

Diplomarbeit

**Über den Einfluss von Vitamin D auf den
Krankheitsverlauf der bipolaren Störung**

eingereicht von:

Jonathan Wendler

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapeutische
Medizin**

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ.et scient.med. Eva

Reininghaus, MBA

Dr.in med.univ. Adelina Tmava-Berisha

Graz, den 25. Januar 2026

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, den 25. Januar 2026..... Jonathan Wendler, e.h.

Danksagung

In Dankbarkeit gegenüber meiner Familie, insbesondere meinen Eltern
Torsten und Martina.

Abstract in Deutsch

Hintergrund:

Seit dem Aufkommen der Neuroinflammationshypothese bei affektiven Erkrankungen gerät Vitamin D zunehmend in den Fokus der neuropsychiatrischen Forschung. Aufgrund seiner immunmodulierenden Funktion versucht man einen Zusammenhang zwischen einem Vitamin D Mangelzustand und verschiedenen psychiatrischen Krankheitsbildern herzustellen, so auch mit der bipolaren Störung. In der Literatur gibt es Hinweise, dass suboptimale Vitamin D Spiegel bei bipolarer Erkrankung häufig sind, ebenso konnte man einen möglichen Zusammenhang mit der Krankheitsaktivität vermuten.

Aus diesem Grund untersucht die vorliegende Studie Daten von Patient*innen mit bipolarer Störung über einen längeren Zeitraum und analysiert den Zusammenhang zwischen Vitamin D und Krankheitsverlauf der bipolar affektiven Störung.

Methode:

Hierfür wurden Daten von insgesamt 32 Patient*innen ausgewertet. Die eingeschlossenen Personen wiesen zu den Messzeitpunkten V1 und V4 vollständige Daten auf. Zwischen den Messzeitpunkten lagen im Schnitt 1,5 Jahre. Die Daten wurden im Rahmen der BIPLONG Studie erhoben – einer groß angelegten Studie der Klinischen Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapeutischer Medizin, der Medizinischen Universität in Graz. Aus diesen Daten wurden verschiedene klinische Parameter der bipolaren Störung im longitudinalen Verlauf erhoben und ausgewertet.

Die Personen wurden dabei in zwei Gruppen aufgeteilt, jene mit einem Vitamin D Mangel und jene ohne Vitamin D Mangel. Als Cut-off Wert wurde ein Serum-Vitamin D Spiegel von 50 nmol/l gewählt. Zudem wurden die Gruppen jeweils nach Geschlecht aufgeteilt, um in einer separaten Analyse etwaige geschlechtsspezifische Unterschiede im Vitamin D Haushalt entdecken zu können. Mit Hilfe eines linearen Regressionsmodells und verschiedener für die Beurteilung des Krankheitsverlaufs relevanter Parameter, wie der Anzahl der Krankheitsepisoden, dem Beck's Depression Inventar (BDI), der Young Mania Rating Scale (YMRS), der Global Assessment of Functioning Scale (GAF) und der

Hamilton Depression Scale (HAMD) sollte untersucht werden, ob Vitamin D als Prädiktor für den Krankheitsverlauf von Patient*innen mit bipolarer Störung dienen kann.

Ergebnisse:

Die Untersuchung konnte keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Vitamin-D-Spiegel zu Beginn (V1) und verschiedenen Indikatoren des Krankheitsverlaufs (YMRS, HAMD, GAF) zum späteren Zeitpunkt (V4) zeigen. In Bezug auf die Geschlechterunterschiede wiesen Frauen höhere Vitamin-D-Spiegel als Männer auf, jedoch erreichte dieser Unterschied nur in der follow-up Messung Signifikanz.

Konklusion:

In Anbetracht der geringen Stichprobengröße müssen die Ergebnisse in Bezug auf beide Haupthypothesen äußerst kritisch betrachtet werden.

Zwar deuten die Ergebnisse darauf hin, dass Vitamin D als alleiniger Marker nur eine untergeordnete Rolle für die Vorhersage klinischer Verlaufparameter spielt, jedoch sollte nicht außer Acht gelassen werden, dass die Stichprobe ein weitestgehend euthymes Patient*innenkollektiv umfasste. Zukünftige Studien sollten also neben größeren Stichprobengrößen auch akut erkrankte Personen mit einbeziehen, um differenzierte Aussagen über einen möglichen prädiktiven Charakter von Vitamin D treffen zu können.

Abstract in Englisch

Background:

Since the emergence of the neuroinflammation hypothesis in affective disorders, vitamin D has increasingly become a focus of neuropsychiatric research. Due to its immunomodulatory properties, an association between vitamin D deficiency and various psychiatric disorders has been proposed, including bipolar disorder.

Previous studies suggest that suboptimal vitamin D levels are common in individuals with bipolar disorder, and a potential association with disease activity has been hypothesized.

Therefore, the present study investigates longitudinal data from patients with

bipolar disorder to analyze the relationship between vitamin D status and the course of bipolar affective disorder.

Methods:

Data from a total of 32 patients were analyzed. All included participants had complete datasets at measurement time points V1 and V4, with an average interval of 1.5 years between assessments. The data were collected within the framework of the BIPLONG study, a large-scale longitudinal study conducted at the Clinical Division of Psychiatry and Psychotherapeutic Medicine at the Medical University of Graz.

Various clinical parameters relevant to the longitudinal course of bipolar disorder were assessed and analyzed. Participants were divided into two groups based on vitamin D status: those with vitamin D deficiency and those without deficiency, using a serum vitamin D cut-off value of 50 nmol/L. In addition, groups were stratified by sex to explore potential sex-specific differences in vitamin D status. Linear regression models were applied to examine whether vitamin D could serve as a predictor of disease course, using parameters such as the number of disease episodes, Beck Depression Inventory (BDI), Young Mania Rating Scale (YMRS), Global Assessment of Functioning (GAF), and Hamilton Depression Rating Scale (HAMD).

Results:

No significant associations were found between baseline vitamin D levels (V1) and indicators of disease course (YMRS, HAMD, GAF) at follow-up (V4). Regarding sex differences, women exhibited higher vitamin D levels than men; however, this difference reached statistical significance only at the follow-up assessment.

Conclusion:

Given the small sample size, the results related to both primary hypotheses must be interpreted with caution. While the findings suggest that vitamin D alone plays only a minor role as a predictor of clinical course parameters, it should be noted that the study population largely consisted of euthymic patients. Future studies should therefore include larger sample sizes as well as acutely manic/depressive

individuals to allow more differentiated conclusions regarding a potential predictive role of vitamin D.

Inhaltsverzeichnis

Abstract in Deutsch	4
Abstract in Englisch.....	5
Abkürzungen und deren Erklärungen.....	8
Abbildungsverzeichnis	9
Tabellenverzeichnis	10
Einleitung	10
Vitamin D	10
Absorption and Biosynthese	11
Umwandlung in Leber und Niere zur biologisch aktiven Form	11
Inaktivierung und Ausscheidung von Vitamin D	14
Einflussfaktoren auf die Vitamin D Produktion.....	14
Weitere Einflussfaktoren auf den Vitamin D Haushalt.....	15
Vitamin D reguliert die Funktion zahlreicher Gene.....	16
Die Bedeutung von Vitamin D in der Medizin.....	17
Bipolar affektive Störung	22
Klassifikation und Diagnose.....	22
Schwierigkeiten in der Diagnostik	27
Komorbiditäten.....	27
Ursachen & Pathogenese	29
Therapie	34
Ziel der Arbeit und Hypothesen.....	37
Methodik.....	38
Studiendesign und Teilnehmerauswahl.....	38
Psychometrisches Assessment.....	38
Vitamin D Bestimmung	41
Statistische Analyse	42

Resultate	42
Stichprobenbeschreibung	42
Vitamin D-Status und Baseline-Charakteristika.....	43
Vitamin D-Status zum Follow-up (V4)	44
Geschlechtsspezifische Unterschiede im Vitamin D-Status	45
Longitudinale Veränderungen der psychometrischen Parameter.....	47
Korrelationsanalysen	48
Regressionsanalysen zur Vorhersage des Krankheitsverlaufs.....	49
Diskussion	51
Limitationen	52
Ausblick.....	53
Literaturverzeichnis	54

Abkürzungen und deren Erklärungen

Abkürzung	Erklärung
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit- /Hyperaktivitätsstörung
α	Alpha (Signifikanzniveau)
BDI	Beck-Depressions-Inventar
BMI	Body-Mass-Index
BIPLONG	Bipolar Longitudinal Study
COX-2	Cyclooxygenase-2
CRP	C-reaktives Protein
CYP450	Cytochrom-P450-Enzymsystem
DSM-IV / DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4./5. Auflage)
ECaC	Epithelialer Calciumkanal
EK	Ethikkommission
FGF-23	Fibroblast Growth Factor 23
GAF	Global Assessment of Functioning
GDNF	Glial-derived Neurotrophic Factor

HAMD	Hamilton Depression Rating Scale
ICD-10 / ICD-11	Internationale Klassifikation der Krankheiten (10./11. Revision)
IDO	Indolamin-2,3-Dioxygenase
IL-6	Interleukin-6
IU	Internationale Einheiten
M ± SD	Mittelwert ± Standardabweichung
MS	Multiple Sklerose
NGF	Nerve Growth Factor
NF-κB	Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PGE2	Prostaglandin E2
PTH	Parathormon
R ²	Bestimmtheitsmaß
RANKL	Receptor Activator of Nuclear Factor κB Ligand
RNS	Reaktive Stickstoffspezies
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
TNF-α	Tumornekrosefaktor Alpha
UV-B	Ultraviolette Strahlung im B-Spektrum
V1 / V4	Messzeitpunkt 1 / Messzeitpunkt 4
VDBP	Vitamin-D-bindendes Protein
VDR	Vitamin-D-Rezeptor
YMRS	Young Mania Rating Scale
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Bioaktivierung, Regelung und Wirkungen von 1,25(OH)D.....	13
Abbildung 2: Physiologische Regulatoren des Vitamin D Systems in der Calcium Homöostase.....	18
Abbildung 3: beispielhafter Verlauf der bipolaren Störung über die Zeit.....	24
Abbildung 4: Übersterblichkeit bei Personen mit bipolarer Störung.....	29

Abbildung 5: Neuroprogression der bipolaren Störung.....	32
--	----

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diagnostische Kriterien einer Hypomanie nach ICD 10	26
Tabelle 2: Deskriptive Stichprobenbeschreibung zu beiden Messzeitpunkten	43
Tabelle 3: Charakteristika nach Vitamin D-Status zum Messzeitpunkt V1	44
Tabelle 4: Charakteristika nach Vitamin D-Status zum Messzeitpunkt V4	45
Tabelle 5: Geschlechtsvergleich der Vitamin D-Parameter	46
Tabelle 6: Veränderungen stratifiziert nach Vitamin D-Status (V1)	47
Tabelle 7: Korrelationen zwischen Vitamin D und psychometrischen Parametern	48
Tabelle 8: Regressionsmodelle zur Vorhersage psychometrischer Scores.....	49

Einleitung

Vitamin D

Vitamin D umfasst eine Gruppe von Prohormonen, mit den beiden Hauptvertretern Ergocalciferol (Vitamin D₂) und Cholecalciferol (Vitamin D₃). Die Bezeichnung als Vitamin ist auf historische Gründe zurückzuführen, chemisch ähnelt Vitamin D jedoch eher den Steroidhormonen. (2)

Vitamin D₂ und D₃ unterscheiden sich in ihrer Seitenketten Struktur. Bisherige Annahmen, dieser Unterschied würde sich nicht auf den Stoffwechsel auswirken, wurden mittlerweile widerlegt. (3)

So konnten Armas et al. nachweisen, dass Vitamin D₃ in Menschen wesentlich besser dazu in der Lage ist, den Serum Spiegel des gerne genommenen Vitamin D Markers 25(OH)D anzuheben, als Vitamin D₂. (4)

Das nachfolgende Kapitel befasst sich mit der Vitamin D Biosynthese, seiner Verstoffwechslung im Körper und gibt einen kurzen Abriss über die zahlreichen Funktionen von Vitamin D im menschlichen Organismus.

Darauf aufbauend wird genauer auf die möglichen Funktionen von Vitamin D im Gehirn eingegangen, um auf seine mögliche Rolle bei der Pathogenese bipolar affektiver Störungen hinzuweisen.

Absorption and Biosynthese

Vitamin D kann über die Nahrung, Nahrungsergänzungsmittel oder mit Hilfe von Sonneneinstrahlung gewonnen werden und ist biologisch inaktiv. Es muss mehrere enzymatische Prozesse durchlaufen, die in Leber und Niere stattfinden, um aktiviert zu werden.

In der Nahrung kommt Vitamin D nur in wenigen Produkten in hoher Konzentration vor, beispielsweise in Lebertranöl oder fettreichem Fisch. (5)

Im Dünndarm wird es mit der Hilfe von Gallenflüssigkeit zusammen mit anderen Fetten absorbiert. (6) Nach der Aufnahme in die Enterzoyten wird Vitamin D in Chylomikronen verpackt, um dann über das lymphatische System und die Blutbahn zur Leber transportiert zu werden, wo es weiter verstoffwechselt wird.

Der Hauptteil der Vitamin D Synthese findet jedoch in der Haut statt. (5)

7-Dehydrocholesterol, welches in der Epidermis vorliegt, wird mit Hilfe von UV-B Strahlung zu Prävitamin D₃. (7) Das gebildete Prävitamin D₃ ist thermodynamisch instabil und wird in der Epidermis zu Vitamin D₃ umgeformt. (8)

Die höchsten Konzentrationen von 7-Dehydrocholesterol kommen dabei im Stratum spinosum und im Stratum basale vor. (2)

Bei anhaltender Bestrahlung werden sowohl Prävitamin D₃ als auch Vitamin D₃ in die inaktiven Formen Lumisterol und Tachysterol umgewandelt. (9)

Dies ist ein Mechanismus des Organismus, um sich vor einer Vitamin D Intoxikation zu schützen. Längerfristig wird dies durch die vermehrte Bildung von Melanin erreicht. (5)

Umwandlung in Leber und Niere zur biologisch aktiven Form

Das in der Haut produzierte Vitamin D₃ wird im Blutkreislauf mit Hilfe des Vitamin D Binding Protein (VDBP) transportiert und dann ebenso wie Vitamin D₂ hauptsächlich in die Leber aufgenommen. (8)

Dort wird Vitamin D durch die 25-Hydroxylase, einem Enzym der Cytochrom P450 Familie zu 25-Hydroxyvitamin D (25(OH)D oder Calcidiol) hydroxyliert, um anschließend erneut ins Blut abgegeben zu werden. (10)

Da dieser Syntheseschritt keiner strikten Regulation unterliegt, steigt der 25(OH)D Plasmaspiegel proportional zur Vitamin D Aufnahme. Die mittlere Halbwertszeit

von 25(OH)D im Plasma beträgt in etwa drei Wochen. (8) Es dient dem Organismus als Speicherform, um Spitzen und Schwankungen der Vitamin D Versorgung, z.B. durch variierende Sonnenexposition, abfedern zu können. Das gebildete Calcidiol wird anschließend über die Blutbahn zur Niere transportiert.

In den Mitochondrien der proximalen Tubuluszellen findet eine zweite Hydroxylierungsreaktion statt. Mit Hilfe 1 α -Hydroxylase, einem weiteren Enzym aus der CYP450-Familie, wird 25(OH)D zu 1,25(OH)₂D oder alternativ, mittels der 24-Hydroxylase zu 24,25(OH)₂D. (2) (11)

1,25(OH)₂D gilt als physiologisch aktive Form von Vitamin D, die Produktion ist im Gegensatz zur ersten Hydroxylierungsreaktion fein reguliert. (2)

Die Bildung wird u.a. beeinflusst durch die Calcium- und Phosphat Level im Blut, Parathormon, den Fibroblast Growth Factor 23 (FGF-23) und 1,25(OH)₂D selbst. (8)

Dies erklärt auch, warum sich die Bestimmung des 1,25 Vitamin D nicht als Marker für den Vitamin D Haushalt verwenden lässt. Im Vitamin D Mangelzustand wäre die PTH Sekretion gesteigert und infolgedessen auch die 1,25(OH)₂D Produktion. Abgesehen davon beträgt die Halbwertszeit von 1,25(OH)₂D in etwa nur vier Stunden. (12)

Abbildung 1 veranschaulicht diese Regelkreise und illustriert zudem noch einmal die komplette Bioaktivierung von Vitamin D.

Aus den genannten Gründen wird die Bestimmung von 25(OH)D im Serum bevorzugt, um Aussagen über den Vitamin D Haushalt zu treffen. (13)

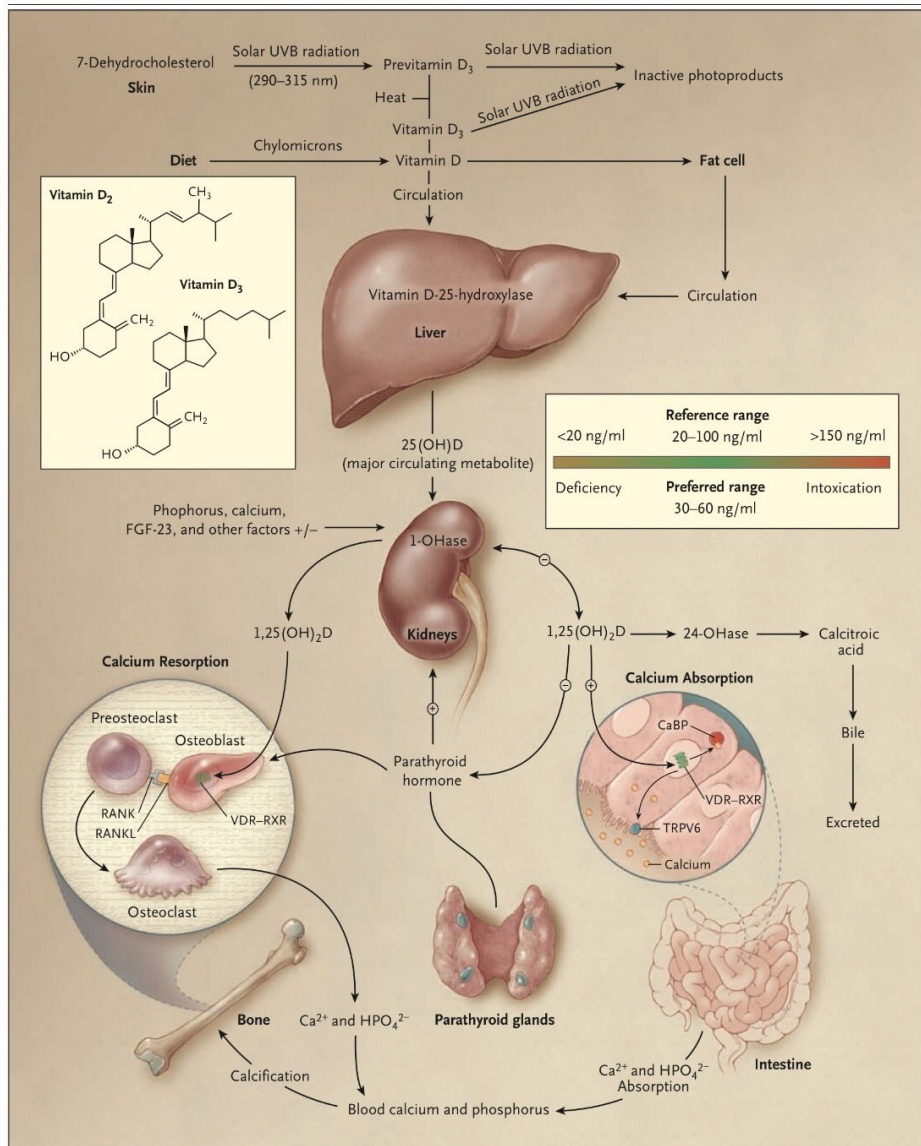


Abbildung 1: Bioaktivierung, Regelung und Wirkungen von 1,25(OH)₂D (entnommen aus Holick 2007)

Die Niere ist jedoch nicht das einzige Organ, in dem Vitamin D bioverfügbar gemacht werden kann. Mittlerweile wurden über 10 verschiedene Gewebe gefunden, die die 1 α -Hydroxylase exprimieren. (3)

Dazu zählen beispielsweise die Prostata, die Brust und bestimmte Zelllinien des Immunsystems. Extrarenal produziertes 1,25(OH)₂D erfüllt in diesen Geweben und Zellen vor allem autokrine und parakrine Funktionen, indem beispielsweise die Zelldifferenzierung beeinflusst wird. (10)

In diesen extrarenalen Geweben wird die Aktivierung des 25(OH)D zu 1,25(OH)₂D durch andere Faktoren geregelt, wie beispielsweise Wachstumsfaktoren und Zytokine.

Inaktivierung und Ausscheidung von Vitamin D

Da Vitamin D einen großen Einfluss auf die Calcium- und Phosphat Homöostase hat, braucht es auch einen effektiven Mechanismus, um inaktiviert zu werden.

Dies wird durch die 24-Hydroxylase geregelt, die ebenfalls in den proximalen Tubuluszellen sowie in allen Zielgeweben von Vitamin D vorkommt. (8)

Die 24-Hydroxylase exprimiert Vitamin D Rezeptoren (in weiterer Folge VDR genannt) und wirkt in vielerlei Hinsicht reziprok zur 1α -Hydroxylase. Ihre Aktivität und Expression erhöht sich mit dem $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ Spiegel, der Kalziumkonzentration im Blut und verringert sich mit der PTH-Konzentration. (8)

Durch die 24-Hydroxylase wird $25(\text{OH})_2\text{D}$ zunächst zu $24,25(\text{OH})_2\text{D}$, um dann später zur Calcitriinsäure verstoffwechselt zu werden, welche hauptsächlich über die Galle ausgeschieden wird. Neben diesem Ausscheidungsmechanismus existieren noch weitere, beispielsweise über die Niere, die jedoch nicht von großer physiologischer Bedeutung zu sein scheinen. (14)

Einflussfaktoren auf die Vitamin D Produktion

Die kutane Vitamin D Produktion, die den Großteil der Vitamin D Versorgung ausmacht, (15) wird im Wesentlichen von vier Faktoren beeinflusst. (2)

Zu nennen wäre hier zum einen die Strahlungsintensität. Damit 7-

Dehydrocholesterol zu Prävitamin D₃ umgewandelt werden kann, bedarf es laut Matsuoka et al. einer Mindstdosis von 18 mJ/cm^2 . (16)

Die Strahlungsintensität ist u.a. abhängig von der Jahreszeit, dem Breitengrad, der Höhe über dem Meeresspiegel und der Dicke der Ozonschicht.

Neben der Strahlungsintensität spielt auch die Wellenlänge der Strahlung eine entscheidende Rolle.

Hier variieren die Angaben: Laut Holick et al. (1995) wird dazu Licht der Wellenlänge 290-315 nm benötigt. (7) Norman hingegen schreibt, dass 7-Dehydrocholesterol am effektivsten Licht der Wellenlänge von 270-290 nm absorbiert und entsprechendes benötigt, um zu Prävitamin D₃ umgewandelt zu werden. (2)

Drittens kann nur so viel Vitamin D₃ gebildet werden, wie vom Ausgangssubstrat vorliegt. Die Konzentration von 7-Dehydrolesterol in der Epidermis ist ein weiterer wichtiger Faktor in der Vitamin D Eigenproduktion. Da die Haut mit dem Alter

dünnere wird, lässt auch die Vitamin D Produktion bei Älteren nach. Als grobe Orientierung: eine 70-jährige Person, welche der gleichen Menge Sonnenlicht ausgesetzt ist wie eine 20-jährige Person kann nur noch ca. 25% der Menge an Vitamin D wie die 20-jährige Person bilden. (9)

Als vierter und letzter Punkt darf die Hautpigmentierung nicht unerwähnt bleiben. Von Melanozyten in der Haut gebildet, wandert das Pigment Melanin Richtung Hautoberfläche und fungiert dort als natürlicher Filter, der UV-B Photonen absorbiert. (15)

Es besteht also ein inverser Zusammenhang zwischen der Vitamin D Produktion und dem Grad der Pigmentierung eines Menschen. So beschreiben Clemens et al., dass bei Menschen mit dunkler Hautfarbe (Hauttyp V und VI) eine 6-fach höhere Exposition mit UV-Licht notwendig ist als bei Menschen mit Hauttyp I und II, um die gleiche Konzentration an Vitamin D zu erreichen. (17)

Bei Menschen mit dunklerer Hautfarbe ist also häufiger ein Vitamin D Mangel nachzuweisen als bei Hellhäutigen, insbesondere, wenn Sie in höheren Breitengraden leben. In einer viel beachteten Studie konnten Harris und Dawson nachweisen, dass die 25-Hydroxyvitamin D3 Werte von schwarzen Frauen in Boston signifikant geringer waren als die weißer Frauen, sowohl in den Winter- als auch in den Sommermonaten. (18)

Weitere Einflussfaktoren auf den Vitamin D Haushalt

Obwohl die Kasuistik nicht abschließend geklärt ist, wird ein inverser Zusammenhang zwischen dem BMI und den 25-Hydroxyvitamin Plasmawerten beobachtet.

Ein häufig verwendeter Erklärungsansatz dafür ist der sogenannte „volumetrische Verdünnungseffekt“. (15)

Aufgrund des größeren Körpervolumens adipöser Menschen reichert sich Vitamin D vermehrt in anderen Kompartimenten wie dem Fettgewebe, der Muskulatur und der Leber an, wodurch die 25(OH)D Werte sinken. (19)

Ein weiterer möglicher Erklärungsansatz für geringere Vitamin D Werte bei Adipösen ist eine eingeschränkte Funktion der 25-Hydroxylase in der Leber. So konnten Targher et al. Funktionseinbußen der 25-Hydroxylase bei Individuen mit

nicht-alkoholischer Fettleber nachweisen, ein Krankheitsbild, das sehr häufig bei Adipositas zu beobachten ist. (20)

Auch das Geschlecht scheint einen Einfluss auf den Vitamin D-Status zu haben. So weisen insbesondere Frauen nach der Menopause häufiger einen Vitamin D Mangel auf als die Restbevölkerung. (21)

Weitere wichtige Determinanten des Vitamin D Haushalts sind religiöse und kulturelle Faktoren, die den Grad der Körperbedeckung mitbeeinflussen, die Verwendung von Sonnenschutzmitteln (22) und in geringem Maße auch die Ernährung. (23)

Vitamin D reguliert die Funktion zahlreicher Gene

Um seine Wirkung entfalten zu können, gelangt Calcitriol, gebunden an VDBP, über die Blutbahn zu den Zellen seiner Zielorgane. Dort fungiert es als Ligand für den sowohl im Zytoplasma als auch im Zellkern vorkommenden Vitamin D Rezeptor (VDR).

Der Vitamin D-VDR Komplex bindet wiederum an den Retinoid X Rezeptor und bildet somit ein Heterodimer, welches mit sogenannten Vitamin D - responsiven Elementen interagiert, die als Genpromotoren fungieren. Dies führt letztlich zur Unterdrückung oder Induktion der Transkription bestimmter Genabschnitte. (14) Zu den bekanntesten zählen hierbei etwa der epitheliale Calcium Kanal (ECaC), PTH oder RANKL. (9)

Mittlerweile wurde der Vitamin D Rezeptor in den meisten menschlichen Geweben nachgewiesen, was auf den möglichen Einfluss von Vitamin D in zahlreichen Geweben hindeutet. (9) Insgesamt kontrolliert Vitamin D so, direkt oder indirekt, die Funktion von mehr als 200 Genen. (12)

Vitamin D entfaltet dabei nicht nur systemische Wirkungen, sondern erfüllt auch zahlreiche autokrine und parakrine Funktionen, indem es z.B. Einfluss auf die Zelldifferenzierung und -proliferation nimmt. (12) Das Vorkommen der 1α -Hydroxylase, die in mittlerweile mehr als 10 verschiedenen extrarenalen Geweben nachgewiesen werden konnte, unterstreicht dies. (3)

Neuere Forschung deutet zudem daraufhin, dass die biologische Wirkung von Vitamin D auf mehr als seiner Interaktion mit dem VDR zurückzuführen ist. Man vermutet, dass es einerseits auch nicht $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ abhängige Wirkungen des

VDR und andererseits nicht VDR abhängige Wirkungen von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ gibt. Das Vitamin D System könnte also mehr als einen Rezeptor und einen Liganden umfassen.

Die Bedeutung von Vitamin D in der Medizin

Vitamin D Mangel und Knochengesundheit

Doch wie wirkt sich nun ein Vitamin D Mangel konkret auf den Organismus aus und wie ist ein Vitamin D Mangel überhaupt definiert?

Dazu lohnt sich ein kurzer Blick in die Geschichte. Vitamin D wurde Anfang des 20. Jahrhunderts entdeckt. Aufmerksam darauf wurde man, als man herausfand, dass man an Rachitis erkrankte Kinder durch Sonnenlicht oder die Gabe von Lebertranöl heilen konnte. Die chemische Struktur von Vitamin D wurde dann später von Windhaus nachgewiesen. (24) Rachitis ist einer Erkrankung bei der, der bei Kindern wachsende Knochen nicht hinreichend mineralisiert wird, was meist auf eine mangelnde Konzentration an Calcium und/oder Phosphat im Blut zurückzuführen ist. (25) Dies wiederum ist meist auf einen Vitamin D Mangel zurückzuführen.

Vitamin D hat eine bedeutsame Funktion für die Aufrechterhaltung der Calcium- und Phosphatkonzentration im Blut und spielt damit eine entscheidende Rolle für die Knochengesundheit. Dies wird im Prinzip durch drei Hauptmechanismen erreicht.

Zum einen bewirkt Vitamin D den aktiven Transport von Calcium und Phosphat in den Enterozyten des Dünndarms. (14) Vitamin D mediiert dies, indem es die Transkription eines Calcium-bindenden Proteins beeinflusst. (5)

Ohne Vitamin D werden lediglich 10 - 15 % des Kalziums und 60 – 70 % des Phosphats aus der Nahrung resorbiert, während bei einer $25(\text{OH})\text{D}$ -Konzentration von 75 nmol/l die maximale Kalziumresorption stattfindet. (12)

Falls das Calcium aus der Nahrung nicht ausreicht, muss der Plasmaspiegel anderweitig erhöht werden. Im Zusammenspiel mit PTH kann Vitamin D entweder eine vermehrte Reabsorption von Calcium im distalen Tubulus der Niere bewirken oder eine erhöhte Knochenresorption durch Osteoklasten bewirken, ebenfalls unter Mitwirkung von PTH. (14) Abbildung 2 illustriert diesen Mechanismus.

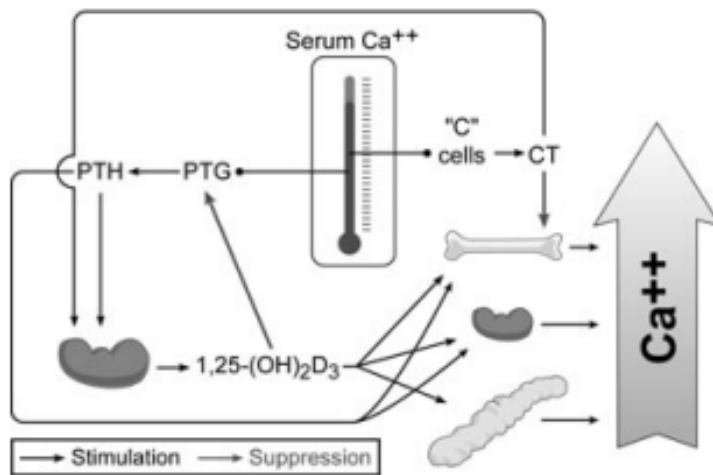


Abbildung 1: Physiologische Regulatoren des Vitamin D Systems in der Calcium Homöostase (entnommen aus DeLuca 2008)

Dies erklärt auch, wie ein niedriger Vitamin D Spiegel zu dem klinischen Bild einer Rachitis oder einer Osteomalazie, dem Äquivalent im Erwachsenenalter, führen kann.

An diesen beiden Krankheitsbildern orientieren sich zahlreiche internationale Guidelines, wenn es um die Definition eines Vitamin D Mangels geht.

So besteht internationaler Konsens, dass Rachitis und Osteomalazie mit einem Plasmaspiegel von 25(OH)D über 30 nmol/l bzw. der täglichen Einnahme von 400 IU Vitamin D verhindert werden können. (26)

Man spricht dann – ab einem Plasmaspiegel von unter 30 nmol/l von einer schweren Vitamin D Insuffizienz. Die meisten Experten sind sich einig, dass man ab einem Plasmaspiegel von unter 50 nmol/l bzw. 20 ng/ml generell von einem Vitamin D Mangel sprechen kann. (12)

Es liegt somit auf der Hand, dass Vitamin D gleichzeitig auch das Risiko von Knochenbrüchen senken kann. Mehrere Studien belegen einen positiven Zusammenhang zwischen der Knochendichte und den 25(OH)D Plasmaleveln. (27-28)

Die angeführten Definitionen eines Vitamin D Mangels und damit verbundenen unterschiedlichen Dosierempfehlungen beziehen sich lediglich auf die Knochengesundheit. Für die Prävention und Behandlung von anderen Erkrankungen ist sich die Literatur uneinig und es existieren keine klaren Empfehlungen. Dies liegt zum einen an uneinheitlichen Studien und häufig auch an der Frage der Kausalität.

Auf die diskutierten Funktionen von Vitamin D in anderen Geweben soll im nachfolgenden Abschnitt eingegangen werden, konkreter dann auch auf den möglichen Einfluss von Vitamin D im Gehirn, speziell bei bipolaren Erkrankungen.

Der Einfluss von Vitamin D auf das Immunsystem

Vitamin D und das angeborene Immunsystem

Alle Zellen des Immunsystems exprimieren den VDR und nahezu alle Zytokine des Immunsystems werden von Vitamin D reguliert. (26)

Die Zellen des Immunsystems können dabei 1,25(OH)D lokal produzieren, und noch wichtiger, die 1 α -Hydroxylase wird in diesen Zellen nicht durch die Calcium-Homöostase, sondern durch immunregulierende Faktoren bestimmt. (29) (30)

Dazu zählen beispielsweise Signale von sogenannten "Toll-like Rezeptoren".

Einmal aktiviert führt der VDR zu einer Reihe von molekularen und zellulären Mechanismen, die sich förderlich auf die angeborene Immunantwort auswirken und somit positiv auf die Prävention und Bekämpfung von Infekten.

So kann Vitamin D die Produktion von antimikrobiellen Peptiden, wie z.B.

Cathelicidin und Defensin induzieren. (31) Cathelicidin kann z.B.

nachgewiesenermaßen bei der Bekämpfung von *Mycobacterium tuberculosis* helfen, dem Erreger der Tuberkulose. (32)

Liu et al. 2006 wiesen nach, dass wenn die Serum Level von 25(OH)D unter 50 nmol/l fielen, die Monozyten oder Makrophagen nicht mehr in der Lage waren diese Immunantwort zu induzieren, wenn sie mit Tuberkulose Erregern konfrontiert wurden. Daraus folgerten die Autoren, warum schwarze Afro-Amerikaner, häufig von einem Vitamin D Mangel betroffen, mitunter öfter an einer Tuberkulose Infektion leiden als Weiße. (29)

Diese Beobachtungen decken sich mit zahlreichen weiteren klinischen Daten. So existiert mittlerweile eine Vielzahl von randomisierten, kontrollierten Studien, die einen Einfluss von Vitamin D in der Prävention von oberen Atemwegsinfekten in Vitamin D defizienten Populationen herausarbeiteten. (24)

Beispielsweise konnte eine viel beachtete Studie aus dem Jahr 2010 nachweisen, dass die Supplementation von Vitamin D bei japanischen Kindern zu einem reduzierten Risiko für eine Infektion mit saisonaler Influenza führte, wobei der Effekt am deutlichsten bei den Kindern zu beobachten war, die in der Vergangenheit nicht supplementiert waren. (33)

Vitamin D und Autoimmunität

Nahezu gegensätzlich stellt sich der Einfluss von Vitamin D auf das adaptive Immunsystem dar. Hier nimmt Vitamin D eine hemmende Rolle ein. (26)

Dies geschieht über eine Reihe von Mechanismen. So wird z.B. die *NF-κB*-Aktivität von Vitamin D in Lymphozyten gehemmt. *NF-κB* stellt einen wichtigen Faktor für die Transkription von proinflammatorischen Zytokinen dar. (29)

Darüber hinaus wird die Fähigkeit dendritischer Zellen Antigene zu präsentieren, sowie deren Überleben durch Vitamin D verringert. (34) Man kann also, vereinfacht ausgedrückt, sagen, dass der Vitamin D Status einen Einfluss auf die Toleranz gegenüber Antigenen und somit auf die Autoimmunität hat.

Ableiten kann man daraus, dass ein Vitamin D Mangel also zu einer erhöhten Autoimmunität und damit einen entscheidenden Faktor bei der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen darstellt.

Dies deckt sich mit zahlreichen Forschungsergebnissen – am eindrucklichsten konnte dieser Zusammenhang bisher bei Multipler Sklerose beobachtet werden. (35)

Der Vitamin D Spiegel von MS Patient*innen ist im Schnitt wesentlich geringer als der von gesunden Kontrollproband*innen, darüber hinaus sind geringe Vitamin D Spiegel ein Risikofaktor für das spätere Auftreten von MS. (35)

Diese Beobachtungen decken sich mit genetischen Studien. Personen mit einer genetisch bedingten geringeren 25(OH)D Serumkonzentration weisen ein höheres Risiko dafür auf MS zu entwickeln. (36)

Vitamin D und Bipolare Erkrankung

Sowohl der VDR, als auch die 1α-Hydroxylase, wurden auch in vielen Arealen im Gehirn nachgewiesen, unter anderem in der Amygdala, dem Hippocampus, dem Thalamus, dem Cortex und der Substantia Nigra. (37)

Aus diesem Grund gibt es mittlerweile extensive Forschung zu den möglichen Funktionen von Vitamin D im Gehirn. Dem Hormon wird beispielsweise eine Rolle bei der Axogenese von Neuronen und damit der Neuroplastizität zugeschrieben. (38) Darüber hinaus soll es neuroprotektiv wirken (39) (40) und die Ausschüttung von neurotrophen Stoffen fördern, beispielsweise die des "*nerve growth factor*" (*NGF*) oder des "*glial-derived nerve growth factor*" (*GDNF*). (41)

Auch bei der Entwicklung des Gehirns in jungen Jahren wird Vitamin D mittlerweile eine wichtige Rolle nachgesagt. (42)

Basierend auf diesen Erkenntnissen, hat sich das Interesse der Wissenschaft in den letzten Jahren vermehrt einer möglichen Rolle von Vitamin D bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von neuropsychiatrischen Erkrankungen gewidmet, so auch den affektiven Störungen. (43)

Es gibt inzwischen gute Belege dafür, dass Depressionen mit einer Entzündung im Gehirn einhergehen – davon geht die sogenannte Neuroinflammationshypothese aus. (43)

Wie im Kapitel über die Pathogenese der bipolaren Erkrankung noch ausführlich erläutert werden soll, kommt es durch die Neuroinflammation zu einer Störung einer Reihe von Prozessen im Gehirn – auch die Produktion und Ausschüttung neuroprotektiver Substanzen wie *GDNF* ist davon betroffen. (44)

Auch bei der bipolaren Störung nimmt man inzwischen eine Immundysregulation an – Rosenblatt und McIntyre konnten bei der Erkrankung beispielsweise erhöhte proinflammatorische Zytokin Werte nachweisen. (45) Eine große Metaanalyse von Modabbernia et al., mit über 30 inkludierten Studien bestätigt diese Resultate. (46) Somit liegt es auf der Hand, aufgrund der immunmodulierenden Funktion von Vitamin D, sowie dem Vorhandensein seines Rezeptors im ZNS einen kausalen Zusammenhang zwischen der bipolaren Störung und dem Vitamin D Status zu vermuten.

Mehrere Forschende haben inzwischen versucht diesen Zusammenhang nachzuweisen. (47-49) Eine große Metaanalyse von Cereda et al., die sich dieser Thematik annahm, ergab uneinheitliche Ergebnisse. In vielen der inkludierten Studien wiesen Personen mit bipolarer Störung defiziente Vitamin D Spiegel auf. Dies betraf vor allem Studien, welche stationäre Patient*innen untersuchte. Allerdings wies die Metaanalyse auch auf Studien hin, in denen die untersuchte Studienpopulation normale Vitamin D Spiegel aufwies.

Von den Autoren postuliert wurde jedoch, dass der Vitamin D Status mit der aktuellen Krankheitsaktivität zusammenhängen könnte - dafür sprechen mehrere Forschungsergebnisse.

Die Auswertung der Forschungsergebnisse von Sikoglu et al. 2015 sowie Altunsoy et al. 2018 ergab z.B., dass die Vitamin D Werte von Patient*innen mit bipolarer

Erkrankung, die sich in einer akut manischen Phase befanden, signifikant niedriger waren als die von gesunden Kontrollproband*innen. (47,50)

Sikoglu et al. konnten nachweisen, dass bei jugendlichen Patienten, welche von einer akuten Manie betroffen waren, eine tägliche Supplementation von 2000 IU Vitamin D über den Zeitraum von 8 Wochen zu einer signifikanten Verbesserung des YMRS beitrug. (50)

Unter diesen Gesichtspunkten erscheint es lohnenswert den Vitamin D Status von Patient*innen mit bipolarer Erkrankung im Langzeitverlauf zu untersuchen, um einen möglichen Einfluss auf den Krankheitsverlauf herauszuarbeiten.

Bipolar affektive Störung

Bipolare Störungen gehören zu den chronisch affektiven Erkrankungen und zeichnen sich durch einen Wechsel von depressiver und manischer Symptomatik aus.

Die depressive Symptomatik ähnelt dabei der einer unipolaren Depression, was die Abgrenzung und korrekte Diagnose häufig erschwert.

Schätzungen gehen davon aus, dass die bipolare Störung etwa 0,6 - 1% der Weltbevölkerung betrifft. (51) Sie zählt zu den chronischen Erkrankungen, die die Betroffenen in der Regel ihr Leben lang begleitet.

Die bipolare Störung tritt häufig erstmals im jungen Erwachsenenalter auf und kann somit die Lebenswege in jungen Jahren erheblich beeinflussen. Die Lebenserwartung von Personen mit bipolarer Störung liegt etwa 10 – 15 Jahre unter dem Durchschnitt. Dies liegt nicht nur an der gegenüber der Allgemeinbevölkerung stark erhöhten Suizidrate, sondern auch dem gehäuften Auftreten von Komorbiditäten wie kardiovaskulärer Erkrankungen oder Diabetes. (52)

Klassifikation und Diagnose

Die bipolare Störung ist charakterisiert durch das wechselnde Auftreten von Manien bzw. Hypomanien und Depressionen. Eine depressive Symptomatik kann auch gleichzeitig mit einer (hypo)manischen Symptomatik auftreten, was die

Diagnostik zusätzlich erschwert Dies bezeichnet man dann als gemischte Episode.

Die Diagnostik richtet sich nach ICD-10 bzw. ICD-11 oder DSM-V. (53)

Stand heute fehlen anerkannte Biomarker, die es in die diagnostischen Kriterien geschafft haben. (54)

Die bipolare Störung kann subtypisiert werden in Typ I und Typ. Typ I zeichnet sich durch manische/gemischte Episoden, i.d.R. im Wechsel mit depressiven Episoden aus, Typ II durch hypomanische/gemischte Episoden, mit dazwischen liegenden depressiven Episoden (55)

Ca. 41% der Bipolar II Störungen gehen im Verlauf in eine Bipolar I Störung über. (56)

Jedoch ist zu beachten, dass auch bei Auftreten von ausschließlichen manischen oder hypomanischen Episoden die Diagnose bipolare Störung gestellt werden kann. (57)

Nach ICD-10 kann die Diagnose nach zweimaligem Auftreten einer manischen und/oder gemischten Episode gestellt werden, nach der neueren ICD-11 Klassifikation reicht dafür bereits das einmalige Auftreten. (56-57)

Hilfreich zur korrekten Diagnosestellung kann es dabei sein, die affektive Symptomatik über einen längeren Zeitraum zu erfragen bzw. zu dokumentieren. Abbildung 3 zeigt beispielhaft einen möglichen Verlauf der bipolaren Störung.

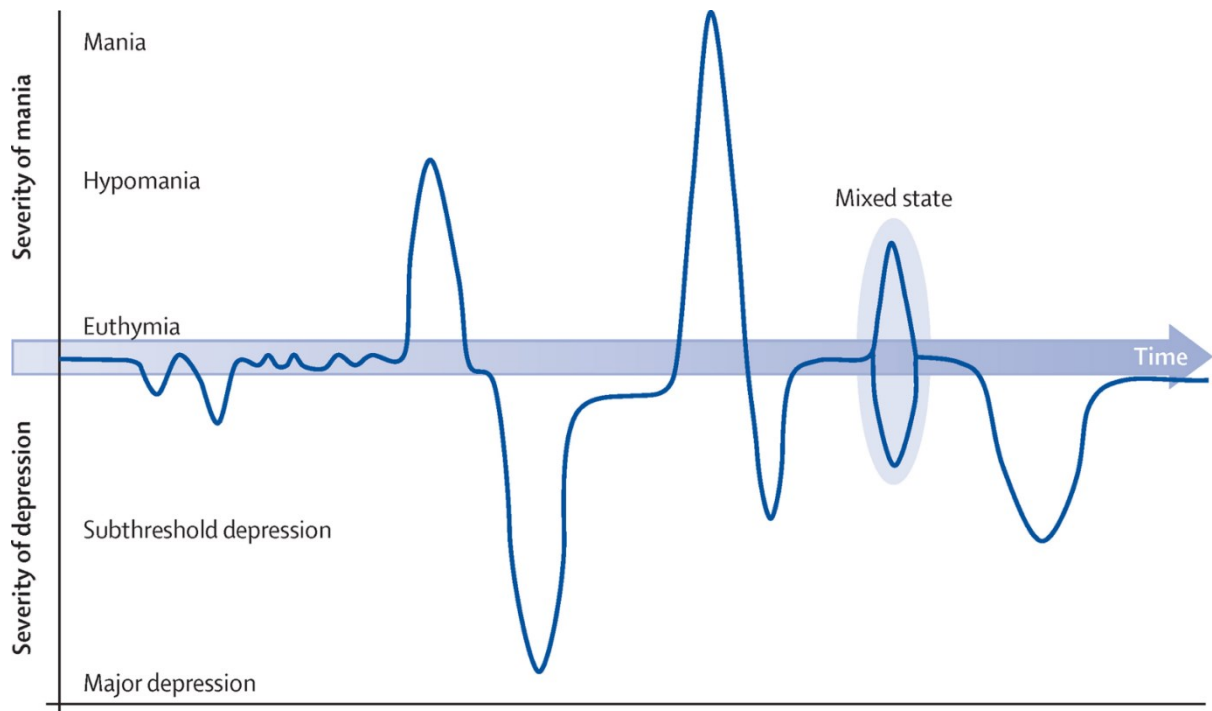


Abbildung 2: beispielhafter Verlauf der bipolaren Störung über die Zeit (entnommen aus Grande et al. 2016)

Die Erkrankung kann dabei je nach Schweregrad und therapeutischer Intervention unterschiedliche Verlaufsformen annehmen.

Zu den besonders schwerwiegenden Verläufen zählt beispielsweise das sogenannte "Rapid Cycling". Dieses ist durch mindestens vier Phasenwechsel der Stimmungslage im Jahr gekennzeichnet. (57) Abgegrenzt sind die einzelnen Episoden dabei entweder durch eine euthyme Phase oder aber durch den direkten Wechsel zu einer Episode mit entgegengesetzter Polarität bzw. einer gemischten Episode.

Darüber hinaus gibt es eine Reihe von Erkrankungen, die dem bipolaren Spektrum zugeordnet werden können, jedoch nicht die diagnostischen Kriterien für Bipolar-I oder -II-Störung erfüllen. Dazu zählt beispielsweise die Zylothymie.

Diese ist gekennzeichnet durch anhaltende leicht depressive und hypomane Stimmungsschwankungen über mind. 2 Jahre. Die Kriterien einer mittelgradigen/schweren Depression oder einer Manie sind jedoch nicht erfüllt. Die Erkrankung weist eine hohe Komorbidität mit Substanzmissbrauch bzw. -abhängigkeit auf und kann in eine bipolare Störung übergehen. (57)

Manie/Hypomanie

Manische oder hypomanische Episoden sind gekennzeichnet durch gehobene Stimmung, erhöhte motorische Aktivität und variieren in Schwere und Länge. Eine manische Episode beeinträchtigt das soziale und berufliche Funktionieren oft erheblich, kann psychotische Symptome beinhalten und einen Krankenhausaufenthalt notwendig machen. (58)

Eine psychotische Symptomatik tritt in 75% der Fälle bei Manien auf, die Symptomatik kann dabei mit dem Affekt übereinstimmen, das ist aber nicht zwingend der Fall. Symptome wie Verfolgungswahn sind nicht unüblich (59) und erschweren häufig die Diagnose.

Je nach Übereinstimmen des Affekts mit der psychotischen Symptomatik spricht man von einer Manie mit synthymen oder einer Manie mit parathymen psychotischen Symptomen. (57)

Hypomanische Episoden können dem sozialen Umfeld zwar auffallen, die Symptomatik ist jedoch häufig nicht so schwer, als dass ein Krankenhausaufenthalt notwendig wäre. Tatsächlich kann beispielsweise die Leistung im Beruf sogar zunehmen, da Ziele aufgrund des gesteigerten Antriebs mit hoher Motivation verfolgt werden. (58)

Nach DSM-V muss eine hypomanische mindestens vier Tage andauern, eine manische Episode hingegen mindestens sieben Tage. (55)

In der Praxis werden Hypomanien häufig nicht erkannt. Patient*innen deuten ihre Stimmungszustände oftmals nicht richtig oder empfinden die Nebeneffekte einer Hypomanie als positiv. (58)

Um den Schweregrad einer Manie oder Hypomanie zu bestimmen, bedient man sich im klinischen Alltag standardisierter Fragebögen, bspw. der "Young Mania Rating Scale" (YMRS). (60)

Tabelle 1 gibt beispielhaft einen Überblick über die diagnostischen Kriterien einer Hypomanie nach ICD-10.

Tabelle 1: Diagnostische Kriterien einer Hypomanie nach ICD-10, entommen von amboss.com

A	<ul style="list-style-type: none"> Die Stimmung ist in einem für die betroffene Person deutlich abnormen Ausmaß an mind. 4 aufeinander folgenden Tagen gehoben oder gereizt
B	<ul style="list-style-type: none"> Mind. 3 der folgenden Merkmale sind vorhanden und beeinträchtigen die persönliche Lebensführung <ul style="list-style-type: none"> Gesteigerte Aktivität oder motorische Ruhelosigkeit Gesteigerte Gesprächigkeit Konzentrationsschwierigkeiten oder Ablenkbarkeit Vermindertes Schlafbedürfnis Gesteigerte Libido Übertriebene Geldausgaben (Einkäufe) oder andere Arten von leichtsinnigem oder verantwortungslosem Verhalten Gesteigerte Geselligkeit oder übermäßige Vertraulichkeit
C	<ul style="list-style-type: none"> Kriterien für <u>Manie (F30.1, F30.2)</u>, <u>bipolare affektive Störung (F31)</u>, <u>depressive Episode (F32)</u>, <u>Zyklothymia (F34.0)</u> oder <u>Anorexia nervosa (F50.0)</u> sind nicht erfüllt
D	<ul style="list-style-type: none"> Ausschluss: Die Episode ist nicht auf einen <u>Missbrauch psychotroper Substanzen (F1)</u> oder auf eine <u>organische psychische Störung im Sinne des Abschnitts F0</u> zurückzuführen

Depression

Die bipolare Störung setzt häufig mit einer Depression ein. Obwohl die DSM-V Kriterien dieselben für sowohl unipolare, als auch bipolare Depression sind, gibt es feine Unterschiede, anhand derer sich die beiden differenzieren lassen.

Die bipolare Depression tritt in der Regel früher im Leben auf, hat häufigere Episoden mit kürzerer Dauer, hat einen abrupten Anfang und ein abruptes Ende, wird häufig mit Substanzmissbrauch in Verbindung gebracht und hat ein höheres Risiko postpartal aufzutreten. (58)

Atypische Symptome wie Hypersomnie und Gewichtsinstabilität treten auch gehäuft im Zusammenhang mit bipolarer Depression auf und werden in 90% aller Episoden beobachtet. (61) Im Gegensatz dazu treten sie bei unipolaren Depressionen nur in etwa der Hälfte aller Fälle auf. (62)

Unbedingt in die Diagnostik mit einzubeziehen ist auch eine gründliche Familienanamnese. Manien in der Familienhistorie können hier auch als relevanter Hinweis für das Vorliegen einer bipolaren Depression betrachtet werden. (63)

Der Schweregrad einer Depression wird im klinischen Alltag ebenfalls anhand standardisierter Fragebögen erhoben, bspw. der Hamilton Depression Rating Scale (HAMD). (64)

Schwierigkeiten in der Diagnostik

Vom Auftreten der ersten affektiven Symptomatik bis zur korrekten Diagnosestellung einer bipolaren Störung vergehen im Schnitt 5 – 10 Jahre. (65) Schätzungen zufolge wird bei etwa 60% aller Betroffenen die Erkrankung nicht erkannt oder fehldiagnostiziert. (66) Die Gründe für diese häufige Unter- bzw. Fehldiagnostik sind mannigfaltig.

Beispielsweise präsentieren sich manische Episoden häufig als gemischte Episoden, mit gleichzeitiger depressiver Symptomatik. Wird diese Mischsymptomatik nicht erkannt, kommt es häufig zu Fehldiagnosen. (67) Psychotische Symptome, die mit Manien einhergehen können, führen häufig zur Fehldiagnose einer Schizophrenie. (67) Die mit Abstand häufigste Fehldiagnose ist jedoch, wenig überraschend, die rezidivierende unipolare Depression. Darüber hinaus werden hypomane Symptome von den Betroffenen häufig nicht erkannt, oder ausreichend erfragt.

Zu den weiteren, häufigsten Fehldiagnosen zählen Angststörungen, Substanzmissbrauch, Persönlichkeitsstörungen und bei Kindern ADHS. (58) Erschwerend kommt hinzu, dass die bipolare Störung, Stand heute, nicht mit quantitativen Messmethoden erfassbar ist. Es existiert kein eindeutiger Biomarker. Die Diagnostik erfolgt anhand subjektiv eingeschätzter Symptome und Verhaltensweisen. (54)

Komorbiditäten

Die bipolare Störung ist mit einer hohen Rate von Komorbiditäten assoziiert. Die Lebenszeitprävalenz für das Auftreten mindestens einer Komorbidität wird auf 90% geschätzt. (68)

Darüber hinaus leiden ca. 50% aller bipolar Erkrankten an Polymorbidität, das heißt sie weisen drei oder mehr Komorbiditäten auf. (69,70)

Komorbidität bei Personen mit bipolarer Störung wird mit einem früheren Krankheitsbeginn, einem schwierigeren Krankheitsverlauf, einem schlechteren Therapieansprechen und einer höheren Suizidrate assoziiert, im Vergleich zu Betroffenen ohne Komorbidität. (71) Angststörungen gehören dabei mit Abstand zur häufigsten Komorbidität. Schätzungsweise 70-90% aller Personen mit

bipolarer Störung erfüllen die Kriterien für entweder eine generalisierte Angststörung, eine soziale Phobie oder eine Panikstörung. (72)

Ein Alkohol- und Drogenmissbrauch liegt bei ca. 30-50% aller Betroffenen vor. Auffällig ist dabei, dass die Prävalenzen bei Personen mit multiplen Episoden höher sind, als bei Personen nach der ersten Episode. (71)

25-45% erfüllen die Kriterien zur Diagnose eines ADHS. (73)

Die hohen Raten an Komorbiditäten könnten darauf hinweisen, dass Gemeinsamkeiten in der Pathogenese mancher Erkrankungen bestehen. Zum Beispiel sind Hirnregionen, welche zur affektiven Instabilität und kognitiven Dysfunktion bei der bipolaren Störung beitragen, auch in die Pathogenese von Angststörungen oder ADHS involviert. (71)

Die höhere Prävalenz an Alkohol- und Suchterkrankungen im Verlaufe der Erkrankung legt nahe, dass es zur zunehmenden Beeinträchtigung von Hirnzentren kommt, die in die Impulskontrolle und Belohnungssteuerung involviert sind. (71)

Die bipolare Störung wird ebenfalls mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert.

Tatsächlich ist bei Personen mit bipolarer Störung die kardiovaskuläre Mortalität in etwa doppelt so hoch wie bei der Normalbevölkerung. (74).

Generell weist die bipolare Störung eine Übersterblichkeit im Vergleich zur Normalbevölkerung auf. Schätzungen gehen davon aus, dass Personen mit bipolarer Störung im Durchschnitt etwa 10 – 20 Jahre weniger leben (52) (75) (76) Kardiovaskuläre Erkrankungen gelten dabei als führende Ursache, noch vor Suiziden (74), siehe Abbildung 4.

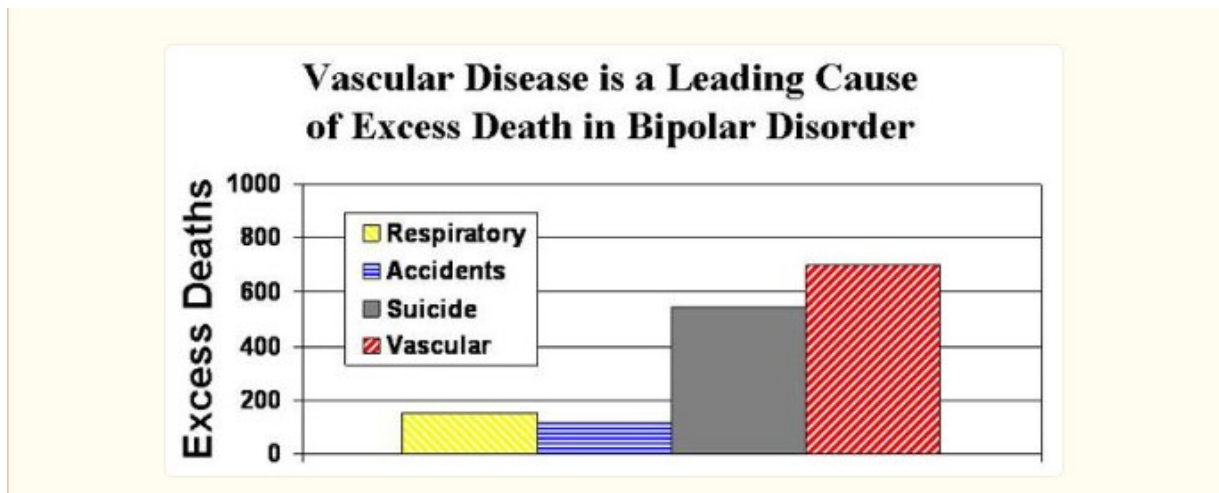


Abbildung 3: Übersterblichkeit bei Personen mit bipolarer Störung (entnommen aus Weiner 2011).

Dies könnte wiederum daran liegen, dass diese Gruppe einer erhöhten Last von kardiovaskulären Risikofaktoren ausgesetzt ist, bspw. erhöhtem Alkoholkonsum. Muneer argumentiert, dass die beobachtete Konstellation aus Sympathikus Überaktivität, parasymphatischer Dysfunktion, Glukokortikoid Rezeptor Insuffizienz und generell erhöhtem proinflammatorischem Milieu, die bei Personen mit bipolarer Erkrankung häufig beobachtet wird, zum erhöhten vaskulären Risiko beitragen könnte. (44)

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die hohe Zahl an Komorbiditäten bei Personen mit bipolarer Erkrankung und ihr Anteil an der generell geringeren Lebenserwartung notwendig macht, diese Personengruppe darauf zu screenen.

Ursachen & Pathogenese

Heritabilität und Umwelteinflüsse

Obwohl die exakten Ursachen der bipolaren Störung immer noch nicht vollends verstanden sind, herrscht inzwischen Konsens darüber, dass eine Kombination aus Umweltfaktoren und Genetik für die Entstehung der Krankheit verantwortlich ist. (75)

Zwillingsstudien belegen die hohe Heritabilität der Erkrankung, welche bei ca. 60 – 80 % liegt. (76-77) Die bipolare Störung zählt damit zu den psychiatrischen Erkrankungen mit der höchsten Heritabilität. (75)

Es wurden mittlerweile ca. 30 Genvarianten gefunden, die mit der bipolaren Störung assoziiert werden, wobei jede Genvariante für sich genommen jedoch nur ein geringgradig erhöhtes Risiko für den Ausbruch der Krankheit bedeutet. (78) Aus diesem Grund deutet vieles darauf hin, dass nur gemeinsame Veränderungen an verschiedenen Genen zu einem Ausbruch der Krankheit führen, die bipolare Störung somit polygenetisch bedingt ist. (79)

Unter den identifizierten Risikogenen befanden sich Gene, welche beispielsweise für Ionenkanäle, Neurotransmittertransporter und Proteine, welche in die synaptische Plastizität involviert sind, kodieren. Darüber hinaus fand man eine hohe genetische Korrelation der Bipolar Störung I mit Schizophrenie und der Bipolar Störung II mit schweren depressiven Episoden. (78)

Ebenso dürfen jedoch Umwelteinflüsse und Persönlichkeitseigenschaften nicht außer Acht gelassen werden. (80) Psychosoziale Stressoren und belastende Lebensereignisse können, bei genetisch prädisponierten Personen, Krankheitsphasen auslösen. (81)

So werden beispielsweise traumatische Kindheitserfahrungen mit einem früheren Krankheitsbeginn assoziiert. (71) Eine Studie von Garino et al. fand heraus, dass 50% aller Befragten mit bipolarer Störung über traumatische Kindheitserfahrungen berichteten. (82)

Neuroprogression

Beobachtet man die bipolare Störung im longitudinalen Verlauf, so wird augenscheinlich, dass die Krankheit einen progressiven Verlauf aufweist. Diese Erkenntnis wurde erstmals von Emil Kraepelin im Jahr 1921 festgehalten. Er beobachtete, dass die symptomfreien Intervalle mit der Zeit kürzer wurden. (83). Zudem ist mittlerweile allgemein bekannt, dass die Symptomatik der Episoden sich in der Regel über Zeit verschlimmert und das Therapieansprechen nachlässt (84)

Es gibt mittlerweile eine Vielzahl an klinischen Daten, die dies bestätigen. So werden neuroanatomische Veränderungen bei Krankheitsbeginn seltener gefunden, als bei Personen mit mehreren durchgemachten Episoden. (83) Beispielhaft konnten Strakowski et al. ventrikuläre Vergrößerungen bei Individuen mit wiederkehrenden Episoden nachweisen. Diese waren bei einer

Vergleichskohorte, die nur eine manische Episode hinter sich hatte, nicht ersichtlich. (85)

Lyoo et al. konnten einen Verlust von grauer Substanz über die Zeit bei Personen mit bipolarer Erkrankung nachweisen. (86)

Einordnen lassen sich diese Veränderungen in das Konzept der "Neuroprogressionshypothese" - ein unumgängliches Konzept, wenn man der Pathogenese der Krankheit auf den Grund gehen möchte.

Dieses besagt, dass die von der Krankheit Betroffenen neurobiologische Veränderungen erfahren, als Funktion der Zeit und Schwere der Erkrankung. (71)

Robert M. Post legte 1992 den Grundstein für das pathophysiologische Verständnis davon. Er argumentierte, dass multiple Episoden bei bipolar Erkrankten permanent die neuronale Aktivität verändern würden. Diese neuronalen Veränderungen würden wiederum zu einer veränderten Genexpression führen, welche dann mitverantwortlich seien für die höhere Rückfallwahrscheinlichkeit und das geringere Therapieansprechen mit der Zeit. (87)

Ergänzt wurde diese Hypothese von Kapczinski durch das Konzept der sogenannten "allostatischen Last". (84)

Dieses beschreibt die Reaktion eines Organismus auf wiederholte oder fluktuierende Stressexpositionen, bei an bipolarer Störung erkrankten Personen, also wiederholten Krankheitsepisoden.

Mit der Zeit versucht der Organismus sich durch Allostase zukünftigen Stressexpositionen anzupassen, indem z.B. verschiedene neuroendokrine, kardiovaskuläre oder emotionale Systeme dauerhaft aktiviert bleiben. (88) Ein Beispiel dafür wäre der höhere Sympathikotonus, der bei Personen mit bipolarer Störung beobachtet wird. (44)

Diese Überaktivierung geht jedoch zu Lasten verschiedener Gewebe – z.B. wirkt sich der chronisch erhöhte Blutdruck negativ auf die Gefäßgesundheit aus. Mit der Zeit kommt es zur Ansammlung "allostatischer Last" und damit zu einem Verschleißprozess ("wear and tear"). (84)

Diese Verschleißprozesse können sich dann im Gehirn manifestieren, etwa in der zunehmenden Dysfunktion von Gehirnarealen, die in die emotionale und kognitive Prozessierung involviert sind.

Dies macht Betroffene wiederum anfälliger für zukünftige Episoden und Stressoren sowie dem Missbrauch von Drogen. Der Krankheitsverlauf wird beschleunigt und die Resilienz nimmt über die Zeit ab. (84)

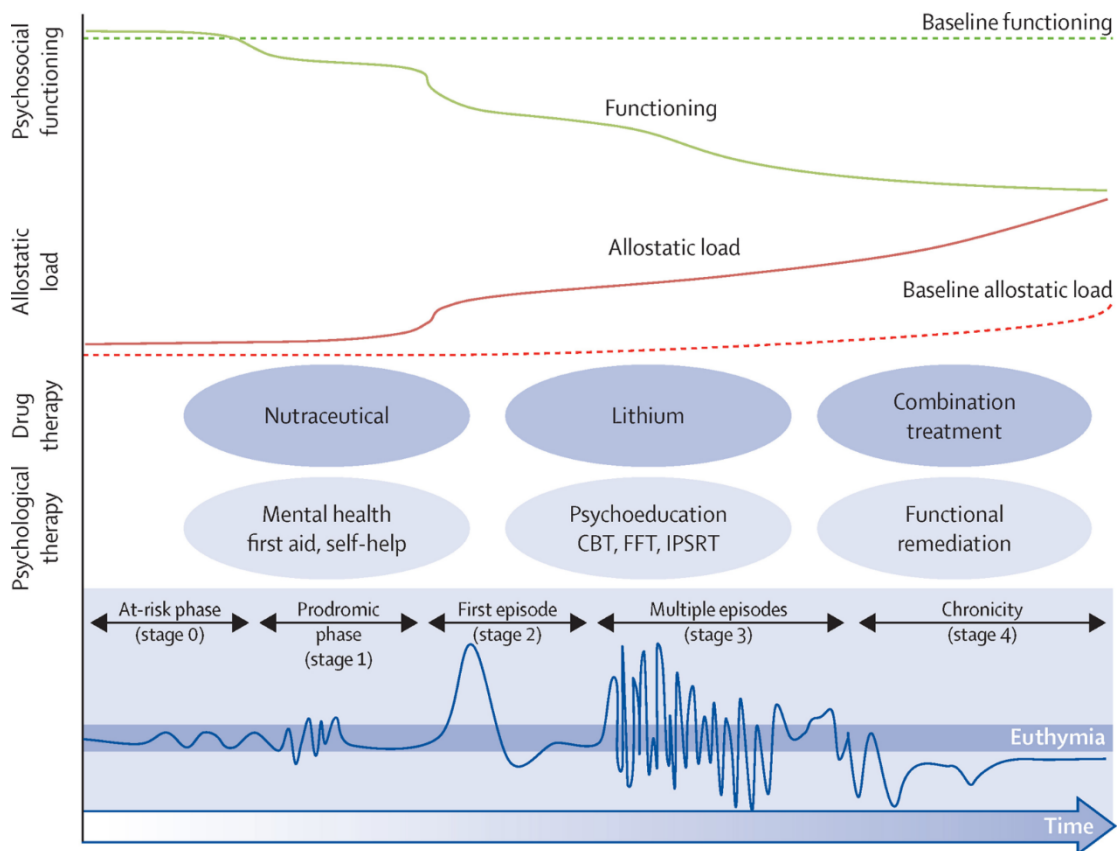


Abbildung 4: Neuroprogression der bipolaren Störung (entnommen aus Grande 2016)

Abbildung 5 verdeutlicht die Anhäufung der allostatischen Last über die Zeit, welche mit einer Zustandsverschlechterung über die Zeit einhergeht.

Die Neuroprogressionshypothese untermauert die Wichtigkeit einer effektiven Langzeitprophylaxe. (84)

Es gibt eine Vielzahl von Mechanismen, die zur Neuroprogression der Erkrankung beitragen. Dazu gehören unter anderem Veränderungen im dopaminergen und glutamergen System, oxidativer Stress und mitochondriale Dysfunktion, Inflammation, epigenetische Veränderungen und der Einfluss von Neurotrophinen.

(83)

Da diese Arbeit sich jedoch mit dem möglichen Einfluss von Vitamin D auf den Krankheitsverlauf beschäftigt, soll, mit Hinblick auf das antiinflammatorische Potenzial von Vitamin D, speziell der inflammatorische Aspekt der Neuroprogressionshypothese beleuchtet werden.

Inflammation

Wie bereits kurz angedeutet, deuten wiederholte Hinweise zudem darauf hin, dass inflammatorische Prozesse in das Krankheitsgeschehen der bipolaren Störung mit involviert sind. (44-45)

So konnten mehrere Autoren unabhängig voneinander in verschiedenen Phasen der Erkrankung erhöhte proinflammatorische Zytokine nachweisen. (89–91)

Beispielhaft berichtet Ortiz-Dominguez über erhöhte TNF- α Werte während manischer und depressiver Episoden bei Patient*innen mit bipolarer Störung. (91)

Kim et al. berichten ebenfalls über erhöhte TNF- α Werte sowie über erhöhte IL-6 Werte während manischer Episoden, und interessanterweise über eine Normalisierung der IL-6 Werte nach der Behandlung mit Stimmungsstabilisatoren. (92)

Die beispielhaft angesprochenen Zytokine können im Gehirn Mikroglia Zellen aktivieren, welche als ortsständige Makrophagen fungieren. Dies intensiviert die Entzündungsreaktion - es kommt zur Ausschüttung von ROS und RNS, weiteren Zytokinen und Chemokinen – und damit der Entstehung eines proinflammatorischen Milieus. (93)

Durch das proinflammatorische Milieu können Neuronen in ihrer Funktion gestört werden und auch untergehen. (94) Dies kann pathophysiologisch durch eine Reihe von unterschiedlichen Prozessen erklärt werden.

So wird die Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO), ein Enzym des Tryptophan Stoffwechsel in Astrogliazellen dazu angeregt, verstärkt Tryptophan abzubauen. (95)

Die Stimulation der IDO, sowie der Kynurenin Monooxygenase führt im Weiteren zur Entstehung von verschiedenen Tryptophan Kataboliten, wie z.B. der Quinolonsäure. Dies kann wiederum zu Einschränkungen im mitochondrialen Energiemetabolismus, zur Produktion von freien Radikalen und zur Lipidperoxidation führen. Im Verlauf kann dies zur Neurodegeneration führen. (83)

Die Quinolonsäure besitzt zudem neuroexzitatorisches Potenzial. So kann dadurch der NMDA Rezeptor überaktiviert werden oder die Glutamat Aufnahme in die Zellen behindert werden. (96) Erhöhte Glutamat Konzentrationen wirken ebenfalls neurotoxisch. (97)

Der vermehrte Verbrauch des Serotonin-“Rohstoffes” Tryptophan durch die Aktivierung der IDO könnte auch die verringerte serotonerge Transmission während depressiven Episoden erklären. (98)

Ein weiterer möglicher Weg, wie Neuroinflammation zu den Symptomen der bipolaren Störung beitragen kann, ist über die Verringerung von muscarinischen M2 Rezeptoren. (83)

Schon seit Längerem weiß man, dass Entzündungen in peripheren Körpergeweben zur Verringerung von muscarinischen M2 Rezeptoren führt. (99) Nachgewiesenermaßen verringern erhöhte TNF-alpha Werte die Expression dieser Rezeptoren. (100)

Im Kortex von Personen mit schwerer Depression und bipolarer Erkrankung konnte man ebenfalls eine Verringerung von M2-Rezeptoren nachweisen. (101) Da M2-Rezeptoren eine wichtige Rolle für die Kognition nachgesagt wird (102), legen diese Beobachtungen in der Zusammenschau den Schluss nahe, dass erhöhte TNF-alpha Spiegel über diesen Mechanismus zu den mit bipolarer Störung in Zusammenhang stehenden kognitiven Defiziten beitragen könnten. Eindrücklich unterstrichen werden diese Beobachtungen durch den antiinflammatorischen Effekt einiger Medikamente, die zur Behandlung der bipolaren Störung eingesetzt werden.

So konnte z.B. für Lithium nachgewiesen werden, dass es die im Gehirn exprimierte COX-2 sowie die Produktion von PGE2 unterdrücken kann. (103)

Therapie

Da das therapeutische Vorgehen sich je nach vorherrschendem Affekt stark unterscheiden kann, ist eine korrekte Diagnostik der Krankheitsphase zunächst unumgänglich.

Diverse Faktoren können die Therapie mit beeinflussen und sollten in die Entscheidung mit einbezogen werden. Dazu zählen beispielsweise etwaige Komorbiditäten, aktuelle oder vergangene Behandlungen, unerwünschte Nebenwirkungen und die Bereitschaft des Patienten oder der Patientin sich behandeln zu lassen. (58)

Akuttherapie der (hypo)manischen Episode

Im Akutmanagement sollte das primäre Ziel sein die Sicherheit des Patienten und involvierter Personen sicherzustellen. Die Herstellung einer "therapeutischen

Allianz" (58) ist von besonderer Bedeutung, da es sich um eine chronische Erkrankung handelt, die in der Regel lebenslange Adhärenz erfordert.

Die Akuttherapie einer hypomanischen Episode kann in der Regel ambulant erfolgen. Die Akuttherapie einer manischen Episode sollte hingegen stationär erfolgen, insbesondere bei schweren Manien und Ersterkrankten. (104) Es kann hier, bei akuter Eigen- oder Fremdgefährdung auch angezeigt sein, gegebenenfalls nach Unterbringungsgesetz zu handeln, um die Patient*innen aufnehmen zu können.

Da manische Patient*innen in der Regel nicht krankheitseinsichtig und damit zugänglich für eine Psychotherapie sind, liegt der Schwerpunkt der Behandlung auf der medikamentösen Therapie.

In der aktuellen S3-Leitlinie "Diagnostik und Therapie bipolarer Störungen" werden folgende Medikamente mit gleichem Empfehlungsgrad und ohne Priorisierung gelistet: Lithium, Antipsychotika (Aripiprazol, Asenapin, Haloperidol, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon, Ziprasidon) und Anfallssuppressiva (Valproat, Carbamazepin). (80)

Als wichtige Faktoren, die die Wahl des Pharmakons beeinflussen, sind jedoch zu nennen: die Vorerfahrungen/Wünsche der Betroffenen, das Nebenwirkungsprofil, eine gewünschte sedierende oder nicht-sedierende Wirkung, die Eignung des Medikamentes zur Fortführung als Phasenprophylaktikum, eine etwaige Unterbringung und die Art der Manie (euphorisch, dysphorisch/gereizt oder psychotisch). (105)

Akuttherapie der bipolaren Depression

Die Empfehlungen zur Akuttherapie der bipolaren Depression richten sich nach dem jeweiligen Schweregrad der Episode. (80,105)

Für leichte depressive Episoden sind nicht-medikamentöse Therapieverfahren zu bevorzugen, bspw. Psychoedukation oder psychotherapeutische Maßnahmen.

Für mittelgradige bis schwerwiegende Episoden, insbesondere mit verbundenem Suizidrisiko ist hingegen eine zusätzliche medikamentöse antidepressive Therapie empfohlen.

Quetiapin ist hierbei die einzige zugelassene Substanz, allerdings nur für schwere Episoden. (80)

Der Einsatz von Antidepressiva wird kontrovers diskutiert. (58)

Zu den möglichen Gefahren der Verwendung von Antidepressiva gehört das sogenannte "Switch-Risiko". Damit ist das Risiko des Umschlagens einer depressiven in eine (hypo)manische Episode gemeint. (105) Es sollten daher Medikamente mit einem möglichst geringen Switch-Risiko gewählt werden. Fluoxetin, Paroxetin und Bupropion zeigen kein erhöhtes Switch-Risiko. (82,105) Venlafaxin und Trizyklika sollten nach Möglichkeit vermieden werden. (106) Zudem birgt die Gabe von Antidepressiva die Gefahr der Zunahme einer Episodenfrequenz, bis hin zum Rapid Cycling. (105) Darüber hinaus existieren verschiedene somatische nicht-medikamentöse Therapieverfahren zur Akutbehandlung der bipolaren Depression. Die Elektrokonvulsivtherapie bietet sich insbesondere bei schweren, lebensbedrohlichen und wahnhaften Episoden an. (56)

Langzeitbehandlung

Grundsätzlich gilt, dass eine Langzeitbehandlung von bipolaren Störungen phasenprophylaktisch wirken sollte, also das Wiederauftreten von manischen, gemischten oder depressiven Episoden verhindern sollte.

Die Indikation für eine Phasenprophylaxe variiert je nach Quellenangabe. Während einige eine Phasenprophylaxe nach zwei manischen Episoden innerhalb von vier Jahren als indiziert sehen, plädieren andere dafür schon nach einmaligem Auftreten einer manischen Episode. (104,105)

Bei der Wahl des Phasenprophylaktikums sind einige Faktoren mit in die Entscheidung miteinzubeziehen.

So sollte unbedingt die Polarität und der Verlauf der Episoden evaluiert werden, da einige Phasenprophylaktika eine bevorzugt antimanische, z.B. Risperidon, Aripiprazol - andere hingegen eine bevorzugt antidepressive Wirkweise zeigen., wie z.B. Lamotrigin. (58)

Des Weiteren sollte das Suizidrisiko evaluiert werden. Lithium gilt – nicht nur in diesem Kontext – als Mittel der Wahl. Es hat als einziges Medikament eine uneingeschränkte Zulassung für die Phasenprophylaxe bipolarer Störungen und wird insbesondere zur Suizidprävention empfohlen. (80)

Auch das Alter und Geschlecht sollte nicht außer Acht gelassen werden. So darf Valproat bei Frauen im gebärfähigen Alter nur unter den Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms verabreicht werden. (107)

Angestrebt werden sollte zunächst immer eine Monotherapie. Bei unzureichendem Ansprechen kann jedoch eine Kombinationsbehandlung mit unterschiedlichen Wirkstoffen erwogen werden. (82,107)

Darüber hinaus besitzen psychoedukative und psychotherapeutische Ansätze einen wichtigen Stellenwert im Langzeitmanagement der bipolaren Störung (58) Psychoedukative Maßnahmen sollen etwa das Einhalten eines strukturierten, stressfreien Tages fördern sowie Strategien zur Selbstbeobachtung vermitteln (Schlaf-Wach Rhythmus, Veränderungen der Stimmungen), um rechtzeitig gegensteuern zu können. (80)

Ziel der Arbeit und Hypothesen

Ziel dieser Arbeit ist es herauszufinden, ob Vitamin D einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf von Personen mit bipolarer Störung nehmen kann. Zusätzlich möchte die Arbeit geschlechtsspezifische Unterschiede im Vitamin D Haushalt untersuchen, um die Relevanz dieser Unterschiede im Kontext der bipolaren Störung zu beleuchten.

Dazu wurden zwei Haupthypothesen formuliert. Hypothese 1: Vitamin D kann als Prädiktor für den Krankheitsverlauf von Patient*innen mit bipolarer Störung dienen.

Hypothese 2: Es gibt Unterschiede im Vitamin D Haushalt zwischen Männern und Frauen.

Im Vergleich zu anderen Studien, die sich bereits mit dem Zusammenhang zwischen Vitamin D und bipolarer Erkrankung in einem Querschnittsdesign befasst haben, verfolgt diese Arbeit einen longitudinalen Ansatz. Es wurden verschiedene klinische Parameter zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten gemessen, wobei zwischen diesen Messpunkten im Durchschnitt 1,5 Jahre lagen. Zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs wurden folgende Parameter berücksichtigt: Beck's Depression Inventory, Hamilton Depression Scale, Young Mania Rating Scale, Global Assessment of Functioning und die Zahl der Krankheitsepisoden zwischen den beiden Messpunkten.

Methodik

Studiendesign und Teilnehmerauswahl

Diese Arbeit ist Teil der BIPLONG Studie, welche seit 2012 fortlaufend in der Spezialambulanz für bipolare Erkrankungen am Universitätsklinikum für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Medizinischen Universität Graz durchgeführt wird.

Die BIPLONG Studie untersucht mögliche Zusammenhänge zwischen der bipolaren Störung und der kognitiven Funktion, der Genetik, klinischen Parametern wie bspw. Vitamin D oder CRP und somatischen Komorbiditäten. Die Studie ist longitudinal angelegt, die Teilnehmer*innen kommen im Idealfall alle 6 Monate. Die Teilnehmer*innen müssen über 18 sein und eine schriftliche Einverständniserklärung unterschreiben. Die Ethikkommission genehmigte die Studie, basierend auf der Deklaration von Helsinki (EK Nummer: 24–123 ex 11/12).

Inkludiert wurden alle Patient*innen bei denen für die Visitenzeitpunkte 1 und 4 vollständige Daten des psychometrischen Assessments und Vitamin D Werte vorlagen. Das Sample inkludierte somit insgesamt 32 Personen (18 Männer, 14 Frauen). Die Studie umfasste auch Personen, welche aktiv Vitamin D supplementierten. Eine Unterscheidung zwischen Bipolar I und Bipolar II wurde nicht vorgenommen.

Psychometrisches Assessment

Alle Patient*innen durchliefen ein detailliertes psychometrisches Assessment, um die aktuelle Krankheitsphase sowie den Schweregrad der affektiven Symptomatik beurteilen zu können.

Benutzt wurden hierfür das “Beck’s Depression Inventory” (BDI), die Hamilton Depression Scale (HAMD), die Young Mania Rating Scale (YMRS) sowie das Global Assessment of Functioning (GAF). Zusätzlich wurde jeweils die Zahl der Krankheitsepisoden zwischen den Messzeitpunkten erfasst.

Die erwähnten psychologischen Testverfahren sollen im Folgenden näher vorgestellt werden.

Beck's Depression Inventar

Das Beck-Depressions-Inventar (BDI) ist eines der am häufigsten verwendeten Selbstbeurteilungsinstrumente zur Messung des Schweregrads von Depressionen. Es wurde ursprünglich 1961 von dem Psychologen Aaron T. Beck und seinen Kollegen entwickelt und hat seitdem mehrere Überarbeitungen erfahren, wobei die derzeit gängigste Version das BDI-II ist, das 1996 veröffentlicht wurde. (108)

Das BDI-II besteht aus 21 Items, die verschiedene Symptome und Verhaltensweisen abdecken, die typisch für Depressionen sind, wie z. B. Traurigkeit, Schuldgefühle, Anhedonie (Verlust von Freude), Schlafstörungen, Appetitveränderungen und Suizidgedanken. (109)

Jede Frage hat vier Antwortmöglichkeiten, die den Schweregrad des jeweiligen Symptoms widerspiegeln (0 bis 3 Punkte).

Die Gesamtpunktzahl kann zwischen 0 und 63 liegen. Höhere Punktzahlen deuten auf eine schwerere depressive Symptomatik hin. Die Punkte werden wie folgt interpretiert: (109)

- 0–13: Minimale Depression
- 14–19: Leichte Depression
- 20–28: Mittelschwere Depression
- 29–63: Schwere Depression

Das BDI-II weist eine hohe interne Konsistenz auf (Cronbachs Alpha liegt typischerweise über 0,9) und zeigt eine gute Test-Retest-Reliabilität. Die Testmethode gilt damit als sehr reliabel. (110)

Das BDI-II korreliert stark mit anderen Depressionsskalen und klinischen Beurteilungen von Depressionen, was auf eine hohe Validität hinweist. (110)

Hamilton Depression Rating Scale (HAMD)

Die Hamilton Depression Rating Scale ist ebenfalls ein Instrument zur Beurteilung des Schweregrads einer depressiven Störung. Sie wurde ursprünglich 1960 von dem britischen Psychiater Max Hamilton entwickelt (111) und hat seitdem eine weite Verbreitung in der klinischen Praxis und Forschung gefunden.

Die ursprüngliche Version der HDRS besteht aus 17 Items. (111) Die Fragen der HAMD decken eine breite Palette von Symptomen ab, darunter:

- Depressive Verstimmung
- Schlafstörungen
- Psychomotorische Retardierung oder Agitation
- Gastrointestinale Symptome
- Gewichtsverlust
- Suizidgedanken
- Interessenverlust
- Schuldgefühle
- Angst (somatisch und psychisch)

Für unsere Studie verwendeten wir die 21 Item Version der HAMD, die zusätzlich Derealisation/Depersonalisation, paranoide Symptome, Zwangssymptome und Krankheitseinsicht mit einschätzt.

Für jedes der aufgeführten Items können 0-4, teilweise auch nur 0-2 Punkte vergeben werden. Der so errechnete Summenscore erlaubt neben der Verlaufsbeurteilung die Einstufung einer möglichen Depression nach Schweregrad, in leicht, mittelschwer oder schwer.

Young Mania Rating Scale (YMRS)

Die Young Mania Rating Scale wird verwendet, um den Schweregrad manischer Episoden von Patient*innen mit bipolarer Erkrankung abschätzen zu können. Entwickelt wurde die Skala 1978 von dem Psychiater Vincent E. Young und seinen Kollegen. (60) Sie findet inzwischen weite Verbreitung in der klinischen Praxis.

Sie enthält 11 Items, die typische Symptome und Verhaltensweisen während einer manischen Episode abdecken. Diese umfassen:

- Erhöhte Stimmung
- Motorische Hyperaktivität
- Sexuelle Interessen
- Schlafmuster
- Reizbarkeit

- Sprechaktivität
- Gedankenflucht
- Wahnvorstellungen
- Aggressives Verhalten
- Erscheinung
- Einsicht

Für 7 der 11 Items können 0 – 4 Punkte vergeben werden, für die restlichen 4 bis zu 8. Der Gesamtscore kann somit maximal 60 Punkte ergeben.

Die Reliabilität wird als hoch angegeben und der Test reagiert sensitiv in Bezug auf Symptomänderungen. (112)

Global Assessment of Functioning (GAF)

Das Global Assessment of Functioning (GAF) ist ein Instrument zur Bewertung des allgemeinen Funktionsniveaus einer Person in verschiedenen Lebensbereichen. Es wurde 1989 von der American Psychiatric Association entwickelt und im DSM IV verwendet. (113) Es wird genutzt, um den Grad der Beeinträchtigung durch psychische Erkrankungen zu beurteilen.

Das GAF umfasst ein breites Spektrum, von schwerster psychischer Beeinträchtigung (Suizidgedanken, schwere Gewalt) bis hin zu optimalem Funktionsniveau (keine Symptome, überdurchschnittliche Lebensqualität) und kann somit ein grobes Bild davon vermitteln, wie gut eine Person mit ihrer Umgebung und ihrem Alltag zurechtkommt.

Vitamin D Bestimmung

Zur Beurteilung des Vitamin D Status wurde das Gesamt-25(OH)D aus dem Serum bestimmt, also die Summe aus Cholecalciferol (Vitamin D3) und Ergocalciferol (Vitamin D2).

Statistische Analyse

Für die Statistische Analyse wurde ein lineares Regressionsmodell verwendet. Hierbei wurde zunächst jede der Variablen (YMRS, HAMD, BDI, GAF) unabhängig voneinander untersucht. Das verwendete Modell inkludierte dabei als unabhängige Variablen den Messwert der jeweiligen Variable zum Messzeitpunkt 1 sowie den Vitamin D Wert zum Messzeitpunkt 1. Dabei wurde mittels des Bestimmtheitsmaßes R^2 untersucht, wie hoch der Anteil der Gesamtvarianz der jeweiligen abhängigen Variable ist, welcher sich mittels beider unabhängiger Variablen erklären lässt.

Zusätzlich dazu wurde der Regressionskoeffizient b errechnet. Dieser beschreibt die durchschnittliche Veränderung der psychometrischen Scores zum Follow-up pro Einheit Vitamin-D-Spiegel zur Baseline, unter Kontrolle des Ausgangswertes der jeweiligen Skala.

Somit konnte untersucht werden, inwieweit Vitamin D allein als Prädiktor für das Outcome der jeweiligen abhängigen Variable zum Messzeitpunkt 4 dienen kann. Das Signifikanzniveau wurde a priori auf $\alpha = 0,05$ festgelegt. Alle statistischen Tests wurden zweiseitig durchgeführt.

Ziel war es herauszufinden, ob der Vitamin D Wert zum Messzeitpunkt 1 den Schweregrad der manischen bzw. depressiven Symptomatik 1,5 Jahre später, zum Messzeitpunkt 4, vorhersagen kann.

Resultate

Stichprobenbeschreibung

Die finale Analysestichprobe umfasste 32 Patient*innen mit bipolarer Störung, für die vollständige Daten zu beiden Messzeitpunkten (V1 und V4) vorlagen. Das Kollektiv setzte sich aus 18 Männern (56,3%) und 14 Frauen (43,8%) zusammen. Das durchschnittliche Alter zum Messzeitpunkt V1 betrug $45,8 \pm 13,4$ Jahre. Der mittlere Body-Mass-Index lag bei $26,6 \pm 3,6$ kg/m². Zwischen den Messzeitpunkten V1 und V4 vergingen im Durchschnitt 1,5 Jahre.

Tabelle 2: Deskriptive Stichprobenbeschreibung zu beiden Messzeitpunkten (n=32)

Variable	V1 (Baseline)	V4 (Follow-up)	Differenz	p-Wert
Soziodemographie				
Alter Jahre (M±SD)	45,8 ± 13,4	47,3 ± 13,4	+1,5	-
BMI kg/m ² (M±SD)	26,6 ± 3,6	26,9 ± 3,3	+0,3	0,739
Vitamin D-Status				
25(OH)D nmol/l (M±SD)	61,4 ± 24,2	60,7 ± 22,8	-0,77	0,89
Vitamin D-Mangel (<50 nmol/l) (%)	34,4%	28,1%	-6,25%	0,77
Vitamin D-Ausreichend (≥50 nmol/l) (%)	65,6%	71,9%	+6,25%	0,77
Psychometrische Scores				
YMRS (M±SD)	1,8 ± 4,1	2,8 ± 5,5	+1,0	0,4
HAMD (M±SD)	6,3 ± 5,7	4,6 ± 4,1	-1,7	0,157
BDI (M±SD)	19,4 ± 11,9	12,1 ± 10,4	-7,2	0,01*
GAF (M±SD)	65,6 ± 10,2	68,8 ± 13,4	+3,2	0,293

Notiz. *YMRS* = Young Mania Rating Scale. *HAMD* = Hamilton Depression Rating Scale. *GAF* = Global Assessment of Functioning. *BDI* = Beck's Depression Inventar.

Die psychometrischen Scores zeigten im Verlauf eine Tendenz zur Verbesserung: Die HAMD-Werte sanken um 1,7 Punkte, die BDI-Werte signifikant um 7,2 Punkte, und die GAF-Werte stiegen um 3,2 Punkte an. Die YMRS-Werte zeigten einen leichten Anstieg um 1,0 Punkte.

Vitamin D-Status und Baseline-Charakteristika

Nach der gewählten Definition eines Vitamin D-Mangels (<50 nmol/l) wiesen 34% der Patient*innen zum Messzeitpunkt V1 einen Mangel auf.

Tabelle 3: Charakteristika nach Vitamin D-Status zum Messzeitpunkt V1 (alterskorrigiert)

Variable	Vitamin D-Mangel V1 (n= [11], 34%)	Ausreichend versorgt V1 (n= [21], 66%)	p-Wert
Soziodemographie			
Alter Jahre (M±SD)	33,4 ± 8,6	52,3 ± 10,5	<0,001**
Geschlecht männlich (%)	63,6 %	52,4 %	0,815
BMI kg/m ² (M±SD)	26,6 ± 4,5	26,6 ± 3,2	0,969
Vitamin D-Parameter			
25(OH)D nmol/l (M±SD)	34,3 ± 7,3	75,8 ± 16,2	<0,001**
Psychometrische Scores V1			
YMRS (M±SD)	1.0 ± 4.1	2.1 ± 4.1	0,613
HAMD (M±SD)	6.4 ± 5.5	6.0 ± 5.5	0,884
BDI (M±SD)	16.9 ± 11.90	20,0 ± 11,9	0,658
GAF (M±SD)	69,0± 10.4	62.6 ± 10.4	0.261
Klinische Parameter			
Episoden V1-V4 pro Patient (M±SD)	0.7 ± 1.8	1.6 ± 1.8	0.344

Notiz. *YMRS* = Young Mania Rating Scale. *HAMD* = Hamilton Depression Rating Scale. *GAF* = Global Assessment of Functioning. *BDI* = Beck's Depression Inventar.

Vitamin D-Status zum Follow-up (V4)

Zum Messzeitpunkt V4 wiesen 28% der Patient*innen einen Vitamin D-Mangel auf, was eine Abnahme von 6 Prozentpunkten im Vergleich zu V1 darstellt. Patient*innen mit einem Vitamin D Mangel wiesen einen signifikant höheren HAMD-Score als Patient*innen mit ausreichender Vitamin D Versorgung.

Tabelle 4: Charakteristika nach Vitamin D-Status zum Messzeitpunkt V4 (BMI-korrigiert)

Variable	Vitamin D-Mangel V4 (n=[9])	Ausreichend versorgt V4 (n=[23])	p-Wert
Soziodemographie			
Alter Jahre (M±SD)	42,8 ± 13,1	49,0 ± 13,4	0,246
Geschlecht männlich (%)	66,7 %	52,2 %	0,729
BMI kg/m ² (M±SD)	28,9 ± 2,5	26,2 ± 3,2	0,027*
Vitamin D-Parameter			
25(OH)D nmol/l (M±SD)	32,2 ± 9,9	71,9 ± 15,4	<0,001**
Psychometrische Scores V4			
YMRS (M±SD)	3.2 ± 5.6	2.8 ± 5.6	0.868
HAMD (M±SD)	8,0 ± 3.7	3,5 ± 3,7	0.013*
BDI (M±SD)	16.6 ± 12.8	11.5 ± 12.8	0.386
GAF (M±SD)	68.6 ± 13.8	67.7 ± 13.8	0.880

Notiz. YMRS = Young Mania Rating Scale. HAMD = Hamilton Depression Rating Scale. GAF = Global Assessment of Functioning. BDI = Beck's Depression Inventar.

Geschlechtsspezifische Unterschiede im Vitamin D-Status

Zur Prüfung der zweiten Hypothese wurden geschlechtsspezifische Unterschiede im Vitamin D-Haushalt zu beiden Messzeitpunkten untersucht.

Tabelle 5: Geschlechtsvergleich der Vitamin D-Parameter

Variable	Männer (n=18)	Frauen (n=14)	p-Wert
Vitamin D-Status V1			
25(OH)D nmol/l (M±SD)	57,5 ± 25,2	66,6 ± 22,8	0,294
Vitamin D-Mangel (%)	38,9 %	28,6 %	0,815
Vitamin D-Status V4			
25(OH)D nmol/l (M±SD)	52,6 ± 20,3	71,1 ± 22,4	0,023*
Vitamin D-Mangel (%)	33,3%	21,4%	0,729
Δ YMRS (M±SD)	+1,6 ± 7,6	+0,5 ± 6,0	0,674
Δ HAMD (M±SD)	-2,4 ± 7,3	-0,9 ± 5,1	0,532
Δ BDI (M±SD)	-5,5 ± 14,5	-9,4 ± 12,5	0,454
Δ GAF (M±SD)	+0,4 ± 17,4	+6,1 ± 12,9	0,355

Notiz. *YMRS* = Young Mania Rating Scale. *HAMD* = Hamilton Depression Rating Scale. *GAF* = Global Assessment of Functioning. *BDI* = Beck's Depression Inventar.

Die Analysen zeigen, dass sich zum Ausgangszeitpunkt (V1) keine signifikanten Unterschiede im Vitamin-D-Status zwischen Männern und Frauen finden lassen. Zum Messzeitpunkt V4 weisen Frauen jedoch signifikant höhere Vitamin-D-Spiegel auf als Männer. Der Anteil der Personen mit Vitamin-D-Mangel war bei Männern durchgängig höher, erreichte jedoch in beiden Zeitpunkten keine statistische Signifikanz. Insgesamt stützen die Daten damit teilweise die Hypothese geschlechtsspezifischer Unterschiede: während zu Beginn kein Unterschied erkennbar war, zeigten Frauen im Verlauf einen signifikant besseren Vitamin-D-Status.

In Hinblick auf die geringe Stichprobengröße müssen diese Ergebnisse jedoch äußerst kritisch betrachtet werden.

Longitudinale Veränderungen der psychometrischen Parameter

Tabelle 6: Veränderungen stratifiziert nach Vitamin D-Status (V1)

Variable	V1 (M±SD)	V4 (M±SD)	Differenz (M±SD)	p-Wert	Effektstärke (d)
Gesamtstichprobe (n=32)					
YMRS	1.8 ± 4.1	2.8 ± 5.5	+1.1 ± 6.8	0.400	0.16
HAMD	6.3 ± 5.7	4.6 ± 4.1	-1.7 ± 6.3	0.157	-0.27
BDI	19.4 ± 11.9	12.1 ± 10.4	-7.2 ± 13.5	0.010*	-0.53
GAF	65.6 ± 10.2	68.8 ± 13.4	+3.2 ± 15.3	0.293	0.21
Vitamin D-Mangel V1 (n=[11])					
YMRS	1.5 ± 4.7	1.0 ± 2.2	-0.5 ± 5.2	0.769	-0.10
HAMD	5.2 ± 5.7	4.5 ± 4.5	-0.7 ± 7.1	0.763	-0.10
BDI	16.9 ± 11.5	8.9 ± 5.9	-8.0 ± 12.4	0.089	-0.65
GAF	69.0 ± 12.9	70.7 ± 16.3	+1.7 ± 21.3	0.820	0.08
Ausreichend Vitamin D V1 (n=[23])					
YMRS	1.9 ± 3.8	3.8 ± 6.4	+1.9 ± 7.5	0.285	0.25
HAMD	6.9 ± 5.7	4.7 ± 4.0	-2.2 ± 5.9	0.119	-0.38
BDI	20.6 ± 12.2	13.8 ± 11.8	-6.8 ± 14.4	0.060	-0.48
GAF	63.8 ± 8.3	67.9 ± 12.0	+4.1 ± 11.8	0.174	0.35

Notiz. *YMRS* = Young Mania Rating Scale. *HAMD* = Hamilton Depression Rating Scale. *GAF* = Global Assessment of Functioning. *BDI* = Beck's Depression Inventar.

Bei Betrachtung der Veränderungen von V1 zu V4 zeigte sich in beiden Gruppen (Vitamin-D-Mangel vs. kein Mangel zu V1) ein vergleichbares Muster:

- *YMRS*: In der Mangelgruppe kam es im Mittel zu keiner relevanten Veränderung ($-0,5 \pm 5,2$ Punkte), während in der Vergleichsgruppe ein leichter Anstieg zu beobachten war ($+1,9 \pm 7,5$ Punkte). Der Unterschied zwischen den Gruppen erwies sich als nicht signifikant.
- *HAMD*: Sowohl in der Mangelgruppe ($-0,7 \pm 7,1$ Punkte) als auch in der Vergleichsgruppe ($-2,2 \pm 5,9$ Punkte) zeigten sich Rückgänge, die jedoch statistisch nicht signifikant waren.

- BDI: In beiden Gruppen nahm die Symptomatik ab, tendenziell etwas stärker in der Mangelgruppe ($-8,0 \pm 12,4$ Punkte) im Vergleich zur Vergleichsgruppe ($-6,8 \pm 14,4$ Punkte). Auch hier zeigte sich jedoch kein signifikanter Gruppenunterschied.
- GAF: Die funktionelle Einschätzung verbesserte sich leicht in beiden Gruppen ($+1,7 \pm 21,3$ vs. $+4,1 \pm 11,8$ Punkte), ohne signifikanten Unterschied.

Insgesamt zeigten sich somit keine signifikanten Unterschiede in den longitudinalen Veränderungen der psychometrischen Scores zwischen den beiden Gruppen. Zwar waren tendenziell stärkere Verbesserungen im BDI in der Vitamin-D-Mangelgruppe zu erkennen, die Unterschiede erreichten jedoch nicht das Signifikanzniveau.

Korrelationsanalysen

Tabelle 7: Korrelationen zwischen Vitamin D und psychometrischen Parametern

Variable	Vitamin D V1 r (p-Wert)	Vitamin D V4 r (p-Wert)
Cross-sectional (V1)		
YMRS V1	-0.050 (0.790)	-
HAMD V1	0.195 (0.293)	-
BDI V1	0.233 (0.224)	-
GAF V1	-0.165 (0.400)	-
Cross-sectional (V4)		
YMRS V4	0.324 (0.075)	0.179 (0.336)
HAMD V4	0.055 (0.774)	-0.346 (0.061)
BDI V4	-0.035 (0.855)	-0.237 (0.208)
GAF V4	-0.079 (0.677)	0.025 (0.897)
Longitudinal (Δ V4-V1)		
Δ YMRS	0.298 (0.110)	0.234 (0.214)
Δ HAMD	-0.120 (0.534)	-0.076 (0.694)
Δ BDI	-0.029 (0.887)	-0.135 (0.502)
Δ GAF	0.045 (0.827)	0.181 (0.376)
Episoden		
Anzahl Episoden V1-V4	0.141 (0.442)	-0.275 (0.127)

Notiz. *YMRS* = Young Mania Rating Scale. *HAMD* = Hamilton Depression Rating Scale. *GAF* = Global Assessment of Functioning. *BDI* = Beck's Depression Inventar.

In den Korrelationsanalysen zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den Vitamin-D-Spiegeln und den psychometrischen Scores (YMRS, HAMD, BDI, GAF) zu den Zeitpunkten V1 und V4. Auch für die Veränderungen

der Scores über den Beobachtungszeitraum ($\Delta V4-V1$) sowie für die Anzahl der Episoden ergaben sich keine signifikanten Korrelationen mit den Vitamin-D-Werten. Einzelne Trends, wie z. B. ein negativer Zusammenhang zwischen HAMD zu V4 und dem Vitamin-D-Spiegel zu V4 oder ein positiver Zusammenhang zwischen YMRS zu V4 und Vitamin D zu V1, erreichten zwar ein Trendniveau, jedoch nicht die statistische Signifikanz. Insgesamt sprechen die Ergebnisse daher gegen einen systematischen linearen Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Status und den erhobenen psychometrischen Parametern in dieser Stichprobe.

Regressionsanalysen zur Vorhersage des Krankheitsverlaufs

Zur Prüfung der ersten Haupthypothese wurden lineare Regressionsmodelle berechnet, um zu untersuchen, ob der Vitamin D-Spiegel zum Messzeitpunkt V1 als Prädiktor für psychometrische Outcome-Parameter zum Messzeitpunkt V4 dienen kann.

Tabelle 8: Regressionsmodelle zur Vorhersage psychometrischer Scores (V4)

Modellkennwerte	YMRS	HAMD	GAF
R	0,324	0,219	0,194
R ²	0,105	0,048	0,038
Korrigiertes R ²	0,038	-0,025	-0,046
Durbin-Watson	2,114	1,395	1,857

Variable	B	Std-Fehler	Beta	t-Wert	p-Wert	95 % - KI
YMRS	0,072	0,041	0,324	1,777	0,087	[-0,011 ; 0,155]
HAMD	0,003	0,032	0,017	0,088	0,930	[-0,063 ; 0,069]
GAF	-,044	0,115	-0,081	-0,385	0,704	[-0,282 ; 0,193]

Notiz. *YMRS* = Young Mania Rating Scale. *HAMD* = Hamilton Depression Rating Scale. *GAF* = Global Assessment of Functioning. R = Korrelationskoeffizient. R² = Bestimmtheitsmaß. KI = Konfidenzintervall.

Zur Vorhersage der manischen Symptomatik zum Messzeitpunkt 4 wurde ein Regressionsmodell mit zwei Prädiktoren berechnet: YMRS zum Messzeitpunkt 1 (frühere Ausprägung) und der Vitamin-D-Spiegel zum Messzeitpunkt 1.

Das Modell zeigte insgesamt eine schwache Vorhersagekraft, mit einem Bestimmtheitsmaß von $R^2 = 0,105$. Der korrigierte R^2 -Wert lag bei $0,038$, was auf eine sehr begrenzte Erklärung der Varianz hindeutet.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Vitamin D nicht geeignet ist, das Ausmaß der manischen Symptomatik 1,5 Jahre später vorherzusagen.

Analog dazu wurde in einem zweiten Schritt untersucht, ob der Schweregrad depressiver Symptome zum Messzeitpunkt 1 sowie der Vitamin-D-Spiegel zur Vorhersage späterer depressiver Symptome beitragen. Dies wurde zunächst anhand der Hamilton Depression Skala untersucht.

Das Modell weist ein Bestimmtheitsmaß von $R^2 = 0,048$ auf, was bedeutet, dass lediglich 4,8 % der Varianz von HAMD zum Messzeitpunkt 4 durch die Prädiktoren erklärt werden. Der korrigierte R^2 -Wert von $-0,025$ deutet darauf hin, dass das Modell keinen praktischen oder statistisch relevanten Erklärungswert besitzt. Die Regressionsanalyse ergab, dass auch Vitamin D allein in diesem Fall nicht als signifikanter Prädiktor dienen kann ($p = .930$).

Zusammenfassend lässt sich auch hier sagen, dass Vitamin D nicht geeignet ist, das Ausmaß der depressiven Symptomatik 1,5 Jahre später zu erklären.

Die Vorhersage der depressiven Symptomatik mittels linearer Regression für den BDI-Wert war nicht möglich, da dafür die statistischen Voraussetzungen nicht gegeben waren. (*Durbin Watson: 0,256*)

Das Modell zeigt insgesamt eine schwache Vorhersagekraft zur Bestimmung des GAF. Das Bestimmtheitsmaß R^2 liegt bei $0,038$, was bedeutet, dass nur etwa 3,8% der Varianz in der Globalen Erfassung des Funktionsniveaus durch das Modell erklärt wird.

Der Regressionskoeffizient b zeigt, dass der Vitamin D-Spiegel keinen signifikanten Einfluss auf das Funktionsniveau hat ($b = -0,044$ und $p = 0,704$).

Zusammenfassend lässt sich auch hier sagen, dass Vitamin D nicht geeignet ist, das Ausmaß des globalen Funktionsniveaus 1,5 Jahre später zu erklären.

Diskussion

Die vorliegende Arbeit widmete sich dem Ziel, zu untersuchen, ob Vitamin D als Prädiktor für den longitudinalen Verlauf bipolarer Erkrankungen dienen kann.

Darüber hinaus sollte analysiert werden, ob geschlechtsspezifische Unterschiede im Vitamin-D-Haushalt bei Patient*innen mit bipolarer Störung bestehen.

Hintergrund der Arbeit ist die zunehmende Forschung zu den neurobiologischen Effekten von Vitamin D und dem möglichen Einfluss auf den Verlauf affektiver Störungen (43,45,46).

Entgegen der initialen Hypothese zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Vitamin-D-Spiegel zu Beginn der Untersuchung (V1) und verschiedenen Indikatoren des Krankheitsverlaufs (Young Mania Rating Scale [YMRS], Hamilton Depression Scale [HAMD], Global Assessment of Functioning [GAF]) zum späteren Zeitpunkt (V4).

In Hinblick auf die zweite Hypothese ergaben sich gemischte Ergebnisse. Zwar wiesen Frauen durchgängig höhere Vitamin-D-Spiegel auf als Männer, diese Unterschiede erreichten jedoch nur zum Messzeitpunkt V4 statistische Signifikanz. In Anbetracht der geringen Stichprobengröße müssen diese Ergebnisse jedoch äußerst kritisch betrachtet werden.

Die Resultate dieser Arbeit stehen im Kontrast zu mehreren früheren Studien, die einen Zusammenhang zwischen niedrigem Vitamin-D-Status und einem erhöhten Risiko für affektive Störungen, einschließlich bipolarer Erkrankungen, postulieren (47,50). Dabei handelt es sich jedoch überwiegend um Querschnittsstudien, die aktuelle Krankheitsaktivität und Vitamin-D-Spiegel zeitgleich erhoben und keine Aussagen über Kausalität oder prognostische Relevanz erlauben. Die hier gewählte longitudinale Perspektive erlaubt stärkere Rückschlüsse auf mögliche prädiktive Effekte, wird jedoch durch die geringe Stichprobengröße ($n = 32$) in ihrer Aussagekraft erheblich eingeschränkt.

Das Patient*innenkollektiv bestand größtenteils aus euthymen, medikamentös stabil eingestellten Personen.

Da frühere Studien signifikante Zusammenhänge zwischen niedrigem Vitamin-D-Spiegel und Krankheitsaktivität vor allem während manischer oder depressiver Episoden beschrieben haben, könnte das Fehlen akut erkrankter Teilnehmerinnen eine wesentliche Erklärung für die erzielten Nullbefunde darstellen. In Phasen

emotionaler Stabilität scheinen Einflüsse des Vitamin-D-Status auf psychopathologische Ausprägungen möglicherweise geringer ausgeprägt zu sein oder sich nur subtil bemerkbar zu machen.

Aus statistischer Perspektive betrachtet, bedeutet eine weitgehend euthyme Stichprobe eine eingeschränkte Varianz der Variablen, da fast durchgehend niedrige Werte in den psychometrischen Skalen erzielt werden. Potenzielle Zusammenhänge sind somit schwieriger nachweisbar.

Darüber hinaus ist denkbar, dass der Einfluss von Vitamin D auf den Krankheitsverlauf bipolarer Störungen nicht linear verläuft, sondern erst unterhalb eines kritischen Schwellenwertes klinische relevant wird. In der vorliegenden Arbeit wurde ein Cut-off Wert von 50 nmol/l verwendet. Dieser Wert bezieht sich jedoch auf die gängigen Empfehlungen zur Knochengesundheit. Möglicherweise sind neuropsychiatrische Effekte jedoch erst bei ausgeprägtem Mangel, beispielsweise bei Serumspiegeln unter 25 nmol/l beobachtbar.

Aufgrund der Tatsache, dass in der untersuchten Stichprobe nur wenige Patientinnen derart niedrige Vitamin-D-Werte aufwiesen, könnten mögliche Schwellenwert-Effekte statistisch nicht erfasst worden sein.

Des Weiteren muss erwähnt werden, dass in der vorliegenden Arbeit nicht für psychopharmakologische Begleitmedikation kontrolliert wurde. Substanzen wie Lithium oder Antikonvulsiva können auf vielfältige Art und Weise den Vitamin-D und Calciumstoffwechsel beeinflussen. Gleichzeitig ist die medikamentöse Therapie eine der zentralen Säulen in der Behandlung der bipolaren Störung. Ohne Information über Art, Dauer und Dosierung der Medikation lässt sich eine Aussage über einen möglichen unabhängigen Effekt des Vitamin D Status auf den Krankheitsverlauf daher nur eingeschränkt treffen.

Limitationen

Die Hauptlimitation dieser Arbeit ist zweifellos die geringe Fallzahl, die die statistische Aussagekraft erheblich einschränkt. Die Ergebnisse müssen daher mit entsprechender Vorsicht interpretiert werden.

Als weiterhin einschränkend kann die weitgehend euthyme Stichprobe angesehen werden. Angelehnt an die große Metaanalyse von Cereda et al. 2021, welche Zusammenhänge zwischen Vitamin-D-Status und psychiatrischen Erkrankungen

untersucht, hätte eine Stichprobe mit akut behandlungsbedürftigen, stationären Patient*innen möglicherweise andere Resultate erbracht.

Eine weitere Limitation der Arbeit ist das Fehlen einer systematischen Kontrolle relevanter Stör- und Einflussgrößen. Dazu zählen insbesondere psychiatrische Komorbiditäten, Art und Dauer der Medikation sowie saisonale Einflüsse auf den Vitamin-D-Haushalt. Diese Faktoren könnten mögliche Zusammenhänge überlagern oder abschwächen.

Ausblick

Die vorliegenden Ergebnisse legen den Schluss nahe, dass Vitamin D allein kein ausreichend aussagekräftiger Parameter ist, um Rückschlüsse auf die zukünftige Krankheitsaktivität bei bipolarer Störung zu ziehen.

Diese Einschätzung muss jedoch unter dem Vorbehalt erfolgen, dass der vorliegenden Arbeit eine kleine, weitgehend euthyme Stichprobe zugrunde liegt. Unter Einbeziehung der bestehenden Forschung, die neuroprotektive und immunmodulatorische Eigenschaften von Vitamin D betont, erscheint es dennoch sinnvoll, die Fragestellung weiterzuverfolgen. Zukünftige Studien sollten sich auf größere Patient*innenkollektive mit akuter Krankheitsaktivität konzentrieren, um potenzielle Effekte unter klinisch relevanteren Bedingungen untersuchen zu können.

Darüber hinaus wäre die Einbeziehung biologischer Marker der Immunaktivität, wie proinflammatorischer Zytokine oder C-reaktivem Protein, wünschenswert, um den vermuteten Wirkmechanismus von Vitamin D bei bipolarer Störung direkter untersuchen zu können.

In Hinblick auf die Analyse geschlechtsspezifischer Unterschiede im Vitamin-D-Haushalt sollten zukünftige Arbeiten ebenfalls größere Stichproben heranziehen, um belastbarere Aussagen treffen zu können.

Literaturverzeichnis

- 1) Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(1):53-8. doi:10.1210/jc.2010-2704.
- 2) Norman AW. Sunlight, season, skin pigmentation, vitamin D, and 25-hydroxyvitamin D: integral components of the vitamin D endocrine system. *Am J Clin Nutr.* 1998;67(6):1108-10. doi:10.1093/ajcn/67.6.1108
- 3) Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(2 Suppl):491S-499S. doi:10.1093/ajcn/88.2.491S.
- 4) Armas LAG, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D₂ is much less effective than vitamin D₃ in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(11):5387-91. doi:10.1210/jc.2004-0360.
- 5) Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev.* 2016;96(1):365-408. doi:10.1152/physrev.00014.2015
- 6) Silva MC, Furlanetto TW. Intestinal absorption of vitamin D: a systematic review. *Nutr Rev.* 2018;76(1):60-76. doi:10.1093/nutrit/nux034
- 7) Holick MF. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 1995;61(3 Suppl):638S-645S. doi:10.1093/ajcn/61.3.638S.
- 8) Gil Á, Plaza-Díaz J, Mesa MD. Vitamin D: classic and novel actions. *Ann Nutr Metab.* 2018;72(2):87-95. doi:10.1159/000486536.
- 9) Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(6 Suppl):1678S-1688S. doi:10.1093/ajcn/80.6.1678S.
- 10) Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005;289(1):F8-28. doi:10.1152/ajprenal.00336.2004.
- 11) Beckman MJ, Tadikonda P, Werner E, Prah J, Yamada S, DeLuca HF. Human 25-hydroxyvitamin D₃-24-hydroxylase, a multicatalytic enzyme. *Biochemistry.* 1996;35(25):8465-72. doi:10.1021/bi960157p.
- 12) Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266-81. doi:10.1056/NEJMra070553.

- 13) Holick MF. The cutaneous photosynthesis of previtamin D₃: a unique photoendocrine system. *J Invest Dermatol.* 1981;77(1):51-8. doi:10.1111/1523-1747.ep12479191.
- 14) DeLuca HF. Evolution of our understanding of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(2 Suppl):S73-87. doi:10.1093/ajcn/88.2.491S.
- 15) Vranić L, Mikolašević I, Milić S. Vitamin D deficiency: consequence or cause of obesity? *Medicina (Kaunas).* 2019;55(9):541. doi:10.3390/medicina55090541.
- 16) Matsuoka LY, Wortsman J, Haddad JG, Hollis BW. In vivo threshold for cutaneous synthesis of vitamin D₃. *J Lab Clin Med.* 1989;114(3):301-5. doi:10.5555/uri:pii:0022214389900849.
- 17) Clemens TL, Adams JS, Henderson SL, Holick MF. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D₃. *Lancet.* 1982;1(8263):74-6. doi:10.1016/S0140-6736(82)90214-7.
- 18) Harris SS, Dawson-Hughes B. Seasonal changes in plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations of young American black and white women. *Am J Clin Nutr.* 1998;67(6):1232-6. doi:10.1093/ajcn/67.6.1232.
- 19) Walsh JS, Bowles S, Evans AL. Vitamin D in obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017;24(6):389-94. doi:10.1097/MED.0000000000000370.
- 20) Targher G, Bertolini L, Scala L, Cigolini M, Zenari L, Falezza G, et al. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D₃ concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007;17(7):517-24. doi:10.1016/j.numecd.2006.04.002.
- 21) Verdoia M, Schaffer A, Barbieri L, Di Giovine G, Marino P, Suryapranata H, et al. Impact of gender difference on vitamin D status and its relationship with the extent of coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015;25(5):464-70. doi:10.1016/j.numecd.2015.02.007.
- 22) Lee HI, Worm M. Advances in the management of UVR-associated skin cancers: autoimmune diseases and UV protection. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2009;37(2):96-8. doi:10.1016/j.aller.2008.09.003.
- 23) Devereux G, Macdonald H, Hawrylowicz C. Vitamin D and asthma: time for intervention? *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(9):739-40. doi:10.1164/rccm.200902-0216ED.
- 24) Bouillon R, Norman AW, Lips P. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(19):1980-1. doi:10.1056/NEJMc072049.
- 25) Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED) e.V., Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) e.V. S1-Leitlinie 174-007: Vitamin-D-Mangel-Rachitis. AWMF-Register Nr. 174/007.

Klasse: S1. 2020 [zitiert 2025 Nov 2]. Verfügbar unter:
<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/174-007.html>

- 26) Bouillon R, Carmeliet G. Vitamin D insufficiency: definition, diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32(5):669-84. doi:10.1016/j.beem.2018.09.014.
- 27) Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med.* 2004;116(9):634-9. doi:10.1016/j.amjmed.2003.12.029.
- 28) Kuchuk NO, Pluijm SMF, van Schoor NM, Looman CWN, Smit JH, Lips P. Relationships of serum 25-hydroxyvitamin D to bone mineral density and serum parathyroid hormone and markers of bone turnover in older persons. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(4):1244-50. doi:10.1210/jc.2008-1835.
- 29) Chun RF, Liu PT, Modlin RL, Adams JS, Hewison M. Impact of vitamin D on immune function: lessons learned from genome-wide analysis. *Front Physiol.* 2014;5:151. doi:10.3389/fphys.2014.00151.
- 30) Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science.* 2006;311(5768):1770-3. doi:10.1126/science.1123933.
- 31) Hewison M. Antibacterial effects of vitamin D. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7(6):337-45. doi:10.1038/nrendo.2010.226.
- 32) Rivas-Santiago B, Hernandez-Pando R, Carranza C, Juarez E, Contreras JL, Aguilar-Leon D, et al. Expression of cathelicidin LL-37 during *Mycobacterium tuberculosis* infection in human alveolar macrophages, monocytes, neutrophils, and epithelial cells. *Infect Immun.* 2008;76(3):935-41. doi:10.1128/IAI.00900-07.
- 33) Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(5):1255-60. doi:10.3945/ajcn.2009.29094.
- 34) Sassi F, Tamone C, D'Amelio P. Vitamin D: nutrient, hormone, and immunomodulator. *Nutrients.* 2018;10(11):1656. doi:10.3390/nu10111656.
- 35) Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Multiple Sclerosis. *JAMA.* 2006;296(23):2832-8.
- 36) Mokry LE, Ross S, Ahmad OS, Forgetta V, Smith GD, Goltzman D, et al. Vitamin D and risk of multiple sclerosis: a Mendelian randomization study. *PLoS Med.* 2015;12(8): e1001866. doi:10.1371/journal.pmed.1001866.

- 37) Stumpf WE, Sar M, Reid FA, Tanaka Y, DeLuca HF. Target cells for 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in intestinal tract, stomach, kidney, skin, pituitary, and parathyroid. *Science*. 1979;206(4423):1188–90. doi:10.1126/science.505004.
- 38) Chabas JF, Alluin O, Rao G, Garcia S, Lavaut MN, Risso JJ, et al. Vitamin D₂ potentiates axon regeneration. *J Neurotrauma*. 2008;25(10):1247–56. doi:10.1089/neu.2007.0482.
- 39) Ibi M, Sawada H, Nakanishi M, Kume T, Katsuki H, Kaneko S, et al. Protective effects of 1 α ,25-(OH)₂D₃ against the neurotoxicity of glutamate and reactive oxygen species in mesencephalic culture. *J Neurosci Res*. 2001;66(4):661–71. doi:10.1002/jnr.1247.
- 40) Garcion E, Wion-Barbot N, Montero-Menei CN, Berger F, Wion D. New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab*. 2002;13(3):100–5. doi:10.1016/S1043-2760(01)00547-1.
- 41) Fernandes de Abreu DA, Eyles D, Féron F. Vitamin D, a neuro-immunomodulator: implications for neurodegenerative and autoimmune diseases. 2009;S265-77.
- 42) Bivona G, Agnello L, Bellia C, Iacolino G, Scazzone C, Lo Sasso B, et al. Non-Skeletal Activities of Vitamin D: From Physiology to Brain Pathology. 2019;55(7):341. doi: 10.3390/medicina55070341.
- 43) Cereda G, Enrico P, Ciappolino V, Delvecchio G, Brambilla P. The role of vitamin D in bipolar disorder: epidemiology and influence on disease activity. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021;278:209–17. doi:10.1016/j.psychres.2019.112512.
- 44) Muneer A. Bipolar disorder: role of inflammation and the development of disease biomarkers. *Psychiatry Investig*. 2016;13(1):18–33. doi:10.4306/pi.2016.13.1.18.
- 45) Rosenblat JD, McIntyre RS. Bipolar disorder and inflammation. *Psychiatr Clin North Am*. 2016;39(1):125–37. doi:10.1016/j.psc.2015.09.006.
- 46) Modabbernia A, Taslimi S, Brietzke E, Ashrafi M. Cytokine alterations in bipolar disorder: a meta-analysis of 30 studies. *Biol Psychiatry*. 2013;74(1):15–25. doi:10.1016/j.biopsych.2013.01.007.
- 47) Altunsoy N, Yüksel RN, Cingi Yirun M, Kılıçarslan A, Aydemir Ç. Exploring the relationship between vitamin D and mania: correlations between serum vitamin D levels and disease activity. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2018;22(3):221–5. doi:10.1080/13651501.2018.1435523.
- 48) Boerman R, Cohen D, Schulte PFJ, Nugter A. Prevalence of vitamin D deficiency in adult outpatients with bipolar disorder or schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2016;36(6):588–92. doi:10.1097/JCP.0000000000000588.

- 49) Belzeaux R, Boyer L, Ibrahim EC, Féron F, Leboyer M, Fond G. Mood disorders are associated with a more severe hypovitaminosis D than schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 2015;69:58–64. doi:10.1016/j.jpsychires.2015.08.014.
- 50) Sikoglu EM, Navarro AAL, Starr D, Dvir Y, Nwosu BU, Czerniak SM, et al. Vitamin D₃ supplemental treatment for mania in youth with bipolar spectrum disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2015;25(5):415–24. doi:10.1089/cap.2014.0096.
- 51) Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the World Mental Health Survey Initiative. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68(3):241–51. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.12.
- 52) Laursen TM. Life expectancy among persons with schizophrenia or bipolar affective disorder. *Schizophr Res.* 2011;131(1–3):101–4. doi:10.1016/j.schres.2011.06.008.
- 53) McIntyre RS, Berk M, Brietzke E, Goldstein BI, López-Jaramillo C, Kessing LV, et al. Bipolar disorders. *Lancet.* 2020;396(10265):1841–56. doi:10.1016/S0140-6736(20)31544-0.
- 54) Vieta E, Phillips ML. Deconstructing bipolar disorder: a critical review of its diagnostic validity and a proposal for DSM-V and ICD-11. *Schizophr Bull.* 2007;33(4):886–92. doi:10.1093/schbul/sbm057.
- 55) American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington (DC): American Psychiatric Association; 2013.
- 56) Voderholzer U, Hohagen F. Therapie psychischer Erkrankungen: State of the Art. 8th ed. München: Urban & Fischer; 2011
- 57) World Health Organization. Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen: mit Glossar und diagnostischen Kriterien. 10. Aufl. Göttingen: Hogrefe; 2019.
- 58) Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. *Lancet.* 2016;387(10027):1561–72. doi:10.1016/S0140-6736(15)00241-X.
- 59) Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2007.
- 60) Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry.* 1978;133(5):429–35. doi:10.1192/bjp.133.5.429.
- 61) Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, Keller M, et al. Switching from unipolar to bipolar II: an 11-year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients. 1995;52(2):114–23.

- 62) Hantouche EG, Akiskal HS. Bipolar II vs. unipolar depression: psychopathologic differentiation by dimensional measures. *J Affect Disord.* 2005;84(2–3):127–32. doi:10.1016/j.jad.2004.10.003.
- 63) Coryell W, Endicott J, Maser JD, Keller MB, Leon AC, Akiskal HS. Long-term stability of polarity distinctions in the affective disorders. *Am J Psychiatry.* 1995;152(3):385–90. doi:10.1176/ajp.152.3.385.
- 64) Schneider F, editor. *Facharztwissen Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie.* 4th ed. Berlin: Springer; 2017. doi:10.1007/978-3-662-54432-2.
- 65) Berk M, Dodd S, Callaly P, Berk L, Fitzgerald P, de Castella AR, et al. History of illness prior to a diagnosis of bipolar disorder or schizoaffective disorder. *J Affect Disord.* 2007;103(1–3):181–6. doi:10.1016/j.jad.2007.01.024.
- 66) Deutsche Gesellschaft für Bipolare Störungen e.V. *Bipolare Störungen – eine Erkrankung mit zwei Gesichtern: Informationsschrift für Patienten und Angehörige.* [Internet]. Frankfurt am Main: Deutsche Gesellschaft für Bipolare Störungen e.V.; [cited 2025 Nov 3]. Available from: <https://dgbs.de/>
- 67) Gruhe H, Severus E. *Bipolare Störungen erkennen: die Kunst der korrekten Diagnose.* [Internet]. Frankfurt am Main: Deutsche Gesellschaft für Bipolare Störungen e.V.; 2005 [cited 2025 Nov 3]. Available from: https://web.archive.org/web/20140715131523/https://dgbs.de/fileadmin/user_upload/PDFs/DGBS_Materialien/DGBS_Diagnostik_Bipolar.pdf
- 68) Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RMA, Petukhova M, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64(5):543–52. doi:10.1001/archpsyc.64.5.543.
- 69) McIntyre RS, Konarski JZ, Yatham LN. Comorbidity in bipolar disorder: a framework for rational treatment selection. 2004;19(6):369–86.
- 70) Sylvia LG, Shelton RC, Kemp DE, Bernstein EE, Friedman ES, Brody BD, et al. Medical burden in bipolar disorder: findings from the Clinical and Health Outcomes Initiative in Comparative Effectiveness for Bipolar Disorder study (Bipolar CHOICE). 2015;17(2):212–23.
- 71) McIntyre RS, Berk M, Brietzke E, Goldstein BI, López-Jaramillo C, Kessing LV, et al. Bipolar disorders. *Lancet.* 2020;396(10265):1841–56. doi:10.1016/S0140-6736(20)31544-0.
- 72) Yapici Eser H, Kacar AS, Kilciksiz CM, Yalcinay-Inan M, Ongur D. Prevalence and associated features of anxiety disorder comorbidity in bipolar disorder: a meta-analysis and meta-regression study. 2018;9:229.

- 73) Onyeka IN, Collier Høegh M, Nåheim Eien EM, Nwaru BI, Melle I. Comorbidity of physical disorders among patients with severe mental illness with and without substance use disorders: a systematic review and meta-analysis. 2019;15(3):192–206.
- 74) Weiner M, Warren L, Fiedorowicz JG. Cardiovascular morbidity and mortality in bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry*. 2011;23(1):40–7. PMID:21318194.
- 75) Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. *Lancet*. 2013;381(9878):1654–62. doi:10.1016/S0140-6736(13)60855-7.
- 76) Johansson V, Kuja-Halkola R, Cannon TD, Hultman CM, Hedman AM. A population-based heritability estimate of bipolar disorder in a Swedish twin sample. *Psychiatry Res*. 2019;278:180–7. doi:10.1016/j.psychres.2019.05.025.
- 77) Fabbri C. The role of genetics in bipolar disorder. In: Kasper S, Hirschfeld RMA, editors. *Handbook of Clinical Neurology: Bipolar Disorder*. Vol. 183. Amsterdam: Elsevier; 2021. p. 41–60. doi:10.1016/B978-0-12-819975-6.00005-9.
- 78) Stahl EA, Breen G, Forstner AJ, McQuillin A, Ripke S, Trubetskoy V, et al. Genome-wide association study identifies 30 loci associated with bipolar disorder. *Nat Genet*. 2019;51(5):793–803. doi:10.1038/s41588-019-0397-8.
- 79) Neale BM, Sklar P. Genetic analysis of schizophrenia and bipolar disorder reveals polygenicity but also suggests new directions for molecular interrogation. *Trends Genet*. 2015;30(3):131–8. doi:10.1016/j.tig.2014.12.004.
- 80) Deutsche Gesellschaft für Bipolare Störungen (DGBS) e.V., Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) e.V. S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen – Langversion. [Internet]. AWMF-Registernr. 038-019. 2019 [cited 2025 Nov 3]. Available from: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/038-019>
- 81) Post RM, Leverich GS. The role of psychosocial stress in the onset and progression of bipolar disorder and its comorbidities: the need for earlier and alternative modes of therapeutic intervention. *Focus (Am Psychiatr Publ)*. 2007;5(1):7–18. doi:10.1176/foc.5.1.7.
- 82) Garino JL, Goldberg JF, Ramirez PM, Ritzler BA. Impact of childhood abuse on the clinical course of bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 2005;186(2):121–5. doi:10.1192/bjp.186.2.121.
- 83) Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC, Dean OM, Giorlando F, Maes M, et al. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011;35(3):804–17. doi:10.1016/j.neubiorev.2010.10.001.

- 84) Kapczinski F, Vieta E, Andreazza AC, Frey BN, Gomes FA, Tramontina J, et al. Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. *Neurosci Biobehav Rev.* 2008;32(4):675–92. doi:10.1016/j.neubiorev.2007.10.005.
- 85) Strakowski SM, DelBello MP, Adler CM, Cecil DM, Sax KW, et al. Neuroimaging in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2000;2(3 Pt 1):148–64. doi:10.1034/j.1399-5618.2000.020302.x.
- 86) Lyoo IK, Sung YH, Dager SR, Friedman SD, Lee J, Kim SJ, et al. Regional cerebral cortical thinning in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2006;8(1):65–74. doi:10.1111/j.1399-5618.2006.00287.x.
- 87) Post RM. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *Am J Psychiatry.* 1992;149(8):999–1010. doi:10.1176/ajp.149.8.999.
- 88) Peters A, McEwen BS, Friston K. Uncertainty and stress: why it causes diseases and how it is mastered by the brain. *Prog Neurobiol.* 2017;156:164–88. doi:10.1016/j.pneurobio.2017.05.004.
- 89) Bai YM, Su TP, Tsai SJ, Chen WF, Li CT, Tu PC, et al. Comparison of inflammatory cytokine levels among type I/type II and manic, hypomanic, euthymic, and depressive states of bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2014;166:187–92. doi:10.1016/j.jad.2014.05.009.
- 90) Rosenblat JD, Cha DS, Mansur RB, McIntyre RS. Inflamed moods: a review of the interactions between inflammation and mood disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2014;53:23–34. doi:10.1016/j.pnpbp.2014.01.013
- 91) Ortiz-Domínguez A, Hernández ME, Berlanga C, Gutiérrez-Mora D, Moreno J, Heinze G, et al. Immune variations in bipolar disorder: phasic differences. *Bipolar Disord.* 2007;9(6):596–602. doi:10.1111/j.1399-5618.2007.00452.x.
- 92) Kim YK, Jung HG, Myint AM, Kim H, Park SH. Imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2007;104(1–3):91–5. doi:10.1016/j.jad.2007.02.018.
- 93) Maletic V, Raison C. Integrated neurobiology of bipolar disorder. *Front Psychiatry.* 2014;5:98. doi:10.3389/fpsy.2014.00098.
- 94) Watkins CC, Sawa A, Pomper MG. Glia and immune cell signaling in bipolar disorder: insights from neuropharmacology and molecular imaging to clinical application. *Transl Psychiatry.* 2014;4(1):e350. doi:10.1038/tp.2013.120.
- 95) Myint AM. Kynurenines: from the perspective of major psychiatric disorders. *FEBS J.* 2012;279(8):1375–85. doi:10.1111/j.1742-4658.2012.08485.x.

- 96) Stone TW, Perkins MN. Quinolinic acid: a potent endogenous excitant at amino acid receptors in CNS. *Eur J Pharmacol.* 1981;72(4):411–2. doi:10.1016/0014-2999(81)90523-2.
- 97) Tavares RG, Tasca CI, Santos CE, Alves LB, Porciúncula LO, Emanuelli T, et al. Quinolinic acid stimulates synaptosomal glutamate release and inhibits glutamate uptake into astrocytes. *Neurochem Int.* 2002;40(7):621–7. doi:10.1016/S0197-0186(01)00009-0.
- 98) Müller N, Schwarz MJ. The immune-mediated alteration of serotonin and glutamate: towards an integrated view of depression. *Mol Psychiatry.* 2007;12(11):988–1000. doi:10.1038/sj.mp.4002006.
- 99) Fryer AD, Jacoby DB. Effect of inflammatory cell mediators on M2 muscarinic receptors in the lungs. *Life Sci.* 1993;52(5–6):529–36. doi:10.1016/0024-3205(93)90233-z.
- 100) Haddad EB, Rousell J, Lindsay MA, Barnes PJ. Synergy between tumor necrosis factor α and interleukin 1β in inducing transcriptional down-regulation of muscarinic M2 receptor gene expression: involvement of protein kinase A and ceramide pathways. *J Biol Chem.* 1996;271(51):32586–92. doi:10.1074/jbc.271.51.32586.
- 101) Gibbons AS, Scarr E, McLean C, Sundram S, Dean B. Decreased muscarinic receptor binding in the frontal cortex of bipolar disorder and major depressive disorder subjects. *J Affect Disord.* 2009;116(3):184–91. doi:10.1016/j.jad.2008.11.010.
- 102) Jones KA, Porjesz B, Almasy L, Bierut L, Goate A, Wang JC, et al. Linkage and linkage disequilibrium of evoked EEG oscillations with CHRM2 receptor gene polymorphisms: implications for human brain dynamics and cognition. *Hum Mol Genet.* 2004;13(19):1891–900. doi:10.1093/hmg/ddh199.
- 103) Bosetti F, Rintala J, Seemann R, Rosenberger TA, Contreras MA, Rapoport SI, et al. Chronic lithium downregulates cyclooxygenase-2 activity and prostaglandin E2 concentration in rat brain. *Mol Psychiatry.* 2002;7(8):845–50. doi:10.1038/sj.mp.4001099.
- 104) Berger M. *Psychische Erkrankungen.* München: Urban & Fischer; 2018.
- 105) Hippus B. *Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie.* Berlin: Springer; 2020.
- 106) Gensthaler BM. Bipolare Störung: Therapie schützt vor Rezidiven. *Pharmazeutische Zeitung.* 2011;(33). Verfügbar unter: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-332011/therapie-schuetzt-vor-rezidiven/>.

- 107) Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Rote-Hand-Brief zu Valproat: Neue Anwendungsbeschränkungen; Aktualisierung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms. Bonn: BfArM; 2018.
- 108) Amelang M, Kersting M, Birbaumer N, Frey L. Psychologische Diagnostik: Persönlichkeitsdiagnostik. Göttingen: Hogrefe; 2011.
- 109) Beck AT, Steer RA, Brown GK. Manual for the Beck Depression Inventory-II (BDI-II). San Antonio (TX): Psychological Corporation; 1996.
- 110) Wang YP, Gorenstein C. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory-II: a comprehensive review. *Rev Bras Psiquiatr.* 2013;35(4):416–31. doi:10.1590/1516-4446-2012-1048.
- 111) Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1960;23(1):56–62. doi:10.1136/jnnp.23.1.56.
- 112) Ito M. Neuropsychiatric evaluations of postictal behavioral changes. *Epilepsy Behav.* 2010;19(2):134–7. doi:10.1016/j.yebeh.2010.06.024.
- 113) Saß H. Diagnostische Kriterien des Diagnostischen und Statistischen Manuals Psychischer Störungen. DSM-IV-TR. Göttingen: Hogrefe; 2003.