : Speichelentnahme zur Messung der Morgencortisol-Speichelkonzentration

Abbildung 2.2: Messzeitpunkte der Überwinterer und der Kontrollgruppe vor (PRE), während und nach (POST) der Überwinterung in der Antarktis 2013.

2.2 Studienteilnehmer

Insgesamt wurden 18 Probanden in die Studie eingeschlossen. Neun dieser Probanden waren Teil der 33. Neumayer-Überwinterungskampagne in der Antarktis und weitere neun Personen dienten als Kontrollgruppe. Das Durchschnittsalter der Überwinterer (fünf Männer, vier Frauen) lag bei 32,8 Jahren mit einer Altersspanne von 25,7-36,8 Jahren. Die neun Personen (drei Männer, sechs Frauen) der Kontrollgruppe wiesen ein mittleres Alter von 32,1 Jahren und eine Altersspanne von 25,4-37,8 Jahren auf. Bei den Studienteilnehmern waren keine akuten oder chronischen Krankheiten bekannt. Es erfolgte, abgesehen von Kontrazeptiva, keine regelmäßige Einnahme von Medikamenten. Zwischen den Überwinterern und der Kontrollgruppe ergaben sich zum Zeitpunkt der Pre-Messung keine signifikanten Unterschiede für die erhobenen Messparameter.

2.3 Messparameter

2.3.1 Bestimmung der anthropometrischen Daten

Die Messung des Körpergewichts der Studienteilnehmer wurde vor Beginn der Überwinterung mit einer medizinischen Körperwaage durchgeführt (seca Deutschland) und die Erhebung der Körpergröße erfolgte mithilfe eines Stadiometers (seca Deutschland).

2.3.2 Bestimmung des Stressmarkers

Die Entnahme der Speichelproben der Überwinterer zur Bestimmung der morgendlichen Cortisolkonzentration erfolgte morgens um sieben Uhr. Zwölf Stunden vor der Speichelentnahme sollte starke körperliche Belastung, Sport, Koffein- und Alkoholkonsum vermieden werden. Die Probanden kauten 30 bis 45 Sekunden auf einer Watterolle, welche anschließend in ein Speichelsammelsystem (Salviette®), Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland) gegeben wurde. Die Speichelproben wurden mit der Probanden-ID und dem Abnahmedatum gekennzeichnet und bei -20 °C gelagert. Nach Abschluss der Überwinterung wurden die gelagerten Speichelproben ohne Unterbrechung der Kühlkette zur Analyse nach Deutschland (München) transportiert. Mithilfe von einem Immunoassay-System basierend auf dem Prinzip der Elektrochemilumineszenz (Elecsys Cortisol, Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) erfolgte die Bestimmung der Cortisolmenge (Referenzwerte: Morgencortisol <0,87 µg/dl; der Interassay-Variationskoeffizient reichte von 1,9 bis 10,1% für Konzentrationen von 0,013 bis 1,17 µg/dl und der Intraassay-Variationskoeffizient lag im Bereich von 1,5 bis 5,4% für Konzentrationen von 0,007 bis 0,972 µg/dl gemäß den Referenzbereichen des Herstellers).

2.3.3 Bestimmung der Wachstumsfaktoren

Die Blutabnahme zur Bestimmung der Wachstumsfaktoren BDNF und VEGF erfolgte nüchtern nach dem Aufstehen durch den Stationsarzt. Die Probanden wurden angehalten, zwölf Stunden vor der Blutabnahme auf starke körperliche Belastung, Sport, Koffein- und Alkoholkonsum zu verzichten. Mithilfe eines Vacutainer®-Systems wurden pro Messzeitpunkt und Proband zwei Röhrchen à 8.5 ml venösem Blut entnommen und für 10 Minuten bei 3,500 U/min zentrifugiert. Anschließend wurde in 16 Eppendorfgefäße jeweils 250 µl/dl Serum aliquotiert, mit der Probanden-ID und dem Abnahmedatum gekennzeichnet und bis zur Probenanalyse bei -20 °C gelagert. Die Serumproben wurden am Ende der Überwinterung ohne Unterbrechung der Kühlkette in ein klinisches Labor in Berlin transportiert und dort mithilfe eines ELISA-Verfahrens (ELISA: Enzyme-linked Immunosorbent Assay) analysiert. Die Testdurchführung und Auswertung erfolgte nach Anleitung des Herstellers und wurde durch eine ausgebildete Laborfachkraft durchgeführt. Tabelle 2.1 stellt eine Übersicht der verwendeten ELISA-Testkits dar.

Tabelle 2.1: Kennwerte der verwendeten Testkits zur Bestimmung der Wachstumsfaktoren. [124, 125]

	BDNF	VEGF
Testkit Hersteller	R&D Systems	IBL International
Referenznummer	DBD00	BE55101
Nachweisbereich	62,5 - 4000 pg/ml	15,6 - 1000 pg/ml
Interassay-CV	<11,3 %	Ø 4,3 %
Intraassay-CV	<6,2 %	Ø 6,2 %

CV, Variationskoeffizient

2.3.4 Bestimmung der Volumina der Hippocampus-Subfelder

2.3.4.1 MRT-Aufnahmen

Die MRT-Aufnahmen zur Darstellung der Hippocampi der Studienteilnehmer wurden vor und nach der Überwinterung am MPIB in Berlin durchgeführt. Mithilfe eines Siemens 3 T-System (Magnetom TIM Trio Siemens, Erlangen, Deutschland), welches über eine 12-Kanal-Kopfspule verfügte, wurden T2-gewichtete Fast-Spin-Echo Sequenzen aufgenommen (Repetitionszeit (TR) = 8150 ms, Echozeit (TE) = 50 ms, Erfassungsmatrix = 150 x 150 x 62, sagittales Sichtfeld (FOV) = 150 mm, Flipwinkel (FA) = 120, in-plane-Auflösung 0,4 mm x 0,4 mm, Schichtdicke 2 mm, Erfassung von 31 Schichten, welche die vorderen dreiviertel und in einigen Fällen den gesamten Hippocampus abdeckten) [123]. Kontraindikationen für eine MRT-Aufnahme waren implantierte (Herz-)Schrittmacher, Neurostimulatoren, Insulin-/Schmerzpumpen, Innenohrimplantate und sonstige nicht entfernbare metallische Fremdkörper.

2.3.4.2 Einteilung der Hippocampus-Subfelder

In den MRT-Schnittbildern der Überwinterer wurden mithilfe eines halb-automatischen Segmentierungsverfahren nach Yushkevich et al. die einzelnen Hippocampus-Subfelder bestimmt und deren Volumina berechnet [126]. Hierfür wurden manuell segmentierte Vorlagenbilder (Atlanten) verwendet, um den neuen Datensatz halb-automatisch zu segmentieren. Das Protokoll zur manuellen Segmentierung wurde von einem von Mueller et al. publizierten Protokoll abgeleitet und um weitere koronare Schnitte und zusätzliche Unterfelder erweitert [126, 127]. Für die Einteilung der Subfelder wurden zunächst die MRT-Schnittbilder, auf denen die Hippocampusformation abgebildet war, jeweils einem der drei Bereiche 1. Kopf, 2. Körper oder 3. Schwanz zugeordnet. Dabei wurden bestimmte anatomische Punkte genutzt, um die Bereiche voneinander abzugrenzen. Das Schnittbild, in dem zum ersten Mal die Uncus Spitze abgebildet war sowie die davon anterior liegenden sechs bis sieben Schnittbilder, wurden dem Kopf zugeteilt. Als zweite anatomische Landmarke wurde der Flügel der Cisterna ambiens identifiziert. Das Schnittbild unmittelbar anterior des Flügels sowie die drei folgenden posterioren Schnittbilder wurden als Schwanz definiert. Die Schnittbilder zwischen Kopf und Schwanz wurden als Körper definiert.

In den Schnittbildern, die zuvor manuell dem Bereich Körper zugeteilt wurden, erfolgte eine Differenzierung in die Subfelder Cornu Ammonis (CA1, CA2 und CA3), Gyrus dentatus (GD), Subiculum (SUB) sowie ein „Sonstiges-Subfeld“, welches unter anderem Arterien und Zysten beinhaltet. Die zuvor manuell bestimmten Bereiche Kopf und Schwanz wurden dabei als einzelne Strukturen belassen, da die beiden Lamellen Cornu ammonis und Gyrus dentatus in diesen Bereichen stark eingerollt sind und somit eine Differenzierung der Hippocampus-Subfelder unzuverlässig ist. Lediglich in einigen Schnittbildern des Schwanzes ist eine Differenzierung zwischen Hippocampus und Subiculum möglich, sodass das Subfeld Subiculum, zusätzlich zu den Schnittbildern des Bereichs Körper, auch in einigen Schnittbildern des Bereichs Schwanz definiert wurde. Des Weiteren wurde das Subfeld parahippocampaler Gyrus (PHG) abgegrenzt. Die Einteilung ist jedoch nicht auf die Bereiche Kopf, Körper und Schwanz beschränkt und erstreckt sich über mehrere Schnittbilder als bei den anderen Subfeldern. Die Teile des parahippocampalen Gyrus, die auf den zwei am weitesten posterior liegenden Schnittbildern des Kopfes und auf dem am weitesten anterior liegenden Schnittbild des Körpers bestimmt wurden, werden als entorhinaler Cortex (ERC) definiert.

Insgesamt können somit folgende Hippocampus-Subfelder definiert werden: CA1, CA2, CA3, Gyrus dentatus, Subiculum, entorhinaler Cortex, parahippocampaler Gyrus, Kopf und Schwanz [126]. Eine schematische Darstellung der beschriebenen Einteilung zeigt Abbildung 2.3. Da sich die Segmentierung der Subfelder CA2 und CA3 aufgrund unklarer Abgrenzung teilweise als besonders schwierig gestaltet, werden die Subfelder CA2 und CA3 in wissenschaftlichen Studien häufig zusammengefasst [128, 129, 130, 131]. Auch in der vorliegenden Arbeit wurden die Subfelder CA2 und CA3 zu einem Subfeld CA2/3 gruppiert.

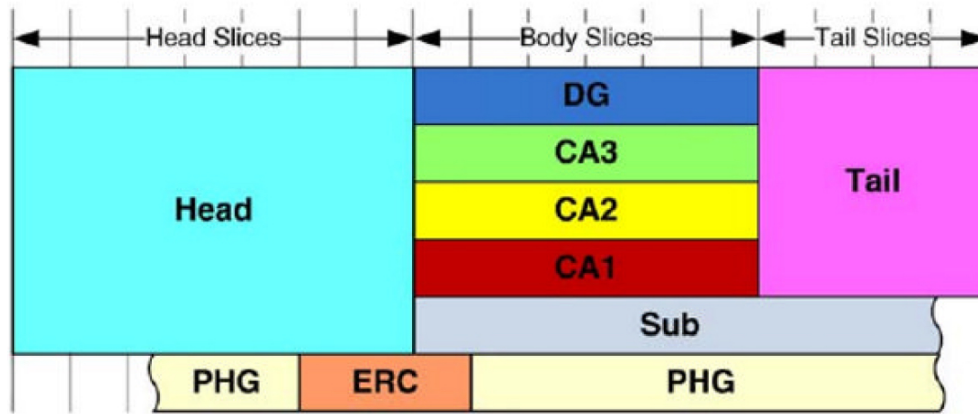


Abbildung 2.3: Schematische Darstellung der Einteilung der MRT-Schnittbilder in Hippocampuskopf (Head Slices), Hippocampuskörper (Body Slices) und Hippocampuschwanz (Tail Slices). Die gefärbten Rechtecke stellen die einzelnen Hippocampus-Subfelder da. Die Subfelder Cornu ammonis (CA) 1-3 und Gyrus dentatus (DG) werden in den Schnittbildern des Hippocampuskörpers definiert und das Subfeld Subiculum (Sub) in den Schnittbildern des Hippocampuskörpers und -schwanzes. Das Subfeld parahypocampaler Gyrus (PHG) ist nicht auf bestimmte Schnittbilder begrenzt. Der Bereich des PHG, der zu den drei nahe der Kopf-Körper-Grenze liegenden Schnittbildern gehört, wird als entorhinaler Cortex (ERC) definiert. Die Größe der Rechtecke in diesem Diagramm entspricht nicht dem eigentlichen Volumen der Subfelder. [126]

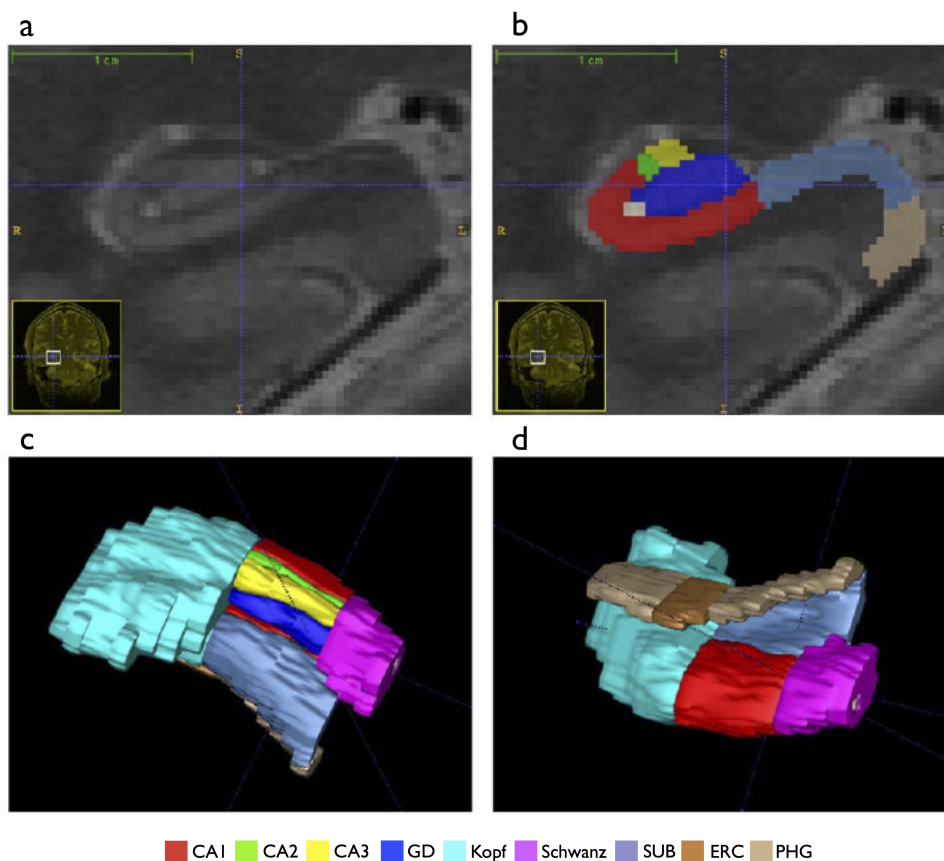


Abbildung 2.4: Darstellung einer rechten Hippocampusformation. a) Koronarer Schnitt eines T2-gewichteten Bildes, vergrößert um den Faktor zehn; b) Manuelle Segmentierung der Hippocampusformation; c) und d) Dreidimensionale Darstellung der manuellen Segmentierung. Abbildung modifiziert nach [126].

Das verwendete halb-automatische Segmentierungsverfahren nach Yushkevich et al. basiert auf einer zunächst manuellen Zuteilung der MRT-Schnittbilder zu einem der drei Bereiche des Hippocampus (1. vorderer Bereich (Kopf), 2. mittlerer Bereich (Körper) oder 3. hinterer Bereich (Schwanz)) [126]. Anschließend erfolgte eine vollautomatische Segmentierung der einzelnen Hippocampus-Subfelder, die auf einer Multi-Atlas-Segmentierung (MASV) und einem anschließenden Korrekturalgorithmus basiert. Bei der MASV wurden die nach dem abgeleiteten Protokoll von Mueller et al. [127] zuvor manuell segmentierten Vorlagenbilder (Atlanten) auf das Zielbild übertragen und mithilfe eines Abstimmungsschemas und einem Fusionsverfahren kombiniert [126]. Die Verwendung von mehreren Atlanten (Multi-Atlas-Ansatz) ist tendenziell genauer als bei Verwendung einer einzelnen Vorlage. Die Ergebnisse der initialen Segmentierung wurden durch einen Algorithmus nachkontrolliert. Alle durch den Algorithmus falsch deklarierten Bildpunkte (Voxels) wurden durch Anwendung eines Korrekturalgorithmus dem richtigen Subfeld zugeordnet. Die so final erzeugten Ergebnisse der hippocampalen Segmentierung wurden zudem noch einmal visuell nachkontrolliert. Der Algorithmus für die automatisierte Einteilung ist für die Bestimmung der Hippocampus-Subfelder geeignet und liefert vergleichbare Ergebnisse zu einer rein manuellen Segmentierung [126].

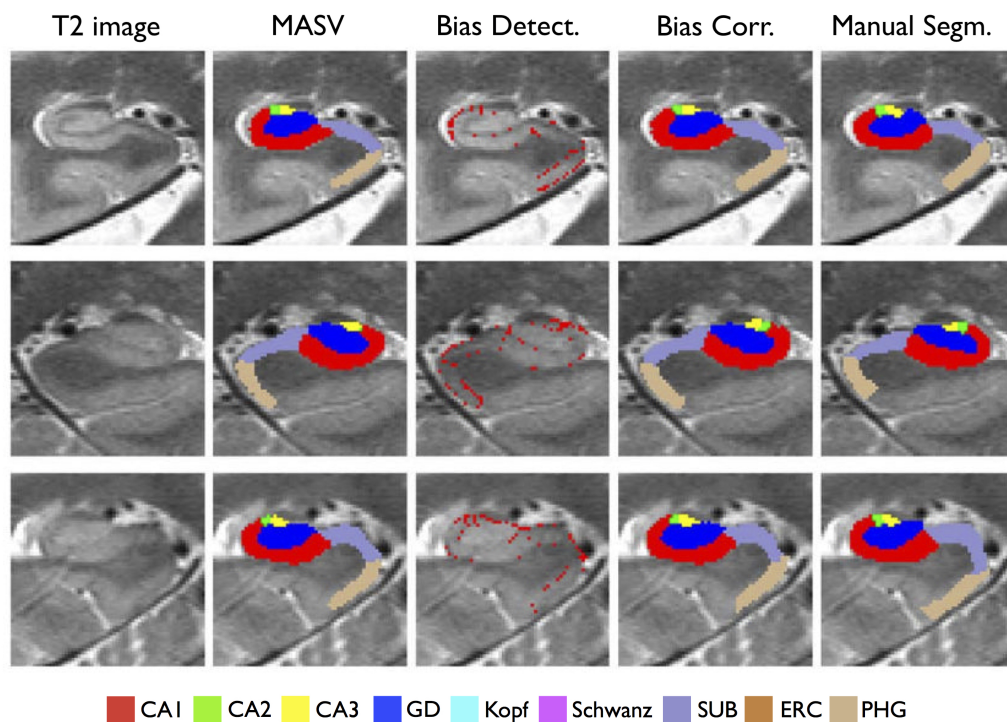


Abbildung 2.5: Beispiel einer automatischen und manuellen Segmentierung von drei unterschiedlichen Bilddatensätzen. In Reihe 1 und 3 ist die linke Hippocampusformation abgebildet, in Reihe 2 die rechte Hippocampusformation. Von links nach rechts sind folgende Schritte dargestellt: 1. koronare Schnitte eines nativen T2-gewichteten Bildes; 2. Ergebnis der Multi-Atlas-Segmentierung (MASV); 3. Bildpunkte, die durch einen lernbasierten Algorithmus (Bias Detection) als fehlerhaft gekennzeichnet wurden; 4. Finale Segmentierung nach Anwendung eines Korrekturalgorithmus (Bias Correction); 5. Manuelle Segmentierung. Abbildung modifiziert nach [126].

2.3.5 Bestimmung der kognitiven Leistung

Die kognitive Leistung wurde mittels Guilford-Test und ANAM4TM-Testbatterie erfasst. Die Testverfahren wurden vor der ersten Durchführung ausführlich vorgestellt und demonstriert. Die Durchführung der Testverfahren erfolgte immer morgens zur gleichen Zeit (Zeitraum 08:00 bis 12:00 h). Die Probanden wurden angewiesen, auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr im Voraus der Testung zu achten, 24 h vor der Messung keine schweren körperlichen Aktivitäten oder Sport auszuführen und 12 h vor der Testdurchführung auf Alkohol und Kaffee oder vielmehr Koffein zu verzichten. Es wurde zudem sicher gestellt, dass die Testdurchführung bei geeigneter Raumbeleuchtung, -belüftung, -temperatur, korrekter Monitorhöhe und Sitzposition sowie keiner oder nur minimaler Geräuschbelastung erfolgte. Es wurde darauf hingewiesen die Aufgaben der kognitiven Tests möglichst schnell und korrekt zu bearbeiten.

2.3.5.1 Guilford-Test

Der Guilford-Test ist ein allgemein akzeptiertes Testverfahren für die Beurteilung des räumlichen Orientierungsvermögens. In Abbildung 2.6 ist eine einzelne Aufgabe des Guilford-Tests beispielhaft dargestellt. Im oberen Bild der Aufgabe ist die Ausgangsposition eines Bootes abgebildet. Das untere Bild stellt die Endposition des Bootes dar. Ziel ist es, die Positions- oder vielmehr Neigungsveränderung des Bootes vom ersten zum zweiten Bild zu erfassen. Links der beiden Abbildungen des Bootes werden dem Probanden fünf Antwortmöglichkeiten vorgegeben, aus denen er aufgefordert wird, die richtige Antwort auszuwählen. Die Veränderungen der Bootsposition werden dabei in den Antwortmöglichkeiten mithilfe eines Punkt-Linien-Systems repräsentiert. Insgesamt umfasst der Test 60 Aufgaben, für deren Bearbeitung dem Probanden zehn Minuten Zeit zur Verfügung gestellt wird. Für die Ermittlung des Testergebnisses werden alle richtigen Antworten addiert. Die Summe aller falschen Antworten wird durch vier geteilt und von der Summe aller richtigen Antworten subtrahiert [132, 133].

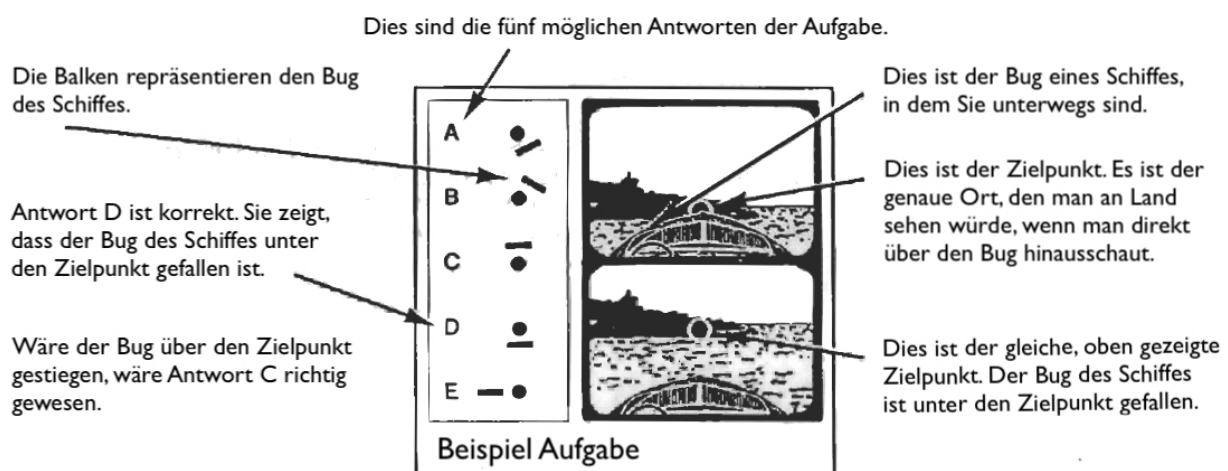


Abbildung 2.6: Guilford-Test. Abbildung modifiziert nach [132].

2.3.5.2 ANAM4™

Bei der ANAM4™-Testbatterie handelt es sich um eine Sammlung computerbasierter Testverfahren, die der Erfassung unterschiedlicher kognitiver Fähigkeiten dienen [134]. Die ANAM4™-Bibliothek setzt sich aus über 30 verschiedenen Testverfahren zusammen, die entweder einzeln durchgeführt oder zu einer Testbatterie zusammen gefügt werden können. Für die vorliegende Arbeit wurde eine Testbatterie bestehend aus dem Manikin-Test und dem 3-Back-Test erstellt. Der 3-Back-Test gehört zur Gruppe des Running Memory Continuous Performance Test der ANAM4™-Testbatterie. In der vorliegenden Arbeit wird ausschließlich die Bezeichnung 3-Back-Test verwendet. Das Manikin- und 3-Back-Testergebnis entspricht dem Leistungsindex „throughput“ der ANAM4™-Testbatterie, welcher auf der Anzahl der richtigen Antworten pro verfügbarer Zeiteinheit basiert. Der Leistungsindex „throughput“ wird in der wissenschaftlichen Literatur als Maß der kognitiven Effizienz angesehen [134, 135].

Manikin-Test

Der Manikin-Test dient der Erfassung des räumlichen Orientierungsvermögens, der Links-Rechts-Orientierung, der Problemlösefähigkeit und der Aufmerksamkeit. Auf einem Bildschirm erscheint eine Figur, die aufrecht oder auf dem Kopf stehend entweder mit der Vorderseite oder der Rückseite zum Probanden zeigt. Die Figur hält in einer Hand einen Ball und in der anderen Hand einen Würfel. Unter der Figur wird entweder der Ball oder der Würfel abgebildet. Der Proband wird aufgefordert anzugeben, in welcher Hand (rechts oder links) die Figur den abgebildeten Gegenstand hält. Mithilfe einer Computermaus kann festgelegt werden, ob es sich um die linke oder rechte Hand handelt [134]. In Abbildung 2.7 ist eine Aufgabe des Manikin-Tests beispielhaft dargestellt.



Abbildung 2.7: Manikin-Test. Abbildung modifiziert nach [134].

3-Back-Test

Bei dem 3-Back-Test handelt es sich um einen klassischen Test zur Beurteilung des Arbeitsgedächtnisses. Auf einem Bildschirm werden nacheinander unterschiedliche Zahlen (0-9) dargestellt. Jede Zahl wird dabei nur für einen kurzen Moment abgebildet. Die Aufgabe besteht darin, anzugeben, ob die neu erschienene Zahl mit der drei Schritte zuvor abgebildeten Zahl übereinstimmt. Der Proband muss sich somit zu Beginn die ersten drei Zahlen einprägen und nach Erscheinen der vierten Zahl angeben, ob die vierte Zahl mit der ersten Zahl übereinstimmt. Anschließend erscheint eine neue Zahl, die wiederum mit der drei Schritte zuvor dargestellten Zahl verglichen werden muss. Mithilfe einer Computermaus kann der Proband festlegen, ob die Zahlen übereinstimmen [134].

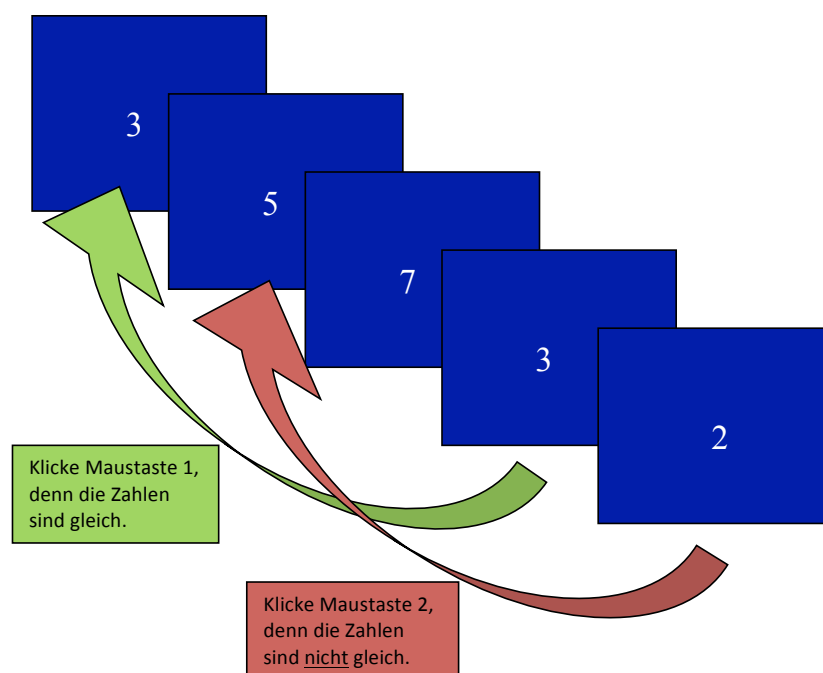


Abbildung 2.8: Schematische Darstellung des 3-Back-Tests. Abbildung modifiziert nach [134, 136].

2.4 Statistische Auswertung

Die verwendeten Daten wurden deskriptiv als arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen zusammengefasst. Ausreißer und Extremwerte wurden mithilfe von Box-Plots identifiziert. Um die Veränderungen der hippocampalen Subfelder, der biochemischen Parameter und der kognitiven Leistung von der Pre- zur Post-Messung zwischen der Expeditionsgruppe und der Kontrollgruppe zu vergleichen wurde ein linear gemischtes Modell verwendet, bei dem die Versuchspersonen als Zufallsvariablen und die unabhängigen Variablen „Zeit“ (Pre/Post) und „Gruppe“ (Überwinterer/Kontrolle) und deren Interaktion als feste Effekte behandelt wurden. Einzelvergleiche der Zwischensubjekteffekte (Veränderungen von Pre zu Post innerhalb der Überwinterungs- und Kontrollgruppe) erfolgten mithilfe gepaarter t-Tests. Im Falle eines signifikanten t-Tests wurde die Effektstärke (d) nach Cohen berechnet [137].

Für die Untersuchung des zeitlichen Verlaufs der biochemischen Parameter und kognitiven Funktionen während der Überwinterung wurde ein linear gemischtes Modells formuliert, bei dem die Expeditionsteilnehmer als Zufallsfaktor und die Variable „Zeit“ als fester Faktor berücksichtigt wurden. Signifikante Unterschiede zwischen der Pre-Messung und den Messzeitpunkten während der Überwinterung sowie der Post-Messung wurden mithilfe von geplanten Bonferroni-adjustierten Kontrasten geprüft (Korrektur für zwölf Mittelwertvergleiche: Vergleich der Pre-Messung zu den monatlichen Messungen von Februar bis Dezember sowie der Post-Messung).

Um die Zusammenhänge zwischen den Veränderungen des Stressmarkers Cortisol, der Wachstumsfaktoren BDNF und VEGF, des Gyrus dentatus-Volumens und der kognitiven Leistung der Überwinterer zu identifizieren, wurden Korrelationskoeffizienten nach Pearson (r) berechnet. Das Signifikanzniveau wurde für alle Tests auf 0,05 festgelegt.

Die Analysen wurden mit der Statistiksoftware R (Version 3.5.1) unter Anwendung der grafischen Benutzeroberfläche RStudio (Version 1.1.456, <http://www.rstudio.com>) durchgeführt. Zur Analyse der Daten mithilfe des linear gemischten Modells wurde das lme4 Softwarepaket in R (Version 1.1-18-1) verwendet. Die Schätzung der Modelle erfolgte mithilfe der Restricted-Maximum-Likelihood(REML)-Methode [138]. Die P-Werte wurden auf Grundlage einer Approximation der Freiheitsgrade nach Satterthwaite [139] unter Verwendung des Softwarepaketes lmerTest ermittelt [140]. Die Überprüfung der Modellannahmen, d.h., der Normalverteilung der Residuen, Homoskedastizität der Residuen und Linearität erfolgte mithilfe von Q-Q-Plots und Residual-Plots. Für die Datenvisualisierung wurde das Grafikpaket ggplot2 der Software R (Version 3.0.0) verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Anthropometrische Daten

Tabelle 3.1 gibt einen Überblick über die anthropometrischen Daten (Alter, Größe, Gewicht und Body Mass Index (BMI)) der Überwinterer und der Kontrollgruppe.

Tabelle 3.1: Deskriptive Statistik der anthropometrischen Daten

	Überwinterer n = 9 (5♂, 4♀)				Kontrollgruppe n = 9 (3♂, 6♀)			
	Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	BMI (kg/m ²)	Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	BMI (kg/m ²)
MW	32,8	173,0	76,2	25,3	32,1	172,7	69,6	23,3
SD	3,2	9,2	17,1	4,1	4,4	7,8	11,3	3,3
Median	32,9	174,0	74,5	23,6	33,2	171,0	64,3	21,7
Min	25,7	159,0	59,0	20,5	25,4	159,0	56,5	20,5
Max	36,8	185,0	107,7	33,6	37,8	183,0	90,7	31,0

Dargestellt ist der arithmetische Mittelwert (MW), die Standardabweichung (SD), der Median sowie das Minimum (Min) und Maximum (Max) des Alters, der Größe, des Gewichts und des Body-Mass-Index (BMI) der Überwinterer und der Kontrollgruppe. ♂ männlich, ♀ weiblich.

Die fünf männlichen und vier weiblichen Teilnehmer der 33. Neumayer-Überwinterungskampagne waren im Mittel 32,8 Jahre alt, 173,0 cm groß, 76,2 kg schwer und verfügten durchschnittlich über einen BMI von 25,3 kg/m². Die drei männlichen und sechs weiblichen Probanden der Kontrollgruppe waren im Mittel 32,1 Jahre alt, 172,7 cm groß, 69,6 kg schwer und verfügten durchschnittlich über einen BMI von 23,3 kg/m².

3.2 Stressmarker

3.2.1 Cortisol

In Tabelle 3.2 ist der arithmetische Mittelwert mit Standardabweichung der Cortisolkonzentration der Überwinterer vor und nach der Überwinterung aufgeführt.

Tabelle 3.2: Deskriptive Statistik der Cortisolkonzentrationen der Überwinterer

	Überwinterer n = 9 (5♂, 4♀)	
	PRE	POST
	MW (SD)	MW (SD)
Morgencortisol (µg/dl)	0,42 (0,22)	0,44 (0,19)

Dargestellt ist der arithmetische Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD) der Morgencortisol-Speichelkonzentration der Überwinterer vor (PRE) und nach (POST) der Überwinterung in der Antarktis. ♂ männlich, ♀ weiblich.

Zusätzlich zu den Pre- und Post-Messungen wurden in der Überwinterungsgruppe während der Überwinterung monatliche Messungen der Cortisolkonzentration durchgeführt, um den Verlauf besser nachvollziehen zu können. Die grafische Darstellung des Verlaufs der Cortisolkonzentration der Überwinterer findet sich in Abbildung 3.1.

Verlauf der Cortisolkonzentration der Überwinterer

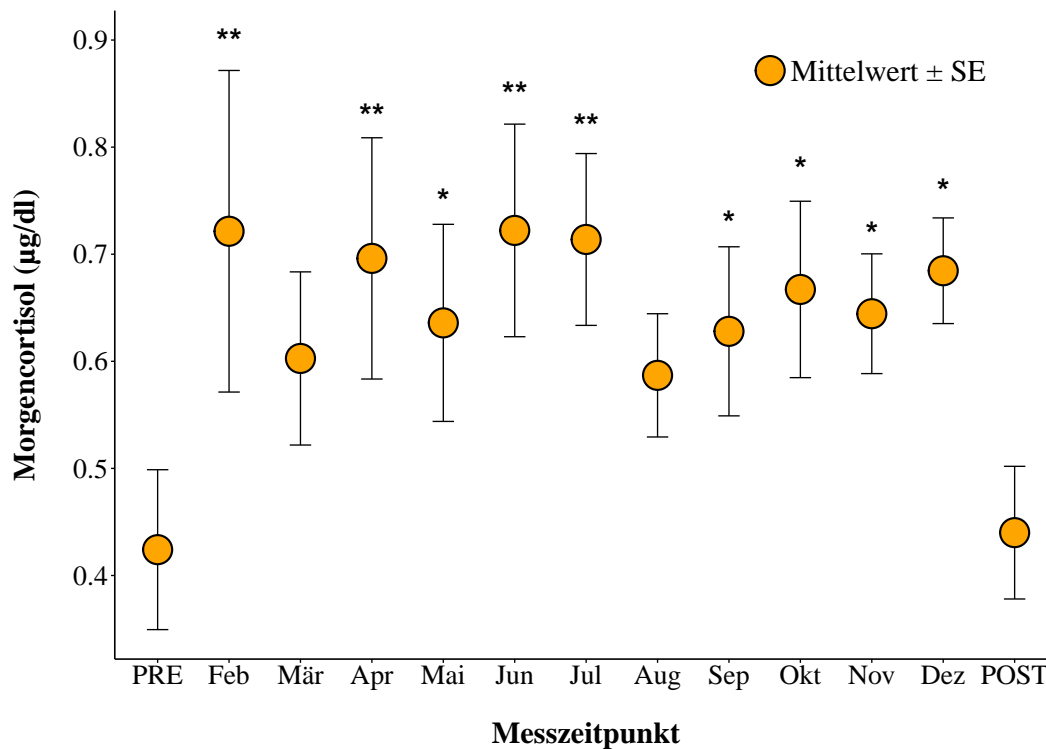


Abbildung 3.1: Verlauf der Cortisolkonzentration der Überwinterer. Dargestellt ist die Morgencortisol-Speichelkonzentration der Überwinterer ($n = 9$) als arithmetischer Mittelwert mit Standardfehler (SE) vor, während (Feb-Dez) und nach der Überwinterung. Die durch das linear gemischte Modell ermittelten signifikanten Unterschiede zwischen der Morgencortisol-Speichelkonzentration der Pre-Messung und den einzelnen Monaten bzw. der Post-Messung sind durch Asteriske gekennzeichnet: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Die Analyse mittels linear gemischtem Modell ergab für die Cortisolkonzentration einen signifikanten Haupteffekt „Zeit“ $F(12,94 = 1,95, p = 0,038)$. Während der Überwinterung zeigte sich zu allen Messzeitpunkten eine Zunahme der mittleren Cortisolkonzentration. Die weiterführende statistische Überprüfung mittels geplanten Bonferroni-adjustierten Kontrasten ergab, dass sich die Zunahme zu allen Messzeitpunkten während der Überwinterung, abgesehen von den Monaten März und August, als signifikant erwies. Zum Zeitpunkt der Post-Messung wurden wieder Ausgangswerte erreicht.

3.3 Wachstumsfaktoren

In Tabelle 3.3 sind die arithmetischen Mittelwerte und Standardabweichungen der Wachstumsfaktoren Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) und Vascular endothelial growth factor (VEGF) der Überwinterer sowie der Kontrollgruppe vor und nach der Überwinterung aufgeführt.

Tabelle 3.3: Deskriptive Statistik der Serumkonzentration der Wachstumsfaktoren

	Überwinterer n = 9 (5♂, 4♀)		Kontrollgruppe n = 9 (3♂, 6♀)	
	PRE	POST	PRE	POST
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)
BDNF (ng/ml)	24,6 (3,6)	15,8 (6,3) *	17,0 (6,3)	14,0 (5,6) *

	Überwinterer n = 9 (5♂, 4♀)		Kontrollgruppe n = 7 (3♂, 4♀)	
	PRE	POST	PRE	POST
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)
VEGF (pg/ml)	368,6 (156,6)	304,3 (204,6) (*)	352,7 (210,6)	427,6 (332,5)

Dargestellt sind die arithmetischen Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) der Serumkonzentrationen des Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) und des Vascular endothelial growth factor (VEGF) der Überwinterer und der Kontrollgruppe vor und nach der Überwinterung in der Antarktis. ♂ männlich, ♀ weiblich. Signifikante Unterschiede zwischen der Pre- und Post-Messung sind durch Asteriske gekennzeichnet: * $p < 0,05$; (*) annähernd signifikant $p < 0,06$.

Der mittels des linear gemischten Modells ermittelte statistische Vergleich der Veränderungen der Wachstumsfaktoren der Überwinterer und der Kontrollgruppe ist für BDNF in Tabelle 3.4 und für VEGF in Tabelle 3.5 dargestellt. Die grafische Darstellung der Veränderungen der Wachstumsfaktorkonzentrationen der Überwinterer und der Kontrollgruppe findet sich für BDNF in Abbildung 3.2 und für VEGF in Abbildung 3.4. Zusätzlich zu den Pre- und Post-Messungen wurden in der Überwinterungsgruppe während der Überwinterung monatliche Messungen der Wachstumsfaktorkonzentration durchgeführt, um den Verlauf besser nachvollziehen zu können. Die grafische Darstellung des Verlaufs der Wachstumsfaktorkonzentrationen der Überwinterer zeigt Abbildung 3.3 (BDNF) und Abbildung 3.5 (VEGF).

3.3.1 Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)

Vergleich der Veränderungen der BDNF-Serumkonzentrationen der Überwinterer und der Kontrollgruppe

Tabelle 3.4: Statistische Prüfung der Veränderungen der BDNF-Konzentration der Überwinterer und der Kontrollgruppe

	Parameterschätzung	Standardfehler	P-Wert
Konstante	32,26	4,13	< 0,001
Gruppe	-7,62	2,61	0,007
Zeit	-14,72	4,77	0,007
Gruppe:Zeit	5,88	3,02	0,069

Dargestellt ist der statistische Vergleich der Veränderungen der BDNF-Serumkonzentration der Überwinterer und der Kontrollgruppe, ermittelt durch das linear gemischte Modell. Modellinformationen: AIC: 219,33; BIC 228,83; Log-Likelihood -103,66; Stichprobengröße: 18.

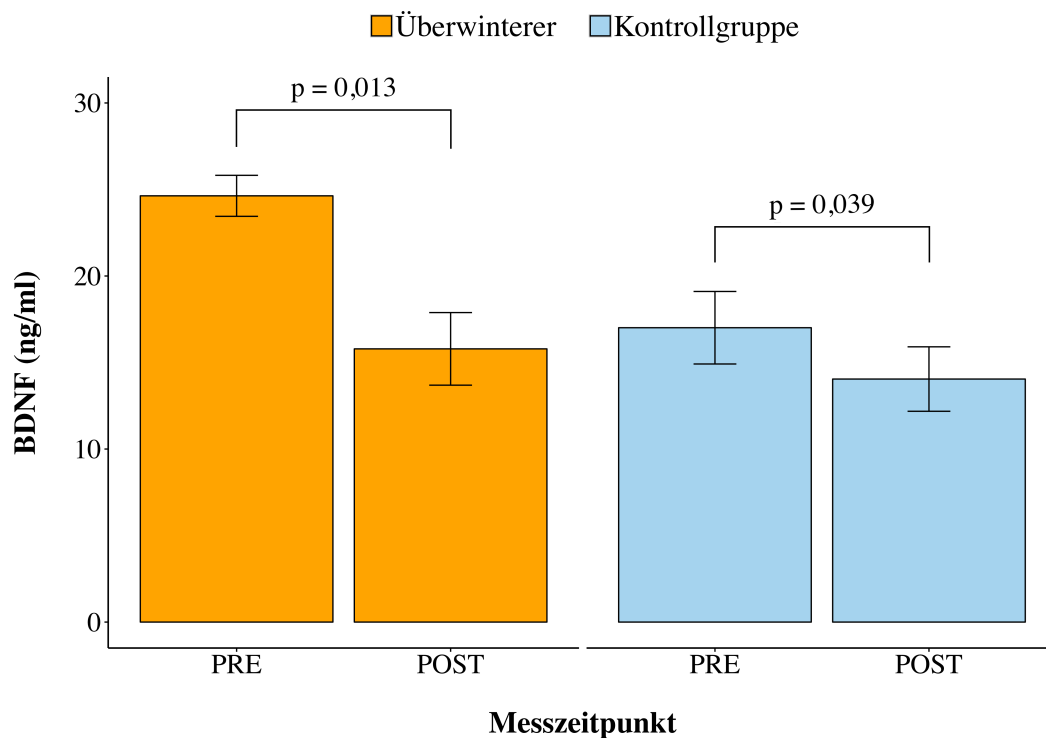


Abbildung 3.2: Darstellung der arithmetischen Mittelwerte und der Standardfehler der BDNF-Serumkonzentration der Überwinterer (n = 9) und der Kontrollgruppe (n = 9) vor (PRE) und nach (POST) der Überwinterung mittels Balkendiagramme und Fehlerbalken.

Für BDNF konnte ein nahezu signifikanter Interaktionseffekt ($p = 0,069$) zwischen Zeit und Gruppe nachgewiesen werden. Wie in Abbildung 3.2 dargestellt zeigte sich für die Überwinterer und die Kontrollgruppe zum Zeitpunkt der Post-Messung im Vergleich zur Pre-Messung eine Abnahme der BDNF-Konzentration. Die nachgeschaltete statistische Prüfung mittels t-Tests erhärtete diese Beobachtung. Die Differenz der BDNF-Konzentration der Überwinterer ($t(8) 3,2$, $p = 0,013$, $d = 1,73$) und der Kontrollgruppe ($t(8) 2,46$, $p = 0,039$, $d = 0,50$) erwies sich als signifikant.

Die mittlere Abnahme der BDNF-Konzentration bei den Überwinterern betrug $8,8 \pm 2,8$ ng/ml (MW \pm SE), was einer Reduktion von $33,9 \pm 9,4$ % entspricht. Bei der Kontrollgruppe konnte im Mittel eine Verringerung der BDNF-Konzentration von $3,0 \pm 1,2$ ng/ml bzw. $14,4 \pm 6,9$ % nachgewiesen werden und fiel damit geringer als bei den Überwinterern aus. Die errechnete Effektstärke nach Cohen betrug für die Überwinterer $d = 1,73$ (95% CI [0.61; 2.81]) und für die Kontrollgruppe $d = 0,50$ (95% CI [-0.45; 1.43]). Die deutlichere Abnahme der BDNF-Konzentration der Überwinterer im Vergleich zur Kontrollgruppe konnte durch die Effektstärke, welche bei den Überwinterern einen größeren Effekt zeigte, bestätigt werden.

Verlauf der BDNF-Serumkonzentration der Überwinterer

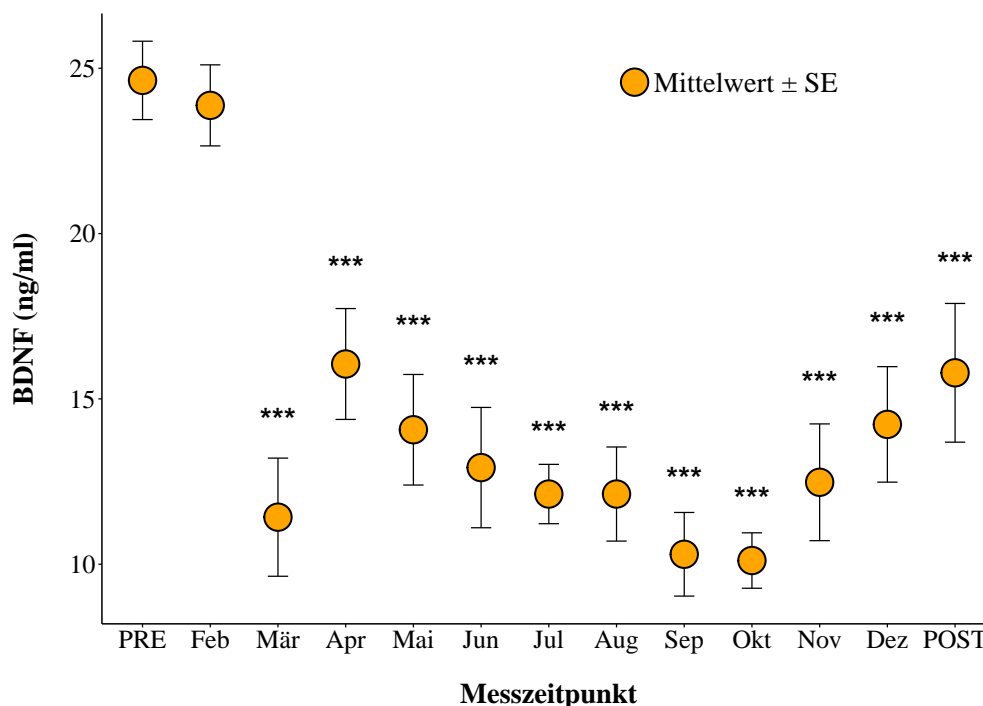


Abbildung 3.3: Darstellung der BDNF-Serumkonzentration der Überwinterer ($n = 9$) als arithmetischer Mittelwert mit Standardfehler (SE) vor (PRE), während (Feb-Dez) und nach (POST) der Überwinterung. Die durch das linear gemischte Modell ermittelten signifikanten Unterschiede zwischen der BDNF-Serumkonzentration der Pre-Messung und den einzelnen Monaten bzw. der Post-Messung sind durch Asteriske gekennzeichnet: *** $p < 0,001$.

Die mittels linear gemischtem Modell durchgeführte Analyse ergab für die BDNF-Konzentration einen signifikanten Haupteffekt „Zeit“ $F(12,94 = 10,47, p < 0,001)$. Die nachgeschaltete statistische Überprüfung mittels geplanten Bonferroni-adjustierten Kontrasten ergab, dass sich während der Überwinterung ab dem Monat März zu jedem Messzeitpunkt eine signifikante Abnahme der BDNF-Konzentration im Vergleich zur Pre-Messung zeigte. Auch zum Zeitpunkt der Post-Messung bestand weiterhin eine signifikante Abnahme der BDNF-Konzentration, sodass das Ausgangsniveau der BDNF-Konzentration nach Rückkehr aus der Antarktis nicht mehr erreicht wurde.

3.3.2 Vascular endothelial growth factor (VEGF)

Vergleich der Veränderungen der VEGF-Serumkonzentrationen der Überwinterer und der Kontrollgruppe

Tabelle 3.5: Statistische Prüfung der Veränderungen der VEGF-Konzentration der Überwinterer und der Kontrollgruppe

	Parameterschätzung	Standardfehler	P-Wert
Konstante	384,40	164,68	0,032
Gruppe	-15,84	108,29	0,885
Zeit	-203,30	102,33	0,067
Gruppe:Zeit	139,08	67,29	0,058

Dargestellt ist der statistische Vergleich der Veränderungen der VEGF-Serumkonzentration der Überwinterer und der Kontrollgruppe, ermittelt durch das linear gemischte Modell. Modellinformationen: AIC 385,73; BIC 394,52; Log-Likelihood -186,87; Stichprobengröße: 16.

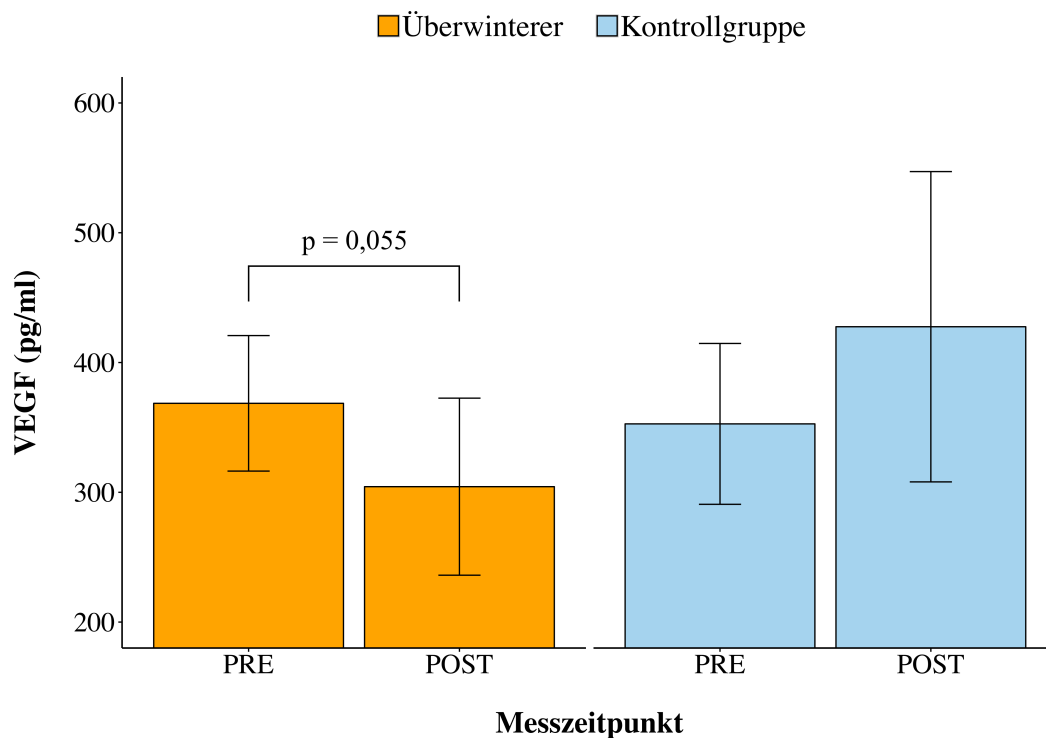


Abbildung 3.4: Darstellung der arithmetischen Mittelwerte und der Standardfehler der VEGF-Serumkonzentration der Überwinterer (n = 9) und der Kontrollgruppe (n = 7) vor (PRE) und nach (POST) der Überwinterung mittels Balkendiagramme und Fehlerbalken.

Die Ergebnisse der mittels linear gemischtem Modell durchgeführten Analyse zeigten für VEGF eine annähernd signifikante Interaktion ($p = 0,058$) zwischen der Zeit und den Untersuchungsgruppen. Wie in Abbildung 3.4 dargestellt, zeigten die Überwinterer im zeitlichen Verlauf eine Abnahme der VEGF-Konzentration, wohingegen bei der Kontrollgruppe eine Zunahme der VEGF-Konzentration beobachtet werden konnte. Die nachgeschaltete statistische Prüfung der Veränderung der VEGF-Konzentration der Überwinterer mittels t-Test war ebenfalls annähernd signifikant

($t(8) 2,25$, $p = 0,055$, $d = 0,35$) und bestätigte somit die Abnahme der VEGF-Konzentration nach der Überwinterung. Im Mittel konnte bei den Überwinterern von der Pre- zu Post-Messung eine Verringerung der VEGF-Konzentration von $64,2 \pm 28,5$ pg/ml (MW \pm SE) nachgewiesen werden, was einer Abnahme von $22,9 \pm 7,6$ % entspricht. Die errechnete Effektstärke betrug $d = 0,35$ (95% CI [-0,58; 1,28]) und ist somit nach Cohen als klein einzuordnen. Für die VEGF-Konzentrationen der Kontrollgruppe ergab sich im nachgeschalteten t-Test zwischen der Pre- und Post-Messung kein signifikanter Unterschied ($t(6) -1,11$, $p = 0,310$).

Verlauf der VEGF-Serumkonzentration der Überwinterer

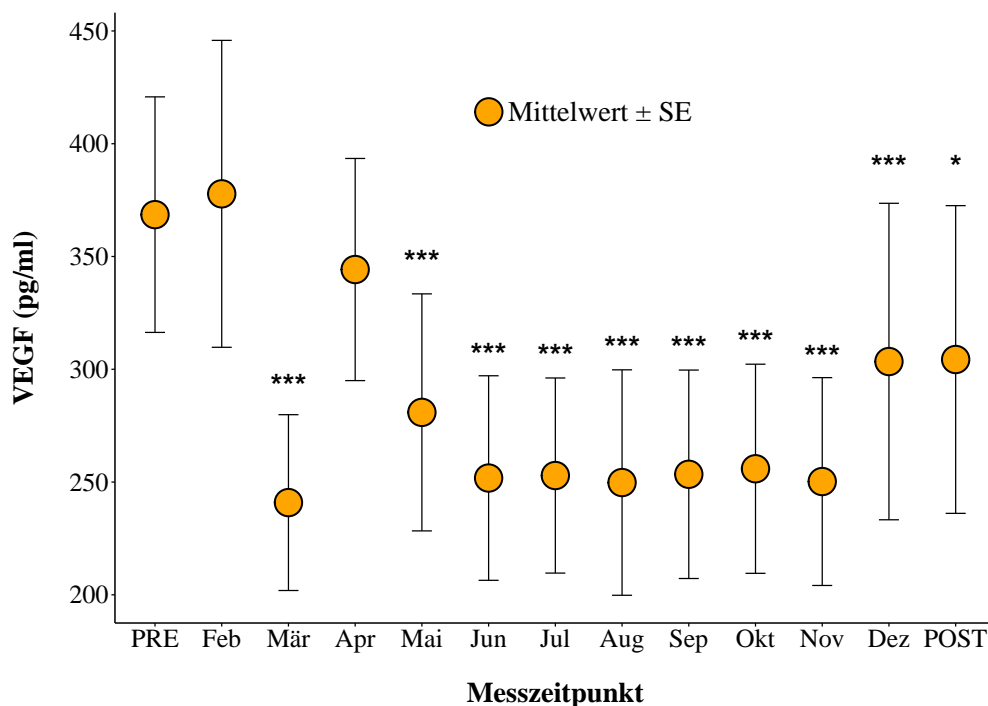


Abbildung 3.5: Darstellung der VEGF-Serumkonzentration der Überwinterer ($n = 9$) als arithmetischer Mittelwert mit Standardfehler (SE) vor, während (Feb-Dez) und nach der Überwinterung. Die durch das linear gemischte Modell ermittelten signifikanten Unterschiede zwischen der VEGF-Serumkonzentration der Pre-Messung und den einzelnen Monaten bzw. der Post-Messung sind durch Asteriske gekennzeichnet: * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$.

Die Analyse mittels linear gemischtem Modell ergab für die VEGF-Konzentration einen signifikanten Haupteffekt „Zeit“ $F(12,94 = 7,55$, $p < 0,001$). Die weiterführende statistische Analyse mittels geplanten Bonferroni-adjustierten Kontrasten konnte ab dem Monat März während der Überwinterung zu jedem Messzeitpunkt, abgesehen vom Monat April, eine signifikante Abnahme der VEGF-Konzentration im Vergleich zur Pre-Messung nachweisen. Auch zum Zeitpunkt der Post-Messung bestand weiterhin eine signifikante Abnahme der VEGF-Konzentration, sodass das Ausgangsniveau der VEGF-Konzentration nach Rückkehr aus der Antarktis nicht mehr erreicht wurde.

3.3.3 Korrelationen

Um die Zusammenhänge zwischen den Veränderungen der Wachstumsfaktoren und des Stressmarkers Cortisol zu identifizieren, wurden Korrelationskoeffizienten nach Pearson (r) berechnet. Die Korrelationskoeffizienten sind in Tabelle 3.6 dargestellt.

Tabelle 3.6: Korrelation zwischen den Veränderungen des Cortisols und der Wachstumsfaktoren BDNF und VEGF der Überwinterer

	Δ BDNF			Δ VEGF		
	r	p	n	r	p	n
Δ Cortisol	-0,09	0,826	9	0,05	0,905	9

Die Veränderung (Δ) ist definiert als Post- minus Pre-Messwert. r Korrelationskoeffizient nach Pearson, p Signifikanzniveau, n Probandenanzahl.

Für die Überwinterungsgruppe zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen den Veränderungen des Stressmarkers Cortisol und den Veränderungen der Wachstumsfaktoren BDNF und VEGF.

3.4 Hippocampus-Subfelder

In Tabelle 3.7 ist die deskriptive Statistik der Volumina der Hippocampus-Subfelder der Überwinterer und der Kontrollgruppe vor und nach der Überwinterung aufgeführt.

Tabelle 3.7: Deskriptive Statistik der Volumina der Hippocampus-Subfelder

	Überwinterer n = 8 (5♂, 3♀)		Kontrollgruppe n = 9 (3♂, 6♀)	
	PRE	POST	PRE	POST
	MW (SD)	MWS (SD)	MW (SD)	MW (SD)
GD (mm ³)	408,4 (51,7)	376,3 (36,3) *	405,3 (50,9)	405,9 (45,3)
CA1 (mm ³)	663,9 (86,0)	643,1 (64,6)	644,7 (90,3)	644,5 (82,0)
CA2/3 (mm ³)	79,0 (11,4)	76,4 (9,3)	83,9 (9,9)	77,9 (13,6)
SUB (mm ³)	519,6 (61,6)	503,8 (72,4)	486,4 (75,4)	472,8 (60,7)
ERC (mm ³)	176,7 (27,9)	173,4 (30,2)	191,0 (24,1)	181,0 (39,9)
PHG (mm ³)	609,6 (107)	587,7 (79,6)	675,5 (90,4)	664,4 (123,8)

Dargestellt sind die arithmetischen Mittelwerte und Standardabweichungen (in Klammern) der Volumen des Gyrus dentatus (GD), des Cornu ammonis (CA1, CA2/3), des Subiculum (SUB), des entorhinalen Cortex (ERC) und des parahippocampalen Gyrus (PHG) der Überwinterer und der Kontrollgruppe vor und nach der Überwinterung in der Antarktis. ♂ männlich, ♀ weiblich. Signifikante Unterschiede zwischen der Pre- und Post-Messung sind durch Asteriske gekennzeichnet: * p < 0,05.

Der durch das linear gemischte Modell ermittelte statistische Vergleich der Volumenänderungen der Hippocampus-Subfelder der Überwinterer und der Kontrollgruppe ist in den Tabellen 3.8 bis 3.10 dargestellt. Die grafische Darstellung der Volumenänderungen der Hippocampus-Subfelder der Überwinterer und der Kontrollgruppe findet sich in den Abbildungen 3.6 bis 3.11.

3.4.1 Gyrus dentatus (GD)

Vergleich der Volumenänderungen des Gyrus dentatus der Überwinterer und der Kontrollgruppe

Tabelle 3.8: Statistische Prüfung der Volumenänderungen des Gyrus dentatus der Überwinterer und der Kontrollgruppe

	Parameterschätzung	Standardfehler	P-Wert
Konstante	411,39	36,41	< 0,001
Gruppe	-3,02	22,63	0,895
Zeit	-64,80	23,76	0,012
Gruppe:Zeit	32,69	14,77	0,038

Dargestellt ist der statistische Vergleich der Volumenänderungen des Gyrus dentatus der Überwinterer und der Kontrollgruppe, ermittelt durch das linear gemischte Modell. Modellinformationen: AIC 321,66; BIC 330,82; Log-Likelihood -154,83; Stichprobengröße: 17.

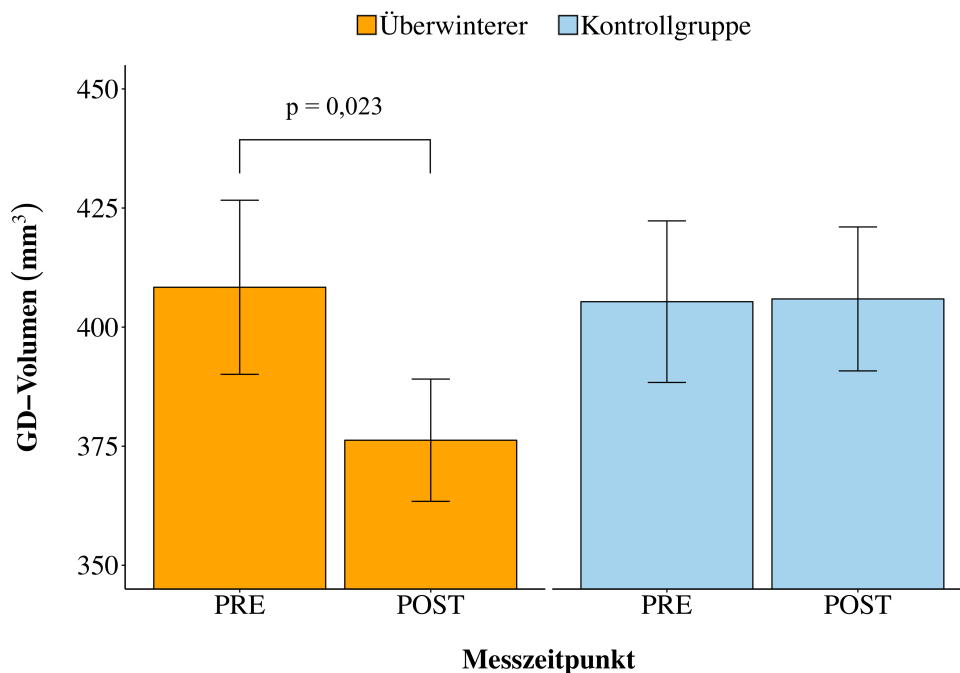


Abbildung 3.6: Darstellung des Gyrus dentatus (GD)-Volumens der Überwinterer (n = 8) und der Kontrollgruppe (n = 9) vor (PRE) und nach (POST) der Überwinterung mittels Balkendiagramme und Fehlerbalken.

Für das GD-Volumen konnte ein signifikanter Interaktionseffekt ($p = 0,038$) zwischen Zeit und Gruppe nachgewiesen werden. Wie in Abbildung 3.6 dargestellt, zeigte sich bei den Überwinterern eine Verringerung des GD-Volumens über die Zeit. Bei der Kontrollgruppe kam es dagegen im zeitlichen Verlauf zu keiner wesentlichen Veränderung des GD-Volumens. Die nachgeschaltete statistische Prüfung mittels t-Tests erhärtete diese Beobachtung. Der Unterschied des GD-Volumens der Überwinterer zwischen der Pre- und der Post-Messung erwies sich als signifikant ($t(7) 2,89$, $p = 0,023$, $d = 0,72$). Die mittlere Verringerung des GD-Volumens der Überwinterer von der Pre- zur

Post-Messung betrug $32,1 \pm 11,1 \text{ mm}^3$ (MW \pm SE), was einer mittleren Reduktion von $7,3 \pm 2,4\%$ entspricht. Für die Überwinterer konnte eine Effektstärke von $d = 0,72$ (95%-CI [-0,25; 1,66]) errechnet werden, was einem mittleren bis großen Effekt nach Cohen entspricht. Die Differenz des GD-Volumens der Kontrollgruppe erreichte keine statistische Signifikanz ($t(8) -0,06$, $p = 0,955$).

3.4.2 Cornu ammonis 1 (CA1) und Cornu ammonis 2/3 (CA2/3)

Vergleich der Volumenänderungen des Cornu ammonis 1 und Cornu ammonis 2/3 der Überwinterer und der Kontrollgruppe

Tabelle 3.9: Statistische Prüfung der Volumenänderungen des Cornu ammonis 1 und des Cornu ammonis 2/3 der Überwinterer und der Kontrollgruppe

		Parameterschätzung	Standardfehler	P-Wert
CA1	Konstante	683,08	63,84	< 0,001
	Gruppe	-19,21	39,68	0,634
	Zeit	-41,37	40,55	0,320
	Gruppe:Zeit	20,62	25,20	0,423
CA2/3	Konstante	74,04	8,77	< 0,001
	Gruppe	4,92	5,45	0,378
	Zeit	0,88	5,90	0,883
	Gruppe:Zeit	-3,44	3,67	0,363

Dargestellt ist der statistische Vergleich der Volumenänderungen des Cornu ammonis 1 (CA1) und Cornu ammonis 2/3 (CA2/3) der Überwinterer und der Kontrollgruppe, ermittelt durch das linear gemischte Modell. Modellinformationen CA1: AIC 354,63; BIC 363,79; Log-Likelihood -171,32; Stichprobengröße: 17. CA2/3: AIC 237,04; BIC 246,20; Log-Likelihood -112,52; Stichprobengröße: 17.

Für die hippocampalen Subfelder CA1 und CA2/3 zeigten sich keine statistisch signifikanten Effekte. Es konnte weder ein statistisch relevanter Interaktionseffekt gefunden werden, noch zeigte sich ein Einfluss des Faktors „Gruppe“ oder des Faktors „Zeit“.

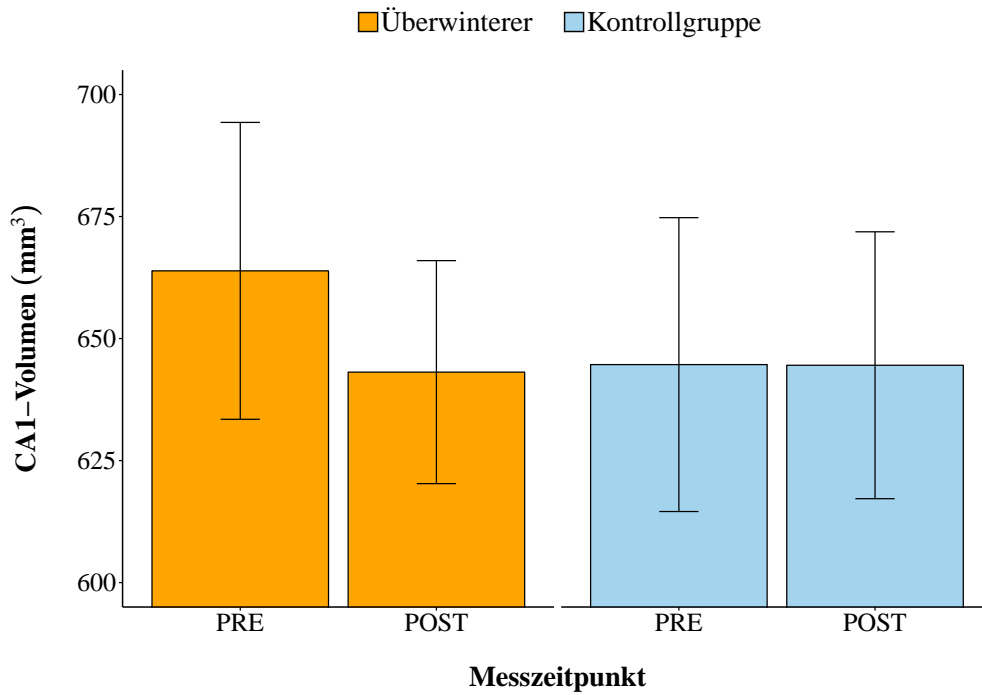


Abbildung 3.7: Darstellung des Cornu ammonis (CA1)-Volumens der Überwinterner (n = 8) und der Kontrollgruppe (n = 9) vor (PRE) und nach (POST) der Überwinterung mittels Balkendiagramme und Fehlerbalken.

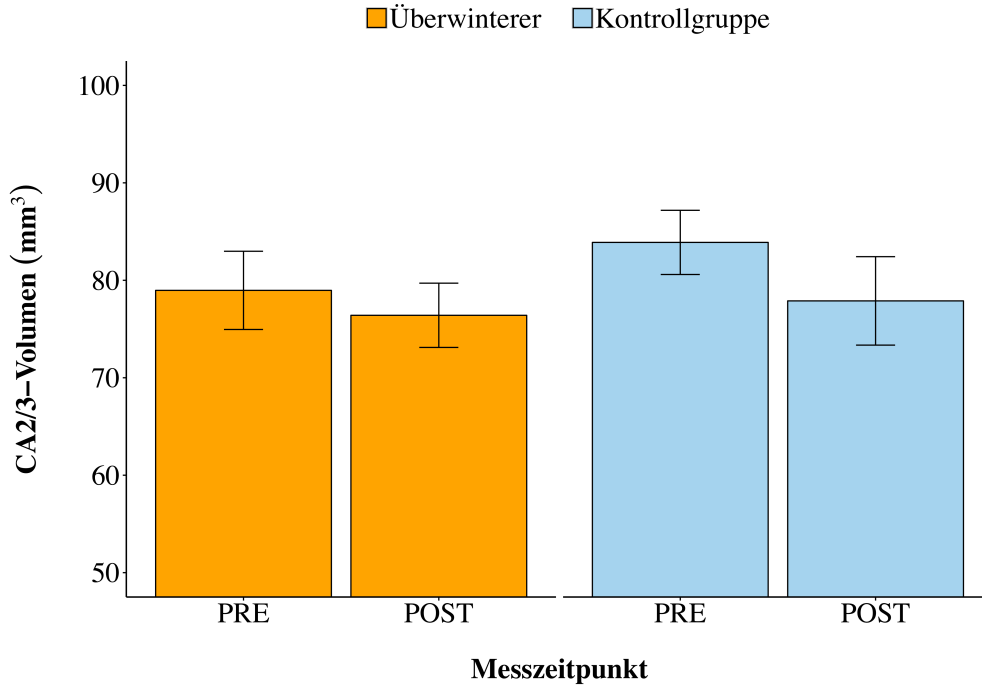


Abbildung 3.8: Darstellung des Cornu ammonis (CA2/3)-Volumens der Überwinterner (n = 8) und der Kontrollgruppe (n = 9) vor (PRE) und nach (POST) der Überwinterung mittels Balkendiagramme und Fehlerbalken.

3.4.3 Subiculum (SUB), entorhinaler Cortex (ERC) und parahippocampaler Gyrus (PHG)

Vergleich der Volumenänderungen des SUB, ERC und des PHG der Überwinterer und der Kontrollgruppe

Tabelle 3.10: Statistische Prüfung der Volumenänderungen des Subiculus, des entorhinalen Cortex und des parahippocampalen Gyrus der Überwinterer und der Kontrollgruppe

		Parameterschätzung	Standardfehler	P-Wert
SUB	Konstante	552,89	53,03	< 0,001
	Gruppe	-33,25	32,97	0,326
	Zeit	-18,10	34,01	0,602
	Gruppe:Zeit	2,23	21,14	0,917
ERC	Konstante	543,58	79,79	< 0,001
	Gruppe	65,97	49,60	0,200
	Zeit	-32,60	52,86	0,547
	Gruppe:Zeit	10,74	32,86	0,748
PHG	Konstante	162,31	24,40	< 0,001
	Gruppe	14,35	15,17	0,356
	Zeit	3,49	15,66	0,827
	Gruppe:Zeit	-6,73	9,73	0,500

Dargestellt ist der statistische Vergleich der Volumenänderungen des Subiculus (SUB), entorhinaler Cortex (ERC) und parahippocampaler Gyrus (PHG) der Überwinterer und der Kontrollgruppe, ermittelt durch das linear gemischte Modell. Modellinformationen SUB: AIC 343,76; BIC 352,92; Log-Likelihood -165,88; Stichprobengröße: 17. ERC: AIC 369,14; BIC 378,29; Log-Likelihood -178,57; Stichprobengröße: 17. PHG: AIC 297,21; BIC 306,37; Log-Likelihood -142,60; Stichprobengröße: 17.

Die Ergebnisse der mittels linear gemischtem Modell durchgeführten Analyse, zeigten für die hippocampalen Subfelder SUB, ERC und PHG keine signifikanten Effekte. Die Interaktion der beiden Gruppen über die Zeit, wie auch der Haupteffekt auf dem Faktor „Gruppe“ und der Haupteffekt auf dem Faktor „Zeit“ erwies sich als nicht signifikant.

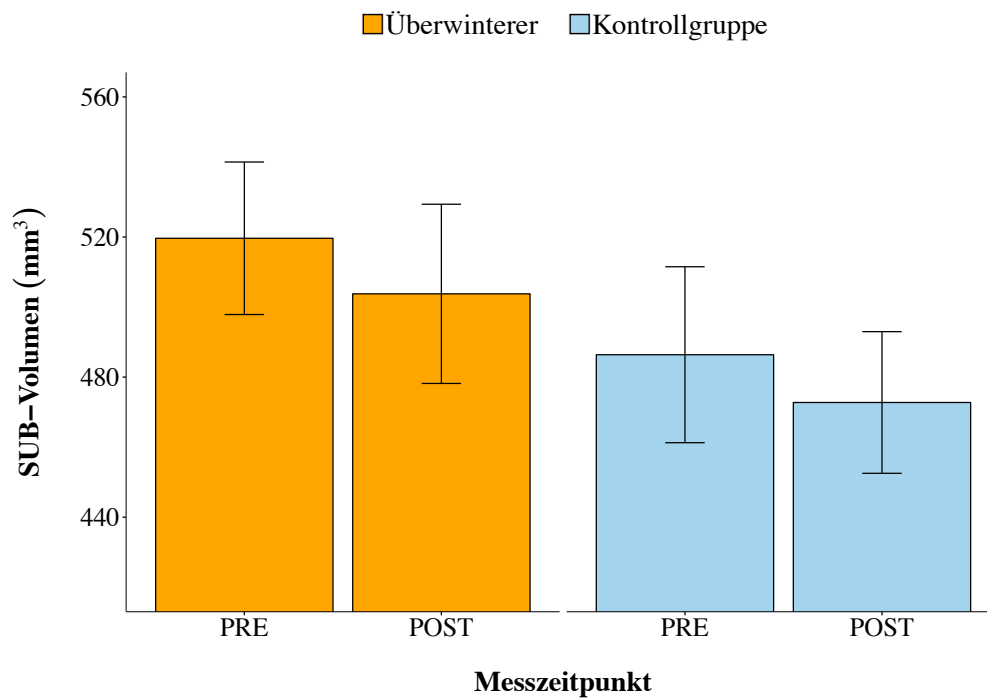


Abbildung 3.9: Darstellung des Subiculum (SUB)-Volumens der Überwinterer (n = 8) und der Kontrollgruppe (n = 9) vor (PRE) und nach (POST) der Überwinterung mittels Balkendiagramme und Fehlerbalken.

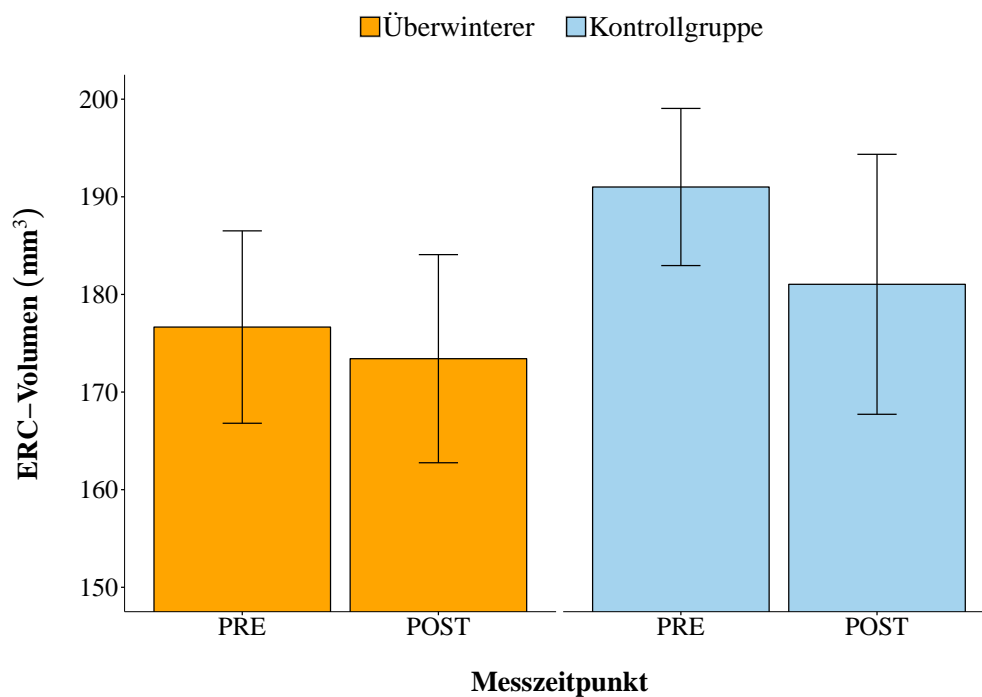


Abbildung 3.10: Darstellung des entorhinalen Cortex (ERC)-Volumens der Überwinterer (n = 8) und der Kontrollgruppe (n = 9) vor (PRE) und nach (POST) der Überwinterung mittels Balkendiagramme und Fehlerbalken.

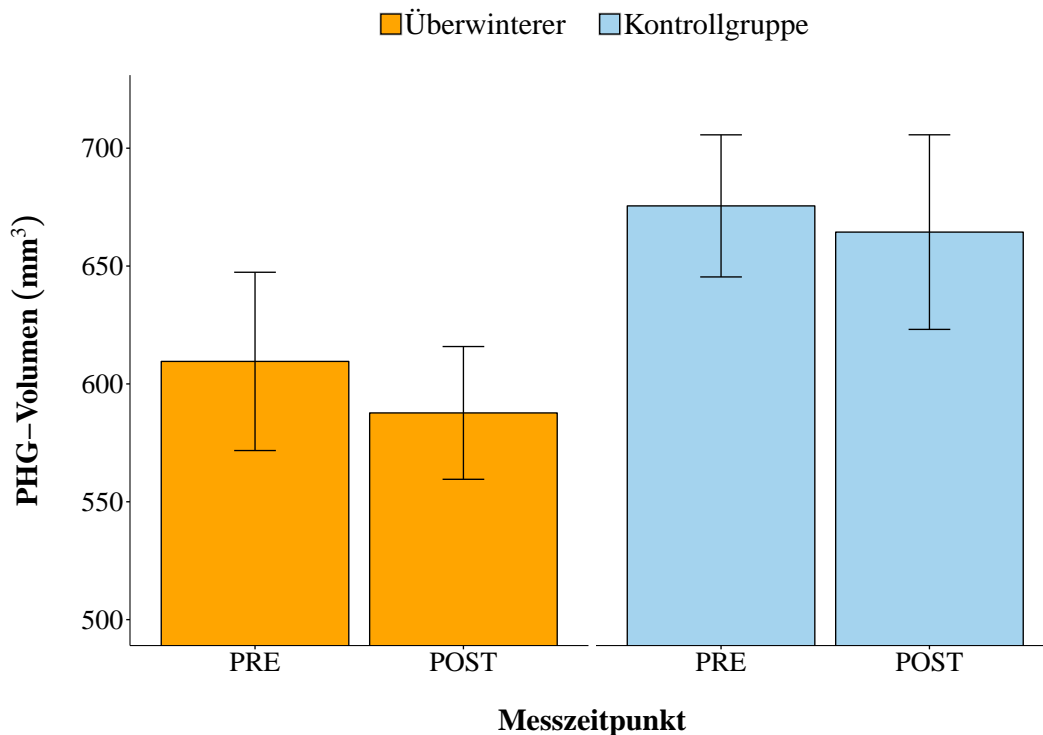


Abbildung 3.11: Darstellung des parahippocampalen Gyrus (PHG)-Volumens der Überwinterer (n = 8) und der Kontrollgruppe (n = 9) vor (PRE) und nach (POST) der Überwinterung mittels Balkendiagramme und Fehlerbalken.

3.4.4 Korrelationen

Zur weiterführenden Untersuchung der signifikanten Abnahme des GD-Volumens der Überwinterer wurden Korrelationskoeffizienten nach Pearson (r) berechnet, um die Zusammenhänge zwischen den Veränderungen des GD-Volumens und den Veränderungen der Wachstumsfaktoren BDNF und VEGF sowie des Stressmarkers Cortisol zu überprüfen. Die Korrelationskoeffizienten sind in Tabelle 3.11 dargestellt.

Tabelle 3.11: Korrelationen zwischen den Veränderungen des Gyrus dentatus-Volumens und den Veränderungen der Wachstumsfaktoren BDNF und VEGF sowie des Stressmarkers Cortisol der Überwinterer

	Δ BDNF			Δ VEGF			Δ Cortisol		
	r	p	n	r	p	n	r	p	n
Δ GD	0,48	0,223	8	0,11	0,797	8	-0,14	0,747	8

Die Veränderung (Δ) ist definiert als Post- minus Pre-Messwert. GD Gyrus dentatus, r Korrelationskoeffizient nach Pearson, p Signifikanzniveau, n Probandenanzahl.

Es ergaben sich keine signifikanten Korrelationen zwischen den Veränderungen des GD-Volumens und den Veränderungen der Wachstumsfaktoren BDNF und VEGF sowie des Stressmarkers Cortisol der Überwinterer.

3.5 Kognitive Leistung

In Tabelle 3.12 sind die arithmetischen Mittelwerte und Standardabweichungen der Guilford-, Manikin- und 3-Back-Testergebnisse der Überwinterer sowie der Kontrollgruppe vor und nach der Überwinterung aufgeführt. Bei der Auswertung des Manikin-Testverfahrens wurde Proband B nicht berücksichtigt, da mehr als die Hälfte der Manikin-Testergebnisse außerhalb des 1,5-Fachen Interquartilbereichs lagen.

Tabelle 3.12: Deskriptive Statistik der kognitiven Testergebnisse der Überwinterer und der Kontrollgruppe vor und nach der Überwinterung in der Antarktis

	Überwinterer			Kontrollgruppe		
	PRE	POST	n	PRE	POST	n
Guilford	19,8 (10,1)	24,8 (10,2)	8	16,8 (7,1)	18,6 (7,1)	9
Manikin	21,5 (9,6)	50,1 (21,4) *	8	30,1 (14,7)	35,3 (11,3)	9
3-Back	52,7 (23,9)	85,3 (39,9) *	9	46,7 (24,6)	63,9 (39,3)	9

Dargestellt sind die arithmetischen Mittelwerte und Standardabweichungen (in Klammern) der Guilford-, Manikin- und 3-Back-Testergebnisse. Signifikante Unterschiede zwischen der Pre- und Post-Messung sind durch Asteriske gekennzeichnet: * $p < 0,05$.

Der mittels des linear gemischten Modells ermittelte statistische Vergleich der Veränderungen der Testergebnisse der Überwinterer und der Kontrollgruppe ist für den Guilford-Test in Tabelle 3.13, für den Manikin-Test in Tabelle 3.14 und für den 3-Back-Test in Tabelle 3.15 dargestellt. Die grafische Darstellung der Veränderungen der Testergebnisse der Überwinterer und der Kontrollgruppe findet sich für den Guilford-Test in Abbildung 3.12, für den Manikin-Test in Abbildung 3.13 und für den 3-Back-Test in Abbildung 3.15. Zusätzlich zu den Pre- und Post-Messungen wurden in der Überwinterungsgruppe während der Überwinterung monatlich der Manikin- und 3-Back-Test durchgeführt, um den Verlauf besser nachvollziehen zu können. Die grafische Darstellung des Verlaufs der Testergebnisse der Überwinterer zeigt Abbildung 3.14 (Manikin-Test) und Abbildung 3.16 (3-Back-Test).

3.5.1 Guilford-Test

Vergleich der Veränderungen der Guilford-Testergebnisse der Überwinterer und der Kontrollgruppe

Tabelle 3.13: Statistische Prüfung der Veränderungen des Guilford-Testergebnisses der Überwinterer und der Kontrollgruppe

	Parameterschätzung	Standardfehler	P-Wert
Konstante	22,72	5,63	0,001
Gruppe	-2,97	3,50	0,405
Zeit	8,22	4,77	0,106
Gruppe:Zeit	-3,22	2,97	0,295

Dargestellt ist der statistische Vergleich der Veränderungen des Guilford-Testergebnisses der Überwinterer und der Kontrollgruppe, ermittelt durch das linear gemischte Modell. Modellinformationen: AIC 216,22; BIC 225,38; Log-Likelihood -102,11; Stichprobengröße: 17.

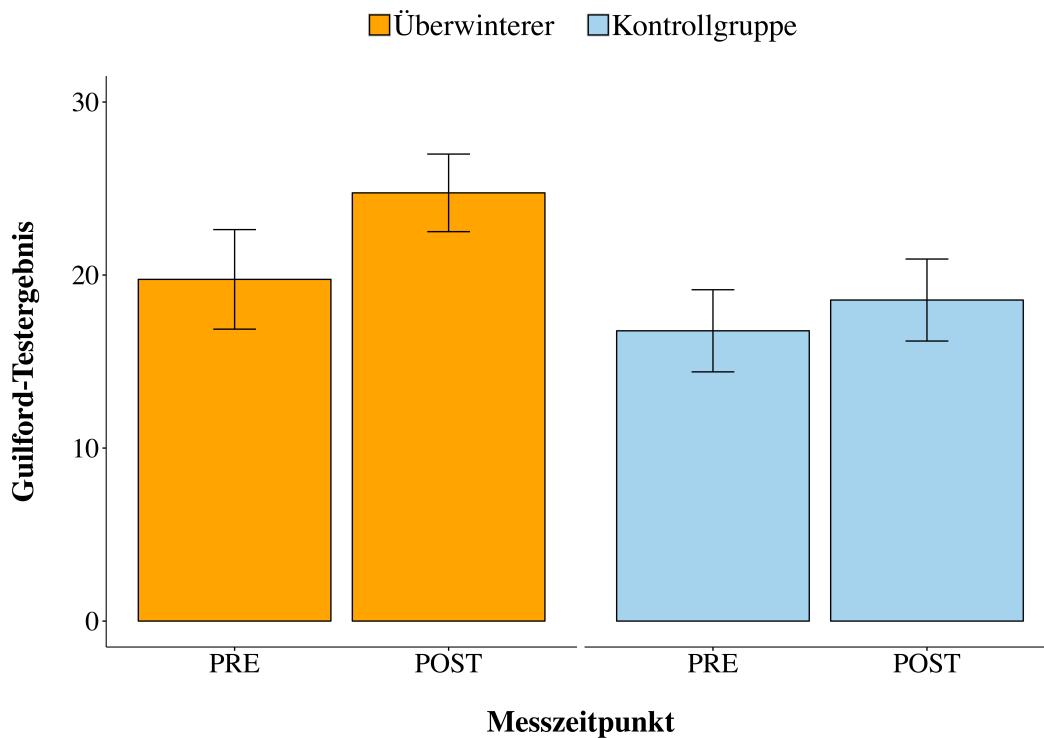


Abbildung 3.12: Darstellung des Guilford-Testergebnisses der Überwinterer ($n = 8$) und der Kontrollgruppe ($n = 9$) vor (PRE) und nach (POST) der Überwinterung mittels Balkendiagramme und Fehlerbalken.

Die Ergebnisse der mittels linear gemischtem Modell durchgeführten Analyse, zeigten für den Guilford-Test keine signifikanten Effekte. Sowohl die Interaktion der Gruppen als auch der Haupteffekt für den Faktor „Gruppe“ und der Haupteffekt für den Faktor „Zeit“ waren statistisch nicht signifikant.

3.5.2 Manikin-Test

Vergleich der Veränderung des Manikin-Testergebnisses der Überwinterer und der Kontrollgruppe

Tabelle 3.14: Statistische Prüfung der Veränderungen des Manikin-Testergebnisses der Überwinterer und der Kontrollgruppe

	Parameterschätzung	Standardfehler	P-Wert
Konstante	12,92	9,59	0,191
Gruppe	8,58	5,96	0,164
Zeit	51,94	8,87	< 0,001
Gruppe:Zeit	-23,37	5,51	< 0,001

Dargestellt ist der statistische Vergleich der Veränderungen des Manikin-Testergebnisses der Überwinterer und der Kontrollgruppe, ermittelt durch das linear gemischte Modell. Modellinformationen: AIC 250,1; BIC 259,3; Log-Likelihood -119,1; Stichprobengröße: 17.

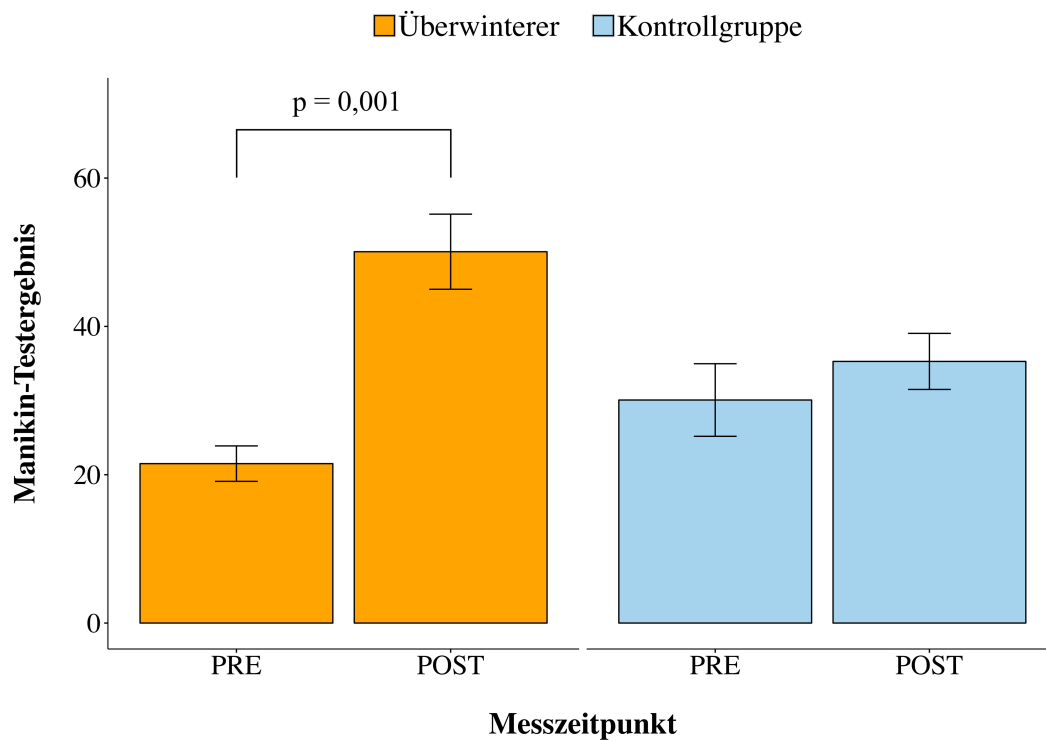


Abbildung 3.13: Darstellung des Manikin-Testergebnisses der Überwinterer (n = 8) und der Kontrollgruppe (n = 9) vor (PRE) und nach (POST) der Überwinterung mittels Balkendiagramme und Fehlerbalken.

Die Ergebnisse der mittels linear gemischtem Modell durchgeführten Analyse, zeigten für den Manikin-Test einen statistisch relevanten Interaktionseffekt ($p < 0,001$). Wie in Abbildung 3.13 dargestellt kam es bei den Überwinterern von der Pre- zur Post-Messung zu einer deutlichen Verbesserung der Manikin-Testergebnisse, wohingegen bei der Kontrollgruppe nur eine geringfügige Verbesserung des Manikin-Testergebnisses festgestellt werden konnte. Die nachgeschaltete

statistische Prüfung mittels t-Tests bestätigte diese Beobachtung. Die Differenz der Manikin-Testergebnisse zwischen der Pre- und Post-Messung erwies sich für die Überwinterer als signifikant ($t(7) -5,81$, $p = 0,001$, $d = -2,55$). Im Mittel konnte bei den Überwinterern eine Verbesserung des Manikin-Testergebnisses von $144,7 \pm 26,5\%$ ($MW \pm SE$) nachgewiesen werden. Die Effektstärke betrug $d = -2,55$ (95% CI [-3,80; -1,26]), was nach Cohen einem großen Effekt entspricht. Bei der Kontrollgruppe zeigte sich im nachgeschalteten t-Test dagegen kein signifikanter Unterschied für die Manikin-Testergebnisse ($t(8) -1,84$, $p = 0,103$).

Verlauf des Manikin-Testergebnisses der Überwinterer

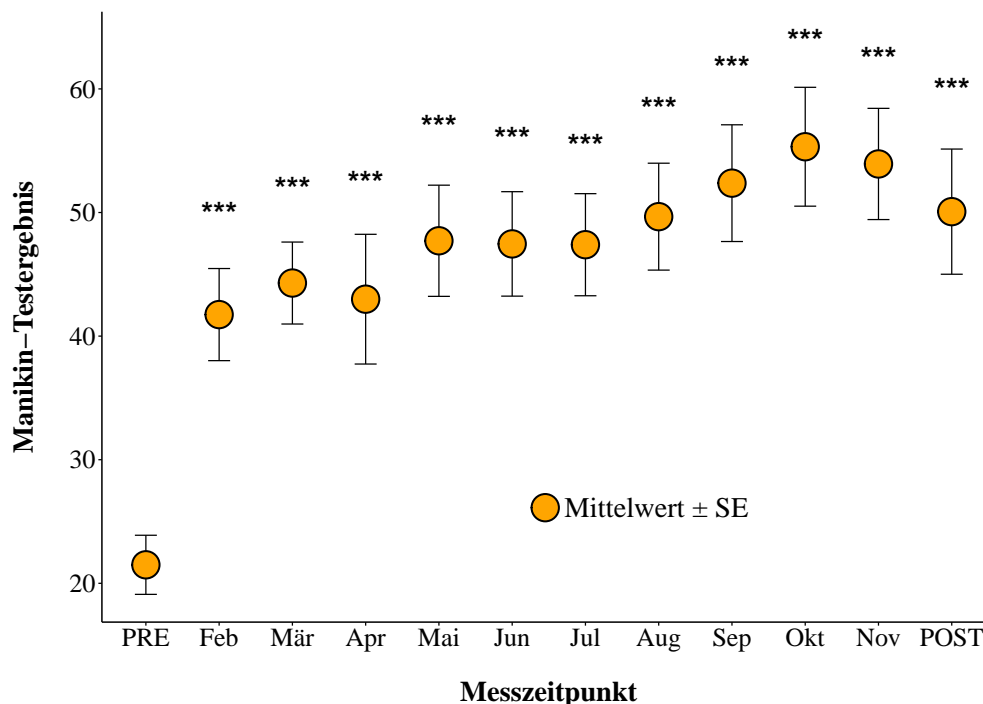


Abbildung 3.14: Darstellung des Manikin-Testergebnisses der Überwinterer ($n = 8$) als arithmetischer Mittelwert mit Standardfehler (SE) vor (PRE), während (Feb-Dez) und nach (POST) der Überwinterung. Die durch das linear gemischte Modell ermittelten signifikanten Unterschiede zwischen den Manikin-Testergebnissen der Pre-Messung und den einzelnen Monaten bzw. der Post-Messung sind durch Asteriske gekennzeichnet: *** $p < 0,001$.

Die Analyse mittels linear gemischtem Modell ergab für das Manikin-Testergebnis einen signifikanten Haupteffekt „Zeit“ $F(11,77 = 15,01)$, $p < 0,001$. Die nachgeschaltete statistische Überprüfung mittels geplanter Bonferroni-adjustierten Kontrasten ergab ab dem Zeitpunkt der Überwinterung zu allen Messzeitpunkten eine signifikante Zunahme des Manikin-Testergebnisses im Vergleich zur Pre-Messung.

3.5.3 3-Back-Test

Vergleich der Veränderung des 3-Back-Testergebnisses der Überwinterer und der Kontrollgruppe

Tabelle 3.15: Statistische Prüfung der Veränderungen des 3-Back-Testergebnisses der Überwinterer und der Kontrollgruppe

	Parameterschätzung	Standardfehler	P-Wert
Konstante	58,60	24,48	0,025
Gruppe	-5,93	15,48	0,705
Zeit	48,13	21,50	0,040
Gruppe:Zeit	-15,48	13,60	0,272

Dargestellt ist der statistische Vergleich der Veränderungen des 3-Back-Testergebnisses der Überwinterer und der Kontrollgruppe, ermittelt durch das linear gemischte Modell. Modellinformationen: AIC 327,49; BIC 336,99; Log-Likelihood -157,75; Stichprobengröße: 18.

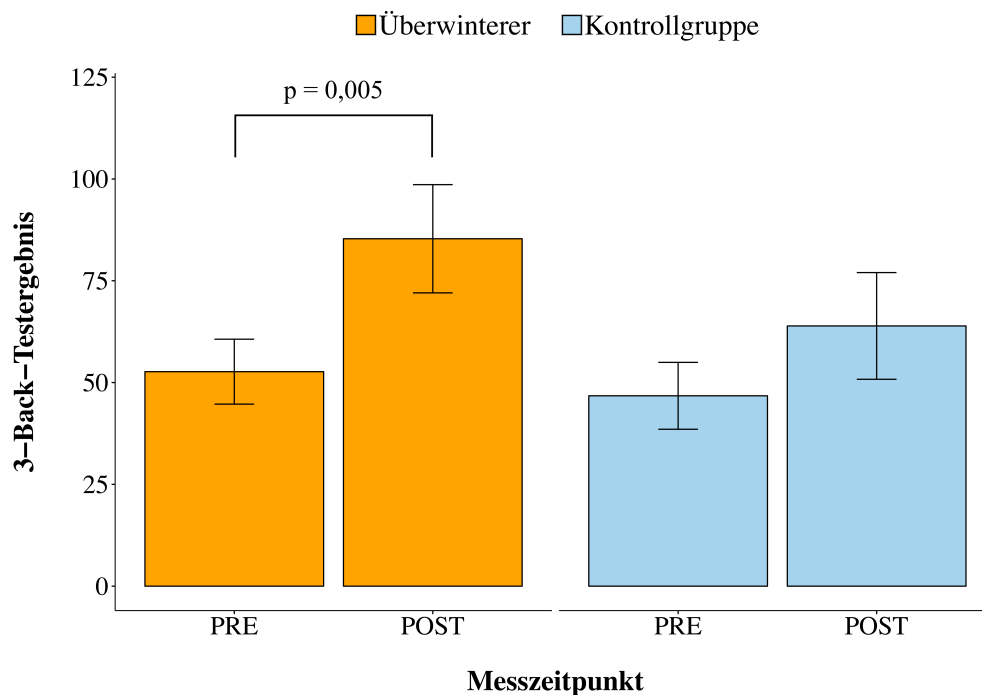


Abbildung 3.15: Darstellung des 3-Back-Testergebnisses der Überwinterer (n = 9) und der Kontrollgruppe (n = 9) vor (PRE) und nach (POST) der Überwinterung mittels Balkendiagramme und Fehlerbalken.

Für den 3-Back-Test wurde ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor „Zeit“ nachgewiesen ($p = 0,040$). Die Interaktion zwischen den Überwinterern und der Kontrollgruppe und der Einfluss des Faktors „Gruppe“ konnten statistisch nicht abgesichert werden. Sowohl bei den Überwinterern als auch bei der Kontrollgruppe zeigte sich zum Zeitpunkt der Post-Messung eine Verbesserung des 3-Back-Testergebnisses. Der nachgeschaltete t-Test zeigte, dass die Veränderungen des 3-Back-Testergebnisses bei den Überwinterern signifikant ($t(8) -3,77$, $p = 0,005$, $d = -0,99$) waren.

Die mittlere Verbesserung des 3-Back-Testergebnisses bei den Überwinterern betrug $68,7 \pm 29,0\%$ ($MW \pm SE$). Nach Cohen konnte mit einer errechneten Effektstärke von $d = -0,99$ (95% CI [-1,96; 0,01]) ein großer Effekt nachgewiesen werden. Die Veränderungen des 3-Back-Testergebnisses der Kontrollgruppe erwiesen sich im nachgeschalteten t-Test dagegen als nicht signifikant ($t(8) = -1,63$, $p = 0,1408$).

Verlauf des 3-Back-Testergebnisses der Überwinterer

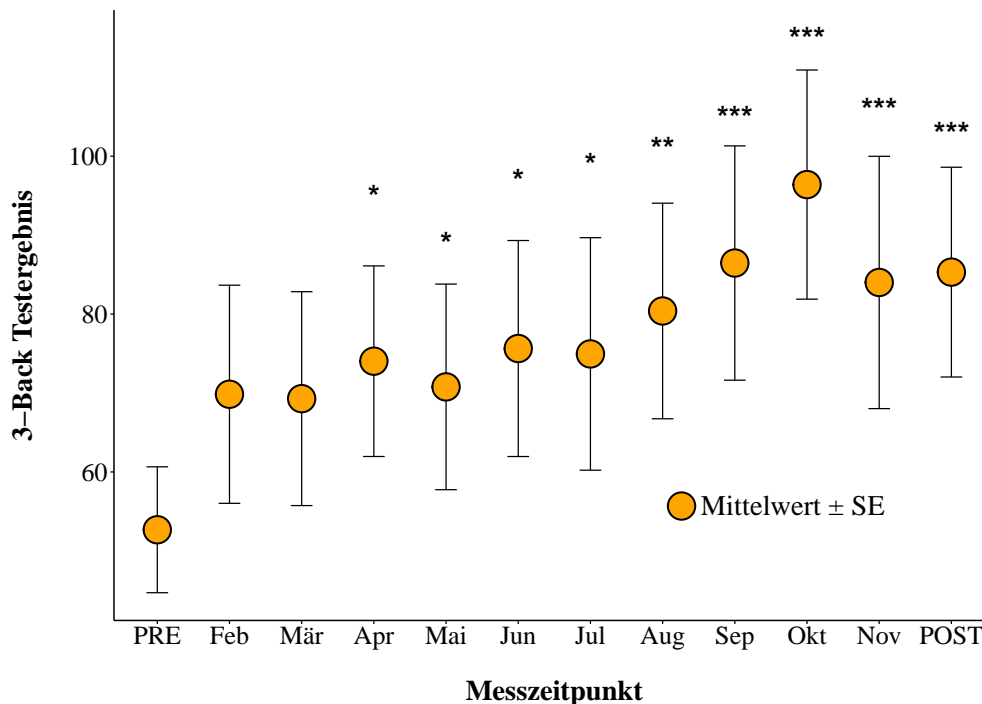


Abbildung 3.16: Darstellung des 3-Back-Testergebnisses der Überwinterer ($n = 9$) als arithmetischer Mittelwert mit Standardfehler (SE) vor (PRE), während (Feb-Dez) und nach (POST) der Überwinterung. Die durch das linear gemischte Modell ermittelten signifikanten Unterschiede zwischen den 3-Back-Testergebnissen der Pre-Messung und den einzelnen Monaten bzw. der Post-Messung sind durch Asteriske gekennzeichnet: * $< 0,05$; *** $p < 0,001$.

Die Analyse mittels linear gemischtem Modell ergab für das 3-Back-Testergebnis einen signifikanten Haupteffekt „Zeit“ $F(11,85 = 2,23, p = 0,016)$. Abbildung 3.16 zeigt den Verlauf des 3-Back-Testergebnisses der Überwinterer. Ab dem Zeitpunkt der Überwinterung ergab sich zu allen Messzeitpunkten eine Zunahme des 3-Back-Testergebnisses im Vergleich zur Pre-Messung. Die weiterführende statistische Überprüfung mittels geplanten Bonferroni-adjustierten Kontrasten konnte nachweisen, dass sich die Zunahme für alle Messzeitpunkte, abgesehen von den ersten beiden Messzeitpunkten der Überwinterung (Februar und März), als signifikant erwies.

3.5.4 Korrelationen

Um die Zusammenhänge zwischen den Veränderungen der Testergebnisse und den Veränderungen der Wachstumsfaktoren BDNF und VEGF, des Stressmarkers Cortisol sowie des GD-Volumens der Überwinterer zu untersuchen, wurden Korrelationskoeffizienten nach Pearson (r) berechnet. Die Korrelationskoeffizienten sind in Tabelle 3.16 dargestellt.

Tabelle 3.16: Korrelationen zwischen den Veränderungen der Guilford-, Manikin- und 3-Back-Testergebnisse und den Veränderungen der Wachstumsfaktoren BDNF und VEGF, des Stressmarkers Cortisol sowie des Gyrus dentatus (GD)-Volumens der Überwinterer

	Δ Guilford			Δ Manikin			Δ 3-Back		
	r	p	n	r	p	n	r	p	n
Δ BDNF	0,38	0,352	8	-0,02	0,954	8	0,10	0,789	9
Δ VEGF	0,09	0,834	8	-0,55	0,162	8	0,07	0,852	9
Δ Cortisol	-0,49	0,217	8	-0,16	0,705	8	-0,40	0,281	9
Δ GD	0,76	0,030	8	0,86	0,012	7	0,64	0,086	8

Die Veränderung (Δ) ist definiert als Post- minus Pre-Messwert. GD Gyrus dentatus, r Korrelationskoeffizient nach Pearson, p Signifikanzniveau, n Probandenanzahl.

Für die Überwinterer zeigte sich eine hohe positive signifikante Korrelation ($r = 0,76$, $p = 0,030$) zwischen den Veränderungen des GD-Volumens und den Veränderungen des Guilford-Testergebnisses. Auch zwischen den Veränderungen des GD-Volumens und den Veränderungen des Manikin-Testergebnisses der Überwinterer konnte ein starker positiver signifikanter Zusammenhang ($r = 0,86$, $p = 0,012$) nachgewiesen werden. Die positive Korrelation zwischen den Veränderungen des GD-Volumens und den Veränderungen des 3-Back-Testergebnisses der Überwinterer erwies sich als annähernd signifikant ($r = 0,64$, $p = 0,086$). Abbildungen 3.17 bis 3.19 zeigen die grafische Darstellung der Korrelationen.

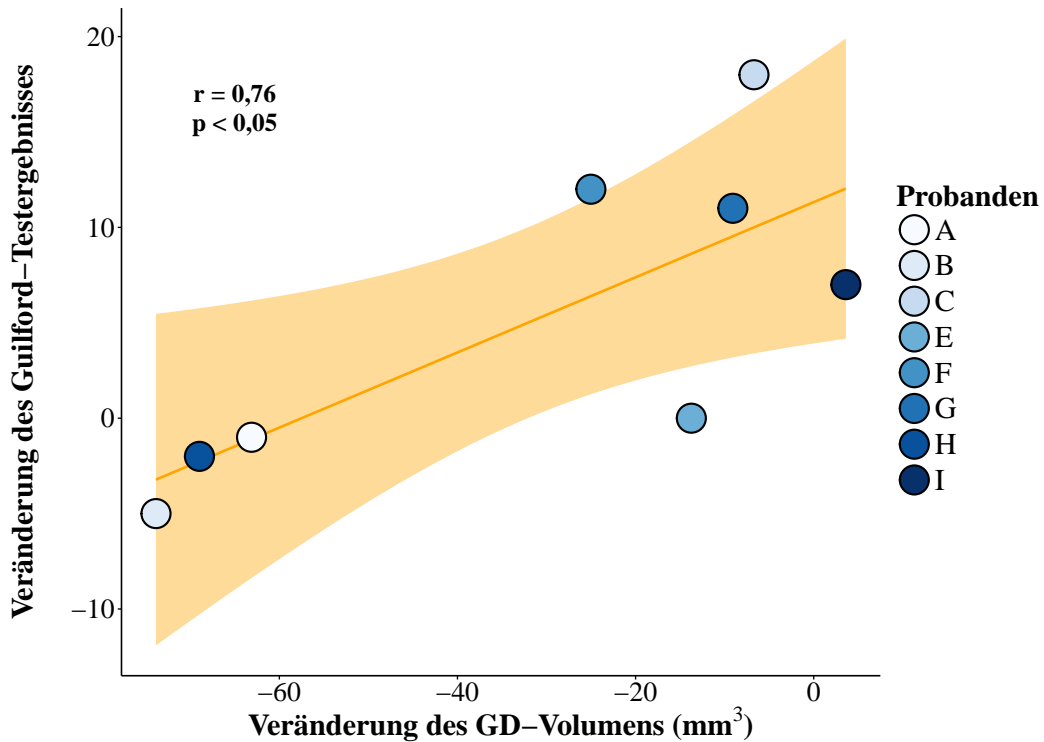


Abbildung 3.17: Darstellung der Korrelation zwischen den Veränderungen des Gyrus dentatus-(GD)-Volumens und des Guilford-Testergebnisses der Überwinterer. Die Veränderung ist definiert als Post-minus Pre-Messwert.

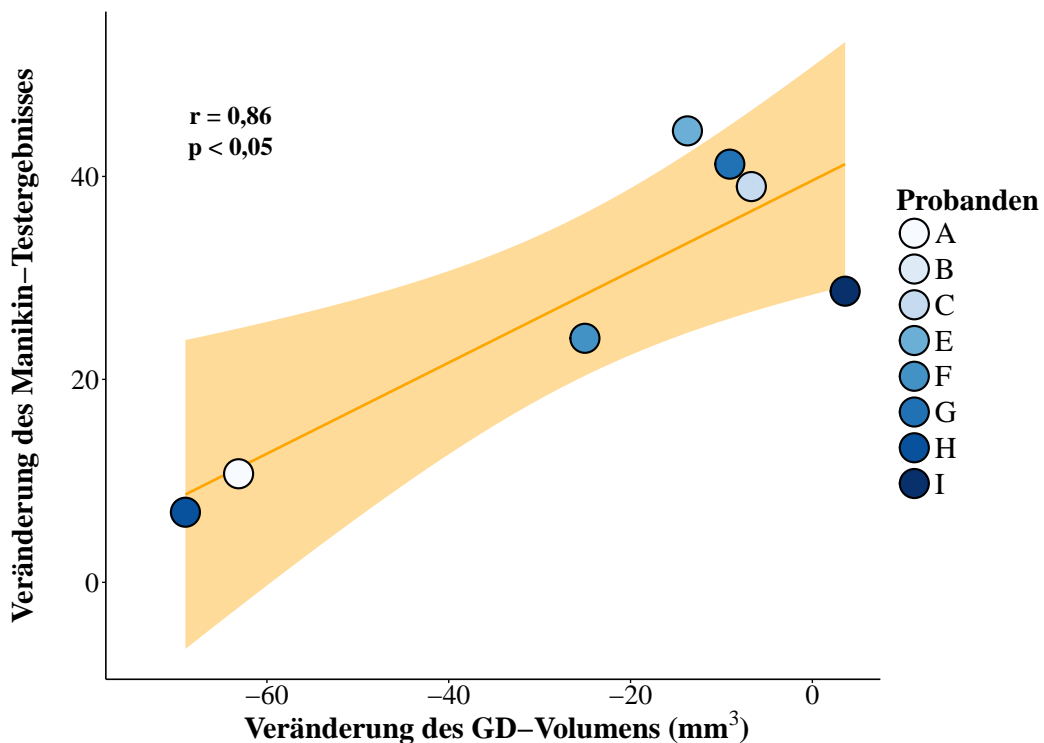


Abbildung 3.18: Darstellung der Korrelation zwischen den Veränderungen des Gyrus dentatus-(GD)-Volumens und des Manikin-Testergebnisses der Überwinterer. Die Veränderung ist definiert als Post-minus Pre-Messwert.

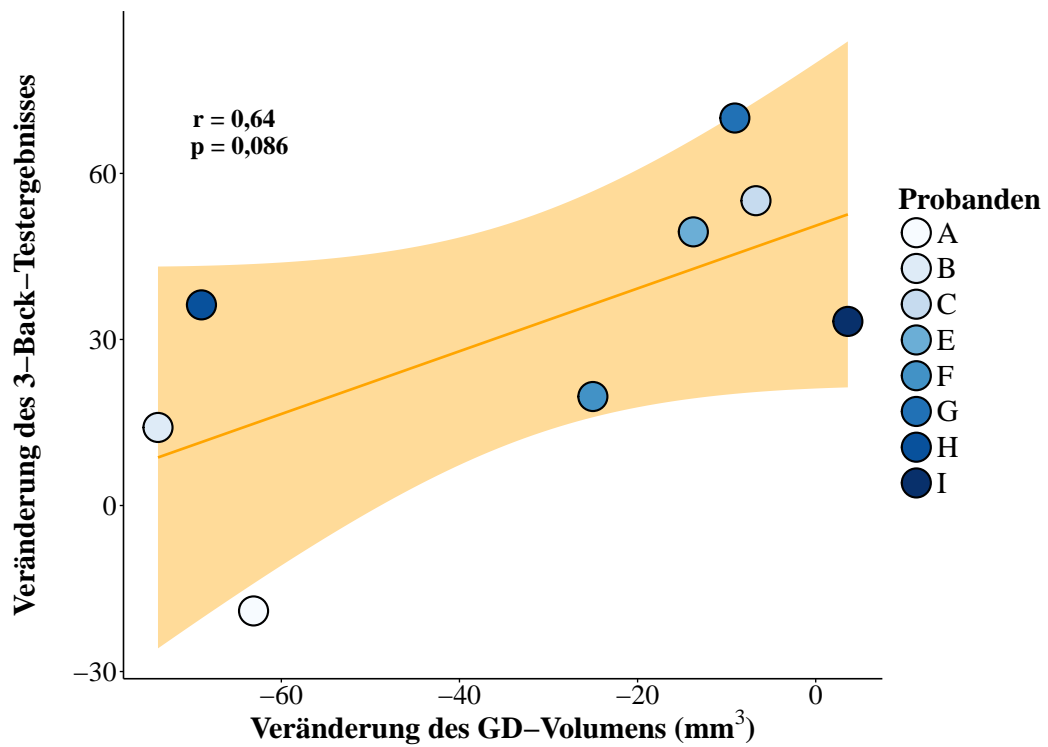


Abbildung 3.19: Darstellung der Korrelation zwischen den Veränderungen des Gyrus dentatus-(GD)-Volumens und des 3-Back-Testergebnisses der Überwinterer. Die Veränderung ist definiert als Post-minus Pre-Messwert.

4 Diskussion

4.1 Stressmarker

Die Ergebnisse zahlreicher Studien belegen, dass chronischer Stress die Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA) beeinflussen kann und Cortisol als repräsentativer neuroendokriner Marker der HHNA-Aktivität gilt [11]. Insbesondere wird Cortisol auch als ein geeigneter Marker für mentalen Stress angesehen [141]. Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Arbeit die morgendliche Speichelkonzentration des Cortisols untersucht, um Aufschluss über Auswirkungen auf das neuroendokrine System während des Aufenthaltes in der Antarktis zu erlangen. In Anbetracht der bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnisse sowie der zahlreichen Stressoren, die während eines Langzeitaufenthaltes in der Antarktis gegeben sind, wurde die Hypothese aufgestellt, dass die Cortisolkonzentration während der Überwinterung zunimmt. In Übereinstimmung mit dieser Hypothese konnte für die Cortisolkonzentration der Überwinterer eine signifikante Zunahme im Verlauf der Überwinterung nachgewiesen werden. Bereits in der ersten Messung nach Ankunft in der Antarktis (Monat Februar) zeigte sich eine signifikante Steigerung der Cortisolkonzentration im Vergleich zur Pre-Messung. In den Folge-monaten lag die mittlere Cortisolkonzentration stets über der mittleren Ausgangskonzentration der Pre-Messung. Die Zunahme der Cortisolkonzentration war dabei – abgesehen von den Monaten März und August – stets signifikant. Nach Abschluss der Überwinterung und Rückführung der Teilnehmer nach Deutschland wurde bei der Post-Messung wieder annähernd die mittlere Ausgangskonzentration erreicht.

Die beobachteten erhöhten Cortisolkonzentrationen gehen einher mit den Ergebnissen der Studie von Yadav et al., die im Rahmen einer Antarktisexpedition („28. Indian Scientific Expedition“) im Jahr 2009 durchgeführt wurde. Die Serumcortisolkonzentrationen der 22 Teilnehmer waren während der Antarktisexpedition im Vergleich zu Ausgangswerten erhöht. Die Ausgangswerte wurden im Oktober 2008 vor der Überführung in die Antarktis erhoben. Während des Aufenthaltes in der Antarktis wurden Verlaufsmessungen im März, Mai und August 2009 durchgeführt. Es zeigten sich anhaltend erhöhte Cortisolkonzentrationen im Vergleich zu den Ausgangswerten mit Erreichen einer statistischen Signifikanz im Monat August [142].

In der vorliegenden Studie waren die Teilnehmer während des Langzeitaufenthaltes in der Antarktis extremen Bedingungen ausgesetzt. Antarktika gehört aufgrund der dort herrschenden Umweltbedingungen zum kältesten, trockensten und windigsten Kontinent der Erde [20, 26]. Zusätzlich ist die Antarktis durch anhaltende Dunkelheit im Winter und lange Hellphasen im Sommer geprägt. Doch nach aktuellem Wissensstand werden die extremen Umweltbedingungen nicht als größte Gefahr während Antarktisaufenthalten angesehen [1, 143]. Die Verbesserung der Stationsanlagen, der Ausrüstung, der Technik, der Logistik und der Vorbereitungen ermöglichen mittlerweile einen umfangreichen Schutz vor den extremen Umweltbedingungen [143]. Vielmehr werden die psychologischen und sozialen Faktoren als größte Stressoren bewertet [1, 144]. Die Einschränkung der Privatsphäre und der Rückzugsmöglichkeit, die hohe Arbeitsbelastung, Ab-

striche im Hinblick auf die menschlichen Grundbedürfnisse (z. B. Zuneigung, Sicherheit und Ansehen) sowie das Fehlen von Status und Rollen, welche die soziale Position in der Außenwelt bestimmen, werden als zunehmende psychische Belastung angesehen [1, 143]. Die fehlende Möglichkeit einer Evakuierung im Notfall aufgrund der extremen Witterungsbedingungen im Winter sowie Schwierigkeiten bei der Kommunikation mit der Außenwelt, bedingt durch die Zeitverschiebung und die gelegentlich unterbrochene Funk- und Satellitenkommunikation, verstärken das Gefühl der Isolation und des Beengtseins [143]. Des Weiteren gehören Monotonie und Langeweile aufgrund der reduzierten sensorischen Stimulation und der Interaktion mit derselben begrenzten Anzahl von Personen zu den psychosozialen Stressoren.

Das Leben auf der Neumayer-Station III ist für die Teilnehmer stets geprägt durch einen ähnlichen Tagesablauf, welcher durch die jeweiligen Aufgaben der Besatzungsmitglieder bestimmt ist. Möglichkeiten der Freizeitgestaltung sind zwar durch eine Bücherei, ein Fitnessstudio, einen Aufenthaltsraum mit Bar, Billardtisch und Fernseher, einen Internetanschluss und durch regelmäßige gemeinsame Aktivitäten wie Spieleabende, musikalische oder weitere kulturelle Aktivitäten gegeben, jedoch aufgrund der Isolation und der kleinen Gruppe deutlich eingeschränkt. Darüber hinaus können insbesondere die Einschränkung der Privatsphäre und der Rückzugsmöglichkeiten zu zwischenmenschlichen Konflikten führen [145]. Das alltägliche Zusammenleben und Arbeiten in einer nicht freiwillig gewählten Gruppenzusammensetzung bietet für die Teilnehmer während des Aufenthaltes auf der Neumayer-Station III ein erhebliches Konfliktpotenzial. In persönlich geführten Gesprächen mit den Teilnehmern stellte sich heraus, dass es schon im frühen Verlauf aufgrund von interpersonellen Konflikten zu einer gewissen Gruppenbildung und Isolation einzelner Teilnehmer kam. Gruppenbildung und interpersonelle Konflikte wurden bereits häufig während Aufhalten in der Antarktis beschrieben und können als psychosoziale Stressoren angesehen werden [3, 146]. Die beschriebenen Umstände, denen die Überwinterer während der Expedition ausgesetzt waren, allen voran die psychosozialen Faktoren, bieten eine Erklärung für die beobachteten erhöhten Cortisolwerte.

Der Zusammenhang zwischen psychosozialen Faktoren und neuroendokriner Aktivität während Aufhalten, die durch Isolation und Beengtsein geprägt sind, wurde auch in verschiedenen Simulationsstudien untersucht [147]. Im Jahr 2010/11 wurde mit dem Projekt MARS-500 am Moskauer Biochemie-Institut (IBMP) die bislang längste Simulationsstudie einer Weltraummission durchgeführt. Die 520-tägige simulierte Mission zum Mars hatte zum Ziel, die Teamaktivität, die Arbeitsbelastung und die Kommunikation während einer Mars-Mission nachzustellen und die physiologische Adaptation an die extreme Situation zu untersuchen. Die sechs männlichen Teilnehmer waren für 520 Tage in einem raumschiffartigen Container untergebracht und während der kompletten Zeit von der Außenwelt isoliert. Vergleichbar mit den Ergebnissen in der vorliegenden Arbeit wiesen auch die Teilnehmer der MARS-500-Mission während des Missionszeitraums im Vergleich zu Ausgangswerten anhaltend signifikant erhöhte Morgencortisolkonzentrationen im Speichel auf. Ähnliche Ergebnisse wurden in der zwei Jahre zuvor durchgeführten kürzeren

Isolationsstudie Mars-105 festgestellt. Die sechs teilnehmenden männlichen Probanden, die für 105 Tage isoliert waren, wiesen im Vergleich zu Ausgangswerten zu allen Messzeitpunkten während der Isolationsphase sowie eine Woche nach der Simulationsstudie erhöhte Plasmacortisolkonzentrationen auf [147].

Vereinzel existieren jedoch auch Studien, welche die beobachteten Anstiege der Cortisolkonzentrationen während Aufenthalt in der Antarktis bzw. in Isolationsmodellen nicht bestätigten [147]. Farrace et al. fanden bei Teilnehmern eines zweimonatigen Aufenthaltes in der Antarktis eine Verminderung der Cortisolkonzentrationen [148]. In einer weiteren Studie konnten Farrace et al. ebenfalls reduzierte Cortisolwerte während eines 40-tägigen Aufenthaltes in der Antarktis nachweisen [149]. Die von Farrace et al. beobachteten reduzierten Cortisolwerte könnten zum einen auf die Umwelteigenschaften der Antarktis in der Sommersaison, die unter anderem durch 24-Stunden Tageslicht charakterisiert ist, zurückzuführen sein. Frühere Studien zeigten bereits eine Verschiebung des zirkadianen Rhythmus von Cortisol, bedingt durch Veränderungen des Tag/Nacht-Zyklus [150]. Eine Verschiebung der maximalen Cortisolausschüttung in Richtung späterer Morgenstunden wäre somit denkbar und könnte die niedrigeren Cortisolwerte erklären, da der Messzeitpunkt der Ausgangsmessung während der Antarktisexpedition beibehalten wurde. Zum anderen wurde die Entwicklung eines psychophysiologischen Mechanismus diskutiert, der durch die Exposition gegenüber den extremen Bedingungen in der Antarktis hervorgerufen wurde und zu einer Verminderung der neurovegetativen und neuroendokrinen Aktivierung führt. Dieser Mechanismus ist durch eine sympathovagale Dysbalance mit Trend zum Parasympathikus charakterisiert und hat eine verminderte Stresshormonsekretion zur Folge [149].

Auch während der Isolationsstudie ISEMSI'90 (Isolation Study for European Manned Space Infrastructure), durchgeführt von der European Space Agency (ESA), wurden verminderte Cortisolwerte im Blutplasma beobachtet. Im Rahmen der Studie wurde eine Weltraummission simuliert und sechs männliche Teilnehmer waren für 28 Tage zusammen in einem räumlichen Komplex von der Außenwelt isoliert [151].

Eine weitere mögliche Erklärung für ein Ausbleiben einer Zunahme der Cortisolwerte in den genannten Studien könnte eine harmonische Gruppenzusammensetzung sein. Kommt es bei den Teilnehmern zu keinen interpersonellen Konflikten, können Aufenthalte in extremen Umwelten auch als positiv bewertet werden, sodass eine anhaltende Aktivierung des neuroendokrinen Systems bedingt durch soziale Stressoren ausbleibt. Vor allem muss aber bei der Bewertung der kontroversen Ergebnisse die Dauer der Isolationsphasen beachtet werden. Die Studien, in denen verminderte oder keine Veränderungen der Cortisolkonzentrationen nachgewiesen wurden, waren tendenziell kürzer als die Studien, in denen erhöhte Cortisolkonzentrationen festgestellt wurden. Eine chronische Aktivierung der HHNA verbunden mit erhöhten Cortisolwerten tritt somit vermutlich erst bei längeren Isolationsphasen auf.

Diese Ansicht bestätigt auch die Studie von Sachdeva et al., in der gezeigt wurde, dass bei 23 Probanden nach einer Woche Aufenthalt in der Antarktis zunächst eine Verringerung der Plasmacortisolkonzentration im Vergleich zu Ausgangswerten gemessen wurde [152]. Nach insgesamt acht Wochen Aufenthalt in der Antarktis zeigten die Teilnehmer dann jedoch eine Erhöhung der Cortisolwerte über das Ausgangsniveau hinaus. Zum einen wurde argumentiert, dass die initiale Abnahme der Cortisolwerte möglicherweise bedingt durch das Untersuchungsdesign zustande kam. Die Ausgangswerte wurden während der Überführung der Teilnehmer in die Antarktis mittels Schiff bestimmt. Vorbereitungen, mögliche Ängste vor der Schiffsreise sowie die neue Situation mit fremden Personen und unbekanntem Lebensräumen führten möglicherweise bereits während der Überfahrt und somit unmittelbar vor Bestimmung der Ausgangswerte zu einer Erhöhung der Cortisolwerte. Folglich wären die gemessenen initialen Cortisolwerte als Basiswert nicht repräsentativ. Bedingt durch eine gewisse Kontinuität und ein Einleben in der Antarktis zeigten sich dann nach einer Woche möglicherweise erniedrigte Cortisolwerte. Zum anderen wurde die Erhöhung der Cortisolwerte nach acht Wochen auf eine erhöhte Stimulation der HHNA aufgrund kombinierter Stresszustände zurückgeführt, die erst mit zunehmender Aufenthaltsdauer relevant wurden [152].

Erkenntnisse über die entscheidende Rolle der Missionsdauer liefern auch Studien während Weltraummissionen. Kaur et al. fanden nach fünf bis elftägigen Weltraummissionen keine Veränderung der Cortisolkonzentrationen [153]. Stowe et al. konnten nach einer neuntägigen Weltraummission signifikant reduzierte Plasmacortisolwerte nachweisen, wohingegen sich nach 16-tägiger Weltraummission erhöhte Plasmacortisolwerte zeigten [154]. In weiteren Untersuchungen fanden Stowe et al. sowohl nach Kurzzeit- (durchschnittlich elf Tage) als auch nach Langzeitaufenthalten (durchschnittlich 180 Tage) im Weltraum erhöhte Plasma- und Urincortisolspiegel, wobei die Werte nach den Langzeitaufenthalten im Vergleich zu den Kurzaufenthalten stärker angestiegen waren [155]. Die Aufenthaltsdauer scheint somit einen entscheidenden Faktor bei Expeditionen in extremen Umwelten zu spielen. Aufenthalte mit Verweildauern von wenigen Tagen bis Wochen scheinen nach aktuellem Wissensstand häufig nicht ausreichend zu sein, um eine chronische psycho-neuroendokrine Stressreaktion zu verursachen, wohingegen Missionen mit Verweildauern von mehreren Wochen bis Monaten mit erhöhten Cortisolkonzentrationen einhergehen [156]. Dies ist am ehesten dadurch zu erklären, dass die mit der isolierten und beengten Umgebung verbundenen psychologischen und sozialen Stressoren häufig erst nach einem längeren Zeitraum relevant werden.

Die Anpassung an die extremen Umweltbedingungen und die Bewältigung der psychosozialen Stressoren hängen sowohl von der Persönlichkeit als auch von vorhandenen Bewältigungsstrategien und der psychologischen Unterstützung ab. Eine unzureichende Adaptation kann zu verschiedenen physiologischen und psychologischen Störungen führen. Kopfschmerzen, gastrointestinale Beschwerden, depressive Symptome, Schlafstörungen, kognitive Beeinträchtigungen, schlechte Laune, Angst, Reizbarkeit und Müdigkeit sind nur einige der in früheren Studien beschriebenen

Veränderungen [10, 146]. Einige Forscher identifizierten saisonale Muster von Symptomen und fassten sie unter Syndromen wie z. B. dem Winter-over Syndrom oder dem Polar-T3-Syndrom zusammen. Beide Syndrome umfassen neben einer kognitiven Beeinträchtigung auch depressive Symptome, Reizbarkeit und Schlafstörungen. Während die Ursache beim Polar-T3-Syndrom auf eine Störung des thyreotropen Regelkreises zurückzuführen ist, werden die Ursachen des Winter-Over-Syndroms allgemeiner gehalten und umfassen die Gesamtheit der mit der Isolation und dem Beengtsein verbundenen Stressoren [1, 146, 157]. Bezogen auf Schlafstörungen konnte mehrfach gezeigt werden, dass der Anteil der Schlaf- und Ruhezeiten während Langzeitaufenthalten in der Antarktis zunimmt und die Schlafqualität abnimmt [10, 40]. Auch in früheren Untersuchungen der Überwinterer auf der Neumayer-Station II und III konnten Veränderungen der Schlafmuster festgestellt werden. Ein Mangel an natürlichem Sonnenlicht verstärkt die Beeinträchtigung des Schlafes insbesondere in den Dunkelphasen des antarktischen Winters [40].

Sowohl die beobachteten Schlafstörungen als auch Depressionen während Antarktisexpeditionen sind unumstritten multifaktoriell bedingt. Beiden ist jedoch gemein, dass ein bidirektionaler Zusammenhang mit dem neuroendokrinen System besteht. Schlaf wird unter anderem durch die HHNA reguliert und eine zunehmende Anzahl von wissenschaftlichen Ergebnissen deutet auf wechselseitige Zusammenhänge zwischen der Schlafregulierung und der Aktivität der HHNA hin. Eine gesteigerte Aktivierung der HHNA, gekennzeichnet durch erhöhte Cortisolkonzentrationen, beeinflusst die Schlafqualität, was sich durch eine Zunahme der Schlaffragmentierung und einer Abnahme der Tiefschlafphasen äußert [158]. Erhöhte Cortisolspiegel am Abend korrelieren mit der Anzahl des nächtlichen Aufwachens [159]. Eine HHNA-Funktionsstörung spielt somit bei zahlreichen Schlafstörungen eine modulierende Rolle. Jedoch kann eine Dysfunktion der HHNA auch das Ergebnis einer Schlafstörung sein, wie dies bei der obstruktiven Schlafapnoe beobachtet wird [160]. Depressionen und andere stressbedingte Störungen sind ebenso mit erhöhten Cortisolwerten und HHNA-Funktionsstörungen assoziiert [161, 162]. Forscher analysierten die Sekretion von Cortisol im Tagesverlauf bei an Depression erkrankten Patienten und verglichen sie mit einer Gruppe von gesunden Probanden. Bei den depressiven Patienten waren die Cortisolkonzentrationen im Vergleich zur Kontrollgruppe am Tag und in der Nacht deutlich erhöht. Auch am späten Abend und in den frühen Morgenstunden (Zeitpunkte, zu denen die Sekretion normalerweise minimal ist) wurde bei der Depressions-Gruppe aktiv Cortisol ausgeschüttet [163]. Bei depressiven Erkrankungen scheint eine Dysfunktion der HHNA zumindest teilweise auf eine verringerte Hemmung der Feedbackmechanismen durch endogene Glucocorticoide zurückzuführen sein, was zu einer gesteigerten Aktivität der HHNA führt [164, 165].

Das gehäufte Auftreten von Schlafstörungen und depressiven Symptomen sowie der enge Zusammenhang mit dem neuroendokrinen System bestärkt die Relevanz des Cortisols als wichtigen Indikator für Stress während Expeditionen in extremen Umwelten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Aufenthalt in der Antarktis bei den Teilnehmern im Verlauf zu einem Anstieg der Morgencortisolkonzentrationen im Speichel führte. Die erhöhten Cortisolspiegel sprechen für eine chronische Aktivierung der HHNA und somit einer Aufrechterhaltung der Stressreaktion. Die zugrunde liegenden Ursachen können nicht eindeutig geklärt werden. Psychosoziale Faktoren, hauptsächlich bedingt durch langfristige Isolation und Beengtsein, scheinen jedoch nach jetzigem Wissensstand hauptverantwortlich zu sein.

4.2 Wachstumsfaktoren

Die Wachstumsfaktoren BDNF und VEGF sind entscheidend an Prozessen der Neuroplastizität beteiligt. In der vorliegenden Arbeit wurden die BDNF- und VEGF-Serumkonzentrationen bestimmt, um mögliche neurophysiologische Grundlagen der strukturellen und funktionellen Veränderungen des Hippocampus während des Aufenthaltes in der Antarktis zu untersuchen.

Für die BDNF- und VEGF-Serumkonzentration der Überwinterer konnte zum Zeitpunkt der Post-Messung eine signifikante Verminderung nachgewiesen werden, die mit einem nahezu signifikanten Wechselwirkungseffekt für die Faktoren Zeit und Gruppe einherging. Die BDNF-Serumkonzentration der Kontrollgruppe zeigte zum Zeitpunkt der Post-Messung ebenfalls eine signifikante Reduktion, die im Vergleich zu den Überwinterern jedoch geringer ausgeprägt war. Für die VEGF-Serumkonzentration der Kontrollgruppe konnte keine signifikante Veränderung beobachtet werden. Bereits während der Antarktisüberwinterung kam es bei den Teilnehmern zu einer signifikanten Verminderung der Serumkonzentrationen der Wachstumsfaktoren BDNF und VEGF. Der Verlauf der Serumkonzentration des BDNF und VEGF der Überwinterer orientiert sich dabei annähernd an der Klassifikation der vier Stadien während Langzeitaufenthalten in extremen Umwelten, beschrieben von Manzey [38]. Im ersten Stadium, welches den ersten zwei bis sechs Wochen nach Ankunft entspricht, passen sich die Teilnehmer der neuen Situation und Umgebung an. In dieser Phase (Februar) waren die gemessenen BDNF- und VEGF-Konzentrationen noch weitestgehend unverändert. Während des zweiten und insbesondere des dritten Stadiums nach Ankunft, die in der vorliegenden Arbeit den Monaten März bis Oktober entsprechen, prägt eine gewisse Routine, Monotonie und soziale Isolation den Alltag der Überwinterer [38, 166, 167]. In diesem Zeitraum zeigte sich eine signifikante Verminderung der BDNF- und VEGF-Konzentrationen. In der vierten und letzten Phase (November bis Dezember) beginnen die Teilnehmer das Ende der Mission und die damit verbundene Resozialisierung wahrzunehmen. Zusätzlich halten sich zu diesem Zeitpunkt bis zu 40 weitere Sommergäste auf der Neumayer-Station auf und ermöglichen neue soziale Kontakte und eine gewisse Bereicherung des Alltags. In diesem Stadium kam es schrittweise wieder zu Anstiegen der BDNF- und VEGF-Konzentrationen.

Darüber hinaus passt der Verlauf der Wachstumsfaktoren zu dem häufig während Langzeitexpeditionen auftretenden „Phänomen des dritten Quartals“ (englisch: third quarter phenomenon). Hierbei handelt es sich um ein Symptomkomplex, gekennzeichnet durch erhöhtes Heimweh,

Depression, Reizbarkeit und Abnahme des Zusammenhaltes der Besatzung kurz nach der Hälfte einer Expedition [168, 169, 170]. Aufgrund von zahlreichen Beobachtungen während Langzeitisolationen plädierten Bechtel und Berning für die Existenz dieses Syndroms und berichteten, dass die beschriebenen Symptome insbesondere von der relativen Zeit (um das dritte Viertel einer Mission) abhängig sind und weniger von der absoluten Dauer einer Mission. Die Teilnehmer würden nach der Hälfte der Mission realisieren, dass sie eine weitere gleichlange Phase der Isolation und des Beengtseins erwartet und reagieren häufig mit psychischen Problemen [170].

Die niedrigsten Konzentrationen der Wachstumsfaktoren wurden in der vorliegenden Studie ebenfalls zur Halbzeit der Überwinterung und dem anschließenden Viertel beobachtet und bieten somit eine mögliche neurophysiologische Erklärung für das „Phänomen des dritten Quartals“. Der Symptomkomplex des „Phänomens des dritten Quartals“, insbesondere die depressive Symptomatik, könnte demnach neben anderen Faktoren auf einen Rückgang der Wachstumsfaktoren zurückzuführen sein. Experimentelle Studien und klinische Beobachtungen legen nahe, dass verringerte BDNF- und VEGF-Konzentrationen als Komponente einer Kaskade von Veränderungen an der Pathogenese von psychischen Störungen beteiligt sind [6]. In Tierstudien führte soziale Isolation bei Mäusen zu einer Reduktion der BDNF-Level im Hippocampus sowie in kortikalen und subkortikalen Regionen [171]. Die Unterdrückung der BDNF-Expression korrelierte dabei mit depressiven Verhaltensänderungen [6]. Im Einklang mit Tierstudien belegen auch Humanstudien, dass verminderte BDNF-Konzentrationen in die Pathophysiologie der Depression involviert sind. In klinischen Studien zeigte sich, dass unbehandelte depressive Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden signifikant niedrigere BDNF-Spiegel im Serum und Plasma aufwiesen [172]. In Post-mortem-Studien konnte zudem gezeigt werden, dass an Depression erkrankte Menschen, welche keine antidepressive Therapie erhalten hatten, über eine verminderte hippocampale BDNF-Expression verfügten [173]. Basierend auf diesen Beobachtungen wurde die „Neurotrophin-Hypothese der Depression“ (englisch: neurotrophic hypothesis of depression) vorgeschlagen, welche besagt, dass Depression mit einer verminderten Expression relevanter neurotropher Wachstumsfaktoren einhergeht und dass Antidepressiva die depressive Symptomatik durch eine Zunahme der Expression lindern können [174, 175].

Als mögliche Ursache für die beobachtete Verminderung der Wachstumsfaktoren können die bereits oben ausführlich beschriebenen unterschiedlichen Stressoren während des Antarktisaufenthaltes angesehen werden. Die dadurch verursachte anhaltende Stressbelastung, die durch eine Steigerung der Cortisolausschüttung charakterisiert ist, stellt eine plausible Erklärung für eine reduzierte Expression der Wachstumsfaktoren dar.

Sowohl Tierstudien, als auch klinische Untersuchungen und Post-mortem-Studien an Menschen haben eindeutig gezeigt, dass die Expression der Wachstumshormone BDNF und VEGF durch Stress dysreguliert wird [6]. Vor allem für BDNF konnten mehrere Tierstudien zeigen, dass verschiedene Arten von Stress, darunter Immobilisation, soziale Isolation sowie Deprivation,

die BDNF-Expression im Hippocampus und dort vor allem im Gyrus dentatus vermindern [6, 173]. Darüber hinaus konnten verschiedene Untersuchungen an Tieren demonstrieren, dass eine exogene Glucocorticoidtherapie zu einer Verminderung der hippocampalen BDNF-Expression führt [173, 176, 177]. Eine im Gegensatz dazu durchgeführte Adrenalectomie bei Ratten und die damit verbundene Unfähigkeit der endogenen Glucocorticoidsynthese erhöhte wiederum die BDNF-Spiegel im Hippocampus [178].

Da die Erfassung der zerebralen BDNF-Konzentration beim lebenden Menschen durch fehlende Analysemethoden zum aktuellen Zeitpunkt nicht praktikabel ist [112, 179], wurden in der vorliegenden Arbeit die BDNF-Konzentrationen im Serum bestimmt. Durch die Tatsache, dass BDNF die Blut-Hirn-Schranke in beiden Richtungen frei passieren kann, sind Rückschlüsse von der peripheren auf die zerebrale BDNF-Konzentration möglich [107, 180]. Dies bestätigen auch verschiedene Studien, die eine positive Korrelation zwischen den BDNF-Serumkonzentrationen und den hippocampalen BDNF-Werten nachweisen konnten [7, 173]. Folglich liegt es nahe, dass die beobachteten Effekte von Stress auf die zerebrale BDNF-Expression auch auf periphere BDNF-Werte übertragbar sind. Diese Annahme bestätigen klinische Studien, die demonstrieren, dass die Serumkonzentration von BDNF bei Patienten mit unbehandelter Depression vermindert sind [173]. Verminderte BDNF-Serumspiegel werden daher auch als biologischer Indikator für das Vorhandensein von psychischem Stress angesehen [181].

Auch der Effekt von Stress auf VEGF wurde in mehreren Tierstudien untersucht und es wurde mehrfach berichtet, dass Stress zu einer Suppression der VEGF-Expression im Gehirn führte [6, 181]. Bergstrom et al. konnten nachweisen, dass die VEGF-Expression im Hippocampus von Ratten nach Exposition gegenüber chronisch mildem Stress (englisch: chronic mild stress (CMS)) vermindert war [182]. Heine et al. demonstrieren eine Reduzierung von VEGF und des entsprechenden Rezeptors VEGF-R2 im Gyrus dentatus des Hippocampus von Ratten, die für 21 Tagen chronischem Stress (Immobilisationsstress, soziale Isolation und kaltes Wasser) ausgesetzt waren [183]. Zudem konnten Howell et al. zeigen, dass die peripheren VEGF-Plasmakonzentrationen durch chronische Corticosterongabe bei Mäusen reduziert waren [184]. Bei Menschen konnten Suzuki et al. erstmalig demonstrieren, dass Stress im Rahmen einer militärischen Trainingsausbildung, welche durch eine hohe körperliche und psychologische Beanspruchung gekennzeichnet war, ebenfalls zu einer Verminderung der VEGF-Konzentration im Blutplasma führen kann [181].

Entgegen der Vermutung, dass die Verminderung der Wachstumsfaktoren in einem direkten Zusammenhang mit den erhöhten Cortisolkonzentrationen stehen, konnte in der vorliegenden Arbeit jedoch keine Korrelation zwischen den Veränderungen der Wachstumsfaktoren BDNF sowie VEGF und den Veränderungen des Cortisols festgestellt werden. Somit ist anzunehmen, dass die Verminderung der Wachstumsfaktoren nicht alleine durch die erhöhten Cortisolkonzentrationen, sondern durch eine komplexe Störung verschiedener physiologischer Systeme hervorgerufen wird.

Ein Vergleich der beobachteten Veränderungen der Wachstumsfaktoren mit Erkenntnissen aus früheren Aufenthalten in extremen Umwelten ist nur eingeschränkt möglich, da nur wenige Studien existieren, die den Einfluss einer Langzeitisolation auf die Konzentration der Wachstumsfaktoren untersucht haben. Untersuchungen von Wachstumsfaktoren während Langzeitaufenthalten in der Antarktis wurden bisher noch nicht durchgeführt. Veränderungen der BDNF-Konzentration wurden lediglich während einer längeren Isolationsphase in der bereits oben erwähnten simulierten Weltraummission MARS-105 untersucht. Im Verlauf des MARS-105-Projektes wiesen die sechs teilnehmenden Probanden nach fünf und zehn Wochen eine signifikante Erhöhung der BDNF-Konzentrationen auf. Nach 15 Wochen sowie eine Woche nach Beendigung der Isolationsstudie zeigte sich eine Reduktion der BDNF-Level unter die der Ausgangswerte, jedoch ohne Erreichen einer statistischen Signifikanz. Als Ursache der initialen BDNF-Erhöhung wurde die regelmäßige körperliche Aktivität (30 - 60-minütiges aerobes Ausdauertraining pro Tag) angenommen. Die nach der 15. Woche beobachtete Reduktion der BDNF-Werte während des MARS-105-Projektes ist vergleichbar mit der in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Reduktion der BDNF-Werte in den Monaten März und April. Interessant wäre die Untersuchung des Verlaufs der BDNF-Level während des MARS-500-Projektes, um die weitere Entwicklung der BDNF-Konzentration bei längerer Isolationsphase zu beobachten und mit den hier erfassten Ergebnissen zu vergleichen.

Zur Beurteilung der VEGF-Konzentration während einer längeren Isolationsphase existieren nur wenige Studien, welche die Veränderungen der VEGF-Konzentration während Weltraummissionen untersuchten. Gunga et al. erfassten die VEGF-Konzentration eines 40-jährigen männlichen Astronauten während einer 21-tägigen Weltraummission im Jahr 1998 [185]. Im Vergleich zu Ausgangswerten stieg die VEGF-Konzentration nach dem dritten Tag des Weltraumfluges um nahezu das Doppelte an und kehrte im Verlauf des Weltraumaufenthaltes wieder auf das Ausgangsniveau zurück. Es wurde vermutet, dass der initiale Anstieg des VEGF-Wertes mit intravaskulären Flüssigkeitsverschiebungen bedingt durch Mikrogravitation zusammenhängt [185]. Crucian et al. untersuchten die VEGF-Plasmakonzentration von 23 Astronauten während eines Langzeitaufenthaltes (im Durchschnitt 6 Monate) auf der ISS (Internationale Raumstation, englisch: International Space Station). Die VEGF-Werte waren zu allen Messzeitpunkten (15., 30., 60., 120. und 180. Flugtag) tendenziell erhöht. Dabei zeigte sich zum Zeitpunkt des 30. Flugtages eine statistisch signifikante Erhöhung der VEGF-Werte. Nach dem Weltraumaufenthalt erreichten die VEGF-Werte wieder die Ausgangswerte. Die Daten deuten daraufhin, dass die von Gunga et al. in der Ein-Mann Studie beobachtete schnelle Normalisierung der VEGF-Werte auf das Ausgangsniveau nach initialem Anstieg der VEGF-Konzentration zu Beginn des Fluges möglicherweise nicht auf alle Astronauten übertragbar ist. Verbunden mit den erhöhten VEGF-Werten in der Studie von Crucian et al. zeigte sich auch zu allen Messzeitpunkten eine signifikant erhöhte Konzentration von Thrombopoetin (TPO). TPO ist ein Hormon, welches die Thrombozytenproduktion stimuliert und sich umgekehrt proportional zur Anzahl der Thrombozyten verhält. Erhöhte TPO-Konzentrationen sprechen somit für eine Abnahme der Thrombozytenzahl (Thrombozyto-

penie). Da Thrombozytopenien ein häufig beobachteter Effekt während Weltraumaufenthalten ist, erscheint die beobachtete Erhöhung von TPO logisch [186, 187]. Es bleibt jedoch unklar, ob der beobachtete Anstieg der VEGF-Werte mit der Abnahme der Thrombozyten (Zerstörung der Thrombozyten und Freisetzung von VEGF ins Plasma) einhergeht oder ob der VEGF-Anstieg mit anderen physiologischen Prozessen (z. B. Flüssigkeitsverschiebungen und Angiogenese) verbunden ist [39]. Die von Crucian et al. beobachteten erhöhten VEGF-Konzentrationen während längerer Isolationsphasen im Weltraum gehen nicht mit der in der Antarktis beobachteten Abnahme der VEGF-Werte einher. In diesem Fall muss jedoch die Interaktion der Mikrogravitation während Weltraummissionen berücksichtigt werden. Unter Einwirkung von Mikrogravitation treten häufig Thrombozytopenien auf, die möglicherweise mit einem VEGF-Anstieg einhergehen [188]. Aus diesem Grund sind die beobachteten VEGF-Veränderungen während der Weltraummissionen, bedingt durch die fehlende Mikrogravitation auf der Erde, nur eingeschränkt auf terrestrische Isolationsstudien zu übertragen.

Interessanterweise kam es auch bei der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt der Post-Messung im Vergleich zur Pre-Messung zu einer signifikanten Verminderung der BDNF-Konzentration. Da für die Kontrollgruppe keine Messungen zwischen der Vor- und Nachmessung durchgeführt wurden, lassen sich keine Aussagen über den Verlauf der BDNF-Konzentrationen tätigen. Die Ursache für die Verminderung der BDNF-Werte der Kontrollgruppe bleibt ungeklärt.

Zusammenfassend kam es im Verlauf der Antarktisexpedition zu einer Abnahme der Wachstumsfaktoren BDNF und VEGF. Dabei konnten die niedrigsten Konzentrationen der Wachstumsfaktoren zum Zeitpunkt des dritten Quartals beobachtet werden. Entsprechend der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse ist eine stressinduzierte Suppression der Wachstumsfaktorenexpression als mögliche Ursache denkbar. Eine Korrelation zwischen den Veränderungen der Wachstumsfaktoren BDNF sowie VEGF und den Veränderungen des Cortisols konnte jedoch nicht nachgewiesen werden, sodass eine komplexe Störung verschiedener physiologischer Systeme als Ursache für die Abnahme der Wachstumsfaktoren vermutet wird.

4.3 Hippocampus-Subfelder

Die Volumina der einzelnen Hippocampus-Subfelder wurden vor und nach der Überwinterung mittels MRT-Diagnostik und Segmentierungsverfahren bestimmt, um Erkenntnisse über die Auswirkungen des Aufenthaltes in der Antarktis auf die Struktur des Hippocampus zu erlangen. Das Gyrus dentatus-Volumen der Überwinterer zeigte in der Post-Messung eine signifikante Volumenreduktion, die mit einem signifikanten Wechselwirkungseffekt für die Faktoren Zeit und Gruppe einherging. In der Kontrollgruppe stellte sich keine signifikante Veränderung des Gyrus dentatus-Volumens dar. Bei den Subfeldern CA1, CA2/3, entorhinaler Cortex, parahippocampaler Gyrus sowie Subiculum wurde bei den Überwinterern tendenziell ebenfalls eine Verminderung der Volumina über die Zeit festgestellt, jedoch ohne Erreichen einer statistischen Signifikanz.

Erste Ergebnisse der HERA-Kampagne 4 (Human Exporation Research Analog) scheinen die Abnahme des Gyrus dentatus-Volumens nach einer längeren Isolation zu bestätigen. Im Rahmen der 2017 durch die NASA organisierten Kampagne wurde eine 45-tägige Weltraummission in einer entsprechenden bodenbasierten Anlage simuliert [189]. Ziel der Simulationsstudie war es unter anderem, die strukturellen und funktionellen Veränderungen der hippocampalen Plastizität zu untersuchen. Vorläufige Ergebnisse zeigen, dass sich bei den vier Teilnehmern nach der 45-tägigen Isolation ebenfalls eine Reduktion des Gyrus dentatus-Volumens nachweisen ließ (Dr. Alexander C. Stahn, persönliche Kommunikation, 24. Januar 2020). Weitere abschließende Erkenntnisse zu Veränderungen des Hippocampus während Aufenthalt in der Antarktis, im Weltraum oder während Isolationsmodellen liegen zum aktuellen Zeitpunkt nicht vor.

Einen Ansatz zur Erklärung der signifikanten Abnahme der Gyrus dentatus-Volumina der Überwinterer bieten die gemessenen erhöhten Cortisolwerte. Die Erforschung stressinduzierter Veränderungen des Hippocampus hat in den letzten Jahren in der Neurowissenschaft erheblich an Interesse gewonnen. Durch die zahlreichen Mineralcorticoid- und Glucocorticoid-Rezeptoren ist innerhalb des Gehirns insbesondere der Hippocampus extrem anfällig gegenüber den neurotoxischen Effekten von Stress bzw. Glucocorticoiden [43, 53]. Verschiedene Studien belegen, dass chronischer Stress und erhöhte Glucocorticoidkonzentrationen bei Nagetieren das hippocampale Volumen reduzieren können [190]. Bei Ratten führte chronischer Immobilisationsstress, welcher durch eine starke Bewegungseinschränkung charakterisiert war, über einen Zeitraum von 21 Tagen zu einer dreiprozentigen Reduktion des Hippocampusvolumens [191]. Eine Pilotstudie mit MRT-Messungen der Hippocampusvolumina bei Spitzhörnchen (drei Tiere in jeder Gruppe) zeigte nach vierwöchiger Cortisolbehandlung oder Exposition gegenüber psychosozialem Stress in beiden Gruppen eine Reduktion der Hippocampusvolumina von etwa fünf bis zehn Prozent im Vergleich zum Ausgangsvolumen [192]. Sousa et al. konnten ebenfalls zeigen, dass die Gabe von Corticosteron bei Ratten zu einer Verminderung des hippocampalen Volumens führte [193].

Die genauen morphologischen Abläufe, die einer stressinduzierten hippocampalen Volumenreduktion zugrunde liegen, sind noch nicht gänzlich geklärt. In Tiermodellen konnten auf zellulärer Ebene verschiedene Veränderungen der Hippocampusstruktur nachgewiesen werden [194, 195]. Eindeutig belegt sind eine stressinduzierte Verminderung der Länge und der Verzweigung der Dendriten sowie auch eine Reduktion der Anzahl an Dendriten [196]. McEwen und Kollegen zeigten, dass sowohl chronischer Stress als auch Glucocorticoid-Injektionen zu einer Atrophie der apikalen Dendriten der CA3-Pyramidenneurone bei Ratten führte [197, 198]. Im Gyrus dentatus konnte ebenfalls eine Retraktion der Dendriten sowie ein Verlust von Moosfasern, hervorgerufen durch Stress bzw. Glucocorticoide, beobachtet werden [199].

Darüber hinaus wird angenommen, dass eine Beeinträchtigung der adulten Neurogenese im Gyrus dentatus eine entscheidende Rolle bei der stressinduzierten Volumenreduktion des Hippocampus spielt [200, 201]. Stress und Glucocorticoide gelten als stärkste Inhibitoren der unterschiedlichen

Phasen der adulten Neurogenese, zu denen die Proliferation der Vorläuferzellen, die morphologische und physiologische Reifung sowie schlussendlich die Integration der jungen Neurone ins hippocampale Netzwerk gehören. In Tiermodellen wurde nachgewiesen, dass erhöhte Glucocorticoidkonzentrationen zu einer Hemmung des Zellzyklus und einer Apoptose der Vorläuferzellen führen kann und somit das Überleben neugebildeter Zellen beeinflusst. Bei Nagetieren fanden Wissenschaftler im Rahmen der adulten Neurogenese eine Verminderung der Produktion neuer Körnerzellen im Gyrus dentatus nach Exposition gegenüber akutem und chronischem Stress [202, 203]. Eine Unterdrückung der adulten Neurogenese, verursacht durch chronischen Stress, führte bei Ratten zu einer Reduktion des Gyrus dentatus-Volumens [204]. Auch bei Primaten konnte eine Beeinträchtigung der adulten Neurogenese durch psychosozialen Stress im Resident-Intruder-Modell sowie in Form von sozialer Isolation nachgewiesen werden [205, 206]. Als weitere strukturelle Ursache einer Hippocampusreduktion wird eine Hemmung der synaptischen Plastizität sowie der Gliogenese angenommen [194]. Lange Zeit wurde auch ein Zellverlust für das verminderte Hippocampusvolumen vermutet [207, 208]. Neuere Untersuchungen an Nagetieren und anderen Tierarten konnten jedoch keine signifikanten Zellverluste im Hippocampus im Zusammenhang mit Stress nachweisen [196].

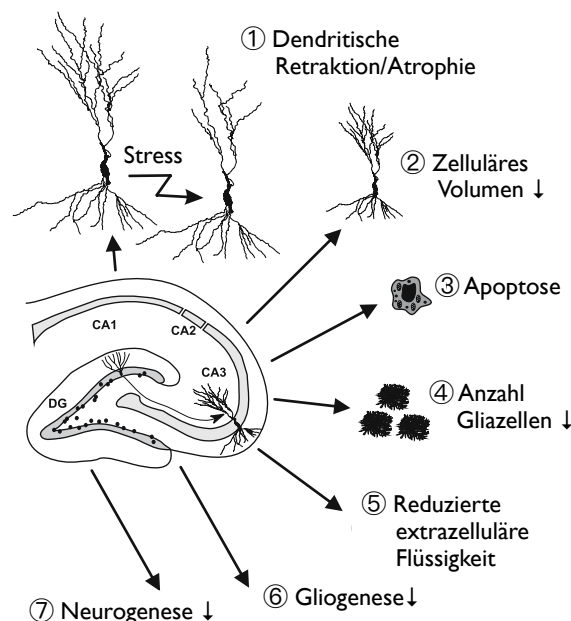


Abbildung 4.1: Zelluläre Ursachen einer stressinduzierten hippocampalen Volumenreduktion: (1) Dendritische Retraktion/Atrophie ist eines der besten untersuchten strukturellen Veränderungen in präklinischen Studien; (2) Zelluläre Schrumpfung wurde sowohl für Neuronen als auch für Gliazellen nachgewiesen; (3) Apoptose wurde in der Vergangenheit hauptsächlich für die Volumenreduktion vermutet. Neuere Studien zeigten jedoch keinen eindeutigen Neuronenverlust nach chronischem Stress; (4) eine verminderte Anzahl von Gliazellen konnte in einer Tierstudie nachgewiesen werden; (5) Klinische Untersuchungen lassen vermuten, dass Flüssigkeitsverschiebungen zwischen den Ventrikeln und Hirngewebe einen Anteil zur Volumenreduktion des Hippocampus beitragen; (6) Verminderte Gliogenese wurden in Tierstudien nach Stress und Glucocorticoidgabe beschrieben; (7) Eine Unterdrückung der Neurogenese im Gyrus dentatus wurde ebenfalls als Ursache einer hippocampalen Volumenreduktion beschrieben. Abbildung modifiziert nach [194].

Aufgrund methodischer Schwierigkeiten existieren die Befunde zu stressinduzierten hippocampalen Veränderungen hauptsächlich für Tiere. Neueste Untersuchungen mithilfe von Neuroimaging-Techniken lassen jedoch vermuten, dass auch beim Menschen anhaltender Stress zu morphologischen Veränderungen des Hippocampus führt [209]. In klinischen Studien konnte nachgewiesen werden, dass eine hippocampale Volumenreduktion eine häufig gefundene neuroanatomische Veränderung bei Menschen mit stressbedingten Stimmungsstörungen wie Depression und PTBS ist [210]. So zeigten in-vivo MRT-Untersuchungen, dass an Depression erkrankte Patienten ein im Vergleich zu gesunden Probanden reduziertes hippocampales Volumen aufwiesen. Zudem korrelierte das Ausmaß der hippocampalen Volumenreduktion dabei mit der Dauer der depressiven Erkrankung [211, 212]. Nach einer antidepressiven pharmakologischen Therapie oder einer Elektrokonvulsionstherapie konnte eine Normalisierung des Hippocampusvolumens beobachtet werden, welche mit einer Verbesserung der depressiven Symptome korrelierte [190].

Eine 2005 publizierte Meta-Analyse aus 13 Studien verglich das Hippocampusvolumen von an PTBS erkrankten Patienten mit dem Hippocampusvolumen von gesunden Probanden und kam zu dem Ergebnis, dass PTBS-Patienten im Durchschnitt einen 6,9 %igen kleineren linken und 6,6 %igen kleineren rechten Hippocampus aufwiesen [213]. Ebenso konnte in klinischen Studien bei Patienten mit Cushing-Syndrom (klinisches Bild eines dauerhaften Hypercortisolismus) ein verringertes Hippocampusvolumen beobachtet werden [214]. Auch die Langzeitbehandlung mit Glucocorticoiden ist mit einer Verminderung des hippocampalen Volumens assoziiert [215]. Zudem konnte erst kürzlich (2015) gezeigt werden, dass auch eine vorübergehende Gabe von Hydrocortison über drei Tage bei gesunden Erwachsenen zu einer signifikanten Abnahme des Hippocampusvolumens führte [216]. Eine Volumenreduktion nach Langzeitbehandlung mit Glucocorticoiden könnte durch oben beschriebene Prozesse, wie z. B. eine Retraktion des dendritischen Netzwerks, ein Verlust von Synapsen oder einer Unterdrückung der adulten Neurogenese, erklärt werden. Die rasche Volumenabnahme des Hippocampus nach kurzfristiger Cortisontherapie legt jedoch nahe, dass auch weitere Mechanismen involviert sein könnten [216]. Glucocorticoide werden aufgrund ihrer antiödematösen Wirkung gelegentlich zur Behandlung von Hirnödemen (vor allem bei Hirntumoren) eingesetzt und führen über eine Abnahme des Flüssigkeithaltes oder einer Flüssigkeitsverschiebung zu einer Verminderung des intrakraniellen Drucks. Eine Reduktion von Flüssigkeit im hippocampalen Gewebe könnte somit eine nicht-strukturelle Ursache einer Verminderung des Hippocampusvolumens sein [194].

Interessanterweise kam es bei den Überwinterern ausschließlich zu einer signifikanten Verminderung des Subfeldes Gyrus dentatus. Die weiteren Subfelder wiesen zwar auch eine tendenzielle Volumenreduktion auf, jedoch ohne Erreichen einer statistischen Signifikanz. Tierstudien haben ergeben, dass stressbedingte Schädigungen des Hippocampus hauptsächlich in den Subfeldern Gyrus dentatus und CA3 auftreten [217]. Die besondere Rolle des Gyrus dentatus innerhalb des Hippocampus wird zum einen über seine entscheidende Funktion bei der Steuerung des Informationsflusses offensichtlich. Während den Gyrus dentatus verschiedene sensorische Eingänge von

subcortikalen und kortikalen Strukturen über den entorhinalen Cortex erreichen, projiziert dieser ausschließlich in Richtung CA3-Subfeld. Zum anderen besitzt der Gyrus dentatus als alleiniges Subfeld des Hippocampus die Fähigkeit zur adulten Neurogenese. Es ist vor allem die Fähigkeit zur adulten Neurogenese, welche durch Stress nachweislich gehemmt wird, die eine mögliche Erklärung liefert, warum die Volumenreduktion insbesondere den Gyrus dentatus betrifft.

Eine Bestätigung der Annahme, dass die Volumenreduktion durch die erhöhten Cortisolwerte verursacht wurde, konnte jedoch in der vorliegenden Arbeit statistisch nicht geliefert werden. Die Veränderungen der Cortisolkonzentrationen von der Pre- zur Post-Messung korrelierten nicht mit den Volumenänderungen des Gyrus dentatus. Da die Cortisolwerte zum Zeitpunkt der Post-Messung bereits wieder Ausgangswerte erreicht haben, wurden zusätzlich die Veränderungen der Cortisolwerte zwischen Pre-Messung und Dezember-Messung (letzte Messung während des Aufenthaltes in der Antarktis) mit den Volumenveränderungen des Gyrus dentatus verglichen. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang.

Neben den erhöhten Cortisolwerten kommen auch die verminderten Serumkonzentrationen der Wachstumsfaktoren BDNF und VEGF als Mediator für die Verminderung des Gyrus dentatus-Volumens in Frage. Die Beteiligung von BDNF und VEGF an der adulten Neurogenese, dem neuronalen Überleben, dem dendritischen Wachstum und der synaptischen Plastizität des Hippocampus deuten daraufhin, dass BDNF und VEGF das hippocampale Volumen beeinflussen können [218]. Eine durch Erickson et al. durchgeführte umfangreiche Querschnittstudie zur Beurteilung des Zusammenhangs zwischen altersbedingter Abnahme des Gehirnvolumens und BDNF-Konzentrationen bestätigt diese Vermutung. In der Querschnittstudie konnte gezeigt werden, dass ältere Teilnehmer im Vergleich zu jüngeren Teilnehmern signifikant niedrigere BDNF-Konzentrationen sowie geringere Hippocampusvolumina aufwiesen. Darüber hinaus ergaben die Ergebnisse, dass niedrigere BDNF-Spiegel unabhängig vom Alter signifikant mit kleineren Hippocampusvolumina assoziiert waren [7]. Zudem konnte nachgewiesen werden, dass ein Polymorphismus des BDNF-Gens (Val66Met-Polymorphismus), welcher mit einer Beeinträchtigung der BDNF-Sekretion verbunden ist, bei gesunden Menschen mit einem reduzierten Hippocampusvolumen assoziiert ist [7, 219].

Ebenso konnte in der Wissenschaft ein Zusammenhang zwischen VEGF und dem hippocampalen Volumen bestätigt werden [8, 220]. Bei Nagetieren zeigte sich, dass chronischer Stress durch VEGF-abhängige Prozesse zu einer hippocampalen Volumenreduktion führen kann. Heine et al. konnten nachweisen, dass VEGF-Spiegel im Gyrus dentatus von Ratten nach chronischem Stress signifikant vermindert waren und dass die Veränderung des angiogenen Faktors mit einer verminderten Proliferation von Stammzellen assoziiert ist [8]. Hohman et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen Neurodegeneration und VEGF in der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) bei Erwachsenen. Sie zeigten, dass höhere VEGF-Level mit größeren Ausgangs-Hippocampusvolumina und weniger hippocampaler Atrophie über die Zeit einhergeht [220].

Allerdings bleibt zum aktuellen Zeitpunkt weitestgehend ungeklärt, ob BDNF und VEGF lediglich einen Biomarker für eine Hippocampusatrophie darstellen oder tatsächlich ursächlich mit der Hippocampusatrophie zusammenhängen. So sind beispielsweise sowohl Alzheimer als auch Depressionen mit einer Verringerung der BDNF-Expression im Hippocampus verbunden. Daraus lässt sich jedoch nicht eindeutig schlussfolgern, dass eine Verringerung des BDNF-Spiegels eine Atrophie des Hippocampus verursacht. Es besteht die Möglichkeit, dass andere Mediatoren eine Verminderung der BDNF-Konzentration und gleichzeitig eine Hippocampusatrophie verursachen. Somit besteht die Notwendigkeit, in zukünftigen Studien zu untersuchen, ob für die Wachstumsfaktoren BDNF und VEGF ein Kausalmechanismus in Bezug auf die hippocampale Atrophie existiert [221].

In der vorliegenden Arbeit konnte der vermutete Zusammenhang zwischen den Veränderungen der Wachstumsfaktoren und den Veränderungen des Gyrus dentatus-Volumens statistisch nicht bestätigt werden. Zwar fand sich für die Veränderungen von BDNF und des Gyrus dentatus-Volumen eine mittelstarke positive Korrelation, jedoch ohne Erreichen einer statistischen Signifikanz.

Zusammenfassend zeigte sich bei den Überwinterern nach Abschluss des Aufenthaltes in der Antarktis eine signifikante Volumenabnahme des Gyrus dentatus. Die Ursache der Volumenreduktion konnte in der vorliegenden Arbeit nicht abschließend geklärt werden. Möglich sind kombinierte neurophysiologische Effekte bedingt durch die anhaltende Stressreaktion und die Abnahme der Wachstumsfaktorenkonzentration. Dieser kombinierte Effekt könnte nach aktuellem Kenntnisstand zu einer Beeinträchtigung von neuroplastischen Prozessen, einschließlich erhöhter Apoptose, verminderter Zellproliferation, axonaler Degeneration, verringertem dendritischen Ausmaß, Schrumpfen von Zellen und verminderter Vaskularität führen, die in Kombination eine Reduktion des Gyrus dentatus-Volumens bewirken können [221]. Weitere wissenschaftliche Untersuchungen sind notwendig, um die hippocampalen Volumenveränderungen und deren neurophysiologischen Ursachen während Aufenthalten in extremen Umwelten zu untersuchen.

4.4 Kognitive Leistung

Die Aufrechterhaltung der kognitiven Leistungsfähigkeit während Missionen in extremen Umwelten wie der Antarktis oder auch im Weltraum ist von entscheidender Bedeutung. Eine Beeinträchtigung der kognitiven Funktionen, die mit Symptomen wie Gedächtnisverlust, Konzentrationsschwierigkeiten, erhöhten Reaktionszeiten, Wachsamkeitsstörungen und Desorientierung einhergehen können, kann zu schwerwiegenden Konsequenzen führen. Die kognitiven Testverfahren Guilford-, Manikin- und 3-Back-Test wurden in der vorliegenden Arbeit durchgeführt, um im Verlauf der Überwinterung mögliche Einschränkungen der kognitiven Fähigkeiten festzustellen.

Die initial vermutete Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit während des Aufenthaltes in der Antarktis (Hypothese 4) stützt sich zum einen auf Studien, die bereits eine Verminderung

der kognitiven Leistungsfähigkeit während Isolationsphasen feststellen konnten [222]. Zum anderen führten auch die in der Literatur mehrfach beschriebenen nachteiligen Auswirkungen von Stress auf kognitive Funktionen zur Aufstellung der Hypothese. Mehrere Studien zeigen eindrücklich, dass insbesondere die Hippocampus-abhängigen Funktionen durch verschiedene Arten von Stress beeinträchtigt werden [223]. Über einen längeren Zeitraum (länger als zwölf Wochen) aufrechterhaltener psychosozialer Stress führte zu Einschränkungen des Kurzzeit- sowie des Langzeitgedächtnisses. Chronisch psychosozialer Stress führte weiterhin zur signifikanten Unterdrückung der Frühphasen-Langzeitpotenzierung (E-LTP) im Hippocampus, die als ein zelluläres Korrelat des Kurzzeitgedächtnisses gilt [196]. Damit einhergehend kommt es auch bei sozialer Isolation zu einer Einschränkung von Lernvorgängen und Gedächtnisprozessen [206].

Des Weiteren stützt sich Hypothese 4 auf die vermutete Suppression der neurotrophen Wachstumsfaktoren BDNF und VEGF während der Überwinterung. Diese Wachstumsfaktoren sind an zahlreichen kognitiven Prozessen entscheidend beteiligt. Es konnte mehrfach gezeigt werden, dass ein Zusammenhang zwischen der Konzentration der Wachstumsfaktoren und der kognitiven Leistungsfähigkeit besteht. Zwei Studien mit unterschiedlichen Untersuchungsansätzen verdeutlichen den Zusammenhang in besonderem Maße [107]. Zur Verminderung der BDNF-Spiegel verabreichten Mu et al. Nagetieren neuronale BDNF-Antikörper. Um anschließend das räumliche Lernen und Gedächtnis zu beurteilen, verwendeten sie das Morris-Wasserlabyrinth (englisch: Morris water maze (MWM)) als Navigationstest. Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe zeigte sich bei den Nagetieren, denen BDNF entzogen wurde, eine Abnahme der kognitiven Leistung [224]. Umgekehrt verfolgten Cirulli et al. den Ansatz, Nagetieren neurale Injektionen von exogenem BDNF zu verabreichen, um die BDNF-Level künstlich zu erhöhen. Diese Nagetiere zeigten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe eine Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit [225]. Darüber hinaus zeigten klinische Studien, dass ein negativer Zusammenhang zwischen peripheren BDNF-Werten und dem Schweregrad des kognitiven Abbaus bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit besteht [107]. In diesem Kontext ist auch erwähnenswert, dass die in der Onkologie gelegentlich eingesetzte medikamentöse Therapie mit VEGF-Inhibitoren als Ursache für eine therapiebedingte Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit vermutet wird [112, 226].

Entgegen der Hypothese, dass ein Aufenthalt in der extremen Umgebung der Antarktis zu einer Beeinträchtigung der kognitiven Funktionen führen würde, kam es bei den Überwinterern insgesamt zu einer Verbesserung der Ergebnisse der kognitiven Testverfahren. Bei den Ergebnissen des Manikin- und 3-Back-Tests konnte eine signifikante Verbesserung über die Zeit festgestellt werden. Für den Manikin-Test zeigte sich schon zu Beginn der Isolation eine signifikante Zunahme der Testergebnisse. Auch für den 3-Back-Test konnte zu Beginn der Überwinterung eine Zunahme nachgewiesen werden, welche sich jedoch erst ab dem Monat April als signifikant erwies. Im weiteren Verlauf der Isolation verbesserten sich die Testergebnisse beider Testverfahren stetig und erreichten gegen Ende der Isolation ihr Maximum. Auch bei der Post-Messung waren die Testergebnisse im Vergleich zur Pre-Messung signifikant besser. Die im Vergleich zur Pre-Messung

verbesserten Testergebnisse des Guilford-Tests zum Zeitpunkt der Post-Messung erwiesen sich dagegen als nicht signifikant. Bei der Kontrollgruppe kam es bei allen drei Testverfahren zu keinen signifikanten Veränderungen des Testergebnisses.

Die Ergebnisse vorausgegangener Studien zu kognitiven Leistungen in der Antarktis sind kontrovers. Die Exposition gegenüber extremer Kälte und Isolation ist oft mit verminderter Aufmerksamkeitsfähigkeit, Wachsamkeit, Vernunft und Gedächtnis verbunden [146]. Reed et al. stellten bei zwölf teilnehmenden Überwinterern während eines Aufenthalts in der Antarktis nach vier Monaten einen signifikanten Rückgang der kognitiven Leistung fest. Dabei wurde zur Erfassung der kognitiven Leistung ein Testverfahren („match-to-sample task“) verwendet, welches der Beurteilung des Kurzzeitgedächtnisses dient [222]. Auch das während Überwinterungen häufig beobachtete „Winter-over Syndrom“ umfasst neben depressiver Symptome auch eine eingeschränkte Leistungsfähigkeit (Einschränkung des Gedächtnisses, der Konzentration und der Wachsamkeit) [157]. Allerdings entwickeln nicht alle Teilnehmer einer Überwinterung in der Antarktis das „Winter-over Syndrom“ und nicht alle Studien konnten eine kognitive Beeinträchtigung feststellen. So konnten Barkaszi et al. während eines Langzeitaufenthaltes von 13 Besatzungsmitgliedern der Concordia Station in der Antarktis keine Veränderung der Ergebnisse von Testverfahren zur Messung der Aufmerksamkeit nachweisen [227].

Erkenntnisse über Veränderungen der kognitiven Funktionen während Aufhalten im Weltraum sind ebenso uneinheitlich. Anekdotenhafte Berichte von Astronauten beschreiben ein Muster von verminderter Aufmerksamkeit, kognitiver Verlangsamung und Gedächtnisproblemen während Weltraummissionen [228]. Dagegen können wissenschaftliche Ergebnisse eine Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit im Weltraum nicht eindeutig unterstützen oder widerlegen, was größtenteils auf die geringe Stichprobengröße zurückzuführen ist [229].

Ein 2014 veröffentlichtes Review von Strangman et al. fasste die Erkenntnisse aus 32 Studien zu den Auswirkungen von Weltraummissionen auf die kognitive Leistungsfähigkeit zusammen. Vereinzelt konnten Studien kognitive Leistungseinbußen sowohl während Kurzzeit- als auch Langzeit-Weltraumflügen feststellen. Die erhöhte Variabilität innerhalb und insbesondere zwischen Individuen lässt eine Verallgemeinerung aus den Fallstudien jedoch nicht zu. Dies unterstreicht die Notwendigkeit, die Größe und den Umfang dieser interindividuellen Variabilität besser zu quantifizieren und die zugrunde liegenden Faktoren zu verstehen, um Vorhersagen über die kognitive Leistungsfähigkeit in extremen Umwelten sowie während Isolationsphasen treffen zu können [228].

Bei der Bewertung der uneinheitlichen Ergebnisse bezüglich kognitiver Defizite in der Antarktis und im Weltraum muss zudem beachtet werden, dass im Allgemeinen eine Vielzahl von Faktoren die Beurteilbarkeit von kognitiven Fähigkeiten beeinflusst. Dazu gehören die experimentellen Bedingungen in Bezug auf Testverfahren, Aufgabendauer, Trainingsniveau sowie die Art der

extremen Umgebung und die Expeditionsdauer. Darüber hinaus können auch andere Moderatorvariablen wie die Eingewöhnung an die Umgebung, die Stimmungslage und Motivationsfaktoren die kognitive Leistungsfähigkeit beeinflussen. Eine einheitliche Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit in extremen Umgebungen wird aufgrund der teilweise stark unterschiedlich gestalteten Studien zum jetzigen Zeitpunkt somit nicht gestützt [230].

Bezogen auf die Testergebnisse in der vorliegenden Arbeit kann zum einen vermutet werden, dass die verwendeten kognitiven Testverfahren nicht ausreichend sensitiv waren, um mögliche kognitive Beeinträchtigungen während der Überwinterung in der Antarktis zu detektieren. Zum anderen muss jedoch bei neurophysiologischen Testverfahren immer auch beachtet werden, dass es bei der wiederholten Durchführung zum Auftreten von Lerneffekten kommen kann. Durch Optimierung der Lösungsstrategien können ab der zweiten Testdurchführung Verbesserungen der Testergebnisse auftreten, ohne dass eine wirkliche Zunahme der kognitiven Leistungsfähigkeit aufgetreten ist [231]. Ein möglicher Einfluss eines Lerneffektes wurde ebenfalls in einer Überwinterungsstudie beschrieben, in der kein Hinweis auf eine Beeinträchtigung der kognitiven Testergebnisse beobachtet werden konnte. Auch hier war es – im Gegensatz zu einer vermuteten Beeinträchtigung – zu einem (nicht signifikanten) Trend hin zur Verbesserung der Ergebnisse von Testverfahren zur Beurteilung der visuellen Wahrnehmungsgeschwindigkeit, der Reaktionszeit und des Gedächtnisses im Verlauf einer achtmonatigen Überwinterungskampagne gekommen [232].

Zwar wurde bereits bei der Studienplanung der vorliegenden Arbeit berücksichtigt, dass zur Minimierung von Übungseffekten und zur Etablierung eines Baseline-Levels die Testverfahren im Januar insgesamt dreimal durchgeführt werden, jedoch scheinen dennoch weitere Lerneffekte aufgetreten zu sein. Eine Beurteilung der Auswirkung des Antarktisaufenthaltes auf die kognitiven Fähigkeiten ist somit nur eingeschränkt möglich. Zudem stützt der in der vorliegenden Studie beobachtete (nicht signifikante) Trend der Kontrollgruppe hin zu einer Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten die Vermutung, dass die Verbesserungen hauptsächlich auf Lerneffekte zurückzuführen sind.

Initial wurde weiterhin die Hypothese aufgestellt, dass zwischen den Veränderungen der kognitiven Testergebnisse und den Volumenänderungen der hippocampalen Subfelder ein Zusammenhang besteht. Interessanterweise konnte zwischen den Pre-Post-Veränderungen der Testergebnisse des Guilford-, Manikin- und 3-Back-Test und den Pre-Post-Veränderungen des Gyrus dentatus-Volumens eine positive Korrelation festgestellt werden. Je größer also die Abnahme des Gyrus dentatus-Volumens, desto geringer war die Zunahme der kognitiven Testergebnisse. Diese positive Korrelation war für den Guilford- sowie den Manikin-Test signifikant und für den 3-Back-Test annähernd signifikant. Der beschriebene Zusammenhang zwischen den Veränderungen des Gyrus dentatus-Volumens und der kognitiven Funktionen wird durch verschiedene aktuelle wissenschaftliche Arbeiten bestätigt.

Erickson et al. zeigten, dass die altersbedingte Volumenabnahme des Hippocampus bei Menschen mit einem Rückgang der räumlichen Gedächtnisleistung assoziiert ist. Zudem fand sich auch altersunabhängig ein Zusammenhang zwischen dem Hippocampusvolumen und der räumlichen Gedächtnisleistung [7]. Eine reduzierte kognitive Leistungsfähigkeit ist mit einem niedrigeren Hippocampusvolumen verbunden, selbst bei Personen ohne objektive kognitive Beeinträchtigung [233]. Dementsprechend stellten Grundman et al. fest, dass ein größeres Hippocampusvolumen mit einem besseren Ergebnis bei Testverfahren zur Beurteilung des Gedächtnisses und der allgemeinen kognitiven Leistungsfähigkeit verbunden ist [234]. Auch existieren Studien, die zeigen, dass Hippocampusschädigungen sowohl bei Nagetieren [235] und Primaten [236] als auch bei Menschen mit Einschränkungen des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses verbunden sind [237, 238, 239]. Die Ergebnisse von Guderian et al. zeigten, dass Patienten mit schweren Hippocampusschäden beim Lernen und beim Abrufen räumlicher Informationen beeinträchtigt sind. Die Reduzierung des Hippocampusvolumens wirkte sich zudem negativ auf die räumliche Navigationsfähigkeit aus [237].

Zusammenfassend zeigte sich bei den Überwinterern über den zeitlichen Verlauf eine signifikante Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit, erhoben durch die standardisierten Testverfahren Manikin- und 3-Back-Test. In Zusammenschau mit der nachgewiesenen anhaltenden Stressreaktion, der Verringerung der Wachstumsfaktorenkonzentration und der Abnahme des Gyrus dentatus-Volumens entspricht die Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit nicht den Erwartungen. Am ehesten sind die Verbesserungen der Testergebnisse jedoch auf Lerneffekte zurückzuführen. Zudem zeigte sich, dass die gefundenen Pre-Post-Veränderungen der kognitiven Testergebnisse (Guilford-, Manikin- und 3-Back-Test) mit den Veränderungen des Gyrus dentatus-Volumens korrelierten und somit für einen engen Zusammenhang zwischen Struktur und Funktion des Hippocampus sprechen.

4.5 Zusammenfassung

Langzeitaufenthalte in der Antarktis sind gekennzeichnet durch Isolation, Beengtsein und sensorischer Deprivation und gelten daher als geeignetes terrestrisches Analog für Weltraummissionen. Die Expeditionsteilnehmer sind während der Isolationsphase verschiedenen Herausforderungen ausgesetzt. Insbesondere die sozialen und psychischen Stressoren während Langzeitaufenthalten in der Antarktis werden als Gefährdung der physiologischen und psychischen Gesundheit angesehen. In diesem Zusammenhang zeigten bereits frühere Forschungsergebnisse, dass vor allem die Struktur und Funktion des Hippocampus durch stressinduzierte neuroplastische Veränderungen nachteilig beeinflusst werden kann.

In der vorliegenden Arbeit wurden im Rahmen der 33. Neumayer-Überwinterung in der Antarktis an neun Expeditionsteilnehmern vor und nach der 14-monatigen Überwinterung MRT-Aufnahmen des Gehirns durchgeführt, um die Volumina der Hippocampus Subfelder zu bestimmen. Zusätz-

lich erfolgten vor, während und nach der Überwinterung morgendliche Speichelentnahmen für die Bestimmung der Cortisolkonzentrationen sowie venöse Blutabnahmen zur Bestimmung der Serumkonzentrationen der Wachstumsfaktoren BDNF und VEGF. Ergänzend wurde ebenfalls vor, während und nach der Expedition die kognitive Leistungsfähigkeit unter Verwendung von standardisierten, computergestützten Testverfahren erfasst.

Die Analyse mittels linear gemischtem Modell ergab für die Überwinterer eine signifikante Zunahme der Cortisolkonzentration während der Überwinterung. Für die neurotrophen Wachstumsfaktoren BDNF und VEGF konnte eine signifikante Abnahme im Verlauf nachgewiesen werden. Das Gyrus dentatus-Volumen der Überwinterer zeigte in der Nachmessung eine signifikante Volumenreduktion, die mit einem signifikanten Wechselwirkungseffekt für die Faktoren Zeit und Gruppe einherging. Die Abnahme des Gyrus dentatus-Volumens korrelierte dabei mit der Leistung in den kognitiven Testverfahren.

Die Ergebnisse deuten daraufhin, dass die zahlreichen Stressoren während des Langzeitaufenthaltes in der Antarktis zu einer anhaltenden Stressreaktion geführt haben, welche mit einer erhöhten Cortisolausschüttung einhergeht. Zusammen mit der Abnahme der BDNF- und VEGF-Serumkonzentrationen bieten die erhöhten Cortisolspiegel einen möglichen Ansatz für die neurophysiologische Erklärung der am ehesten multifaktoriell bedingten Volumenabnahme des Gyrus dentatus. Die strukturellen Veränderungen des Hippocampus haben zudem auch eine Auswirkung auf die kognitive Leistungsfähigkeit.

Sicherlich ist die Fallzahl in der vorliegenden Arbeit zu gering, um allgemeingültige Aussagen zu dem komplexen Bedingungsgefüge von Aufhalten in extremen Umwelten und deren neurostrukturellen und -physiologischen Konsequenzen zu formulieren. Doch die Ergebnisse sind ein erster Ansatz und bekräftigen die Dringlichkeit und Notwendigkeit, weitere Studien durchzuführen. Letztendlich geht es darum, die nachteiligen Auswirkungen auf den menschlichen Körper, während Aufhalten in extremen Umwelten zu untersuchen und zu definieren. Somit können zukünftig gezielte Gegenmaßnahmen getroffen werden, um die Vorbereitung und Durchführung von Missionen in der Antarktis, aber auch im Weltraum, zu verbessern und sicherer zu gestalten.

4.6 Schlussfolgerung

Wie in der vorliegenden Arbeit aufgeführt, stellen Langzeitaufenthalte in der Antarktis die Besatzungsmitglieder vor verschiedene Herausforderungen. Insbesondere die psychische Belastung bedingt durch die sensorische Deprivation und die soziale Isolation scheint dabei von großer Bedeutung zu sein.

Es konnte gezeigt werden, dass es während eines Langzeitaufenthaltes in der Antarktis zu einem signifikanten Anstieg der Cortisolkonzentration und zu einer signifikanten Abnahme der Wachstumsfaktoren BDNF und VEGF im Verlauf der Überwinterung kam. Zudem konnte eine

signifikante Volumenabnahme des Gyrus dentatus nachgewiesen werden, welche mit der Leistung in bestimmten kognitiven Testverfahren zur Messung der Gedächtnisleistung und der räumlichen Orientierung korrelierte. Alle Effekte, die während des Antarktisaufenthaltes auf den Stressmarker Cortisol, auf die Wachstumsfaktoren BDNF und VEGF sowie auf die hippocampalen Subfelder und auf die kognitiven Funktionen beobachtet wurden, sollten als kombinierte Auswirkung der zahlreichen möglichen Mediatoren angenommen werden. Um die zukünftige Wissenschaft zu erleichtern und voranzutreiben, ist es jedoch entscheidend, die einzelnen Einflussfaktoren auch isoliert zu betrachten [144].

Da Raumfahrt- und Isolationsmissionen selten sind und nur eine geringe Anzahl von Teilnehmern untersucht werden kann, sind die derzeit verfügbaren Erkenntnisse zu den Auswirkungen von Langzeitaufenthalten in extremen Umwelten und ihren zugrunde liegenden Ursachen noch immer spärlich und ein wissenschaftlicher Konsens noch lange nicht erreicht [38, 146]. In Zukunft sind somit weitere Studien erforderlich, die durch ein sinnvoll gewähltes Studiendesign, größere Probandenzahlen und durch den Einsatz von Kontrollgruppen neue Erkenntnisse liefern. Die gewonnenen Erkenntnisse helfen dabei insbesondere auch mögliche Gegenmaßnahmen (englisch: countermeasures) zu treffen, um negativen Auswirkungen der isolierten, beengten und extremen Umwelt abzumildern, auszugleichen oder sogar zu verhindern. Sowohl vor und nach als auch während einer Antarktisexpedition können Gegenmaßnahmen getroffen werden, die der Aufrechterhaltung des physischen und psychischen Wohlbefindens der Teilnehmer dienen [240]. So spielt die Auswahl der Besatzungsmitglieder vor Beginn einer Antarktisexpedition bereits eine bedeutende Rolle. Die erfolgreiche Bewältigung einer langen Isolationsphase hängt unter anderem von bestimmten individuellen Merkmalen ab, die im Zusammenhang mit sozialer Kompetenz, Aufgabenausführung und emotionaler Stabilität stehen. Häufig genannte Persönlichkeitsmerkmale mit positiver Wirkung auf eine erfolgreiche Anpassung während längerer Isolationsphasen sind: ein hohes Motivationsniveau, ein geringer Bedarf an sozialer Unterstützung und interpersoneller Interaktion, ein niedriger Grad an Extraversion und Neurotizismus sowie die Fähigkeit mit reduzierten Umweltreizen umzugehen. Weitere erwähnenswerte Merkmale sind Toleranz gegenüber Langeweile, Offenheit für neue Erfahrungen sowie die Fähigkeit zur gemeinsamen Entscheidungsfindung und Problemlösung [146]. Kanas et al. beschreiben das ideale Besatzungsmitglied für eine langfristige Weltraummission als eine Person, die charakterisiert ist durch die Fähigkeit, selbständig an einer Aufgabe zu arbeiten, gleichzeitig teamfähig ist und sich gerne mit seinen Besatzungsmitgliedern während der Mahlzeiten und in der Freizeit unterhält [169].

Langfristig wäre es erstrebenswert mithilfe von Neuroimaging festzustellen, ob bestimmte Probanden die benötigten Voraussetzungen für eine längere Isolationsphase mit sich bringen und für eine Kampagne in einer extremen Umwelt geeignet sind. Hierfür ist jedoch noch eine intensive Untersuchung und Auswertung zahlreicher Bilddaten und deren funktioneller Zusammenhänge notwendig.

In Anbetracht des möglichen Auftretens psychischer Probleme und Störungen müssen Vorkehrungen getroffen werden, um insbesondere Langeweile, Heimweh, Platzangst, Asthenie und Angstzustände während der Isolationsphase zu vermeiden [2]. Dabei spielt vor allem die Stationsgestaltung eine entscheidende Rolle. Zu den wichtigsten Faktoren, welche die Bewohnbarkeit betreffen und einen Einfluss auf das Verhalten und die Leistungsfähigkeit der Besatzungsmitglieder während längerer Isolationsphasen haben, gehören unter anderem die Bereitstellung und Gestaltung privater Besatzungsräume und Besprechungsräume, das persönliche Raumvolumen, die Art der Inneneinrichtung und die Verfügbarkeit von Fenstern [38]. Dies ist insbesondere unter Berücksichtigung der Erkenntnisse aus Tierstudien von großer Bedeutung, da eine Bereicherung der Umgebung und des Lebensumfeldes (englisch: environmental enrichment) die Neuroplastizität und kognitive Leistungsfähigkeit steigern kann [241, 242, 243]. Besatzungsmitglieder sollten zudem darauf vorbereitet sein, psychische Probleme während längerer Missionen mit Methoden wie Entspannungsverfahren zu bewältigen [38]. Autogenes Training [244], Muskelentspannung nach Jacobson [245, 246] und Meditation [247] sind vielseitig eingesetzte Maßnahmen, um mentalen Stressoren entgegenzuwirken [248].

Auch körperliche Aktivität in Form von Ausdauertraining oder Krafttraining gehört zu einer vielversprechenden, kostengünstigen und überall durchführbaren Maßnahme, um den negativen Auswirkungen von längerer Isolationsphase entgegenzuwirken [232]. Während Weltraummissionen spielt körperliches Training vor allem zur Vermeidung oder zumindest Minimierung von Effekten der Mikrogravitation auf das muskuloskeletale und kardiovaskuläre System eine wichtige Rolle. Bei zunehmender Missionsdauer im Weltraum oder während längerer Antarktis-aufenthalten ist zusätzlich auch der positive Einfluss von Bewegung auf die Stimmung und das psychische Wohlbefinden von Bedeutung [232]. Zudem gilt körperliche Aktivität als vielversprechende Gegenmaßnahme zur Vorbeugung von strukturellen und funktionellen Beeinträchtigungen neuronaler Strukturen. Körperliche Aktivität wird zunehmend als Schutzfaktor gegen Atrophie der grauen Substanz, insbesondere innerhalb des Hippocampus, angesehen [249]. Die aktuelle Studienlage zeigt darüber hinaus eindeutig, dass Sport über das Potenzial verfügt, die kognitive Leistungsfähigkeit zu optimieren [112]. Sowohl für exekutive Funktionen [108, 250] sowie Gedächtnisleistungen und Lernprozesse [251, 252] sind positive Effekte, hervorgerufen durch körperliche Aktivität, beschrieben [112]. Während Antarktisexpeditionen und Simulationsstudien konnte mehrfach gezeigt werden, dass das Ausmaß der körperlichen Aktivität während der Isolationsphase abnimmt [10, 253]. Auch in früheren Überwinterungen auf der Neumayer-Station II und III konnte an männlichen Teilnehmern eine Abnahme der körperlichen Aktivität nachgewiesen werden, wohingegen die körperliche Aktivität der weiblichen Probanden unverändert blieb [40]. Dies bestärkt die Notwendigkeit, in zukünftigen Expeditionen Konzepte zur Integration von sinnvollen Trainingseinheiten auszuarbeiten.

Weitere Gegenmaßnahmen umfassen pharmakologische Therapieoptionen, wie z. B. die Supplementierung von Vitamin D oder die Ergänzung des Schilddrüsenhormons Thyroxin (T4)

[222, 254, 255, 256]. In Anbetracht der in der vorliegenden Arbeit nachgewiesenen erhöhten Cortisolwerte, der Verringerung der BDNF- und VEGF-Konzentrationen sowie der Volumenreduktion des Gyrus dentatus können weitere medikamentöse Therapieoptionen diskutiert werden. Um die Auswirkungen eines pathologischen Hypercortisolismus zu begrenzen, wäre eine Gabe von pharmakologischen Präparaten denkbar, die zu einer Blockade bzw. Abschwächung der Cortisolsynthese führt. Ketoconazol, welches im Rahmen der pathologischen Erhöhung der Cortisolproduktion aufgrund eines Hypophysenadenoms (Cushing-Syndrom) bei Inoperabilität eingesetzt wird, wäre theoretisch eine Option [257]. Jedoch sprechen mögliche Nebenwirkungen gegen den Einsatz von Ketoconazol. Neue Präparate wie z. B. CORT125134, ein sich noch in der Entwicklung befindender Glucocorticoid-Rezeptor-Antagonist, wären in naher Zukunft bei guter Verträglichkeit eine weitere Behandlungsmöglichkeit [258].

Auch bei depressiver Symptomatik könnten unter Umständen entsprechende Medikamente eingesetzt werden. Insbesondere im Hinblick auf die in dieser Arbeit gezeigten erniedrigten BDNF-Spiegel wäre der Einsatz von Antidepressiva eine interessante Option. Konventionelle Antidepressiva (z. B. Präparate aus der Gruppe der Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) haben in zahlreichen Studien gezeigt, dass die antidepressive Wirkung unter anderem durch eine Steigerung der BDNF-Konzentration im Hippocampus vermittelt wird und die erhöhten BDNF-Konzentrationen mit einer Verbesserung der depressiven Symptomatik einhergeht [259, 260].

Zur Vermeidung einer hippocampalen Atrophie wäre eine Therapie mit dem Antikonvulsivum Phenytoin erwägenswert. Brown et al. konnten nachweisen, dass eine Vorbehandlung mit Phenytoin bei Erwachsenen eine hippocampale Volumenreduktion nach Glucocorticoidgabe verhinderte [216]. Diese Erkenntnis steht im Einklang mit Tierstudien, in denen nachgewiesen wurde, dass der dendritische Abbau innerhalb des Hippocampus während einer Exposition gegenüber chronischem Stress durch Phenytoin blockiert werden kann [216, 261].

Es wird sich zeigen, ob der Einsatz solcher pharmakologischer Präparate während längerer Isolationsphasen sinnvoll erscheint. Zuvor sind weitere Studien zur Bestätigung der beobachteten Auswirkungen und deren Konsequenzen notwendig. Eine ärztliche Indikationsstellung sowie die Bewertung möglicher Nebenwirkungen sollte darüber hinaus stets beachtet werden.

Abschließend sollte trotz aller hier beschriebenen negativen Auswirkungen durch einen Langzeitaufenthalt in der Antarktis vollständigkeithalber auch auf mögliche positive Auswirkungen eingegangen werden. Ein Aufenthalt in der Antarktis stellt für viele Teilnehmer eine einmalige Herausforderung und ein aufregendes Abenteuer dar [10]. In Anlehnung an das Salutogenese-Modell nach Aaron Antonovsky kann eine Polarexpedition nach erfolgreicher Bewältigung eine positive Wirkung in Form von persönlichem Wachstum, gesteigertem Selbstbewusstsein, erhöhte Selbstständigkeit und Unabhängigkeit sowie Verbesserung der sozialen Kompetenz und der Selbsteffizienz hervorrufen und somit eine wertvolle Erfahrung darstellen [146, 227, 262, 263].

Literaturverzeichnis

- [1] Vessel, E. A. und Russo, S. "Effects of Reduced Sensory Stimulation and Assessment of Countermeasures for Sensory Stimulation Augmentation. A Report for NASA Behavioral Health and Performance Research: Sensory Stimulation Augmentation Tools for Long Duration Spaceflight (NASA/TM-2015)". In: NASA Center for AeroSpace Information (2015).
- [2] Gunga, H., Opatz, O., Steinach, M. und Stahn, A. Human physiology in extreme environments. Academic Press, 2014.
- [3] Palinkas, L. "Psychosocial issues in long-term space flight: overview". In: Gravitational and space biology bulletin : publication of the American Society for Gravitational and Space Biology 14 (Juli 2001), S. 25–33.
- [4] Wingenfeld, K. und Wolf, O. T. "Stress, memory, and the hippocampus." In: Frontiers of neurology and neuroscience 34 (2014), S. 109–120.
- [5] Travis, S. G., Coupland, N. J., Hegadoren, K., Silverstone, P. H., Huang, Y., Carter, R., Fujiwara, E., Seres, P. und Malykhin, N. V. "Effects of cortisol on hippocampal sub fields volumes and memory performance in healthy control subjects and patients with major depressive disorder". In: Journal of Affective Disorders 201 (2016), S. 34–41.
- [6] Nowacka, M. und Obuchowicz, E. "BDNF and VEGF in the pathogenesis of stress-induced affective diseases: An insight from experimental studies". In: Pharmacological Reports 65.3 (2013), S. 535–546.
- [7] Erickson, K. I., Prakash, R. S., Voss, M. W., Chaddock, L., Heo, S., McLaren, M., Pence, B. D., Martin, S. A., Vieira, V. J., Woods, J. A., McAuley, E. und Kramer, A. F. "Brain-derived neurotrophic factor is associated with age-related decline in hippocampal volume." In: The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience 30.15 (Apr. 2010), S. 5368–5375.
- [8] Heine, V. M., Zareno, J., Maslam, S., Joëls, M. und Lucassen, P. J. "Chronic stress in the adult dentate gyrus reduces cell proliferation near the vasculature and VEGF and Flk-1 protein expression". In: European Journal of Neuroscience 21.5 (März 2005), S. 1304–1314.
- [9] Lugg, D. J. "Behavioral health in Antarctica: implications for long-duration space missions." In: Aviation, Space, and Environmental Medicine 76.6 Suppl (Juni 2005), S. 74–77.
- [10] Pagel, J. I. und Choukèr, A. "Effects of isolation and confinement on humans-implications for manned space explorations". In: Journal of Applied Physiology 120.12 (2016), S. 1449–1457.
- [11] Jacobowski, A., Abeln, V., Vogt, T., Yi, B., Choukèr, A., Fomina, E., Strüder, H. K. und Schneider, S. "The impact of long-term confinement and exercise on central and peripheral stress markers". In: Physiology and Behavior 152.Pt A (Dez. 2015), S. 106–111.

- [12] Wang, Y., Jing, X., Lv, K., Wu, B., Bai, Y., Luo, Y., Chen, S. und Li, Y. “During the long way to Mars: effects of 520 days of confinement (Mars500) on the assessment of affective stimuli and stage alteration in mood and plasma hormone levels.” In: PLOS ONE 9.4 (2014), e87087.
- [13] NASA. HERA - Human Exploration Research Analog. URL: <https://www.nasa.gov/analogs/hera> (besucht am 16. 07. 2019).
- [14] Gríofa, M. O., Blue, R. S., Cohen, K. D. und O’Keeffe, D. T. “Sleep stability and cognitive function in an Arctic Martian analogue.” In: Aviation, Space, and Environmental Medicine 82.4 (Apr. 2011), S. 434–441.
- [15] Sandal, G. M. “Culture and tension during an international space station simulation: Results from SFINCSS’99”. In: Aviation, Space, and Environmental Medicine. Bd. 75. 7 SEC. 1. Juli 2004, S. 44–51.
- [16] Anderson, A. P., Fellows, A. M., Binsted, K. A., Hegel, M. T. und Buckey, J. C. “Autonomous, Computer-Based Behavioral Health Countermeasure Evaluation at HI-SEAS Mars Analog”. In: Aerospace Medicine and Human Performance 87.11 (Nov. 2016), S. 912–920.
- [17] Larina, I. M., Bystritzkaya, A. F. und Smirnova, T. M. “Psycho-physiological monitoring in real and simulated space flight conditions.” In: Journal of gravitational physiology : a journal of the International Society for Gravitational Physiology 4.2 (Juli 1997), S. 113–114.
- [18] Steinach, M. “Physiologische Langzeitveränderungen bei Überwinterern in der Antarktis unter besonderer Berücksichtigung von Aktivitätsparametern”. Diss. 2013.
- [19] Umweltbundesamt. Geographie der Antarktis. URL: <http://www.umweltbundesamt.de/themen/nachhaltigkeit-strategien-internationales/antarktis/die-antarktis/geographie-der-antarktis> (besucht am 16. 07. 2019).
- [20] Ecology Uni Jena. Hintergrundinformationen zur Antarktis. URL: https://www.ecology.uni-jena.de/Polar%7B%5C_%7D+und+Ornitho%7B%5C_%7D?kologie/Hintergrundinformationen.html (besucht am 16. 07. 2019).
- [21] Umweltbundesamt. Geologie der Antarktis. URL: <https://www.umweltbundesamt.de/themen/nachhaltigkeit-strategien-internationales/antarktis/die-antarktis/geologie-der-antarktis> (besucht am 16. 07. 2019).
- [22] Faure, G. und Mensing, T. M. “Antarctica: The Continent”. In: The Transantarctic Mountains. Dordrecht: Springer Netherlands, 2011, S. 41–64.
- [23] Packeiser - WWF Deutschland, T. Lebensraum Antarktis und der Südliche Ozean. URL: https://www.wwf.de/fileadmin/fm-wwf/Publikationen-PDF/HG%7B%5C_%7DAntarktis%7B%5C_%7DSuedpolarmeer.pdf (besucht am 17. 06. 2019).

- [24] Landsat Image Mosaic of Antarctica team. Karte der Antarktis und der umliegenden Gewässer. URL: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Antarctica%7B%5C_%7Dde.svg (besucht am 16. 07. 2019).
- [25] Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg. Erdachsenneigung. URL: <http://www.spektrum.de/lexikon/geowissenschaften/erdachsenneigung/4200> (besucht am 16. 07. 2019).
- [26] Umweltbundesamt. Klima der Antarktis. URL: <https://www.umweltbundesamt.de/themen/nachhaltigkeit-strategien-internationales/antarktis/die-antarktis/das-klima-der-antarktis> (besucht am 16. 07. 2019).
- [27] Polatravel. Antarktisguide. URL: <http://www.polartravel.de/downloads/antarktisguide.pdf> (besucht am 08. 10. 2019).
- [28] Umweltbundesamt. Forschung und Logistik im ewigen Eis. URL: <https://www.umweltbundesamt.de/themen/nachhaltigkeit-strategien-internationales/antarktis/menschen-in-der-antarktis/forschung-logistik-im-ewigen-eis%7B%5C#%7Dtextpart-1> (besucht am 16. 07. 2019).
- [29] Schadwinkel, A. und Schlösser - Planet Wissen, T. Forschungsstationen. 2016. URL: <https://www.planet-wissen.de/natur/polarregionen/suedpolarkreis/pwieforschungsstationen100.html> (besucht am 16. 07. 2019).
- [30] Alfred-Wegener-Institut. Neumayer-Station III. 2019. URL: <https://www.awi.de/expedition/stationen/neumayer-station-iii.html> (besucht am 18. 07. 2019).
- [31] Alfred-Wegener-Institut. Arbeiten und Leben in der Antarktis. 2018. URL: <https://www.awi.de/expedition/stationen/neumayer-station-iii/arbeiten-und-leben-in-der-antarktis.html> (besucht am 18. 07. 2019).
- [32] José, L., Hartmut, G., Dirk, N. und Dieter, P. Warnsignal Klima: Die Polarregionen. Gebiete höchster Empfindlichkeit mit weltweiter Wirkung. Hamburg: Universität Hamburg, Institut für Hydrobiologie, 2014, S. 376.
- [33] Enss, D. Neubau und Betrieb der Winterstation Neumayer III und Ruckführung der bestehenden Neumayer-Station II. Techn. Ber. 2005.
- [34] ZARGES. Das Zentrum der deutschen Antarktisforschung - Neumayer-Station III. URL: <https://www.zarges.com/de/das-zentrum-der-deutschen-antarktisforschung-neumayer-station-iii/> (besucht am 18. 07. 2019).
- [35] Alfred-Wegener-Institut. Der Bau der Neumayer-Station III. 2018. URL: <http://www.awi.de/expedition/stationen/neumayer-station-iii/artikel/bau-der-neumayer-station-iii.html> (besucht am 18. 07. 2019).
- [36] AnyMotion GmbH. Antarktis Forschungsstation Neumayer III. URL: <https://anymotion.com/referenzen/maschinen-anlagenbau/neumayer-iii> (besucht am 15. 07. 2019).

- [37] Tiedemann, J. “Physiologische Veränderungen des menschlichen Organismus während einer fünfzehnmonatigen Überwinterung in der Antarktis”. Diss. 2012.
- [38] Kanas, N. und Manzey, D. *Space Psychology and Psychiatry*. Springer, 2008.
- [39] Crucian, B., Simpson, R. J., Mehta, S., Stowe, R., Chouker, A., Hwang, S. A., Actor, J. K., Salam, A. P., Pierson, D. und Sams, C. “Terrestrial stress analogs for spaceflight associated immune system dysregulation”. In: *Brain, Behavior, and Immunity* 39 (2014), S. 23–32.
- [40] Steinach, M., Kohlberg, E., Maggioni, M. A., Mendt, S., Opatz, O., Stahn, A. und Gunga, H. C. “Sleep quality changes during overwintering at the German antarctic stations neumayer II and III: The gender factor”. In: *PLOS ONE* 11.2 (2016), S. 1–18.
- [41] Suedfeld, P. “Groups in Isolation and Confinement: Environments and Experiences”. In: *From Antarctica to Outer Space*. New York, NY: Springer New York, 1991, S. 135–146.
- [42] Kim, J. J. und Diamond, D. M. “The stressed hippocampus, synaptic plasticity and lost memories”. In: *Nature Reviews Neuroscience* 3.6 (Juni 2002), S. 453–462.
- [43] Lucassen, P. J., Pruessner, J., Sousa, N., Almeida, O. F. X., Van Dam, A. M., Rajkowska, G., Swaab, D. F. und Czéh, B. “Neuropathology of stress”. In: *Acta Neuropathologica* 127.1 (Jan. 2014), S. 109–135.
- [44] Tsigos, C., Kyrou, I., Kassi, E. und Chrousos, G. P. *Stress, Endocrine Physiology and Pathophysiology*. MDText.com, Inc., März 2000.
- [45] Everly, G. S. “The Anatomy and Physiology of the Human Stress Response”. In: *A Clinical Guide to the Treatment of the Human Stress Response*. Boston, MA: Springer US, 1989, S. 15–47.
- [46] Siegenthaler, W. und Amann-Vesti, B. R. *Klinische Pathophysiologie*. Thieme, 2006.
- [47] Otte, C., Gold, S. M., Penninx, B. W., Pariante, C. M., Etkin, A., Fava, M., Mohr, D. C. und Schatzberg, A. F. “Major depressive disorder”. In: *Nature Reviews Disease Primers* 2 (Sep. 2016), S. 16065.
- [48] Suri, D. und Vaidya, V. A. “Glucocorticoid regulation of brain-derived neurotrophic factor: relevance to hippocampal structural and functional plasticity”. In: *Neuroscience* 239 (2013), S. 196–213.
- [49] Goosens, K. A. und Sapolsky, R. M. *Stress and Glucocorticoid Contributions to Normal and Pathological Aging*. CRC Press/Taylor & Francis, 2007.
- [50] Behrends, J. C., Bischofsberger, J., Deutzmann, R., Ehmke, H. und Frings, S. *Duale Reihe Physiologie*. Thieme, 2016.
- [51] Streeck-Fischer, A. *Körper, Seele, Trauma : Biologie, Klinik und Praxis*. Vandenhoeck und Ruprecht, 2001.

- [52] Jacobson, L. und Sapolsky, R. “The Role of the Hippocampus in Feedback Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Axis”. In: *Endocrine Reviews* 12.2 (Mai 1991), S. 118–134.
- [53] Nichols, N. R., Zieba, M. und Bye, N. “Do glucocorticoids contribute to brain aging?” In: *Brain research. Brain research reviews* 37.1-3 (Nov. 2001), S. 273–286.
- [54] Bremner, J. D. “Does stress damage the brain?” In: *Biological Psychiatry* 45.7 (Apr. 1999), S. 797–805.
- [55] Aumüller, G., Aust, G., Conrad, A., Engele, J. und Kirsch, J. *Duale Reihe Anatomie*. Thieme, 2010.
- [56] Andersen, P., Morris, R., Amaral, D., Bliss, T. und O’Keefe, J. *The Hippocampus Book*. Oxford University Press, 2006.
- [57] Duvernoy, H., Cattin, F. und Risold, P.-Y. *The Human Hippocampus*. Springer, 2013, S. 237.
- [58] Kühn, S. und Gallinat, J. “Segregating cognitive functions within hippocampal formation: A quantitative meta-analysis on spatial navigation and episodic memory”. In: *Human Brain Mapping* 35.4 (2014), S. 1129–1142.
- [59] Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U., Voll, M. und Wesker, K. *Prometheus - Lernatlas der Anatomie: Kopf, Hals und Neuroanatomie*. Thieme, 2018.
- [60] Bininda, B. E. “Multimodale Bildgebung bei limbischer Enzephalitis – Korrelation der abgestuften Grade der Diagnosegewissheit mit der SPM2-automatisierten Auswertung der Fluor-18-Fluorodeoxyglukose- Positronen-Emissions-Tomographie”. Diss. 2011.
- [61] Trepel, M. *Neuroanatomie - Struktur und Funktion*. 7. Aufl. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, 2017.
- [62] Welsch, U. *Sobotta Lehrbuch Histologie*. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, 2014.
- [63] Insausti, R. und Amaral, D. G. “Hippocampal Formation”. In: *The Human Nervous System*. Elsevier, 2012, S. 896–942.
- [64] Bird, C. M. und Burgess, N. “The hippocampus and memory: insights from spatial processing”. In: *Nature Reviews Neuroscience* 9.3 (März 2008), S. 182–194.
- [65] Neves, G., Cooke, S. F. und Bliss, T. V. P. “Synaptic plasticity, memory and the hippocampus: a neural network approach to causality”. In: *Nature Reviews Neuroscience* 9.1 (Jan. 2008), S. 65–75.
- [66] Deng, W., Aimone, J. B. und Gage, F. H. “New neurons and new memories: how does adult hippocampal neurogenesis affect learning and memory?” In: *Nature Reviews Neuroscience* 11.5 (Mai 2010), S. 339–350.

- [67] Burgess, N., Maguire, E. A. und O’Keefe, J. “The human hippocampus and spatial and episodic memory.” In: *Neuron* 35.4 (Aug. 2002), S. 625–641.
- [68] Strange, B. A., Witter, M. P., Lein, E. S. und Moser, E. I. “Functional organization of the hippocampal longitudinal axis”. In: *Nature Publishing Group* 15.10 (2014), S. 655–669.
- [69] O’Keefe, J., Burgess, N., Donnett, J. G., Jeffery, K. J. und Maguire, E. A. “Place cells, navigational accuracy, and the human hippocampus”. eng. In: *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences* 353.1373 (Aug. 1998), S. 1333–1340.
- [70] Squire, L. R. und Zola, S. M. “Episodic memory, semantic memory, and amnesia.” In: *Hippocampus* 8.3 (1998), S. 205–211.
- [71] Kensinger, E. A. und Giovanello, K. S. *The Status of Semantic and Episodic Memory in Amnesia*. Techn. Ber. 2007.
- [72] Spiers, H. J., Maguire, E. A. und Burgess, N. “Hippocampal Amnesia”. In: *Neurocase* 7.5 (Jan. 2001), S. 357–382.
- [73] Parkin, A. J. “Human memory: The hippocampus is the key”. In: *Current Biology* 6.12 (Dez. 1996), S. 1583–1585.
- [74] Squire, L. “Mechanisms of memory”. In: *Science* 232.4758 (Juni 1986), S. 1612–1619.
- [75] Nadel, L., Campbell, J. und Ryan, L. “Autobiographical memory retrieval and hippocampal activation as a function of repetition and the passage of time.” In: *Neural plasticity* (2007).
- [76] Ryan, L., Cox, C., Hayes, S. M. und Nadel, L. “Hippocampal activation during episodic and semantic memory retrieval: comparing category production and category cued recall.” In: *Neuropsychologia* 46.8 (2008), S. 2109–2121.
- [77] Wagner, A. D. und Preston, A. R. “The Medial Temporal Lobe and Memory”. In: *Neurobiology of Learning and Memory*. Hrsg. von R. Kesner und J. Martinez. Academic Press, 2007.
- [78] Karnath, H.-O. und Thier, P. *Kognitive Neurowissenschaften*. Springer Berlin, 2012.
- [79] Thier, P. Warum sich Bewegung und Geist nur zusammen denken lassen. 2014. URL: <http://www.faz.net/frankfurter-allgemeine-zeitung/warum-sich-bewegung-und-geist-nur-zusammen-denken-lassen-13310072.html> (besucht am 16. 07. 2019).
- [80] Moser, E. I., Kropff, E. und Moser, M.-B. “Place Cells, Grid Cells, and the Brain’s Spatial Representation System”. In: *Annual Review of Neuroscience* 31.1 (Juli 2008), S. 69–89.
- [81] Schenk, F. B. *Mental Maps*. 2013. URL: <http://ieg-ego.eu/de/threads/theorien-und-metoden/mental-maps/frithjof-benjamin-schenk-mental-maps-die-kognitive-kartierung-des-kontinents-als-forschungsgegenstand-der-europaeischen-geschichte%7B%5C#%7Dcitation> (besucht am 16. 07. 2019).

- [82] Shrager, Y., Bayley, P. J., Bontempi, B., Hopkins, R. O. und Squire, L. R. "Spatial memory and the human hippocampus." In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104.8 (Feb. 2007), S. 2961–2966.
- [83] Spiers, H. J., Burgess, N., Hartley, T., Vargha-Khadem, F. und O'Keefe, J. "Bilateral hippocampal pathology impairs topographical and episodic memory but not visual pattern matching". In: *Hippocampus* 11.6 (2001), S. 715–725.
- [84] Niediek, J. und Bain, J. "Human single-unit recordings reveal a link between place-cells and episodic memory." In: *Frontiers in systems neuroscience* 8 (2014), S. 158.
- [85] Ekstrom, A. D., Kahana, M. J., Caplan, J. B., Fields, T. A., Isham, E. A., Newman, E. L. und Fried, I. "Cellular networks underlying human spatial navigation". In: *Nature* 425.6954 (Sep. 2003), S. 184–188.
- [86] Eichenbaum, H. und Cohen, N. J. "Can We Reconcile the Declarative Memory and Spatial Navigation Views on Hippocampal Function?" In: *Neuron* 83.4 (Aug. 2014), S. 764–770.
- [87] Rüegg, J. C. *Gehirn, Psyche und Körper: Neurobiologie von Psychosomatik und Psychotherapie*. Schattauer, 2007.
- [88] Demarin, V., Morovic, S. und Bene, R. "Neuroplasticity". In: *Periodicum Biologorum* 116.2 (2014), S. 209–211.
- [89] Villringer, A. und Pleger, B. *Plasticity of the human brain: We never use the same brain twice*. Techn. Ber. Max Planck Institute for Human Brain und Cognitive Sciences, 2010.
- [90] Eysel, P. D. U. *Neuronale Plastizität und Selbstreparatur im erwachsenen Gehirn*. Bochum, 2014. URL: https://www.ruhr-uni-bochum.de/sfb874/archive/brain%7B%5C_%7Dcafe/2014%7B%5C_%7Dde.html (besucht am 16.07.2019).
- [91] Stuchlik, A. "Dynamic learning and memory, synaptic plasticity and neurogenesis: an update." In: *Frontiers in behavioral neuroscience* 8 (2014), S. 106.
- [92] Birbaumer, N. und Schmidt, R. F. *Biologische Psychologie*. Springer. Springer Berlin Heidelberg, 2010.
- [93] Shors, T. J. und Matzel, L. D. "Long-term potentiation: What's learning got to do with it?" In: *Behavioral and Brain Sciences* 20.4 (1997), S. 597–655.
- [94] Bliss, T. V. und Lomo, T. "Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path." In: *The Journal of physiology* 232.2 (Juli 1973), S. 331–356.
- [95] Rioult-Pedotti, M. S., Friedman, D. und Donoghue, J. P. "Learning-induced LTP in neocortex." In: *Science (New York, N.Y.)* 290.5491 (2000), S. 533–536.
- [96] Barria, A., Muller, D., Derkach, V., Griffith, L. C. und Soderling, T. R. "Regulatory phosphorylation of AMPA-type glutamate receptors by CaM-KII during long-term potentiation." In: *Science (New York, N.Y.)* 276.5321 (Juni 1997), S. 2042–2045.

- [97] Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., Hall, W. C., LaMantia, A.-S., Mooney, R. D. und Platt, M. L. *Neuroscience*. 6th. Oxford University Press, 2018, S. 960.
- [98] Leuner, B. und Gould, E. “Structural plasticity and hippocampal function.” In: *Annual review of Psychology* 61 (2010), S. 111–140.
- [99] Eriksson, P. S., Perfilieva, E., Björk-Eriksson, T., Alborn, A.-M., Nordborg, C., Peterson, D. A. und Gage, F. H. “Neurogenesis in the adult human hippocampus”. In: *Nature Medicine* 4.11 (1998), S. 1313–1317.
- [100] Ernst, A. und Frisé, J. “Adult neurogenesis in humans- common and unique traits in mammals.” In: *PLOS Biology* 13.1 (2015), e1002045.
- [101] Bischofberger, J. und Schmidt-Hieber, C. “Adulte Neurogenese im Hippokampus”. In: *Neuroforum* (2006).
- [102] Gould, E., Beylin, A., Tanapat, P., Reeves, A. und Shors, T. J. “Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation.” In: *Nature Neuroscience* 2.3 (März 1999), S. 260–265.
- [103] Maass, A., Düzel, S., Brigadski, T., Goerke, M., Becke, A., Sobieray, U., Neumann, K., Lövdén, M., Lindenberger, U., Bäckman, L., Braun-Dullaeus, R., Ahrens, D., Heinze, H. J., Müller, N. G., Lessmann, V., Sendtner, M. und Düzel, E. “Relationships of peripheral IGF-1, VEGF and BDNF levels to exercise-related changes in memory, hippocampal perfusion and volumes in older adults”. In: *NeuroImage* 131 (2016), S. 142–154.
- [104] Kuczewski, N., Porcher, C., Lessmann, V., Medina, I. und Gaiarsa, J.-L. “Activity-Dependent Dendritic Release of BDNF and Biological Consequences”. In: *Molecular Neurobiology* 39.1 (2009), S. 37–49.
- [105] Serra-Millàs, M. “Are the changes in the peripheral brain-derived neurotrophic factor levels due to platelet activation?” In: *World journal of psychiatry* 6.1 (März 2016), S. 84–101.
- [106] Smith, M. A., Makino, S., Kvetnansky, R. und Post, R. M. “Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus.” In: *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 15.3 Pt 1 (März 1995), S. 1768–1777.
- [107] Piepmeier, A. T. und Etnier, J. L. “Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a potential mechanism of the effects of acute exercise on cognitive performance”. In: *Journal of Sport and Health Science* 4.1 (2015), S. 14–23.
- [108] Ferris, L. T., Williams, J. S. und Shen, C.-L. “The Effect of Acute Exercise on Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels and Cognitive Function”. In: *Med. Sci. Sports Exerc* 39.4 (2007), S. 728–734.

- [109] Autry, A. E. und Monteggia, L. M. “Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders.” In: *Pharmacological reviews* 64.2 (2012), S. 238–258.
- [110] Zhang, L., Li, X.-X. und Hu, X.-Z. “Post-traumatic stress disorder risk and brain-derived neurotrophic factor Val66Met.” In: *World journal of psychiatry* 6.1 (März 2016), S. 1–6.
- [111] Vaidya, V. A., Marek, G. J., Aghajanian, G. K. und Duman, R. S. “5-HT_{2A} Receptor-Mediated Regulation of Brain-Derived Neurotrophic Factor mRNA in the Hippocampus and the Neocortex”. In: *Journal of Neuroscience* 17.8 (1997).
- [112] Zimmer, P., Oberste, M. und Bloch, W. “Einfluss von Sport auf das zentrale Nervensystem – Molekulare und zelluläre Wirkmechanismen”. In: *Deutsche Zeitschrift Für Sportmedizin* (2015).
- [113] Hofer, M., Pagliusi, S. R., Hohn, A., Leibrock, J. und Barde, Y. A. “Regional distribution of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the adult mouse brain.” In: *The EMBO journal* 9.8 (1990), S. 2459–2464.
- [114] Pan, W., Banks, W. A., Fasold, M. B., Bluth, J. und Kastin, A. J. “Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood–brain barrier”. In: *Neuropharmacology* 37.12 (Dez. 1998), S. 1553–1561.
- [115] Klein, A. B., Williamson, R., Santini, M. A., Clemmensen, C., Ettrup, A., Rios, M., Knudsen, G. M. und Aznar, S. “Blood BDNF concentrations reflect brain-tissue BDNF levels across species”. In: *International Journal of Neuropsychopharmacology* 14.3 (2011).
- [116] Fournier, N. M. und Duman, R. S. “Role of vascular endothelial growth factor in adult hippocampal neurogenesis: implications for the pathophysiology and treatment of depression.” In: *Behavioural Brain Research* 227.2 (Feb. 2012), S. 440–9.
- [117] Kalka, C., Takahashi, T., Masuda, H., Asahara, T. und Isner, J. M. “Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (VEGF): Therapeutische Angiogenese und Vaskulogenese in der Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen”. In: *Medizinische Klinik* 94.4 (Apr. 1999), S. 193–201.
- [118] Park, S. A., Jeong, M. S., Ha, K.-T. und Jang, S. B. “Structure and function of vascular endothelial growth factor and its receptor system.” In: *BMB reports* 51.2 (Feb. 2018), S. 73–78.
- [119] Breier, G. *Molekulare Steuerung der Angiogenese*. Institut für Pathologie Dresden, Technische Universität. Techn. Ber. 2006.
- [120] Namiki, A., Brogi, E., Kearney, M., Kim, E. A., Wu, T., Couffinhal, T., Varticovski, L. und Isner, J. M. “Hypoxia induces vascular endothelial growth factor in cultured human endothelial cells.” In: *The Journal of biological chemistry* 270.52 (Dez. 1995).
- [121] Palmer, T. D., Willhoite, A. R. und Gage, F. H. “Vascular niche for adult hippocampal neurogenesis.” In: *The Journal of comparative neurology* 425.4 (Okt. 2000), S. 479–494.

- [122] Fournier, N. M. und Duman, R. S. “Role of vascular endothelial growth factor in adult hippocampal neurogenesis: implications for the pathophysiology and treatment of depression.” In: *Behavioural Brain Research* 227.2 (Feb. 2012), S. 440–449.
- [123] Stahn, A. C., Gunga, H.-C., Kohlberg, E., Gallinat, J., Dinges, D. F. und Kühn, S. “Brain Changes in Response to Long Antarctic Expeditions”. In: *New England Journal of Medicine* 381.23 (Dez. 2019), S. 2273–2275.
- [124] R&D Systems. Human Free BDNF Quantikine ELISA Kite. URL: https://www.rndsystems.com/products/human-free-bdnf-quantikine-elisa-kit%7B%5C_%7Ddbd00 (besucht am 15. 07. 2019).
- [125] IBL International. VEGF Elisa. URL: https://www.ibl-international.com/de%7B%5C_%7Dde/vegf-elisa (besucht am 15. 07. 2019).
- [126] Yushkevich, P. A., Wang, H., Pluta, J., Das, S. R., Craige, C., Avants, B. B., Weiner, M. W. und Mueller, S. “Nearly automatic segmentation of hippocampal subfields in in vivo focal T2-weighted MRI.” In: *NeuroImage* 53.4 (Dez. 2010), S. 1208–1224.
- [127] Mueller, S. G. und Weiner, M. W. “Selective effect of age, Apo e4, and Alzheimer’s disease on hippocampal subfields”. eng. In: *Hippocampus* 19.6 (Juni 2009), S. 558–564. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19405132%20https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2802542/>.
- [128] Kühn, S., Musso, F., Mobascher, A., Warbrick, T., Winterer, G. und Gallinat, J. “Hippocampal subfields predict positive symptoms in schizophrenia: first evidence from brain morphometry.” In: *Translational psychiatry* 2.6 (Juni 2012), S. 127.
- [129] Van Leemput, K., Bakkour, A., Benner, T., Wiggins, G., Wald, L. L., Augustinack, J., Dickerson, B. C., Golland, P. und Fischl, B. “Automated segmentation of hippocampal subfields from ultra-high resolution in vivo MRI”. In: *Hippocampus* 19.6 (Juni 2009), S. 549–557.
- [130] Iglesias, J. E., Augustinack, J. C., Nguyen, K., Player, C. M., Player, A., Wright, M., Roy, N., Frosch, M. P., McKee, A. C., Wald, L. L., Fischl, B. und Van Leemput, K. “A computational atlas of the hippocampal formation using ex vivo, ultra-high resolution MRI: Application to adaptive segmentation of in vivo MRI”. In: *NeuroImage* 115 (Juli 2015), S. 117–137.
- [131] Ho, N. F., Iglesias, J. E., Sum, M. Y., Kuswanto, C. N., Sitoh, Y. Y., De Souza, J., Hong, Z., Fischl, B., Roffman, J. L., Zhou, J., Sim, K. und Holt, D. J. “Progression from selective to general involvement of hippocampal subfields in schizophrenia.” In: *Molecular psychiatry* 22.1 (2017), S. 142–152.
- [132] Guilford, J. P. und Zimmerman, W. S. “The Guilford-Zimmerman Aptitude Survey.” In: *Journal of Applied Psychology* 32.1 (1948), S. 24–34.

- [133] Kyritsis, M. und Gulliver, S. R. “Gilford Zimmerman orientation survey: A validation”. In: IEEE, Dez. 2009, S. 1–4.
- [134] Center for the Study of Human Operator Performance. Automated Neuropsychological Assessment Metrics (ANAM4™): User Manual. Norman, Oklahoma, 2007.
- [135] R. Thorne, D. “Throughput: A simple performance index with desirable characteristics”. In: Behavior Research Methods 38.4 (2006), S. 569–573. URL: <https://doi.org/10.3758/BF03193886>.
- [136] Stahn, A. Experiment Manual - Station Neumayer III. Berlin, 2012.
- [137] Cohen, J. Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences. 2nd Editio. New York: Routledge, 1988.
- [138] Bates, D., Mächler, M., Bolker, B. M. und Walker, S. C. “Fitting linear mixed-effects models using lme4”. In: Journal of Statistical Software 67.1 (2015). arXiv: 1406.5823.
- [139] Satterthwaite, F. E. “An Approximate Distribution of Estimates of Variance Components”. In: Biometrics Bulletin 2.6 (Juli 1946), S. 110–114. URL: <http://www.jstor.org/stable/3002019>.
- [140] Kuznetsova, A., Brockhoff, P. B. und Christensen, R. H. B. “lmerTest Package: Tests in Linear Mixed Effects Models”. In: Journal of Statistical Software; Vol 1, Issue 13 (2017) (2017). URL: <https://www.jstatsoft.org/v082/i13>.
- [141] Fukuda, S. und Morimoto, K. “Lifestyle, stress and cortisol response: Review I - Mental stress.” In: Environmental health and preventive medicine (Apr. 2001), S. 9–14.
- [142] Yadav, A. P., Mishra, K. P., Ganju, L. und Singh, S. B. “Wintering in Antarctica: Impact on Immune Response of Indian Expeditioners”. In: Neuroimmunomodulation 19.6 (2012), S. 327–333.
- [143] Palinkas, L. “Antarctica as a Model for the Human Exploration of Mars”. In: (1987).
- [144] Nickerson, C. A., Pellis, N. R. und Ott, C. M. Effect of spaceflight and spaceflight analogue culture on human and microbial cells: novel insights into disease mechanisms. New York: Springer, 2016.
- [145] Choukèr, A. Stress challenges and immunity in space : from mechanisms to monitoring and preventive strategies. Springer, 2012, S. 469.
- [146] Zimmer, M., Cabral, J. C. C. R., Borges, F. C., Côco, K. G. und Hameister, B. d. R. “Psychological changes arising from an Antarctic stay: systematic overview”. In: Estudos de Psicologia (Campinas) 30.3 (2013), S. 415–423.
- [147] Strollo, F., Vassilieva, G., Ruscica, M., Masini, M., Santucci, D., Borgia, L., Magni, P., Celotti, F. und Nikiporuc, I. “Changes in stress hormones and metabolism during a 105-day simulated Mars mission”. In: Aviation, Space, and Environmental Medicine 85.8 (Aug. 2014), S. 793–797.

- [148] Farrace, S., Cenni, P., Tuozzi, G., Casagrande, M., Barbarito, B. und Peri, A. “Endocrine and psychophysiological aspects of human adaptation to the extreme.” In: *Physiology & behavior* 66.4 (Juni 1999), S. 613–620.
- [149] Farrace, S., Ferrara, M., De Angelis, C., Trezza, R., Cenni, P., Peri, A., Casagrande, M. und De Gennaro, L. “Reduced sympathetic outflow and adrenal secretory activity during a 40-day stay in the Antarctic.” In: *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology* 49.1 (Juli 2003), S. 17–27.
- [150] Kennaway, D. J. und Van Dorp, C. F. “Free-running rhythms of melatonin, cortisol, electrolytes, and sleep in humans in Antarctica”. In: *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 260.6 (1991), S. 1137–1144.
- [151] Maillet, A., Gunga, H. C., Gauquelin, G., Fortrat, J. O., Hope, A., Røcker, L., Kirsch, K. und Gharib, C. “Effects of 28-day isolation (ESA-ISEMSI’90) on blood pressure and blood volume regulating hormones.” In: *Aviation, Space, and Environmental Medicine* 64.4 (Apr. 1993), S. 287–294.
- [152] Sachdeva, U., Naidu, M., Chhajjar, B., Karmarkar, M. G. und Sundaresan, G. *Hormonal Profile of Human Subjects Exposed to Antarctic Summer*. Techn. Ber. 1995, S. 251–259.
- [153] Kaur, I., Simons, E. R., Castro, V. A., Ott, C. M. und Pierson, D. L. “Changes in monocyte functions of astronauts”. In: *Brain, Behavior, and Immunity* 19.6 (Nov. 2005), S. 547–554.
- [154] Stowe, R. P., Sams, C. F. und Pierson, D. L. “Effects of mission duration on neuroimmune responses in astronauts.” In: *Aviation, Space, and Environmental Medicine* 74.12 (Dez. 2003), S. 1281–1284.
- [155] Stowe, R. P., Sams, C. F. und Pierson, D. L. “Adrenocortical and immune responses following short- and long-duration spaceflight.” In: *Aviation, Space, and Environmental Medicine* 82.6 (Juni 2011), S. 627–634.
- [156] Strewe, C., Muckenthaler, F., Feuerecker, M., Yi, B., Rykova, M., Kaufmann, I., Nichiporuk, I., Vassilieva, G., Hörl, M., Matzel, S., Schelling, G., Thiel, M., Morukov, B. und Choukèr, A. “Functional changes in neutrophils and psychoneuroendocrine responses during 105 days of confinement”. In: *Journal of Applied Physiology* 118.9 (2015), S. 1122–1127.
- [157] Palinkas, L. A. und Suedfeld, P. “Psychological effects of polar expeditions”. In: *The Lancet* 371.9607 (Jan. 2008), S. 153–163.
- [158] Hirotsu, C., Tufik, S. und Andersen, M. L. “Interactions between sleep, stress, and metabolism: From physiological to pathological conditions.” In: *Sleep science (Sao Paulo, Brazil)* (Nov. 2015), S. 143–152.
- [159] Rodenbeck, A. und Hajak, G. “Neuroendocrine dysregulation in primary insomnia.” In: *Revue neurologique* (Nov. 2001), S. 57–61.

- [160] Bush, B. und Hudson, T. “The Role of Cortisol in Sleep”. In: *Natural Medicine Journal* 2.6 (2016).
- [161] Arborelius, L., Owens, M. J., Plotsky, P. M. und Nemeroff, C. B. “The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders.” In: *The Journal of endocrinology* 160.1 (Jan. 1999), S. 1–12.
- [162] Gold, P. W., Goodwin, F. K. und Chrousos, G. P. “Clinical and Biochemical Manifestations of Depression”. In: *New England Journal of Medicine* 319.7 (Aug. 1988), S. 413–420.
- [163] Sachar, E. J., Hellman, L., Roffwarg, H. P., Halpern, F. S., Fukushima, D. K. und Gallagher, T. F. “Disrupted 24-hour Patterns of Cortisol Secretion in Psychotic Depression”. In: *Archives of General Psychiatry* 28.1 (Jan. 1973), S. 19.
- [164] Baumeister, D., Lightman, S. L. und Pariante, C. M. “The Interface of Stress and the HPA Axis in Behavioural Phenotypes of Mental Illness”. In: *Current topics in behavioral neurosciences*. Bd. 18. 2014, S. 13–24.
- [165] Pariante, C. M. “The glucocorticoid receptor: part of the solution or part of the problem?” In: *Journal of Psychopharmacology* 20.4 (Juli 2006), S. 79–84.
- [166] Manzey, D. “Human missions to Mars: new psychological challenges and research issues.” In: *Acta Astronautica* 55.3-9 (2004), S. 781–790.
- [167] Palinkas, L. A. und Houseal, M. “Stages of change in mood and behavior during a winter in Antarctica.” In: *Environment and behavior* 32.1 (Jan. 2000), S. 128–141.
- [168] Bechtel, R. B. und Berning, A. “The Third-Quarter Phenomenon: Do People Experience Discomfort After Stress Has Passed?” In: *From Antarctica to Outer Space*. New York, NY: Springer New York, 1991, S. 261–265.
- [169] Kanas, N. “Psychosocial issues during an expedition to Mars”. In: *Acta Astronautica* 103 (2014), S. 73–80.
- [170] Zhu, X. “A Critical Period of Adaptation: The Third-Quarter Phenomenon in Extreme Environments”. In: *World Applied Sciences Journal* 35.10 (2017), S. 2089–2092.
- [171] Pizarro, J. M., Lumley, L. A., Medina, W., Robison, C. L., Chang, W. E., Alagappan, A., Bah, M. J., Dawood, M. Y., Shah, J. D., Mark, B., Kendall, N., Smith, M. A., Saviolakis, G. A. und Meyerhoff, J. L. “Acute social defeat reduces neurotrophin expression in brain cortical and subcortical areas in mice”. In: *Brain Research* 1025.1-2 (Okt. 2004), S. 10–20.
- [172] Karege, F., Perret, G., Bondolfi, G., Schwald, M., Bertschy, G. und Aubry, J. M. “Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients”. In: *Psychiatry Research* 109.2 (März 2002), S. 143–148.
- [173] Lee, B.-H. und Kim, Y.-K. “The roles of BDNF in the pathophysiology of major depression and in antidepressant treatment.” In: *Psychiatry investigation* 7.4 (Dez. 2010), S. 231–235.

- [174] Yu, H. und Chen, Z.-y. “The role of BDNF in depression on the basis of its location in the neural circuitry.” In: *Acta pharmacologica Sinica* 32.1 (Jan. 2011), S. 3–11.
- [175] Dwivedi, Y. “Brain-derived neurotrophic factor: role in depression and suicide.” In: *Neuropsychiatric disease and treatment* 5 (2009), S. 433–449.
- [176] Schaaf, M. J., Jong, J. de, Kloet, E. R. de und Vreugdenhil, E. “Downregulation of BDNF mRNA and protein in the rat hippocampus by corticosterone.” In: *Brain Research* 813.1 (Nov. 1998), S. 112–120.
- [177] Dwivedi, Y., Rizavi, H. S. und Pandey, G. N. “Antidepressants reverse corticosterone-mediated decrease in brain-derived neurotrophic factor expression: differential regulation of specific exons by antidepressants and corticosterone.” In: *Neuroscience* 139.3 (2006), S. 1017–1029.
- [178] Chao, H. M., Sakai, R. R., Ma, L. Y. und McEwen, B. S. “Adrenal Steroid Regulation of Neurotrophic Factor Expression in the Rat Hippocampus”. In: *Endocrinology* 139.7 (Juli 1998), S. 3112–3118.
- [179] Gass, P. und Hellweg, R. “Peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a biomarker for affective disorders?” In: *The International Journal of Neuropsychopharmacology* 13.01 (Feb. 2010), S. 1.
- [180] Pan, W., Banks, W. A., Fasold, M. B., Bluth, J. und Kastin, A. J. “Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier.” In: *Neuropharmacology* 37.12 (Dez. 1998), S. 1553–1561.
- [181] Suzuki, G., Tokuno, S., Nibuya, M., Ishida, T., Yamamoto, T., Mukai, Y., Mitani, K., Tsumatori, G., Scott, D. und Shimizu, K. “Decreased Plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor and Vascular Endothelial Growth Factor Concentrations during Military Training”. In: *PLOS ONE* 9.2 (2014). Hrsg. von S. D. Ginsberg, e89455.
- [182] Bergström, A., Jayatissa, M., Mørk, A. und Wiborg, O. “Stress sensitivity and resilience in the chronic mild stress rat model of depression; an in situ hybridization study”. In: *Brain Research* 1196 (Feb. 2008), S. 41–52.
- [183] Heine, V. M., Zareno, J., Maslam, S., Joëls, M. und Lucassen, P. J. “Chronic stress in the adult dentate gyrus reduces cell proliferation near the vasculature and VEGF and Flk-1 protein expression”. In: *European Journal of Neuroscience* 21.5 (März 2005), S. 1304–1314.
- [184] Howell, K. R., Kutiyawalla, A. und Pillai, A. “Long-term continuous corticosterone treatment decreases VEGF receptor-2 expression in frontal cortex.” In: *PLOS ONE* 6.5 (2011), e20198.

- [185] Gunga, H.-C., Kirsch, K., Roecker, L. und Jelkmann, W. “Haemopoietic, thrombopoietic, and vascular endothelial growth factor in space”. In: *The Lancet* 353.9151 (Feb. 1999), S. 470.
- [186] Davis, T. A., Wiesmann, W., Kidwell, W., Cannon, T., Kerns, L., Serke, C., Delaplaine, T., Pranger, A. und Lee, K. P. “Effect of spaceflight on human stem cell hematopoiesis: suppression of erythropoiesis and myelopoiesis.” In: *Journal of leukocyte biology* 60.1 (Juli 1996), S. 69–76.
- [187] Kunz, H., Quiariarte, H., Simpson, R. J., Ploutz-Snyder, R., McMonigal, K., Sams, C. und Crucian, B. “Alterations in hematologic indices during long-duration spaceflight.” In: *BMC hematology* 17 (2017), S. 12.
- [188] Xu, Y., Xiao, Y.-Y., Simon, M., Aye, T. T., Khiani, K., Liu, Y., Huang, Y. und Burton, J. “Plasma Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Levels Correlate with Thrombocytopenia of Various Etiology”. In: *Blood* 124.21 (2014).
- [189] NASA. Human Exploration Research Analog (HERA). URL: <https://www.nasa.gov/analogs/hera/research>.
- [190] Schoenfeld, T. J., McCausland, H. C., Morris, H. D., Padmanaban, V. und Cameron, H. A. “Stress and Loss of Adult Neurogenesis Differentially Reduce Hippocampal Volume”. In: *Biological Psychiatry* 82.12 (2017), S. 914–923.
- [191] Lee, T., Jarome, T., Li, S.-J., Kim, J. J. und Helmstetter, F. J. “Chronic stress selectively reduces hippocampal volume in rats: a longitudinal magnetic resonance imaging study.” In: *Neuroreport* 20.17 (Nov. 2009), S. 1554–1558.
- [192] Ohl, F., Michaelis, T., Vollmann-Honsdorf, G. K., Kirschbaum, C. und Fuchs, E. “Effect of chronic psychosocial stress and long-term cortisol treatment on hippocampus-mediated memory and hippocampal volume: a pilot-study in tree shrews.” In: *Psychoneuroendocrinology* 25.4 (Mai 2000), S. 357–363.
- [193] Sousa, N., Madeira, M. D. und Paula-Barbosa, M. M. “Effects of corticosterone treatment and rehabilitation on the hippocampal formation of neonatal and adult rats. An unbiased stereological study.” In: *Brain Research* 794.2 (Juni 1998), S. 199–210.
- [194] Czéh, B. und Lucassen, P. J. “What causes the hippocampal volume decrease in depression?” In: *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 257.5 (Aug. 2007), S. 250–260.
- [195] Mcewen, B. S. und Gianaros, P. J. “Central role of the brain in stress and adaptation: Links to socioeconomic status, health, and disease”. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 1186 (2010), S. 190–222.

- [196] Soetanto, A., Wilson, R. S., Talbot, K., Un, A., Schneider, J. A., Sobiesk, M., Kelly, J., Leurgans, S., Bennett, D. A. und Arnold, S. E. “Association of anxiety and depression with microtubule-associated protein 2- and synaptopodin-immunolabeled dendrite and spine densities in hippocampal CA3 of older humans.” In: *Archives of General Psychiatry* 67.5 (Mai 2010), S. 448–457.
- [197] Woolley, C. S., Gould, E. und McEwen, B. S. “Exposure to excess glucocorticoids alters dendritic morphology of adult hippocampal pyramidal neurons.” In: *Brain Research* 531.1-2 (Okt. 1990), S. 225–231.
- [198] McEwen, B. S. “Stress and hippocampal plasticity”. In: *Annual Review of Neuroscience* 22.1 (März 1999), S. 105–122.
- [199] Sousa, N., Lukoyanov, N. V., Madeira, M. D., Almeida, O. F. und Paula-Barbosa, M. M. “Reorganization of the morphology of hippocampal neurites and synapses after stress-induced damage correlates with behavioral improvement.” In: *Neuroscience* 97.2 (2000), S. 253–266.
- [200] Dranovsky, A. und Hen, R. “Hippocampal Neurogenesis: Regulation by Stress and Antidepressants”. In: *Biological Psychiatry* 59.12 (Juni 2006), S. 1136–1143.
- [201] Duman, R. S. “Depression: a case of neuronal life and death?” In: *Biological Psychiatry* 56.3 (Aug. 2004), S. 140–145.
- [202] Krugers, H. J., Lucassen, P. J., Karst, H. und Joëls, M. “Chronic stress effects on hippocampal structure and synaptic function: relevance for depression and normalization by anti-glucocorticoid treatment.” In: *Frontiers in synaptic neuroscience* 2 (2010), S. 24.
- [203] Schoenfeld, T. J. und Gould, E. “Stress, stress hormones, and adult neurogenesis.” In: *Experimental neurology* 233.1 (Jan. 2012), S. 12–21.
- [204] Pham, K., Nacher, J., Hof, P. R. und McEwen, B. S. “Repeated restraint stress suppresses neurogenesis and induces biphasic PSA-NCAM expression in the adult rat dentate gyrus.” In: *The European journal of neuroscience* 17.4 (Feb. 2003), S. 879–886.
- [205] Gould, E., Tanapat, P., McEwen, B. S., Flügge, G. und Fuchs, E. “Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress.” In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 95.6 (März 1998), S. 3168–3171.
- [206] Cinini, S. M., Barnabe, G. F., Galvão-Coelho, N., Medeiros, M. A. de, Perez-Mendes, P., Sousa, M. B. C., Covolan, L. und Mello, L. E. “Social isolation disrupts hippocampal neurogenesis in young non-human primates.” In: *Frontiers in neuroscience* 8 (2014), S. 45.
- [207] McEwen, B. S. und Sapolsky, R. M. “Stress and cognitive function”. In: *Current Opinion in Neurobiology* 5.2 (Apr. 1995), S. 205–216.

- [208] Sapolsky, R. M. “Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders.” In: *Archives of General Psychiatry* 57.10 (Okt. 2000), S. 925–935.
- [209] Kim, E. J., Pellman, B. und Kim, J. J. “Stress effects on the hippocampus: A critical review”. In: *Learning and Memory* 22.9 (2015), S. 411–416.
- [210] Tse, Y. C., Montoya, I., Wong, A. S., Mathieu, A., Lissemore, J., Lagace, D. C. und Wong, T. P. “A longitudinal study of stress-induced hippocampal volume changes in mice that are susceptible or resilient to chronic social defeat.” In: *Hippocampus* 24.9 (Sep. 2014), S. 1120–1128.
- [211] Sheline, Y. I., Gado, M. H. und Kraemer, H. C. “Untreated Depression and Hippocampal Volume Loss”. In: *American Journal of Psychiatry* 160.8 (Aug. 2003), S. 1516–1518.
- [212] Wennström, M., Hellsten, J., Ekstrand, J., Lindgren, H. und Tingström, A. “Corticosterone-Induced Inhibition of Gliogenesis in Rat Hippocampus is Counteracted by Electroconvulsive Seizures”. In: *Biological Psychiatry* 59.2 (Jan. 2006), S. 178–186.
- [213] Smith, M. E. “Bilateral hippocampal volume reduction in adults with post-traumatic stress disorder: A meta-analysis of structural MRI studies”. In: *Hippocampus* 15.6 (2005), S. 798–807.
- [214] Starkman, M. N., Giordani, B., Gebarski, S. S., Berent, S., Schork, M. und Scheingart, D. E. “Decrease in cortisol reverses human hippocampal atrophy following treatment of Cushing’s disease”. In: *Biological Psychiatry* 46.12 (Dez. 1999), S. 1595–1602.
- [215] Brown, E., J. Woolston, D., Frol, A., Bobadilla, L., Khan, D. A., Hanczyc, M., Rush, A., Fleckenstein, J., Babcock, E. und Cullum, C. “Hippocampal volume, spectroscopy, cognition, and mood in patients receiving corticosteroid therapy”. In: *Biological Psychiatry* 55.5 (März 2004), S. 538–545.
- [216] Brown, E. S., Jeon-Slaughter, H., Lu, H., Jamadar, R., Issac, S., Shad, M., Denniston, D., Tamminga, C., Nakamura, A. und Thomas, B. P. “Hippocampal Volume in Healthy Controls Given 3-Day Stress Doses of Hydrocortisone”. In: *Neuropsychopharmacology* 40.5 (Apr. 2015), S. 1216–1221.
- [217] Wang, Z., Neylan, T. C., Mueller, S. G., Lenoci, M., Truran, D., Marmar, C. R., Weiner, M. W. und Schuff, N. “Magnetic resonance imaging of hippocampal subfields in posttraumatic stress disorder.” In: *Archives of General Psychiatry* 67.3 (März 2010), S. 296–303.
- [218] von Bohlen und Halbach, O. “Involvement of BDNF in age-dependent alterations in the hippocampus.” In: *Frontiers in aging neuroscience* 2 (2010).
- [219] Bueller, J. A., Aftab, M., Sen, S., Gomez-Hassan, D., Burmeister, M. und Zubieta, J.-K. “BDNF Val66Met Allele Is Associated with Reduced Hippocampal Volume in Healthy Subjects”. In: *Biological Psychiatry* 59.9 (Mai 2006), S. 812–815.

- [220] Hohman, T. J., Bell, S. P., Jefferson, A. L. und Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, f. t. A. N. "The role of vascular endothelial growth factor in neurodegeneration and cognitive decline: exploring interactions with biomarkers of Alzheimer disease." In: *JAMA neurology* 72.5 (Mai 2015), S. 520–529.
- [221] Erickson, K. I., Miller, D. L. und Roecklein, K. A. "The aging hippocampus: interactions between exercise, depression, and BDNF". In: *The Neuroscientist* 18.1 (Feb. 2012), S. 82–97.
- [222] Reed, H. L., Reedy, K. R., Palinkas, L. A., Van Do, N., Finney, N. S., Case, H. S., LeMar, H. J., Wright, J. und Thomas, J. "Impairment in Cognitive and Exercise Performance during Prolonged Antarctic Residence: Effect of Thyroxine Supplementation in the Polar Triiodothyronine Syndrome". In: *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 86.1 (Jan. 2001), S. 110–116.
- [223] Alkadhi, K. und Karim. "Brain Physiology and Pathophysiology in Mental Stress". In: *ISRN Physiology 2013* (2013), S. 1–23.
- [224] Mu, J. S., Li, W. P., Yao, Z. B. und Zhou, X. F. "Deprivation of endogenous brain-derived neurotrophic factor results in impairment of spatial learning and memory in adult rats." In: *Brain Research* 835.2 (Juli 1999), S. 259–265.
- [225] Cirulli, F., Berry, A., Chiarotti, F. und Alleva, E. "Intrahippocampal administration of BDNF in adult rats affects short-term behavioral plasticity in the Morris water maze and performance in the elevated plus-maze". In: *Hippocampus* 14.7 (2004), S. 802–807.
- [226] Ng, T., Cheung, Y. T., Ng, Q. S., Ho, H. K. und Chan, A. "Vascular endothelial growth factor inhibitors and cognitive impairment: evidence and controversies". In: *Expert Opinion on Drug Safety* 13.1 (Jan. 2014), S. 83–92.
- [227] Barkaszi, I., Takács, E., Czigler, I. und Balázs, L. "Extreme Environment Effects on Cognitive Functions: A Longitudinal Study in High Altitude in Antarctica". In: *Frontiers in Human Neuroscience* 10.June (2016), S. 1–12.
- [228] Strangman, G. E., Sipes, W. und Beven, G. "Human Cognitive Performance in Spaceflight and Analogue Environments". In: *Aviation, Space, and Environmental Medicine* 85.10 (Okt. 2014), S. 1033–1048.
- [229] Strangman, G. und Bevan, G. Review of Human Cognitive Performance in Spaceflight. *Techn. Ber.* Jan. 2012.
- [230] Paulus, M. P., Potterat, E. G., Taylor, M. K., Van Orden, K. F., Bauman, J., Momen, N., Padilla, G. A. und Swain, J. L. "A Neuroscience Approach to Optimizing Brain Resources for Human Performance in Extreme Environments". In: *Neurosci Biobehav Rev* 33.7 (2009), S. 1080–1088.

- [231] Papkalla, N. “Postoperative kognitive Dysfunktion bei nicht kardiologischen Patienten - ein Vergleich zweier Testmethoden”. Diss. Charité – Universitätsmedizin Berlin, 2011.
- [232] Abeln, V., MacDonald-Nethercott, E., Piacentini, M. F., Meeusen, R., Kleinert, J., Strueder, H. K. und Schneider, S. “Exercise in isolation—a countermeasure for electrocortical, mental and cognitive impairments.” In: PLOS ONE 10.5 (2015), e0126356.
- [233] Norden, A. G. W. van, Fick, W. F., Laat, K. F. de, Uden, I. W. M. van, Oudheusden, L. J. B. van, Tendolkar, I., Zwiers, M. P. und Leeuw, F. E. de. “Subjective cognitive failures and hippocampal volume in elderly with white matter lesions.” In: Neurology 71.15 (Okt. 2008), S. 1152–1159.
- [234] Grundman, M., Sencakova, D., Jack, C. R., Petersen, R. C., Kim, H. T., Schultz, A., Weiner, M. F., DeCarli, C., DeKosky, S. T., Dyck, C. van, Thomas, R. G., Thal, L. J. und Study, t. A. D. C. “Brain MRI hippocampal volume and prediction of clinical status in a mild cognitive impairment trial”. In: Journal of Molecular Neuroscience 19.1-2 (Aug. 2002), S. 23–27.
- [235] Morris, R. G. M., Garrud, P., Rawlins, J. N. P. und O’Keefe, J. “Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions”. In: Nature 297.5868 (Juni 1982), S. 681–683.
- [236] Hampton, R. R., Hampstead, B. M. und Murray, E. A. “Selective hippocampal damage in rhesus monkeys impairs spatial memory in an open-field test”. In: Hippocampus 14.7 (Jan. 2004), S. 808–818.
- [237] Guderian, S., Dzieciol, A. M., Gadian, D. G., Jentschke, S., Doeller, C. F., Burgess, N., Mishkin, M. und Vargha-Khadem, F. “Hippocampal Volume Reduction in Humans Predicts Impaired Allocentric Spatial Memory in Virtual-Reality Navigation”. In: Journal of Neuroscience 35.42 (2015), S. 14123–14131.
- [238] Hartley, T., Bird, C. M., Chan, D., Cipolotti, L., Husain, M., Vargha-Khadem, F. und Burgess, N. “The hippocampus is required for short-term topographical memory in humans.” In: Hippocampus 17.1 (2007), S. 34–48.
- [239] Kumaran, D., Hassabis, D., Spiers, H. J., Vann, S. D., Vargha-Khadem, F. und Maguire, E. A. “Impaired spatial and non-spatial configural learning in patients with hippocampal pathology.” In: Neuropsychologia 45.12 (Sep. 2007), S. 2699–2711.
- [240] Ridgway, K., Bachman, O. B. und Otto, C. Countermeasures to Mitigate the Negative Impact of Sensory Deprivation and Social Isolation in Long-Duration Space Flight. Techn. Ber. 2012.
- [241] Birch, A. M., McGarry, N. B. und Kelly, Á. M. “Short-term environmental enrichment, in the absence of exercise, improves memory, and increases NGF concentration, early neuronal survival, and synaptogenesis in the dentate gyrus in a time-dependent manner”. In: Hippocampus 23.6 (Juni 2013), S. 437–450.

- [242] Kühn, S., Düzel, S., Eibich, P., Krekel, C., Wüstemann, H., Kolbe, J., Martensson, J., Goebel, J., Gallinat, J., Wagner, G. G. und Lindenberger, U. “In search of features that constitute an “enriched environment” in humans: Associations between geographical properties and brain structure”. In: *Scientific Reports* 7.1 (Dez. 2017), S. 11920.
- [243] McDonald, M. W., Hayward, K. S., Rosbergen, I. C. M., Jeffers, M. S. und Corbett, D. “Is Environmental Enrichment Ready for Clinical Application in Human Post-stroke Rehabilitation?” In: *Frontiers in behavioral neuroscience* 12 (2018), S. 135.
- [244] Ernst, E. und Kanji, N. “Autogenic training for stress and anxiety: a systematic review”. In: *Complementary Therapies in Medicine* 8.2 (Juni 2000), S. 106–110.
- [245] De Berry, S. “An evaluation of progressive muscle relaxation on stress related symptoms in a geriatric population.” In: *International journal of aging & human development* 14.4 (1982), S. 255–269.
- [246] Sundram, B. M., Dahlui, M. und Chinna, K. “Effectiveness of progressive muscle relaxation therapy as a worksite health promotion program in the automobile assembly line.” In: *Industrial health* 54.3 (Juni 2016), S. 204–214.
- [247] Goyal, M., Singh, S., Sibinga, E. M. S., Gould, N. F., Rowland-Seymour, A., Sharma, R., Berger, Z., Sleicher, D., Maron, D. D., Shihab, H. M., Ranasinghe, P. D., Linn, S., Saha, S., Bass, E. B. und Haythornthwaite, J. A. “Meditation programs for psychological stress and well-being: a systematic review and meta-analysis.” In: *JAMA internal medicine* 174.3 (März 2014), S. 357–368.
- [248] Payne, R. A. und Donaghy, M. *Payne’s handbook of relaxation techniques: a practical guide for the health care professional*. Churchill Livingstone, 2010.
- [249] Nunley, K. A., Leckie, R. L., Orchard, T. J., Costacou, T., Aizenstein, H. J., Jennings, J. R., Erickson, K. I. und Rosano, C. “Physical activity and hippocampal volume in middle-aged patients with type 1 diabetes”. In: *Neurology* 88.16 (Apr. 2017), S. 1564–1570.
- [250] Chang, Y.-K., Tsai, C.-L., Hung, T.-M., So, E. C., Chen, F.-T. und Etnier, J. L. “Effects of acute exercise on executive function: a study with a Tower of London Task.” In: *Journal of sport & exercise psychology* 33.6 (Dez. 2011), S. 847–865.
- [251] Winter, B., Breitenstein, C., Mooren, F. C., Voelker, K., Fobker, M., Lechtermann, A., Krueger, K., Fromme, A., Korsukewitz, C., Floel, A. und Knecht, S. “High impact running improves learning”. In: *Neurobiology of Learning and Memory* 87.4 (Mai 2007), S. 597–609.
- [252] Coles, K. und Tomporowski, P. D. “Effects of acute exercise on executive processing, short-term and long-term memory”. In: *Journal of Sports Sciences* 26.3 (Feb. 2008), S. 333–344.

- [253] Belavý, D. L., Gast, U., Daumer, M., Fomina, E., Rawer, R., Schiebl, H., Schneider, S., Schubert, H., Soaz, C. und Felsenberg, D. “Progressive Adaptation in Physical Activity and Neuromuscular Performance during 520d Confinement”. In: PLOS ONE 8.3 (März 2013). Hrsg. von J. A. L. Calbet, e60090.
- [254] Olson, J. J. “Antarctica: a review of recent medical research.” In: Trends in pharmacological sciences 23.10 (Okt. 2002), S. 487–90.
- [255] Steinach, M., Kohlberg, E., Maggioni, M. A., Mendt, S., Opatz, O., Stahn, A., Tiedemann, J. und Gunga, H.-C. “Changes of 25-OH-Vitamin D during Overwintering at the German Antarctic Stations Neumayer II and III”. In: PLOS ONE 10.12 (Dez. 2015). Hrsg. von A. T. Slominski, e0144130.
- [256] Smith, S. M., Gardner, K. K., Locke, J. und Zwart, S. R. “Vitamin D supplementation during Antarctic winter”. In: The American Journal of Clinical Nutrition 89.4 (Apr. 2009), S. 1092–1098.
- [257] Castinetti, F., Guignat, L., Giraud, P., Muller, M., Kamenicky, P., Drui, D., Caron, P., Luca, F., Donadille, B., Vantighem, M. C., Bihan, H., Delemer, B., Raverot, G., Motte, E., Philippon, M., Morange, I., Conte-Devolx, B., Quinquis, L., Martinie, M., Vezzosi, D., Le Bras, M., Baudry, C., Christin-Maitre, S., Goichot, B., Chanson, P., Young, J., Chabre, O., Tabarin, A., Bertherat, J. und Brue, T. “Ketoconazole in Cushing’s Disease: Is It Worth a Try?” In: The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 99.5 (Mai 2014), S. 1623–1630.
- [258] Crucian, B. E., Choukèr, A., Simpson, R. J., Mehta, S., Marshall, G., Smith, S. M., Zwart, S. R., Heer, M., Ponomarev, S., Whitmire, A., Frippiat, J. P., Douglas, G. L., Lorenzi, H., Buchheim, J.-I., Makedonas, G., Ginsburg, G. S., Ott, C. M., Pierson, D. L., Krieger, S. S., Baecker, N. und Sams, C. “Immune System Dysregulation During Spaceflight: Potential Countermeasures for Deep Space Exploration Missions”. In: Frontiers in Immunology 9 (Juni 2018).
- [259] Shimizu, E., Hashimoto, K., Okamura, N., Koike, K., Komatsu, N., Kumakiri, C., Nakazato, M., Watanabe, H., Shinoda, N., Okada, S.-i. und Iyo, M. “Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants”. In: Biological Psychiatry 54.1 (Juli 2003), S. 70–75.
- [260] Björkholm, C. und Monteggia, L. M. “BDNF - a key transducer of antidepressant effects.” In: Neuropharmacology 102 (März 2016), S. 72–79.
- [261] Watanabe, Y., Gould, E., Cameron, H. A., Daniels, D. C. und McEwen, B. S. “Phenytoin prevents stress- and corticosterone-induced atrophy of CA3 pyramidal neurons”. In: Hippocampus 2.4 (Okt. 1992), S. 431–435.

- [262] Palinkas, L. A. "Group Adaptation and Individual Adjustment in Antarctica: A Summary of Recent Research". In: *From Antarctica to Outer Space*. New York, NY: Springer New York, 1991, S. 239–251.
- [263] Suedfeld, P. "Applying positive psychology in the study of extreme environments." In: *Human performance in extreme environments: the journal of the Society for Human Performance in Extreme Environments* 6.1 (Dez. 2001), S. 21–25.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Manuel Linus Hügle, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Physiologische Veränderungen des Stressmarkers Cortisol, der Wachstumsfaktoren BDNF und VEGF, der Struktur des Hippocampus sowie kognitiver Fähigkeiten während eines Langzeitaufenthaltes in der Antarktis/Physiological changes in the stress marker cortisol, the growth factors BDNF and VEGF, the structure of the hippocampus and cognitive function during a long-term stay in the Antarctic“ 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.

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) 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 un-wahren 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 meinen besonderen Dank nachstehenden Personen entgegen bringen, ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Promotion nicht zustande gekommen wäre:

Mein Dank gilt zunächst meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. Hanns-Christian Gunga, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn Dr. Alexander Christoph Stahn für die wissenschaftliche und methodische Unterstützung sowie für die zielführenden Diskussionen und die anhaltende Hilfestellung.

Ebenso möchte ich mich bei Frau Bärbel Himmelsbach-Wegner für die biochemische Analyse und Probenaufbereitung, bei Herrn Stefan Mendt für die Unterstützung bei der Datenanalyse und bei Frau Dr. Martina Anna Maggioni für den wissenschaftlichen Austausch bedanken. Auch meinem Freund und Kollegen Daniel Kupka möchte ich für die enge Zusammenarbeit danken.

Außerdem gilt mein Dank allen weiteren beteiligten Mitarbeitern des Zentrums für Weltraummedizin Berlin, des Max-Planck-Instituts für Bildungsforschung, der Ludwig-Maximilians-Universität München und des Alfred-Wegener-Instituts Helmholtz-Zentrum für Polar- und Meeresforschung, die diese Arbeit erst möglich machten.

Danken möchte ich weiterhin den Teilnehmern der 33. Neumayer-Überwinterung für die Teilnahme an den wissenschaftlichen Untersuchungen vor, während und nach der Antarktisüberwinterung. Auch den Probanden der Kontrollgruppe gilt mein Dank.

Hannah Thömmes-Bonart möchte ich für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens danken.

Mein größter Dank gebührt schließlich meiner Frau, meinen Freunden, meinem Bruder und insbesondere meinen Eltern für die immerwährende Unterstützung.