

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie  
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Jürgen Deckert



**Vitamin-D-Status und depressive Symptome bei gerontopsychiatrischen Patienten**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Linda Zech

aus Bamberg

Würzburg, August 2020

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Stefan Unterecker  
Koreferentin: Prof. Dr. med. Nurcan Üçeyler  
Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 24.11.2021

Die Promovendin ist Ärztin.

Für meine Eltern und Beke.

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>EINFÜHRUNG UND ÜBERBLICK ÜBER DEN STAND DER FORSCHUNG</b>	<b>1</b>
1.1	Depressionen – ein Krankheitsbild von globaler und generationenübergreifender Relevanz	1
1.2	Depressionen im höheren Lebensalter – Besonderheiten in Symptomatik, Diagnostik und Therapie	2
1.3	Überblick über den Stoffwechsel von Vitamin D und seine Bedeutung im Körper	5
1.3.1	Bildung von Vitamin D im Körper	5
1.3.2	Diagnostik, Ursachen und klinische Bedeutung eines Vitamin-D-Mangels	7
1.4	Vitamin D und psychische Gesundheit	8
1.4.1	Einfluss von Vitamin D auf neurobiologische Mechanismen	8
1.4.2	Vitamin D und depressive Symptome	10
<b>2</b>	<b>FRAGESTELLUNG UND ZIEL</b>	<b>14</b>
2.1	Allgemeine Zielsetzung	14
2.2	Arbeitshypothesen und weiterführende Datenanalyse	16
2.2.1	Hauptthesen	16
2.2.2	Explorative Datenanalyse	17
<b>3</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>18</b>
3.1	Studienpopulation	18
3.1.1	Ausschlusskriterien	18
3.1.2	Einschluss von Fällen aus der Stichprobe für die statistische Analyse	20
3.2	Klinische Parameter und Kovariablen	20
3.2.1	Allgemeine klinische Parameter	20
3.2.2	Erfassung des Vitamin-D-Status	20
3.2.3	Erfassung der psychiatrischen Diagnosen und Dokumentation des Verlaufs der Behandlung in der Tagesklinik	20
3.2.4	Diagnosekriterien einer depressiven Episode nach der ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen	21
3.2.5	Verwendete Fragebögen	23
3.2.5.1	Die Geriatrische Depressionsskala	23
3.2.5.2	Die Hamilton-Depression-Rating-Skala	25
3.3	Datenanalyse	26
3.3.1	Tests auf Normalverteilung der verwendeten Variablen	26
3.3.2	Statistische Darstellung und Auswertung der Daten	28
3.3.3	Datenschutz	29
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>30</b>
4.1	Beschreibung der Stichprobe und der nach ICD-10 depressiven Teilstichprobe	30
4.1.1	Psychiatrische Gesamtstichprobe	30

4.1.2	Teilstichprobe der Patienten mit einer nach ICD-10-Kriterien diagnostizierten depressiven Episode bei affektiver Störung	33
<b>4.2</b>	<b>Deskriptive Statistik</b>	<b>34</b>
4.2.1	Ausprägung der depressiven Symptome	34
4.2.1.1	GDS- und Hamilton-Score zu Beginn der Behandlung	34
4.2.1.2	Schweregrad der Depression nach ICD-10-Klassifikation	36
4.2.1.3	Mono-/polyphasische Ausprägung der unipolaren Depression	37
4.2.2	Verlauf der Behandlung	37
4.2.2.1	Veränderung der Werte von GDS- und Hamilton-Score im Verlauf der Behandlung	37
4.2.2.2	Behandlungsergebnis	39
4.2.2.3	Behandlungsdauer und psychiatrische Tagesmedikation	39
4.2.3	Jahreszeit und BMI	42
4.2.3.1	BMI	42
4.2.3.2	Jahreszeit	42
<b>4.3</b>	<b>Vitamin-D-Spiegel und Ausprägung der depressiven Symptome zu Beginn der Behandlung</b>	<b>43</b>
4.3.1	Zusammenhang mit den Werten auf der Geriatrischen Depressionsskala	43
4.3.2	Zusammenhang mit Werten auf der Hamilton-Skala	44
4.3.3	Zusammenhang mit dem in den Diagnosen nach ICD-10 festgelegten Schweregrad der Depression und mono- bzw. polyphasischer Erkrankung	45
<b>4.4</b>	<b>Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Spiegel und Behandlungsverlauf und -ergebnis</b>	<b>47</b>
4.4.1	Veränderung der Werte von Geriatrischer Depressionsskala und Hamilton-Skala	47
4.4.1.1	Untersuchung der Veränderung des GDS-Scores	47
4.4.1.2	Untersuchung der Veränderung des Hamilton-Scores	48
4.4.2	Behandlungsergebnis laut psychopathologischem Befund im Entlassungsbrief	49
4.4.3	Behandlungsdauer und psychiatrische Tagesmedikation	49
4.4.3.1	Behandlungsdauer	49
4.4.3.2	Tagesmedikation	50
<b>4.5</b>	<b>Weiterführende explorative Datenanalyse</b>	<b>50</b>
4.5.1	Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Spiegel und Body Mass Index	50
4.5.2	Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Spiegel und Jahreszeit	51
4.5.3	Vergleich der nach ICD-10 depressiven Teilstichprobe mit einer Gruppe von Patienten mit einer neurokognitiven Störung sowie einer Gruppe mit Parkinson-Patienten	53
4.5.3.1	Vergleich der nach ICD-10 depressiven Teilstichprobe mit einer Gruppe von Patienten mit einer neurokognitiven Störung	53
4.5.3.2	Vergleich der nach ICD-10 depressiven Teilstichprobe mit einer Gruppe von Parkinson-Patienten	54
<b>5</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>55</b>
<b>5.1</b>	<b>Vitamin D und Ausprägung depressiver Symptome bei älteren Menschen</b>	<b>55</b>
<b>5.2</b>	<b>Vitamin D und Besserung depressiver Symptome im Verlauf einer psychiatrischen Behandlung</b>	<b>59</b>
<b>5.3</b>	<b>Vitamin D und BMI</b>	<b>65</b>
<b>5.4</b>	<b>Vitamin D und Jahreszeit</b>	<b>67</b>
<b>5.5</b>	<b>Korrektur nach Bonferroni</b>	<b>69</b>
<b>5.6</b>	<b>Stärken und Schwächen der vorliegenden Studie</b>	<b>70</b>

5.7	Schlussfolgerung	72
6	ZUSAMMENFASSUNG	75
7	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	77
8	TABELLENVERZEICHNIS	79
9	LITERATURVERZEICHNIS	81

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

BDI	Beck Depression Inventory
BMI	Body Mass Index
CES-D	Center for Epidemiologic Studies Depression Scale
CIDI	Composite International Diagnostic Interview
DBP	Vitamin-D-bindendes Protein
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition
GDS	Geriatric Depression Scale
ggw.	gegenwärtig
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision
Häuf.	Häufigkeit
HDRS	Hamilton Depression Rating Scale
IDS-SR	Inventory of Depressive Symptoms – Self Report
IU	International Unit(s)
Komb.	Kombination
l	Liter
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
Max	Maximum
MDD	Major Depressive Disorder
µg	Mikrogramm
mg	Milligramm
Min	Minimum
mind.	mindestens

MW	Mittelwert
N	Anzahl
nmol	Nanomol
p	Signifikanz
r	Korrelation nach Spearman
RKI	Robert-Koch-Institut
RXR	Retinoid Acid X Receptor
SD	Standardabweichung
sh.	siehe
VDR	Vitamin D Receptor
VDRE	Vitamin D Response Elements
WHO	World Health Organization



# 1 EINFÜHRUNG UND ÜBERBLICK ÜBER DEN STAND DER FORSCHUNG

---

## 1.1 DEPRESSIONEN – EIN KRANKHEITSBILD VON GLOBALER UND GENERATIONENÜBERGREIFENDER RELEVANZ

Depressionen gehören zu den weltweit am weitesten verbreiteten psychischen Erkrankungen (Steel, Marnane et al. 2014). Nach Berechnungen der WHO (World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation) leiden über 300 Millionen Menschen an Depressionen, was ca. 4,4 % der Weltbevölkerung entspricht. Insgesamt ist die Zahl der Erkrankten zwischen 2005 und 2015 um 18,4 % gestiegen. In Deutschland sind 5,2 % der Bevölkerung und damit über 4 Millionen Menschen betroffen (World Health Organization 2017). Depressionen spielen damit eine bedeutende Rolle für die globale Krankheitslast (Global Burden of Disease) und stehen global gesehen bei den Ursachen der mit Krankheit oder Behinderung gelebten Lebensjahre (Years lived with Disease/Disability) an fünfter Stelle (GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators 2017). Die Krankheitsfolgen, die von einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität bis zu einer erhöhten Morbidität (Moussavi, Chatterji et al. 2007) und Mortalität (Gilman, Sucha et al. 2017) reichen, sind sowohl im individuellen Fall wie auch aus gesellschaftlicher Sicht oft schwerwiegend und zudem mit hohen Kosten für das Gesundheitswesen verbunden (Bock, Brettschneider et al. 2016).

Depressive Erkrankungen und Symptome können dabei in jedem Lebensalter auftreten und sind auch im höheren Lebensalter eine häufige Erscheinung. Laut einer im Bundesgesundheitsblatt erschienenen Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland von 2013, die im Rahmen des Gesundheitsmonitorings des Robert-Koch-Instituts (RKI) durchgeführt wurde, liegt die Lebenszeitprävalenz einer diagnostizierten Depression hierzulande bei 11,6 %. Am höchsten ist diese mit 17,3 % bei den 60- bis 69-Jährigen (Busch, Maske et al. 2013). Die 12-Monats-Prävalenz lag dabei bei 6,0 %, wobei hier die Altersgruppe zwischen 50 und 59 Jahren mit 8,4 % am stärksten betroffen ist.

Die Beschäftigung mit einer adäquaten Diagnostik und Therapie von Depressionen und depressiven Symptomen in dieser älteren Altersgruppe ist Gegenstand aktueller psychiatrischer Forschung (Haigh, Bogucki et al. 2018). Ein Blick auf die bestehenden und zukünftigen soziodemografischen Entwicklungen veranschaulicht zusätzlich die Relevanz dieser Thematik. Aus einer Veröffentlichung des Statistischen Bundesamtes von 2015 zur Bevölkerungsentwicklung geht hervor, dass derzeit 18 % der deutschen Bevölkerung unter 20 Jahre alt sind, 61 % 20 bis unter 65 Jahre und 21 % 65 Jahre und älter sind (Pföttsch und Rößger 2015). Durch abnehmende Geburtenzahlen und ein Vorrücken der geburtenstarken mittleren Jahrgänge wird 2060 voraussichtlich jeder dritte Deutsche<sup>1</sup> 65 Jahre oder älter sein. Diese Zunahme wird sich besonders in den Reihen der Hochbetagten ab 80 Jahren widerspiegeln, deren Zahl im Jahr 2014 noch bei 4,4 Millionen bzw. 5 % der Bevölkerung lag. Laut den vorliegenden Vorausberechnungen wird sich 2060 der Anteil dieser Gruppe auf 9 Millionen verdoppeln, was dann einem Bevölkerungsanteil von 12 bis 13 % entsprechen wird (Pföttsch und Rößger 2015).

Aus diesen Zahlen lässt sich schließen, dass die Behandlung von psychischen Erkrankungen in dieser Altersklasse noch erheblich an Bedeutung gewinnen wird. Schon jetzt stellen Diagnostik und Therapie von depressiven Erkrankungen bei älteren Menschen eine besondere Herausforderung im klinischen Alltag dar.

## 1.2 DEPRESSIONEN IM HÖHEREN LEBENSALTER – BESONDERHEITEN IN SYMPTOMATIK, DIAGNOSTIK UND THERAPIE

Rein klassifikatorisch wird nicht zwischen depressiven Störungen bei jüngeren und älteren Menschen unterschieden – die Leitsymptome, die in der ICD-10-Klassifikation (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision) festgehalten sind, gelten grundsätzlich für alle Altersgruppen gleichermaßen. Die drei Hauptkriterien sind hierbei depressive Stimmung, Interessenverlust/Freudlosigkeit und Antriebsminderung/raschere Ermüdbarkeit, zu den sieben Nebensymptomen zählen eine Minderung des Selbstwertgefühls oder des

---

<sup>1</sup> Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Doktorarbeit die Sprachform des generischen Maskulinums verwendet. Es wird an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass die ausschließliche Verwendung der männlichen Form geschlechtsunabhängig zu verstehen ist.

Selbstvertrauens, unbegründete Selbstvorwürfe und übermäßige Schuldgefühle, wiederkehrende Gedanken an den Tod und an Suizid oder suizidales Verhalten, subjektiv oder objektiv vermindertes Denk- oder Konzentrationsvermögen und Entschlussunfähigkeit, psychomotorische Agitiertheit oder Hemmung, Schlafstörungen sowie Appetitlosigkeit oder gesteigerter Appetit mit Gewichtsveränderungen (Dilling, Mombour et al. 2015). Je nachdem, wie viele und welche Kriterien bei einem Patienten vorliegen, kann zudem in leichte, mittlere und schwere depressive Episoden eingeteilt werden (Dilling, Mombour et al. 2015).

Eine besondere Rolle unter den Belastungs- und Risikofaktoren von Depressionen im höheren Lebensalter können chronische Erkrankungen und Multimorbidität, kognitive Einschränkungen, Verlust sozialer Kontakte und Vereinsamung, belastende Lebensereignisse wie der Tod des Partners oder nahestehender Angehöriger sowie eine depressive Erkrankung in der Vorgeschichte spielen (Djernes 2006, Vink, Aartsen et al. 2008).

Über die Frage, ob sich Depressionen in der Symptomatik bei älteren und jüngeren Patienten unterscheiden, besteht eine inkonsistente Studienlage. In einem Bericht im American Journal of Psychiatry werden einige gängige Vorstellungen über Depressionen im Alter thematisiert und unter Zuhilfenahme des aktuellen Forschungsstandes kritisch betrachtet. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass im Alter zum Teil vermehrt somatische bzw. vegetative Symptome einer depressiven Erkrankung berichtet werden (Haigh, Bogucki et al. 2018). Hierzu gehören morgendliches Früherwachen, sexueller Interessensverlust, psychomotorische Verlangsamung und körperliche Schmerzeindrücke (Schaakxs, Comijs et al. 2017) wie auch Ein- und Durchschlafstörungen oder kognitive Störungen (Wilkowska-Chmielewska, Szelenberger et al. 2013). Dabei besteht besonders die Gefahr, dass derartige Beschwerden unterschätzt bzw. als „alterstypische“ körperliche Leiden bagatellisiert werden – unter anderem auch durch den Patienten selbst. Dies führt zur nachweislich bestehenden Unterdiagnostik und ausbleibenden Behandlung von depressiven Erkrankungen bei älteren Menschen. Hiervor warnen auch die Autoren einer gemeinsamen Veröffentlichung des Statistischen Bundesamtes, des Deutschen

Zentrums für Altersfragen und des RKI (Böhm, Mardorf et al. 2009). Zudem spielen im Alter leichtere Formen mit zum Teil subklinischer Symptomatik eine größere Rolle, die schwerer zu detektieren sein können und gleichzeitig einen erheblichen Einfluss auf die individuelle Lebensqualität haben (Böhm, Mardorf et al. 2009, Haigh, Bogucki et al. 2018). Auch kognitive Einschränkungen können eine Hürde im diagnostischen Gespräch darstellen. In diesem Falle ist auch die Befragung einer Betreuungsperson sinnvoll (Davison, McCabe et al. 2009). Eine Evaluation der kognitiven Funktion sollte im Übrigen stets Teil der Diagnostik bei Verdacht auf Depressionen im höheren Lebensalter sein, da depressive Symptome sowohl einen Risikofaktor wie auch ein Anzeichen für eine sich entwickelnde Demenz sein können (Bennett und Thomas 2014).

Auch insgesamt ist zu beachten, dass depressive Symptome bei älteren wie bei jüngeren Menschen ebenso als Begleitsymptomatik im Rahmen anderer psychischer Erkrankungen wie etwa Angststörungen (Tiller 2013) oder Schizophrenie (Upthegrove, Marwaha et al. 2017) auftreten können. Auch wenn hier eine andere psychiatrische Diagnose im Vordergrund steht, so sind das Erkennen und die Behandlung eines gleichzeitig bestehenden depressiven Syndroms von großer Wichtigkeit für die Besserung des psychischen Befindens des Patienten.

Zur Therapie von Depressionen im höheren Lebensalter werden wie auch in anderen Lebensabschnitten Psychopharmaka, darunter vor allem Antidepressiva, und Psychotherapie oder eine Kombination aus beidem angewendet. Eine besondere Herausforderung in der medikamentösen Behandlung ist hierbei die im Alter häufig bestehende Multimorbidität und Polymedikation vieler Patienten (Holvast, van Hattem et al. 2017). Kontraindikationen und Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten im Tagesplan sowie ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen müssen besonders beachtet werden. Hinzu kommen eine durch Alterungsprozesse und Komorbiditäten veränderte Pharmakokinetik und -dynamik (Kratz und Diefenbacher 2019). Ansprüche an Psychopharmaka im Alter sind daher unter anderem eine möglichst weite therapeutische Breite, eine geringe metabolische und elektrolytverändernde sowie wenig sedierende Wirkung sowie keine Beeinflussung der Orthostase, was besonders in Bezug auf das Sturzrisiko relevant ist (Kratz und Diefenbacher 2019).

Ähnlich wie bei jüngeren haben auch bei älteren Patienten selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (selective serotonin reuptake inhibitors, kurz SSRIs) die breiteste Datenbasis für eine erwiesene Wirksamkeit bei depressiven Symptomen, wie auch aus zwei Reviews zur Depressionstherapie im Alter hervorgeht (Kok und Reynolds 2017, Pruckner und Holthoff-Detto 2017). Trizyklische Antidepressiva werden aufgrund ihres anticholinergen Nebenwirkungsprofils und des mit der Einnahme einhergehenden erhöhten kardialen Risikos in dieser Altersgruppe eher als Therapie zweiter Wahl angesehen (Pruckner und Holthoff-Detto 2017).

Psychotherapie in verschiedenen Formen ist im Alter alleine und in Kombination mit Psychopharmaka ebenso effektiv wie in jüngeren Jahren (Kok und Reynolds 2017, Haigh, Bogucki et al. 2018). Eine weitere oder zusätzliche Therapieform unter anderem bei auf Antidepressiva resistenten Krankheitsverläufen stellt die Elektrokonvulsionstherapie (electroconvulsive therapy, kurz ECT) dar (Kok und Reynolds 2017, Haigh, Bogucki et al. 2018). Hier gibt es sogar Hinweise auf eine schnellere Remission im Vergleich zu einer medikamentösen Behandlung (Spaans, Sienaert et al. 2015) sowie auf eine höhere Wirksamkeit der EKT bei älteren im Vergleich zu jüngeren Patienten (Rhebergen, Huisman et al. 2015, Rosen, Kung et al. 2016).

Insgesamt wird also deutlich, dass die antidepressive Behandlung im Alter, besonders im Hinblick auf die Pharmakotherapie, mit besonderen medizinischen Herausforderungen und Schwierigkeiten einhergeht. Es besteht ein hoher Bedarf an weiteren nebenwirkungsarmen und gleichzeitig effektiven Therapieformen, die trotz Komorbiditäten und dem im Alter veränderten Stoffwechsel angewendet werden können und mit einer möglichen Polymedikation im Tagesplan vereinbar sind.

### **1.3 ÜBERBLICK ÜBER DEN STOFFWECHSEL VON VITAMIN D UND SEINE BEDEUTUNG IM KÖRPER**

#### **1.3.1 Bildung von Vitamin D im Körper**

Bei Vitamin D handelt es sich streng genommen nicht um ein Vitamin, da es vom Körper selbst synthetisiert werden kann. Es ist daher vielmehr als Hormon zu verstehen (Goring und Koshuchowa 2015). D-Vitamine werden auch als Calciferole bezeichnet, von denen

Ergocalciferol (Vitamin D<sub>2</sub>) und Cholecalciferol (Vitamin D<sub>3</sub>) die wichtigsten Vertreter im menschlichen Körper darstellen. Ergocalciferol entsteht aus dem über pflanzliche Nahrung aufgenommenen Ergosterol, Cholecalciferol aus 7-Dehydrocholesterin, einem der Metaboliten der Cholesterinbiosynthese (Fraser 1995, Holick 2007). 7-Dehydrocholesterin zirkuliert im Blut und so auch in den Gefäßen der Haut. Hier entsteht bei ausreichender Sonneneinstrahlung mit UV-B-Licht durch Spaltung des Steroidgerüsts Prävitamin D<sub>3</sub>, welches spontan zu Cholecalciferol isomerisiert. Im Blut wird dieses, zum Großteil gebunden an das Vitamin-D-Bindungsprotein (DBP), zur Leber transportiert, wo es von der 25-Hydroxylase zu 25-Hydroxycholecalciferol (25(OH)D<sub>3</sub>) hydroxyliert wird (Fraser 1995, Holick 2007, Haussler, Whitfield et al. 2013). Anschließend gelangt es über die Blutstrombahn zur Niere, wo der letzte Aktivierungsschritt stattfindet. Mittels der 1 $\alpha$ -Hydroxylase wird 25-Hydroxycholecalciferol zu 1,25-Dihydroxycholecalciferol (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) und damit aktiviertem Vitamin D<sub>3</sub>, auch Calcitriol genannt, hydroxyliert (Fraser 1995, Holick 2007). Diese lichtgebundene körpereigene Synthese stellt den Großteil des Vitamin-D-Vorrats im Körper, da Vitamin D zwar auch über die Nahrung aufgenommen werden kann, aber nur in wenigen Lebensmitteln wie Speisefischen mit hohem Fettgehalt und Pilzen in relevantem Maße vorkommt (Holick 2007).

Seine Wirkung entfaltet Vitamin D unter anderem über die Aktivierung Vitamin-D-abhängiger Gene über seinen nukleären ligandenabhängigen Rezeptor (vitamin D receptor, VDR). Dieser bindet in Verbindung mit dem Retinoat-Rezeptor (retinoid acid X receptor, RXR) als Heterodimer an Vitamin-D-responsive Elemente (vitamin D response elements, VDRE) der DNA (Haussler, Whitfield et al. 2013). Weitere nicht genbezogene Wirkungsweisen von Vitamin D sind derzeit Gegenstand der Forschung (Cui, Gooch et al. 2017).

Vitamin D ist vor allem hinsichtlich seiner Bedeutung für die Calciumhomöostase bekannt, in deren Regulation es zusammen mit Parathormon und Calcitonin eine enorm wichtige Rolle einnimmt. Über verschiedene Mechanismen bewirkt Vitamin D dabei eine Erhöhung des Plasmacalciumspiegels. Hierzu gehört die gesteigerte Aufnahme von Calcium über den Darm wie auch die vermehrte Reabsorption von Calcium über die

Niere und die Mobilisation von Calcium aus dem Knochen. Durch das gesteigerte Calciumangebot fördert Vitamin D indirekt die Knochenbildung. Zudem regt es die Differenzierung von Osteoklasten an und induziert in Osteoblasten die Expression von Proteinen zum Knochenauf- und umbau. Somit ist Vitamin D für einen gesunden Knochenstoffwechsel verantwortlich (Holick 2007). Darüber hinaus besitzt Vitamin D eine immunmodulatorische Wirkung und nimmt Einfluss auf die Zelldifferenzierung und -proliferation (Prietl, Treiber et al. 2013).

### 1.3.2 Diagnostik, Ursachen und klinische Bedeutung eines Vitamin-D-Mangels

Die Ursachen für einen zu geringen Vitamin-D-Spiegel sind vielfältig. Jahreszeit, Tageszeit und geographischer Breitengrad wirken sich ebenso auf die Intensität der Sonneneinstrahlung auf die Haut und damit auf die Bildung von Vitamin D aus, wie Hautton und die Verwendung von Sonnenschutzmitteln (Holick 2017). Faktoren, die besonders bei älteren Menschen von Bedeutung sein können, sind eine eingeschränkte Syntheseleistung der Haut sowie chronische Nieren- und Lebererkrankungen, Absorptionsstörungen sowie eingeschränkte Mobilität und verringerte Aufenthaltszeit im Freien. Besonders betroffen sind hier Bewohner von Pflegeeinrichtungen oder Patienten mit längeren Krankenhausaufenthalten (Holick 2007, Kennel, Drake et al. 2010). Laut eines Informationsblattes des RKI zum Vitamin-D-Status in Deutschland von 2016 sind derzeit 30,2 % der Erwachsenen zwischen 18 und 79 Jahren mit einem Spiegel unter 30 nmol/l bzw. 12 µg/l mangelhaft und 38,4 % unzureichend mit Vitamin D versorgt, was einem Spiegel von 50 nmol/l bzw. 20 µg/l und darunter entspricht. Nur ein Drittel erreichte einen Spiegel von über 50 nmol/l, was 20 µg/l entspricht (Rabenberg und Mensink 2016). Das RKI richtete sich hier nach vom Institute of Medicine empfohlenen Referenzwerten, an denen sich auch die Deutsche Gesellschaft für Ernährung orientiert (Ross, Manson et al. 2011, German Nutrition Society 2012). Speziell im geriatrischen Assessment werden mitunter auch höhere Referenzwerte angesetzt, so wird zum Beispiel von der American Geriatric Society ein Wert von 75 nmol/l bzw. 30 µg/l empfohlen (Judge, Birge et al. 2014).

Ein unzureichender Vitamin-D-Spiegel kann unterschiedliche Auswirkungen haben. Die geläufigsten Krankheitsbilder sind Folgen der damit einhergehenden Störung der

Calciumhomöostase. Insbesondere aufgrund seiner Bedeutung im Knochenstoffwechsel kann es bei Vitamin-D-Mangel im Kindes- und Jugendalter durch den daraus folgenden Calciummangel zu einer Rachitis kommen. Diese resultiert aus einer schweren Mineralisierungsstörung der Knochen und geht mit massiven Skelettdeformationen einher (Wharton und Bishop 2003). Bei Erwachsenen und älteren Menschen können Osteoporose und Osteomalazie die Folge sein (Lips und van Schoor 2011).

Mit der intensiveren Beschäftigung mit Vitamin D und seiner Bedeutung für den Körper traten in den letzten Jahrzehnten mehr und mehr Hinweise auf weitere Effekte von Vitamin D zu Tage. Vitamin D hat wie bereits oben erwähnt Einfluss auf das Immunsystem und wird daher mit der Entstehung von Autoimmunerkrankungen wie Diabetes mellitus Typ 1 (Hewison 2010, Prietl, Treiber et al. 2013) und dem Auftreten von Infektionen beispielsweise der Atemwege (Martineau, Jolliffe et al. 2017) in Verbindung gebracht. Zudem gibt es Hinweise auf eine antikanzerogene Wirkung (Feldman, Krishnan et al. 2014, Rai, Abdo et al. 2017) sowie auf einen Einfluss auf kardiovaskuläre Erkrankungen (Pilz, Verheyen et al. 2016, Al Mheid und Quyyumi 2017).

Diskutiert wird hierbei aufgrund seines Einflusses auf neurophysiologische Vorgänge im Körper (Cui, Gooch et al. 2017) auch die Bedeutung von Vitamin D für psychiatrische und neurologische Krankheitsbilder wie Parkinson (Luo, Ou et al. 2018), Demenzen (Sommer, Griebler et al. 2017) und Depressionen (Parker, Brotchie et al. 2017).

## 1.4 VITAMIN D UND PSYCHISCHE GESUNDHEIT

### 1.4.1 Einfluss von Vitamin D auf neurobiologische Mechanismen

Wissenschaftliche Evidenz, die sich aus Forschungsergebnissen aktueller wie auch älterer Studien speist, bestätigt die neurophysiologische Bedeutung von Vitamin D und unterstützt zudem die Hypothese eines Einflusses auf die psychische und kognitiv-neurologische Gesundheit. Besonders auch im Hinblick auf den Zusammenhang mit affektiver Stimmungslage und der Entwicklung depressiver Symptome und depressiver Erkrankungen gibt es Hinweise in diese Richtung.



So konnten Eyles, Smith et al. 2005 Vitamin-D-Rezeptoren im gesamten Gehirn nachweisen. In der immunhistochemischen Färbung waren diese am deutlichsten sichtbar im Hippocampus und der Substantia nigra, aber auch in präfrontalem Kortex, Gyrus cinguli, Thalamus und Hypothalamus (Eyles, Smith et al. 2005). Hierbei handelt es sich um Regionen, die bei der Entstehung von Depressionen eine relevante Rolle spielen (Drevets, Price et al. 2008). Die Tatsache, dass auch die zur Aktivierung von Vitamin D notwendige  $1\alpha$ -Hydroxylase im Gehirn nachgewiesen werden konnte, lässt vermuten, dass auch im Gehirn Vitamin-D-Synthese stattfindet (Eyles, Smith et al. 2005), was auf eine lokale Wirkung von Vitamin D hinweisen könnte. Hierfür spricht auch, dass Vitamin-D-Metaboliten die Blut-Hirn-Schranke überqueren können, wie schon vor längerer Zeit belegt wurde (Gascon-Barre und Huet 1983, Pardridge, Sakiyama et al. 1985). Ein aktuelles Review von Cui, Gooch et al. beschäftigt sich mit der Bedeutung von Vitamin D im Gehirn und legt dar, dass Vitamin D nicht nur auf die Hirnentwicklung und -funktion Einfluss nimmt, sondern auch neuroprotektive Effekte im alternden Gehirn hat (Cui, Gooch et al. 2017). Die neuroprotektive Wirkung wird mit dem bereits in vitro nachgewiesenen Vitamin-D-vermittelten Anstieg an neurotrophen Faktoren erklärt (Brown, Bianco et al. 2003, Gezen-Ak, Dursun et al. 2011). Ebenso spielt hier der immunmodulierende Effekt auf Entzündungsprozesse im alternden Gehirn eine Rolle (Briones und Darwish 2012), die unter anderem mit altersbedingten kognitiven Defiziten in Verbindung gebracht werden (Gorelick 2010). Bemerkenswert ist zudem besonders die Regulation der Freisetzung von Neurotransmittern durch Vitamin D, unter anderem Serotonin, welches erwiesenermaßen eine tragende Rolle bei der Entstehung wie auch der Behandlung von Depressionen einnimmt (Dell'Osso, Carmassi et al. 2016, Kraus, Castren et al. 2017). Es zeigte sich im Tiermodell mit Nagern, dass eine beständige Gabe von Calcitriol, dem hormonell aktiven Metaboliten von Vitamin D, eine erhöhte Expression der für die Serotonin-Bildung essentiellen Tryptophan-Hydroxylase 2 in Hippocampus und präfrontalem Kortex bewirkt, woraufhin sich ein Anstieg von Serotonin einstellt (Wang, Tavera-Mendoza et al. 2005, Jiang, Zhang et al. 2014). Patrick et al. setzen diesen nachgewiesenen neurobiologischen Prozess in Zusammenhang mit der Entstehung von bipolaren Störungen, impulsivem Verhalten, Schizophrenie und

Autismus (Patrick und Ames 2014, Patrick und Ames 2015). Auch für die Mitregulation der Freisetzung von Dopamin, besonders bei der Hirnentwicklung, und GABA durch Vitamin D gibt es Hinweise ((Jiang, Zhang et al. 2014, Kesby, Turner et al. 2017).

Die wissenschaftliche Evidenz über den Einfluss von Vitamin D auf vielfältige neurobiologische Prozesse legt also einen Zusammenhang zwischen Vitamin D und Depressionen bzw. depressiven Symptomen, gerade auch in höherem Lebensalter, nahe.

#### 1.4.2 Vitamin D und depressive Symptome

Über den Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Depressionen und einem Mangel an Vitamin D sowie der Bedeutung von Vitamin-D-Substitution in der antidepressiven Therapie wurden bereits einige Studien und mehrere Reviews veröffentlicht.

2013 legten Anglin et al. eine Metaanalyse mit insgesamt über 31 000 Teilnehmern über die Studienlage zu Vitamin D-Mangel und Depressionen bei Erwachsenen vor, bei der die Ergebnisse von einer Fall-Kontroll-Studie, zehn Querschnittsstudien und drei Kohortenstudien aus den Jahren 2006 bis 2011 untersucht wurden. Der primäre Outcome bei allen eingeschlossenen Studien war eine Depression. Dies wurde spezifiziert als eine in einem nach DSM oder ICD standardisierten psychiatrischen Interview diagnostizierte Depression, als klinische Diagnose einer depressiven Störung oder aber ab einem erhöhten Wert auf einer etablierten Rating-Skala, also einem Wert ab 16 und darüber für die „Center for Epidemiologic Studies Depression Scale“ (CES-D) oder einem Wert von 8 oder höher auf der Geriatrischen Depressionsskala (GDS). Zusammenfassend berichteten die Autoren über niedrigere Vitamin D-Werte bei depressiven Patienten im Vergleich zu Kontrollen, eine erhöhte Odds Ratio in den Querschnittsstudien sowie eine erhöhte Hazard Ratio in den Kohortenstudien für Depressionen bei Patienten in der Gruppe mit niedrigem Vitamin-D-Spiegel, wodurch die Hypothese eines Zusammenhangs zwischen beiden Pathologien gerechtfertigt erscheint (Anglin, Samaan et al. 2013).

Ausgehend von diesen Erkenntnissen ergibt sich die Frage, ob eine Vitamin-D-Gabe einen Einfluss auf depressive Symptome nehmen kann, insbesondere unter Berücksichtigung der oben erläuterten neurobiologischen Effekte von Vitamin D. Shaffer, Edmondson et al. erstellten anhand von sieben randomisierten kontrollierten Studien ein Review über den Effekt von Vitamin-D-Substitution bei depressiven Störungen bzw. depressiven Symptomen (Shaffer, Edmondson et al. 2014). Nachdem sich hier zunächst herausstellte, dass Vitamin D insgesamt keinen Einfluss auf die Entwicklung depressiver Symptome im Zeitverlauf hatte, ergab eine Subanalyse, dass in zwei Studien, die nur Patienten mit klinisch signifikanter Depression einschlossen, eine statistisch signifikante Besserung der Beschwerden unter Vitamin-D-Gabe nachgewiesen werden konnte (Khoraminy, Tehrani-Doost et al. 2013, Mozaffari-Khosravi, Nabizade et al. 2013). Die Teilnehmer der Studie von Mozaffari-Khosravi, Nabizade et al. litten zusätzlich an einem von den Studienautoren ab einem Spiegel von unter 40 nmol/l (16 µg/l) definierten Vitamin-D-Mangel (Mozaffari-Khosravi, Nabizade et al. 2013). In den übrigen Studien handelte es sich bei den Teilnehmern entweder explizit nicht um Patienten mit depressiver Episode oder Patienten unter Einnahme von Antidepressiva oder nicht spezifisch um an Depressionen erkrankte Patienten. Die Autoren des Reviews schlossen daraus, dass sich möglicherweise nur bei Patienten mit bestehender depressiver Episode oder deutlichen depressiven Symptomen ein antidepressiver Effekt von Vitamin D einstellt (Shaffer, Edmondson et al. 2014). In diesem Zusammenhang ist auch eine Untersuchung von insgesamt neun randomisierten kontrollierten Studien zur Verbesserung von Depressionen durch Vitamin-D-Substitution bei Erwachsenen durch Gowda, Mutowo et al. (2015) zu erwähnen. Eingeschlossen wurden klinische Studien von Patienten, bei denen nach DSM oder einem vergleichbaren Kriterienkatalog eine depressive Störung diagnostiziert worden war. Das Outcome war in Form von Skalen zur Erfassung depressiver Symptome oder in dichotomer Form als Anteil der Patienten mit depressiven Symptomen im Vergleich zur Placebogruppe definiert. Hier konnte kein signifikanter positiver Effekt auf die depressive Symptomatik nach Vitamin D-Gabe festgestellt werden, wobei die Autoren darauf verwiesen, dass in den meisten Studien nur eine geringe Ausprägung der

depressiven Symptomatik vorlag, was eventuell einen Einfluss auf die Studienergebnisse gehabt haben könnte (Gowda, Mutowo et al. 2015) und in eine ähnliche Richtung weist wie die Vermutung von Shaffer, Edmondson et al. (2014).

Grundsätzlich ist Vitamin D leicht verfügbar und nebenwirkungsfrei einsetzbar, was einen eventuellen positiven Effekt in der antidepressiven Therapie und Prävention besonders bei komorbiden älteren Patienten zu einem interessanten Forschungsgegenstand macht. Mit dem potenziellen Nutzen von Vitamin D speziell in der Prävention von Depressionen bei älteren Menschen beschäftigen sich daher die Autoren eines 2016 veröffentlichten Reviews (Okereke und Singh 2016). Eingeschlossen wurden hier 20 Beobachtungsstudien, bei denen entweder eine klinisch diagnostizierte Depression oder aber depressive Symptome als Outcome gewählt worden waren. Bei 13 Beobachtungsstudien wurde eine inverse Assoziation zwischen Vitamin-D-Spiegel bzw. Vitamin-D-Aufnahme und depressiven Symptomen gefunden, bei dreien ergab sich zudem ein prospektiver Zusammenhang. Zusätzlich wurde eine Analyse von insgesamt 10 randomisierten kontrollierten Studien vorgenommen, bei denen nur bei einer der randomisierten, kontrollierten Studien statistisch signifikante Unterschiede zwischen Vitamin-D- und Placebo-Gruppe ermittelt wurden (Okereke und Singh 2016). Bei spezifischer Untersuchung der randomisierten kontrollierten Studien, die sich auf ältere Patienten im Alter von 50 Jahren und darüber beschränkten, ergab sich bei keiner der Studien ein Hinweis auf einen positiven Effekt einer Vitamin-D-Substitution auf das Outcome der Patienten. Als Outcome waren bei den randomisierten kontrollierten Studien allerdings depressive Symptome oder Scores auf entsprechenden Skalen zur psychischen Gesundheit gewählt worden und nicht die klinisch diagnostizierte Depression, was dieses Ergebnis möglicherweise beeinflusst haben könnte. Ein Nutzen von Vitamin D in der antidepressiven Therapie und Prävention bei älteren Patienten bleibt also weiterhin fraglich.

Auch Parker, Brotchie et al. beleuchten in einem neueren Review sowohl den Zusammenhang zwischen Vitamin D und Depressionen als auch die Bedeutung von Vitamin D in der antidepressiven Therapie (Parker, Brotchie et al. 2017). Berücksichtigt werden in diesem sehr ausführlichen Review über den derzeitigen Stand der Forschung

neben Querschnitts-, Longitudinal- sowie kontrollierten randomisierten Studien auch mehrere andere bereits erschienene Übersichtsarbeiten. Bei Betrachtung der in die Metaanalyse aufgenommenen Querschnittsstudien fällt unter anderem auf, dass eine positive Assoziation zwischen Vitamin-D-Mangel und Depressionen sich besonders in Untersuchungen ergibt, die eine ältere Patientenklientel einschlossen. Nachweise für einen positiven Effekt auf den Verlauf von depressiven Symptomen konnten sowohl in Mono- wie auch in Kombinationstherapie mit Antidepressiva gefunden werden (Parker, Brotchie et al. 2017).

In Anbetracht der bis dato erfolgten Untersuchungen bleibt also nach wie vor unklar, ob tatsächlich ein Zusammenhang zwischen einem niedrigen Vitamin-D-Spiegel und dem Auftreten von Depressionen besteht und ob der Vitamin-D-Spiegel möglicherweise den antidepressiven Therapieverlauf beeinflussen könnte. Weitergehend stellt sich die Frage, ob Vitamin D alleine oder als Komedikation zu einer antidepressiven Behandlung mit Psychopharmaka einen positiven Einfluss auf die Besserung depressiver Erkrankungen haben könnte.

Zur genauen Erforschung der Rolle von Vitamin D bei der Entstehung und Therapie von Depressionen besteht angesichts der heterogenen Studienlage ein hoher Bedarf an weiteren gut strukturierten Forschungsprojekten mit ausreichend großen Studienpopulationen. Die Menge an Studien, die sich mit einer Studienpopulation im höheren Alter beschäftigen, ist dabei noch sehr begrenzt, wenngleich depressive Symptome und niedrige Vitamin-D-Spiegel häufige Pathologien des älteren und alternden Menschen sind. Besonders vor dem Hintergrund des beständigen Bedarfs an neuen kurativen Ansätzen im Bereich der antidepressiven Psychopharmakotherapie im Alter erscheint dies besonders interessant.

Auch mit Blick auf die zu Beginn erwähnte Bedeutung von Depressionen in globaler wie individueller Hinsicht und die zu erwartende Bevölkerungsentwicklung soll die vorliegende Arbeit dazu beitragen, die bestehende Lücke in diesem Forschungsbereich weiter zu schließen, um die Prävention und Therapie von depressiven Erkrankungen im Alter weiter zu optimieren.

## 2 FRAGESTELLUNG UND ZIEL

---

### 2.1 ALLGEMEINE ZIELSETZUNG

Wie im obigen Abschnitt beschrieben, ist der Einfluss von Vitamin D auf die neuropsychiatrische Gesundheit zunehmend in den Fokus wissenschaftlichen Interesses gerückt. Aufgrund der wachsenden Evidenz für einen neurobiologischen Einfluss von Vitamin D in mehreren Studien (Eyles, Smith et al. 2005, Eyles, Burne et al. 2013, Jiang, Zhang et al. 2014, Cui, Gooch et al. 2017) wird seit längerem auch ein Zusammenhang mit dem Auftreten von Depressionen (Anglin, Samaan et al. 2013, Parker, Brotchie et al. 2017) und anderen psychiatrischen bzw. neurologischen Erkrankungen vermutet (Sommer, Griebler et al. 2017, Luo, Ou et al. 2018). Auch die Rolle von Vitamin D bei der Behandlung und dem Verlauf depressiver Syndrome ist weiterhin Gegenstand aktueller Forschung (Khoraminy, Tehrani-Doost et al. 2013, Shaffer, Edmondson et al. 2014, Okereke und Singh 2016).

Diese Arbeit ist der Frage gewidmet, inwiefern Depressionen bzw. depressive Symptome und die Höhe des Vitamin-D-Spiegels speziell bei älteren psychisch erkrankten Patienten zusammenhängen.

Dabei soll anhand eines gerontopsychiatrischen Patientenkollektivs näher beleuchtet werden, wie sich ein niedriger Vitamin-D-Spiegel auf die Ausprägung und die Entwicklung der depressiven Symptome im Therapieverlauf sowie auf das Therapieergebnis auswirkt. Der psychiatrische Status wurde analog zu vielen bereits veröffentlichten Studien (Stewart und Hirani 2010, Zanetidou, Belvederi Murri et al. 2011, Toffanello, Sergi et al. 2014) mittels zweier validierter und im klinischen Alltag häufig verwendeter Depressions-Scores sowie den ICD-10-Diagnosen erfasst. Der Therapieverlauf konnte über die Werte der beiden Depressionsskalen abgebildet werden. Hinzu kam das Therapieergebnis, das dem fachärztlich erhobenen psychopathologischen Befund des Entlassungsbriefs entnommen wurde. Zusätzlich wurde die Tagesmedikation zum Zeitpunkt der Entlassung sowie die Dauer des Aufenthalts in der Tagesklinik in diesen Zusammenhang mit einbezogen.

Darüber hinaus soll in einer explorativen Analyse auch die Wechselwirkung zwischen weiteren Einflussgrößen wie der Jahreszeit sowie dem im geriatrischen Assessment zur Beurteilung des Gesamtgesundheitszustandes eines Patienten sehr wichtigen Body Mass Index (BMI) und dem Vitamin-D-Spiegel untersucht werden (Winter, MacInnis et al. 2014, Mezuk, Lohman et al. 2016, Pessanha, Lustosa et al. 2017).

An der Gruppe der Patienten, bei denen eine depressive Episode nach ICD-10-Kriterien diagnostiziert worden war, soll eine weiterführende Vergleichsanalyse durchgeführt werden. Hierbei soll die vorgenannte Gruppe mit zwei Vergleichsgruppen mit anderen unter Anwendung der ICD-Kriterien diagnostizierten neuropsychiatrischen Erkrankungen bezüglich des Vitamin-D-Spiegels verglichen werden. Hintergedanke hierbei ist, dass Vitamin-D-Mangel in der Forschungsliteratur vielfach auch als mutmaßliche Komorbidität zu Depression ohne direkte Kausalität beschrieben wurde (Bertone-Johnson 2009, Jovanova, Aarts et al. 2017). Die Begründung hierfür liegt in der Tatsache, dass Patienten mit depressiven Erkrankungen erwiesenermaßen in Folge des typischen Rückzugsverhaltens zu verringerter außerhäuslicher Aktivität neigen. Zusätzlich besteht bei diesen Patienten häufig eine Antriebsverminderung, weshalb häufig nicht mehr die Kraft aufgebracht werden kann, sich um eine ausgewogene Ernährung zu bemühen – beides Faktoren, die einen Vitamin-D-Mangel provozieren können (Wei, Fan et al. 2018).

Daher soll die Gruppe der Patienten mit einer Depression mit einer Gruppe an Parkinson leidender Patienten verglichen werden, die aufgrund ihrer Erkrankung durch die eingeschränkte Mobilität und beispielsweise Schluckstörungen ähnliche Einschränkungen im Alltag bezüglich Sonnenexposition und Nahrungsaufnahme erfahren (Ma, Xiong et al. 2018). Sollte sich hier ein niedrigerer Spiegel bei den depressiven Patienten ergeben, könnte dies ein Hinweis sein, dass der geringe Vitamin-D-Spiegel nicht nur auf mit der Grunderkrankung zusammenhängende äußere Faktoren zurückzuführen ist.

In gleicher Weise soll ein Vergleich der nach ICD-10 depressiven Teilstichprobe mit einer an einer neurokognitiven Störung wie einer Alzheimer-Demenz erkrankten

Vergleichsgruppe durchgeführt werden, da sich auch hier eine ähnliche Verhaltenskonstellation bezüglich Vitamin-D-Aufnahme über Nahrung und Bildung in der Haut ergeben kann (Dong, Simon et al. 2010).

## 2.2 ARBEITSHYPOTHESEN UND WEITERFÜHRENDE DATENANALYSE

### 2.2.1 Haupthypothesen

Zur genaueren Untersuchung der oben beschriebenen Thematik wurden folgende Haupthypothesen formuliert, anhand derer die Daten der Stichprobe genauer analysiert wurden.

1. Ein niedrigerer Vitamin-D-Spiegel geht mit einer ausgeprägteren Form des depressiven Syndroms einher.
  - 1.1. Die Ausprägung des Vitamin-D-Mangels korreliert mit der Ausprägung depressiver Symptome, weshalb niedrigere Vitamin-D-Spiegel mit höheren Werten auf der Geriatrischen Depressionsskala und der Hamilton-Skala zu Beginn der Behandlung einhergehen.
  - 1.2. Patienten mit einer schweren depressiven Episode haben einen niedrigeren Vitamin-D-Spiegel als Patienten mit einer als mittelschwer diagnostizierten Depression.
  - 1.3. Patienten mit einer rezidivierenden depressiven Episode haben einen niedrigeren Vitamin-D-Spiegel als Patienten mit einer erstmalig aufgetretenen depressiven Episode.
2. Niedrigere Vitamin-D-Spiegel gehen einher mit einem weniger günstigen Behandlungsverlauf.
  - 2.1. Niedrigere Vitamin-D-Spiegel korrelieren mit einer weniger ausgeprägten und weniger anhaltenden Besserung depressiver Symptome im Therapieverlauf sowie einem schlechteren Behandlungsergebnis, weshalb Patienten mit niedrigeren Spiegeln weniger starke Verbesserungen des GDS- und Hamilton-Scores am Ende der Behandlung und in poststationären Kontrollen aufweisen.



2.2. Niedrigere Vitamin-D-Spiegel gehen mit einer längeren Behandlungsdauer einher.

2.3. Niedrigere Vitamin-D-Spiegel korrelieren mit einer höheren Anzahl an neurologisch-psychiatrischen Medikamenten in der Tagesmedikation bei Entlassung.

### 2.2.2 Explorative Datenanalyse

In einer explorativen, weiterführenden Datenanalyse wurden zudem folgende Hypothesen getestet:

1. Ein niedrigerer BMI spricht für eine insgesamt schlechtere gesundheitliche Verfassung älterer Menschen und geht daher mit einem niedrigeren Vitamin-D-Spiegel einher.
2. Auch bei älteren psychiatrisch erkrankten Menschen besteht trotz möglicherweise geringerer Mobilität und dadurch von vornherein geringerer Sonnenexposition ein Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Spiegel und der Jahreszeit zum Zeitpunkt der Spiegelbestimmung.
3. Es besteht ein Unterschied bezüglich des Vitamin-D-Spiegels zwischen einer Gruppe von an Depressionen erkrankten Patienten und Patienten mit einer neurokognitiven Störung oder einer Parkinson-Erkrankung in dem Sinne, dass an Depressionen erkrankte Patienten einen signifikant niedrigeren Spiegel haben als die genannten Vergleichsgruppen.

Die oben genannten Haupthypothesen sowie die Fragestellungen der explorativen Datenanalyse wurden zum einen in der gesamten Stichprobe untersucht, zum anderen wurde parallel eine Analyse nur an Patienten mit nach ICD-10 diagnostizierter depressiver Erkrankung durchgeführt.

## 3 MATERIAL UND METHODEN

---

### 3.1 STUDIENPOPULATION

Für die Studie wurden Daten von psychiatrischen Patienten der Neurogerontopsychiatrischen Tagesklinik in Würzburg ausgewertet, die dort im Zeitraum zwischen Oktober 2012 bis Oktober 2014 therapiert worden waren. Diese Tagesklinik ist eine gemeinschaftliche Einrichtung der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie sowie der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums, die speziell auf die Bedürfnisse älterer Menschen ausgerichtet ist. Der Schwerpunkt der psychiatrischen Abteilung liegt in der Behandlung von Patienten mit depressiven Erkrankungen, während im neurologischen Teilbereich vor allem Parkinson-Patienten therapiert werden. Die teilstationäre Behandlung beinhaltet ein umfassendes multimodal gestaltetes Therapieprogramm, welches unter anderem von ärztlichen, psychologischen und sozialpädagogischen Fachkräften betreut und durchgeführt wird.

#### 3.1.1 Ausschlusskriterien

Für die vorliegende Untersuchung wurden im klinischen Alltag erhobene naturalistische Daten von 183 Fällen retrospektiv ausgewertet. Von diesen mussten 15 aus der weiteren Untersuchung ausgeschlossen werden, da es sich hier nicht um erstmalige Aufenthalte in der Tagesklinik innerhalb des Untersuchungszeitraums handelte. Dies hätte die statistische Auswertung durch doppelten Einschluss desselben Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten verfälscht. Wurde ein Patient mehrfach innerhalb des Studienzeitraumes in der Tagesklinik therapiert, so wurden nur die Daten des ersten Aufenthaltes verwendet.

Bei den verbleibenden 168 Patienten wurde bei 141 zu Beginn der Behandlung der Vitamin-D-Spiegel gemessen. Um einer Verzerrung der Ergebnisse entgegenzuwirken, wurden die Daten um einen einzelnen Ausreißer mit einem ungewöhnlich hohen Vitamin-D-Spiegel von 78,8 µg/l bereinigt (Tabelle 1). Mittelwert und Standardabweichung änderten sich dadurch geringfügig.

Tabelle 1: Vitamin-D-Spiegel innerhalb der Stichprobe vor und nach Bereinigung um einen Ausreißer über 59,9 µg/l.

Bereinigung um Ausreißer	N	Vitamin-D-Spiegel bei Aufnahme in µg/l			
		Min	Max	MW	SD
Vor Bereinigung	141	7,7	78,8	21,76	11,33
Nach Bereinigung	140	7,7	49,9	21,35	10,28

Diese 140 Patienten bildeten die Gesamtstichprobe für die folgenden statistischen Analysen. Für eine auf depressive Patienten fokussierte Analyse wurden aus dieser Gesamtstichprobe die Patienten ausgewählt, die zum Zeitpunkt ihrer Behandlung in der Tagesklinik unter einer gemäß ICD-10-Klassifikation diagnostizierten depressiven Episode im Rahmen einer affektiven Störung litten. Hierzu zählten Patienten mit einer bipolaren affektiven Störung mit depressiver Episode (F31.4, F31.5), einer einzelnen depressiven Episode (F32.1, F32.2, F32.3) oder einer rezidivierenden depressiven Störung (F33.1, F33.2, F33.3), woraus sich eine Teilstichprobe mit insgesamt 105 nach den Kriterien der ICD-Klassifikation als depressiv diagnostizierten Patienten ergab (sh. 4.1.1., Tabelle 4).

Die statistische Analyse wurde sowohl an der Gesamtstichprobe als auch an der als nach ICD-10 als depressiv diagnostizierten Teilstichprobe durchgeführt, um sowohl einen umfassenden Überblick über die Bedeutung des Vitamin-D-Spiegels speziell bei Patienten mit einer depressiven Episode im Rahmen einer affektiven Störung als auch allgemein bei älteren Menschen mit anderen neuropsychiatrischen Hauptdiagnosen zu erhalten. Insbesondere bei Fragestellungen, bei denen die beiden Depressions-Scores miteinbezogen wurden, erschien dies sinnvoll, da durch diese gewissermaßen diagnoseübergreifend depressive Symptome abgebildet werden. Zudem handelt es sich bei den ICD-10-Kriterien um eine kategoriale Diagnose, die nicht den Anspruch erfüllen kann, die tatsächlichen pathophysiologischen Hintergründe einer psychiatrischen Erkrankung abzubilden. Da auch bei vielen anderen psychischen Erkrankungen depressive Symptome vorkommen können, auch wenn laut ICD-10 nicht vordergründig eine depressive Episode vorliegt, ist es sinnvoll, in diesem Zusammenhang auch diese in die Analyse miteinzubeziehen.

### 3.1.2 Einschluss von Fällen aus der Stichprobe für die statistische Analyse

Bei der statistischen Analyse wurden immer alle Fälle der jeweils verwendeten Stichprobe eingeschlossen, bei denen die zu korrelierenden Parameter erhoben worden waren. Aus diesem Grund schwankt die Anzahl der untersuchten Fälle zwischen den einzelnen statistischen Analysen, gleichzeitig ist aber in jeder Auswertung die Verwendung der maximal möglichen Fallzahl aus der Stichprobe gewährleistet.

## 3.2 KLINISCHE PARAMETER UND KOVARIABLEN

### 3.2.1 Allgemeine klinische Parameter

Hierzu zählten das Alter des Patienten bei Aufnahme, außerdem Geschlecht sowie Größe und Gewicht, woraus der BMI errechnet wurde. Hinzu kamen Aufnahme- und Entlassungsdatum zur Erfassung der Behandlungsdauer.

### 3.2.2 Erfassung des Vitamin-D-Status

Zur Erfassung des Vitamin-D-Spiegels war, wie in der Labordiagnostik meist üblich, der inaktive Vitamin-D-Metabolit 25(OH)D<sub>3</sub> im Serum (Holick 2006) zu Beginn der Behandlung bestimmt worden, außerdem das Datum und die meteorologische Jahreszeit des Zeitpunkts der Spiegelbestimmung (Frühling: 1. März bis 31. Mai, Sommer: 1. Juni bis 31. August, Herbst: 1. September bis 31. Oktober, Winter: 1. November bis 28./29. Februar). Bei einem in der Tagesklinik ab einem Spiegel von unter 30 µg/l definierten Mangel wurde entsprechend Vitamin D oral substituiert (Judge, Birge et al. 2014).

### 3.2.3 Erfassung der psychiatrischen Diagnosen und Dokumentation des Verlaufs der Behandlung in der Tagesklinik

Die psychiatrischen Diagnosen, die von einer Fachärztin für Psychiatrie und Psychotherapie und Neurologie nach ICD-10-Kriterien gestellt worden waren, wurden in den Datensatz mit aufgenommen.

Zudem wurde bei Beginn und Abschluss der Behandlung zur Darstellung der Ausprägung des depressiven Syndroms der Wert auf der Geriatrischen Depressionsskala (GDS) sowie der Hamilton-Depression-Rating-Skala (HDRS) bestimmt (ausführlichere Erläuterungen

zu den verwendeten Fragebögen in Kapitel 3.2.4). Der GDS-Score wurde zusätzlich im Rahmen einer poststationären Kontrolle sechs Wochen nach Entlassung aus der teilstationären Behandlung ein weiteres Mal ermittelt.

Durch Berechnungen der Differenzen zwischen den Werten zu den Zeitpunkten von Aufnahme, Entlassung und poststationärer Kontrolle konnte die Entwicklung der Ausprägung des depressiven Syndroms abgebildet werden. Zum einen ließ sich die Richtung der Veränderung – also ob eine Verbesserung oder Verschlechterung stattgefunden hat – feststellen und zum anderen aus dem Punktunterschied die Ausprägung dieser Veränderung ablesen.

Des Weiteren wurde dem Entlassungsbrief das in der Epikrise beschriebene Behandlungsergebnis entnommen. Dieses wurde zusammenfassend in die Kategorien remittierte, teilremittierte und therapieresistente Depression eingeteilt.

Zusätzlich wurden die bei Entlassung in der Medikation enthaltenen neuropsychiatrischen Arzneimittel in den Datensatz übernommen.

### 3.2.4 Diagnosekriterien einer depressiven Episode nach der ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen

Für die Diagnose einer depressiven Episode werden nach ICD-10 drei Haupt- und sieben Nebensymptome unterschieden. Zu den drei Hauptsymptomen gehören eine depressive Stimmung, Interessen- und Freudeverlust sowie eine Antriebsminderung oder verstärkte Ermüdbarkeit. An Nebensymptomen werden in der ICD-10-Klassifikation Verlust des Selbstvertrauens bzw. Selbstwertgefühls, unbegründete Selbstvorwürfe oder unangemessen starke Schuldgefühle, Gedanken an Tod oder Suizid bzw. suizidales Verhalten, Unentschlossenheit bzw. Konzentrationsminderung und vermindertes Denkvermögen, sowie psychomotorische Agitiertheit bzw. Hemmung, Schlafstörungen und Appetitveränderungen aufgeführt (Dilling, Mombour et al. 2015).

Abhängig von der Anzahl und der Ausprägung der Symptome kann eine depressive Episode in leichter, mittelschwerer und schwerer Form auftreten. Die depressive Episode erstreckt sich hierbei über eine Dauer von mindestens zwei Wochen (Dilling, Mombour et al. 2015).

Bei der leichten depressiven Episode (F32.0) treten von den Hauptsymptomen zwei auf sowie zwei der Nebensymptome, sodass insgesamt vier der Haupt- und Nebenkriterien zutreffen (Dilling, Mombour et al. 2015).

Eine mittelschwere depressive Episode (F32.1) wird diagnostiziert, wenn zwei Hauptkriterien sowie drei bis vier der Nebenkriterien festzustellen sind (Dilling, Mombour et al. 2015).

Von einer schweren depressiven Episode ist auszugehen, wenn alle Haupt- sowie mindestens vier Nebenkriterien vorliegen. Zudem kann die schwere depressive Episode als eine solche ohne psychotische Symptome (F32.2) oder mit psychotischen Symptomen (F32.3.) auftreten (Dilling, Mombour et al. 2015).

Zusätzlich zur Einteilung des psychopathologischen Querschnittsbildes der Erkrankung werden auch der Längsschnittbefund und damit der Verlauf in die Kategorisierung nach ICD-10 miteinbezogen. Hierbei ist die einzelne depressive Episode (F32) von der rezidivierenden depressiven Störung (F33) zu unterscheiden. Wichtiges und namensgebendes Charakteristikum ist hierbei, dass in der Anamnese mindestens eine weitere, der jetzigen vorangegangenen depressive Episode in der Krankheitsgeschichte zu eruieren ist (Dilling, Mombour et al. 2015). Analog und nach denselben Kriterien wie die einzelne depressive Episode kann auch die gegenwärtige depressive Episode der rezidivierenden depressiven Störung in leichter (F33.0), mittelgradiger (F33.1) und schwerer Form ohne (F33.2) und mit psychotischen Symptomen (F33.3) auftreten (Dilling, Mombour et al. 2015).

Bei Auftreten einer manischen Phase muss die Diagnose einer rezidivierenden depressiven Störung zugunsten der Diagnose einer bipolaren affektiven Störung (F31) geändert werden. Eine bipolare affektive Störung ist durch eine oder mehrere Phasen gehobener Stimmung und gesteigerten Antriebs gekennzeichnet, die im Wechsel mit depressiven Episoden in leichter (F31.3), mittlerer (F31.4) und schwerer Ausprägung ohne (F31.4) und mit psychotischen Symptomen (F31.5) auftreten. Die Einteilung des Schweregrades der depressiven Episoden wird nach denselben oben bei F32 beschriebenen Gesichtspunkten vorgenommen. Auch die manischen Phasen werden je

nach Schwere in Hypomanie (F31.0) und Manie ohne (F31.1) und mit psychotischen Symptomen (F31.2) eingeteilt (Dilling, Mombour et al. 2015).

### 3.2.5 Verwendete Fragebögen

Im klinischen Alltag können standardisierte Fragebögen beim Screening auf depressive Symptome sowie zur Einschätzung von Schwere und Verlauf einer Erkrankung hilfreich sein. In der Tagesklinik wurden hierfür die Geriatrische Depressionsskala sowie die Hamilton-Depression-Rating-Skala eingesetzt.

#### 3.2.5.1 Die Geriatrische Depressionsskala

Die Geriatrische Depressionsskala („Geriatric Depression Screening Scale“, GDS) wurde 1982 von Yesavage, Brink et al. mit dem Ziel entwickelt, ein auf ein Patientenkontinuum im höheren Lebensalter angepasstes Screening-Instrument für Depressionen zu schaffen (Yesavage, Brink et al. 1982).

In der Originalversion, die auch für die vorliegende Studie in einer deutschen Fassung verwendet wurde, umfasst der Fragebogen 30 Items zur Erfassung der Befindlichkeit und Stimmungslage des Patienten in der vorangegangenen Woche (Gauggel und Birkner 1999). Diese sind vom Patienten selbst im einfachen Ja/Nein-Schema zu beantworten und daher im Vergleich zu anderen Fragebögen mit mehr Auswahlmöglichkeiten weniger komplex in der Handhabung für den Befragten. Dabei werden in den einzelnen Items vor allem psychische Aspekte depressiver Verstimmungen abgefragt. Dazu gehören beispielsweise Lebenszufriedenheit, Aktivitätsniveau, Selbstwertgefühl, Grübelneigung und Konzentrationsschwierigkeiten, Rückzugsverhalten, Gefühle von Hilf- und Hoffnungslosigkeit und Zukunftsorgen (Yesavage, Brink et al. 1982). In vielen vergleichbaren Fragebögen, die auch bei Jüngeren Verwendung finden, wird häufig sehr ausführlich auf die somatischen Aspekte einer Depression eingegangen. Bei älteren Menschen können jedoch, wie bereits in 1.1 erwähnt, auch ohne Vorliegen einer Depression körperliche Beschwerden bestehen, die zu einer depressiven Episode passen würden. Fragen, die bei älteren Menschen eine ablehnende Haltung auslösen oder irritierend wirken könnten, beispielsweise zum Thema Sexualität, werden in der GDS vermieden. Auch die Suizidalität wird nicht abgefragt, da sich die Haltung zum eigenen

Tod am Ende des Lebens sehr von der jüngerer Menschen unterscheiden kann und möglicherweise anders bewertet werden muss (Yesavage, Brink et al. 1982).

Von den Autoren der GDS wird ein Cut-Off bei 11 Punkten mit einer Sensitivitätsrate von 84 % und einer Spezifitätsrate von 95 % empfohlen, sodass ein Wert zwischen 0 und 10 als normal angesehen wird (Brink, Yesavage et al. 1982). Ein pathologisches Ergebnis reicht nicht zur Diagnose einer depressiven Episode aus, rechtfertigt aber eine weitere klinische Abklärung zur psychischen Gesundheit des Patienten und kann ein Hinweis auf ein depressives Syndrom auch in Zusammenhang mit einer anderweitigen psychischen Erkrankung sein. Im klinischen Alltag wird unter anderem auch eine 15 Items umfassende Kurzversion verwendet, bei der von Yesavage und Sheikh ein Cut-off von 7 angegeben wird (Yesavage und Sheikh 1986).

Die GDS wird in ihren verschiedenen Versionen vielfach in Studien zu depressiven Erkrankungen bei älteren Menschen eingesetzt (Chan, Chan et al. 2011, Toffanello, Sergi et al. 2014, Brouwer-Brolsma, Dhonukshe-Rutten et al. 2016). In einem 2003 erschienenen Review zu Screening-Verfahren für Depressionen im höheren Lebensalter erreichte die GDS eine Sensitivität von 71 % bis 100 % und eine Spezifität von 67 % bis 80 % und damit vergleichbare Werte wie andere bewährte Depressionsskalen wie beispielsweise die „Center for Epidemiologic Studies Depression Scale“ (CES-D) (Watson und Pignone 2003).

Einschränkend muss angemerkt werden, dass wie bei vielen Selbsteinschätzungs-Fragebögen eine gewisse kognitive Leistungsfähigkeit beim Patienten vorausgesetzt wird, um die Fragen zu verstehen und entsprechend beantworten zu können. Diese kann bei älteren Patienten durch einen bestehenden alters- oder krankheitsbedingten geistigen Abbau eingeschränkt sein, weshalb sich in diesen Fällen die Einbeziehung von Kontaktpersonen sowie eine Evaluation der Depressivität über ein Fremdbeurteilungsinstrument wie die Hamilton-Skala anbietet, wie es unter anderem die Autoren eines Reviews zur Depressionsdiagnostik in verschiedenen Altersgruppen empfehlen (Sharp und Lipsky 2002).



### 3.2.5.2 Die Hamilton-Depression-Rating-Skala

Die „Hamilton Depression Rating Scale“ (HDRS), im Deutschen auch kurz Hamilton-Skala, war von ihrem Autor Max Hamilton weniger als Screening-Instrument, sondern eher als Messinstrument für den Therapieverlauf und -erfolg entworfen worden (Hamilton 1960). Dies hing auch mit der damaligen Entwicklung der ersten antidepressiven Medikamente zusammen (Demyttenaere und De Fruyt 2003).

Bei der Hamilton-Skala handelt es sich um ein Fremdbeurteilungsverfahren. In einem Interview wird der Patient durch einen erfahrenen Untersucher anhand von 17 Variablen zur Ausprägung möglicherweise bestehender depressiver Symptome befragt. Hierzu gehören unter anderem depressive Verstimmung, Schuldgefühle, Interessenverlust, psychomotorische Verlangsamung, Agitiertheit und – anders als bei der GDS – auch Suizidalität. Außerdem werden Angstsymptome und Hypochondrie erfragt. Im Gegensatz zur GDS geht die Hamilton-Skala wesentlich mehr auch auf somatische Beschwerden wie Schlaflosigkeit, Libidoverlust, gastrointestinale Symptome und Gewichtsverlust in der letzten Woche ein (Hamilton 1960). Zum Teil steht die Verwendung der HDRS bei Menschen in sehr hohem Alter über 75 Jahren deshalb in der Kritik (Hautzinger und Geue 2016). Die HDRS ist zwar nicht speziell für ein älteres Patientenkontinuum entworfen worden, wie es bei der GDS der Fall ist, deckt aber in ihrer Multidimensionalität zusätzlich zu den psychischen Aspekten somatische und behaviorale Symptome sowie die wichtige Frage nach Suizidgedanken ab (Demyttenaere und De Fruyt 2003, Syed und Swanwick 2017). Sie wird daher dennoch auch in geriatrischen Settings wie in der vorliegenden Studie angewandt (Sharp und Lipsky 2002). In weiteren Versionen, die 21 bzw. 24 Items umfassen, werden zusätzlich paranoide und zwanghafte Symptome sowie Depersonalisationserleben und zirkadiane Rhythmik der Symptome abgefragt (Hamilton 1960).

Die Befragung wurde in der Tagesklinik durch testpsychologisch geschulte Psychologen durchgeführt. Bei der Durchführung dieses Fremdbeurteilungsverfahrens geht es nicht um die verbale Äußerung des Patienten, sondern vor allem die Einschätzung des Therapeuten spielt eine entscheidende Rolle. Für die einzelnen Items kann jeweils ein Score von 0-2 bzw. 0-4 vergeben werden, sodass insgesamt ein Summenscore zwischen

0 und 52 erreicht werden kann (Hamilton 1960, Baumann 1976). Anhand des erreichten Scores lässt sich eine Einschätzung des Schweregrades der depressiven Erkrankung bzw. des depressiven Syndroms vornehmen. In der S3-Leitlinie zur unipolaren Depression von 2017 wird in der Version mit 17 Items ein Wert von 8 und kleiner als Hinweis auf das Nichtvorhandensein einer Depression bzw. eine klinisch unauffällige oder remittierte Erkrankung angegeben, 9-16 Punkte als leichtes depressives, 17-24 Punkte als mittelgradig depressives und 25 Punkte oder mehr als schweres depressives Syndrom gewertet (Schneider, Härter et al. 2017).

Wie bereits erwähnt, findet die Hamilton-Skala Verwendung in der Beurteilung des Ansprechens auf eine Therapie und der Besserung der depressiven Symptomatik. Sie wird daher auch häufig in Studien zur Effektivität von Psycho- und Pharmakotherapie angewandt (Williams 2001, Demyttenaere und De Fruyt 2003). Auch in der vorliegenden Studie wurde die Hamilton-Skala zur systematischen Beobachtung der Entwicklung der depressiven Beschwerden im Zeitverlauf genutzt.

### 3.3 DATENANALYSE

#### 3.3.1 Tests auf Normalverteilung der verwendeten Variablen

Zu Beginn der Untersuchung der Daten wurde mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov- bzw. Shapiro-Wilk-Tests geprüft, ob die verwendeten stetigen Variablen normalverteilt sind. Da dies weder bei der Gesamtstichprobe noch bei der Stichprobe der depressiv erkrankten Patienten bei allen Variablen zutrifft (Tabelle 2 und Tabelle 3), wurden ausschließlich nicht-parametrische Testverfahren angewendet, um eine aussagekräftige statistische Auswertung zu erhalten. Eine Variable wurde hierbei bei einem p-Wert > 0,05 als normalverteilt angesehen.

*Tabelle 2: Tests auf Normalverteilung der stetigen Variablen in der Gesamtstichprobe.*

	N (Häuf. in %)	Fehlend (Häuf. in %)	Kolmogorov- Smirnov		Shapiro-Wilk	
			Stat.	Sign.	Stat.	Sign.
Vitamin-D-Spiegel	140 (100)	0 (0)	0,123	0,000	0,907	0,000
Alter	140 (100)	0 (0)	0,119	0,000	0,967	0,002

GDS-Score bei Aufnahme	127 (90,7)	13 (9,3)	0,066	0,200	0,972	0,010
GDS-Score bei Entlassung	101 (72,1)	39 (27,9)	0,116	0,002	0,949	0,001
GDS-Score poststationär	90 (64,3)	50 (35,7)	0,136	0,000	0,940	0,000
Diff. des GDS-Scores zwischen Aufnahme und Entlassung	96 (68,6)	44 (31,4)	0,115	0,003	0,960	0,005
Diff. des GDS-Scores zwischen Aufnahme und poststationärer Kontrolle	67 (63,8)	38 (36,2)	0,072	0,200	0,987	0,705
Diff. des GDS-Scores zwischen Aufnahme und poststationärer Kontrolle	75 (53,6)	65 (46,4)	0,176	0,000	0,908	0,000
Hamilton-Score bei Aufnahme	131 (93,6)	9 (6,4)	0,078	0,050	0,973	0,010
Hamilton-Score bei Entlassung	98 (70,0)	42 (30,0)	0,171	0,000	0,905	0,000
Diff. des Hamilton-Scores zwischen Aufnahme und Entlassung	96 (68,6)	44 (31,4)	0,078	0,174	0,980	0,152
Behandlungsdauer	140 (100)	0 (0)	0,065	0,200	0,976	0,016
Anzahl der psychiatrischen Medikamente	140 (100)	0 (0)	0,206	0,000	0,884	0,000
Body Mass Index	128 (91,4)	12 (8,6)	0,087	0,019	0,975	0,018

Tabelle 3: Tests auf Normalverteilung in der Stichprobe nach ICD-10 depressiver Patienten.

	N (%)	Fehlend (%)	Kolmogorov-Smirnov		Shapiro-Wilk	
			Stat.	Sign.	Stat.	Sign.
Vitamin-D-Spiegel	105 (100)	0 (0)	0,139	0,000	0,902	0,000
Alter	105 (100)	0 (0)	0,138	0,000	0,963	0,005
GDS-Score bei Aufnahme	98 (93,3)	7 (6,7)	0,080	0,133	0,964	0,009
GDS-Score bei Entlassung	75 (71,4)	30 (28,6)	0,124	0,006	0,954	0,008
GDS-Score poststationär	71 (67,6)	34 (32,4)	0,181	0,000	0,911	0,000
Diff. des GDS-Scores zwischen Aufnahme und Entlassung	72 (68,6)	33 (31,4)	0,119	0,014	0,953	0,009
Diff. des GDS-Scores zwischen Aufnahme und poststationärer Kontrolle	67 (63,8)	38 (36,2)	0,072	0,200	0,987	0,705

Diff. des GDS-Scores zwischen Entlassung und poststationärer Kontrolle	59 (56,2)	46 (43,8)	0,165	0,000	0,896	0,000
Hamilton-Score bei Aufnahme	102 (97,1)	3 (2,9)	0,070	0,200	0,973	0,036
Hamilton-Score bei Entlassung	75 (71,4)	30 (28,6)	0,173	0,000	0,907	0,000
Diff. des Hamilton-Scores zwischen Aufnahme und Entlassung	74 (70,5)	31 (29,5)	0,094	0,173	0,982	0,372
Behandlungsdauer	105 (100)	0 (0)	0,073	0,199	0,986	0,331
Anzahl der psychiatrischen Medikamente	105 (100)	0 (0)	0,186	0,000	0,871	0,000
Body Mass Index	95 (90,5)	10 (9,5)	0,082	0,120	0,972	0,041

### 3.3.2 Statistische Darstellung und Auswertung der Daten

Zur deskriptiven Darstellung der stetigen Variablen wurden Minimum (Min), Maximum (Max), Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) angegeben, letztere jeweils auf eine Dezimalstelle mehr gerundet als die Originaldaten. Bei kategorial skalierten Variablen wurden die Anzahl der Fälle (N) und die entsprechenden relativen Häufigkeiten in % sowie zur besseren Veranschaulichung Minimum, Maximum, Mittelwert und Standardabweichung des Vitamin-D-Spiegels in den einzelnen Kategoriengruppen angegeben. Zudem wurde stets vermerkt, bei wie vielen der insgesamt 140 bzw. 105 Fällen die für die jeweilige Korrelation notwendigen Variablen bestimmt worden waren.

Wie bereits erwähnt, wurde aufgrund der nicht bei allen Variablen in Gesamt- wie auch der nach ICD-10 depressiven Teilstichprobe bestehenden Normalverteilung ausschließlich mit nicht-parametrischen Testverfahren gearbeitet.

Um den Zusammenhang zwischen zwei stetigen Variablen zu analysieren, wurde demnach Spearmans Rangkorrelationskoeffizient berechnet. Hierbei wurde einseitig berechnet, wenn ein Zusammenhang in einer bestimmten Richtung vermutet wurde.

Um zwei Gruppen bezüglich einer stetigen Variablen zu vergleichen, wurde der Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben verwendet. Für den Vergleich von mehr als zwei Gruppen wurde der Kruskal-Wallis-Test für unabhängige Stichproben

angewendet. Um einen Unterschied zwischen zwei Messpunkten auf statistische Signifikanz hin zu überprüfen, wurde der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben eingesetzt.

Das Signifikanzniveau wurde bei  $p < 0,05$  festgelegt. Ein  $p$ -Wert  $\leq 0,10$  wurde als Trend bzw. tendenzielle Signifikanz berichtet.

Die statistische Analyse der Daten wurde mit dem Computerprogramm IBM SPSS Statistics 25 für Windows durchgeführt.

### 3.3.3 Datenschutz

Aus den Akten wurden retrospektiv naturalistische klinische Parameter entnommen, die in streng anonymisierter Form weiterverarbeitet wurden. Dieses Vorgehen wurde der lokalen Ethikkommission mitgeteilt und es wurde eine Unbedenklichkeitserklärung ausgesprochen.

## 4 ERGEBNISSE

---

### 4.1 BESCHREIBUNG DER STICHPROBE UND DER NACH ICD-10 DEPRESSIVEN TEILSTICHPROBE

#### 4.1.1 Psychiatrische Gesamtstichprobe

Die Gesamtstichprobe der Patienten, anhand deren Daten statistische Analysen zum Vitamin-D-Spiegel durchgeführt wurden, umfasste insgesamt 140 Patienten. Von diesen waren 48 Männer (34,3 %) und 92 Frauen (65,7 %) im Alter zwischen 48 und 92 Jahren (MW = 72,6; SD = 7,7). Der Vitamin-D-Spiegel im Serum betrug in der gesamten Stichprobe im Mittel 21,35 µg/l (SD = 10,28), wobei Geschlecht ( $p = 0,484$ ) und Alter ( $r = -0,125$ ;  $p = 0,079$ ) keinen signifikanten Einfluss auf den Vitamin-D-Spiegel hatten.

Deskriptiv betrachtet lag der Mittelwert bei Frauen (MW = 22,01 µg/l; SD = 10,88) etwas höher als bei Männern (MW = 20,10 µg/l; SD = 9,00). 13 Personen (9,3 %) nahmen bereits vor Aufnahme in die Tagesklinik regelmäßig Dosen zwischen 400 und 1000 IU (International Units) ein und hatten einen signifikant höheren Vitamin-D-Spiegel als der Rest der Stichprobe ( $p < 0,001$ ). Der Mittelwert lag in dieser Gruppe bei 34,41 µg/l (SD = 10,41) gegenüber 20,02 µg/l (SD = 9,33) bei den übrigen Fällen.

Es existieren mehrere Empfehlungen für die Referenzwerte zur Diagnose eines Vitamin-D-Mangels (Holick 2007, Ross, Manson et al. 2011). In der Tagesklinik wurde ein Mangel ab einem Serumspiegel unter 30 µg/l definiert. Dieser Grenzwert wird in mehreren Studien empfohlen und angewandt, besonders wenn es sich um die Untersuchung des Einflusses von Vitamin D auf die nicht-skelettale Gesundheit handelt (Holick 2007, Stewart und Hirani 2010, Song, Kim et al. 2016, Jovanova, Aarts et al. 2017). Ein solcher Mangel bestand in der Stichprobe bei 108 Patienten, also 77,1 %. Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung orientiert sich in ihren Empfehlungen an denen des „Institute of Medicine“ mit einem Cut-off bei einem Wert von 20 µg/l (Ross, Manson et al. 2011, German Nutrition Society 2012), der zumindest für die Knochengesundheit als ausreichend angesehen wird. Nach dieser Definition litten 79 Patienten (56,4 %) unter einem Mangel. In beiden Fällen sind also über die Hälfte der Studienteilnehmer betroffen.

Zur weiteren Veranschaulichung des Vitamin-D-Status innerhalb der Stichprobe dient Abbildung 2. Hierfür erfolgte eine Einteilung der 140 untersuchten Fälle in vier Gruppen je nach Höhe des Vitamin-D-Spiegels. Die erste Gruppe bestand aus neun Fällen (6,4 %) mit einem sehr niedrigen Spiegel unter 10 µg/l, die zweite Gruppe aus 70 Fällen (50,0 %) mit einem niedrigen Spiegel ab 10 µg/l und unter 20 µg/l, die dritte Gruppe aus 29 Fällen (20,7 %) mit einem hochniedrigen Spiegel ab 20 µg/l und unter 30 µg/l und die vierte Gruppe aus den übrigen 32 Fällen (22,9 %) mit einem normalen Spiegel ab 30 µg/l.

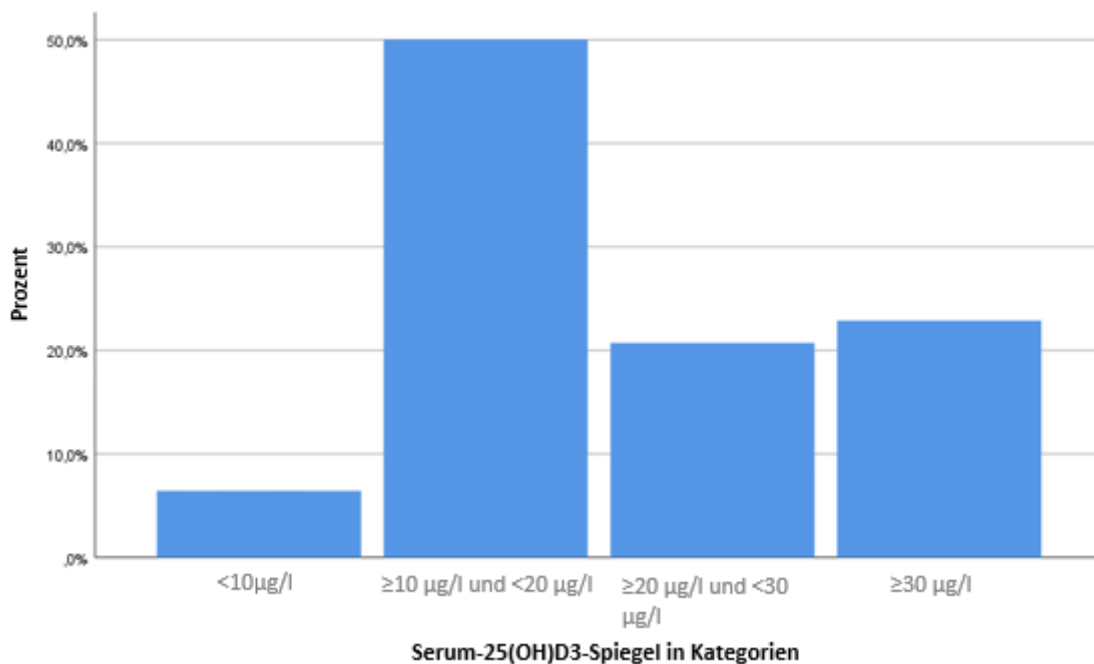


Abbildung 1: Graphische Darstellung des Vitamin-D-Status innerhalb der Gesamtstichprobe durch Einteilung in Kategorien.

Eine Darstellung der Verteilung der psychiatrischen Hauptdiagnosen innerhalb der Gesamtstichprobe findet sich in Tabelle 4. Am größten ist die Gruppe der Patienten mit einer rezidivierenden depressiven Störung mit schwerer Symptomatik (35,7 %), gefolgt von der Gruppe der an einer einzelnen schweren depressiven Episode Erkrankten (14,7 %). Bei einem einzelnen Patienten, der sich auch nur einen Tag in der teilstationären Behandlung der Tagesklinik befand, war lediglich die Verdachtsdiagnose einer frontotemporalen Demenz vermerkt, weshalb hier keine Zuteilung einer gesicherten Diagnose möglich war.

Tabelle 4: Auflistung der ICD-10-Hauptdiagnosen in der Gesamtstichprobe.

Abk.	ICD-10-Diagnose	N	Häuf. (%)
<b>F00</b>	<b>Demenz bei Alzheimer Krankheit</b>		
F00.1	Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn	1	0,7
F00.2	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, atypische oder gemischte Form	3	2,1
<b>F06</b>	<b>Andere psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit</b>		
F06.3	Organische depressive Störung	8	5,7
F06.4	Organische Angststörung	1	0,7
F06.6	Organisch emotional labile Störung	1	0,7
F06.7	Leichte kognitive Störung	5	3,6
<b>F07</b>	<b>Persönlichkeits- und Verhaltensstörung aufgrund einer Krankheit, Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns</b>		
F07.0	Organische Persönlichkeitsstörung	2	1,4
<b>F20</b>	<b>Schizophrenie</b>		
F20.0	Paranoide Schizophrenie	1	0,7
<b>F25</b>	<b>Schizoaffektive Störung</b>		
F25.0	Schizoaffektive Störung, ggw. manisch	1	0,7
F25.1	Schizoaffektive Störung, ggw. depressiv	2	1,4
<b>F31</b>	<b>Bipolare affektive Störung</b>		
F31.1	Bipolare affektive Störung, ggw. manische Episode ohne psychotische Symptome	2	1,4
F31.4	Bipolare affektive Störung, ggw. schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	7	5,0
F31.5	Bipolare affektive Störung, ggw. schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	2	1,4
F31.6	Bipolare affektive Störung, ggw. gemischte Episode	6	4,3
<b>F32</b>	<b>Depressive Episode</b>		
F32.1	Mittelschwere depressive Episode	11	7,9
F32.11	Mittelgradige depressive Episode mit somatischem Syndrom	2	1,4
F32.2	Schwere depressive Episode	20	14,3
F32.3	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	3	2,1
<b>F33</b>	<b>Rezidivierende depressive Störung</b>		
F33.1	Rezidivierende depressive Störung mit mittelschwerer Episode	2	1,4
F33.2	Rezidivierende depressive Störung mit schwerer Episode	50	35,7
F33.3	Rezidivierende depressive Störung mit schwerer Episode mit psychotischer Symptomatik	8	5,7
<b>F43</b>	<b>Reaktionen auf schwere Belastungen und Anpassungsstörungen</b>		
F43.0	Akute Belastungsreaktion	1	0,7
Gesamt		139	99,3
fehlend		1	0,7
		140	100,0



#### 4.1.2 Teilstichprobe der Patienten mit einer nach ICD-10-Kriterien diagnostizierten depressiven Episode bei affektiver Störung

Aus der Gesamtstichprobe ließ sich eine Teilstichprobe von Patienten ziehen, bei denen eine depressive Episode im Rahmen einer affektiven Störung diagnostiziert worden war (F31.4, F31.5, F32.1, F32.11, F32.2, F32.3, F33.1, F33.2, F33.3, vgl. Tabelle 4). Von diesen 105 Patienten waren 36 Männer (34,3 %) und 69 Frauen (65,7 %), die zwischen 53 und 92 Jahren (MW = 72,9; SD = 7,3) alt waren.

Der Vitamin-D-Spiegel im Serum betrug im Mittel 20,93 µg/l (SD = 9,84; Min = 7,7 µg/l; Max = 49,8 µg/l), Geschlecht ( $p = 0,121$ ) und Alter ( $r = -0,075$ ;  $p = 0,224$ ) hatten auch hier keinen signifikanten Einfluss auf den Vitamin-D-Spiegel. Frauen hatten in der Teilstichprobe mit 22,14 µg/l (SD = 10,50) ebenfalls einen etwas höheren Wert als Männer (MW = 18,61 µg/l; SD = 8,05). Neun Personen (8,6 %) nahmen bereits vor Aufnahme in die Tagesklinik regelmäßig Vitamin D ein, was zu einem durchschnittlich deutlich höheren Vitamin-D-Spiegel (MW = 31,08 µg/l; SD = 9,64) als bei den übrigen 96 Patienten (MW = 19,98 µg/l; SD = 9,35 µg/l) führte.

Ein Mangel mit einem Spiegel unter 30 µg/l bestand bei 82 der depressiven Patienten (78,1 %), bei 62 Patienten (59 %) lag der Spiegel unter 20 µg/l.

Nach der oben in 4.1.1 erwähnten Einteilung bestand die erste Gruppe aus 7 Fällen (4,7 %) mit einem sehr niedrigen Spiegel unter 10 µg/l, die zweite Gruppe aus 55 Fällen (52,4 %) mit einem niedrigen Spiegel ab 10 µg/l und unter 20 µg/l, die dritte Gruppe aus 20 Fällen (19,0 %) mit einem hochniedrigen Spiegel ab 20 µg/l und unter 30 µg/l und die vierte Gruppe aus den übrigen 23 Fällen (21,9 %) mit einem normalen Spiegel ab 30 µg/l.

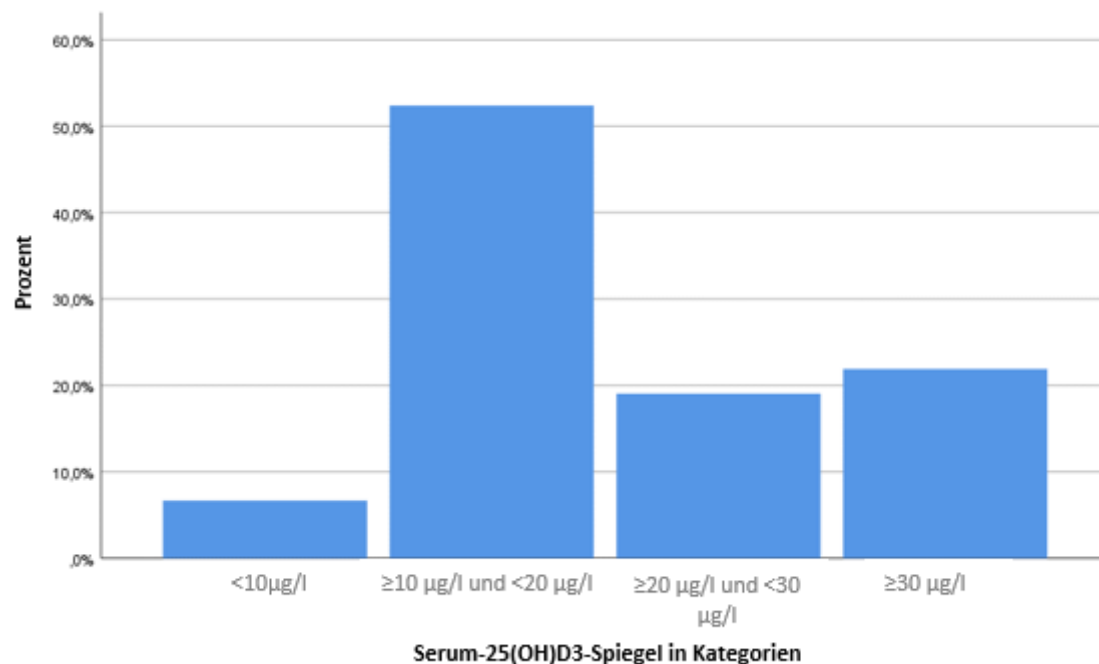


Abbildung 2: Graphische Darstellung des Vitamin-D-Status innerhalb der nach ICD-10 depressiven Teilstichprobe durch Einteilung in Kategorien.

Von Seiten der deskriptiven Statistik her betrachtet bestehen also große Ähnlichkeiten bezüglich Alter, Geschlechterverteilung und dem Vitamin-D-Status zwischen der Gesamtstichprobe und der Gruppe der Patienten, bei denen eine nach ICD-10-Klassifikation diagnostizierte depressive Episode im Rahmen einer affektiven Störung bestand. Diese Teilstichprobe macht einen Großteil der Gesamtstichprobe aus (75 %, sh. Tabelle 4).

## 4.2 DESKRIPTIVE STATISTIK

### 4.2.1 Ausprägung der depressiven Symptome

#### 4.2.1.1 GDS- und Hamilton-Score zu Beginn der Behandlung

Der GDS-Score bei Aufnahme wurde in der Gesamtstichprobe bei 127 Patienten erhoben und lag zwischen 0 und 27 bei einem Mittelwert von 14,0 (SD = 7,1). Von diesen wiesen 86 ein pathologisches Score-Ergebnis (61,4 %), also einen GDS-Score über 10, auf. Ähnliche Werte finden sich auch bei alleiniger Betrachtung der nach ICD-10 depressiven Patienten (Tabelle 5 und Tabelle 6).

Der Wert auf der Hamilton-Skala lag insgesamt zwischen 0 und 28 bei einem Mittelwert von 11,4 (SD = 6,1) und wurde bei 131 Patienten bestimmt. Bei 83 Patienten (59,3 %) war der Hamilton-Score pathologisch, lag also über 8 Punkten. Bei 48 Patienten konnte der Hamilton-Score als normal (34,3 %), bei 59 (42,1 %) als Hinweis auf ein leichtes, bei 22 (15,7 %) als Hinweis auf ein mittelschweres und bei zweien (1,4 %) als Hinweis auf ein schweres depressives Syndrom gewertet werden. Eine ähnliche Verteilung fand sich bei den nach ICD-10 depressiven Patienten, wobei hier im Vergleich zur Gesamtstichprobe prozentual mehr Patienten einen pathologischen Hamilton-Score bei Aufnahme aufwiesen (Tabelle 3 und Tabelle 4).

Zwischen den Werten der GDS und der Hamilton-Skala bestand sowohl insgesamt ( $r = 0,717$ ;  $p < 0,001$ ) als auch bei der nach ICD-10 depressiven Teilstichprobe ( $r = 0,693$ ;  $p < 0,001$ ) eine hochsignifikante positive Korrelation nach Spearman.

Tabelle 5: Deskriptive Statistik zu GDS- und Hamilton-Score bei Aufnahme als kontinuierliche Variable.

	Gesamtstichprobe					Nach ICD-10 depr. Teilstichprobe				
	N	Min	Max	MW	SD	N	Min	Max	MW	SD
GDS-Score bei Aufnahme	127	0	27	14	7,1	98	1	27	14,8	7,1
Hamilton-Score bei Aufnahme	131	0	28	11,4	6,1	102	2	28	12,4	6,2

Tabelle 6: Deskriptive Statistik zu GDS- und Hamilton-Score bei Aufnahme als dichotome bzw. kategoriale Variablen.

	Gesamtstichprobe		Nach ICD-10 depr. Teilstichprobe	
	N	Häuf. (%)	N	Häuf. (%)
GDS-Score bei Aufnahme, dichotom				
pathologisch	86	67,7	69	70,4
nicht pathologisch	41	32,3	29	29,6
gesamt	127	100	98	100,0
Hamilton-Score bei Aufnahme, dichotom				
pathologisch	83	63,4	71	69,6
nicht pathologisch	48	36,6	31	30,4
gesamt	131	100	102	100,0
Hamilton-Score bei Aufnahme, kategorial				
normal	48	36,6	31	30,4
leichtes depressives Syndrom	59	45,0	48	47,1
mittelschweres depressives Syndrom	22	16,5	21	20,6
schweres depressives Syndrom	2	1,5	2	2,0
gesamt	131	100	102	100,0

#### 4.2.1.2 Schweregrad der Depression nach ICD-10-Klassifikation

Innerhalb der Teilstichprobe der Patienten mit depressiver Episode bei affektiver Störung gab es Patienten, bei denen eine depressive Störung mittelschweren oder schweren Ausmaßes nach ICD-10-Klassifikation diagnostiziert wurde. Der ersten Gruppe wurden hier die ICD-10-Diagnosen einer einzelnen mittelschweren depressiven Episode (F32.1.) sowie einer rezidivierenden depressiven Störung mit mittelschwerer depressiver Symptomatik (F33.1) zugeordnet. Die zweite Gruppe umfasste die Patienten, die an einer schweren depressiven Episode bei bipolarer affektiver Störung (F31.4, F31.5), einer einzelnen schweren depressiven Episode (F32.2, F32.3) oder einer rezidivierenden depressiven Störung mit schwerer Symptomatik (F33.2, F33.3) litten (Tabelle 7 und Tabelle 8). Die Gruppe der schwer depressiven (85,7 %) war hierbei weitaus größer als die Gruppe der nur mittelgradig erkrankten Patienten (14,3 %).

*Tabelle 7: Darstellung der Häufigkeiten der einzelnen ICD-10-Diagnosen innerhalb der nach ICD-10 als depressiv diagnostizierten Teilstichprobe.*

	N	Häuf. (%)
<b>Bipolare affektive Störung</b>		
F31.4 ggw. schwere depressive Episode ohne psychot. Symptome	7	6,7
F31.5 ggw. schwere depressive Episode mit psychot. Symptomen	2	1,9
<b>Depressive Episode</b>		
F32.1 einzelne mittelschwere depressive Episode	13	12,4
F32.2 einzelne schwere depressive Episode	20	19,0
F32.3 einzelne schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	3	2,9
<b>Rezidivierende depressive Störung</b>		
F33.1 rezidivierende depressive Störung mit mittelschwerer Episode	2	1,9
F33.2 rezidivierende depressive Störung mit schwerer Episode	50	47,6
F33.3 rezidivierende depressive Störung mit schwerer Episode mit psychotischer Symptomatik	8	5,7
<b>Gesamt</b>	<b>105</b>	<b>100,0</b>

Tabelle 8: Deskriptive Statistik zu Einteilung des Schweregrades der Depression nach ICD-10 in der nach ICD-10 als depressiv diagnostizierten Teilstichprobe.

Schweregrad der Depression nach ICD-10			Vitamin-D-Spiegel bei Aufnahme in µg/l			
	N	Häuf. (%)	Min	Max	MW	SD
mittelschwer	15	14,3	11,5	39,7	22,39	8,70
schwer	90	85,7	7,7	49,8	20,68	10,04
Gesamt	105	100,0	7,7	49,8	20,93	9,84

#### 4.2.1.3 Mono-/polyphasische Ausprägung der unipolaren Depression

In der Gruppe der an einer unipolaren Depression Erkrankten konnten Patienten mit einer einzelnen depressiven Episode (F32.1, F32.2, F32.3) und Patienten mit rezidivierenden Depressionen (F33.1, F33.2, F33.3) unterschieden werden. Deskriptiv zeigte sich im Vergleich in der Gruppe mit einer polyphasischen Erkrankung ein geringfügig niedrigerer durchschnittlicher Vitamin-D-Spiegel (Tabelle 9).

Tabelle 9: Deskriptive Statistik zum Vitamin-D-Spiegel bei Patienten mit einer rezidivierenden depressiven Störung oder einer einzelnen depressiven Episode.

Rezidivierend/einzeln			Vitamin-D-Spiegel bei Aufnahme in µg/l			
	N	Häufigkeit (%)	Min	Max	MW	SD
Rezidivierende depressive Störung	36	37,5	7,7	46,9	19,98	9,84
Einzelne depressive Episode	60	62,5	8,7	49,8	21,42	9,66
Gesamt	96	100,0	7,7	49,8	20,88	9,70

#### 4.2.2 Verlauf der Behandlung

##### 4.2.2.1 Veränderung der Werte von GDS- und Hamilton-Score im Verlauf der Behandlung

Auf beiden verwendeten Skalen war eine signifikante Verbesserung der depressiven Symptome nach Ablauf der Therapie sowohl in der Gesamtstichprobe als auch bei der nach ICD-10 depressiven Teilstichprobe zu verzeichnen. Mittels des Wilcoxon-Tests konnte dies sowohl für den GDS-Score zwischen Aufnahme und Entlassung (jeweils  $p < 0,001$ ) als auch zwischen Aufnahme und poststationärer Kontrolle (jeweils  $p < 0,001$ ) nachgewiesen werden, ebenso wie für den Hamilton-Score zwischen Aufnahme und Entlassung (jeweils  $p < 0,001$ ). Zwischen Entlassung und poststationärer Kontrolle war

keine weitere Veränderung des GDS-Scores mehr feststellbar, weder bei der Gesamtstichprobe ( $p = 0,332$ ) noch bei der depressiven Teilstichprobe ( $p = 0,945$ ). Veränderungen beider Scores im Behandlungsverlauf korrelierten außerdem positiv miteinander ( $r = 0,578$ ;  $p < 0,001$  in der Gesamtstichprobe und  $r = 0,550$ ;  $p < 0,001$  in der depressiven Teilstichprobe). Insgesamt ist eine stabile Besserung der Beschwerden auch nach Entlassung aus der Tagesklinik zu verzeichnen.

Die Veränderung wurde über die Differenz der Werte zwischen Beginn und Ende der Behandlung dargestellt. Die Differenz wurde gebildet, indem der Wert bei Aufnahme (aufgrund der bestehenden psychischen Beschwerden i.d.R. höher) vom Wert bei Entlassung (nach Besserung der Beschwerden durch die psychiatrische Behandlung i.d.R. niedriger) subtrahiert wurde. Ein sehr niedriger (bzw. sehr „negativer“) Wert spricht also dafür, dass eine starke Verbesserung stattgefunden hat, während ein höherer (oder „positiver“) Wert für eine weniger starke Verbesserung spricht.

Bei Betrachtung der Mittelwerte (Tabelle 10) fällt auf, dass die deutlichste durchschnittliche Verbesserung in beiden Fällen mit -6,1 Punkten ( $SD = 5,3$ ) in der Gesamtstichprobe und -6,9 Punkten ( $SD = 5,3$ ) in der nach ICD-10 depressiven Teilstichprobe beim Hamilton-Score zwischen Aufnahme und Entlassung zu verzeichnen ist.

Tabelle 10: Deskriptive Statistik zur Veränderung von GDS- und Hamilton-Score.

	Gesamtstichprobe					Nach ICD-10 depr. Teilstichprobe				
	N	Min	Max	MW	SD	N	Min	Max	MW	SD
Diff. des GDS-Scores zw. Aufn. und Entl.	96	-24	7	-5,2	6,6	72	-24	6	-5,5	6,4
Diff. des GDS-Scores zw. Aufn. und poststat. Kontrolle	84	-23	17	-4,2	7,8	67	-23	17	-5,1	7,5
Diff. des GDS-Scores zw. Entl. und poststat. Kontrolle	75	-15	21	1,2	6,2	59	-15	21	0,5	6,0
Diff. des Hamilton-Scores zw. Aufn. und Entl.	96	-21	9	-6,1	5,3	74	-21	8	-6,9	5,3

#### 4.2.2.2 Behandlungsergebnis

Bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Vitamin-D-Spiegel und Behandlungsergebnis wurden nur Personen ausgewählt, bei denen kein Therapieabbruch stattgefunden hatte, da in diesem Fall kein valides Therapieergebnis dokumentiert werden konnte.

In der Gesamtstichprobe konnten somit 127 Fälle in die Untersuchung miteingeschlossen werden, in der Untergruppe der als depressiv diagnostizierten Patienten die Daten von insgesamt 96 Personen. Die meisten Patienten (66,9 % bzw. 67,7 %) wurden jeweils in remittiertem Zustand entlassen, gefolgt von der Gruppe der teilremittiert entlassenen (25,2 % bzw. 25,0 %). Bei 7,9 % bzw. 7,3 % war eine Therapieresistenz vermerkt (Tabelle 11 und Tabelle 12).

Tabelle 11: Deskriptive Statistik zum Behandlungsergebnis in der Gesamtstichprobe.

Behandlungsergebnis	N	Häuf. (%)	Vitamin-D-Spiegel bei Aufnahme in µg/l			
			Min	Max	MW	SD
remittiert	85	66,9	7,70	49,90	20,21	9,42
teilremittiert	32	25,2	9,90	49,80	22,00	11,13
therapieresistent	10	7,9	9,90	39,40	21,97	10,52
Insgesamt	127	100,0%	7,70	49,90	20,80	9,91

Tabelle 12: Deskriptive Statistik zum Behandlungsergebnis in der nach ICD-10 depressiven Teilstichprobe.

Behandlungsergebnis	N	Häuf. (%)	Vitamin-D-Spiegel bei Aufnahme in µg/l			
			Min	Max	MW	SD
remittiert	65	67,7	7,7	46,9	19,28	8,62
teilremittiert	24	25,0	10,5	49,8	23,57	11,29
therapieresistent	7	7,3	10,3	39,4	22,86	11,68
Insgesamt	96	100,0%	7,7	49,8	20,61	9,66

#### 4.2.2.3 Behandlungsdauer und psychiatrische Tagesmedikation

Die Behandlungsdauer konnte über Aufnahme- und Entlassungsdatum von sämtlichen Patienten dokumentiert werden (Tabelle 13). Im Schnitt waren die Patienten 36,4 Tage (SD = 20,8) in der Tagesklinik in Behandlung, die Stichprobe der depressiven Patienten unterschied sich hier nur geringfügig von der Gesamtstichprobe (MW = 37,5 Tage; SD = 19,5).

Tabelle 13: Deskriptive Statistik zur Behandlungsdauer.

	Gesamtstichprobe					Nach ICD-10 depr. Teilstichprobe				
	N	Min	Max	MW	SD	N	Min	Max	MW	SD
Behandlungsdauer	140	0	92	36,4	20,8	105	0	91	37,5	19,5

Die Patienten nahmen bis zu acht und in der Gesamtstichprobe durchschnittlich 2,2 (SD = 1,2) Medikamente mit psychiatrischem oder neurologischem Wirkspektrum ein, in der nach ICD-10 depressiven Teilstichprobe im Durchschnitt 2,1 (SD = 1,2) (Tabelle 14). Eine ausführliche Darstellung, um welche Wirkstoffklassen und Substanzen es sich hierbei handelte, findet sich in Tabelle 15. Am häufigsten wurden sowohl in der Gesamtstichprobe als auch in der depressiven Teilstichprobe Antidepressiva (74,3 bzw. 83,8 %) und Antipsychotika (58,6 % bzw. 59,0 %) verschrieben. In beiden Stichproben fanden sich vor allem Mirtazapin (38,6 bzw. 42,9 %), Venlafaxin (32,9 bzw. 36,2 %), Quetiapin (24,3 bzw. 24,8 %) und Amitriptylin (18,6 bzw. 22,9 %) in der Tagesmedikation.

Tabelle 14: Deskriptive Statistik zur Anzahl der psychiatrischen Medikamente.

	Gesamtstichprobe					Nach ICD-10 depr. Teilstichprobe				
	N	Min	Max	MW	SD	N	Min	Max	MW	SD
Anzahl der psychiatrischen Medikamente	140	0	8	2,2	1,2	105	0	8	2,1	1,2

Tabelle 15: Darstellung der psychiatrischen und neurologischen Medikamente in der Tagesmedikation in der Gesamtstichprobe und der nach ICD-10 depressiven Teilstichprobe.

	Gesamtstichprobe		Nach ICD-10 depr. Teilstichprobe	
	N	Häuf. (%)	N	Häuf. (%)
<b>Antidepressiva</b>				
Agomelatin	1	0,7	1	1,0
Amitriptylin retard	26	18,6	24	22,9
Bupropion	1	0,7	1	1,0
Clomipramin retard	5	3,6	5	4,8
Doxepin	5	3,6	3	2,9
Duloxetin	4	2,9	3	2,9
Escitalopram	17	12,1	14	13,3
Mirtazapin	54	38,6	45	42,9
Sertralin	15	10,7	12	11,4
Venlafaxin retard	47	33,6	39	37,1



<i>Mind. ein Antidressivum</i>	104	74,3	88	83,8
<b>Lithium</b>				
Lithium retard	7	5,0	6	5,7
<b>Antipsychotika</b>				
Amisulprid	1	0,7	0	0
Aripiprazol	4	2,9	2	1,9
Clozapin	2	1,4	1	1,0
Haloperidol	3	2,1	3	2,9
Olanzapin	9	6,4	6	5,7
Perphenazin	1	0,7	0	0
Pipamperon	2	1,4	2	1,9
Quetiapin	8	5,7	6	5,7
Quetiapin retard	29	20,7	23	21,9
Quetiapin/Quetiapin retard	34	24,3	26	24,8
Risperidon	11	7,9	7	6,6
<i>Mind. ein Antipsychotikum</i>	82	58,6	62	59,0
<b>Benzodiazepine oder Benzodiazepin-ähnliche Substanzen</b>				
Lorazepam	8	5,7	8	7,6
Zolpidem	5	3,6	5	4,8
<i>Mind. ein Benzodiazepin/eine Benzodiazepin-ähnliche Substanz</i>	13	9,3	13	12,5
<b>Antikonvulsiva</b>				
Carbamazepin	2	1,4	2	1,9
Carbamazepin retard	1	0,7	0	0
Carbamazepin/Carbamazepin retard	3	2,1	2	1,9
Ethosuximid	1	0,7	0	
Gabapentin	2	1,4	2	1,9
Lamotrigin	4	2,9	3	2,9
Levetiracetam	1	0,7	1	1,0
Pregabalin	8	5,7	6	5,7
Primidon	1	0,7	1	1,0
Valproat retard	5	3,6	1	1,0
<i>Mind. ein Antikonvulsivum</i>	18	12,9	13	12,4
<b>Antidementiva</b>				
Donepezil	5	3,6	3	2,9
<b>Parkinson-Medikamente</b>				
Amantadin	2	1,4	1	1,0
Carbi-/Levodopa-Komb.	1	0,7	1	1,0
Carbi-/Levodopa-Komb. retard	1	0,7	1	1,0
Carbi-/Levodopa-Komb./retard	2	1,4	2	2,0
Madopar	7	5,0	5	4,8
Madopar retard	1	0,7	1	1,0
Madopar/Madopar retard	8	5,7	6	5,7
Pramipexol retard	2	1,4	2	1,9
<i>Mind. ein Parkinson-Medikament</i>	12	8,6	9	8,6

### 4.2.3 Jahreszeit und BMI

#### 4.2.3.1 BMI

Der BMI lag sowohl in der Gesamtstichprobe als auch in der Untergruppe der depressiven Patienten zwischen 18,52 und 42,95 kg/m<sup>2</sup>. Mittelwert und Standardabweichung unterschieden sich zwischen den beiden Gruppen nur geringfügig (Tabelle 16). Die Stichprobe wurde weiterhin in Kategorien in Untergewicht (BMI unter 18,5 kg/m<sup>2</sup>) und Normalgewicht (BMI 18,5 bis 24,9 kg/m<sup>2</sup>) sowie Präadipositas (BMI 25 bis 29,9 kg/m<sup>2</sup>) und Adipositas (BMI über 30 kg/m<sup>2</sup>) eingeteilt (World Health Organization 2000). Die meisten Patienten waren präadipös, Untergewicht war bei keinem Patienten nachweisbar (Tabelle 17 und Tabelle 18).

Tabelle 16: Deskriptive Statistik zum Body Mass Index als stetige Variable.

	Gesamtstichprobe					Nach ICD-10 depr. Teilstichprobe				
	N	Min	Max	MW	SD	N	Min	Max	MW	SD
BMI in kg/m <sup>2</sup>	128	18,52	42,95	27,713	4,632	95	18,52	42,95	27,576	4,759

Tabelle 17: Deskriptive Statistik zum Body Mass Index als kategoriale Variable in der Gesamtstichprobe.

Body Mass Index in Kategorien	N	Häufigkeit (%)	Vitamin-D-Spiegel bei Aufnahme in µg/l			
			Min	Max	MW	SD
Normalgewicht	38	29,7	8,70	46,90	22,84	10,69
Präadipositas	50	39,1	7,70	49,90	20,87	9,78
Adipositas	40	31,3	8,70	46,20	19,95	10,17
Insgesamt	128	100,0	7,70	49,90	21,17	10,16

Tabelle 18: Deskriptive Statistik zum Body Mass Index als kategoriale Variable in der nach ICD-10 depressiven Teilstichprobe.

Body Mass Index in Kategorien	N	Häufigkeit (%)	Vitamin-D-Spiegel bei Aufnahme in µg/l			
			Min	Max	MW	SD
Normalgewicht	23	26,4	10,3	46,9	23,07	10,61
Präadipositas	33	37,9	7,7	49,8	18,92	8,73
Adipositas	31	35,6	8,7	40,7	20,86	9,61
Insgesamt	87	100,0	7,7	49,8	20,71	9,60

#### 4.2.3.2 Jahreszeit

Der Vitamin-D-Spiegel wurde bei 30 % der Patienten im Frühling, bei 22,9 % im Sommer, bei 20,7 % im Herbst und bei 26,4 % im Winter gemessen (Tabelle 19). Der Vitamin-D-

Spiegel war dabei in der Gesamtstichprobe durchschnittlich im Frühling am niedrigsten (MW = 19,51 µg/l; SD = 10,06), in der nach ICD-10 depressiven Patientengruppe im Winter (MW = 18,56 µg/l; SD = 9,25, Tabelle 20). In beiden Fällen zeigten sich im Herbst die höchsten Mittelwerte (MW = 25,14 µg/l; SD = 10,30 in der Gesamtstichprobe und MW = 25,14 µg/l; SD = 10,30 in der depressiven Teilstichprobe).

Tabelle 19: Deskriptive Statistik zur Jahreszeit in der Gesamtstichprobe.

Jahreszeit	N	Häufigkeit (%)	Vitamin-D-Spiegel bei Aufnahme in µg/l			
			Min	Max	MW	SD
Frühling	42	30,0	8,70	49,80	19,51	10,06
Sommer	32	22,9	10,20	49,90	23,00	11,03
Herbst	29	20,7	9,90	43,90	24,52	9,564
Winter	37	26,4	7,70	46,20	19,54	9,97
Insgesamt	140	100,0	7,70	49,90	21,35	10,28

Tabelle 20: Deskriptive Statistik zur Jahreszeit in der nach ICD-10 depressiven Teilstichprobe.

Jahreszeit	N	Häufigkeit (%)	Vitamin-D-Spiegel bei Aufnahme in µg/l			
			Min	Max	MW	SD
Frühling	29	30,2	9,3	49,8	19,39	9,15
Sommer	23	24,0	10,9	46,9	21,23	9,72
Herbst	17	17,7	12,0	43,9	25,14	10,30
Winter	27	28,1	7,7	40,7	18,56	9,25
Insgesamt	96	100,0	7,7	49,8	20,61	9,66

### 4.3 VITAMIN-D-SPIEGEL UND AUSPRÄGUNG DER DEPRESSIVEN SYMPTOME ZU BEGINN DER BEHANDLUNG

#### 4.3.1 Zusammenhang mit den Werten auf der Geriatrischen Depressionsskala

Es besteht keine signifikante Korrelation nach Spearman zwischen GDS-Score bei Aufnahme und Vitamin-D-Spiegel bei Aufnahme in der psychiatrischen Gesamtstichprobe ( $r = 0,083$ ;  $p = 0,176$ , Abbildung 3). Auch zwischen Patienten mit und Patienten ohne pathologischen GDS-Score ließ sich kein Unterschied bezüglich des Vitamin-D-Spiegels nachweisen ( $p = 0,829$ ). Bei Beschränkung auf die Patienten mit nach ICD-10 depressiven Erkrankungen ergab sich keine Veränderung der Signifikanz ( $r = 0,072$ ;  $p = 0,241$  für die Korrelation in stetiger Form und  $p = 0,788$  in dichotomer Form des GDS-Scores).

Es konnte somit kein negativer Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Spiegel und der im GDS-Score abgebildeten Selbsteinschätzung der depressiven Symptome zu Beginn der Behandlung festgestellt werden.

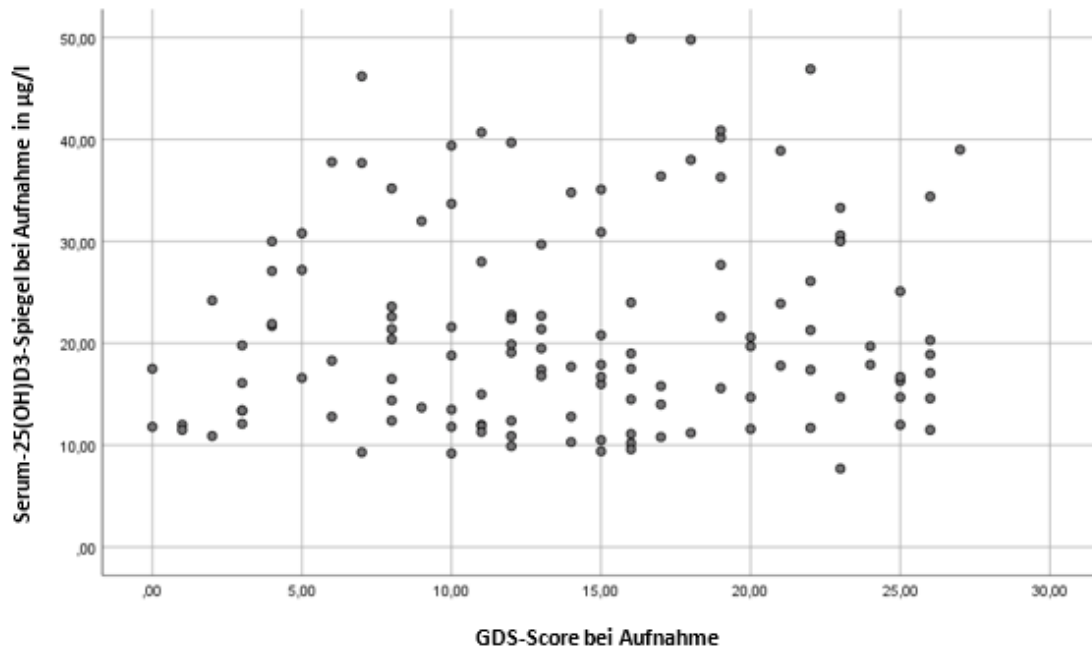


Abbildung 3: Graphische Darstellung zur statistischen Testung des Zusammenhangs zwischen Vitamin-D-Spiegel und GDS-Score bei Aufnahme in der Gesamtstichprobe. Es ist keine Signifikanz nachweisbar ( $p = 0,176$ ).

#### 4.3.2 Zusammenhang mit Werten auf der Hamilton-Skala

Auch zwischen dem Hamilton-Score bei Aufnahme und dem Vitamin-D-Spiegel ist keine signifikante Korrelation nach Spearman zu verzeichnen ( $r = 0,082$ ;  $p = 0,177$ , Abbildung 4). Bei Untersuchung der Vitamin-D-Spiegel bei Patienten mit bzw. ohne pathologischem Hamilton-Score ( $p = 0,525$ ) sowie in den Gruppen ( $p = 0,622$ ) mit den unterschiedlichen Schweregraden eines depressiven Syndroms ergab sich kein signifikanter Zusammenhang. Ebenso verhielten sich die Ergebnisse in der Teilstichprobe der nach ICD-10 depressiven Patienten ( $r = 0,019$ ;  $p = 0,425$  für den Hamilton-Score in stetiger Form,  $p = 0,782$  in dichotomer und  $p = 0,520$  in kategorialer Form).

Zwischen Vitamin-D-Spiegel und der Fremdeinschätzung der Depressivität, die mittels der Hamilton-Skala vorgenommen wurde, konnte also kein negativer Zusammenhang gefunden werden.

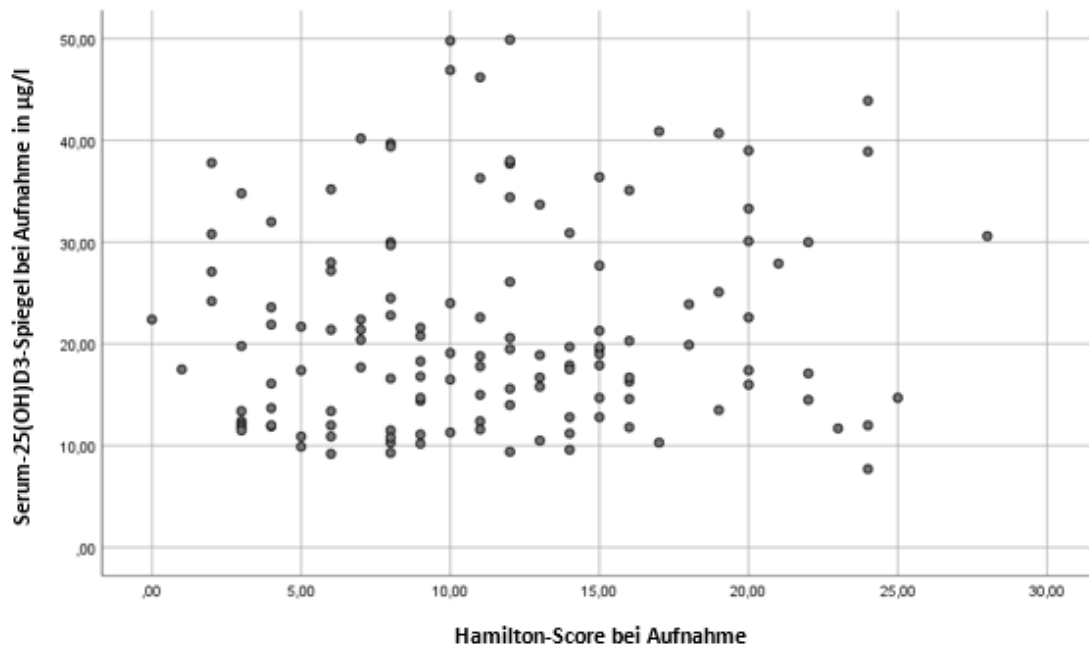


Abbildung 4: Graphische Darstellung zur statistischen Testung des Zusammenhangs zwischen Vitamin-D-Spiegel und Hamilton-Score bei Aufnahme in der Gesamtstichprobe. Es ist keine Signifikanz nachweisbar ( $p = 0,177$ ).

#### 4.3.3 Zusammenhang mit dem in den Diagnosen nach ICD-10 festgelegten Schweregrad der Depression und mono- bzw. polyphasischer Erkrankung

Im Mann-Whitney-U-Test konnte kein Unterschied bezüglich des Vitamin-D-Spiegels zwischen Patienten mit nach ICD-10 mittelschwerer und schwerer Depression festgestellt werden ( $p = 0,329$ ).

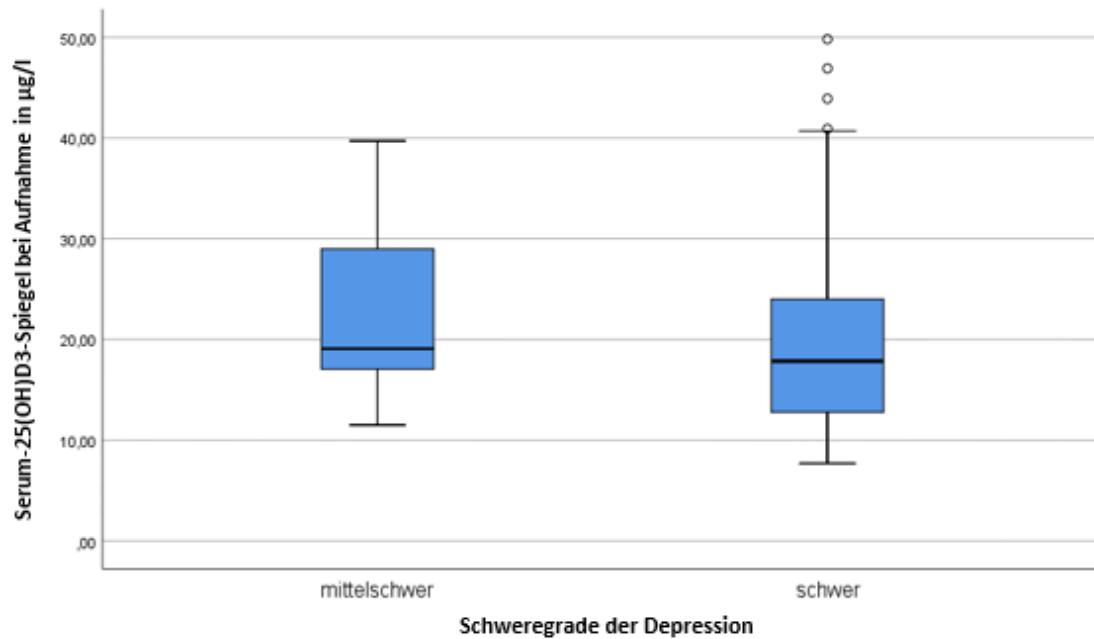


Abbildung 5: Graphische Darstellung des Vergleichs des Vitamin-D-Spiegels bei Patienten mit nach ICD-10 als mittelschwer und schwer klassifizierter Depression.

Weiterblickend stellte sich die Frage, ob Patienten mit rezidivierenden Depressionen einen niedrigeren Vitamin-D-Spiegel haben als Patienten, bei denen es sich um eine bisher einzelne depressive Episode handelte. Der Mittelwert bei Personen mit rezidivierenden Depressionen war etwas höher als bei solchen mit einer einzelnen depressiven Episode (Tabelle 9). Nach dem Mann-Whitney-U-Test ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen dem Vitamin-D-Spiegel dieser beiden Gruppen ( $p = 0,327$ , Abbildung 6).

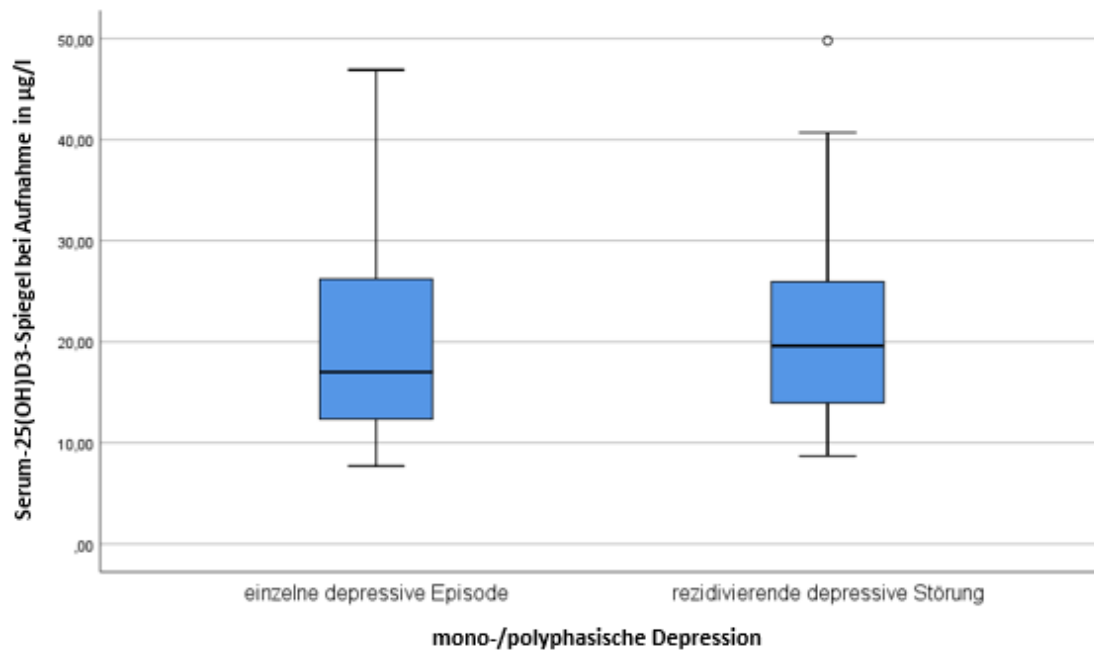


Abbildung 6: Graphische Darstellung des Vergleichs von mono- und polyphasischen Depressionen.

#### 4.4 ZUSAMMENHANG ZWISCHEN VITAMIN-D-SPIEGEL UND BEHANDLUNGSVERLAUF UND - ERGEBNIS

##### 4.4.1 Veränderung der Werte von Geriatrischer Depressionsskala und Hamilton-Skala

##### 4.4.1.1 Untersuchung der Veränderung des GDS-Scores

Zwischen dem Vitamin-D-Spiegel bei Aufnahme und der Veränderung des GDS-Scores zwischen Beginn und Ende der Behandlung besteht in der Gesamtstichprobe eine negative Korrelation nach Spearman mit sehr hoher Signifikanz ( $r = -0,243$ ;  $p = 0,008$ ), die in Abbildung 7 graphisch veranschaulicht wird. Statistisch gesehen ist also bei Patienten mit höherem Vitamin-D-Spiegel eine deutlichere Verbesserung des GDS-Scores und damit der subjektiv wahrgenommenen depressiven Symptome im Verlauf der Behandlung zu beobachten.

Diese Korrelation ist in abgeschwächter Form auch in der Teilstichprobe der depressiven Patienten zu verzeichnen. Hier lässt sich von einer tendenziell signifikanten negativen Korrelation berichten ( $r = -0,195$ ;  $p = 0,051$ ).

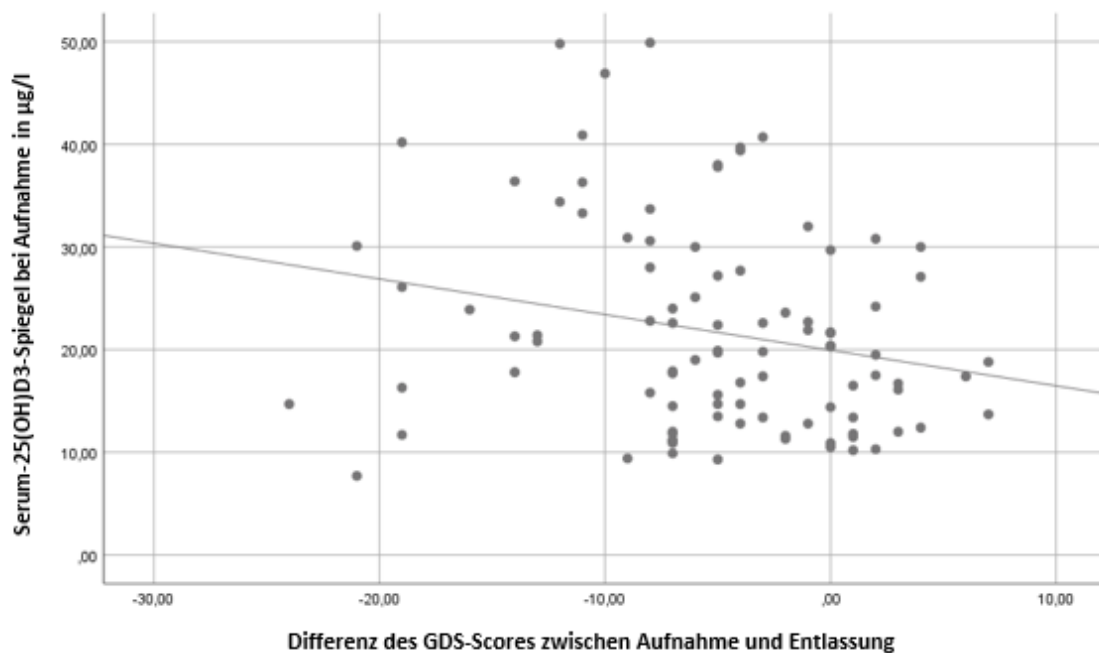


Abbildung 7: Graphische Darstellung des Zusammenhangs zwischen Vitamin-D-Spiegel und Differenz des GDS-Scores zwischen Aufnahme und Entlassung in der Gesamtstichprobe. Es besteht eine negative Korrelation mit sehr hoher Signifikanz ( $p = 0,008$ ).

Um dem Gedanken nachzugehen, ob ein niedriger Vitamin-D-Spiegel möglicherweise mit einer geringeren Nachhaltigkeit des Behandlungseffekts einhergeht, also Personen mit niedrigerem Spiegel eine weniger ausgeprägte Verbesserung des GDS-Scores zwischen Aufnahme und poststationärer Kontrolle haben, wurde eine entsprechende Untersuchung angeschlossen. Die negative Korrelation zwischen der Veränderung des GDS-Scores zwischen Aufnahme und poststationärer Kontrolle nach Spearman erwies sich in beiden Stichprobengruppen als nicht signifikant ( $r = -0,096$ ;  $p = 0,191$  für die Gesamtstichprobe und für die nach ICD-10 depressive Teilstichprobe  $r = -0,043$ ;  $p = 0,365$ ). In diesem Sinne gibt es also keinen Zusammenhang zwischen der längerfristigen Wirkung einer Behandlung und dem Vitamin-D-Spiegel.

#### 4.4.1.2 Untersuchung der Veränderung des Hamilton-Scores

Analog zu der oben aufgeführten Untersuchung der Veränderung des GDS-Scores wurde auch der Zusammenhang zwischen der Veränderung des Hamilton-Scores zwischen Aufnahme und Entlassung und dem Vitamin-D-Spiegel analysiert.

Sowohl für die Gesamtstichprobe ( $r = -0,089$ ;  $p = 0,194$ ) als auch für die nach ICD-10 depressive Teilstichprobe ( $r = 0,023$ ;  $p = 0,424$ ) ergibt sich keine signifikante Korrelation,



sodass also keine Assoziation zwischen Vitamin-D-Spiegel und der Veränderung des Hamilton-Scores im Verlauf der Behandlung festgestellt werden konnte.

#### 4.4.2 Behandlungsergebnis laut psychopathologischem Befund im Entlassungsbrief

Im Kruskal-Wallis-Test zeigte sich eine identische Verteilung der Werte des Vitamin-D-Spiegels bei Aufnahme sowohl in der Gruppe der nach ICD-10 depressiven Patienten ( $p = 0,310$ ) als auch in der Gesamtstichprobe ( $p = 0,826$ ), wonach statistisch gesehen kein Zusammenhang des Vitamin-D-Spiegels mit dem nach psychopathologischer Befunderhebung im Entlassungsbrief vermerkten Behandlungsergebnis besteht (Abbildung 8).

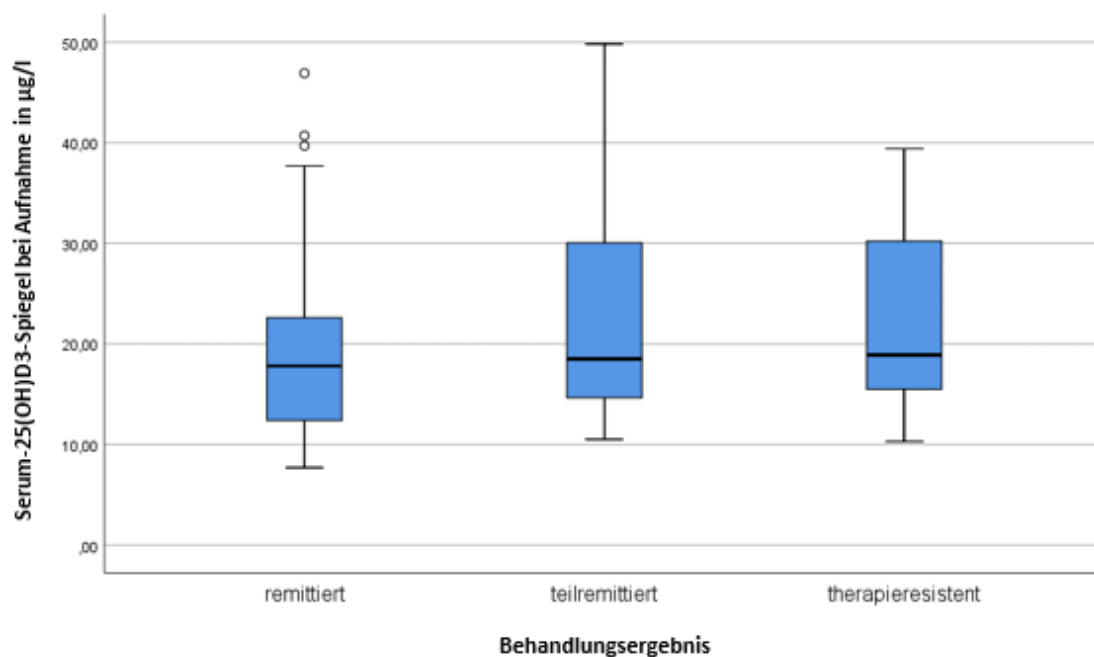


Abbildung 8: Vergleich des Vitamin-D-Spiegels bei den nach ICD-10 depressiven Patienten mit unterschiedlichem Behandlungsergebnis (remittiert, teilremittiert oder therapieresistent).

#### 4.4.3 Behandlungsdauer und psychiatrische Tagesmedikation

##### 4.4.3.1 Behandlungsdauer

Zwischen Vitamin-D-Spiegel und Behandlungsdauer zeigte sich in der nach ICD-10 depressiven Untergruppe keine signifikante Korrelation ( $r = 0,103$ ;  $p = 0,148$ ), was sich auch in der Gesamtstichprobe fortsetzte ( $r = 0,071$ ;  $p = 0,203$ ). Statistisch gesehen besteht also weder für die depressive Gruppe noch für die Gesamtstichprobe ein

Zusammenhang zwischen einem niedrigen Vitamin-D-Spiegel und einer längeren Therapiedauer.

#### **4.4.3.2 Tagesmedikation**

Bei der einseitigen Korrelation nach Spearman zwischen Vitamin-D-Spiegel bei Aufnahme und Anzahl der Psychopharmaka in der Tagesmedikation ergab sich in der depressiven Untergruppe keine signifikante Korrelation ( $r = -0,006$ ;  $p = 0,476$ ). Bei Betrachtung der Gesamtstichprobe ergab sich eine tendenziell signifikante negative Korrelation ( $r = -0,125$ ;  $p = 0,071$ ). Statistisch gesehen gibt es also eine Korrelation auf Trendniveau, dass Patienten mit einem niedrigeren Vitamin-D-Spiegel tendenziell einen höheren Bedarf an Medikamenten mit psychiatrischem bzw. neurologischem Wirkspektrum haben.

### **4.5 WEITERFÜHRENDE EXPLORATIVE DATENANALYSE**

#### **4.5.1 Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Spiegel und Body Mass Index**

In der einseitigen Korrelation nach Spearman konnte in der Gruppe der nach ICD-10 Depressiven kein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Spiegel und BMI gefunden werden ( $r = -0,115$ ;  $p = 0,134$ ). Bei Betrachtung der Gesamtstichprobe konnte ebenfalls keine positive Korrelation gefunden werden, stattdessen aber ein negativer Zusammenhang, der sich als signifikant erwies ( $r = -0,156$ ;  $p = 0,039$ ), wie in Abbildung 9 deutlich wird. Ein höherer BMI ging also mit einem niedrigeren Vitamin-D-Spiegel einher.

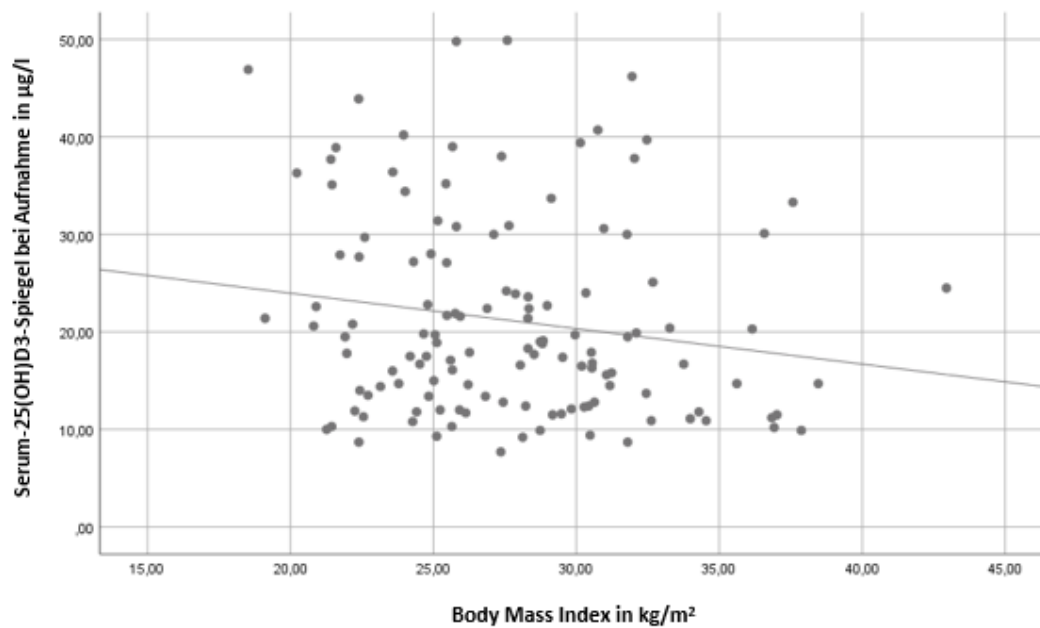


Abbildung 9: Graphische Darstellung des Zusammenhangs zwischen BMI und dem Vitamin-D-Spiegel in der Gesamtstichprobe ( $p = 0,039$ ).

Bei Testung auf einen Unterschied in der Verteilung des Vitamin-D-Spiegels in den nach BMI eingeteilten Patientengruppen ergab sich nach dem Kruskal-Wallis-Test kein signifikanter Zusammenhang, weder in der nach ICD-10 depressiven Teilstichprobe ( $p = 0,392$ ) noch in der Gesamtstichprobe ( $p = 0,387$ ).

#### 4.5.2 Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Spiegel und Jahreszeit

Die Verteilung der Werte des Vitamin-D-Spiegels unterscheidet sich nach dem Kruskal-Wallis-Test bei unabhängigen Stichproben in den Kategorien der Variable „Jahreszeit“ in der Gesamtstichprobe signifikant ( $p = 0,029$ ), in der Untergruppe der depressiven Patienten dagegen nicht signifikant ( $p = 0,078$ ).

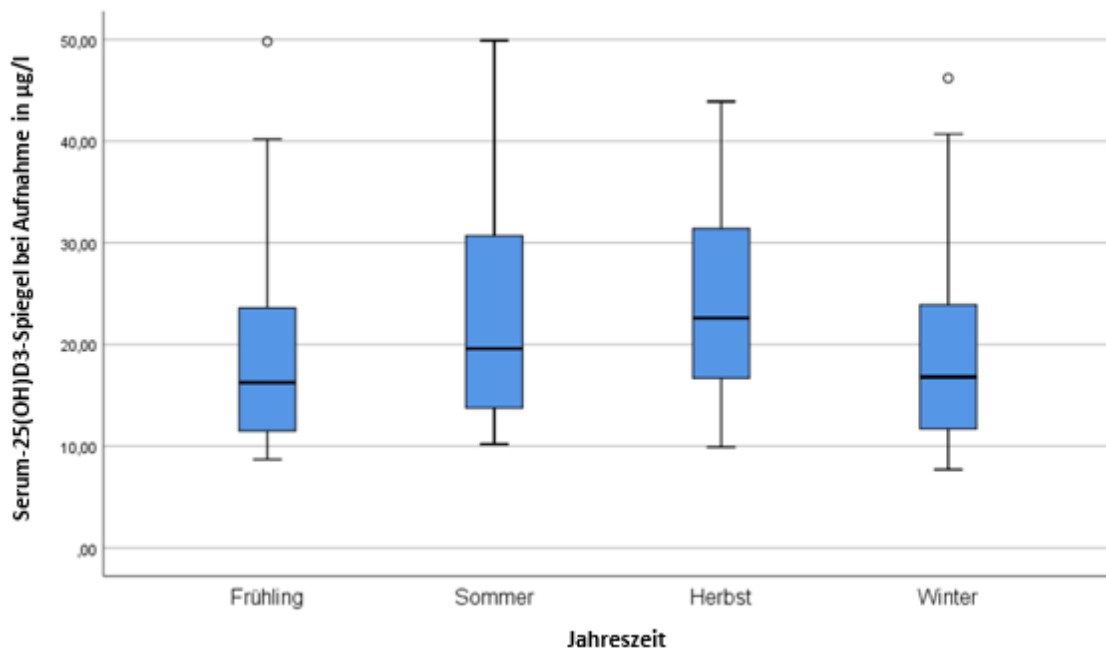


Abbildung 10: Vergleich der Werte des Vitamin-D-Spiegels zu verschiedenen Jahreszeiten in der Gesamtstichprobe.

Anschließend wurden Mann-Whitney-U-Tests für jeweils zwei Jahreszeiten durchgeführt, um zu sehen, zwischen welchen Jahreszeiten der Unterschied bezüglich des Vitamin-D-Spiegels signifikant wird.

Signifikante Unterschiede finden sich hierbei in der Gesamtstichprobe zwischen den Jahreszeiten Frühling und Herbst ( $p = 0,013$ ) sowie Herbst und Winter ( $p = 0,023$ ). Kongruente Ergebnisse ergaben sich bei Untersuchung nur der nach ICD-10 depressiven Teilstichprobe. Der Vitamin-D-Spiegel ist demnach im Herbst signifikant höher als im Winter und Frühling (Tabelle 21).

Tabelle 21: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests zur Signifikanz der Unterschiede zwischen den Jahreszeiten bezüglich des Vitamin-D-Spiegels in der Gesamtstichprobe und in der nach ICD-10 depressiven Teilstichprobe.

	Verglichene Jahreszeiten					
	Frühling - Sommer	Frühling - Herbst	Frühling - Winter	Sommer - Herbst	Sommer - Winter	Herbst - Winter
Gesamtstichprobe	$p = 0,098$	$p = 0,013$	$p = 0,933$	$p = 0,312$	$p = 0,080$	$p = 0,023$
Nach ICD-10 depr. Teilstichprobe	$p = 0,434$	$p = 0,041$	$p = 0,588$	$P = 0,151$	$p = 0,139$	$p = 0,026$

#### 4.5.3 Vergleich der nach ICD-10 depressiven Teilstichprobe mit einer Gruppe von Patienten mit einer neurokognitiven Störung sowie einer Gruppe mit Parkinson-Patienten

##### 4.5.3.1 Vergleich der nach ICD-10 depressiven Teilstichprobe mit einer Gruppe von Patienten mit einer neurokognitiven Störung

Hierbei wurde die auch in der bisherigen Analyse verwendete nach ICD-10 depressive Teilstichprobe mit einer Gruppe von Patienten mit neurokognitiven Störungen (F00.1, F00.2, F06.7), die ebenfalls innerhalb des Studienzeitraums in der Tagesklinik therapiert wurden, bezüglich des Vitamin-D-Spiegels verglichen. Von den 9 Patienten (sh. Tabelle 4, Kapitel 4.1.1) mit den neurokognitiven Störungen waren fünf Männer und vier Frauen, die zwischen 58 und 86 Jahre alt waren (MW = 78,0; SD = 8,4). Der Vitamin-D-Spiegel betrug in dieser Gruppe zwischen 10,9 und 33,7 µg/l bei einem durchschnittlichen Wert von 19,69 µg/l (SD = 7,68).

Im Mann-Whitney-U-Test ließ sich kein Unterschied bezüglich des Vitamin-D-Spiegels zwischen den beiden Gruppen feststellen ( $p = 0,883$ ). In Bezug auf die Aussagekraft dieser Analyse ist jedoch zu bemerken, dass hier eine sehr große Gruppe mit einer sehr kleinen Gruppe verglichen wurde.

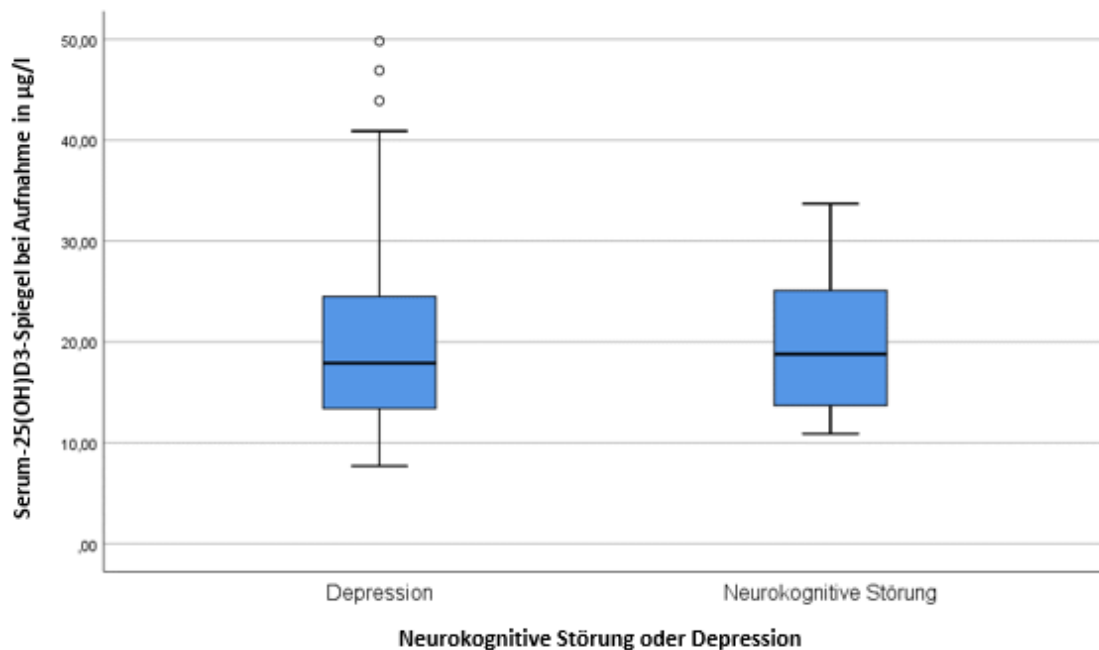


Abbildung 11: Vergleich der Gruppe der an einer Depression leidenden Patienten mit einer Gruppe von Patienten mit einer neurokognitiven Störung.

#### 4.5.3.2 Vergleich der nach ICD-10 depressiven Teilstichprobe mit einer Gruppe von Parkinson-Patienten

Anschließend wurde die bisher verwendete depressive Stichprobe mit einer Gruppe nicht-depressiver Parkinson-Patienten verglichen. In dieser zweiten Vergleichsgruppe, bestehend aus 41 Fällen, befanden sich neurologische Patienten, die aufgrund einer Parkinsonerkrankung ebenfalls innerhalb des Studienzeitraums in der neurogerontopsychiatrischen Tagesklinik behandelt wurden und bei Aufnahme einen Hamilton-Score von unter 9 erreichten. Damit litten sie also laut dieses Tests nicht an einem depressiven Syndrom. Diese Gruppe bildeten 8 Männer und 33 Frauen, die zwischen 48 und 89 Jahren alt waren (MW = 69,9; SD = 9,8), bei denen im Mittel ein Vitamin-D-Spiegel von 21,46 µg/l (SD = 7,88; Min = 9,9; Max = 41,4) nachzuweisen war.

Die Verteilung der Werte des Vitamin-D-Spiegels unterscheidet sich nach dem Mann-Whitney-U-Test zwischen der Gruppe der depressiven Patienten und der Gruppe der an Parkinson Erkrankten nicht signifikant ( $p = 0,349$ ). Statistisch gesehen besteht also kein Unterschied bezüglich des Vitamin-D-Spiegels zwischen an Depressionen Erkrankten und nicht-depressiven Parkinson-Patienten.

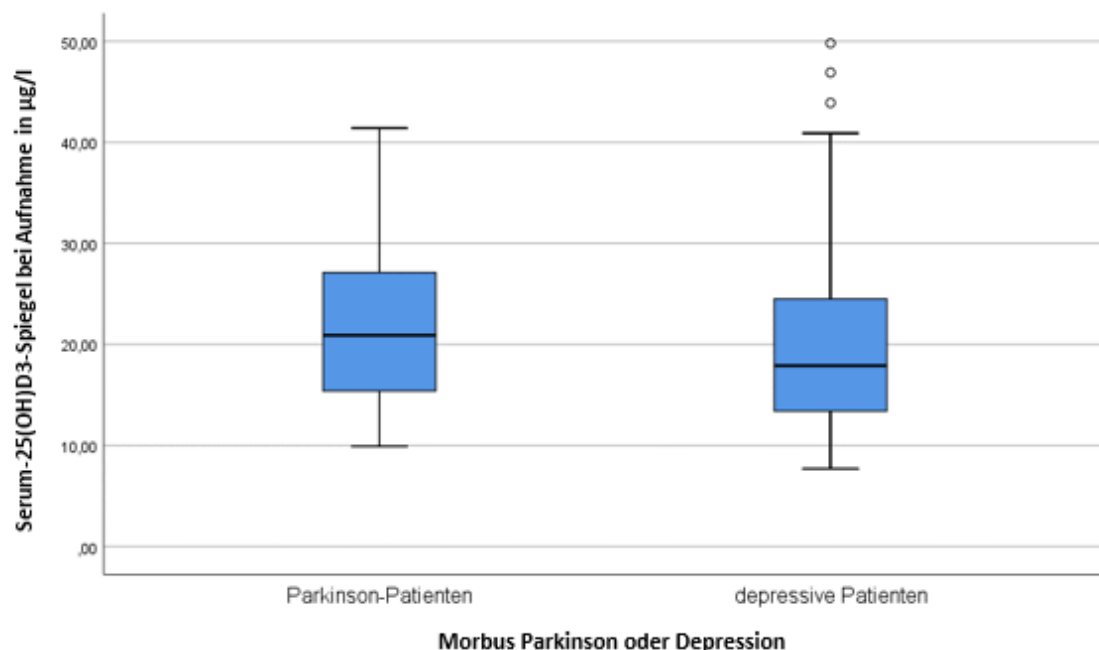


Abbildung 12: Vergleich der nach ICD-10 depressiven Teilstichprobe mit einer Gruppe nicht-depressiver Parkinson-Patienten.

## 5 DISKUSSION

---

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Rolle von Vitamin D in Zusammenhang mit depressiven Syndromen in einem gerontopsychiatrischen Patientenkollektiv sowie den Einfluss von Vitamin D auf den Verlauf einer teilstationären psychiatrischen Behandlung zu untersuchen. Auch weitere Effekte, wie der Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Spiegel und dem BMI bzw. der Jahreszeit der Spiegelbestimmung, wurden näher beleuchtet.

### 5.1 VITAMIN D UND AUSPRÄGUNG DEPRESSIVER SYMPTOME BEI ÄLTEREN MENSCHEN

In der vorangehenden statistischen Untersuchung wurde zunächst der Zusammenhang zwischen der Ausprägung der depressiven Symptome und dem Vitamin-D-Spiegel bei einer Stichprobe älterer psychisch erkrankter Patienten untersucht. Die Gruppe der nach ICD-10 als depressiv diagnostizierten Patienten wurde neben der Gesamtstichprobe gesondert untersucht. Die Depressivität eines Patienten wurde in zwei Klassifizierungen erhoben - zum einen in Form von bewährten Depressionsskalen, wobei die GDS zur Selbst- und die Hamilton-Skala zur Fremdeinschätzung des Patienten diente, zum anderen in Form der mittels einer fachärztlich-psychiatrischen Untersuchung klinisch diagnostizierten depressiven Erkrankung nach ICD-10-Klassifikation. Im Rahmen der zugehörigen deskriptiven Diagnostik fiel hier auf, dass im Vergleich zur Darstellung der depressiven Symptome mittels der in den Fragebögen ermittelten Scores in der Einteilung nach der ICD-10 mehr Patienten als schwer erkrankt diagnostiziert wurden als in der Einteilung nach GDS- und Hamilton-Score. Dies ist auf die unterschiedlichen Messmethoden des depressiven Syndroms zurückzuführen, die, wie im Methodenteil angedeutet (vgl. 3.2.4), verschiedene Ziele verfolgen und auch unterschiedlich gewichtet werden müssen. Ein nicht-pathologischer Wert auf der GDS oder Hamilton-Skala bei einem Patienten schließt das Vorliegen eines depressiven Syndroms nicht aus. Als Goldstandard der Diagnostik ist ein ausführliches fachpsychiatrisches Interview mit psychopathologischer Befunderhebung im Rahmen einer differentialdiagnostischen klinischen Untersuchung anzusehen. Bezüglich der verschiedenen Skalen zur Messung der Ausprägung der Depressivität ergab sich zudem

eine signifikante positive Korrelation zwischen GDS- und Hamilton-Score zu Beginn der Behandlung, sodass davon ausgegangen werden kann, dass die Schwere der Depression zu Beginn der Behandlung sowohl in der Selbst- als auch in der Fremdbeobachtung als ähnlich ausgeprägt beurteilt wurde.

Es wurde angenommen, dass ein niedriger Vitamin-D-Spiegel mit einem höheren GDS- bzw. Hamilton-Score einhergehen müsste, was sich in der statistischen Analyse nicht bestätigte. Weder bei Patienten mit einem depressiven Syndrom im Rahmen einer anderen psychischen Störung noch bei Patienten mit einer nach ICD-10 diagnostizierten depressiven Episode ergab sich eine signifikante Korrelation. Analog hierzu wurde in der weiteren Untersuchung geprüft, ob Patienten mit einem niedrigen Vitamin-D-Spiegel eher unter einer nach ICD-10-Klassifikation als schwer diagnostizierten als unter einer mittelschweren Depression litten. Dies stellte sich als statistisch ebenfalls nicht signifikant heraus, was die Erkenntnisse zum Zusammenhang des Spiegels mit der Ausprägung der in den beiden Depressionsskalen erfragten depressiven Symptome unterstützt. Auch die Annahme, dass niedrige Vitamin-D-Spiegel eher bei einer rezidivierenden bzw. chronischen Erkrankung als bei einer einzelnen depressiven Episode zu beobachten sind, musste verworfen werden.

Insgesamt war in der vorliegenden Studie also kein Nachweis eines Zusammenhangs zwischen dem Auftreten von depressiven Symptomen und dem Vitamin-D-Spiegel möglich. Dieses Ergebnis deckt sich mit weiteren Studien, unter anderem einer großangelegten bevölkerungsbasierten Querschnittsstudie von Pan, Lu et al. von 2009. Bei dieser Untersuchung wurde bei über 3000 50- bis 70-Jährigen die Stimmungslage mittels der CES-D, einer Selbstbeurteilungsskala zur Erfassung depressiver Symptome, sowie der Vitamin-D-Spiegel bestimmt. Auch wenn deskriptiv die Prävalenz depressiver Symptome im höchsten Tertil des Vitamin-D-Spiegels im Vergleich zum niedrigsten Tertil niedriger war, blieb auch hier eine statistisch signifikante Korrelation der beiden Größen aus (Pan, Lu et al. 2009).

Dem gegenüber stehen vergleichbare Studien, in denen ein Zusammenhang nachgewiesen werden konnte. So konnten Stewart und Hirani einen signifikanten



Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Spiegel und dem GDS-Score bei einer Studie, in der ältere Personen ab 65 Jahren untersucht wurden, nachweisen. Allerdings blieb dieser nach der Regressionsanalyse nur bei einem schweren Vitamin-D-Mangel mit einem Spiegel unter 10 µg/l weiterhin signifikant (Stewart und Hirani 2010). Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen auch Lapid, Cha et al., die in einer Stichprobe von über 60-Jährigen nachweisen konnten, dass Personen mit einer derart ausgeprägten Hypovitaminose nicht nur signifikant älter waren und mehr Komorbiditäten aufwiesen, sondern auch häufiger von einer klinisch diagnostizierten Depression betroffen waren (Lapid, Cha et al. 2013). Bei einer Studie, die über 5000 ältere Personen einschloss, blieb die Signifikanz der negativen Korrelation zwischen Vitamin-D-Spiegel und den anhand der CES-D erfassten depressiven Symptomen auch nach Bereinigung der Analyse um mehrere mögliche Störvariablen wie Alter, wirtschaftliche Situation, Gesundheitszustand und -verhalten sowie körperliche und geistige Leistungsfähigkeit erhalten (de Oliveira, Hirani et al. 2018).

Interessant ist hierbei, dass es sich bei den meisten Studien, bei denen ein Zusammenhang nachgewiesen werden konnte, um Querschnittsstudien handelt. Bei diesem Studiendesign kann eine Korrelation, nicht aber die Richtung der Kausalität festgestellt werden. In diesem Fall handelt es sich konkret um die Frage, ob ein Vitamin-D-Mangel pathophysiologisch tatsächlich direkter Auslöser der Depression ist oder ob Patienten mit depressiven Symptomen durch das typische Rückzugsverhalten und die in der Appetitlosigkeit begründete Mangelernährung eher von einem Vitamin-D-Mangel betroffen sind. In einer populationsbasierten Kohortenstudie von Toffanello, Sergi et al., die eine Stichprobe von 1500 Männern und Frauen ab 65 Jahren umfasste, wurde die Assoziation dieser beiden Größen sowohl im Querschnitts- als auch im prospektiven Design untersucht (Toffanello, Sergi et al. 2014). Der Vitamin-D-Spiegel wurde zu Beginn gemessen, das Auftreten depressiver Symptome wurde wie in der vorliegenden Studie mittels der GDS dokumentiert. Hierbei konnte lediglich zu Studienbeginn bei den weiblichen Teilnehmern eine inverse Assoziation gesehen werden, bei prospektiver Betrachtung der Kohorte im Rahmen eines Vier-Jahres-Follow-Ups ergab sich jedoch kein Zusammenhang zwischen dem Vitamin D-Spiegel und

dem Auftreten depressiver Symptome (Toffanello, Sergi et al. 2014). Auch in einer ähnlichen Studie mit über 3000 Teilnehmern ab 55 Jahren von Jovanova, Aarts et al. stellten die Autoren im Querschnitt bei Studienbeginn einen Zusammenhang zwischen niedrigen Vitamin-D-Werten und depressiven Symptomen fest. Im Verlauf des sehr langen Studienzeitraums, währenddessen die Stimmungslage der Patienten mittels der CES-D einmal nach ca. 5 und einmal nach ca. 11 Jahren erfasst und mit dem bei Studienbeginn gemessenen Vitamin-D-Spiegel korreliert wurde, blieb diese Korrelation nicht konsistent (Jovanova, Aarts et al. 2017).

Die Tatsache, dass der Nachweis eines Zusammenhangs tendenziell eher in Querschnittsstudien, nicht aber bei prospektiver Herangehensweise vorliegt, legt nahe, dass es sich bei Vitamin-D-Mangel eher um einen häufigen Begleitfaktor bei Depressionen und anderen psychischen oder neurologischen Erkrankungen handelt. In der in der vorliegenden Studie durchgeführten explorativen Gruppenanalyse, bei der die Gruppe der nach ICD-10 depressiven Patienten mit einer Gruppe Parkinson-Patienten und einer Gruppe an neurokognitiven Störungen leidender Patienten verglichen wurde, ließ sich kein Unterschied bezüglich des Vitamin-D-Spiegels nachweisen. Die ähnliche statistische Verteilung des Vitamin-D-Spiegels in allen drei Gruppen lässt sich auch damit erklären, dass alle drei Erkrankungen aufgrund krankheitsbedingter Umstände mit einem erhöhten Risiko für Vitamin-D-Mangel einhergehen können. Zum Krankheitsbild jeder dieser Pathologien kann eine verringerte Mobilität bzw. Außenaktivität und zusätzlich eine eher unausgewogene Ernährung gehören, was zu einer Unterversorgung an Vitamin D durch Tageslichtmangel und zu einer geringen Aufnahme über den Darm führt. Im Falle von Depressionen liegt dies in Rückzugsverhalten und Appetitveränderungen begründet (Wei, Fan et al. 2018), bei Parkinson in eingeschränkter körperlicher Beweglichkeit und beispielsweise Schluckbeschwerden oder motorischen Schwierigkeiten bei der koordinierten Nahrungsaufnahme (Tomic, Pekic et al. 2017, Ma, Xiong et al. 2018). Bei neurokognitiven Störungen können mangelnde Alltagskompetenz und zunehmende Selbstvernachlässigung die Ursache sein (Dong, Simon et al. 2010).

Zusammenfassend konnte die Hypothese einer direkten Assoziation zwischen Vitamin D und dem Auftreten oder der Schwere depressiver Symptome von der vorliegenden Studie nicht gestützt werden.

## 5.2 VITAMIN D UND BESSERUNG DEPRESSIVER SYMPTOME IM VERLAUF EINER PSYCHIATRISCHEN BEHANDLUNG

Bei der Untersuchung des Einflusses von Vitamin D auf den Verlauf einer psychiatrischen Behandlung und das Ausmaß des Therapieerfolges bei bestehender Depression nach ICD-10 und weiterblickend auch bei Einschluss von Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen konnten zum Teil signifikante Zusammenhänge festgestellt werden.

Als signifikant erwies sich eine stärkere Verbesserung der mittels der GDS dargestellten depressiven Symptome zwischen Aufnahme und Entlassung in der Gesamtstichprobe bei Patienten mit einem höheren Vitamin-D-Spiegel bei Therapiebeginn. Diese war in der Tendenz auch bei Beschränkung auf nur die nach ICD-10 depressiven Patienten nachweisbar. Beim Hamilton-Score war keine vergleichbare Beobachtung zu verzeichnen. Der Zusammenhang zwischen der Verbesserung depressiver Symptome und dem Vitamin-D-Spiegel zu Beginn der Behandlung beschränkt sich also augenscheinlich nur auf die mittels GDS erfragte subjektiv vom Patienten wahrgenommene Besserung der Beschwerden. Möglicherweise ist dies mit der unterschiedlichen Auswahl und Gewichtung einzelner depressiver Symptome in den beiden verwendeten Skalen begründet. So geht die Hamilton-Skala unter anderem verstärkt auf somatische Beschwerden von Depressionen ein, die in der GDS mit Blick auf ein älteres, häufig an körperlichen Begleiterkrankungen leidendes Patientenkontinuum bewusst eine untergeordnete Rolle spielen, um die Messgenauigkeit des Tests zu verbessern. Da es sich bei der GDS um einen speziell auf ältere Menschen zugeschnittenen und für diese Patientengruppe validierten Fragebogen handelt, ist dieser in dieser Untersuchung gegenüber der Hamilton-Skala möglicherweise mehr Gewichtung beizumessen.

Aus dem Ergebnis ergibt sich die Frage, ob ein Ausgleichen des Vitamin-D-Spiegels zu besseren Erfolgen einer psychiatrisch-psychotherapeutischen Therapie führen könnte,

da Patienten mit einem höheren Spiegel eine deutlichere Verbesserung der depressiven Symptome über den teilstationären Aufenthalt erlebten. Dieses Ergebnis ergab sich trotz der Substitution mit 1000 IU Vitamin D ab einem Vitamin-D-Spiegel von unter 30 µg/l. Wird von einer Einflussnahme von Vitamin D auf die Besserung der depressiven Symptome während einer psychiatrischen Behandlung ausgegangen, war möglicherweise die Zeitspanne oder die Dosierung während der Behandlung in der Tagesklinik für Patienten mit einem niedrigen Spiegel nicht ausreichend, um die durch das Neurosteroid Vitamin D induzierten zellulären Prozesse auf Rezeptorebene in diesem Zeitraum anzustoßen. Dies könnte erklären, warum sich trotz Substitution ein Unterschied im Behandlungserfolg zwischen Patienten mit zum Aufnahmezeitpunkt höheren und niedrigeren Vitamin-D-Spiegeln ergab. Eine weitere interessante Beobachtung bei der Auswertung der Ergebnisse war, dass sich der Zusammenhang zwischen Verbesserung der depressiven Symptome und dem Vitamin-D-Spiegel nur für den Zeitraum zwischen Beginn und Ende der tagesklinischen Behandlung als signifikant erwies, nicht aber für die Zeitspanne zwischen Behandlungsbeginn und der poststationären Kontrolle, die nach ca. 6 Wochen durchgeführt wurde. Dieser Sachverhalt könnte bedeuten, dass die Zeit in der Tagesklinik von durchschnittlich ca. 6 Wochen nicht ausreichte, um die unter Substitution durch Vitamin D angestoßenen Prozesse in Gang zu setzen, was dann aber in der Folgezeit nach der Behandlung geschehen konnte. Der vermutete unterstützende Effekt von Vitamin D bei der Besserung depressiver Symptome setzte also erst später ein, wodurch die Signifikanz bezogen auf den längeren Zeitraum nicht mehr nachweisbar ist. Vergleichbar ist dies mit der Wirklatenz beim Einsatz von Antidepressiva, wie beispielsweise Escitalopram (Kasper, Spadone et al. 2006) oder Duloxetin (Brannan, Mallinckrodt et al. 2005). Möglicherweise besteht gerade bei älteren Menschen auch eine ähnliche Wirklatenz bei den Effekten von Vitamin D im Rahmen einer antidepressiven Behandlung.

Ein Einfluss des Vitamin-D-Spiegels auf das klinische Behandlungsergebnis aus dem Entlassungsbrief im Sinne einer Voll- oder Teilremission oder einer Therapieresistenz ließ sich nicht nachweisen. Mutmaßlich kann dies in statistischer Hinsicht mit den sehr unterschiedlichen Gruppengrößen erklärt werden, da der überwiegende Teil der

Patienten remittiert oder teilremittiert entlassen wurde und nur bei einem sehr geringen Anteil eine Therapieresistenz vorlag. Auch könnte dieses Ergebnis wesentlich davon beeinflusst sein, dass es sich hierbei um eine klinische Einteilung handelt, während in der GDS die Besserung der Beschwerden auf der konkreten Symptomebene dargestellt wird und zudem auch subklinische Symptome miterfasst werden. Ein Zusammenhang des Vitamin-D-Spiegels zu Beginn der Behandlung mit der Dauer der Behandlung war nicht nachweisbar. Bezüglich eines Zusammenhangs zwischen Vitamin-D-Spiegel und der Anzahl der Medikamente mit neuropsychiatrischem Wirkspektrum in der Entlassungsmedikation in der Gesamtstichprobe war eine auf Trendniveau signifikante negative Korrelation nachweisbar. Patienten mit einem höheren Vitamin D-Spiegel hatten also einen tendenziell niedrigeren Bedarf an psycho- und neuropharmakologischen Medikamenten.

Die oben erläuterte Tatsache, dass Patienten mit einem höheren Vitamin-D-Spiegel zu Beginn der Behandlung eine deutlichere Verbesserung der auf der GDS abgebildeten depressiven Symptome erfahren, legt nahe, dass sich ein Ausgleichen des Vitamin-D-Haushalts positiv auf die Besserung depressiver Symptome unter antidepressiver Behandlung auswirkt. Auch die Tatsache, dass die Höhe des Vitamin-D-Spiegels zumindest tendenziell einen Zusammenhang mit der Menge der eingenommenen Neuropsychopharmaka hatte, könnte für einen positiven Einfluss von Vitamin D auf eine psychiatrische Behandlung von depressiven Symptomen sprechen. Die Hypothese von Vitamin D als Therapieoption bzw. Komedikation wurde bereits in verschiedenen Studien, darunter einige wenige Interventionsstudien, untersucht.

In Zusammenhang mit dem Nutzen von Vitamin D als Therapiezusatz in der antidepressiven Therapie sticht hier eine Studie von Khoraminy, Tehrani-Doost et al. besonders hervor (Khoraminy, Tehrani-Doost et al. 2013). Die Autoren führten eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte Interventionsstudie an 40 Patienten zwischen 18 und 65 Jahren mit einer im fachpsychiatrischen Interview diagnostizierten Major Depressive Disorder (MDD) nach DSM-IV durch. Es erfolgte eine randomisierte Aufteilung in zwei Gruppen, die sich bezüglich des Vitamin-D-Spiegels oder der Schwere der Depression nicht signifikant unterschieden. Die Teilnehmer der ersten Gruppe

nahmen über acht Wochen täglich 1500 IU Vitamin D sowie 20 mg Fluoxetin, einen SSRI, ein, während der zweiten Gruppe täglich eine Placebo-Tablette statt der Vitamin-D-Kapsel und ebenfalls 20 mg Fluoxetin verabreicht wurden. Um den Verlauf der depressiven Erkrankung abzubilden, wurde zu Beginn und in zweiwöchigem Rhythmus bis zum Studienende sowohl die Hamilton-Skala in der Version mit 24 Items als Hauptmessinstrument als auch das Beck Depression Inventory (BDI), ein Selbstauskunftsfragebogen zur Bestimmung der Schwere einer Depression mit 21 Fragen, angewendet. Zum einen ergab sich hier - im Gegensatz zu der vorliegenden Studie – zu Studienbeginn eine negative Assoziation zwischen der Schwere der Depression und dem Vitamin-D-Spiegel. Zum anderen zeigte sich eine signifikante Verbesserung der depressiven Symptome nach Ablauf der acht Wochen in beiden Gruppen, jedoch mit einem signifikanten Unterschied zwischen Interventions- und Placebo-Gruppe – die Gruppe mit der Kombination aus SSRI und Vitamin D hatte im Vergleich mit der Gruppe, die nur mit Fluoxetin behandelt worden war, bezüglich des Behandlungserfolgs besser abgeschnitten (Khoraminy, Tehrani-Doost et al. 2013). Die aus den Ergebnissen der vorliegenden Studie abgeleitete Vermutung, dass Vitamin D sich auf den Behandlungsverlauf einer antidepressiven Therapie auswirkt, würde also durch die Untersuchung von Khoraminy, Tehrani-Doost et al. bestätigt werden. Möglicherweise wirkt sich eine höhere Dosierung, wie sie in der Studie angewendet wurde, noch deutlicher auf den Heilungsprozess aus. Ähnliches ergab sich in einer Interventionsstudie an 32 wegen einer nach DSM-IV diagnostizierten MDD in ambulanter Behandlung stehenden älteren Patienten ab 65 Jahren (Zanetidou, Belvederi Murri et al. 2011). Alle Patienten nahmen zum Studienzeitpunkt Antidepressiva ein, um welche Präparate es sich handelte, wurde hierbei nicht näher angegeben. Zu Beginn der Studie wurde der Vitamin-D-Spiegel und der Score auf der Hamilton-Skala bestimmt, der nach Ablauf von 4 Wochen erneut erfragt wurde. Die 22 Patienten der Interventionsgruppe erhielten einmalig 300 000 IU Vitamin D per os, also eine vergleichsweise hohe Dosis, während die Kontrollgruppe ein Placebo einnahm. Am Ende der Studie zeigte sich auch hier in der Interventionsgruppe eine signifikant stärkere Verbesserung der Beschwerden (Zanetidou, Belvederi Murri et al. 2011). Die beiden

bisher genannten Studien untersuchten die Wirkung von Vitamin D im Rahmen einer psychopharmakologischen Behandlung – die Anwendung von Vitamin D als Monotherapie wurde von Mozaffari-Khosravi et al. untersucht (Mozaffari-Khosravi, Nabizade et al. 2013). Bei den Teilnehmern handelte es sich um 120 Patienten zwischen 20 und 60 Jahren, die einen BDI-Score ab 17 aufwiesen und zusätzlich an einem Vitamin-D-Mangel litten, welcher ab einem Spiegel unter 40 nmol/l (16 µg/l) definiert war. Zu den Einschlusskriterien gehörte, dass von den Studienteilnehmern weder Antidepressiva noch Präparate zur Nahrungsergänzung, die Vitamin D enthalten könnten, eingenommen wurden. Es erfolgte die randomisierte Aufteilung in drei gleich große Gruppen, wobei den Patienten in der ersten Gruppe je eine einzelne Dosis von 300 000 IU Vitamin D intramuskulär verabreicht wurde, denen der zweiten je eine Dosis von 150 000 IU Vitamin D und die der dritten Gruppe zugeordneten kein Vitamin D erhielten. Nach drei Monaten wurde erneut der BDI-Score ebenso wie die Höhe des Vitamin-D-Spiegels erhoben. In den beiden Interventionsgruppen zeigte sich eine signifikante Verbesserung des Vitamin-D-Status wie auch der depressiven Symptome. Zudem bestand ein signifikanter Unterschied in der Verbesserung des BDI-Scores zwischen der Gruppe, die 300 000 IU erhielt, und der Gruppe, an der keine Injektion vorgenommen worden war, wobei bei ersterer eine deutlichere Verbesserung der depressiven Symptomatik festzustellen war. Von den Autoren der Studie wurde dieses Ergebnis als ein Hinweis auf eine antidepressive Wirkung von Vitamin D gewertet, sofern es in ausreichender Dosierung angewendet wird (Mozaffari-Khosravi, Nabizade et al. 2013).

In der vorliegenden Studie ergeben sich Hinweise, dass der Vitamin-D-Spiegel zu Beginn der Behandlung positiven Einfluss auf den Verlauf der antidepressiven Therapie nimmt. Daraus und unter Einbeziehung der oben dargestellten Studien kann abgeleitet werden, dass die Zugabe von Vitamin D in ausreichender Dosierung eine unterstützende Wirkung auf eine antidepressive Therapie haben kann. Eine Erklärung hierfür ist möglicherweise, dass Vitamin D an ähnlichen neurobiologischen Vorgängen beteiligt ist wie einige Psychopharmaka, die in den Serotoninkreislauf eingreifen. Vitamin D ist, wie in der Einleitung erwähnt, an der Synthese der für die Serotoninbildung essentiellen

Tryptophan-Hydroxylase 2 beteiligt (Wang, Tavera-Mendoza et al. 2005, Jiang, Zhang et al. 2014). Möglicherweise kann Vitamin D, wenn es wie in der vorliegenden Studie in ausreichender Menge im Serum vorhanden ist oder in hinreichend hoher Dosierung gegeben wird, die Wirkung eines hier angreifenden Medikaments unterstützen und damit die Besserung depressiver Symptome verstärken. Für diesen Ansatz würde auch die statistisch nachweisbare Tendenz von der Einnahme einer geringeren Anzahl neuropsychopharmakologischer Medikamente bei höherem Vitamin-D-Spiegel sprechen.

In Zusammenschau der bisherigen wissenschaftlichen Evidenz zur Rolle von Vitamin D in der antidepressiven Therapie wird deutlich, dass die Ergebnisse mehrerer Interventionsstudien auf eine Wirksamkeit von Vitamin D in Monotherapie wie auch als Therapiezusatz hindeuten. Die Vergleichbarkeit der wissenschaftlichen Arbeiten wird dabei durch die unterschiedliche Dosis und Dauer der Einnahme erschwert.

Aufgrund der Komplexität der antidepressiven Therapie bei älteren Menschen besteht ein reges Interesse an neuen Therapieansätzen. Durch häufig bestehende Komorbiditäten, Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten im Tagesplan und eine veränderte Pharmakokinetik und -dynamik beim alternden Menschen werden Mediziner hier vor eine besondere Aufgabe gestellt (Kratz und Diefenbacher 2019). In dieser Patientengruppe werden zwar häufig dieselben Wirkstoffe wie bei einer jüngeren Klientel verwendet, allerdings mit einer höheren Wirkungslatenz und häufig einer zunächst weniger ausgeprägten Wirkung bei Einsetzen der Medikamentenantwort (Pruckner und Holthoff-Detto 2017). Eine besondere Rolle spielt bei der Pharmakotherapie älterer Menschen auch immer das Nebenwirkungsprofil der verwendeten Medikamente, da Nebenwirkungen im Vergleich zu jüngeren durch den langsameren Metabolismus verstärkt auftreten. In keiner der zitierten Studien wurde von Nebenwirkungen bei Einnahme von Vitamin D berichtet, was zusätzlich für eine große Sicherheit von Vitamin D als Therapiezusatz spricht (Zanetidou, Belvederi Murri et al. 2011, Kjaergaard, Waterloo et al. 2012, Khoraminy, Tehrani-Doost et al. 2013). In Anbetracht der Studienlage und unter Berücksichtigung der Ergebnisse der vorliegenden Studie scheint eine Kombination aus antidepressiver Pharmakotherapie und Vitamin D



eine mögliche Option zur Optimierung und Erweiterung der Therapiemöglichkeiten darzustellen, da ein ausgeglichener Vitamin-D-Spiegel beziehungsweise die Komedikation mit Vitamin D eine potenzierende Wirkung auf eine psychiatrische Behandlung haben könnte und möglicherweise zu einem rascheren Wirkungseintritt führt.

### 5.3 VITAMIN D UND BMI

Der BMI spielt eine wichtige Rolle bei der Einschätzung des Gesundheitszustandes von Menschen im höheren Lebensalter – so ergab sich in einer Metaanalyse von Winter, MacInnis et al. ein höheres Mortalitätsrisiko für über 65-Jährige mit einem BMI < 23,0 (Winter, MacInnis et al. 2014). Gerade bei depressiven älteren Personen steigt die Gefahr eines Gewichtsverlustes durch die mit der Erkrankung einhergehende Selbstvernachlässigung und Appetitlosigkeit, wie eine Studie an über 45-Jährigen von Kim et al. zeigen konnte (Kim, Noh et al. 2014), in der bei den Studienteilnehmern mit vermehrten depressiven Symptomen im Studienverlauf eher eine Gewichtsabnahme als eine Gewichtszunahme zu verzeichnen war. In der vorliegenden Studie mit psychisch erkrankten älteren Patienten wurde im Rahmen einer explorativen Datenanalyse zum Zusammenhang zwischen Vitamin D und BMI eine positive Korrelation zwischen Vitamin-D-Spiegel und BMI erwartet, die sich jedoch als signifikant negativ herausstellte. In der Gesamtstichprobe hatten also Personen mit einem niedrigeren BMI einen höheren Vitamin-D-Spiegel.

In verschiedenen weiteren Studien wurden ähnliche Beobachtungen zum Zusammenhang von Vitamin D und BMI publiziert. So ergab auch eine Studie von Kojima et al., dass in einer Gruppe von 64 in einer betreuten Wohneinrichtung lebenden Senioren mit einem Durchschnittsalter von 67,8 Jahren ein höherer BMI mit einem niedrigeren Vitamin-D-Spiegel im Sinne einer negativen Korrelation assoziiert war (Kojima, Tanabe et al. 2016). Die Ergebnisse einer anderen Untersuchung im Rahmen einer großen populationsbasierten prospektiven Studie aus den Niederlanden an über 2000 älteren Personen ab 55 Jahren weisen in eine ähnliche Richtung. Hier fand sich bei niedrigem Vitamin-D-Spiegel ein erhöhter prozentualer Körperfettanteil in der

Stichprobe (Vitezova, Muka et al. 2017). Eine wesentliche Rolle könnte in diesem Zusammenhang die Lipophilie von Vitamin D spielen, welche die Bioverfügbarkeit des Hormons deutlich beeinflussen kann, wie auch von Wortsman, Matsuoka et al. vermutet wurde, die einen signifikanten Unterschied im Vitamin-D-Spiegel zwischen einer Gruppe normalgewichtiger und einer Gruppe übergewichtiger Personen nach UV-Bestrahlung nachweisen konnten (Wortsman, Matsuoka et al. 2000). Auch in der vorliegenden Gesamtstichprobe waren zwei Drittel der Patienten adipös oder präadipös, zusätzlich steigt der Körperfettanteil im Alter durch den Umbau von Muskel- in Fett- und Bindegewebe natürlich an (Kratz und Diefenbacher 2019), was den von Wortsman, Matsuoka et al. beschriebenen Effekt möglicherweise noch verstärkt (Wortsman, Matsuoka et al. 2000). Ein anderes Erklärungsmodell bieten Drincic, Armas et al., die die Ansicht vertreten, dass weniger die fettlöslichen Eigenschaften des Hormons eine Rolle spielen, sondern schlicht die Verteilung des durch Sonnenlicht produzierten oder über die Nahrung aufgenommenen Vitamin D auf eine größere Fettmasse die Bioverfügbarkeit herabsetzt (Drincic, Armas et al. 2012). Wie die vorgenannten Autoren schlussfolgern (Wortsman, Matsuoka et al. 2000, Drincic, Armas et al. 2012) und wie auch eine Studie von Blum et al. zeigt, ist es in jedem Fall von relevanter Bedeutung, die verabreichte Dosis an Vitamin D zum Ausgleich des Spiegels an den BMI bzw. die Körperfettmasse anzupassen. In dieser prospektiv angelegten Untersuchung stellten die Autoren fest, dass ein höherer BMI bzw. ein höheres Körpergewicht mit einer weniger ausgeprägten Verbesserung des Vitamin-D-Spiegels einhergehen (Blum, Dallal et al. 2008).

Die Tatsache, dass in der vorliegenden Stichprobe ein hoher Spiegel mit niedrigem BMI einhergeht, könnte des Weiteren mit einer größeren Mobilität der betroffenen Person außer Haus erklärt werden. Die vermehrte Sonneneinstrahlung fördert hierbei die Synthese von Vitamin D, während die körperliche Bewegung zu einem niedrigeren BMI führt. Hierfür spricht auch eine Studie, in der Klenk, Rapp et al. den Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und Vitamin-D-Spiegel bei älteren in Deutschland lebenden Menschen untersuchten. Die Autoren fanden heraus, dass es einen positiven

Zusammenhang zwischen der wöchentlichen Gehdauer und der Höhe des Spiegels gab (Klenk, Rapp et al. 2015).

Dass in der untersuchten Patientengruppe bei keinem Patienten Untergewicht festgestellt wurde, liegt vermutlich darin mitbegründet, dass es sich um Patienten handelte, bei denen eine teilstationäre Behandlung durchgeführt werden konnte. Bettlägerige oder pflegebedürftige ältere Menschen, die durch Mangelernährung und eine stark eingeschränkte Mobilität ein erhöhtes Risiko für einen sehr niedrigen BMI haben, waren nicht Teil der untersuchten Stichprobe. Eine zusätzliche Rolle könnte auch die Einnahme psychopharmakologischer Medikamente spielen, von denen viele bei Gabe über einen längeren Zeitraum eine Steigerung des Körpergewichts zur Folge haben können (Himmerich, Minkwitz et al. 2015). Beispielhaft zu nennen sind hier Antipsychotika und Antidepressiva (Serretti und Mandelli 2010). Besonders bei Personen mit rezidivierenden depressiven Episoden oder einer schizoaffektiven Störung, die etwa die Hälfte der psychiatrischen Gesamtstichprobe ausmachten, ist es wahrscheinlich, dass bereits vor dem Beginn der Therapie in der Tagesklinik über eine längere Zeitspanne Psychopharmaka zur Behandlung der rezidivierend oder chronifizierend verlaufenden Erkrankung eingenommen wurden und sich so bei einigen ein erhöhtes Körpergewicht als Nebenwirkung einstellte.

Abschließend lässt sich aus den vorangegangenen Überlegungen und Studienergebnissen hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen Vitamin D und BMI festhalten, dass gerade bei älteren Patienten mit einem erhöhten BMI ein Vitamin-D-Mangel wahrscheinlich ist. Es ist daher besonders in dieser Patientengruppe sinnvoll, die Höhe des Vitamin-D-Spiegels zu überprüfen, um entsprechend substituieren zu können, wobei auf eine Dosisanpassung bei höherem BMI zu achten ist.

#### 5.4 VITAMIN D UND JAHRESZEIT

Der Zusammenhang des Vitamin-D-Spiegels mit der Jahreszeit und damit der Intensität der Sonneneinstrahlung liegt in der Physiologie der Vitamin-D-Synthese begründet. Interessant ist hier nun die Frage, ob die Jahreszeit bei älteren und speziell psychisch erkrankten bzw. insbesondere an Depressionen leidenden Patienten, bei denen die

Sonnenexposition ganzjährig aufgrund der geringeren Außenmobilität verringert ist, überhaupt einen Einfluss auf den Vitamin-D-Spiegel hat. In der vorliegenden Studie wurde die Hypothese aufgestellt, dass trotz dieser Umstände auch in dieser Patientengruppe jahreszeitliche Schwankungen zu beobachten sind.

In der statistischen Analyse in der Gesamt- wie auch in der nach ICD-10 depressiven Teilstichprobe stellte sich heraus, dass die Vitamin-D-Spiegel im Herbst am höchsten waren und ein Unterschied zwischen Herbst und Winter und Herbst und Frühling bestand. Dies ist möglicherweise mit der Halbwertszeit von Vitamin D im menschlichen Körper zu erklären, die bei etwa drei Monaten angesetzt wird (Preece, Tomlinson et al. 1975). Denkbar wäre, dass der tendenziell niedrige Vitamin-D-Spiegel der sonnenarmen Winter- und Frühlingsmonate, in denen auch in der Gesamt- bzw. der nach ICD-10 depressiven Teilstichprobe die niedrigsten Spiegel verzeichnet waren, über die sonnenintensiveren Sommermonate wieder ausgeglichen werden kann und entsprechend im Herbst am höchsten ist, bis er dann im Winter natürlicherweise wieder abfällt.

Dazu passen auch Ergebnisse einer in Süddeutschland durchgeführten populationsbasierten Kohortenstudie von Klenk, Rapp et al. zum Zusammenhang von Jahreszeit und Vitamin-D-Status bei älteren Menschen, bei der eine Stichprobe von über 1400 Personen über 65 Jahren über zwei Jahre untersucht wurde (Klenk, Rapp et al. 2013). Hier ergab sich eine hochsignifikante Assoziation des Vitamin-D-Spiegels mit der Jahreszeit mit den höchsten Werten im August und den niedrigsten Werten im März. In die Untersuchung wurden die durchschnittliche Tageslichtdauer und Sonneneinstrahlung miteinbezogen. Hierbei zeigten sich mit der obigen Überlegung zur Halbwertszeit kongruente Ergebnisse, da die stärkste Sonneneinstrahlung und längste Tageslichtdauer naturgegeben im Juni und die niedrigsten Werte dieser beiden Größen im Dezember zu verzeichnen waren, also jeweils etwa zwei Monate vor dem Höhe- bzw. Tiefpunkt der in der Stichprobe gemessenen Vitamin-D-Werte (Klenk, Rapp et al. 2013).

Interessant ist dies auch im Hinblick auf die Tatsache, dass bei einer in Deutschland von Rabenberg, Harisch et al. vorgenommenen Studie mit einer etwa 6300 Teilnehmer

umfassenden national repräsentativen Stichprobe zur Variabilität zwischen Vitamin D und depressiven Symptomen in Abhängigkeit von der Jahreszeit in der Sommerzeit, zu der die Monate Mai bis Oktober gezählt wurden, depressive Symptome mit dem Vitamin-D-Spiegel signifikant negativ korrelierten, was dagegen für die Wintermonate (November bis April) nicht zutraf. Die Autoren werteten dies als Hinweis darauf, dass Vitamin-D-Mangel eher eine Folge als eine Ursache für depressive Symptome darstellt (Rabenberg, Harisch et al. 2016). In der bereits erwähnten Studie von Stewart, Hirani et al., die sich auf ein geriatrisches Studienkollektiv beschränkte, fand sich dagegen keine Modulation des Zusammenhangs durch die Jahreszeit (Stewart und Hirani 2010). Insgesamt ist anzumerken, dass es sich bei den hier ausgewählten Studien um solche aus einem ähnlichen Breitengrad handelt, grundsätzlich aber die Sonneneinstrahlung in Sommer und Winter je nach Region stark variieren kann, was eine Vergleichbarkeit der verschiedenen Untersuchungen zum Teil erschwert.

Auch bei älteren Menschen hat nach den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung und weiteren Studien die Jahreszeit einen Einfluss auf die Höhe des Vitamin D-Spiegels. Besonders in der individuellen Dosisanpassung und Therapieplanung kann dieser Zusammenhang von Bedeutung sein. In sonnenarmen Monaten sind deshalb in dieser Patientengruppe eine regelmäßige Kontrolle der Spiegel und eine entsprechende Substitution empfehlenswert.

## 5.5 KORREKTUR NACH BONFERRONI

Bei multipler Testung muss im Rahmen der statistischen Genauigkeit die dadurch erhöhte Wahrscheinlichkeit des  $\alpha$ -Fehlers beachtet werden, also des Risikos eines zufälligen Auftretens von Signifikanzen. In der Korrektur nach Bonferroni wird das üblicherweise bei  $p < 0,05$  angesetzte Signifikanzniveau weiter herabgesetzt, indem  $p^*$  mit der Formel  $p^* < p/n$  bei  $n$  Tests berechnet wird (Curtin und Schulz 1998). Im Falle der vorliegenden Studie würde sich das nach Bonferroni korrigierte Signifikanzniveau bei insgesamt 24 Tests in den Haupthypothesen auf  $p^* < 0,002$  (auf dritte Nachkommastelle gerundet) belaufen. Bei Betrachtung der signifikanten Korrelationen dieser Studie erreicht kein  $p$  dieses Signifikanzniveau, weshalb ein

zufälliges Auftreten dieser Signifikanzen nicht ausgeschlossen werden kann. Gleichzeitig ist die Korrektur nach Bonferroni eine erwiesenermaßen sehr konservative statistische Berechnung zur Modifizierung des Signifikanzniveaus, was besonders bei vielen durchgeführten Tests wiederum zu einem erhöhten Aufkommen von  $\beta$ -Fehlern, also einem falschen Annehmen der Nullhypothese führen kann (Bland und Altman 1995, Sedgwick 2014). Insofern können die in dieser Studie als signifikant dargestellten Korrelationen also dennoch tatsächlich bestehende Zusammenhänge beschreiben.

## 5.6 STÄRKEN UND SCHWÄCHEN DER VORLIEGENDEN STUDIE

Insgesamt ist bei der Betrachtung der vorliegenden Studie zu beachten, dass viele Ergebnisse im Querschnittsdesign gewonnen wurden, wobei Zusammenhänge zwar statistisch berechnet werden können, die Kausalität und Richtung des Zusammenhangs jedoch nicht dargestellt werden kann. Jedoch konnte der Verlauf der depressiven Symptome mittels der verwendeten Depressions-Skalen dargestellt und unter Bezugnahme auf den Vitamin-D-Spiegel ausgewertet werden.

Der Vitamin-D-Spiegel wurde nur zu Beginn gemessen und in der Folge entsprechend der Höhe substituiert. Eine weitere Messung während des stationären Aufenthalts oder bei der poststationären Kontrolle erfolgte nicht, weshalb eine Nachverfolgung der Entwicklung des Spiegels im Laufe der Behandlung, z.B. im Sinne eines Anstiegs unter Substitution, nicht möglich war. Zur Messung des Spiegels wurde der Serum-25(OH)D<sub>3</sub>-Spiegel bestimmt, der erwiesenermaßen den für die Einschätzung des Vitamin-D-Status mit labortechnischen Mitteln am besten verfügbaren Wert darstellt (Holick 2007, Milaneschi, Shardell et al. 2010).

Bezüglich der Stichprobe sind die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung begrenzt auf die Allgemeinheit übertragbar. Da es sich bei den Patienten, deren Daten analysiert wurden, um Patienten einer tagesklinischen Einrichtung handelt, waren keine bettlägerigen oder sehr immobilen Personen mit eingeschlossen, die durch die mangelnde Sonnenexposition und Malnutrition ein besonders hohes Risiko für Vitamin-D-Mangel haben. Zudem handelt es sich bei dem Zustand der Patienten während ihres Aufenthalts in der Tagesklinik nur um eine Momentaufnahme ihrer

Pathologie, wobei zuvor möglicherweise bestehende depressive Episoden und stattgehabte psychiatrische und psychotherapeutische Maßnahmen in den Analysen keine Beachtung finden konnten, obwohl derartige Verläufe die Ergebnisse beeinflussen könnten. Ebenso finden sich in der Stichprobe keine von akuter Suizidalität, Stupor oder akut psychotischer Symptomatik betroffene Patienten, welche einer intensivmedizinischen Behandlung bedürfen und daher nicht im tagesklinischen Setting behandelt werden können. Dennoch handelt es sich um eine relativ große Stichprobe, was der statistischen Untersuchung eine entsprechende Power verleiht. Auch die Dauer des Studienzeitraums, in dem die Daten erhoben wurden (ca. zwei Jahre), tragen zur Aussagekraft der Daten bei.

Somatische Erkrankungen, die im Alter häufig auftreten und über Einschränkung der Syntheseleistung, verringerte Nahrungsaufnahme oder Immobilität Einfluss auf den Vitamin-D-Spiegel nehmen können, blieben bei der statistischen Analyse weitgehend unberücksichtigt, da sich das Interesse der Arbeit besonders auf die psychische Gesundheit der Patienten fokussierte.

Zu den Stärken der Untersuchung zählt in diesem Zusammenhang die sorgfältige Einschätzung und ausführliche Darstellung des psychopathologischen Status in Form von zwei etablierten und im klinischen Alltag häufig verwendeten Depressions-Skalen, von denen eine, die GDS, speziell für die untersuchte Altersgruppe validiert ist. Von diesen bildete eine die zur Erfassung des Krankheitserlebens sehr wichtige subjektive Wahrnehmung der depressiven Symptome ab, während die andere die durch geschultes psychologisches Personal vorgenommene objektive Einschätzung des depressiven Syndroms darstellte. Hinzu kommt die nach der international anerkannten ICD-Klassifikation fachärztlich-psychiatrisch gestellte Diagnose des Patienten.

In einer ausführlichen statistischen Analyse wurde nicht nur die Entwicklung der depressiven Symptome bei nach ICD-10 als depressiv diagnostizierten Patienten ausgewertet, sondern auch bei Personen mit anderen psychiatrischen Erkrankungen, da depressive Syndrome auch im Rahmen anderer psychiatrischer Krankheitsbilder eine wichtige Rolle für Verlauf und Behandlung spielen können (Tiller 2013, Bennett und

Thomas 2014, Upthegrove, Marwaha et al. 2017). Hieraus resultierte eine sehr umfassende und genaue Klassifizierung von depressiven Symptomen. Zu beachten ist hierbei jedoch, dass die Teilstichprobe der nach ICD-10 depressiven Patienten aufgrund der fachlichen Ausrichtung der Tagesklinik ca. zwei Drittel der Gesamtstichprobe ausmacht, was zu den häufig sehr ähnlichen Ergebnissen in der statistischen Analyse führt. Zusätzlich wurde eine Vergleichsanalyse dreier Patientengruppen vorgenommen, die alle drei ein erhöhtes Risiko für einen Vitamin-D-Mangel haben, um zu eruieren, ob ein niedriger Spiegel besonders bei Depressiven vorliegt oder in ähnlicher Ausprägung auch bei an neurokognitiven Störungen oder Parkinson erkrankten Patienten vorkommt. Bezüglich der statistischen Auswertung ist weiterhin zu beachten, dass bei einigen Vergleichsanalysen wie der oben erwähnten Gruppen deutlich unterschiedlicher Größe verglichen wurden, was unter Umständen Einfluss auf das statistische Ergebnis nehmen kann. Es kann aber davon ausgegangen werden, dass ein sehr starker signifikanter Zusammenhang dennoch sichtbar gewesen wäre, sollte ein solcher bestanden haben.

## 5.7 SCHLUSSFOLGERUNG

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sprechen gegen einen direkten Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Spiegel und der Schwere bzw. dem Auftreten depressiver Symptome.

Dagegen zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Spiegel zu Beginn der Behandlung und der Besserung der depressiven Symptome im Verlauf der teilstationären psychiatrischen Behandlung. Aus dieser Tatsache lässt sich schließen, dass ein ausgeglichener Vitamin-D-Spiegel einen positiven Einfluss auf den Therapieerfolg hat. Dies deutet zusätzlich darauf hin, dass eine Komedikation mit dem Neurosteroid Vitamin D unterstützend auf eine antidepressive medikamentöse Therapie wirkt und damit möglicherweise schneller eine Wirkung erzielt werden kann. Dies würde besonders bei der Behandlung älterer und gebrechlicher Menschen aufgrund des nachgewiesenermaßen sehr geringen Nebenwirkungspotentials eine attraktive therapeutische Zusatzoption darstellen. Dass die Korrelation zwischen Verbesserung der depressiven Symptomatik und Vitamin-D-Spiegel nur für den



Zeitraum der teilstationären Behandlung gilt, spricht für eine gewisse Wirklatenz der neurophysiologischen Effekte von Vitamin D in der antidepressiven Therapie bei den Patienten, die einen sehr niedrigen Spiegel hatten und substituiert wurden. Da sich der Vitamin-D-Spiegel bei diesen Patienten vermutlich erst in der Zeit nach dem teilstationären Aufenthalt an den der übrigen Patienten anglich, entstand eine Verzögerung des antidepressiven Effekts, weshalb die Signifikanz der Korrelation in der Zeitspanne zwischen Aufnahme und poststationärer Kontrolle nicht mehr nachweisbar war. Im klinischen Kontext bedeutet dies, dass die dem Vitamin-D-Ausgleich nachgeschalteten Prozesse wahrscheinlich einige Zeit brauchten, um ihre Wirkung zu entfalten. Dies führte zu einem Angleichen der Besserungskurven des GDS-Scores von Personen mit einem niedrigeren und höheren Ausgangsspiegel, wenn man die gesamte Zeit zwischen Aufnahme und poststationärer Kontrolle im Vergleich zu der Zeitspanne zwischen Aufnahme und Entlassung betrachtet.

Die Messung des Vitamin-D-Spiegels und die entsprechende Substitution sind nach den vorliegenden Studienergebnissen in jedem Fall zu empfehlen. Beeinflusst wird die Höhe des Spiegels sowohl vom BMI wie auch durch die Jahreszeit, sodass besonders bei adipösen und präadipösen älteren Patienten sowie in den Winter- und Frühjahrsmonaten ein besonderes Augenmerk auf einem adäquaten Ausgleich des Spiegels liegen sollte.

Ein direkter Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Spiegel und Depressionen scheint also nach den Ergebnissen dieser Studie nicht zu bestehen, wohl aber eine Auswirkung des Vitamin-D-Spiegels auf den Verlauf einer psychiatrischen Behandlung. In der Folge bedarf es weiterer intensiver Forschung, um die Rolle von Vitamin D für die psychische Gesundheit aufzuklären. Die hirneurophysiologischen Vorgänge, an denen Vitamin D beteiligt ist, ebenso wie die Beeinflussung der Bioverfügbarkeit von Vitamin D müssen weiter ergründet werden, um aus diesen Forschungsergebnissen neue Therapieansätze abzuleiten, sodass Vitamin D gezielt in der antidepressiven Therapie eingesetzt werden kann. Fragestellungen wären hierbei, in Kombination mit welchen Medikamenten Vitamin D eine sinnvolle Ergänzung zu einer psychiatrischen Behandlung darstellt. Des Weiteren müssten bei nachgewiesener Wirksamkeit Richtlinien zu Dosierung und

Applikationsform entworfen werden, wobei ein besonderes Augenmerk auf Einflussgrößen wie BMI, Jahreszeit und Komorbiditäten gelegt werden müsste. In diesem Zusammenhang bedarf es weiterer gut strukturierter prospektiver Interventions- sowie randomisierter Fall-Kontroll-Studien, die der Idee von Vitamin D als zusätzlicher Therapieoption weiter auf den Grund gehen.

## 6 ZUSAMMENFASSUNG

---

In der vorliegenden Studie wurde der Zusammenhang des depressiven Syndroms mit dem Vitamin-D-Spiegel an einer Stichprobe gerontopsychiatrischer Patienten (n = 140) der Neurogerontopsychiatrischen Tagesklinik untersucht.

Die Depressivität der Patienten zu Beginn und im Verlauf der Behandlung wurde zum einen mittels der ICD-10-Klassifikation, zum anderen mittels des Scores auf der GDS- und Hamilton-Skala zu Beginn und Ende des Aufenthalts in der Tagesklinik sowie bei einer poststationären Kontrolle bestimmt. Der Vitamin-D-Spiegel wurde bei Behandlungsbeginn bestimmt und im Falle eines Mangels 1000 IU Vitamin D am Tag oral substituiert.

Hierbei zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der Ausprägung des depressiven Syndroms und dem Vitamin-D-Spiegel zu Beginn der Behandlung. Beim Vergleich der nach ICD-10 depressiven Stichprobe (n = 105) mit einer Gruppe von Parkinson-Patienten (n = 41) und einer Gruppe an neurokognitiven Störungen erkrankten Patienten (n = 9) zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Vitamin-D-Spiegels. Dagegen stellte sich heraus, dass Patienten mit einem höheren Spiegel eine deutlichere Verbesserung der depressiven Symptome auf der GDS im Verlauf der Behandlung erfuhren. Außerdem bestand eine signifikante negative Korrelation zwischen BMI und Vitamin D-Spiegel sowie eine Abhängigkeit der Spiegelhöhe von der Jahreszeit.

Vitamin D könnte nach den Ergebnissen dieser Studie möglicherweise eine wirkungssteigernde und nebenwirkungsarme Komedikation in der antidepressiven Therapie von älteren psychisch erkrankten Menschen darstellen. Die Dosis muss hierbei entsprechend dem BMI und der Jahreszeit angepasst werden.

Es bedarf weiterer ausführlicher Forschung über den neurophysiologischen Zusammenhang zwischen Vitamin D und der Schwere einer depressiven Erkrankung. Besonders hinsichtlich der Verwendung von Vitamin D als Komedikation gilt es, weitere intensive Forschung in Form von gut designten, randomisierten Fall-Kontroll-Studien

und prospektiven Interventionsstudien zu betreiben, um die Therapie von depressiven Patienten im höheren Lebensalter weiter zu verbessern.

## 7 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

---

Abbildung 1: Graphische Darstellung des Vitamin-D-Status innerhalb der Gesamtstichprobe durch Einteilung in Kategorien. ....	31
Abbildung 2: Graphische Darstellung des Vitamin-D-Status innerhalb der nach ICD-10 depressiven Teilstichprobe durch Einteilung in Kategorien. ....	34
Abbildung 3: Graphische Darstellung zur statistischen Testung des Zusammenhangs zwischen Vitamin-D-Spiegel und GDS-Score bei Aufnahme in der Gesamtstichprobe. Es ist keine Signifikanz nachweisbar ( $p = 0,176$ ). ....	44
Abbildung 4: Graphische Darstellung zur statistischen Testung des Zusammenhangs zwischen Vitamin-D-Spiegel und Hamilton-Score bei Aufnahme in der Gesamtstichprobe. Es ist keine Signifikanz nachweisbar ( $p = 0,177$ ). ....	45
Abbildung 5: Graphische Darstellung des Vergleichs des Vitamin-D-Spiegels bei Patienten mit nach ICD-10 als mittelschwer und schwer klassifizierter Depression. ....	46
Abbildung 6: Graphische Darstellung des Vergleichs von mono- und polyphasischen Depressionen. ....	47
Abbildung 7: Graphische Darstellung des Zusammenhangs zwischen Vitamin-D-Spiegel und Differenz des GDS-Scores zwischen Aufnahme und Entlassung in der Gesamtstichprobe. Es besteht eine negative Korrelation mit sehr hoher Signifikanz ( $p = 0,008$ ). ....	48
Abbildung 8: Vergleich des Vitamin-D-Spiegels bei den nach ICD-10 depressiven Patienten mit unterschiedlichem Behandlungsergebnis (remittiert, teilremittiert oder therapieresistent). ....	49
Abbildung 9: Graphische Darstellung des Zusammenhangs zwischen BMI und dem Vitamin-D-Spiegel in der Gesamtstichprobe ( $p = 0,039$ ). ....	51
Abbildung 10: Vergleich der Werte des Vitamin-D-Spiegels zu verschiedenen Jahreszeiten in der Gesamtstichprobe. ....	52
Abbildung 11: Vergleich der Gruppe der an einer Depression leidenden Patienten mit einer Gruppe von Patienten mit einer neurokognitiven Störung. ....	53

Abbildung 12: Vergleich der nach ICD-10 depressiven Teilstichprobe mit einer Gruppe nicht-depressiver Parkinson-Patienten..... 54

## 8 TABELLENVERZEICHNIS

---

Tabelle 1: Vitamin-D-Spiegel innerhalb der Stichprobe vor und nach Bereinigung um einen Ausreißer über 59,9 µg/l. ....	19
Tabelle 2: Tests auf Normalverteilung der stetigen Variablen in der Gesamtstichprobe. ....	26
Tabelle 3: Tests auf Normalverteilung in der Stichprobe nach ICD-10 depressiver Patienten. ....	27
Tabelle 4: Auflistung der ICD-10-Hauptdiagnosen in der Gesamtstichprobe. ....	32
Tabelle 5: Deskriptive Statistik zu GDS- und Hamilton-Score bei Aufnahme als kontinuierliche Variable. ....	35
Tabelle 6: Deskriptive Statistik zu GDS- und Hamilton-Score bei Aufnahme als dichotome bzw. kategoriale Variablen. ....	35
Tabelle 7: Darstellung der Häufigkeiten der einzelnen ICD-10-Diagnosen innerhalb der nach ICD-10 als depressiv diagnostizierten Teilstichprobe. ....	36
Tabelle 8: Deskriptive Statistik zu Einteilung des Schweregrades der Depression nach ICD-10 in der nach ICD-10 als depressiv diagnostizierten Teilstichprobe. ....	37
Tabelle 9: Deskriptive Statistik zum Vitamin-D-Spiegel bei Patienten mit einer rezidivierenden depressiven Störung oder einer einzelnen depressiven Episode. ....	37
Tabelle 10: Deskriptive Statistik zur Veränderung von GDS- und Hamilton-Score. ....	38
Tabelle 11: Deskriptive Statistik zum Behandlungsergebnis in der Gesamtstichprobe. ....	39
Tabelle 12: Deskriptive Statistik zum Behandlungsergebnis in der nach ICD-10 depressiven Teilstichprobe. ....	39
Tabelle 13: Deskriptive Statistik zur Behandlungsdauer. ....	40
Tabelle 14: Deskriptive Statistik zur Anzahl der psychiatrischen Medikamente. ....	40
Tabelle 15: Darstellung der psychiatrischen und neurologischen Medikamente in der Tagesmedikation in der Gesamtstichprobe und der nach ICD-10 depressiven Teilstichprobe. ....	40
Tabelle 16: Deskriptive Statistik zum Body Mass Index als stetige Variable. ....	42

Tabelle 17: Deskriptive Statistik zum Body Mass Index als kategoriale Variable in der Gesamtstichprobe.....	42
Tabelle 18: Deskriptive Statistik zum Body Mass Index als kategoriale Variable in der nach ICD-10 depressiven Teilstichprobe.....	42
Tabelle 19: Deskriptive Statistik zur Jahreszeit in der Gesamtstichprobe.....	43
Tabelle 20: Deskriptive Statistik zur Jahreszeit in der nach ICD-10 depressiven Teilstichprobe.....	43
Tabelle 21: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests zur Signifikanz der Unterschiede zwischen den Jahreszeiten bezüglich des Vitamin-D-Spiegels in der Gesamtstichprobe und in der nach ICD-10 depressiven Teilstichprobe.....	52



## 9 LITERATURVERZEICHNIS

---

Al Mheid, I. und Quyyumi, A. A. (2017). "Vitamin D and Cardiovascular Disease: Controversy Unresolved." *J Am Coll Cardiol* 70(1): 89-100.

Anglin, R. E., Samaan, Z., Walter, S. D. und McDonald, S. D. (2013). "Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis." *Br J Psychiatry* 202: 100-107.

Baumann, U. (1976). "[Methodologic studies of the Hamilton rating scale for depression (author's transl)]." *Arch Psychiatr Nervenkr* (1970) 222(4): 359-375.

Bennett, S. und Thomas, A. J. (2014). "Depression and dementia: cause, consequence or coincidence?" *Maturitas* 79(2): 184-190.

Bertone-Johnson, E. R. (2009). "Vitamin D and the occurrence of depression: causal association or circumstantial evidence?" *Nutr Rev* 67(8): 481-492.

Bland, J. M. und Altman, D. G. (1995). "Multiple significance tests: the Bonferroni method." *BMJ* 310(6973): 170.

Blum, M., Dallal, G. E. und Dawson-Hughes, B. (2008). "Body size and serum 25 hydroxy vitamin D response to oral supplements in healthy older adults." *J Am Coll Nutr* 27(2): 274-279.

Bock, J. O., Brettschneider, C., Weyerer, S., Werle, J., Wagner, M., Maier, W., Scherer, M., Kaduszkiewicz, H., Wiese, B., Moor, L., Stein, J., Riedel-Heller, S. G. und König, H. H. (2016). "Excess health care costs of late-life depression - Results of the AgeMooDe study." *J Affect Disord* 199: 139-147.

Böhm, K., Mardorf, S., Nöthen, M., Schelhase, T., Hoffmann, E., Hokema, A., Menning, S., Schüz, B., Sulmann, D., Tesch-Römer, C., Wurm, S. und Kroll, L. E. (2009). *Gesundheit und Krankheit im Alter*, Robert Koch-Institut: 323.

Brannan, S. K., Mallinckrodt, C. H., Detke, M. J., Watkin, J. G. und Tollefson, G. D. (2005). "Onset of action for duloxetine 60 µg once daily: double-blind, placebo-controlled studies." *J Psychiatr Res* 39(2): 161-172.

Brink, T. L., Yesavage, J. A., Lum, O., Heersema, P. H., Adey, M. und Rose, T. L. (1982). "Screening Tests for Geriatric Depression." *Clin Gerontol* 1(1): 37-43.

Briones, T. L. und Darwish, H. (2012). "Vitamin D mitigates age-related cognitive decline through the modulation of pro-inflammatory state and decrease in amyloid burden." *J Neuroinflammation* 9: 244.

Brouwer-Brolsma, E. M., Dhonukshe-Rutten, R. A., van Wijngaarden, J. P., van der Zwaluw, N. L., Sohl, E., In't Veld, P. H., van Dijk, S. C., Swart, K. M., Enneman, A. W., Ham, A. C., van Schoor, N. M., van der Velde, N., Uitterlinden, A. G., Lips, P., Feskens, E. J. und de Groot, L. C. (2016). "Low vitamin D status is associated with more depressive symptoms in Dutch older adults." *Eur J Nutr* 55(4): 1525-1534.

Brown, J., Bianco, J. I., McGrath, J. J. und Eyles, D. W. (2003). "1,25-dihydroxyvitamin D3 induces nerve growth factor, promotes neurite outgrowth and inhibits mitosis in embryonic rat hippocampal neurons." *Neurosci Lett* 343(2): 139-143.

Busch, M., Maske, U., Ryl, L., Schlack, R. und Hapke, U. (2013). "Prävalenz von depressiver Symptomatik und diagnostizierter Depression bei Erwachsenen in Deutschland." *Bundesgesundheitsbl* 56: 733-739.

Chan, R., Chan, D., Woo, J., Ohlsson, C., Mellstrom, D., Kwok, T. und Leung, P. (2011). "Association between serum 25-hydroxyvitamin D and psychological health in older Chinese men in a cohort study." *J Affect Disord* 130(1-2): 251-259.

Cui, X., Gooch, H., Petty, A., McGrath, J. J. und Eyles, D. (2017). "Vitamin D and the brain: Genomic and non-genomic actions." *Mol Cell Endocrinol* 453: 131-143.

Curtin, F. und Schulz, P. (1998). "Multiple correlations and Bonferroni's correction." *Biol Psychiatry* 44(8): 775-777.

Davison, T. E., McCabe, M. P. und Mellor, D. (2009). "An examination of the "gold standard" diagnosis of major depression in aged-care settings." *Am J Geriatr Psychiatry* 17(5): 359-367.

de Oliveira, C., Hirani, V. und Biddulph, J. P. (2018). "Associations Between Vitamin D Levels and Depressive Symptoms in Later Life: Evidence From the English Longitudinal Study of Ageing (ELSA)." *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 73(10): 1377-1382.

Dell'Osso, L., Carmassi, C., Mucci, F. und Marazziti, D. (2016). "Depression, Serotonin and Tryptophan." *Curr Pharm Des* 22(8): 949-954.

Demyttenaere, K. und De Fruyt, J. (2003). "Getting what you ask for: on the selectivity of depression rating scales." *Psychother Psychosom* 72(2): 61-70.

Dilling, H., Mombour, W., Schmidt, M. H., Schulte-Markwort, E. und Remschmidt, H. (2015). *Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10 Kapitel V (F) - Klinisch-diagnostische Leitlinien*. Bern, Hogrefe Verlag.

Djernes, J. K. (2006). "Prevalence and predictors of depression in populations of elderly: a review." *Acta Psychiatr Scand* 113(5): 372-387.

Dong, X., Simon, M. A., Wilson, R. S., Mendes de Leon, C. F., Rajan, K. B. und Evans, D. A. (2010). "Decline in cognitive function and risk of elder self-neglect: finding from the Chicago Health Aging Project." *J Am Geriatr Soc* 58(12): 2292-2299.

Drevets, W. C., Price, J. L. und Furey, M. L. (2008). "Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression." *Brain Struct Funct* 213(1-2): 93-118.

Drincic, A. T., Armas, L. A., Van Diest, E. E. und Heaney, R. P. (2012). "Volumetric dilution, rather than sequestration best explains the low vitamin D status of obesity." *Obesity (Silver Spring)* 20(7): 1444-1448.

Eyles, D. W., Burne, T. H. und McGrath, J. J. (2013). "Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease." *Front Neuroendocrinol* 34(1): 47-64.

Eyles, D. W., Smith, S., Kinobe, R., Hewison, M. und McGrath, J. J. (2005). "Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain." *J Chem Neuroanat* 29(1): 21-30.

- Feldman, D., Krishnan, A. V., Swami, S., Giovannucci, E. und Feldman, B. J. (2014). "The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression." *Nat Rev Cancer* 14(5): 342-357.
- Fraser, D. R. (1995). "Vitamin D." *Lancet* 345(8942): 104-107.
- Gascon-Barre, M. und Huet, P. M. (1983). "Apparent [<sup>3</sup>H]1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> uptake by canine and rodent brain." *Am J Physiol* 244(3): E266-271.
- Gauggel, S. und Birkner, B. (1999). "Validität und Reliabilität einer deutschen Version der Geriatrischen Depressionsskala (GDS)." *Z Klin Psychol Psychother* 28(1): 18-27.
- GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators (2017). "Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016." *Lancet* 390(10100): 1211-1259.
- German Nutrition Society (2012). "New reference values for vitamin D." *Ann Nutr Metab* 60(4): 241-246.
- Gezen-Ak, D., Dursun, E. und Yilmazer, S. (2011). "The effects of vitamin D receptor silencing on the expression of LVSCC-A1C and LVSCC-A1D and the release of NGF in cortical neurons." *PLoS One* 6(3): e17553.
- Gilman, S. E., Sucha, E., Kingsbury, M., Horton, N. J., Murphy, J. M. und Colman, I. (2017). "Depression and mortality in a longitudinal study: 1952-2011." *CMAJ* 189(42): E1304-e1310.
- Gorelick, P. B. (2010). "Role of inflammation in cognitive impairment: results of observational epidemiological studies and clinical trials." *Ann N Y Acad Sci* 1207: 155-162.
- Goring, H. und Koshuchowa, S. (2015). "Vitamin D -- the sun hormone. Life in environmental mismatch." *Biochemistry (Mosc)* 80(1): 8-20.

Gowda, U., Mutowo, M. P., Smith, B. J., Wluka, A. E. und Renzaho, A. M. (2015). "Vitamin D supplementation to reduce depression in adults: meta-analysis of randomized controlled trials." *Nutrition* 31(3): 421-429.

Haigh, E. A. P., Bogucki, O. E., Sigmon, S. T. und Blazer, D. G. (2018). "Depression Among Older Adults: A 20-Year Update on Five Common Myths and Misconceptions." *Am J Geriatr Psychiatry* 26(1): 107-122.

Hamilton, M. (1960). "A rating scale for depression." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23: 56-62.

Haussler, M. R., Whitfield, G. K., Kaneko, I., Haussler, C. A., Hsieh, D., Hsieh, J. C. und Jurutka, P. W. (2013). "Molecular mechanisms of vitamin D action." *Calcif Tissue Int* 92(2): 77-98.

Hautzinger, M. und Geue, K. (2016). HDRS - Hamilton Depression Rating Skala. Diagnostische Verfahren in der Psychotherapie. K. Geuer, B. Strauß and E. Brähler. Göttingen, Hogrefe Verlag: 249-252.

Hewison, M. (2010). "Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme." *Endocrinol Metab Clin North Am* 39(2): 365-379, table of contents.

Himmerich, H., Minkwitz, J. und Kirkby, K. C. (2015). "Weight Gain and Metabolic Changes During Treatment with Antipsychotics and Antidepressants." *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 15(4): 252-260.

Holick, M. F. (2006). "Resurrection of vitamin D deficiency and rickets." *J Clin Invest* 116(8): 2062-2072.

Holick, M. F. (2007). "Vitamin D deficiency." *N Engl J Med* 357(3): 266-281.

Holick, M. F. (2017). "The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention." *Rev Endocr Metab Disord* 18(2): 153-165.

Holvast, F., van Hattem, B. A., Sinnige, J., Schellevis, F., Taxis, K., Burger, H. und Verhaak, P. F. M. (2017). "Late-life depression and the association with multimorbidity and polypharmacy: a cross-sectional study." *Fam Pract* 34(5): 539-545.

Jiang, P., Zhang, L. H., Cai, H. L., Li, H. D., Liu, Y. P., Tang, M. M., Dang, R. L., Zhu, W. Y., Xue, Y. und He, X. (2014). "Neurochemical effects of chronic administration of calcitriol in rats." *Nutrients* 6(12): 6048-6059.

Jovanova, O., Aarts, N., Noordam, R., Zillikens, M. C., Hofman, A. und Tiemeier, H. (2017). "Vitamin D serum levels are cross-sectionally but not prospectively associated with late-life depression." *Acta Psychiatr Scand* 135(3): 185-194.

Judge, J., Birge, S., Gloth, F. M., Heaney, R. P., Hollis, B. W., Kenny, A., Kiel, D. P., Saliba, D., Schneider, D. L. und Vieth, R. (2014). "Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences." *J Am Geriatr Soc* 62(1): 147-152.

Kasper, S., Spadone, C., Verpillat, P. und Angst, J. (2006). "Onset of action of escitalopram compared with other antidepressants: results of a pooled analysis." *Int Clin Psychopharmacol* 21(2): 105-110.

Kennel, K. A., Drake, M. T. und Hurley, D. L. (2010). "Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat." *Mayo Clin Proc* 85(8): 752-757; quiz 757-758.

Kesby, J. P., Turner, K. M., Alexander, S., Eyles, D. W., McGrath, J. J. und Burne, T. H. J. (2017). "Developmental vitamin D deficiency alters multiple neurotransmitter systems in the neonatal rat brain." *Int J Dev Neurosci* 62: 1-7.

Khoraminy, N., Tehrani-Doost, M., Jazayeri, S., Hosseini, A. und Djazayeri, A. (2013). "Therapeutic effects of vitamin D as adjunctive therapy to fluoxetine in patients with major depressive disorder." *Aust N Z J Psychiatry* 47(3): 271-275.

Kim, J., Noh, J. W., Park, J. und Kwon, Y. D. (2014). "Body mass index and depressive symptoms in older adults: a cross-lagged panel analysis." *PLoS One* 9(12): e114891.

Kjaergaard, M., Waterloo, K., Wang, C. E., Almas, B., Figenschau, Y., Hutchinson, M. S., Svartberg, J. und Jorde, R. (2012). "Effect of vitamin D supplement on depression scores in people with low levels of serum 25-hydroxyvitamin D: nested case-control study and randomised clinical trial." *Br J Psychiatry* 201(5): 360-368.

Klenk, J., Rapp, K., Denking, M., Nagel, G., Nikolaus, T., Peter, R., Boehm, B. O., Koenig, W., Rothenbacher, D. und Acti, F. E. S. G. (2015). "Objectively measured physical activity and vitamin D status in older people from Germany." *J Epidemiol Community Health* 69(4): 388-392.

Klenk, J., Rapp, K., Denking, M. D., Nagel, G., Nikolaus, T., Peter, R., Koenig, W., Bohm, B. O. und Rothenbacher, D. (2013). "Seasonality of vitamin D status in older people in Southern Germany: implications for assessment." *Age Ageing* 42(3): 404-408.

Kojima, G., Tanabe, M., Masaki, K., Ross, G. W., Tamai, A., Petrovitch, H., Gatchell, G. und Fujii, D. (2016). "Association Between Depressive Symptoms and Vitamin D Deficiency in Recently Admitted Nursing Home Residents." *J Am Geriatr Soc* 64(4): 893-895.

Kok, R. M. und Reynolds, C. F., 3rd (2017). "Management of Depression in Older Adults: A Review." *JAMA* 317(20): 2114-2122.

Kratz, T. und Diefenbacher, A. (2019). "Psychopharmakotherapie im Alter." *Dtsch Arztebl International* 116(29-30): 508-518.

Kraus, C., Castren, E., Kasper, S. und Lanzenberger, R. (2017). "Serotonin and neuroplasticity - Links between molecular, functional and structural pathophysiology in depression." *Neurosci Biobehav Rev* 77: 317-326.

Lapid, M. I., Cha, S. S. und Takahashi, P. Y. (2013). "Vitamin D and depression in geriatric primary care patients." *Clin Interv Aging* 8: 509-514.

Lips, P. und van Schoor, N. M. (2011). "The effect of vitamin D on bone and osteoporosis." *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 25(4): 585-591.

Luo, X., Ou, R., Dutta, R., Tian, Y., Xiong, H. und Shang, H. (2018). "Association Between Serum Vitamin D Levels and Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Front Neurol* 9: 909.

Ma, K., Xiong, N., Shen, Y., Han, C., Liu, L., Zhang, G., Wang, L., Guo, S., Guo, X., Xia, Y., Wan, F., Huang, J., Lin, Z. und Wang, T. (2018). "Weight Loss and Malnutrition in Patients

with Parkinson's Disease: Current Knowledge and Future Prospects." *Front Aging Neurosci* 10: 1.

Martineau, A. R., Jolliffe, D. A., Hooper, R. L., Greenberg, L., Aloia, J. F., Bergman, P., Dubnov-Raz, G., Esposito, S., Ganmaa, D., Ginde, A. A., Goodall, E. C., Grant, C. C., Griffiths, C. J., Janssens, W., Laaksi, I., Manaseki-Holland, S., Mauger, D., Murdoch, D. R., Neale, R., Rees, J. R., Simpson, S., Jr., Stelmach, I., Kumar, G. T., Urashima, M. und Camargo, C. A., Jr. (2017). "Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data." *Bmj* 356: i6583.

Mezuk, B., Lohman, M. C., Rock, A. K. und Payne, M. E. (2016). "Trajectories of body mass indices and development of frailty: Evidence from the health and retirement study." *Obesity (Silver Spring)* 24(8): 1643-1647.

Milaneschi, Y., Shardell, M., Corsi, A. M., Vazzana, R., Bandinelli, S., Guralnik, J. M. und Ferrucci, L. (2010). "Serum 25-hydroxyvitamin D and depressive symptoms in older women and men." *J Clin Endocrinol Metab* 95(7): 3225-3233.

Moussavi, S., Chatterji, S., Verdes, E., Tandon, A., Patel, V. und Ustun, B. (2007). "Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys." *Lancet* 370(9590): 851-858.

Mozaffari-Khosravi, H., Nabizade, L., Yassini-Ardakani, S. M., Hadinedoushan, H. und Barzegar, K. (2013). "The effect of 2 different single injections of high dose of vitamin D on improving the depression in depressed patients with vitamin D deficiency: a randomized clinical trial." *J Clin Psychopharmacol* 33(3): 378-385.

Okereke, O. I. und Singh, A. (2016). "The role of vitamin D in the prevention of late-life depression." *J Affect Disord* 198: 1-14.

Pan, A., Lu, L., Franco, O. H., Yu, Z., Li, H. und Lin, X. (2009). "Association between depressive symptoms and 25-hydroxyvitamin D in middle-aged and elderly Chinese." *J Affect Disord* 118(1-3): 240-243.



- Pardridge, W. M., Sakiyama, R. und Coty, W. A. (1985). "Restricted transport of vitamin D and A derivatives through the rat blood-brain barrier." *J Neurochem* 44(4): 1138-1141.
- Parker, G. B., Brotchie, H. und Graham, R. K. (2017). "Vitamin D and depression." *J Affect Disord* 208: 56-61.
- Patrick, R. P. und Ames, B. N. (2014). "Vitamin D hormone regulates serotonin synthesis. Part 1: relevance for autism." *Faseb j* 28(6): 2398-2413.
- Patrick, R. P. und Ames, B. N. (2015). "Vitamin D and the omega-3 fatty acids control serotonin synthesis and action, part 2: relevance for ADHD, bipolar disorder, schizophrenia, and impulsive behavior." *Faseb j* 29(6): 2207-2222.
- Pessanha, F. P., Lustosa, L. P., Carneiro, J. A., Pfrimer, K., Fassini, P. G., Alves, N. M., Pontes, T. L., Moriguti, J. C., Lima, N. K. und Ferriolli, E. (2017). "Body Mass Index and Its Relationship with Disability, Chronic Diseases and Frailty in Older People: A Comparison of the Lipschitz and Who Classifications." *J Frailty Aging* 6(1): 24-28.
- Pfötzsch, O. und Rößger, F. (2015). *Bevölkerung Deutschlands bis 2060. 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung.* Wiesbaden, Statistisches Bundesamt.
- Pilz, S., Verheyen, N., Grubler, M. R., Tomaschitz, A. und Marz, W. (2016). "Vitamin D and cardiovascular disease prevention." *Nat Rev Cardiol* 13(7): 404-417.
- Preece, M. A., Tomlinson, S., Ribot, C. A., Pietrek, J., Korn, H. T., Davies, D. M., Ford, J. A., Dunnigan, M. G. und O'Riordan, J. L. (1975). "Studies of vitamin D deficiency in man." *Q J Med* 44(176): 575-589.
- Prietl, B., Treiber, G., Pieber, T. R. und Amrein, K. (2013). "Vitamin D and immune function." *Nutrients* 5(7): 2502-2521.
- Pruckner, N. und Holthoff-Detto, V. (2017). "Antidepressant pharmacotherapy in old-age depression-a review and clinical approach." *Eur J Clin Pharmacol* 73(6): 661-667.
- Rabenberg, M., Harisch, C., Rieckmann, N., Buttery, A. K., Mensink, G. B. und Busch, M. A. (2016). "Association between vitamin D and depressive symptoms varies by season:

Results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)." *J Affect Disord* 204: 92-98.

Rabenberg, M. und Mensink, G. B. (2016). "Vitamin-D-Status in Deutschland." *Journal of Health Monitoring* 2(1): 36-42.

Rai, V., Abdo, J., Agrawal, S. und Agrawal, D. K. (2017). "Vitamin D Receptor Polymorphism and Cancer: An Update." *Anticancer Res* 37(8): 3991-4003.

Rhebergen, D., Huisman, A., Bouckaert, F., Kho, K., Kok, R., Sienaert, P., Spaans, H. P. und Stek, M. (2015). "Older age is associated with rapid remission of depression after electroconvulsive therapy: a latent class growth analysis." *Am J Geriatr Psychiatry* 23(3): 274-282.

Rosen, B. H., Kung, S. und Lapid, M. I. (2016). "Effect of Age on Psychiatric Rehospitalization Rates After Electroconvulsive Therapy for Patients With Depression." *J ect* 32(2): 93-98.

Ross, A. C., Manson, J. E., Abrams, S. A., Aloia, J. F., Brannon, P. M., Clinton, S. K., Durazo-Arvizu, R. A., Gallagher, J. C., Gallo, R. L., Jones, G., Kovacs, C. S., Mayne, S. T., Rosen, C. J. und Shapses, S. A. (2011). "The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know." *J Clin Endocrinol Metab* 96(1): 53-58.

Schaakxs, R., Comijs, H. C., Lamers, F., Beekman, A. T. und Penninx, B. W. (2017). "Age-related variability in the presentation of symptoms of major depressive disorder." *Psychol Med* 47(3): 543-552.

Schneider, F., Härter, M. und Schorr, S. (2017). *S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression*. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag.

Sedgwick, P. (2014). "Multiple hypothesis testing and Bonferroni's correction." *Bmj* 349: g6284.

Serretti, A. und Mandelli, L. (2010). "Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis." *J Clin Psychiatry* 71(10): 1259-1272.

Shaffer, J. A., Edmondson, D., Wasson, L. T., Falzon, L., Homma, K., Ezeokoli, N., Li, P. und Davidson, K. W. (2014). "Vitamin D supplementation for depressive symptoms: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials." *Psychosom Med* 76(3): 190-196.

Sharp, L. K. und Lipsky, M. S. (2002). "Screening for depression across the lifespan: a review of measures for use in primary care settings." *Am Fam Physician* 66(6): 1001-1008.

Sommer, I., Griebler, U., Kien, C., Auer, S., Klerings, I., Hammer, R., Holzer, P. und Gartlehner, G. (2017). "Vitamin D deficiency as a risk factor for dementia: a systematic review and meta-analysis." *BMC Geriatr* 17(1): 16.

Song, B. M., Kim, H. C., Rhee, Y., Youm, Y. und Kim, C. O. (2016). "Association between serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and depressive symptoms in an older Korean population: A cross-sectional study." *J Affect Disord* 189: 357-364.

Spaans, H. P., Sienaert, P., Bouckaert, F., van den Berg, J. F., Verwijk, E., Kho, K. H., Stek, M. L. und Kok, R. M. (2015). "Speed of remission in elderly patients with depression: electroconvulsive therapy v. medication." *Br J Psychiatry* 206(1): 67-71.

Steel, Z., Marnane, C., Iranpour, C., Chey, T., Jackson, J. W., Patel, V. und Silove, D. (2014). "The global prevalence of common mental disorders: a systematic review and meta-analysis 1980-2013." *Int J Epidemiol* 43(2): 476-493.

Stewart, R. und Hirani, V. (2010). "Relationship between vitamin D levels and depressive symptoms in older residents from a national survey population." *Psychosom Med* 72(7): 608-612.

Syed, H. und Swanwick, G. (2017). "Does the geriatric depression scale have utility for measuring depression severity?" *Int Psychogeriatr* 29(5): 873-874.

Tiller, J. W. (2013). "Depression and anxiety." *Med J Aust* 199(6 Suppl): S28-31.

Toffanello, E. D., Sergi, G., Veronese, N., Perissinotto, E., Zambon, S., Coin, A., Sartori, L., Musacchio, E., Corti, M. C., Baggio, G., Crepaldi, G. und Manzato, E. (2014). "Serum 25-

hydroxyvitamin d and the onset of late-life depressive mood in older men and women: the Pro.V.A. study." *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 69(12): 1554-1561.

Tomic, S., Pekic, V., Popijac, Z., Pucic, T., Petek, M., Kuric, T. G., Misevic, S. und Kramaric, R. P. (2017). "What increases the risk of malnutrition in Parkinson's disease?" *J Neurol Sci* 375: 235-238.

Upthegrove, R., Marwaha, S. und Birchwood, M. (2017). "Depression and Schizophrenia: Cause, Consequence, or Trans-diagnostic Issue?" *Schizophr Bull* 43(2): 240-244.

Vink, D., Aartsen, M. J. und Schoevers, R. A. (2008). "Risk factors for anxiety and depression in the elderly: a review." *J Affect Disord* 106(1-2): 29-44.

Vitezova, A., Muka, T., Zillikens, M. C., Voortman, T., Uitterlinden, A. G., Hofman, A., Rivadeneira, F., Kiefte-de Jong, J. C. und Franco, O. H. (2017). "Vitamin D and body composition in the elderly." *Clin Nutr* 36(2): 585-592.

Wang, T. T., Tavera-Mendoza, L. E., Laperriere, D., Libby, E., MacLeod, N. B., Nagai, Y., Bourdeau, V., Konstorum, A., Lallemand, B., Zhang, R., Mader, S. und White, J. H. (2005). "Large-scale in silico and microarray-based identification of direct 1,25-dihydroxyvitamin D3 target genes." *Mol Endocrinol* 19(11): 2685-2695.

Watson, L. C. und Pignone, M. P. (2003). "Screening accuracy for late-life depression in primary care: a systematic review." *J Fam Pract* 52(12): 956-964.

Wei, J., Fan, L., Zhang, Y., Li, S., Partridge, J., Claytor, L. und Sulo, S. (2018). "Association Between Malnutrition and Depression Among Community-Dwelling Older Chinese Adults." *Asia Pac J Public Health* 30(2): 107-117.

Wharton, B. und Bishop, N. (2003). "Rickets." *Lancet* 362(9393): 1389-1400.

Wilkowska-Chmielewska, J., Szelenberger, W. und Wojnar, M. (2013). "Age-dependent symptomatology of depression in hospitalized patients and its implications for DSM-5." *J Affect Disord* 150(1): 142-145.

Williams, J. B. (2001). "Standardizing the Hamilton Depression Rating Scale: past, present, and future." *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 251 Suppl 2: li6-12.

Winter, J. E., MacInnis, R. J., Wattanapenpaiboon, N. und Nowson, C. A. (2014). "BMI and all-cause mortality in older adults: a meta-analysis." *Am J Clin Nutr* 99(4): 875-890.

World Health Organization (2000). "Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation." *World Health Organ Tech Rep Ser* 894: 8-9.

World Health Organization (2017). *Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates*. Geneva, World Health Organization.

Wortsman, J., Matsuoka, L. Y., Chen, T. C., Lu, Z. und Holick, M. F. (2000). "Decreased bioavailability of vitamin D in obesity." *Am J Clin Nutr* 72(3): 690-693.

Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., Lum, O., Huang, V., Adey, M. und Leirer, V. O. (1982). "Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report." *J Psychiatr Res* 17(1): 37-49.

Yesavage, J. A. und Sheikh, J. I. (1986). "9/Geriatric Depression Scale (GDS)." *Clin Gerontol* 5(1-2): 165-173.

Zanetidou, S., Belvederi Murri, M., Buffa, A., Malavolta, N., Anzivino, F. und Bertakis, K. (2011). "Vitamin D supplements in geriatric major depression." *Int J Geriatr Psychiatry* 26(11): 1209-1210.

## DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen Personen bedanken, deren Unterstützung bei der Erstellung meiner Dissertation von Bedeutung war.

Herrn Prof. Dr. Deckert gilt mein großer Dank für die Ermöglichung dieses Forschungsprojekts und die freundliche Überlassung des Themas.

Herrn Dr. Unterecker danke ich herzlich für die konstruktive Kritik, die fachliche Unterstützung und die vielen produktiven Anregungen.

Bei Frau Dr. Herr bedanke ich mich herzlich für die ausgezeichnete und freundliche Betreuung, die fachlichen Ratschläge und die vielen inspirierenden Gespräche im gesamten Verlauf der Entstehung dieser Arbeit.

Frau Prof. Dr. Üçeyler danke ich sehr für die gute Zusammenarbeit und die freundliche Bereitschaft, als Mitglied des Betreuungskomitees mitzuwirken.

An Frau Rücker vom Epidemiologischen Institut der medizinischen Fakultät geht ein herzliches Dankeschön für die kompetente statistische Beratung bei der Auswertung meiner Daten.

Mein weiterer ganz besonderer Dank gilt meiner Familie und meinen Freunden für die beständige Ermutigung und den liebevollen Rückhalt bei der Erstellung meiner Doktorarbeit.

## LEBENS LAUF

### VERÖFFENTLICHUNG

08/2021

Zech, L. D., Scherf-Clavel, M., Daniels, C., Schwab, M., Deckert, J., Unterecker, S., Herr, A. S. (2021). „Patients with higher vitamin D levels show stronger improvement of self-reported depressive symptoms in psychogeriatric day-care setting.“ J Neural Transm 128(8): 1233-1238.