



Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg
Hamburg University of Applied Sciences

**Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg
Fakultät Life Science
Studiengang Ökotrophologie**

Bachelorarbeit

Bedeutung von Vitamin D bei Depressionen

Abgabedatum: 10.04.2015

Vorgelegt von: Sarah Lankenau

Betreuende Prüferin: Prof. Dr. Silya Nannen-Ottens
Zweite Prüferin: Prof. Dr. Sibylle Adam

Zusammenfassung

Vitamin-D-Defizite und -Mangelzustände stellen ein weltweites Problem dar und werden mit einer Reihe von Krankheiten in Verbindung gebracht, insbesondere auch mit dem Krankheitsbild der Depression. Dieses betrifft weltweit ca. 350 Millionen Menschen und die Zahl der Neuerkrankungen nimmt jährlich zu (WHO, 2012). Da eine Deckung des Vitamin-D-Bedarfs über eine normale Ernährung nicht möglich ist, ist eine ausreichende Vitamin-D-Synthese über die Haut von großer Wichtigkeit. Diese ist jedoch aus verschiedenen Gründen bei vielen Menschen nicht ausreichend gegeben, weswegen z.B. in Deutschland ca. 60% der Bevölkerung über eine inadäquate Vitamin-D-Versorgung verfügen.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, die Bedeutung von Vitamin D bei Depressionen mit Hilfe von aufgestellten Hypothesen zu untersuchen. Zum einen soll herausgefunden werden, ob es einen Zusammenhang zwischen einem niedrigen Vitamin-D-Spiegel im Blutserum und depressiven Symptomen gibt, zum anderen, ob eine Vitamin-D-Supplementierung depressive Symptome verringern kann. Diese Hypothesen wurden anhand von insgesamt sechs Studien überprüft, die mittels einer systematischen Literaturrecherche als relevant eingestuft wurden.

Es konnte bestätigt werden, dass Vitamin D eine Bedeutung in dem Krankheitsbild der Depression zugeschrieben werden kann. Menschen mit depressiven Symptomen weisen signifikant niedrigere Vitamin-D-Spiegel im Blut auf als gesunde Personen. Die Hypothese, dass eine Vitamin-D-Supplementierung depressive Symptome verbessern kann, konnte anhand einiger Studien bestätigt werden. Die untersuchten Studien zeigten jedoch eine hohe Variation der Studiendurchführung, insbesondere in Bezug auf unterschiedliche Vitamin-D-Dosierungen, Formen der Supplementierung, Interventionszeiträume und Teilnehmerauswahl, und eine daraus resultierende schlechte Vergleichbarkeit der Studienergebnisse. Aufgrund dessen kann zu diesem Zeitpunkt keine einheitliche Empfehlung zur Vitamin-D-Supplementierung für die Verbesserung depressiver Symptome aus den untersuchten Studien abgeleitet werden. Dennoch weist die Mehrzahl dieser Studien auf die Effektivität von Vitamin-D-Supplementen zur Verringerung depressiver Symptome hin. Dieser Effekt ist bei Personen mit einer diagnostizierten Depression am stärksten.

Abstract

Vitamin D deficiency and insufficiency represent a highly prevalent worldwide problem and are associated with many diseases such as the clinical pattern of depression.

Depressions affect approximately 350 million people worldwide and the number is forecast to grow every year (WHO, 2012). Since it is impossible to satisfy a person's vitamin D requirements by means of normal nutrition, an adequate vitamin D synthesis in the skin is of great importance. However, for various reasons a sufficient synthesis of vitamin D is not feasible for many people, such that for example 60% of the population in Germany live with an inadequate vitamin D supply.

The aim of this thesis is to examine the importance of vitamin D with respect to depressive symptoms by testing two hypotheses. On the one hand this work investigates whether a relationship between a low vitamin D level and depressive symptoms exists. On the other hand it examines whether vitamin D supplementation can decrease depressive symptoms. These hypotheses are analyzed on the basis of six studies identified through systematic literature research.

The results of this thesis confirm that vitamin D is highly relevant in depressive disorders. People with depressive symptoms show a significant lower vitamin D level compared to healthy people. The hypothesis that vitamin D supplementation can decrease depressive symptoms was confirmed by several studies. However, the analyzed studies showed a high degree of variation in the procedures employed, especially in terms of different vitamin D dosages, types of supplementation, intervention periods and participant selection. Because of these variations the results of the studies cannot be easily compared to each other. Consequently a consistent recommendation for a specific level of vitamin D supplementation to reduce depressive symptoms cannot be derived from these studies. Nevertheless, the majority of the studies analyzed show that vitamin D supplementation effectively reduces depressive symptoms. This effect seems to be the strongest with people who have been clinically diagnosed with depression.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Tabellenverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1 Einleitung.....	1
2 Grundlagen.....	2
2.1 Depression.....	3
2.1.1 Definition.....	3
2.1.2 Epidemiologie.....	4
2.1.3 Diagnose.....	5
2.2 Vitamin D.....	7
2.2.1 Vorkommen und Bedarf.....	7
2.2.2 Synthese und Aktivierung.....	8
2.2.3 Vitamin-D-Versorgung.....	9
2.2.4 Physiologische Effekte auf den hirnorganischen Stoffwechsel.....	11
3 Methodik.....	15
3.1 Bildung von Hypothesen.....	15
3.2 Systematische Literaturrecherche.....	16
3.3 Bewertung der Studien anhand von Evidenzklassen.....	19
4 Ergebnisse.....	20
4.1 Übersicht der Studieninhalte.....	20
4.2 Zusammenhang zwischen einem niedrigen Vitamin-D-Spiegel im Blutserum und depressiven Symptomen.....	20
4.3 Vitamin-D-Supplementierung zur Verbesserung depressiver Symptome....	29
5 Diskussion.....	39
6 Fazit und Handlungsempfehlungen.....	47

Literaturverzeichnis

Glossar¹

Eidesstattliche Erklärung

¹ Begriffe, die im Glossar erklärt sind, werden bei ihrer ersten Nennung im Text *kursiv* abgedruckt.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Weltkarte mit Markierungen der YLD-Werte	S. 5
Abbildung 2:	Kriterien einer Major Depression nach DSM-IV	S. 6
Abbildung 3:	Calcitriol und seine Metaboliten	S. 8
Abbildung 4:	Sonnenstand in Deutschland	S. 9
Abbildung 5:	Vitamin-D-Spiegel und ihre Bedeutung	S. 10
Abbildung 6:	Vitamin-D-Status von 1200 Patienten	S. 10
Abbildung 7:	Vitamin-D-Status von über 18-Jährigen auf der Welt	S. 11
Abbildung 8:	Bildung von Katecholaminen	S. 13
Abbildung 9:	Ablauf der Literaturrecherche	S. 18
Abbildung 10:	Evidenzklassen	S. 19
Abbildung 11:	HADS sowie MADRS-Werte beider Gruppen im Vergleich	S. 27
Abbildung 12:	Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Status und der Stärke der Depression	S. 29
Abbildung 13:	Unterschiede der täglichen Vitamin-D-Supplemente in den Studien	S. 31

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Symptome einer Depression	S. 3
Tabelle 2:	Studienübersicht aller ausgewählter Studien	S. 21
Tabelle 3:	Studien zur Prüfung der Hypothese 1	S. 22
Tabelle 4:	Studien zur Prüfung der Hypothese 2	S. 30
Tabelle 5:	Ergebnisse der Per-Protocol-Analyse nach 12 Monaten Intervention	S. 34
Tabelle 6 :	Vergleich der Ergebnisse nach 6-monatiger Intervention	S. 36
Tabelle 7:	Vergleich der Ergebnisse nach 8 Wochen Intervention	S. 38

Abkürzungsverzeichnis

nm	Nanometer
nmol	Nanomol
ng	Nanogramm
L	Liter
ml	Milliliter
WHO	World Health Organization
RKI	Robert Koch Institut
OECD	Organization for Economic Co-operation and Development
SAD	Seasonal Affective Disorder
DALY	Disability-Adjusted Life Year
YLD	Years lived with disability
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
BDI	Beck-Depressions Inventar
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
UV	Ultraviolettstrahlung
25(OH)D	25-Hydroxy-cholecalciferol (Calcidiol)
VDR	Vitamin D Rezeptor
1,25-(OH) ₂ -D	Calcitriol
NGF	Nerve growth factor
GDNF	Glial cell line-derived neurotrophic factor
TN	Teilnehmer
BMI	Body Mass Index
PTH	Parathormon
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
MADRS	Montgomery Asberg Depression Rating Scale
GSS	Global Seasonality Score
CESD	Center for Epidemiologic Studies Depression Scale
IU	International Units
IE	Internationale Einheit

1 Einleitung

Depressionen betreffen weltweit ca. 350 Millionen Menschen und die Zahl der Neuerkrankungen nimmt jährlich zu (WHO, 2012). Somit stellt das Krankheitsbild der Depression nicht nur eine der häufigsten psychischen Erkrankungen dar, sondern auch ein großes sogenanntes „Public Health Problem“. Für die Therapie einer Depression werden häufig Antidepressiva verschrieben, deren Konsum in Deutschland zwischen 2007 und 2011 um 46% angestiegen ist (OECD, 2013).

Gleichzeitig ist auch eine suboptimale Vitamin-D-Versorgung weltweit verbreitet. Laut dem Robert Koch-Institut (2014) sind ca. 60% der Erwachsenen und Kinder in Deutschland nicht optimal ($< 50\text{nmol/L} = < 20\text{ng/ml}$) mit Vitamin D versorgt.

Die erste Überlegung, dass Vitamin D in Beziehung mit Depressionen stehen könnte, kam durch die hohe Prävalenz der saisonal-affektiven Störung (SAD) in den Wintermonaten, in denen wenig Vitamin D gebildet werden kann (Li et al., 2013). Nachdem Eyles et al. (2005) die Verteilung des Vitamin-D-Rezeptors und des Enzyms 1- α -Hydroxylase im menschlichen Gehirn nachgewiesen hatten, stieg die Anzahl an Studien, die sich mit Vitamin D und depressiven Symptomen beschäftigten, überproportional an.

Aufgrund der weltweit hohen Prävalenz von Depressionen sowie Vitamin-D-Defiziten könnte im Falle einer kausalen Beziehung dieser beiden Faktoren zueinander mit Hilfe einer systematischen Vitamin-D-Supplementierung ein großes Gesundheitsproblem verbessert werden. Die Vitamin-D-Supplementierung ist zudem kostengünstig, einfach und läuft in der Regel ohne Nebenwirkungen ab.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, die Bedeutung von Vitamin D bei Depressionen mit Hilfe von vorher aufgestellten Hypothesen zu untersuchen. Zum einen soll herausgefunden werden, ob es einen Zusammenhang zwischen einem niedrigem Vitamin-D-Spiegel im Blutserum und der Ausbildung depressiver Symptome gibt, zum anderen wird untersucht, ob eine Vitamin-D-Supplementierung depressive Symptome verringern kann. Diese Hypothesen werden anhand von Studien überprüft, die mittels einer systematischen Literaturrecherche als relevant eingestuft wurden.

Die saisonal-affektive Störung aufgrund der verminderten Bildung von Vitamin D in den Wintermonaten ist ein Untersuchungsgegenstand, welcher den Fragestellungen dieser Arbeit ähnlich ist und einen spezifischen Subtyp der hier behandelten Fragestellung darstellt. Die große Anzahl an Studien, die sich mit dieser Thematik beschäftigen, würde den Umfang dieser Arbeit jedoch deutlich überschreiten. In dieser Arbeit werden deshalb Studien, die sich mit diesem Subtyp beschäftigen, ausgeklammert und nicht weiter beleuchtet.

Genetische sowie psychosoziale Faktoren, die auf die Entstehung einer Depression Einfluss haben, sind sehr weit gefächert. Aufgrund dessen wird sich in dieser Arbeit auf die biologischen Faktoren, die im Zusammenhang mit Vitamin D stehen könnten, fokussiert. Auch bei den Funktionen des Vitamin D werden nur solche genannt, die für diese Arbeit als zielführend angesehen werden.

Zu Beginn der Arbeit wird ein Überblick über das Krankheitsbild der Depression und über Vitamin D gegeben. Im Anschluss erfolgt eine Darstellung der angewandten Methodik, in der es zur Bildung von Hypothesen und der Erläuterung der Literaturrecherche kommt. Die Ergebnisse der Überprüfung der Hypothesen werden daraufhin im fünften Kapitel dargestellt und diskutiert.

2 Grundlagen

Genetische sowie psychosoziale Faktoren, die auf die Entstehung einer Depression Einfluss haben, sind sehr vielfältig. Der Fokus dieser Arbeit liegt auf den physiologischen Effekten von Vitamin D, die im Zusammenhang mit Depressionen stehen könnten. Diese werden in Kapitel 2.2.4 aufgeführt. Da in diesem Kontext die Breite an unterschiedlichen Therapieformen der Depression sowie die Funktionen von Vitamin D, die sich nicht speziell auf den hirnorganischen Stoffwechsel beziehen, für diese Arbeit nicht zielführend sind, werden sie nicht weiter vertieft.

Die Voraussetzungen, um die möglichen Korrelation zwischen Vitamin D und Depressionen zu erkennen, sind das Erfassen grundlegender Informationen über das Krankheitsbild der Depression und das Verständnis über Synthese und Aktivierung des Vitamins. Diese werden im Folgenden beschrieben.

2.1 Depression

2.1.1 Definition

Der Ausdruck Depression stammt aus dem Lateinischen und bedeutet so viel wie „niederdrücken“, „herabziehen“. Dieses Krankheitsbild wird vor allem durch gedrückte Stimmung, Interessensverlust, Antriebslosigkeit und verminderte Leistungsfähigkeit gekennzeichnet (Pschyrembel, 2014, S. 460).

Tabelle 1 bietet einen Überblick über einige Symptome der Depression.

Emotionale Symptome	Gedrückte Stimmung, Niedergeschlagenheit, Hilflosigkeit, Traurigkeit, Hoffnungslosigkeit, Schuldgefühle, Angst
Kognitive Symptome	Grübeln, Konzentrationsstörungen, negative Sicht auf die eigene Person, Suizidgedanken
Somatische Symptome	Verminderter oder gesteigerter Appetit, Ein- und Durchschlafstörungen, leichte Ermüdbarkeit, unspezifische Schmerzen
Psychomotorische Symptome	Allg. Aktivitätsminderung bis zum vollständigem Aktivitätsverlust
Motivationale Symptome	Antriebslosigkeit, Interessenslosigkeit, Entschlussunfähigkeit, Rückzug bis zum Suizid

Tabelle 1: Symptome einer Depression
Quelle: Pschyrembel, 2014, S. 461.

Depressionen unterscheiden sich bei den Betroffenen in ihrer Dauer, dem Schweregrad und in den auftretenden Symptomen. Die Depressionen verlaufen meist in Episoden (depressive Episode), die häufig wiederkehren (rezidivierende depressive Störung), können jedoch auch nur wenige Wochen zu einem bestimmten Zeitpunkt des Lebens auftreten.

Die klinische Depression, auch „Major Depression“ genannt, gehört zu den affektiven Störungen, die durch die Störung des emotionalen Gleichgewichts gekennzeichnet sind. Zu den affektiven Störungen gehört auch die bipolare Störung, die sich durch einen Wechsel depressiver- und manischer Zustände auszeichnet (Gerrig, 2015, S. 569-570). Zusätzlich existieren auch Depressionen mit saisonalem Muster, die nur zu bestimmten Jahreszeiten auftreten und danach wieder abklingen (American Psychiatric Association, 1996, S.450). Diese sogenannte saisonal-affektive Störung, die vor allem in Wintermonaten mit wenig Sonnenlicht auftritt, führte zu den ersten Überlegungen in denen Vitamin D mit Depressionen in Verbindung gesetzt wurde (Li et al., 2013).

2.1.2 Epidemiologie

Laut einer Prognose der WHO (2012) leiden derzeit ca. 350 Millionen Menschen weltweit an einer Depression. Die Wahrscheinlichkeit an einer Depression zu erkranken ist bei Frauen höher als bei Männern, da diese eine Lebenszeitprävalenz von 10-25% aufweisen im Vergleich zu Männern, bei denen es 5-12% sind. Das Risiko einer Ersterkrankung ist zwischen dem 18. und 25. Lebensjahr am höchsten (Pschyrembel, 2014, S.461). Jedoch haben auch besonders ältere Menschen eine hohe Prävalenz depressive Symptome auszubilden (Hoogendijk et al., 2008).

In den „Global Burden of Disease“ Studien von 1990, 2000 und 2010 wurden Depressionen als einer der führenden Belastungsfaktoren der Lebensqualität identifiziert (Ferrari et al., 2014). Nach einem WHO Report (2008) nehmen Depressionen dort den dritten Platz ein. Wenn der derzeitige Trend der steigenden Inzidenz bestehen bleibt, wird erwartet, dass Depressionserkrankungen ab 2030 der führende Belastungsfaktor sein werden.

Die Lebensqualität wurde in den „Global Burden of Disease“ Studien als „Disability-Adjusted Life Year“ (DALY) angegeben. Ein hoher Wert dieses Faktors beschreibt eine geringe Lebensqualität. Zudem wurden die Jahre berechnet, die mit einer Belastung durch die Krankheit gelebt werden mussten und als „YLDs“ = „years lived with disability“ angegeben (Ferrari et al., 2014).

Die Abbildung 1 zeigt die weltweite Verteilung des Belastungsfaktors „Depression“ mit Hilfe eines Vergleiches, wie lange in den unterschiedlichen Ländern mit einer Depression gelebt werden musste. Auf der Karte sind die Länder rot markiert, die im Vergleich zum Durchschnitt einen statistisch hohen Wert an YLDs aufweisen. Den höchsten Wert weist Afghanistan auf. Einen niedrigeren Wert an YLDs gibt es in den Ländern, die blau markiert wurden. Hier weist Japan den geringsten Wert auf. Die gelb markierten Länder, unter denen sich auch Deutschland befindet, entsprechen dem Durchschnitt.

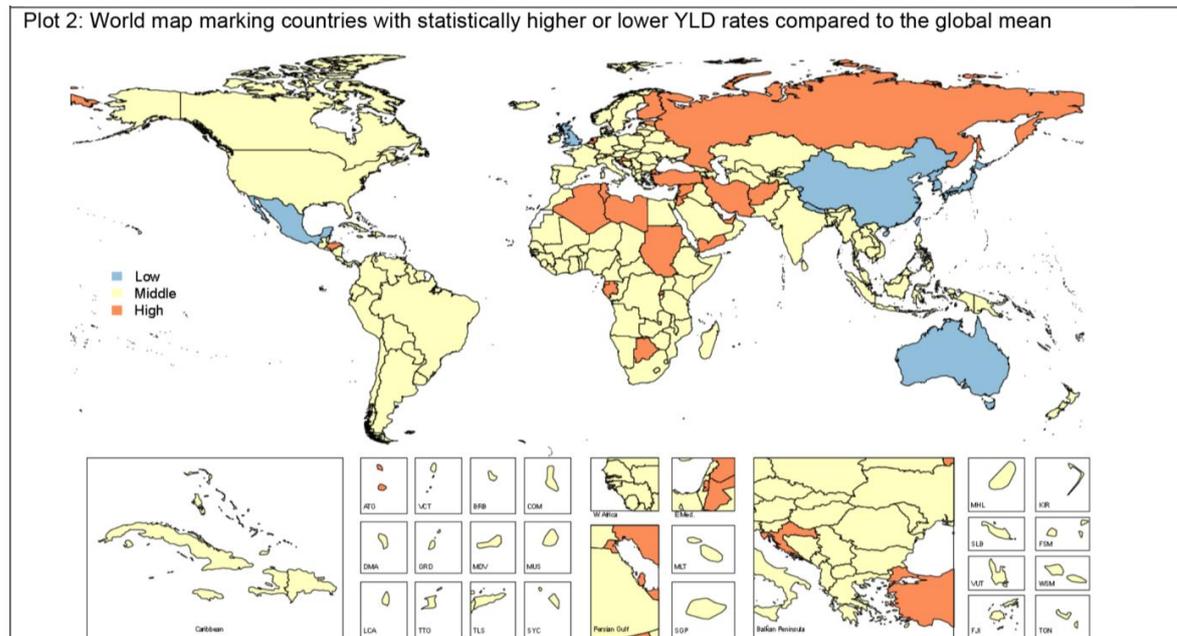


Abbildung 1: Weltkarte mit Markierungen der YLD-Werte
 Quelle: Ferrari et al., 2014, S. 8.

Laut der WHO (2015) haben in Europa ca. 25% der Bevölkerung in einem Jahr Depressions- oder Angstzustände.

Die Gefahr, die von einer Depression ausgeht, zeigt sich durch den Zusammenhang mit und dem hohen Risiko des Suizids. Dieser gehört bei den Menschen unter 40 Jahren zu den häufigsten Todesursachen (Gerrig, S.575). 50-80% aller Suizide sind auf Personen, die an Depressionen leiden, zurückzuführen.

2.1.3 Diagnose

Es gibt mehrere Möglichkeiten eine Depression zu diagnostizieren. Eine Klassifikation nach spezifisch diagnostischen Kriterien, wie es bei den Systemen „DSM-IV“ und „ICD-10“ der Fall ist, ermöglicht eine einheitliche Diagnose nach vorher festgelegten Leitlinien und Kriterien (American Psychiatric Association, 1996, S.3).

Die Kriterien einer Klassifikation nach DSM-IV sind in der Abbildung 2 aufgezeigt. Das von der WHO herausgegebene Klassifikationssystem ICD-10 unterscheidet depressive Episoden je nach Art, Dauer, Ausprägung sowie Anzahl auftretender Symptome und ob diese einen rezidivierenden Charakter aufweisen (DIMDI, 1994, S. 319-320).

Kriterien für eine Episode einer Major Depression nach DSM-IV

- A. Mindestens fünf der folgenden Symptome bestehen während derselben Zwei-Wochen-Periode und stellen eine Änderung gegenüber der vorher bestehenden Leistungsfähigkeit dar; mindestens eines der Symptome ist entweder (1) Depressive Verstimmung oder (2) Verlust an Interesse oder Freude.
- Beachte:** Auszuschließen sind Symptome, die eindeutig durch einen medizinischen Krankheitsfaktor, stimmungsinkongruenten Wahn oder Halluzinationen bedingt sind.
1. Depressive Verstimmung an fast allen Tagen, für die meiste Zeit des Tages, vom Betroffenen selbst berichtet (z.B. fühlt sich traurig oder leer) oder von anderen beobachtet (z.B. erscheint den Tränen nahe). (**Beachte:** kann bei Kindern und Jugendlichen auch reizbare Verstimmung sein.)
 2. Deutlich vermindertes Interesse oder Freude an allen oder fast allen Aktivitäten, nahezu an jedem Tag, für die meiste Zeit (entweder nach subjektivem Ermessen oder von anderen beobachtet).
 3. Deutlicher Gewichtsverlust ohne Diät oder Gewichtszunahme (mehr als 5 % des Körpergewichts in einem Monat); oder verminderter oder gesteigerter Appetit an fast allen Tagen. **Beachte:** Bei Kindern ist das Ausbleiben der zu erwartenden Gewichtszunahme zu berücksichtigen.
 4. Schlaflosigkeit oder vermehrter Schlaf an fast allen Tagen.
 5. Psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung an fast allen Tagen (durch andere beobachtbar, nicht nur das subjektive Gefühl von Rastlosigkeit oder Verlangsamung).
 6. Müdigkeit oder Energieverlust an fast allen Tagen.
 7. Gefühle von Wertlosigkeit oder übermäßige oder unangemessene Schuldgefühle (die auch wahnhaftes Ausmaß annehmen können) an fast allen Tagen (nicht nur Selbstvorwürfe oder Schuldgefühle wegen des Krankseins).
 8. Verminderte Fähigkeit zu denken oder sich zu konzentrieren oder verringerte Entscheidungsfähigkeit an fast allen Tagen (entweder nach subjektivem Ermessen oder von anderen beobachtet).
 9. Wiederkehrende Gedanken an den Tod (nicht nur Angst vor dem Sterben), wiederkehrende Suizidvorstellungen ohne genauen Plan, genaue Planung des Suizids oder tatsächlicher Suizidversuch.
- B. Die Symptome erfüllen nicht die Kriterien einer Gemischten Episode (d.h. manisch-depressiven).
- C. Die Symptome verursachen in klinisch bedeutsamer Weise Leiden oder Beeinträchtigungen in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen.
- D. Die Symptome gehen nicht auf die direkte körperliche Wirkung einer Substanz (z.B. Droge, Medikament) oder eines medizinischen Krankheitsfaktors (z.B. Schilddrüsenunterfunktion) zurück.
- E. Die Symptome können nicht besser durch einfache Trauer erklärt werden, d.h. nach dem Verlust einer geliebten Person dauern die Symptome länger als zwei Monate an oder sind durch deutliche Funktionsbeeinträchtigungen, krankhafte Wertlosigkeitsvorstellungen, Suizidgedanken, psychotische Symptome oder psychomotorische Verlangsamung charakterisiert.

Abbildung 2: Kriterien für eine Episode einer Major Depression nach DSM-IV

Quelle: Saß et al., 1996, S. 387-388.

Viele Studien, die in dieser Arbeit untersucht werden, verwenden unterschiedliche Verfahren zur Feststellung des Schweregrades einer Depression. Bei nahezu allen kommt unter anderem das Beck-Depressions-Inventar (BDI) zur Anwendung, welches ein Selbstbeurteilungsverfahren darstellt, in dem 21 Fragen durch ein Multiple-Choice-Verfahren beantwortet werden sollen. Es wird die jeweilige Zahl ausgewählt, die am

besten den Gefühlszustand der letzten zwei Wochen beschreibt. 0 beschreibt den geringsten depressiven Zustand und 3 den höchsten (Jorde et al., 2008).

2.2 Vitamin D

Zu dem Oberbegriff Vitamin D, auch Calciferole genannt, gehören mehrere Verbindungen fettlöslicher *Secosteroide* (Ross et al., 2011, S. 75). Die wichtigste Form ist das Vitamin D3 (Cholecalciferol), welches sowohl über die Nahrung zugeführt als auch mit Hilfe von UV-Bestrahlung in der Haut synthetisiert werden kann. Es stellt eine Vorstufe des Hormons Calcitriol dar, weswegen es auch als Prohormon bezeichnet wird.

Eine weitere Form ist das Vitamin D2 (Ergocalciferol), welches sich vom Vitamin D3 durch eine Doppelbindung und Methylgruppe unterscheidet (Biesalski, Grimm, 2004, S. 154).

In dieser Arbeit liegt der Fokus auf dem Cholecalciferol, da in allen untersuchten klinischen Studien diese Form der Supplementation Einsatz findet.

2.2.1 Vorkommen und Bedarf

Vitamin-D-reiche Lebensmittel sind in der Natur nicht stark vertreten, weswegen auch keine Möglichkeit besteht, den Vitamin-D-Bedarf vollständig über die Nahrung abzudecken (Gröber, Holick, 2013, S. 30).

Zu den Vitamin-D-reichen Lebensmitteln zählen fettreiche Seefische wie Hering, Aal und Lachs, die bis zu 30 µg Vitamin D pro 100g enthalten. Besonders die Fischleber enthält eine große Menge an Vitamin D und wurde früher auch in Form von Lebertran zur Behandlung und Prophylaxe von Vitamin-D-Mangelerkrankungen verwendet. In den angesprochenen Lebensmitteln sowie in kleinen Mengen auch in Sahne und Käse (1 µg/100g) befindet sich das tierische Vitamin D3 (Cholecalciferol). Dagegen befindet sich in pflanzlichen Lebensmitteln - in geringen Mengen - das Vitamin D2 (Ergocalciferol) (Biesalski, Grimm, 2004, S.154+158).

Laut DGE (2012) reichen in den Monaten März bis Oktober 5-25 Minuten Sonnenexposition (mit unbedecktem Gesicht und Händen sowie unbedeckten Teilen von Armen und Beinen) pro Tag aus, um eine ausreichende körpereigene Synthese von Vitamin D zu gewährleisten und für die Wintermonate einen Speicher anzulegen. Um bei fehlender endogener Synthese den Bedarf an Vitamin D durch ein Supplement zu decken, sollte ein Erwachsener täglich 20 µg Vitamin D aufnehmen, was 800 internationalen Einheiten (I.E. bzw. I.U) entspricht (DGE, o.J.).

Gröber und Holick (2013, S. 234) geben eine andere Empfehlung für die Einnahme von Vitamin D. Sie sagen, dass ein Mensch, der in Deutschland lebt und ein Gewicht von 70kg aufweist, im Herbst und Winter eine tägliche Aufnahme von 3000-4000 I.E. Vitamin D benötigt um einen ausreichenden Vitamin-D-Status zu erzielen.

2.2.2 Synthese und Aktivierung

Für die Synthese von Vitamin D₃ in der Haut werden Sonnenstrahlen im UV-B-Wellenlängenbereich von 295 bis 300 nm benötigt (Combs, 2008, S. 147). Diese spalten das aus dem Cholesterol gebildete 7-Dehydrocholesterol in das Prävitamin D, aus dem unter Einwirkung der Körpertemperatur das Vitamin D₃ wird. (Gröber, Holick, 2013, S. 22). Die endgültige Aktivierung des Vitamins erfolgt in zwei aufeinander folgenden Hydroxylierungen. Hierzu wird es durch spezifische Vitamin-D-bindende Proteine (DBP) zur Leber transportiert. Auch das mit der Nahrung aufgenommene fettlösliche Vitamin D gelangt in Chylomikronen zur Leber (Biesalski, Grimm, 2004, S. 154).

In der Leber findet die erste Hydroxylierung des synthetisierten und mit der Nahrung aufgenommenen Cholecalciferols statt, zu 25-Hydroxyvitamin D (25(OH)D) (Ross et al., 2011, S. 77). Anhand des 25(OH)D-Spiegels im Blutserum lässt sich auf die Vitamin-D Versorgung schließen (Dean et al., 2011).

Die zweite Hydroxylierung findet in der Niere über das Enzym 1- α -Hydroxylase statt. Es entsteht das stoffwechselaktive Vitamin D, das Hormon Calcitriol (1,25-(OH)₂-D), welches durch Bindung an spezifische Vitamin D Rezeptoren (VDR) in den Zielzellen bei vielen Genexpressionen und Stoffwechselprozessen beteiligt ist (Gröber, Holick, 2013, S.25).

In Abbildung 3 ist die Strukturformel von Calcitriol und seinen Metaboliten aufgezeigt.

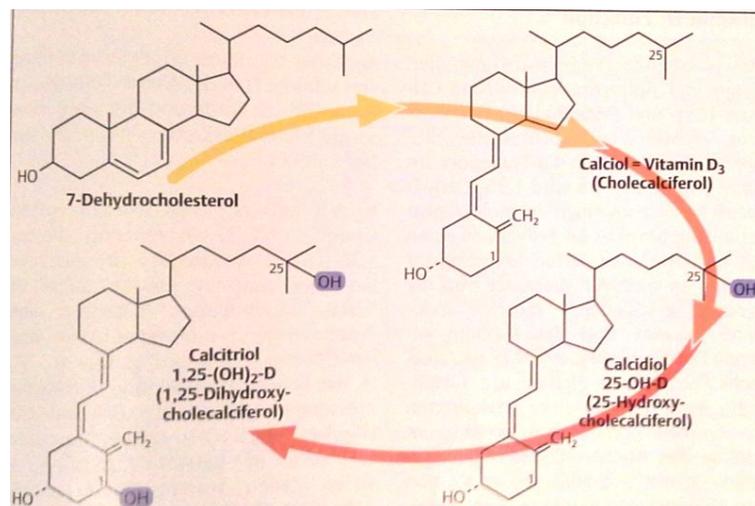


Abbildung 3: Calcitriol und seine Metaboliten
Quelle: Biesalski, Grimm, 2004, S. 155.

2.2.3 Vitamin-D-Versorgung

Damit Vitamin D₃ in der Haut über UV-B-Strahlen der Sonne synthetisiert werden kann, müssen diese ausreichend stark sein. In Deutschland erreicht der UV-Index Werte zwischen 0 und 8, vereinzelt auch 9. Ein für die Vitamin-D-Synthese ausreichender Wert ist 3 und höher (Gröber, Holick, 2013, S. 20-21).

Wie man in Abbildung 4 sehen kann, ist es in den Monaten November bis März in Deutschland nicht möglich Vitamin D selbst zu synthetisieren, da der UV-Index zu gering ist.

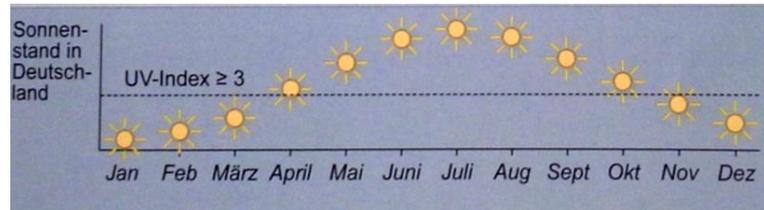


Abbildung 4: Sonnenstand in Deutschland
Quelle: Gröber, Holick, 2013, S. 29.

Ein weiterer Einflussfaktor auf die Vitamin-D-Synthese ist das Hautpigment Melanin. Dunkelhäutige Menschen weisen im Vergleich zu hellhäutigen Menschen eine viel höhere Pigmentierung auf. Diese schützt sie einerseits vor der schädlichen Wirkung des Sonnenlichts, andererseits benötigen sie eine dementsprechend längere und intensivere UV-Exposition um die gleiche Menge Vitamin D wie eine hellhäutige Person zu synthetisieren (Combs, 2008, S. 148-149).

Laut MacLaughlin und Holick (1985) verringert sich mit zunehmendem Alter der Anteil an 7-Dehydroxycholesterol in der Haut und somit auch die Vitamin-D-Synthese. Sie fanden heraus, dass 8-18 Jahre alte Menschen im Vergleich zu 77-82 Jährigen mehr als doppelt so viel Vitamin D in der Haut produzieren können.

Need et al. (1993) untersuchten diesen Zusammenhang gemessen an der altersbedingten Verminderung der Hautdicke. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Hautdicken und dem gemessenen 25(OH)D-Spiegel. Auch der Lebensstil von älteren Menschen trägt zu einer geringeren Vitamin-D-Bildung bei, da sie sich aufgrund von Krankheiten und einer wachsenden Immobilität weniger im Freien aufhalten können. Aufgrund dessen stehen sie auch bei der Erforschung des Zusammenhangs zwischen Depressionen und Vitamin-D-Defiziten bei vielen Studien im Vordergrund. Auch depressive Symptome haben bei älteren Personen eine hohe Prävalenz (Hoogendijk et al., 2008).

Viele Lebensgewohnheiten wie der Einsatz von Sonnenschutzmitteln, das zunehmende Aufhalten in geschlossenen Räumen und unterschiedliche Arten von Kleidungen haben Auswirkungen auf die Vitamin-D-Synthese (Gröber, Holick, 2013, S. 31-37).

Die Vitamin-D-Spiegel werden entweder in *ng/ml* oder *nmol/L* angegeben, wobei 1 *ng/ml* 2,5 *nmol/L* entspricht (Gröber & Holick, 2013, S.230) und lassen sich wie folgt einteilen:

25(OH)D-Spiegel	Stadium
< 10 ng/ml	Schwerer Vitamin-D-Mangel
10-20 ng/ml	Vitamin-D-Mangel
21-29 ng/ml	Mäßiger Vitamin-D-Mangel (Vitamin-D-Insuffizienz)
> 30 ng/ml	Normaler Vitamin-D-Status
40-60 ng/ml	Idealer Vitamin-D-Status
30-100 ng/ml	Referenzbereich
> 150 ng/ml	Grenzbereich zur Intoxikation

Abbildung 5: Vitamin-D-Spiegel und ihre Bedeutung
Quelle: Gröber, Holick, 2013, S. 229+233.

Auch das amerikanische „Institut of Medicine“ (Ross et al., 2011) legte einen unteren Grenzwert von 20 *ng/ml* des 25(OH)D-Levels im Serum fest.

Laut dem Robert Koch-Institut (2014) sind ca. 60% der Erwachsenen und Kinder in Deutschland nicht optimal (< 50nmol/L = < 20ng/ml) mit Vitamin D versorgt.

Dieses Ergebnis spiegelt sich auch in einer Untersuchung in Deutschland wider, in der von 1200 Patienten in 264 Hausarztpraxen der Vitamin-D-Status erfasst wurde (siehe Abbildung 6). Hier weisen ca. 50% der Untersuchten einen Vitamin-D-Status von <20ng/mg auf. Insgesamt zeigte sich besonders bei den über 75-Jährigen, dass bei ca. 35% von ihnen ein schwerer Vitamin-D-Mangel herrscht (Gröber, Holick, 2013, S.27).

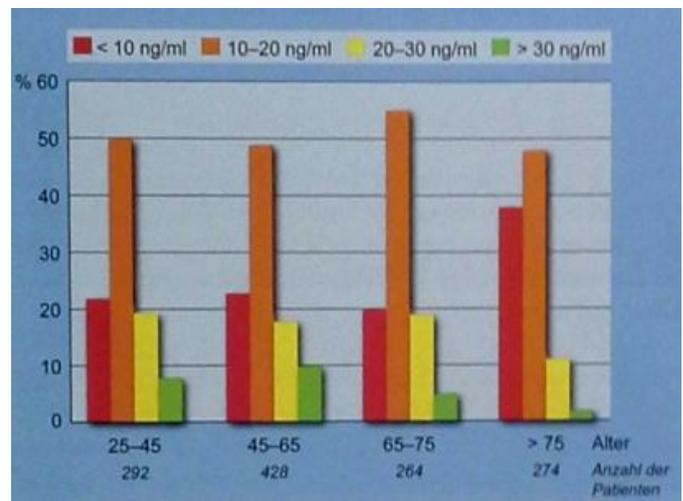


Abbildung 6: Vitamin-D-Status von 1200 Patienten
Quelle: Gröber, Holick, 2013, S. 27.

Wahl et al. (2012) visualisierten Daten über den Vitamin-D-Status von 24 Studien, die zwischen 1990 und 2011 veröffentlicht wurden. Die Abbildung 7 zeigt den Vitamin-D-Status von Menschen über 18 Jahren unterschiedlicher Länder weltweit. Die Werte des 25(OH)D-Spiegels im Serum wurden in vier Kategorien unterteilt. Grau gekennzeichnete Länder konnten aufgrund fehlender Informationen in keine Kategorie eingeteilt werden.

Am weitesten verbreitet ist die Farbe Orange, welches einem Vitamin-D-Spiegel unterhalb der Empfehlungen entspricht und auch auf Deutschland zutrifft.

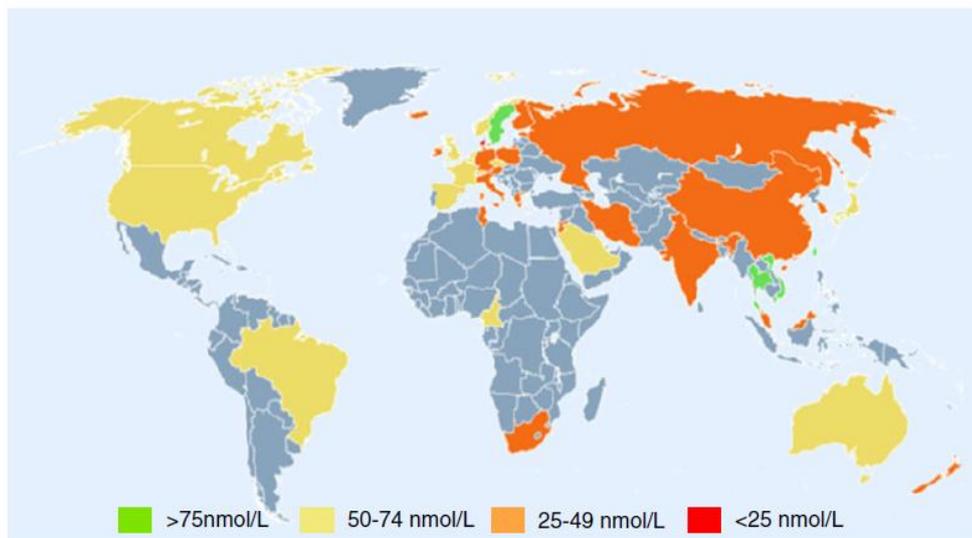


Abbildung 7: Vitamin-D-Status von über 18-Jährigen auf der Welt
Quelle: Wahl et al., 2012.

Vergleicht man diese Karte mit der Karte auf Seite 5 (Abbildung 1), die die Verteilung der Depression anhand der Beeinträchtigung von gelebten Jahren (YLDs) anzeigt, fallen einige Übereinstimmungen auf. In Ländern wie Russland oder Finnland, welche aufgrund ihrer geographischen Lage wenig Sonnenintensitäten und dementsprechend auch geringe UVIs aufweisen, besteht ein Risiko nicht genug Vitamin D über die Haut zu synthetisieren. Dies spiegelt sich durch einen geringen durchschnittlichen Vitamin-D-Status von 25-49 nmol/L wieder. Die beiden Länder weisen zudem einen hohen Wert an YLDs im Vergleich zum Durchschnitt auf, was einen Zusammenhang der Faktoren „niedriger Vitamin-D-Status“ und „Depressionen“ vermuten lässt.

Es lässt sich jedoch nicht allgemein behaupten, dass die Länder mit einem niedrigen Vitamin-D-Level auch gleichzeitig eine hohe Anzahl an YLDs aufweisen, wie das Beispiel China beweist. China liegt im orangenen Bereich der Versorgung mit Vitamin D, zeigt jedoch in Abbildung 1 einen geringen Wert an YLDs auf. Hierbei muss allerdings beachtet werden, dass der Wohlstand einzelner Länder den YLD-Wert beeinflussen könnte, da die jeweiligen Gesundheitssysteme nicht immer miteinander vergleichbar sind. Eventuell kann eine bestehende Depression aufgrund der Limitierungen des Gesundheitssystems nicht erkannt werden.

2.2.4 Physiologische Effekte auf den hirnorganischen Stoffwechsel

Vitamin D ist an vielen Gehirnprozessen beteiligt, wie bei der Regulation *neurotropher Faktoren*, der Neuroprotektion, neuronaler Plastizität und bei der Entwicklung des Gehirns

(Fernandes et al., 2009).

Lange wurde davon ausgegangen, dass nur die Leber und die Nieren für die Produktion von 1,25-(OH)₂-D zuständig sind. Das Enzym 1- α -Hydroxylase, welches verantwortlich für die Umwandlung von 25-Hydroxyvitamin D zu 1,25-(OH)₂-D ist, befindet sich neben der Niere auch im Gewebe zahlreicher anderer Organe, einschließlich im Gehirn (Eyles et al., 2005). Im Gehirn kann Vitamin D nicht nur aktiviert, sondern auch inaktiviert werden, da auch das Enzym 24-Hydroxylase (CYP24A1), welches im Gegensatz zur 1- α -Hydroxylase das Vitamin D inaktiviert, im Gehirn zu finden ist (Garcion et al., 2002).

Die Eigenschaft, dass Calcitriol im Gehirn sowohl aktiviert als auch inaktiviert werden kann, lässt vermuten, dass es im Gehirn an der autokrinen und parakrinen Signalübertragung beteiligt ist (Eyles, Burne, McGrath, 2013).

Nach Eyles, Burne, McGrath (2013) wurde im Gegensatz zu der Vitamin D 1- α -Hydroxylase weder Vitamin D₃ (Calcitriol=Cholecalciferol) noch das Enzym, welches für die erste Hydroxylierung des Vitamins verantwortlich ist, im Gehirn nachgewiesen.

Die Vitamin-D-Metaboliten Calcitriol und Calcidiol sind hingegen dazu fähig, die Blut-Gehirn-Schranke zu überqueren (Gascon-Barre, Huet, 1983, Partridge et al. 1985). Ob die Metaboliten durch passive Mechanismen oder mittels eines Transportproteins in das Gehirn gelangen, ist noch nicht eindeutig geklärt (Eyles, Burne, McGrath, 2013).

Neben der 1- α -Hydroxylase fanden Eyles et al. (2005) mittels *immunhistochemischer Färbung* auch Vitamin-D-Rezeptoren in bestimmten Bereichen des Gehirns, was darauf hindeutet, dass eine lokale Produktion von Calcitriol im Gehirn möglich ist.

Die größte immunhistochemische Färbung für Rezeptor und Enzym gab es im *Hypothalamus* und in der *Substantia nigra*. Diese beiden Regionen werden in Verbindung mit der Pathophysiologie der Depression gebracht (Bertone-Johnson, 2009).

In der Substantia nigra, in denen Vitamin-D-Rezeptor und Enzym gefunden wurde, wird der Neurotransmitter Dopamin produziert (Faller, Schünke, S.549). Unregelmäßigkeiten im Neurotransmittersystem von Dopamin sowie von Noradrenalin werden mit unterschiedlichen neuropsychiatrischen Erkrankungen in Verbindung gebracht, wie auch mit Depressionen (Eyles, Burne, McGrath, 2013).

Zahlreiche Studien untersuchten den Zusammenhang zwischen Dopamin und Vitamin D. Da das Verteilungsmuster von VDR im menschlichen Gehirn sehr gleich zu dem im Gehirn von Ratten ist, wurden viele der Erkenntnisse mit Hilfe von Tierversuchen an Ratten erlangt (Eyles, 2005). Kesby et al. (2010) wiesen bei Ratten, die an einem Vitamin-D-Defizit litten, eine Veränderung der Entwicklung des Dopamin-Systems und des Dopamintransporters nach. Zudem fanden Kesby et al. (2009), dass das Vorderhirn von Vitamin-D-defizitären neugeborenen Ratten zwar einen normalen Dopamin-Anteil aufwies,

aber einen veränderten Dopamin-Metabolismus hatte.

Auch auf den Dopamin-Spiegel wurde eine Wirkung von Calcitriol gefunden.

Neugeborenen Ratten, denen Calcitriol verabreicht wurde, wiesen nach 3 Monaten einen erhöhten Gehalt an Dopamin im Hirnstamm auf (Tekes et al., 2009).

Katecholamine

Im Bezug auf Depressionen steht Dopamin gemeinsam mit Serotonin und Noradrenalin schon lange im Fokus der Forschung. Bekannt unter der „Aminmangelhypothese“, bei der besonders die Neurotransmitter Serotonin und Noradrenalin im Mittelpunkt stehen, wird angenommen, dass eine geringe Konzentration dieser Neurotransmitter im Gehirn Depressionen auslösen. Diese Annahme wird durch die Tatsache unterstützt, dass Antidepressiva, die gegen Depressionen wirkungsvoll sind, die Konzentration von Serotonin und Noradrenalin in den Synapsen steigern (Belmaker, Agam, 2008).

Da auch effektive Medikamente existieren, die direkt auf Dopamin-Rezeptoren und Neuronen wirken, postulieren Dunlop und Nemeroff (2007), dass es eine Untergruppe der Depressionen gibt, die aus einer Dopamin-Störung resultiert.

Studienergebnisse zeigen, dass Vitamin D den Spiegel an Katecholaminen regulieren kann (Eyles, Burne, McGrath, 2012).

Zu der Gruppe der Katecholamine gehören die

Transmitter bzw. Hormone Dopamin,

Noradrenalin und Adrenalin.

Wie man in der Abbildung 8 erkennen kann, entstehen sie aus der Aminosäure Tyrosin (Löffler, 2008, S. 153). Tyrosinhydroxylase ist das geschwindigkeitsbestimmende Enzym und ist daher bei der Synthese von Dopamin und somit auch den anderen Katecholaminen essentiell.

Calcitriol wurde mit der Produktion von

Tyrosinhydroxylase in Verbindung gebracht.

Bei Ratten, die einen Verlust an dopaminergen Neuronen aufwiesen, wurde durch eine Gabe von Calcitriol die Expression von Tyrosinhydroxylase in der Substantia nigra teilweise wiederhergestellt (Sanchez et al., 2009).

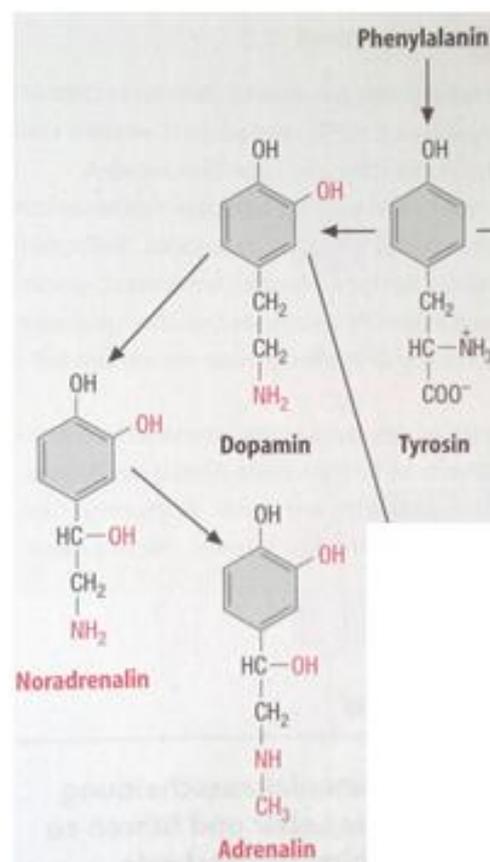


Abbildung 8: Bildung von Katecholaminen
Quelle: Löffler, 2008, S. 153.

Es wird ein komplexes Zusammenspiel von Vitamin D und den Katecholaminen vermutet, da in Abwesenheit von Calcitriol Dopamin in der Lage ist, von VDR vermittelte Signale hervorzurufen (Matkovits, Christakos, 1995).

Laut Eyles, Burne, McGrath (2012) macht es den Anschein, dass Calcitriol sowohl Prozesse, die bei der Dopamin-Synthese und -speicherung beteiligt sind, einleiten kann als auch in der Lage ist, Dopamin durch eine Art antioxidative Funktion zu schützen. Mehrere Tierstudien werfen die Frage auf, ob Calcitriol durch das Hochregulieren von neurotrophen Faktoren Neuronen gegen dopaminerge Toxine schützen kann. Beispielsweise kann Calcitriol Dopamin und Serotonin vor einer Verringerung ihrer Konzentration, verursacht durch das Nervengift Methamphetamin, schützen (Cass, Smith, Peters, 2006).

Neurotrophe Faktoren

Nicht nur der beschriebene mögliche Zusammenhang zwischen Vitamin D und den Katecholaminen (besonders Dopamin) gibt einen Hinweis auf eine Bedeutung von Vitamin D bei Depressionen, sondern auch die Beziehung von Vitamin D zu neurotrophen Faktoren. Neurotrophe Faktoren sind mitverantwortlich für das Wachstum und das Überleben von vielen Zellen im Gehirn (Eyles, Burne, Mc Grath, 2013).

Studien weisen darauf hin, dass Vitamin D einige neurotrophe Faktoren reguliert, wie zum Beispiel den „nerve growth factor“ (NGF) oder auch den „glial cell line-derived neurotrophic factor“ (GDNF) (Cass, Smith, Peters, 2006).

Viele Untersuchungen zeigen einen starken Hinweis, dass Vitamin D einen wichtigen Faktor bei der Differenzierung von sich entwickelnden Gehirnzellen darstellt.

Beispielsweise untersuchten Eyles et al. (2003) das Gehirn von neugeborenen Ratten, deren Mütter an einem Vitamin-D-Mangel litten. Es zeigte sich, dass die neurotrophen Faktoren NGF und GDNF verringert waren. Auch in der Studie von McGrath et al. (2004) wurde eine geringere Expression des NGF bei neugeborenen Ratten gefunden, denen zuvor Vitamin D entzogen wurde und die aufgrund dessen einen Vitamin-D-Mangel aufwiesen. Brown et al. (2003) beobachteten eine gesteigerte Produktion des NGF bei Calcitriol-Supplementen.

Ebenfalls zu dem Ergebnis, dass Vitamin D in dem sich entwickelnden Gehirn eine wichtige Rolle spielt, kamen Cui et al. (2007). Ihre Untersuchung zeigte, dass Vitamin D die Zellteilung und das Zellwachstum regulieren kann.

Studien, die postmortal die Großhirnrinde und den *Hippocampus* untersuchten, um die Neuropathologie der Depression zu analysieren, fanden dort mehrere Rückbildungen.

Neben einer verringerten Anzahl an Neuronen und Gliazellen fanden die Forscher eine lokale Verringerung der neurotrophen Faktoren (Krishnan 2010), die wie im vorherigen Absatz beschrieben eventuell durch Calcitriol hochreguliert werden können.

Cortisol

An Depressionen leidende Menschen weisen höhere Konzentrationen des Stresshormons Cortisol auf im Vergleich zu gesunden Menschen (Burke et al., 2005).

Ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Stresshormon Cortisol und Calcitriol ist noch nicht geklärt. Es wird jedoch vermutet, dass es im Hippocampus eine Interaktion zwischen VDR und den Rezeptoren der Glucocorticoide (zu ihnen zählt auch Cortisol) gibt und dass Vitamin D in der Region bei der Differenzierung der Neuronen beteiligt ist (Bertone-Johnson, 2009).

Aufgrund der vorangegangenen Informationen über Vitamin D und dem Krankheitsbild der Depression werden im folgenden Kapitel Hypothesen aufgestellt, anhand derer mögliche Zusammenhänge der zwei Faktoren herausgearbeitet werden sollen.

3. Methodik

In diesem Kapitel werden zunächst Hypothesen aufgestellt sowie der Vorgang der Literaturrecherche detailliert dargestellt, um den Anspruch der Nachvollziehbarkeit und Transparenz dieser Arbeit zu gewährleisten.

3.1 Bildung von Hypothesen

Die im Kapitel 2 dargestellten grundlegenden Kenntnisse über Vitamin D und das Krankheitsbild der Depression sowie die vielen bestehenden Hinweise über einen Zusammenhang dieser beiden Faktoren zueinander führen zur Aufstellung folgender Hypothesen:

H1: Es besteht ein Zusammenhang zwischen einem niedrigen Vitamin-D-Spiegel im Serum (<30ng/ml) und depressiven Symptomen.

H2: Eine Vitamin-D-Supplementierung kann depressive Symptome verbessern.

Ein niedriger Vitamin-D-Spiegel wurde in der Hypothese 1 als <30ng/ml definiert, da ab diesem Wert laut Gröber und Holick (2013, S. 233) eine Vitamin-D-Insuffizienz besteht. Da die Art und Menge der Supplementierung variieren kann, wurden diese in Hypothese 2 nicht festgelegt.

Anhand dieser zwei Hypothesen soll die Bedeutung von Vitamin D bei Depressionen herausgearbeitet werden. Mit Hilfe der Einordnung von Ergebnissen der durch die Literaturrecherche als relevant eingestuften Studien in ein von den Hypothesen abgedecktes Themengebiet wird ein Überblick über die Vielzahl an Informationen geschaffen.

3.2 Systematische Literaturrecherche

Die Literaturrecherche der Bachelorarbeit wurde im Januar 2015 durchgeführt mit dem Ziel, einen ersten Überblick über die Studienlage und den Stand der wissenschaftlichen Forschung zu erhalten. Daraufhin erfolgte die Auswahl geeigneter Datenbanken zur gezielten Suche von relevanten Studien, die die Bedeutung von Vitamin D bei Depressionen untersuchten. Die Abbildung 9 zeigt ein detailliertes Ablaufschema der Literaturrecherche.

Der Fokus fiel hierbei auf die Datenbank „PubMed“, die Artikel aus ca. 5600 medizinischen Fachzeitschriften aufweist und somit die weltweit umfangreichste Literaturdatenbank im Bereich der Medizin darstellt. Über PubMed hat man freien Zugriff auf die Medline Datenbank der US National Library of Medicine (U.S. National Library of Medicine, 2014).

Um bei der Datenbank PubMed geeignete Studien zu finden, müssen zunächst englische Suchbegriffe (sogenannte Keywords) festgelegt werden, nach denen in der Datenbank gesucht werden soll.

In diesem Fall sind zwei Suchbegriffe von Interesse: „**depression AND vitamin d**“. Vor der Entscheidung für diese beiden Suchbegriffe wurde auch nach anderen Begriffen und Begriffskombinationen wie „cholecalciferol AND ...“, ergocalciferol AND ..., 25-hydroxyvitamin d AND ...“ gesucht, was jedoch zu keinem Mehrwert an Resultaten führte.

Da nur Artikelnachweise gefunden werden sollen, die beide Stichwörter enthalten, wurde die Verknüpfung AND eingegeben. Es wurden 528 Resultate angezeigt, die anschließend durch folgende Filter eingegrenzt wurden:

Article types: Clinical Trial, Controlled Clinical Trial, Randomized Controlled Trial Species: Humans
--

Von den daraus resultierenden 53 Ergebnissen wurden 34 Studien aussortiert, da sie laut Titel und Abstract für die Thematik nicht relevant waren.

Nach Sichtung der Volltexte wurde endgültig entschieden, ob die jeweilige Studie für die Arbeit als zielführend eingestuft werden kann.

Viele der Studien beschäftigten sich mit der im Kapitel 2.1.1 angesprochenen saisonal-affektiven Störung, die aus dem Fokus dieser Arbeit ausgeklammert wurde. Auch Studien, in denen der Fokus auf andere psychische Erkrankungen gelegt wurde, wurden aussortiert. Auch wenn Volltexte nicht frei zugänglich waren, wurden diese Studien nicht weiter beachtet.

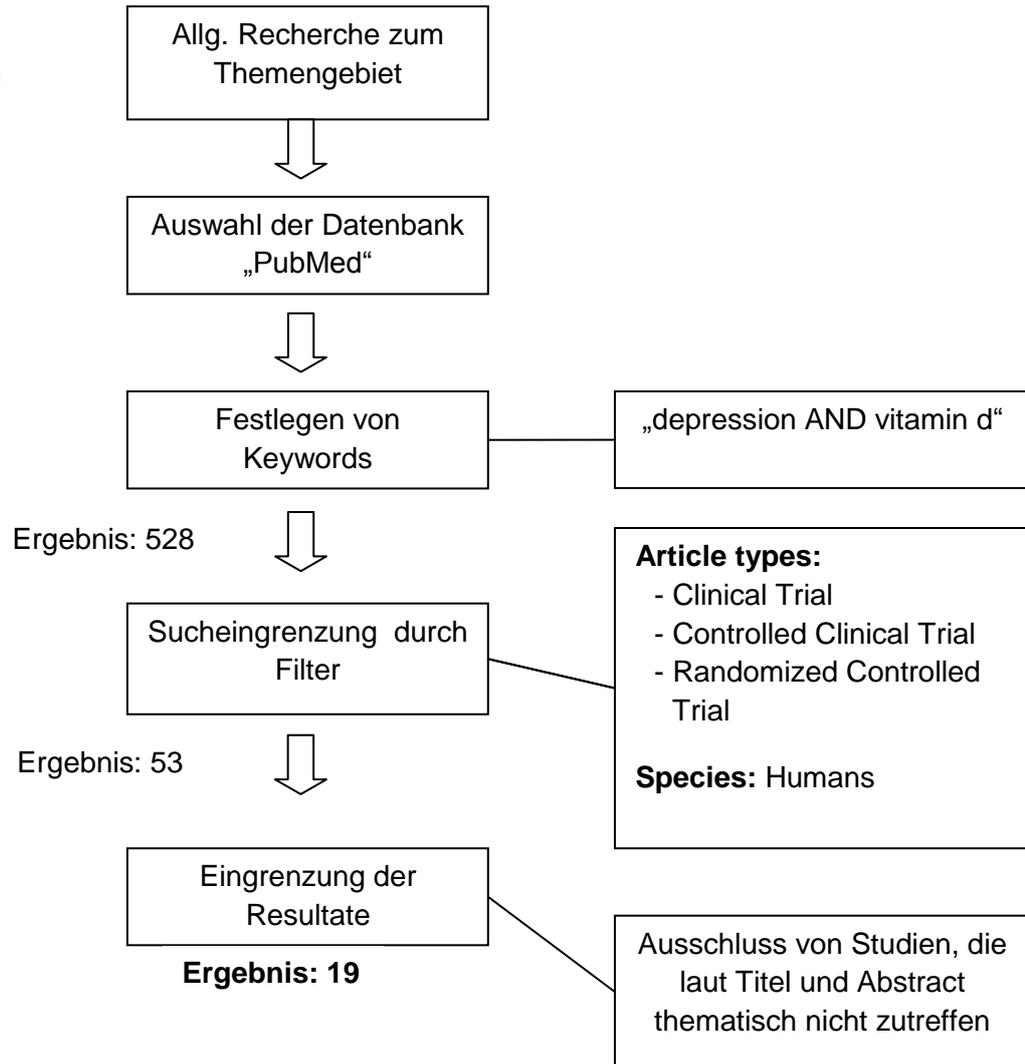
Da sich zu Anfang der Literaturrecherche auf kein spezifisches Publikationsdatum festgelegt wurde, wurden in dieser Stufe des Auswahlprozesses neuere Studien priorisiert behandelt.

Es wurden neben Studien, die als Teilnehmer depressive Patienten beinhalteten, auch Studien, in denen sich auf gesunde Personen bezogen wurde, ausgewählt, um vergleichen zu können, inwieweit Vitamin D einen Einfluss auf diese zwei Gruppen aufweist.

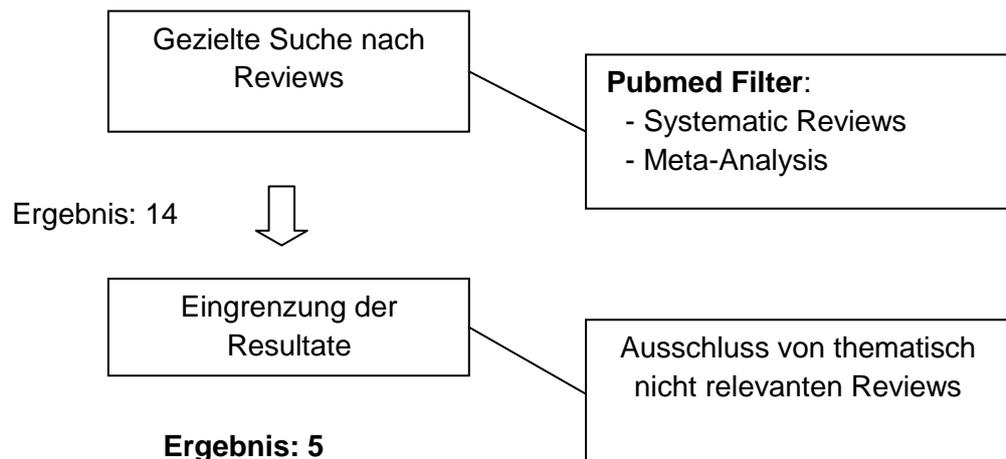
Durch eine zusätzliche Literaturrecherche in der Datenbank ScienceDirect sollte ein breiteres Spektrum an Studien und Übersichtsarbeiten herangezogen werden.

Für die Suche wurde der Filter „Depression AND vitamin d“ als „Title“ eingesetzt. Die Ergebnisse überschritten sich jedoch in einem sehr großen Umfang mit den schon vorhandenen Studien.

1.



2.



3.

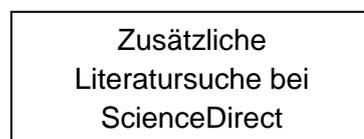


Abbildung 9: Ablaufschema der Literaturrecherche

3.3 Bewertung der Studien anhand von Evidenzklassen

Die meisten Artikel, die bei PubMed zu finden sind, wurden von Fachleuten im Rahmen des peer-review-Prozesses überprüft und sind dementsprechend schon einem gründlichen wissenschaftlichen Gutachten unterzogen worden (U.S. National Library of Medicine, 2015). Um dennoch die bei der Literaturrecherche gefundenen Studien zu bewerten und ihre Qualität einschätzen zu können, wurden die Studien in Evidenzklassen des Deutschen Netzwerks für Evidenzbasierte Medizin e.V. eingestuft (siehe Abbildung 10). Die Evidenzklasse I, welche unter anderem systematische Übersichtsarbeiten randomisierter, kontrollierter Studien beinhaltet, weist dabei die größte Aussagefähigkeit auf. Die Klasse IV mit Erfahrungsberichten sowie Expertenmeinungen weist dementsprechend die geringste Aussagefähigkeit auf.

Klasse		Anforderungen an die Studien
I	Ia	Evidenz aufgrund einer systematischen Übersichtsarbeit randomisierter, kontrollierter Studien (ev. mit Metaanalyse)
	Ib	Evidenz aufgrund mindestens einer hoch qualitativen randomisierten, kontrollierten Studie
II	Ila	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, kontrollierten Studie ohne Randomisierung
	Ilb	Evidenz aufgrund einer gut angelegten, quasi-experimentellen Studie
III		Evidenz aufgrund gut angelegter, nicht experimenteller deskriptiver Studien
IV		Evidenz aufgrund von Berichten/Meinungen von Expertengruppen, Konsensuskonferenzen und/oder klinischer Erfahrungen anerkannter Autoritäten

Abbildung 10: Evidenzklassen

Quelle: Deutsches Netzwerk für Evidenzbasierte Medizin e. V. 2007

Da der Evidenzklasse Ia zusammen mit Ib nach dieser Einstufung die höchste Bedeutung in der Wissenschaft zugesprochen wird, wurde durch eine erneute Literaturrecherche explizit nach systematischen Übersichtsarbeiten des relevanten Themengebietes gesucht. Thematisch nicht relevante Reviews sowie Reviews, deren Volltext nicht frei zugänglich war, wurden aussortiert. Durch Einsicht dieser Übersichtsarbeiten konnten weitere relevante Studien identifiziert werden, die in der Arbeit berücksichtigt wurden.

4. Ergebnisse

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der Studienrecherche dargestellt, die der Überprüfung der aufgestellten Hypothesen dienen.

Nachdem im ersten Abschnitt eine Übersicht über die Studien gegeben wird, folgt die Darstellung der Studienergebnisse, die sich mit einem Zusammenhang zwischen niedrigem Vitamin-D-Spiegel im Blutserum und depressiven Symptomen beschäftigen. Der letzte Abschnitt stellt die Studienergebnisse dar, bei denen eine Vitamin-D-Supplementierung zur Verbesserung depressiver Symptome im Mittelpunkt steht.

4.1 Übersicht der Studieninhalte

Die nachfolgende Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Studien, die für die Prüfung der Hypothesen ausgewählt wurden. Neben dem Studiendesign, der Evidenzklasse, dem Zeitraum der Studie und der Art und Anzahl der Teilnehmer wird angegeben, welche Hypothesen mit dieser Studie geprüft werden sollen. Bei Prüfung der Hypothese 2 wurde zusätzlich die Dosis der Supplemente angegeben. Wie man in der Tabelle 2 erkennen kann, wurden vor allem Randomized Controlled Trials ausgewählt und lediglich eine Querschnittstudie. Es werden einige Studien in den Kapiteln 4.2 und 4.3 doppelt dargestellt, wobei sich die jeweilige Untersuchung jedoch auf unterschiedliche Fragestellungen bezieht. Dies resultiert daraus, dass in nahezu allen Studien, mit denen die Hypothese 2 geprüft werden soll, auch der Vitamin-D-Status der Teilnehmer gemessen wurde und diese Studien damit auch zur Prüfung der Hypothese 1 herangezogen werden können.

In den Studien wird der 25(OH)D-Spiegel entweder in ng/ml oder in nmol/L angegeben, wobei 1ng/ml=2,5nmol/L entspricht. In dieser Arbeit wurde die Mengenangabe ng/ml als Referenzangabe ausgewählt. In allen untersuchten Studien wurde die Vitamin-D-Supplementierung durch Vitamin D3 durchgeführt.

4.2 Zusammenhang zwischen einem niedrigen Vitamin-D-Spiegel im Blutserum und depressiven Symptomen

In diesem Kapitel werden die Studien sowie ihre Ergebnisse vorgestellt, die sich mit dem Zusammenhang zwischen einem niedrigen Vitamin-D-Spiegel und depressiven Symptomen beschäftigen. Die hierfür ausgewählten Studien sowie deren wichtigste Eigenschaften sind in der Tabelle 3 dargestellt.

Studien	Studiendesign, Evidenzklasse	Zeitraum	Teilnehmer	Prüfung der Hypothese	Dosis der Supplemente
Hoogendijk et al., 2008	Querschnittstudie, IIa	Einmalig	Ältere Menschen 65-95 Jahre n= 1282, davon 26 „major“ depressiv, 169 „minor“ depressiv	1	-
Jorde et al., 2008	RCT, Ib	1 Jahr	Übergewichtige und fettleibige Personen (BMI: 28-47) n= 441	1 + 2	40.000 IE oder 20 000 IE pro Woche
Kjaergaard et al., 2012	Fallkontrollstudie, III und RCT, Ib	Fallkontrollstudie = Einmalig RCT = 6 Monate	Fallkontrollstudie: 30-75 Jährige mit hohem oder niedrigerem Vitamin D Spiegel. n= 357 RCT: 30-75 Jährige mit niedrigerem Vitamin D Spiegel. n= 243	1 + 2	40.000 IE pro Woche
Mozaffari-Khosravi et al., 2013	RCT, Ib	Einmalige Injektion dann 3 Monate Wartezeit	Depressive Personen (BDI>17) mit 25(OH)D Level< 40nmol/L n= 120	1 + 2	Einmalige Injektion von 150.000 IE oder 300.000 IE
Khoraminy et al., 2012	RCT, Ib	8 Wochen	Patienten mit einer „Major Depression“ nach DSM-IV n= 42	1 + 2	1500 IE + „Fluoxetin“ als Antidepressivum oder nur „Fluoxetin“
Bertone-Johnson et al., 2012	RCT, Ib	2 Jahre	Frauen in der Postmenopause n= 36.282	2	400 IE täglich

Tabelle 2: Studienübersicht aller ausgewählten Studien

Studien	Teilnehmer	Outcome Variablen	Ergebnisse
Hoogendijk et al., 2008	Ältere Menschen 65-95 Jahre n= 1282	- 25(OH)D-Spiegel im Blutserum Depression: - CESD-Scale - Diagnostic Interview Schedule	- 26 wiesen "Major Depression" und 169 „Minor Depression" auf - Bei Personen mit diagnostizierter Depression war der 25(OH)D Spiegel 14% niedriger als bei gesunden Teilnehmern (im Durchschnitt 19ng/ml) - Stärke der Depression zeigte signifikanten Zusammenhang mit niedrigerem 25(OH)D Spiegel
Jorde et al., 2008	Übergewichtige und fettleibige Personen (BMI: 28-47) n= 441	- 25(OH)D-Spiegel im Blutserum Depression: - BDI-Score	- Teilnehmer mit 25(OH)D Spiegel <16ng/ml wiesen mehr depressive Symptome auf
Kjaergaard et al., 2012	30-75 Jährige mit hohem oder niedrigerem Vitamin D Spiegel n= 357	- 25(OH)D-Spiegel im Blutserum Depression: - Fragebögen: BDI, HADS, SPAQ - Interviews: MADRS, DSM-IV	- Teilnehmer mit 25(OH)D Spiegel < 22ng/ml wiesen mehr depressive Symptome auf
Mozaffari-Khosravi et al., 2013	Depressive Personen (BDI>17) mit 25(OH)D Level< 40nmol/L n= 120	- 25(OH)D-Spiegel im Blutserum Depression: - BDI	- Über Hälfte der Teilnehmer 25(OH)D Spiegel <16ng/ml
Khoraminya et al., 2012	Patienten mit einer „Major Depression“ nach DSM-IV n= 42	- 25(OH)D-Spiegel im Blutserum Depression: - DSM-IV - HDRS	- Negativer Zusammenhang zwischen dem Grad der Depression und dem 25(OH)D Spiegel

Tabelle 3: Studien zur Prüfung der Hypothese 1

Hoogendijk et al. (2008)

Hoogendijk et al. (2008) untersuchten in einer umfangreichen Querschnittstudie mit 1282 Teilnehmern in einem Alter zwischen 65 und 95 Jahren, ob eine Beziehung zwischen einem niedrigen Spiegel an 25(OH)D im Blutserum und Depressionen besteht. Zusätzlich untersuchten sie die Teilnehmer auch auf einen erhöhten Parathormon-Spiegel und prüften, ob dieser im Bezug zu Depressionen steht.

Daten für die Durchführung der Studie wurden aus der „Longitudinal Aging Study Amsterdam (LASA)“ gefiltert, die 1992 startete und Einflussfaktoren sowie Konsequenzen des Alterns auf die Stimmung, Eigenständigkeit und Gesundheit untersucht. Von den dort teilgenommenen Menschen wurden diejenigen ausgesucht, die:

1. zum damaligen Zeitpunkt 65 Jahre oder älter waren (n = 2525),
2. an dem ersten Follow-up (1995-1996) teilgenommen haben (n = 1720),
3. von denen Blut abgenommen wurde (n = 1285),
4. und von denen der 25(OH)D- sowie PTH-Spiegel vorlag (n = 1282).

Beim ersten Follow-up 1995-1996 wurde der Schweregrad und Status einer möglichen Depression gemessen mit Hilfe der *CES-D Scala*. Die Personen, die einen CES-D Wert von 16 oder höher aufwiesen, wurden mit Hilfe des „*Diagnostic Interview Schedule*“ einer psychiatrischen Diagnostik unterzogen. Bei diesem Termin wurde auch Blut abgenommen, sodass die 25(OH)D-Konzentration sowie der PTH-Level des Serums bestimmt werden konnten. Zudem wurden auch Faktoren gemessen, die unter bestimmten Bedingungen einen Einfluss auf die Messergebnisse ausüben könnten, wie zum Beispiel das Rauchverhalten, BMI, Vorerkrankungen, Wohnort und Aktivität. Da das Follow-up nicht für alle Teilnehmer zum selben Zeitpunkt durchgeführt werden konnte, wurde die Jahreszeit der Datenerhebung notiert.

Ergebnisse: Von den 1282 Teilnehmern wiesen 26 Personen laut dem „Diagnostic Interview Schedule“ eine diagnostizierte „Major Depressive Disorder“ auf. 169 Personen litten an einer „Minor Depression“ mit einem CES-D Score von 16 oder höher. Im Vergleich zu den 1087 nicht depressiven Personen waren die Teilnehmer mit einer diagnostizierten Depression signifikant ($P < 0,05$):

- älter,
- mehr Frauen als Männer,
- öfter Raucher,
- wiesen einen höheren BMI auf,
- litten an mehr chronischen Krankheiten und

- lebten öfter in städtischen Gebieten.

4,5% der Männer und 7,7% der Frauen zeigten einen 25(OH)D-Spiegel von weniger als 10 ng/mL, was laut Gröber und Holick (2013, S. 233) einen schweren Vitamin-D-Mangel darstellt. Eine 25(OH)D-Konzentration von weniger als 20 ng/ml (=Vitamin-D-Mangel) wiesen 38,8% der Männer und 56,9% der Frauen auf.

Die Personen mit einer „Minor Depression“ ebenso wie die Personen mit einer „Major Depressive Disorder“ hatten einen durchschnittlichen 25(OH)D-Wert von 19 ng/ml und lagen damit 14% unter der Vitamin-D-Konzentration der gesunden, nicht depressiven Personen ($p < 0,001$). Depressive Menschen wiesen also einen signifikant geringeren 25(OH)D-Wert im Serum auf als gesunde Personen.

Der Spiegel des Parathormons war 5% höher bei den Personen mit „Minor Depression“ und 33% höher bei Personen mit „Major Depressive Disorder“.

Die Stärke der Depression zeigte einen signifikanten Zusammenhang mit einem niedrigen Serum 25(OH)D-Spiegel und einem höheren Spiegel an PTH.

Ebenso wie bei Hoogendijk et al. (2008) wurde auch bei einigen randomisierten kontrollierten Studien vor Beginn der eigentlichen Studie der 25(OH)D-Spiegel gemessen und der Status der Depression erhoben, sodass die Daten mit den Studienergebnissen am Ende der Intervention verglichen werden konnten. Diese Anfangsuntersuchungen vierer RCTs werden im Folgenden dargestellt. Die Ergebnisse der Interventionen befinden sich im Kapitel 4.3.

Jorde et al. (2008)

Jorde et al. (2008) untersuchten im ersten Teil ihrer Studie den Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Status und Depressionen bei übergewichtigen und fettleibigen Personen. Die 441 Teilnehmer waren zwischen 21 und 70 Jahre alt und wiesen einen BMI von 28 bis 47 auf. Sie wurden mittels Anzeigen in Zeitungen und mit Hilfe einer ambulanten Klinik angeworben. Nutzten diese Personen Antidepressiva, Gewicht reduzierende Medikamente, waren Schwanger oder stillten, dann wurden sie von der Studie ausgeschlossen.

Am Anfang der Untersuchung wurde den Probanden Blut abgenommen um neben dem 25(OH)D-Spiegel auch die Konzentration des Parathormons, Kreatin und Calcium zu messen. Eine mögliche Depression sollte mit Hilfe des BDI erkannt werden (Erklärung siehe Kapitel 2.1.3). Zusätzlich musste ein Fragebogen zur körperlichen Aktivität ausgefüllt werden.

Ergebnisse: 99 Personen wiesen einen 25(OH)D-Spiegel von < 40 nmol/L auf, was 16 ng/ml entspricht und somit einen Vitamin-D-Mangel darstellt (Gröber, Holick, 2013, S. 233). Die Teilnehmer mit einem 25(OH)D-Spiegel im Serum von < 16 ng/ml zeigten im Vergleich zu den Personen mit einem höheren Vitamin-D-Spiegel:

- einen signifikant ($p < 0,05$) höheren BDI Score
- waren signifikant ($p < 0,05$) weniger Raucher
- waren signifikant ($p < 0,05$) weniger körperlich aktiv,
- waren signifikant ($p < 0,001$) jünger,
- hatten ein signifikant ($p < 0,001$) höheren PTH-Spiegel und
- wiesen einen signifikant ($p < 0,01$) höheren BMI auf.

Kjaergaard et al. (2012)

Auch Kjaergaard et al. (2012) teilten ihre Studie in zwei Untersuchungen auf.

Der erste Teil beschäftigte sich mit der Thematik der Hypothese 1 und verglich depressive Symptome von gesunden Personen, die entweder einen niedrigen oder einen normalen Spiegel an 25(OH)D im Blutserum aufwiesen.

Die Teilnehmer waren auch an der „sechsten Tromsø Studie“ beteiligt, welche zwischen 2007 und 2008 startete und das Ziel hatte, kardiovaskuläre Risikofaktoren zu untersuchen. Da dort unter anderem auch der 25(OH)-Spiegel gemessen wurde, konnten gezielt potentielle Studienteilnehmer kontaktiert werden, die entweder über einen Vitamin-D-Spiegel unter 55 nmol/L (< 22 ng/ml) oder über 70 nmol/L (> 28 ng/ml) verfügten. Es wurden bestimmte Personen ausgeschlossen, wenn sie schwanger oder stillend waren, bestimmte Erkrankungen aufwiesen, wenn Vitamin-D-Supplemente oder Antidepressiva eingenommen wurden, sie regelmäßig das Solarium benutzten oder während der Untersuchungen einen Urlaub in einer sonnigen Region geplant hatten.

Am Anfang der Studie wurde von jedem Teilnehmer Blut abgenommen, um ältere Daten über den 25(OH)D-Spiegel zu aktualisieren. Zusätzlich wurde der Calcium-, Kreatin- und Parathormon-Spiegel bestimmt, sowie allgemeine Untersuchungen durchgeführt, um Krankheiten auszuschließen. Auch der BMI wurde dokumentiert.

Die Bewertung der depressiven Symptome erfolgte mit fünf verschiedenen psychologischen Testverfahren, die alle von den Teilnehmern absolviert werden mussten. Neben dem selbst auszufüllenden Multiple-Choice-Fragebogen des BDI, welcher auch bei der vorherigen Studie Anwendung fand, musste ein weiterer Fragebogen („The Hospital Anxiety and Depression Scale“ = HADS) durch das Ankreuzen von Schweregraden 0-3 bearbeitet werden, der jeweils 7 Fragen über depressive Symptome und 7 Fragen über

Angstgefühle beinhaltete.

Zudem sollten die Teilnehmer mit Hilfe einer Skala die Veränderungen bestimmter Faktoren (Aktivität, Schlafdauer, Stimmung, Gewicht, Energie und Appetit) über das Jahr mit 0 = keine Veränderung bis 4 = starke Veränderungen darstellen. Diese sogenannte „Seasonal Pattern Assessment Scale“ sollte ausgefüllt werden um herauszufinden, wie bestimmte Symptome von den unterschiedlichen Jahreszeiten beeinflusst werden.

Nach diesen drei Fragebögen wurden die Teilnehmer von einem Psychologen begutachtet, der die folgenden zwei Diagnoseverfahren durchführte.

Zum einen wurde die „Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)“ durchgeführt, welches eine Interviewmethode ist, in der den Personen sechs Fragen gestellt werden, die sie mit 0 = keine depressive Stimmung bis zu 6 = höchste depressive Stimmung beantworten sollten. Zum anderen führten die Psychologen ein strukturiertes, klinisches Interview nach DSM-IV Kriterien durch, welche im Kapitel 2.1.3 beschrieben sind.

Von 1351 Personen, die zur Studie eingeladen wurden, antworteten 879 nicht und 115 entsprachen nicht den Studienkriterien, sodass 357 Personen am Anfang an der Studie teilnahmen. 114 von diesen Personen wurden aufgrund ihres hohen 25(OH)D-Levels in der Jahre zuvor stattgefundenen Tromso Studie eingeladen, von denen nun jedoch 16 Teilnehmer einen niedrigeren 25(OH)D-Wert aufwiesen und von der Studie ausgeschlossen wurden. Ähnlich lief es bei den 243 Personen ab, die aufgrund ihres geringen 25(OH)D-Wertes ausgewählt wurden. 63 von ihnen wiesen einen höheren Spiegel auf und wurden von der Studie ausgeschlossen.

Ergebnisse: Die 180 Personen mit einem Vitamin-D-Spiegel von <55nmol/L, wurden als „case group“ bezeichnet und zeigten im Vergleich zu den Personen, die sich in der „control group“ mit einem höheren Vitamin-D-Spiegel befanden, signifikant:

- höhere PTH-Spiegel sowie
- höhere HADS- und MADRS-Werte (siehe Abbildung 11) und damit signifikant ($p < 0,05$) schwerere depressive Symptome.

Der BDI- sowie GSS-Score zeigten keine signifikanten Unterschiede.

In der Abbildung 11 erkennt man auch, dass die Mehrheit aller Teilnehmer einen geringen Depressions-Status aufwies. Die „Case“-Gruppe zeigte jedoch signifikant höhere HADS/MADRS-Werte als die „Control“-Gruppe.

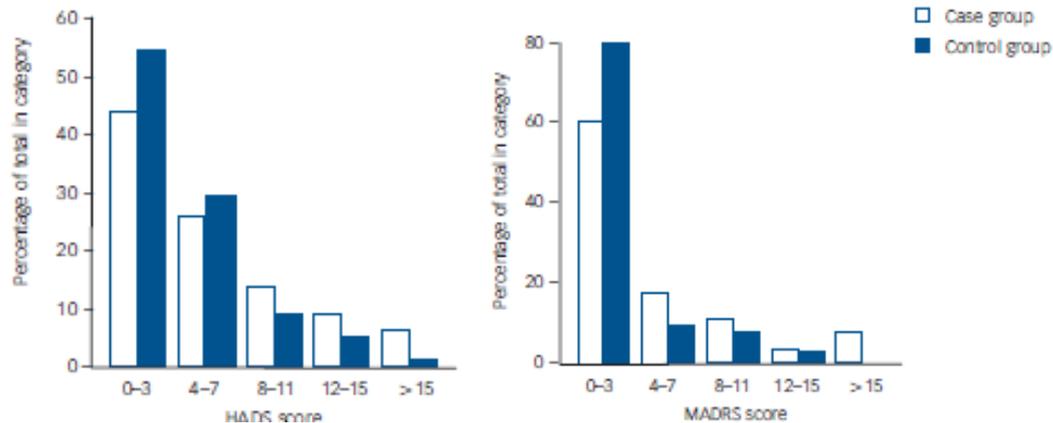


Abbildung 11: HADS sowie MADRS-Werte beider Gruppen im Vergleich
 Quelle: Kjaergaard et al., 2012.

Die Wahrscheinlichkeit an einer wiederkehrenden Depression zu leiden war höher in der Gruppe mit einem niedrigen Spiegel an Vitamin D. Der Wert erreichte jedoch keine Signifikanz.

Frauen wiesen im Vergleich zu Männern, egal welcher der beiden Gruppen sie angehörten, signifikant höhere Werte bei den psychologischen Testverfahren, außer bei den zu Depression gestellten Fragen des HADS, auf. Dies galt ebenso für Teilnehmer unter 54 Jahren im Vergleich zu älteren Personen.

Mozaffari-Khosravi et al. (2013)

Mozaffari-Khosravi et al. (2013) untersuchten in ihrer Studie den Effekt von zwei separat verabreichten Vitamin-D-Injektionen auf die Verbesserung der Depression bei depressiven Patienten (siehe Kapitel 4.3 Hypothese 2).

Um den 25(OH)D-Spiegel im Blutserum vor der Intervention mit dem nach der Intervention zu vergleichen, wurde zu Beginn der Studie die Vitamin-D-Konzentration bestimmt.

Die Teilnehmer der Studie waren Frauen und Männer im Alter von 20 bis 60 Jahren, die mindestens zwei Jahre, bevor sie sich an einen Psychiater wandten, unter depressiven Symptomen litten. Diese Personen sollten weder an einer anderen psychischen Erkrankung oder bestimmten chronischen Erkrankung leiden noch schwanger oder stillend sein sowie keine Antidepressiva oder Nahrungsergänzungsmittel in den letzten 3 Monaten eingenommen haben.

Um die Stärke der Depression zu messen, wurde der BDI bestimmt (siehe Kapitel 2.1.3). Das Einschlusskriterium für eine Teilnahme an der Studie war ein BDI-Wert von über 17,

was auf 211 Personen zutraf. Das Ergebnis wurde durch einen Psychologen nochmals anhand eines Interviews überprüft.

Von den 211 Personen wurde der 25(OH)D-Status bestimmt, sowie andere Parameter, die für das Ergebnis der gesamten Studie wichtig waren, gemessen. Ein Serum Vitamin-D-Level von unter 40 nmol/L (<16ng/ml) wurde als Vitamin-D-Defizit angesehen.

Ergebnisse: Über die Hälfte der Teilnehmer mit einem BDI-Wert von über 17 besaßen einen 25(OH)D-Spiegel von unter 16ng/ml, was laut Gröber und Holick (2013, S.233) einen Vitamin-D-Mangel entspricht und auch unter dem Grenzwert von 20ng/ml des amerikanischen „institut of medicine“ liegt.

Khoraminy et al. (2012)

Auch die Studie von Khoraminy et al. (2012) beschäftigte sich mit der Wirkung von Vitamin D auf das Krankheitsbild der Depression. Vor der Intervention, die in Kapitel 4.3 genauer beleuchtet wird, wurde auch hier der 25(OH)D-Spiegel gemessen.

Die 40 Teilnehmer waren zwischen 18 und 65 Jahre alt und litten an einer „Major Depression“, die nach DSM-IV Kriterien (siehe Kapitel 2.1.3) diagnostiziert wurde.

Zusätzlich wurde die Stärke der Depression mit der *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS) bestimmt und ein Wert von über 15 als Kriterium für die Teilnahme an der Studie vorausgesetzt.

In den letzten zwei Monaten durften die Teilnehmer keine Antidepressiva oder Nahrungsergänzungsmittel aufgenommen haben sowie unter keiner weiteren psychischen Störung oder suizidalen Gedanken leiden. Zudem wurden auch bei dieser Studie schwangere und stillende Frauen ausgeschlossen.

Ergebnisse: Wie man in Abbildung 12 sehen kann, zeigte sich ein signifikant negativer Zusammenhang zwischen der Höhe des 25(OH)D-Spiegel im Blutserum und der Stärke der Depression, gemessen am HDRS score. 95% der Teilnehmer wiesen einen Vitamin-D-Mangel auf (< 30ng/ml). Je stärker die Depression ausgeprägt war, desto niedriger war der Vitamin-D-Spiegel.

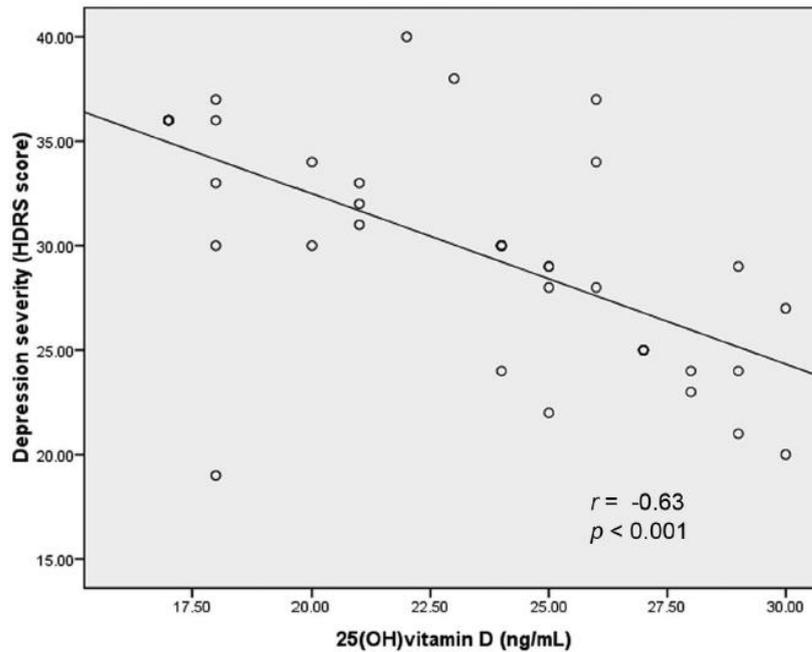


Abbildung 12: Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Status und der Stärke der Depression
Quelle: Khoraminy et al., 2012.

4.3 Vitamin-D-Supplementierung zur Verbesserung depressiver Symptome

Sieben Studien wurden untersucht, die sich mit der Wirkung von Vitamin D auf depressive Symptome beschäftigen. Die hierfür ausgewählten Studien sind in Tabelle 4 dargestellt. Tägliche bzw. wöchentliche Dosen der Supplemente variierten in der Höhe sowie in der Art der Verabreichung. Die höchste Dosis gab es bei Mozaffari-Khosravi et al. (2012), die den Teilnehmern eine einmalige Injektion von 150.000 IE bzw. 300.000 IE verabreichten. Wie man an Abbildung 13 erkennen kann, wurden die höchsten Supplemente in Tablettenform mit einer wöchentlichen Dosis von entweder 40.000 IE oder 20.000 IE Vitamin D in den Studien von Jorde et al. (2008) und Kjaergaard et al. (2012) verabreicht. Die geringste Dosis stellten die Supplemente der Studie von Bertone-Johnson et al. (2011) dar.

Referenzen	Zeitraum	Teilnehmer	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Bertone-Johnson et al., 2012	2 Jahre	Frauen in der Postmenopause n= 36.282	- 1 Kapsel mit 400 IU Vitamin D und 1 Kapsel mit 1000 mg Calcium	- Placebo	- Keine signifikanten Unterschiede
Jorde et al., 2008	1 Jahr	Übergewichtige und fettleibige Personen (BMI: 28-47) n= 441	- Gruppe DD: 2 Kapseln Vitamin D = 40.000 IU pro Woche - Gruppe DP: 1 Kapsel Vitamin D = 20.000 IU pro Woche + 1 Placebo - Zusätzlich bekommen alle Teilnehmer eine Tablette mit 500 mg Calcium pro Tag	- Gruppe PP: Zwei Placebos - Zusätzlich bekommen alle Teilnehmer eine Tablette mit 500 mg Calcium pro Tag	- In beiden Interventionsgruppen kam es zu einer signifikanten Verbesserung des Serum 25(OH)D Spiegel und der depressiven Symptome
Kjaergaard et al., 2012	6 Monate	RCT: 30-75 Jährige mit Vitamin D Spiegel < 55nmol/L. n= 230	- 2 Kapseln Vitamin D = 40.000 IU pro Woche	- 2 Kapseln Placebos	- Interventionsgruppe wies signifikant höhere 25(OH)D Werte auf - Bei beiden Gruppen kam es zu einer signifikanten Verbesserung depressiver Symptome - Keinen signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auf den Grad der depressiven Symptome
Mozaffari-Khosravi et al., 2013	Einmalige Injektion dann 3 Monate Wartezeit	Depressive Personen (BDI>17) mit 25(OH)D Level< 40nmol/L n= 120	- Gruppe „G300“: Intramuskuläre Injektion mit 300.000 IU Vitamin D - Gruppe „G150“: Intramuskuläre Injektion mit 150.000 IU Vitamin D	- Gruppe „NTG“ erhielt nichts	- Signifikanter Anstieg des Serum Vitamin D Spiegels bei „G300“ und „G150“. - Signifikante Verbesserung der BDI-Werte bei allen Gruppen, auch wenn Stärke sehr variiert - Signifikanter Unterschied der BDI-Werte nur zwischen „G300“ und „NTG“
Khoraminya et al., 2012	8 Wochen	Patienten mit einer „Major Depression“ nach DSM-IV n= 42	- Täglich 1 ½ Tabletten mit insgesamt 1500 IU Vitamin D + 1 Kapsel mit 20 mg Fluoxetin	- ½ Tabletten Stärke (=Placebo) + 1 Kapsel mit 20 mg Fluoxetin	- Signifikante Verringerung der Stärke der Depression in beiden Gruppen - Signifikant stärkere Verbesserung in der Interventionsgruppe

Tabelle 4: Studien zur Prüfung der Hypothese 2

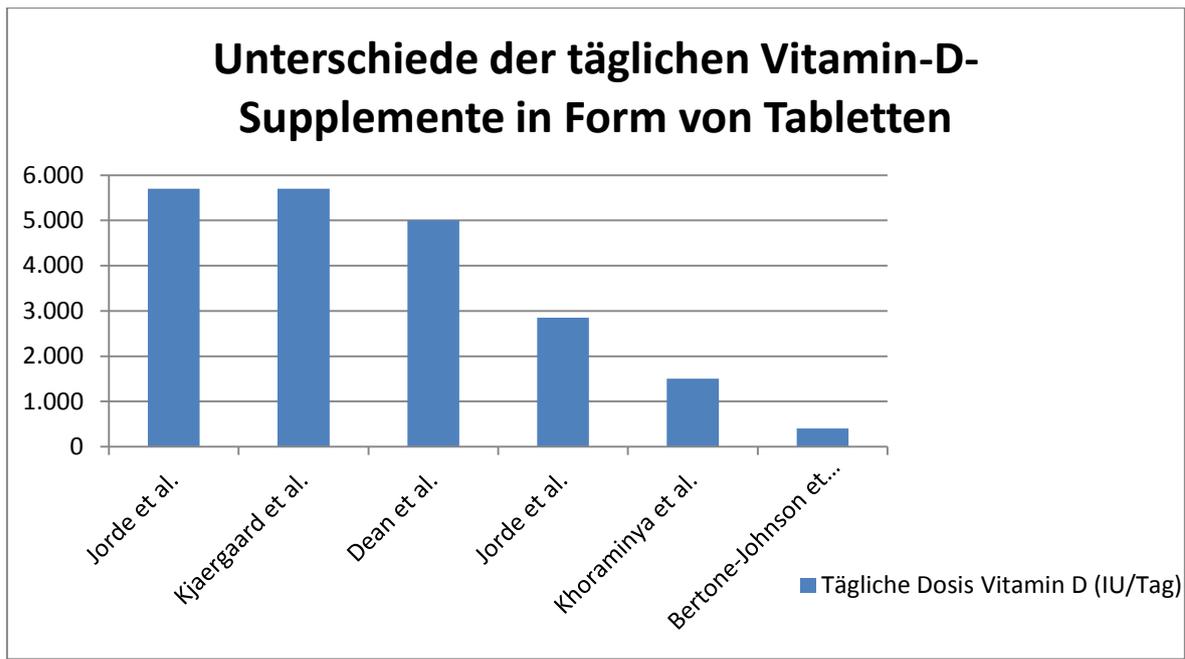


Abbildung 13: Unterschiede der täglichen Vitamin-D-Supplemente in den Studien

Bertone-Johnson et al. (2012)

Bertone-Johnson et al. (2012) untersuchten in ihrer Studie die Wirkung von Vitamin-D- und Calcium-Supplementen auf depressive Symptome postmenopausaler Frauen.

Die Teilnehmerinnen waren zwischen 50 und 79 Jahre alt und hatten zuvor schon an dem „Women´s Health Initiative Dietary Modification Trial“ und/oder an dem „Hormone Therapy Trial“ teilgenommen. Bei diesen Untersuchungen füllten die Teilnehmer zudem einen Fragebogen zum Lebensmittelkonsum der letzten 3 Monaten aus, wodurch die Vitamin-D-Aufnahme aus der Nahrung errechnet werden konnte. Diese entsprach im Mittel 366 IE/Tag. Diese Studie von Bertone-Johnson et al. wurde eigentlich dafür entworfen, die Prävention einer Calcium- und Vitamin-D-Supplementierung auf das Entstehen von Frakturen und Darmkrebs zu beobachten.

36.282 Frauen nahmen zu Beginn der Studie teil und wurden nach dem Zufallsprinzip in zwei Gruppen aufgeteilt.

Die Interventionsgruppe erhielt pro Tag 1.000 mg Calcium und 400 IE Vitamin D in Form von zwei separaten Tabletten. Wenn die Teilnehmer vor Beginn der Intervention eigenständig Calcium oder Vitamin D supplementierten, durfte sie dieses weiterführen, wenn der Wert 600 IE/Tag Vitamin D nicht überschritt. Später wurde dieser Wert auf 1000 IE/Tag angehoben.

Um zu kontrollieren, ob die Tabletten regelmäßig genommen wurden, sowie die Sicherheit der Teilnehmer zu gewährleisten, wurden die Probanden vier Wochen nach der Intervention kontaktiert, später dann jeweils zwei Mal pro Jahr. Stellte sich heraus, dass Personen Nierensteine oder eine Hypercalcämie ausgebildet hatten oder mehr als die 1000 IE Vitamin D am Tag aufnahmen, wurden sie von der Studie ausgeschlossen.

Zu Beginn und nach 2 Jahren zum Abschluss der Studie wurde bei allen Teilnehmern die Stärke depressiver Symptome gemessen, mit Hilfe der „Burnam Skala“. Der Fragebogen enthält 6 Fragen über die Häufigkeit depressiver Gefühle in der letzten Woche sowie 2 Fragen über die Depressivität der letzten zwei Jahre.

Außerdem wurde an beiden Zeitpunkten festgehalten, ob die Teilnehmer Antidepressiva einsetzten. Wenn dies der Fall war, wurde es als Indikator für eine vorher diagnostizierte Depression genommen.

Ergebnisse: Nach 2 Jahren zeigten sich bei der Interventionsgruppe keine signifikanten Veränderungen des „Burnam scores“ durch die Behandlung mit Vitamin-D- und Calcium-Supplementen bei der Interventionsgruppe.

Bei einem kleinen Teil der Teilnehmer (898 von 36.282 Personen) wurde zu Beginn der Studie zusätzlich der 25(OH)D-Spiegel im Blutserum bestimmt. Im Durchschnitt wiesen sie einen Spiegel von 52.0 nmol/L (=20,8 ng/ml) auf. Nach 2 Jahren wurde in einer Teilstudie an 448 Personen herausgefunden, dass die 25(OH)D-Spiegel in der Gruppe, die Supplemente erhalten hat, im Vergleich zur Gruppe, die ein Placebo aufnahm, um 28% gestiegen war.

Jorde et al. (2008)

Ein gegensätzliches Ergebnis weist die Studie von Jorde et al. (2008) auf, die mit der 7- bzw. 14-fachen Dosis täglicher Supplemente im Vergleich zu Bertone-Johnson et al. (2012) arbeitete. Der erste Teil der Studie, in dem bei Patienten mit niedrigem 25(OH)D-Spiegel im Serum (<40 nmol/L) mehr depressive Symptome nachgewiesen wurden, ist im Kapitel 4.2 dieser Arbeit beschrieben.

Im zweiten Teil der Studie wird der Effekt einer Vitamin-D-Supplementierung auf depressive Symptome übergewichtiger und fettleibiger Personen untersucht.

Die Teilnehmer waren zwischen 21 und 70 Jahre alt und hatten einen BMI von 28 bis 47. Neben der Messung des 25(OH)D-Wertes zu Beginn der Studie, der mit dem 25(OH)D-Wert nach einem Jahr Intervention verglichen werden sollte, wurden der Calcium-, Kreatin- und Parathormon-Spiegel bestimmt. Zudem wurden den Probanden alle drei

Monate Blutproben entnommen, um die Entwicklung des 25(OH)D-Spiegels zu beobachten und im Falle einer Hypercalcämie die Teilnehmer von der Studie auszuschließen und die Intervention abubrechen.

Die Präsenz sowie die Stärke depressiver Symptome wurden durch den BDI festgestellt (Erklärung siehe Kapitel 2.1.3). Der BDI wurde sowohl am Anfang der Studie wie auch am Ende durchgeführt und als Messinstrument für den Erfolg der Intervention angesehen.

Es erfolgte eine doppelblinde Randomisierung der 441 Teilnehmer in drei Gruppen. Alle Personen jeder Gruppe bekamen eine Tablette mit 500 mg Calcium am Tag und wurden aufgefordert, die derzeitige Einnahme von eigenen Vitamin-D- und Calcium-Supplementen abubrechen.

Folgende zwei Interventionsgruppen wurden gebildet:

- Gruppe „DD“: TN dieser Gruppe nahmen pro Woche zwei Kapseln Vitamin D mit je 20.000 IE Cholecalciferol auf.
- Gruppe „DP“: TN dieser Gruppe nahmen pro Woche eine Kapsel Vitamin D mit 20.000 IE Cholecalciferol und ein Placebo auf.

Die Kontrollgruppe „PP“ bekam zwei Placebo-Kapseln pro Woche zugeteilt.

Am Anfang der Studie gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen. Von den 441 Teilnehmern, die auf die drei Gruppen aufgeteilt wurden, nahmen insgesamt 334 Personen bis zum Ende an der Studie teil. Die Studienabbrecher verteilen sich auf die drei Gruppen wie folgt: DD = 22,7%, DP = 25,3%, PP = 24,8%.

Ergebnisse: Schon nach drei Monaten verdoppelte sich die 25(OH)D-Konzentration bei der „DD“-Gruppe.

Nach dem einjährigen Interventionszeitraum zeigten sowohl die „DD“-Gruppe als auch die „DP“-Gruppe eine signifikante ($p < 0,001$) Steigerung der 25(OH)D-Konzentration (siehe Tabelle 5). Die „DD“-Gruppe, die nach der zwölfmonatigen Einnahme von 40.000 IE Vitamin D pro Woche einen durchschnittlichen 25(OH)D-Spiegel von 112 nmol/L (=45 ng/ml) aufwies, zeigte einen Status im Normbereich (vgl. Kapitel 2.2.3).

Dies traf ebenso auf die „DP“-Gruppe zu, die die Hälfte an Vitamin D pro Woche supplementierte, mit einer veränderten Konzentration des 25(OH)D von nun 88 nmol/L (=35 ng/ml).

Die Tabelle 5 zeigt die Ergebnisse, die nach der Per-Protocol-Analyse ausgewertet wurden. Demnach kam es zum Ende der Studie zu einer signifikanten ($p < 0,001$) Verringerung (= Verbesserung) des BDI-Wertes aller Teilnehmer der „DD- und „DP-Gruppe“. Betrachtet man nur die Personen, die zu Beginn der Studie eine hohe Ausprägung depressiver Symptome aufwiesen, gemessen an der Höhe des BDI-Wertes

(BDI = 14-21), so kam es bei allen Gruppen, inklusive der PP Gruppe, zu einer signifikanten ($p < 0,05$) Verbesserung des Wertes.

Bei Personen mit einem geringen BDI-Wert (BDI = 1-13) zu Beginn der Studie zeigte sich bei der „DD- und „DP-Gruppe“ im Vergleich zur „PP-Gruppe“ eine signifikante Verbesserung der Werte insbesondere bei Frauen.

	DD group		DP group		PP group	
	Baseline	12 Months	Baseline	12 Months	Baseline	12 Months
Gender (male/female)	47/69		40/66		41/71	
Age (years)	47.0 (26.0–70.0)		50.0 (23.0–70.0)		53.0 (24.0–69.0)	
BMI (kg m ⁻²)	33.5 (28.8–45.0)	34.1 (27.0–45.6)	33.3 (28.7–46.1)	33.9 (27.6–45.6)	34.8 (28.6–47.1)	34.6 (27.4–46.9)
Smokers (%)	19.8	15.5	20.8	17.9	16.1	13.4
Serum calcium (mmol L ⁻¹)	2.30 (2.02–2.54)	2.30 (2.04–2.51)	2.31 (2.10–2.55)	2.31 (2.15–2.50)	2.32 (2.10–2.53)	2.28 (2.01–2.57)
Serum PTH (pmol L ⁻¹)	4.8 (2.3–9.9)	4.0 (1.5–10.5)*	5.0 (2.9–13.8)	4.4 (2.0–12.8)*	5.3 (2.3–11.0)	5.2 (1.7–10.8)
Serum 25(OH)D (nmol L ⁻¹)	55.2 (16.8–97.0)	112.1 (46.7–193.4)*	52.2 (15.4–111.5)	87.8 (51.5–162.3)*	52.4 (18.5–99.4)	50.0 (20.3–99.8)
Physical activity score (MET-min per week)	2215 (0–25008)	1627 (0–20796)	1674 (0–14238)	2022 (0–21408)	2240 (0–16182)	2090 (0–13812)
BDI total score	4.5 (0.0–24.0)	3.0 (0.0–23.0)**	5.0 (0.0–28.0)	4.0 (0.0–26.0)**	4.0 (0.0–24.5)	3.8 (0.0–18.0)
BDI (1–13) score	1.3 (0.0–14.0)	0.0 (0.0–13.0)**	2.0 (0.0–19.0)	1.0 (0.0–20.0)***	1.3 (0.0–19.5)	1.0 (0.0–10.5)
BDI (14–21) score	3.0 (0.0–10.0)	2.0 (0.0–11.0)***	3.0 (0.0–10.0)	3.0 (0.0–12.0)***	3.0 (0.0–10.0)	2.3 (0.0–9.0)***

BMI, body mass index; BDI, Beck Depression Inventory; PTH, parathyroid hormone; MET, metabolic equivalent.

* $P < 0.001$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.05$ versus baseline (Wilcoxon-signed ranks test).

Tabelle 5: Ergebnisse der Per-Protocol-Analyse nach 12 Monaten Intervention
Quelle: Jorde et al., 2008.

Bei einer Intention-to-treat-Analyse der Daten, bei welcher alle Patienten berücksichtigt werden, auch wenn sie nicht bis zum Ende der Studie teilnehmen, zeigte sich:

- keine signifikante Veränderung in der „PP-Gruppe“,
- eine signifikante Verbesserung im gesamten BDI-Wert-Spektrum der „DD-Gruppe“ und
- eine signifikante Verbesserung des BDI-Wertes bei Personen mit einem Anfangs-BDI-Wert von 14-21 bei der „DP-Gruppe“.

Kjaergaard et al. (2008)

Wie in der vorherigen Studie untersuchten auch Kjaergaard et al. (2008) den Effekt einer Vitamin-D-Supplementierung von 40.000 IE Cholecalciferol pro Woche. Der Behandlungszeitraum von 6 Monaten entspricht im Vergleich zu der Untersuchung von Jorde et al. (2008) nur der Hälfte. Auch die Teilnehmer unterscheiden sich wesentlich.

Hier wurde sich nicht auf übergewichtige oder fettleibige Personen spezialisiert, sondern der Effekt einer Supplementierung auf Personen, die einen geringen 25(OH)D-Spiegel im Serum aufwiesen, beleuchtet.

Im ersten Teil der Studie, der ausführlich im Kapitel 4.2 beschrieben wurde, stellte sich heraus, dass Probanden mit einem geringen 25(OH)D-Spiegel im Serum ($< 55\text{nmol/L}$) im Vergleich zu Personen, die über einen höheren Spiegel verfügten ($>70\text{nmol/L}$), signifikant stärkere depressive Symptome zeigten.

Personen, die einen hohen BDI- oder MADRS-Score aufwiesen ($\text{BDI}>29$, $\text{MADRS}>34$) oder nach DSM-IV Kriterien an einer ernsthaften Depression litten, wurden von der Studie ausgeschlossen.

Teilnehmer mit einem 25(OH)D-Spiegel über 55nmol/L waren zwar für die Intervention nicht weiter von Interesse, bekamen aber im Randomisierungsprozess Placebos verabreicht, um die Doppelblindheit der Studie zu gewährleisten.

Die 243 Probanden mit einem Vitamin-D-Spiegel unter 55nmol/L wurden in zwei Gruppen randomisiert. Die Interventionsgruppe bekam zwei Kapseln mit je 20.000 IE Cholecalciferol pro Woche. Die Kontrollgruppe hingegen erhielt zwei identisch aussehende Placebos.

Um einen möglichen Effekt der Vitamin-D-Supplemente aufzuzeigen, wurden nach Ablauf der sechs Monate die gleichen Verfahren zur Erfassung depressiver Symptome sowie zur Blutanalyse durchgeführt wie am Anfang der Studie (siehe Kapitel 4.2).

Ergebnisse: 230 der Probanden beendeten die Studie. Die Interventionsgruppe zeigte nach 6 Monaten signifikant gesteigerte Werte des 25(OH)D- und Calcium-Spiegels sowie eine signifikante Verringerung des Parathormon-Spiegels. Der 25(OH)D-Spiegel steigerte sich dabei von einem durchschnittlichen Wert von $47,4\text{ nmol/L}$ auf $147,7\text{ nmol/L}$. Auch in der Kontrollgruppe kam es zu einem geringen, aber dennoch signifikanten Anstieg von vorher $47,7\text{ nmol/L}$ auf $52,5\text{ nmol/L}$ (siehe Tabelle 6). 97,5% der Probanden der Interventionsgruppe erreichten einen Vitamin-D-Spiegel von über 100 nmol/L ($=40\text{ng/ml}$), der somit einem optimalen Vitamin-D-Status entspricht (Gröber, Holick, 2013, S.229). Sowohl bei der Kontrollgruppe als auch bei der Interventionsgruppe kam es zu signifikanten Verbesserungen der depressiven Symptome gemessen an den unterschiedlichen Skalen. Der BDI- sowie MADRS-Wert verbesserte sich signifikant bei der Kontrollgruppe, die Interventionsgruppe zeigte eine signifikante Verbesserung im GSS- und MADRS-Wert. Bei Vergleich der Daten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auf den Grad der depressiven Symptome.

Table 3 Baseline and 6-month values according to treatment group in the 230 participants who completed the intervention part of the study

	Placebo (n = 110)			Vitamin D (n = 120)			P for delta values
	Baseline	6 months	Delta ^a	Baseline	6 months	Delta ^a	
Age, years: mean (s.d.)	53.3 (10.1)			53.4 (10.3)			
Gender, females/males: n	63/47			66/54			
BMI, kg/m ² : mean (s.d.)	28.0 (4.2)	28.0 (4.3)	-0.04 (0.78)	27.5 (4.0)	27.5 (4.0)	-0.07 (0.79)	0.803
Smoking status, yes/no: n	44/66			45/75			
Serum calcium, mmol/l: mean (s.d.)	2.28 (0.07)	2.28 (0.09)	-0.01 (0.08)	2.28 (0.09)	2.30 (0.08)*	0.02 (0.08)	0.016
Plasma PTH, pmol/l: mean (s.d.)	5.0 (2.0)	5.2 (1.7)	0.2 (1.36)	5.0 (1.7)	4.2 (1.4)*	-0.8 (1.25)	<0.001
Serum 25(OH)D ₃ , nmol/l: mean (s.d.)	47.7 (15.5)	52.5 (16.1)*	4.7 (14.2)	47.4 (15.8)	147.7 (29.2)*	100.3 (29.6)	<0.001
BDI total, median (range)	4 (0-49)	2 (0-35)*	-0.90 (4.90)	4 (0-31)	3 (0-35)	-0.84 (5.66)	0.929
BDI 1-13	1 (0-39)	0 (0-19)*	-0.46 (2.53)	1 (0-18)	0 (0-13)	-0.53 (3.22)	0.873
BDI 14-21	2 (0-17)	2 (0-16)*	-0.42 (2.98)	3 (0-17)	2 (0-14)	-0.31 (3.22)	0.793
HADS total, median (range)	4 (0-25)	3 (0-31)	-0.02 (3.68)	5 (0-22)	4 (0-20)	-0.65 (3.84)	0.205
HADS - anxiety symptoms	3 (0-15)	2 (0-15)	0.07 (2.47)	3 (0-16)	3 (0-12)	-0.25 (2.41)	0.317
HADS - depressive symptoms	1 (0-12)	1 (0-19)	-0.09 (1.82)	1 (0-10)	1 (0-8)	-0.33 (2.05)	0.363
MADRS, median (range)	2 (0-25)	1 (0-28)*	-1.57 (4.66)	2 (0-26)	2 (0-15)*	-1.35 (5.22)	0.336
GSS, median (range)	6 (0-21)	6 (0-19)	-0.28 (4.66)	6 (0-16)	4 (0-14)*	-0.72 (3.40)	0.734

BMI, body mass index; PTH, parathyroid hormone; 25(OH)D, 25-hydroxyvitamin D; BDI, Beck Depression Inventory; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; MADRS, Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; GSS, Global Seasonality Score.
a. 6-month value minus baseline; a positive value indicates an increase in depression.
*P<0.05 v. baseline (paired samples t-test or Wilcoxon signed rank test).

Tabelle 6: Vergleich der Ergebnisse nach 6-monatiger Intervention
Quelle: Kjaergaard et al., 2008.

Mozaffari-Khosravi et al. (2013)

Eine andere Art der Supplementierung kommt bei Mozaffari-Khosravi et al. (2013) zum Einsatz. Sie untersuchten den Effekt zwei separat verabreichter Injektionen Vitamin D (150.000 IE oder 300.000 IE) auf die Verbesserung der Depression bei Patienten, die einen BDI-Score von über 17 und ein Vitamin-D-Defizit (hier 25(OH)D<40nmol/L) aufwiesen.

Die 20-60 Jahre alten Teilnehmer sollten mindestens zwei Wochen, bevor sie einen Psychiater aufsuchten, unter depressiven Symptomen gelitten haben sowie in den letzten 3 Monaten keine Antidepressiva oder Nahrungsergänzungsmittel eingenommen haben. Als erstes füllten die Probanden den BDI-Fragebogen aus und im Falle eines Wertes über 17 wurde dieser durch ein Interview eines Psychiaters überprüft. Nach einer Bestätigung des Ergebnisses wurde bei 211 Personen der 25(OH)D-Spiegel gemessen. Zudem sollte ein Fragebogen ausgefüllt werden, auf dem festgehalten wurde, was die Personen in den letzten 24 Stunden zu sich genommen haben, um die tägliche Aufnahme an Vitamin D abschätzen zu können.

120 der Teilnehmer zeigten 25(OH)D-Werte unter 40 nmol/L und wurden daraufhin in drei Gruppen randomisiert.

- G300: 40 Personen erhielten je eine intramuskuläre Injektion von 300.000 IE Vitamin D
- G150: 40 Personen erhielten je eine intramuskuläre Injektion von 150.000 IE Vitamin D
- NTG: 40 Personen erhielten keine Anwendung und dienten als Kontrollgruppe.

3 Monate nach der Injektion wurden alle Messungen (BDI, Blutabnahme) wiederholt.

Ergebnisse: 109 Personen beendeten die Studie. Vor der Intervention gab es keine signifikanten Unterschiede des 25(OH)D-Spiegels zwischen den Gruppen. Bei allen Teilnehmern wurde ein Vitamin-D-Mangel festgestellt, welcher von den Autoren als 25(OH)D<40nmol/L definiert wurde.

Nach der Intervention wiesen die Gruppen „G300“ sowie „G150“ eine signifikante Verbesserung des Vitamin-D-Spiegels auf. Im Gegensatz zu der Kontrollgruppe, in der weiterhin 91% der Personen unter einem Vitamin-D-Mangel litten, verfügten 82% der Gruppe „G300“ und 80% der Gruppe „G150“ über einen Vitamin-D-Spiegel über 40nmol/L. Die höchste signifikante Verbesserung des Vitamin-D-Status wurde in der Gruppe „G300“ gefunden.

Vor der Intervention gab es keine signifikanten Unterschiede bezogen auf den durchschnittlichen BDI-Wert sowie auf die Häufigkeitsverteilung der Werte zwischen den drei Gruppen. Nach den drei Monaten gab es in den beiden Interventionsgruppen signifikant mehr Personen mit einem BDI-Wert von unter 10, in der „NTG“-Gruppe nicht. Bezogen auf den durchschnittlichen BDI-Wert gab es in allen Gruppen eine signifikante Veränderung, wobei die Stärke der Verbesserung sehr unterschiedlich war. Die höchste Reduktion (=Verbesserung) des BDI-Wertes wurde in der Gruppe „G300“ gefunden, die niedrigste in der Gruppe „NTG“.

Die Verbesserung der BDI-Werte in der Gruppe „G300“ war signifikant stärker als die in der Gruppe „NTG“, wohingegen die Verbesserung der Werte in der Gruppe „G150“ im Vergleich zur Gruppe „NTG“ nicht signifikant unterschiedlich war.

Khoraminy et al. (2012)

Auch die Studie von Khoraminy et al. (2012) legt den Fokus gezielt auf depressive Patienten. Hier wurde der therapeutische Effekt einer kombinierten Therapie des Antidepressivums „Fluoxetin“ zusammen mit Vitamin D gegenüber einer alleinigen Aufnahme von „Fluoxetin“ bei Patienten mit einer diagnostizierten „Major Depression“ nach DSM-IV Kriterien (siehe Kapitel 2.1.3) untersucht.

Die 42 Teilnehmer waren zwischen 18 und 65 Jahre alt, wiesen eine „Major Depression“ nach DSM-IV Kriterien sowie einen Wert von über 15 auf der Hamilton Depression Rating Scale auf. Um an der Studie teilzunehmen, durften die Patienten in den letzten zwei Monaten weder Antidepressiva noch Nahrungsergänzungsmittel aufgenommen haben und keine weiteren psychischen Erkrankungen aufweisen.

Nachdem die Probanden in zwei Gruppen doppelblind randomisiert wurden, erhielt die eine Gruppe (=Interventionsgruppe) 8 Wochen lang eine tägliche Dosis von 1.500 IE Vitamin D in Form von 1 ½ Tabletten sowie eine Kapsel mit 20 mg „Fluoxetin“ verabreicht. Die andere Gruppe (=Kontrollgruppe) bekam täglich 1 ½ Tabletten in gleicher Form und Farbe, die jedoch als Placebos nur Stärke enthielten, sowie eine Kapsel mit 20 mg „Fluoxetin“.

Am Anfang sowie am Ende der Studie wurde die Stärke der Depression mit Hilfe des BDI und HDRS gemessen und der 25(OH)D-Spiegel erfasst, um die Ergebnisse der Intervention mit den Anfangswerten vergleichen zu können.

Ergebnisse: 40 Teilnehmer beendeten die Studie. Vor der Intervention gab es zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Wie man in der Tabelle 7 sehen kann, verringerte sich die Stärke der Depression signifikant in beiden Gruppen, wobei die Gruppe, die zusätzlich zum Antidepressivum Vitamin D erhalten hat, signifikant bessere Ergebnisse zeigte.

Depression severity	Study group	Week 0	Week 2	Week 4 ^b	Week 6 ^b	Week 8 ^b	Time ^a		Time and group ^a interaction	
							F	p-value	F	p-value
HDRS (score)	Fluoxetine	30.2 ± 5.83	25.23 ± 4.60	21.35 ± 3.63	19.00 ± 3.37	17.2 ± 4.16	9.29	0.004	8.54	0.006
	Fluoxetine + vitamin D	29.4 ± 5.23	23.94 ± 4.49	18.5 ± 3.76	14.6 ± 4.17	11.7 ± 4.60				
BDI (score)	Fluoxetine	31.65 ± 7.33	29.17 ± 6.78	25.18 ± 6.93	21.00 ± 6.81	17.95 ± 6.31	2.24	< 0.001	6.72	0.013
	Fluoxetine + vitamin D	32.45 ± 7.35	27.73 ± 7.50	20.44 ± 6.56	16.73 ± 8.11	13.2 ± 8.64				

Data are shown as mean ± SD.

^aRepeated measure analysis of variance was done.

^bAnalysis of covariance adjusted for baseline values showed that there was a significant difference between the two intervention groups (p-value < 0.05).

HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; BDI: Beck Depression Inventory.

Tabelle 7: Vergleich der Ergebnisse nach 8 Wochen Intervention
Quelle: Khoraminy et al., 2012.

5 Diskussion

Die Beziehung zwischen Vitamin D und Depressionen wurde in einer Vielzahl an Studien untersucht. Im vorherigen Kapitel wurden sechs spezifische Studien dargestellt, die sich mit dem Zusammenhang zwischen einem niedrigem Vitamin-D-Spiegel im Serum und depressiven Symptomen beschäftigen (=Hypothese 1) und/oder damit, ob eine Vitamin-D-Supplementierung depressive Symptome verbessern kann (=Hypothese 2). Die Ergebnisse der Studien überschneiden sich teilweise, teilweise kommen die Studien jedoch auch zu gegensätzlichen Erkenntnissen.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Bedeutung von Vitamin D anhand der aktuellen Studienlage zu untersuchen und darzustellen. Dafür wurden im Kapitel 3.1 Hypothesen gebildet, die nun anhand der vorgestellten Studienergebnisse überprüft und diskutiert werden. Um die Aussagekraft der Studien bewerten zu können, werden sie kritisch betrachtet und mögliche Faktoren, die das Ergebnis beeinflusst haben könnten, aufgezeigt.

Hypothese 1

„Es besteht ein Zusammenhang zwischen einem niedrigen Vitamin D-Spiegel im Serum (<30ng/ml) und depressiven Symptomen.“

In der Tabelle 3 (vgl. S.22) sind die fünf Studien dargestellt, die sich mit der Thematik der Hypothese 1 befassen.

Die Studien von **Jorde et al. (2008)** und **Kjaergaard et al. (2012)** wiesen keine einheitliche Definition eines geringen Vitamin-D-Spiegels auf. Jorde et al. definieren einen niedrigen Vitamin-D-Spiegel als <16ng/ml, Kjaergaard et al. als <22ng/ml. Hierdurch ist es schwierig, die Hypothese 1 speziell auf den in der Hypothese als „niedrig“ angegebenen spezifischen Wert von <30ng/ml zu überprüfen.

Beide Autorengruppen kommen jedoch zu dem Ergebnis, dass Teilnehmer mit einem 25(OH)D-Spiegel von <16ng/ml bzw. <22ng/ml signifikant stärkere depressive Symptome aufweisen als Personen mit einem höheren Spiegel.

Wenn bei den beiden Untersuchungen jeweils von dem Wert, der in den einzelnen Studien als „niedriger Vitamin-D-Spiegel“ definiert wurde, ausgegangen wird, dann bestätigen beide Studienergebnisse die Hypothese, dass ein Zusammenhang zwischen einem niedrigem Spiegel und depressiven Symptomen besteht. Wird jedoch von einem Vitamin-D-Spiegel unter 30ng/ml ausgegangen, so kann die Hypothese nicht eindeutig bestätigt werden, da nicht sicher ist, ob der beobachtete signifikante Zusammenhang

auch bei einem Spiegel über 16 bzw. 22 ng/ml bestehen bleibt. Diese Auswertung wurde in beiden Studien nicht berücksichtigt.

Ein Kritikpunkt der Studie von **Jorde et al. (2008)** ist, dass die depressiven Symptome nur mit dem BDI-Selbstreport gemessen wurden und nicht, wie in anderen Studien, zusätzlich noch mit anderen Testverfahren, wie zum Beispiel bei der Studie von **Kjaergaard et al. (2012)**. Hier mussten zusätzlich zum BDI zwei weitere Fragebögen ausgefüllt werden. Zudem wurden die Teilnehmer von einem Psychologen begutachtet, der zwei weitere Diagnoseverfahren durchführte. Durch diese unterschiedlichen Methoden konnte die Stärke der Depression an verschiedenen Parametern festgestellt werden, sodass die Wahrscheinlichkeit einer Fehldiagnose sehr gering war.

Jedoch bestehen auch in der Studie von Kjaergaard et al. (2008) Faktoren, die das Ergebnis beeinflusst haben könnte. Die Fallgruppe, die über einen niedrigen Vitamin-D-Spiegel verfügte, war im Vergleich zur Kontrollgruppe jünger. Da laut den Autoren jüngere Personen dazu neigen mehr depressive Symptome aufzuzeigen, kann diese Eigenschaft zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt haben.

Auch **Mozaffari-Khosravi et al. (2013)** definierten einen niedrigen Vitamin-D-Spiegel als $<16\text{ng/ml}$ und kamen zu dem Ergebnis, dass über die Hälfte der Studienteilnehmer, die ohne Ausnahme depressiv waren, einen solchen aufwiesen. Im Gegensatz zu den Studien von Jorde und Kjaergaard hat hier die Definition eines niedrigen Vitamin-D-Spiegels keinen negativen Einfluss auf die Überprüfung der Hypothese 1, da die Grundgesamtheit der Studienteilnehmer aus depressiven Personen bestand. Wäre folglich die Definition auf $<30\text{ng/ml}$ angehoben worden, dann hätten sogar deutlich mehr Teilnehmer einen demnach niedrigen Vitamin-D-Spiegel aufgewiesen, sodass hier von einer Bestätigung der Hypothese 1 ausgegangen werden kann.

Ein Zusammenhang zwischen einem niedrigen Vitamin-D-Spiegel und depressiven Symptomen und somit eine Bestätigung der Hypothese 1 findet sich ebenfalls in der Studie von **Hoogendijk et al. (2008)**. Bei Personen, bei denen eine Depression diagnostiziert wurde, war der Vitamin-D-Spiegel 14% niedriger als bei gesunden Teilnehmern.

Auch die Ergebnisse von **Khoraminy et al. (2012)** bestätigen die aufgestellte Hypothese, indem sie den Fokus ihrer Studie nur auf depressive Menschen legten. Der Grad der Depression stieg mit sinkendem Vitamin-D-Spiegel signifikant.

Aufgrund der vorangegangenen Ergebnisse kann von einem Zusammenhang zwischen einem niedrigem Vitamin-D-Spiegel und depressiven Symptomen gesprochen werden.

Bei der Definition eines genauen Wertes für den Vitamin-D-Mangel besteht zwischen den einzelnen Studien Uneinigkeit, weswegen sich eine genaue Prüfung der Hypothese 1 bezogen auf den Wert $<30\text{ng/ml}$, aufgrund fehlender Daten, als nicht möglich herausstellte.

Auch einige Reviews haben sich mit der Thematik eines niedrigen Vitamin-D-Spiegels und Depressionen beschäftigt.

Das Review von Anglin et al. (2013) untersuchte eine Fall-Kontroll Studie, 10 Querschnittstudien und drei Kohortenstudien auf ein Zusammenspiel zwischen niedrigem Vitamin-D-Spiegel und depressiven Symptomen. Die Autoren kommen zu dem einheitlichen Ergebnis, dass eine niedrige Vitamin-D-Konzentration im Serum mit Depressionen in Verbindung steht, und bestätigen somit die in dieser Arbeit erlangten Erkenntnisse. Auch das Review von Ju, Lee und Jeong (2013) kommt zu dem Ergebnis, dass ein niedriger Vitamin-D-Spiegel mit Depressionen im Zusammenhang steht. Ein früheres Review von Bertone-Johnson (2009) konnte noch keinen Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Status und Depressionen feststellen.

Allerdings ist hervorzuheben, dass weder diese Reviews noch die untersuchten Studien die Kausalität zwischen Vitamin-D-Defizit und Depressionen eindeutig validieren können. Ein geringer Vitamin-D-Spiegel könnte theoretisch anstatt der Ursache einer Depression deren Resultat darstellen, welches durch geändertes Verhalten depressiver Menschen (weniger Aufenthalt im Freien / Änderung des Ernährungsverhaltens) bedingt ist.

In der klinischen Praxis ist ebenfalls von Relevanz, wie lange ein Vitamin-D-Mangel bestehen muss, bis es zu depressiven Symptomen kommt.

Milaneschi et al. (2010) untersuchten diese Fragestellung an 531 Frauen und 423 Männern im Alter von 65 Jahren und älter, bei denen der $25(\text{OH})\text{D}$ -Spiegel im Blutserum gemessen wurde, über einen Zeitraum von 6 Jahren. Zu Beginn der Studie sowie nach 3 und 6 Jahren wurde jeweils der Status depressiver Symptome mit Hilfe des CES-D-Scores ermittelt. Die Ergebnisse zeigen, dass Frauen mit einem $25(\text{OH})\text{D}$ -Spiegel von $<50\text{nmol/L}$ ($<20\text{ng/ml}$) ein signifikant höheres Risiko aufweisen, über einen Zeitraum von 3 bzw. 6 Jahren depressive Symptome auszubilden, als Frauen mit einem höheren Vitamin-D-Spiegel. Bei den untersuchten Männern gab es kein signifikant höheres Risiko, dennoch tendierten die Männer mit einem Vitamin-D-Spiegel unter 50nmol/L eher zu depressiven Symptomen.

Der zu beobachtende stärkere Zusammenhang bei Frauen kann daraus resultieren, dass Frauen im Allgemeinen mehr zu Depressionen neigen als Männer (Teuber, 2011). Dies kann auch erklären, warum die Untersuchung von Chan et al. (2010), die ihren Fokus nur auf die Entwicklung von Depressionen bei 629 Männern über 65 Jahren legten, keinen

Zusammenhang zwischen dem anfangs gemessenen 25(OH)D-Spiegel und stärkeren depressiven Symptomen nach 4 Jahren zeigte.

Tolppanen et al. (2012) kamen mit Hilfe einer prospektiven Geburtskohortenstudie mit ca. 2700 Kindern zu dem Ergebnis, dass Kinder, die im Alter von 10 Jahren höhere Konzentrationen an 25(OH)D im Serum aufwiesen, in einem Alter von 14 Jahren geringere depressive Symptome zeigten.

Demnach geben Milaneschi et al. und Tolppanen et al. einen Hinweis darauf, dass ein niedriger Vitamin-D-Status bei der Entstehung einer Depression beteiligt sein könnte, auch wenn noch nicht abschließend geklärt ist, wie lange ein bestimmter Vitamin-D-Spiegel dafür unterschritten werden muss.

Neben der Hypothese 1 war auch noch die folgende Hypothese 2 in dieser Arbeit von Interesse.

Hypothese 2

„Eine Vitamin-D-Supplementierung kann depressive Symptome verbessern.“

In der Tabelle 4 (vgl. S. 30) sind fünf Studien dargestellt, die sich mit der Thematik der Vitamin-D-Supplementierung und deren Auswirkung auf depressive Symptome beschäftigen.

Es ist schwierig, die Ergebnisse der Studien miteinander zu vergleichen, da sie sich in den verabreichten Vitamin-D-Dosen, in der Art der Verabreichung, Dauer der Intervention, Art des Placebos und auch in der Teilnehmeranzahl unterscheiden. Zudem gab es sehr große Unterschiede in den Eigenschaften der Teilnehmer. Es wurden Personen mit einer diagnostischen Depression untersucht, gesunde Personen oder auch besondere Personengruppen, die zu Depressionen neigen.

Die Methoden, mit denen in den unterschiedlichen Studien die Stärke der Depression ermittelt wurde, variierten von Studie zu Studie. Auch dieser Faktor macht es nicht einfach die Ergebnisse zu vergleichen. Einige Autoren benutzten mehrere Diagnoseverfahren, andere lediglich eins (siehe Tabelle 3, S. 22).

Die untersuchten Studien überprüften nicht, welche Lebensmittel ihre Probanden über den Zeitraum der Intervention aßen, sodass dieser Faktor sich auf das Ergebnis der Intervention auswirken könnte. Ausnahmen stellen die Studie von Bertone-Johnson et al., in der ein Fragebogen zum Lebensmittelkonsum der letzten drei Monate ausgefüllt werden musste, sowie die Studie von Mozaffari-Khosravi et al. (2013) dar, in der durch einen 24-H-Recall die durchschnittliche Vitamin-D-Aufnahme durch die Nahrung geschätzt wurde. Die Methode des 24-H-Recalls stellt allerdings keine genaue

Verfahrensweise dar, da sie nur die Lebensmittel eines Tages berücksichtigt. Die Ernährung schwankt jedoch von Tag zu Tag und weist im Normalfall große Unterschiede auf. Besonders solche Lebensmittel, die Vitamin-D-reich sind, sind keine Lebensmittel, die typischerweise täglich verzehrt werden. Besser wäre ein Lebensmitteltagebuch oder ein Fragebogen über die Häufigkeit bestimmter Lebensmittel, wie es bei der Studie von Bertone-Johnson der Fall war.

In der Studie von **Jorde et al. (2008)** führte die Supplementierung mit einer hohen Dosis Vitamin D (20.000 bzw. 40.000 IE pro Woche) zu Verbesserungen depressiver Symptome. Besonders die Supplementierung mit 40.000 IE pro Woche zeigte die größten Erfolge. Die Ergebnisse der Studie lassen sich jedoch nicht auf die allgemeine Bevölkerung übertragen, da es sich bei den Teilnehmern ausschließlich um übergewichtige oder fettleibige Menschen (BMI = 28-47) handelte.

In dieser Studie erhielt jeder Teilnehmer der Interventions- sowie Kontrollgruppe eine Tablette mit 500 mg Calcium pro Tag verabreicht. Durch diese zusätzliche Aufnahme von 500 mg Calcium pro Tag ist nicht eindeutig sicher, ob der beobachtete Effekt ausschließlich durch die Vitamin-D-Supplementierung erzielt wurde. Das Resultat kann auch aus einem Zusammenspiel von Vitamin D und Calcium zustande gekommen sein. Die Autoren untersuchte also nicht die Wirkung, die Vitamin D auf depressive Symptome im Vergleich zu einem Placebo hat, sondern die Wirkung, die Vitamin D + Calcium im Vergleich zu Calcium allein auf depressive Symptome ausübt.

Ein weiterer Kritikpunkt dieser Studie, auf den jedoch kein Einfluss genommen werden kann, ist die hohe Zahl an Studienabbruchern von ca. 25%. Obwohl sich dieser Wert relativ gleichmäßig auf die drei Gruppen aufteilt, wurde von unterschiedlichen Ergebnissen je nach Art der Datenanalyse (Intention-to-treat oder Per-Protocol) berichtet. In der Per-Protocol Analyse kam es im Gegensatz zur Intention-to-treat Analyse zu einer signifikanten Verbesserung des BDI-Wertes auch bei der Gruppe, die ein Placebo erhalten hat.

Die Ergebnisse dieser Studie sprechen in der Zusammenschau trotzdem für die Hypothese 2, dass eine Supplementierung depressive Symptome verringern kann.

Die Ergebnisse der Studie von **Kjaergaard et al. (2012)** können die Hypothese 2 nicht eindeutig bestätigen. Zwar kam es bei der Gruppe, die 40.000 IE pro Woche erhalten hat, zu signifikanten Verbesserungen der depressiven Symptome, jedoch zeigte auch die Kontrollgruppe, die lediglich Placebos erhalten hat, eine signifikante Verbesserung auf. Die Supplementierung führte zu keinem signifikanten Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Das Ergebnis dieser Studie könnte theoretisch auch darauf hinweisen, dass ein niedriger Vitamin-D-Spiegel nicht die Ursache einer Depression

darstellt, sondern die Folge des geänderten Verhaltens depressiver Menschen, aufgrund einer geänderten Lebensweise (weniger Aufenthalt im Freien/ Änderung des Ernährungsverhalten) widerspiegelt.

Mit 40.000 IE pro Woche kam die gleiche Dosis Vitamin D zum Einsatz wie bei Jorde et al. (2008). Im Vergleich zu Jorde et al. entsprach der Interventionszeitraum jedoch nur der Hälfte. Ein Zeitraum von sechs Monaten ist evtl. zu kurz, um die Entwicklung einer Depression aufzuzeigen, da diese eine sich langsam entwickelnde Krankheit darstellt. Auch der Prozess der Teilnehmereinladung am Anfang der Studie kann das Ergebnis beeinflusst haben. Für den ersten Teil der Untersuchung wurden gezielt Personen eingeladen, die entweder einen hohen oder einen niedrigen Vitamin-D-Spiegel aufwiesen. Diese Personen wurden zu Anfang auch über ihren Vitamin-D-Status aufgeklärt. Dementsprechend hatte die Gruppe mit dem niedrigen Vitamin-D-Spiegel, die im zweiten Teil der Studie von Interesse war, Kenntnis über ihren niedrigen Vitamin-D-Status. Auch wenn die Personen im Anschluss in Interventions- und Kontrollgruppe aufgeteilt wurden, so kann das Wissen über ihren Vitamin-D-Status dennoch ihre Selbsteinschätzung und ihr Verhalten beeinflusst haben.

Der positive Effekt von Vitamin D auf depressive Symptome in der Studie von **Mozaffari-Khosravi et al. (2013)** bestätigt die Hypothese 2. Im Gegensatz zu den anderen Studien wurde hier das Vitamin D durch eine Injektion verabreicht.

Die Studie zeigt, dass drei Monate nach einer Injektion von 300.000 IE oder 150.000 IE Vitamin D der Vitamin-D-Status depressiver Personen verbessert wurde und auch die depressiven Symptome signifikant abnahmen. Besonders die Injektion mit 300.000 IE zeigte den größten Erfolg.

Auch bei der Kontrollgruppe kam es über die drei Monate zu einer minimalen, aber dennoch signifikanten Verbesserung der Symptome, wobei erwähnt werden muss, dass der Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und der Gruppe, die eine Injektion von 300.000 IE erhalten hat, signifikant war.

Ein Kritikpunkt dieser Studie ist, dass die Kontrollgruppe keine Placebo-Injektion erhalten hat, sondern einfach keinerlei Anwendung, und dadurch wusste, dass sie nicht der Interventionsgruppe angehören. Die Studie war also nicht doppelblind, wodurch die Aussagekraft des Ergebnisses geschmälert wird.

Um die Effekte der Intervention zu verdeutlichen, wäre es von Vorteil gewesen, die sehr kurze Wartezeit von drei Monaten nach der Intervention zu verlängern bzw. die Veränderung nochmals nach weiteren drei Monaten zu überprüfen. Auch eine weitere Intervention hätte eventuell das Ergebnis weiter verändert, da nach den drei Monaten immer noch ca. 20% der Personen einen Vitamin-D-Mangel aufwiesen.

Bertone-Johnson et al. (2012) fanden keinen Effekt einer Vitamin-D-Supplementierung auf depressive Symptome und widersprechen somit der Hypothese 2.

Da die Interventionsgruppe zusätzlich zu der Aufnahme eines Vitamin-D-Supplements je eine Kapsel mit 1000 mg Calcium pro Tag einnehmen musste, ist das Ergebnis vielmehr dahingehend zu interpretieren, dass eine Supplementierung von Vitamin D + Calcium zu keiner Verbesserung der depressiven Symptome führt. In wie weit das Ergebnis durch die Calcium-Einnahme beeinflusst wurde, ist nicht zu sagen.

Zudem lässt sich nicht genau sagen, wie viel Vitamin D und Calcium die Teilnehmer der Interventionsgruppe tatsächlich aufgenommen haben, da ihnen erlaubt wurde, auch während der Intervention bisher eingenommenen Supplemente weiter zu konsumieren. Einzige Regel war, dass die Vitamin-D-Supplemente zusammen mit den in der Studie verabreichten Supplementen eine Dosis von 600 IE pro Tag (später erhöht auf 1000 IE pro Tag) nicht überschreiten durften. Bei den Calcium-Supplementen gab es keine Vorgabe. Diese Ungenauigkeit der Dosierung lässt keine abschließende Wertung der Ergebnisse in Hinblick auf die in dieser Arbeit untersuchte Hypothese 2 zu, da nicht sicher gesagt werden kann, wie viel Vitamin D und Calcium von den Personen eingenommen wurde.

Die Studie von Bertone-Johnson et al. stellt die einzige Studie dar, in der zu Anfang und zum Ende der Intervention nicht von der gesamten Teilnehmerzahl der 25(OH)D-Spiegel gemessen wurde. Aufgrund dessen konnte nicht bewertet werden, wie groß der tatsächliche Effekt der Supplementierung auf das Blutserum war und ob die Dosierung evtl. zu gering gewählt wurde um einen Effekt zu verzeichnen. Lediglich in einer Nebenstudie wurde von einem kleinen Teil der Teilnehmer der Vitamin-D-Spiegel erfasst. Auch die Erfassung der Depression führt zu einer kritischen Betrachtung. Die Stärke der depressiven Symptome wurde mit Hilfe eines Selbst-Reports erfasst (Burnam Skala) und nicht nochmals durch ein Interview oder einen Psychologen überprüft. Als zweiten Messwert der Depression zogen die Autoren eine aktuelle Aufnahme von Antidepressiva als Indikator einer bestehenden bereits diagnostizierten Depression heran. Antidepressiva finden jedoch nicht nur bei einer Depression Anwendung, sondern auch bei z.B. Migräne oder Fibromyalgie (Bertone-Johnson et al., 2012).

Im Vergleich zu den anderen Studien lässt sich sagen, dass die eingesetzte Dosis in Höhe von 400 IE Vitamin D pro Tag zu gering gewählt wurde, um einen Erfolg zu verzeichnen.

Die Behandlung einer Depression mit dem Antidepressivum „Fluoxetin“ erzielt in der Studie von **Khoraminy et al. (2012)** signifikant bessere Erfolge, wenn man sie mit einer Gabe von tägl. 1500 IE Vitamin D kombiniert. Eine kombinierte Therapie der Depression

unter zusätzlicher Supplementierung von Vitamin D stellte sich also als sehr wirkungsvoll gegen depressive Symptome heraus und bestätigt demnach die Hypothese 2. Der achtwöchige-Zeitraum stellt den kürzesten Interventionszeitraum aller hier untersuchten Studien dar. Dennoch wurden nach dieser Zeit signifikante Effekte erzielt.

Somit bestätigen drei Studien die Wirkung der Vitamin-D-Supplementierung auf depressive Symptome (Jorde, Mozaffari-Khosravi, Khoraminy), von denen zwei Studien Teilnehmer mit einer diagnostizierten Depression beinhalten und die dritte Studie Personen, die zu Depressionen neigen (Übergewichtige+Fettleibige).

Da es bei der Studie von Kjaergaard et al. (2012), die gesunde Personen berücksichtigt, sowohl bei der Interventions- als auch bei der Kontrollgruppe zu einem Effekt des Vitamin D kam, lässt sich die Hypothese 2 anhand dieser Studie nicht eindeutig bestätigen, gibt jedoch einen Hinweis auf einen Erfolg einer Supplementierung.

Zudem muss berücksichtigt werden, dass jede Studie mehr oder weniger Limitierungen aufweist, die das Ergebnis unter Umständen im hohen Maße beeinflussen können.

Die einzige Studie, die der Hypothese 2 eindeutig widerspricht, ist die der Autoren Bertone-Johnson et al. (2012), welche Studienteilnehmer beinhaltet, die an keiner Depression litten.

Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass eine Vitamin-D-Supplementierung bei Personen, die an einer diagnostizierten Depression bzw. an schweren Depressionen leiden, wirkungsvoller ist als bei gesunden Personen, die lediglich milde depressive Symptome aufweisen. Zudem lässt die Studie von Bertone-Johnson et al. (2012) darauf schließen, dass die verabreichte Vitamin-D-Dosis von 400 IE pro Tag zu gering war um einen Effekt zu beobachten.

Auch mit dieser Thematik, der Wirksamkeit einer Vitamin-D-Supplementierung auf depressive Symptome, haben sich einige Reviews beschäftigt. Genau wie die Ergebnisse der Studien kommen die Reviews zu gegensätzlichen Ergebnissen:

In einem Review von Li et al. (2014), welches sieben RCTs beinhaltet, konnte kein signifikanter Effekt der Vitamin-D-Supplementierung auf die Stärke depressiver Symptome festgestellt werden.

Das Review von Spedding (2014) stimmt der Überlegung zu, dass Studienergebnisse stark von unterschiedlichen Faktoren beeinflusst werden können. Aufgrund dessen untersuchte der Autor 15 RCTs, die sich mit Vitamin-D-Supplementierung bei Depressionen beschäftigen, und teilte diese in zwei Gruppen auf. Die eine Gruppe beinhaltete Studien, denen viele Kritikpunkte in ihrer Durchführung zugeschrieben wurden, wie zum Beispiel, dass der 25(OH)D-Spiegel nicht gemessen wurde. Bei diesen

Studien kam es zu nicht einheitlichen Ergebnissen. Die andere Gruppe verfügte dagegen über weniger Ergebnis beeinflussende Faktoren und zeigte letztlich auch in der Meta-Analyse signifikante Verbesserungen der depressiven Symptome durch Vitamin-D-Supplemente. Ab einer Supplementierung mit 800 IE pro Tag wurde eine Verbesserung der Depressivität festgestellt.

Ein weiteres Review von Shaffer et al. (2014) unterstützt den Gedanken, dass der Effekt einer Vitamin-D-Supplementierung bei Personen mit einer klinischen Depression bzw. depressiven Symptomen erfolgreicher ist als bei Personen ohne diese Diagnose. In diesem Review zeigte sich eine signifikante Reduktion depressiver Symptome bei klinischen Depressionen und ein kleiner, nicht signifikanter Effekt bei Personen ohne klinische Depression.

6 Fazit

Da es von Natur aus nicht viele Vitamin-D-reiche Lebensmittel gibt, lässt sich der Bedarf an Vitamin D nicht vollständig über die Nahrung decken (Gröber, Holick, 2013, S. 30). Umso wichtiger ist die Vitamin-D-Synthese über die Haut mittels Sonnenlichtexposition. Aufgrund des Lebensstils vieler Menschen, aufgrund des Breitengrades des Landes, in dem sie leben (was zur Folge hat, dass nicht zu jeder Jahreszeit Vitamin D gebildet werden kann), sowie aufgrund weiterer Einflussfaktoren kommt es jedoch bei vielen Menschen zu einer verringerten Vitamin-D-Bildung. Dies kann in einem Vitamin-D-Defizit oder sogar in einem Mangel des Vitamins resultieren.

Laut dem Robert Koch-Institut (2014) sind ca. 60% der Erwachsenen und Kinder in Deutschland nicht optimal ($< 50\text{nmol/L} = < 20\text{ng/ml}$) mit Vitamin D versorgt. Einheitliche Empfehlungen für eine Vitamin-D-Supplementierung zur Vorbeugung einer suboptimalen Vitamin-D-Versorgung bestehen aktuell noch nicht.

Gleichzeitig gewinnt das Krankheitsbild der Depression zunehmend an Bedeutung und öffentlichem Interesse. Depressionen betreffen weltweit ca. 350 Millionen Menschen und die Zahl der Neuerkrankungen nimmt jährlich zu (WHO, 2012).

In den letzten Jahren wurden in der Forschung die unterschiedlichen Wirkmechanismen von Vitamin D und dessen Verteilung im Körper verstärkt untersucht. Besonders nachdem Eyles et al. (2005) die Verteilung des Vitamin-D-Rezeptors und des Enzyms 1- α -Hydroxylase im menschlichen Gehirn nachgewiesen hatten, nahm die Anzahl an Studien,

die sich mit dem Zusammenhang zwischen Vitamin D und psychischen Störungen, vor allem mit der Depression, beschäftigen, zu.

In dieser Arbeit konnte bestätigt werden, dass Vitamin D eine Bedeutung in dem Krankheitsbild der Depression zugeschrieben werden kann, da Menschen mit depressiven Symptomen signifikant niedrigere Vitamin-D-Spiegel im Blut aufweisen als gesunde Personen.

Die Hypothese, dass eine Vitamin-D-Supplementierung depressive Symptome verbessern kann, konnte anhand einiger Studien bestätigt werden. Die untersuchten Studien wiesen jedoch eine hohe Variation der Studiendurchführung, besonders durch die unterschiedlichen Vitamin-D-Dosierungen, Formen der Supplementierung, Interventionszeiträume und Teilnehmerauswahl, und eine daraus resultierende schlechte Vergleichbarkeit der Studienergebnisse, auf.

Es existieren daher zu diesem Zeitpunkt zu wenig vergleichbare Studien, um eine einheitliche Empfehlung zur Vitamin-D-Supplementierung für die Verbesserung depressiver Symptome daraus abzuleiten. Dennoch weist die Mehrzahl der untersuchten Studien deutlich auf die Effektivität von Vitamin-D-Supplementen zur Verringerung depressiver Symptome hin. Besonders die Wirkung auf Personen mit einer diagnostizierten Depression scheint besser zu sein als die Wirkung auf gesunde Personen. Die bisherigen Studienergebnisse zeigen jedoch, dass eine Dosis von 400 IE Vitamin D pro Tag zu gering ist, um einen sichtbaren Effekt zu erzielen.

Für zukünftige Forschung lassen sich aus dieser Arbeit einige Empfehlungen ableiten. Alle fünf in dieser Arbeit untersuchten Studien zur Vitamin-D-Supplementierung kontrollierten die Veränderung der depressiven Symptome an nur einem Zeitpunkt am Ende des Interventionszeitraums. Eine einzige Kontrolle der depressiven Symptome reicht jedoch eventuell nicht aus, um eine Veränderung zu beobachten, da Depressionen über die Zeit in ihrer Stärke schwanken und auch Schubweise auftreten können (Gerrig, 2015, S. 569-570). Zukünftige Studien sollten die Veränderung schon während des Interventionszeitraums dokumentieren um Schwankungen festzuhalten.

Die kommenden Studien sollte ihren Fokus als erstes darauf legen, welche Dosis an Vitamin D depressive Symptome am effektivsten reduziert und diese Dosis dann in einer doppelblinden, randomisierten, klinischen Studie im Vergleich zu einem Placebo testen. Diese bestimmte Dosis Vitamin D sollte daraufhin mit Hilfe anderer Studien überprüft werden. Von Interesse ist ebenfalls, inwieweit eine Verabreichung per Injektion gegenüber einer oralen Kapsel von Vorteil ist, da sich diese Form der Supplementierung bei Mozaffari-Khosravi et al. (2013) als sehr wirksam gezeigt hat.

Alternativ zur Untersuchung der Dosis und Verabreichung könnte mit Hilfe von mehreren Studien auch ein Ziel-Serum-Spiegel definiert werden, bei dem es eventuell zu den geringsten bis keinen depressiven Symptomen mehr kommt. Hier wäre dann die Art und Menge der Supplementierung unerheblich und kein Gegenstand der Forschung. Einzig das Erreichen und Aufrechterhalten des Ziel-Serum-Spiegels (möglichst hohe Frequenz der Messungen) wäre Untersuchungsgegenstand.

Auch die Interaktion zwischen Vitamin D und Antidepressiva (Fluoxetin) sollte in weiteren Studien untersucht werden, da eine mögliche Kombinationstherapie nach den Ergebnissen der Studie von Khoraminy et al. (2012) sehr vielversprechend zu sein scheint. Zu untersuchen wäre, ob der Therapieeffekt von Fluoxetin und Vitamin D gemeinsam einen additiven oder sogar überadditiven Effekt auf die Verringerung depressiver Symptome hat. Hierfür sollte nicht nur der von Khoraminy et al. (2012) untersuchte Unterschied zwischen einer Therapie mit Fluoxetin+Vitamin D gegenüber Fluoxetin allein, sondern auch der Unterschied zu einer alleinigen Aufnahme von Vitamin D untersucht werden. Wenn die Verringerung der depressiven Symptome bei der Kombinationstherapie größer ist als die Summe der jeweiligen Einzelwirkungen von Vitamin D und Fluoxetin, läge ein überadditiver Effekt vor.

Zusätzlich zur Therapiemöglichkeit mit Vitamin D sollten zukünftige Studien die Wichtigkeit einer Vitamin-D-Prophylaxe beleuchten. Ziel wäre hierbei herauszufinden, ob eine regelmäßige Vitamin-D-Supplementierung die allgemeine Stimmungslage verbessert und vor einer Ausbildung einer Depression vorbeugt. Hierfür könnte eine Testgruppe mit Hilfe von Vitamin-D-Supplementierung über einen bestimmten Zeitraum hinweg mit einem ausreichend hohen Vitamin-D-Spiegel versorgt werden, wohingegen eine Kontrollgruppe keine solche prophylaktische Vitamin-D-Versorgung erhält. Es sollte untersucht werden ob die Testgruppe über einen langen Zeitraum von z.B. 10 oder 20 Jahren eine geringere Inzidenz an Depressionen aufweist als die Kontrollgruppe.

Bevor nicht weitere Studien mit vergleichbarem Aufbau durchgeführt werden, kann noch keine eindeutige Empfehlung zur optimalen Dosis und Form der Vitamin-D-Supplementierung ausgesprochen werden. Jedoch kann geschlussfolgert werden, dass aufgrund des festgestellten Zusammenhanges zwischen einem niedrigem Vitamin-D-Spiegel und depressiven Symptomen sowie der gleichzeitigen hohen Prävalenz von Depressionen und Vitamin-D-Defiziten auf der ganzen Welt durch eine optimal eingestellte Vitamin-D-Supplementierung ein großes Gesundheitsproblem verbessert werden könnte. Zudem ist eine Supplementierung mit Vitamin-D-Präparaten kostengünstig und läuft in der Regel ohne Nebenwirkungen ab.

Literaturverzeichnis

American Psychiatric Association (1996). Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-IV. Göttingen: Hogrefe-Verlag.

Anglin, R.E.S., Samaan, Z., McDonald, S.D.W., McDonald, S.D. (2013). Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis, in: *The British Journal of Psychiatry*, 202, S. 100-107.

Belmaker, R.H., Agam, G. (2008). Major Depressive Disorder, in: *New England Journal of Medicine*, 358, S. 55-68.

Bertone-Johnson, E.R. (2009). Vitamin D and the Occurrence of Depression: Causal Association or circumstantial Evidence?, in: *Nutrition Reviews*, 67(8), S. 481-492.

Bertone-Johnson, E.R., Powers, S.I., Spangler, L., Larson, J., Michael, Y.L., Millen, A.E., Bueche, M.N., Salmoirago-Blotcher, E., Wassertheil-Smoller, S., Brunner, R.L., Ockene, J.K., Liu, S., Manson, J.E. (2012). Vitamin D Supplementation and Depression in the Women's Health Initiative Calcium and Vitamin D Trial, in: *American Journal of Epidemiology*, 176(1), S. 1-13.

Biesalski, A.K., Grimm, P. (2004). Taschenatlas der Ernährung. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Brown, J., Bianco, J.I., McGrath, J.J., Eyles, D.W. (2003). 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ induces nerve growth factor, promotes neurite outgrowth and inhibits mitosis in embryonic rat hippocampal neurons, in: *Neuroscience Letters*, 343, S. 139-143.

Burke, H.M., Davis, M.C., Otte, C., Mohr, D.C. (2005). Depression and cortisol responses to psychological stress: a meta-analysis, in: *Psychoneuroendocrinology*, 30(9), S. 846-856.

Cass, W.A., Smith, M.P., Peters, L.E. (2006). Calcitriol protects against the dopamine- and serotonin effects of neurotoxic doses of methamphetamine, in: *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1074, S. 261-271.

Center for innovative public health research (o.J.). CESD-R. Center for innovative public health research. <http://cesd-r.com/>. Stand 27.03.2015.

Chan, R., Chan, D., Woo, J., Ohlsson, C., Mellström, D., Kwok, T., Leung, P. (2010). Association between serum 25-hydroxyvitamin D and psychological health on older Chinese men in a cohort study, in: *Journal of Affective Disorder*, 130, S. 251-259.

Combs, G.F. (2008). *The Vitamins: Fundamental Aspects in Nutrition and Health*. New York: Elsevier Academic Press.

Cui, X., McGrath, J.J., Burne, T.H., Mackay-Sim, A., Eyles, D.W. (2007). Maternal vitamin D depletion alters neurogenesis in the developing rat brain, in: *International journal of developmental neuroscience*, 25(4), S. 227-232.

Dean, A.J., Bellgrove, M.A., Hall, T., Phan, W.M.J., Eyles, D.W., Kvaskoff, D., McGrath, J.J. (2011). Effects of Vitamin D Supplementation on Cognitive and Emotional Functioning in Young Adults – A Randomised Controlled Trial, in: PLoS ONE, 6(11), e25966.

Deutsches Netzwerk für Evidenzbasierte Medizin e. V. (2007). Deutsches Netzwerk für Evidenzbasierte Medizin e. V. Evidenzklassen. <http://www.ebm-netzwerk.de/was-ist-ebm/images/evidenzklassen.jpg/view>, Stand: 16.01.15.

DGE Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. (2012). Wie viel Vitamin D brauchen wir. DGE Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. <http://www.dge.de/presse/pm/wie-viel-vitamin-d-brauchen-wir/>, Stand 16.02.15.

DGE Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. (o.J.). Vitamin D (Calciferole). DGE Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. <http://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/vitamin-d/>, Stand: 16.02.15.

DIMDI Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information (1994). ICD-10 Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme. München: Urban & Schwarzenberg.

Dunlop, B.W., Nemeroff, C.B. (2007). The role of dopamine in the pathophysiology of depression, in: Arch Gen Psychiatry, 64(3), S. 327-337.

Eyles, D., Brown, J., Mackay-Sim, A., MyGrath, J., Feron, F. (2003). Vitamin D3 and brain development, in: Neuroscience, 118(3), S. 641-653.

Eyles, D.W., Smith, S., Kinobe, R., Hewison, M., McGrath, J.J. (2005). Distribution of the Vitamin D receptor and 1 α -hydroxylase in human brain, in: Journal of Chemical Neuroanatomy, 29, S. 21-30.

Eyles, D.W., Burne, T.H.J., 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, in: Frontiers in Neuroendocrinology, 34, S. 47-64.

Faller, A., Schünke, M. (2012). Der Körper des Menschen. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Fernandes de Abreu, D.A., Eyles, D., Féron, F. (2009). Vitamin D, a neuro-immunomodulator: Implications for neurodegenerative and autoimmune disease, in: Psychoneuroendocrinology, 34S, S. 265-277.

Ferrari, A.J., Charlson, F.J., Norman, R.E., Patten, S.B., Freedman, G., Murray, C.J.L., Vos, T., Whiteford, H.A. (2014). Burden of Depressive Disorders by Country, Sex, Age, and Year: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010, in: PLOS Medicine, 10(11), S. 1-12.

Garcion, E., Wion-Barbot, N., Montero-Menei, C.N., Berger, F., Wion, D. (2002). New clues about vitamin D functions in the nervous system, in: Trends in Endocrinology & Metabolism, 13(3), S. 100-105.

Gascon-Barré, M., Huet, P.M. (1983). Apparent [3H] 1,25-dihydroxyvitamin D3 uptake canine and rodent brain, in: American Journal of Physiology, 244(3), S. 266-271.

- Gerrig, R.J. (2015). Psychologie. Hallbergmoos: Pearson Deutschland GmbH.
- Gröber, U., Holick, M.F. (2013). Vitamin D Die Heilkraft des Sonnenvitamins. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Hoogendijk, W.J.G., Lips, P., Dik, M.G., Deeg, D.J.H., Beekman, A.T.F., Penninx, B.W.J.H. (2008). Depression Is Associated With Decreased 25-Hydroxyvitamin D and Increased Parathyroid Hormone Levels in Older Adults, in: Arch Gen Psychiatry, 65(5), S. 508-512.
- Jorde, R., Sneve, M., Figenschau, Y., Svartberg, J., Waterloo, K. (2008). Effects of vitamin D supplementation on symptoms of depression in overweight and obese subjects: randomized double blind trial, in: Journal of International Medicine, 264, S. 599-609.
- Ju, S.Y., Lee, Y.J., Jeong, S.N. (2013). Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of depression: a systematic review and meta-analysis, in: The journal of nutrition, health & aging, 17(5), S. 447-455.
- Kesby, J.P., Cui, X., O'Loan, J., McGrath, J.J., Burne, T.H., Eyles, D.W. (2009). Developmental vitamin D deficiency alters dopamine turnover in neonatal rat forebrain, in: Neuroscience Letters, 461(2), S. 155-158.
- Kesby, J.P., Cui, X., O'Loan, J., McGrath, J.J., Burne, T.H., Eyles, D.W. (2010). Developmental vitamin D deficiency alters dopamine-mediated behaviors and dopamine transporter function in adult female rats, in: Psychopharmacology, 208(1), S. 159-168.
- Khoraminy, N., Tehrani-Doost, M., Jazayeri, S., Hosseini, A., Djazayeri, A. (2012). Therapeutic effects of vitamin D as adjunctive therapy to fluoxetine in patients with major depressive disorder, in: Australian & New Zealand Journal of Psychiatry, 47(3), S. 271-275.
- Koeppen, J.A. (2005). Neurotrophe Faktoren. Universitätsklinikum Eppendorf (UKE). https://www.uke.de/kliniken/neurochirurgie/index_16314.php. Stand 27.03.2015.
- Kjaergaard, M., Waterloo, K., Wang, C.E.A., Almas, B., Figenschau, Y., Hutchinson, M.S., Svartberg, J., Jorde, R. (2008). Effect of vitamin D supplement on depression scores in people with low levels of serum 25-hydroxyvitamin D: nested case-control study and randomized clinical trial, in: The British Journal of Psychiatry, 201, S. 360-368.
- Li, G., Mbuagbaw, L., Samaan, Z., Falavigna, M., Zhang, S., Adachi, J.D., Cheng, J., Papaioannou, A., Thabane, L. (2014). Efficacy of vitamin D supplementation in depression in adults: a systematic review, in: The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 99(3), S. 757-767.
- Löffler, G. (2008). Basiswissen Biochemie mit Pathobiochemie. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- MacLaughlin, J., Holick, M.F. (1985). Aging Decreases the Capacity of Human Skin to Produce Vitamin D3, in: The Journal of clinical investigation, 76(4), S. 1536-1538.

- Matkovits, T., Christakos, S. (1995). Ligand occupancy is not required for vitamin D receptor and retinoid receptor-mediated transcriptional activation, in: *Molecular endocrinology*, 9(2), S. 232-242.
- McGrath, J.J., Féron, F.P., Burne, T.H.J., Mackay-Sim, A., Eyles, D.W. (2004). Vitamin D3-implications for brain development, in: *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, 89-90, S. 557-560.
- Milaneschi, Y., Shardell, M., Corsi, A.M., Vazzana, R., Bandinelli, S., Guralnik, J.M., Ferrucci, L. (2010). Serum 25-Hydroxyvitamin D and Depressive Symptoms in older Women and Men, in: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 95(7), S. 3225-3233.
- Mozaffari-Khosravi, H., Nabizade, L., Yassini-Ardakani, S.M., Hadinedoushan, H., 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, in: *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 33(3), S. 378-385.
- Need, A.G., Morris, H.A., Horowitz, M., Nordin, C. (1993). Effects of skin thickness, age, body fat, and sunlight on serum 25-hydroxyvitamin D, in: *The American journal of clinical nutrition*, 58(6), S. 882-885.
- OECD (2013). *Health at a Glance 2013: OECD Indicators*, OECD Publishing.
<http://www.oecd.org/els/health-systems/Health-at-a-Glance-2013.pdf>. Stand: 18.03.2015.
- Pardridge, W.M., Sakiyama, R., Coty, W.A. (1985). Restricted transport of vitamin D and A derivatives through the rat blood-brain barrier, in: *Journal of Neurochemistry*, 44(4), S. 1138-1141.
- Pschyrembel, W. (2014). *Klinisches Wörterbuch*. Berlin/Boston: Walter de Gruyter GmbH.
- Robert Koch-Institut (2014). *Antworten des Robert Koch-Instituts auf häufig gestellte Fragen zu Vitamin D*. Robert Koch-Institut.
http://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Vitamin_D/Vitamin_D_FAQ-Liste.html, Stand: 17.02.2015.
- Robins, L.N., Heizer, J.E., Croughan, J., Ratcliff, K.S. (1981). National Institut of Mental Health Diagnostic Interview Schedule, in: *Arch Gen Psychiatry*, 38(4), S. 381-389.
- Ross, A.C., Taylor, C.L., Yaktine, A.L., Del Valle, H.B. (2011). *Dietary Reference Intakes*. Washington: The National Academies Press.
- Sanchez, B., Relova, J.L., Gallego, R., Ben-Batalla, I., Perez-Fernandez, R. (2009). 1,25-Dihydroxyvitamin D3 administration to 6-hydroxydopamine-lesioned rats increases glial cell line-derived neurotrophic factor and partially restores tyrosine hydroxylase expression in substantia nigra and striatum, in: *Journal of neuroscience research*, 87(3), S. 723-732.
- Shaffer, J.A., Edmondson, D., Wasson, L.T., Falzon, L., Homma, K., Ezeokoli, N., Davidson, K.W. (2014). Vitamin D Supplementation for Depressive Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials, in: *Psychosomatic Medicine*, 76, S. 190-196.

Spedding, S. (2014). Vitamin D and Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis Comparing Studies with and without Biological Flaws, in: *Nutrients*, 6, S. 1501-1518.

Tekes, K., Gyenge, M., Folyovich, A., Csaba, G. (2009). Influence of neonatal vitamin A or vitamin D treatment on the concentration of biogenic amines and their metabolites in the adult rat brain, in: *Hormone and metabolic research*, 41(4), S. 277-280.

Teuber, N. (2011). *Das Geschlecht der Depression*. Bielefeld: transcript Verlag.

Tolppanen, A., Sayers, A., Fraser, W.D., Lewis, G., Zammit, S., Lawlor, D.A. (2012). The association of serum 25-hydroxyvitamin D3 and D2 with depressive symptoms in childhood – a prospective cohort study, in: *The Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 53(7), S. 757-766.

U.S. National Library of Medicine (2014). Number of Titles Currently Indexed for *Index Medicus*® and MEDLINE® on PubMed®. U.S. National Library of Medicine.
http://www.nlm.nih.gov/bsd/num_titles.html, Stand: 20.02.15.

U.S. National Library of Medicine (2015). U.S. National Library of Medicine. FAQ: Peer-Reviewed or Refereed Journals in PubMed®.
<http://www.nlm.nih.gov/services/peerrev.html>, Stand: 20.02.15.

Wahl, D.A., Cooper, C., Ebeling, P.R., Eggerdorfer, M., Hilger, J., Hoffmann, K., Josse, R., Kanis, J.A., Mithal, A., Pierroz, D.D., Stenmark, J., Stöcklin, E., Dawson-Hughes, B. (2012). A global representation of vitamin D status in healthy populations, in: *Archives of Osteoporosis*, 7(1-2), S. 155-172.

WHO World Health Organization (2012). Depression. WHO World Health Organization.
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>. Stand 09.02.2015.

WHO Weltgesundheitsorganisation (2015). Depressionen in Europa: Fakten und Zahlen. WHO Weltgesundheitsorganisation.
<http://www.euro.who.int/de/countries/tajikistan/news/news/2012/10/depression-in-europe/depression-in-europe-facts-and-figures>. Stand 03.02.2015.

WHO World Health Organization (2008). The Global Burden of Disease:2004 update. WHO World Health Organization.
http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf. Stand 16.03.15.

Glossar

nmol/L, ng/ml	Die Angabe der Vitamin-D-Konzentration im Blut wird entweder in nanomol pro Liter oder nanogramm pro Milliliter angegeben. 1 ng/ml entspricht 2,5 nmol/L (Gröber & Holick, 2013, S.230).
Neurotrophe Faktoren	Neurotrophe Faktoren übernehmen eine wichtige Rolle bei der Differenzierung und Proliferation von Neuronen im zentralen und peripheren Nervensystem (Koeppen, 2005).
Immunhistochemische Färbung	Eine Methode der Darstellung antigener Strukturen auf oder in Zellen und Geweben mit daran bindenden Antikörper-Farbkomplexen (Pschyrembel, 2014, S. 1001).
Hypothalamus	Teil des Zwischenhirns. Hat Kontrolle über das vegetative Nervensystem und ist für das Gefühlsleben verantwortlich (Faller & Schünke, 2012, S. 546).
Substantia nigra	Die Schwarze Substanz befindet sich im Mittelhirn, in ihr wird Dopamin gebildet (Faller & Schünke, 2012, S. 549).
Hippocampus	Bestandteil des limbischen Systems in der Großhirnrinde. Zentrale Rolle bei der Gedächtnisbildung (Pschyrembel, 2014, S. 905).
CES-D-Scala	„The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale“ (Allgemeine Depressionsskala) misst Symptome einer „Major Depression“ nach DSM-IV Kriterien nach dem Prinzip der Selbstbeurteilung. Der Fragebogen beinhaltet 20 Fragen. Ein Wert von 16 und höher entspricht einer klinischen Depression (Center for Innovative Public Health Research, o.J.).
Diagnostic Interview Schedule	Ist eine strukturierte Interviewvorgabe um psychische Diagnosen unter anderem nach DSM-Kriterien durchzuführen. Mit diesem Interview ist es möglich eine Krankheit durch drei diagnostische Systeme gleichzeitig zu diagnostizieren. Diese Interviews werden immer nach selben Mustern durchgeführt (Robins et al., 1981).
Hamilton Depression Rating Scala (HDRS)	Mit dieser Skala wird der Schweregrad der Depression anhand von unterschiedlichen Kategorien beurteilt, nach dem Prinzip der Fremdbeurteilung. Es bestehen verschiedene Skalen mit einer unterschiedlichen Anzahl an Kategorien. Die Beurteilung erfolgt durch ein Interview. Je höher die erreichte Punktezahl ist, desto größer ist der Schweregrad der Depression.

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere, dass ich vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe selbständig verfasst und nur die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommene Stellen sind unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht.

Hamburg den 09.04.2015

Sarah Lankenau