

Aus der Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie
(Prof. Dr. med. Hermann-Lingen)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Beziehungen zwischen 25-Hydroxy-
Vitamin D und Lebensqualität sowie
psychischen Auffälligkeiten bei
deutschen Jugendlichen**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Theresa Katharina Schäfer

aus

Kassel

Göttingen 2019

Dekan:	Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer
Referent/in	Prof. Dr. mult. T. Meyer
Ko-Referent/in:	Prof. Dr. L. Poustka
Promotor/in:	Prof. Dr. M. Schön (Vertreterin)

Datum der mündlichen Prüfung: 15.01.2020

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Beziehungen zwischen 25-Hydroxy-Vitamin D und Lebensqualität sowie psychischen Auffälligkeiten bei deutschen Jugendlichen" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	II
1 Einleitung	1
2 Methodik	5
2.1 Beschreibung der KiGGS-Studie.....	5
2.2 Messung des 25-Hydroxy-Vitamin-D-Spiegels.....	7
2.3 Bestimmung der Lebensqualität.....	10
2.4 Bestimmung der psychischen Stärken und Schwächen	11
2.5 Messung des Blutdrucks	13
2.6 Weitere untersuchte Merkmale.....	14
2.7 Statistische Auswertung.....	16
3 Ergebnisse	19
3.1 Beschreibung des Studienkollektivs und Merkmalsvergleich zwischen Jungen und Mädchen.....	19
3.2 Vergleich von Vitamin-D-Werten, Lebensqualität und psychischen Auffälligkeiten in den Altersgruppen.....	22
3.3 Positiver Zusammenhang zwischen 25-Hydroxy-Vitamin D und Lebensqualität sowie negative Beziehung zu psychischen Auffälligkeiten.....	29
3.4 Testung von Vitamin D, Lebensqualität und psychischen Auffälligkeiten mit ausgewählten Confoundern.....	41
3.5 25-Hydroxy-Vitamin D als unabhängiger Prädiktor der Lebensqualität sowie der psychischen Auffälligkeiten bei Kindern und Jugendlichen.....	56
4 Diskussion	69
5 Zusammenfassung	105
6 Anhang	107
7 Literaturverzeichnis	110

Abkürzungsverzeichnis

ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom
ALM	allgemeines lineares Modell
ALSPAC	Avon Longitudinal Study of Parents and Children (Avon-Längsschnittstudie von Eltern und Kindern)
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BMI	Body-Mass-Index
CMS	chronisch milder Stress
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Diagnostisches und statistisches Handbuch psychischer Störungen)
E	Estimator (Schätzer)
GABA	γ -Aminobuttersäure
GR	Glukokortikoid-Rezeptor
HPA-Achse	<i>hypothalamus pituitary adrenal axis</i> (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse)
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IL	Interleukin
IFN- α	Interferon- α
KiGGS-Studie	Kinder- und Jugendgesundheitsurvey
KINDL-R	Kinder-Lebensqualitätsfragebogen
LIA	Lumineszenz-Immunoassay
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
N	Anzahl
NGF	<i>neuronal growth factor</i> (Nervenwachstumsfaktor)
nNOS	neuronale Stickstoffmonoxid-Synthase
OR	Odds Ratio
PNMT	Phenylethanolamin-N-Methyltransferase
RKI	Robert Koch-Institut
SD	Standardabweichung
SDQ	Strength and Difficulties Questionnaire
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
VDR	Vitamin-D-Rezeptor
ZUMA	Zentrum für Umfragen, Methoden und Analysen
95%-KI	95%-Konfidenzintervall

1 Einleitung

In den letzten Jahren rückte Vitamin D und dessen Einfluss außerhalb des Knochenstoffwechsels zunehmend in den Fokus der aktuellen Forschung. In der Literatur gibt es vermehrt Hinweise darauf, dass niedrigere Serum-Vitamin-D-Konzentrationen insbesondere bei älteren Menschen mit einer verminderten kognitiven Leistung und/oder mehr depressiven Symptomen assoziiert sind (Buell et al. 2009; Llewellyn et al. 2009; Annweiler et al. 2010; Ganji et al. 2010; Hoang et al. 2011; Maddock et al. 2013). Andere Studien hingegen konnten diesen Zusammenhang nicht feststellen (Pan et al. 2009; Almeida et al. 2015; Dana-Alamdari et al. 2015). Eine große Untersuchung an Erwachsenen und Senioren aus Kanada zeigte, dass Probanden mit höheren 25-Hydroxy-Vitamin-D-Werten signifikant weniger Probleme mit Depression und Angst hatten und insgesamt eine bessere Lebensqualität angaben (Chao et al. 2014). Auch die einmalige Verabreichung von hochdosiertem Vitamin D führte in einer prospektiven doppelblinden randomisierten Placebo-kontrollierten Studie zur Verbesserung der Lebensqualität und Verringerung der Schmerzen bei älteren Patienten (Sakalli et al. 2012). In ähnlicher Weise berichteten Jorde et al. (2008) über positive Auswirkungen einer wöchentlichen Vitamin-D-Gabe auf depressive Symptome bei übergewichtigen und adipösen Probanden. Die Annahme, dass eine Vitamin-D-Substitution einen positiven Effekt auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität hat, konnte für gesunde erwachsene Probanden in einem systematischen Review jedoch nicht bestätigt werden (Hoffmann et al. 2015).

Untersuchungen zum Einfluss von Vitamin D auf die körperliche sowie psychische Gesundheit von Kindern und Jugendlichen sind hingegen eher selten. Ataie-Jafari et al. (2015) konnten an 1.095 iranischen Jugendlichen zeigen, dass Probanden mit einer ausreichenden Vitamin-D-Versorgung (definiert als >30 ng/ml) signifikant weniger Traurigkeit/Depression, Schlafstörungen, Sorgen, Ärger und Angstzustände empfanden als Jugendliche mit geringeren Vitamin-D-Konzentrationen. Mithilfe der Daten aus der großen populationsbasierten Avon-Längsschnittstudie von Eltern und Kindern (ALSPAC) aus dem Südwesten von England wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen 25-Hydroxy-Vitamin D₂ und D₃ im Serum mit den Verhaltensauffälligkeiten, Depressionen und psychotischen Erfahrungen der Kinder und Jugendlichen besteht. Abgesehen von prosozialen Problemen zeigte sich hierbei jedoch kein signifikanter Einfluss der Vitamin-D-Werte auf das Verhalten der Probanden aus der Elternsicht. Aller-

dings waren höhere Vitamin-D₃-Konzentrationen signifikant mit weniger psychotischen Erfahrungen sowie depressiven Symptomen der Kinder und Jugendlichen assoziiert (Tolppanen et al. 2012d; Tolppanen et al. 2012c; Tolppanen et al. 2012b).

Viele Studien zeigten zusätzlich, dass chronischer Stress einen negativen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie die Gehirnfunktion hat und zur Entwicklung von Angsterkrankungen und Depression beitragen kann (Femenía et al. 2012; Hill et al. 2012; Breuer et al. 2015). Die Achtsamkeitsbasierte Stressreduktion stellt beispielsweise eine wirksame Therapie bei Depression, Stress und Angst dar und führt zur Verbesserung der Lebensqualität (Bakhshani et al. 2015; Smith et al. 2015). Als Reaktion auf den erhöhten Stress findet sich bei der Mehrzahl depressiver Patienten eine Hyperaktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) mit konsekutiver Steigerung der Glukokortikoid-Level im Blut (Holsboer 2000; Nemeroff und Vale 2005; Krishnan und Nestler 2008). Die erhöhten Glukokortikoide wiederum schädigen den Hippocampus, was bei Nagern zu Stress-induzierten Verhaltensauffälligkeiten führte (McEwen 2007; Kvarita et al. 2015). Beispielsweise hemmen Glukokortikoide die Zelldifferenzierung bestimmter hippocampaler Vorläuferzellen (HiB5) durch die Blockierung des p42/p44 MAP-Kinase-Wegs (Son et al. 2001). *In-vitro*- Experimente haben gezeigt, dass eine Vorbehandlung mit Vitamin D₃ diese durch Dexamethason induzierte Blockierung signifikant verringern konnte und so zu einer besseren Zelldifferenzierung beitrug. Die Vitamin-D-Behandlung führte ebenfalls zu einer Reduktion der Apoptose-rate in den mit Dexamethason behandelten hippocampalen Zellen. Außerdem gaben die Experimente einen Hinweis darauf, dass der Vitamin-D-Rezeptor (VDR) mit dem Glukokortikoid-Rezeptor (GR) interagiert und Vitamin D die Transaktivierung bestimmter Gene durch den GR herunterreguliert (Obradovic et al. 2006; Zhang et al. 2013). Zusätzlich fand sich eine Erhöhung des VDR im Hippocampus von Ratten, welche chronischem Stress ausgesetzt waren (Jiang et al. 2013). Gerade der Hippocampus spielt eine zentrale Rolle bei kognitiven Prozessen und Verhaltensweisen wie Stress und Emotionen (Small et al. 2011). Einige Studien zeigen ebenfalls, dass eine Therapie mit Cortison zur Verminderung der Lebensqualität beiträgt (Han et al. 2013; Touraine et al. 2015). Dies führt zu der Vermutung, dass Vitamin D einen schützenden Effekt auf die Stress- und Glukokortikoid-induzierten Veränderungen im Hippocampus ausübt und hierüber eventuell Einfluss auf das allgemeine Wohlbefinden nimmt.

Vitamin D ist ein Prohormon, welches vom Körper bei Bedarf in das aktive Hormon umgewandelt werden kann und hauptsächlich in zwei Formen existiert: D₂ (Ergocal-

ciferol) und D₃ (Cholecalciferol). Der Großteil von Cholecalciferol wird vom Körper selbst durch Ultraviolett-B-Strahlen der Sonne aus 7-Dehydrocholesterol in der Haut synthetisiert. Kleine Mengen können auch aus pflanzlichen (Ergocalciferol) und tierischen (Cholecalciferol) Lebensmitteln aufgenommen werden oder werden bestimmten Lebensmitteln wie Milch zugesetzt. Beide Formen werden im Blut an einem Vitamin-D-Bindeprotein transportiert. In der Leber entstehen durch eine 25-Hydroxylase (CYP27A1) die hauptsächlich im Körper zirkulierenden Formen 25-Hydroxy-Vitamin D₂ (Ergocalcidiol) bzw. D₃ (Calcidiol). Der letzte Aktivierungsschritt zu 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₂ (Ergocalcitril) und D₃ (Calicitriol) findet in der Niere durch die 1 α -Hydroxylase (CYP27B1) statt. Durch eine weitere Hydroxylierung an C-24 können die unterschiedlichen Formen wieder inaktiviert werden (Johal und Levin 2009; Chagas et al. 2012). Seine Wirkung übt das Hormon über den nuklearen VDR aus, welcher in vielen verschiedenen Organen exprimiert wird (Maalouf 2008). Aufgrund der langen Halbwertszeit von 2-3 Wochen und der hohen Konzentration im Blut wird 25-Hydroxy-Vitamin D zur Bestimmung des Vitamin-D-Status verwendet, wobei Vitamin D₂ weniger als 5% des Gesamtwertes ausmacht (Holick 2009; Freeman et al. 2015).

Auch die Messung der Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen gewinnt immer mehr an Bedeutung, da die Prävalenz chronischer und psychiatrischer Erkrankungen in den letzten Jahren zugenommen hat (Van Cleave et al. 2010). Allerdings treten häufig schon Jahre vor der Diagnose und Behandlung einer psychischen Erkrankung die Symptome von affektiven oder kognitiven Störungen auf. Um eine Beeinträchtigung des Wohlbefindens frühzeitig zu erkennen und gegebenenfalls Maßnahmen dagegen einzuleiten, sind Befragungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Kinder- und Jugendalter vermehrt wichtig (Ravens-Sieberer et al. 2014).

Die oben beschriebenen Interaktionen zwischen Vitamin D und Glukokortikoiden geben einen Hinweis darauf, dass Vitamin D möglicherweise einen Einfluss auf die Lebensqualität hat. Hierzu finden sich in der Literatur einige Studien, welche jedoch größtenteils an Erwachsenen durchgeführt wurden oder die Wirkung einer Vitamin-D-Substitution auf die Lebensqualität untersuchten. Zusätzlich wurde häufig eine Einteilung in Probanden mit und ohne Vitamin-D-Mangel vorgenommen und die Ergebnisse sind in sich nicht konsistent. Über die Grenzwerte für eine optimale Vitamin-D-Versorgung herrscht bis heute jedoch keine Einigkeit, weshalb die einzelnen Studien unterschiedliche Cutoff-Level für 25-Hydroxy-Vitamin D verwendeten (Saggese et al. 2015).

Ziel der vorliegenden Arbeit war daher, den Zusammenhang zwischen 25-Hydroxy-Vitamin D und der Lebensqualität sowie den psychischen Auffälligkeiten bei Kindern und Jugendlichen an einem großen, für Deutschland repräsentativen Studienkollektiv zu analysieren, ohne dabei eine Einteilung anhand von Grenzwerten vorzunehmen. Mit 63% ist ein Vitamin-D-Mangel (definiert als <50 nmol/l) bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland aber sehr häufig (Bergmann et al. 2015). Um die Ursachen für die hohe Prävalenz besser zu verstehen, wurden zusätzlich die allgemeine Verteilung von Vitamin-D-Serumwerten sowie der Einfluss unterschiedlicher Faktoren auf die 25-Hydroxy-Vitamin-D-Werte im Serum untersucht.

2 Methodik

2.1 Beschreibung der KiGGS-Studie

Bei dem Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS-Studie) handelt es sich um eine bundesweit angelegte Querschnittsstudie, welche vom Robert Koch-Institut (RKI) in Berlin durchgeführt wurde. Ziel der Studie war es, umfangreiche und für Deutschland repräsentative Daten zum körperlichen und psychischen Gesundheitszustand von Kindern und Jugendlichen zu erfassen. Dabei erhielt das RKI Förderungen durch das Bundesministerium für Gesundheit sowie das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF). Begleitet wurde die Studie durch einen wissenschaftlichen Beirat aus Experten der Kinderheilkunde und -psychologie, Epidemiologie etc. (Kurth 2007). Von Mai 2003 bis Mai 2006 wurden umfangreiche Befragungen und Untersuchungen an 17.641 Probanden im Alter von 0–17 Jahren durchgeführt (Kamtsiuris et al. 2007).

Die Stichprobenziehung erfolgte mithilfe des Zentrums für Umfragen, Methoden und Analysen (ZUMA) durch ein zweistufiges System. Zunächst wurden insgesamt 167 Sample-Points aus den bundesdeutschen Gemeinden (BIK-Klassifikation) ausgewählt, welche die damalige Bevölkerungsstruktur in Deutschland repräsentierten. Im zweiten Schritt wurden aus den Adressdateien der Einwohnermeldeämter durch ein mathematisches Zufallsverfahren die Stichproben stratifiziert nach Altersjahrgang gezogen (Kamtsiuris et al. 2007). Dieses Einwohnermelderegister-Design hatte sich im Prätest bewährt, da die hierbei auftretenden Verzerrungen nur soziodemografische Merkmale betrafen, welche sich durch Gewichtung der Daten minimieren ließen (Kamtsiuris und Lange 2002). Durch ein Ost-West-Oversampling wurde die Möglichkeit geschaffen, für Ost- und Westdeutschland separate Aussagen mit gleicher Repräsentativität treffen zu können (Kamtsiuris et al. 2007). Der oft hohe qualitätsneutrale Ausfall bei nichtdeutschen Probanden wurde durch ein Ausländer-Oversampling ebenfalls berücksichtigt (Schenk et al. 2007). Mit einer Responserate von 66,6% nahmen insgesamt 8.985 Jungen und 8.656 Mädchen an der Studie teil, sodass die angestrebte Gesamtteilnehmerzahl von 18.000 knapp erreicht wurde. Die Nichtteilnehmer wurden gebeten, einen Kurzfragebogen zu soziodemographischen und gesundheitsbezogenen Merkmalen au-

zufüllen, da ein Vergleich beider Gruppen für die Beurteilung der Repräsentativität wichtig ist (Kamtsiuris et al. 2007).

Um die Datenerhebung im Rahmen des Surveys möglichst effizient nutzen zu können, entschied man sich für einen modularen Aufbau. Hierbei bekamen externe Kooperationspartner die Möglichkeit, durch eigens finanzierte und konzipierte Studienmodule weitere Untersuchungen an den Probanden durchzuführen. Im Gegenzug durfte das RKI die zusätzlich erhobenen Daten ebenfalls für die Auswertung nutzen. Nach Abschluss der eigentlichen Untersuchung konnten die Teilnehmer an einem der folgenden Module partizipieren: Jodmonitoring, Ernährung (EsKiMo), Psychische Gesundheit (BELLA), Motorik (MoMo) oder Umwelt (KUS). Schleswig-Holstein nutzte als einziges Bundesland die Chance auf Länderebene repräsentative Daten zu erfassen (Kurth 2007).

Die Untersuchungen des Kernsurveys wurden durch vier ärztlich geleitete Teams durchgeführt. Der leitende Pädiater war für die ärztlichen Aufgaben, wie das computergestützte ärztliche Interview und die Blutentnahmen, zuständig. Weiterhin bestanden die Feldteams aus einer Zentrumsinterviewerin für die Begrüßung und Aufklärung der Probanden, einer Untersucherin, meist Kinderkrankenschwester, für die körperliche Untersuchung, einem medizinisch-technischen Assistenten für die Auswertung der Labordaten und einem Umweltinterviewer, verantwortlich für das Zusatzmodul Umwelt (Hölling et al. 2007a).

Zunächst wurden in einer schriftlichen Befragung mittels Selbstaussfüllungsfragebogen die Bereiche körperliche und seelische Gesundheit, Lebensbedingungen, Gesundheitsverhalten und medizinische Versorgung abgefragt. Um dabei möglichst vollständige Angaben zu erhalten, bekamen sowohl die Eltern als auch die Kinder ab 11 Jahren einen Fragebogen, der unabhängig voneinander ausgefüllt wurde (Hölling et al. 2007a). Die von den Kindern selbst sowie die von ihren Eltern oder Erziehungsberechtigten als Fremdeinschätzung ausgefüllten Bögen wurden den unterschiedlichen Altersbereichen (0–2 Jahre, 3–6 Jahre, 7–10 Jahre, 11–13 Jahre, 14–17 Jahre) angepasst (Kurth et al. 2002). Um objektive Befunde zu erheben, erfolgten anschließend die körperliche Untersuchung sowie weitere Tests, welche hauptsächlich auf die Erkennung von Entwicklungs- und Gesundheitsproblemen im Kindesalter abzielten. Das computergestützte ärztliche Interview beinhaltete Fragen zu speziellen Krankheiten, der Medikamenteneinnahme in den letzten sieben Tagen sowie dem aktuellen Impfstatus. Zum Schluss

erfolgten die Laboruntersuchungen der Blut- und Urinproben. Insgesamt sollte der Ablauf im Durchschnitt nicht länger als zwei Stunden dauern (Hölling et al. 2007a).

Diese umfangreiche Studie benötigte klare Qualitätskriterien, welche in einem vom RKI entwickelten Operationshandbuch festgelegt wurden (Kurth et al. 2002). Die interne Qualitätssicherung erfolgte gemäß den Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis. Die externe Qualitätssicherung wurde durch das Institut für Epidemiologie des GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit sichergestellt (Filipiak-Pittroff und Wölke 2007). Die Durchführung erfolgte unter Zustimmung des Beauftragten für Datenschutz und nach positivem Votum der Ethik-Kommission der Humboldt-Universität Berlin (Kurth 2007). Das Einverständnis der Probanden sowie von deren Erziehungsberechtigten wurde zuvor eingeholt.

Zur Überprüfung der Realisierbarkeit und Qualität führte das RKI einen Prätest des Kinder- und Jugendgesundheits surveys an insgesamt 1.630 Probanden zwischen 0 und 18 Jahren sowie deren Eltern durch. Vom BMBF finanziert und durch einen wissenschaftlichen Beirat begleitet konnten das Studiendesign überprüft und die Erhebungsinstrumente erprobt und optimiert werden. Die geplanten Selbstausfüllungsfragebögen wurden zuvor in Zusammenarbeit mit dem ZUMA in einer Zwei-Phasen-Testung durch Kürzung und Umformulierung verbessert. In der ersten Phase sollten die Probanden ihre Antworten in einem kognitiven Interview näher kommentieren und in der zweiten Phase wurden die Zeitdauer sowie Probleme beim Ausfüllen untersucht. Das Selbstausfüllen des Fragebogens war erst für Kinder ab 11 Jahren möglich. Als Ergebnis der Testung ergab sich eine Batterie von auf Validität und Plausibilität geprüften Fragebögen, deren Akzeptanz mit der Schulnote 2,5 insgesamt gut bewertet wurde. Durch die KiGGS-Studie existieren für Deutschland repräsentative Daten zur körperlichen und psychischen Gesundheit von Kindern und Jugendlichen, welche seit Dezember 2009 als Public-Use-File zur Verfügung stehen und auch dieser Post-hoc-Analyse zugrundeliegen (Hölling et al. 2012).

2.2 Messung des 25-Hydroxy-Vitamin-D-Spiegels

Zur Identifikation von Gesundheitsrisiken wurde mithilfe von Laboruntersuchungen nach Hinweisen auf einen unbemerkten Nährstoffmangel geforscht. Im Rahmen dessen erfolgte auch die Bestimmung des Vitamin-D-Spiegels (Thierfelder et al. 2002). Die Serumkonzentration von 25-Hydroxy-Vitamin D ist dabei aufgrund seiner langen Halb-

wertszeit und der allgemein hohen Serumkonzentrationen ein aussagekräftiger Indikator für die Vitamin-D-Reserven (Hart et al. 2006).

Alle Laboruntersuchungen im Rahmen der KiGGS-Studie wurden zentral an zwei unterschiedlichen Institutionen durchgeführt. Die automatisierten Analyseprozesse fanden an einem externen Labor des Deutschen Herzzentrums Berlin statt, während Messungen mit hohem Analyseaufwand, worunter auch die des 25-Hydroxy-Vitamin-D-Spiegels fiel, im Speziallabor des RKI durchgeführt wurden. Eine Prüfung von 100 Klinikproben zu Beginn der Studie bestätigte die Konsistenz der Messungen für die Kernparameter (Thierfelder et al. 2007).

Die Blutentnahme an den Probanden ab 11 Jahren erfolge in der Regel im Sitzen, ca. eine halbe Stunde nach der Blutdruckmessung. Der Abnahmezeitpunkt war größtenteils nachmittags, wobei die letzte Nahrungsaufnahme im Median etwa 2 Stunden zuvor stattgefunden hatte (Dortschy et al. 2009). Aufgrund der logistischen Anforderungen wurden die entnommenen Proben in den Sample-Points zunächst in Probenaliquots aufgeteilt und ihren entsprechenden Erfordernissen gemäß gelagert. Für die Vitamin-D-Messung wurde venöses Blut in Gel-Vacutainer (Becton Dickinson) abgenommen. Nachdem das Blut nach 45 ± 15 Minuten koaguliert war, erfolgte die Zentrifugation und das Serum wurde bei -50 °C tiefgefroren. Die Serumproben wurden in einen Plastikbeutel mit Druckverschluss gegeben und anschließend in Hartplastik-Thermobehältern (Utz, Schüttorf) mit 4 vorgekühlten Coolpacks zum zentralen RKI-Labor transportiert. Aufgrund der begrenzten Stabilität der zusätzlich abgenommenen EDTA-Vollblutproben, die Ethylendiamintetraacetat (EDTA) zur Gerinnungshemmung enthielten, erfolgte der Transport alle zwei bis drei Tage (Hölling et al. 2007a).

Die Bestimmung des 25-Hydroxy-Vitamin-D-Spiegels wurde zunächst mit einem quantitativen manuellen Enzym-Immunoassay (Immundiagnostik) durchgeführt. Hierbei traten vermehrt Qualitätsprobleme auf und der interserielle Variationskoeffizient war mit 23,5% verhältnismäßig hoch, sodass nach 4.072 Analysen ein Methodenwechsel auf den automatisierten LIAISON Lumineszenz-Immunoassay (LIA) (DiaSorin) stattfand. Dieser wurde zuvor gegen zwei weitere Verfahren (HPLC, Lumineszenz-Immunoassay (Nichols)) validiert und bot den Vorteil, sowohl Vitamin D₂ als auch Vitamin D₃ zu messen (Thierfelder et al. 2007; Hollis 2008). Der LIA verwendet polyklonale Ziegen-Antikörper gegen 25-Hydroxy-Vitamin D, welche an magnetische Teilchen (Festphase) gekoppelt sind. Ein Isoluminolderivat, welches mit dem Vitamin D verbunden ist, dient als Tracer (Roth et al. 2008). Während der Inkubation im sauren Puffer dissoziiert das

Serum-Vitamin D von seinem Bindungsprotein und konkurriert mit dem markierten Vitamin D um die Bindungsstelle am Antikörper (Souberbielle et al. 2005). Nach Entfernung des ungebundenen Materials in einem Waschzyklus werden die Starterreagenzien hinzugegeben. Das Lichtsignal der Lumineszenz-Reaktion wird durch einen Fotovervielfacher als relative Lichteinheit gemessen. Die im Serum vorhandene Vitamin-D-Konzentration ist daher umgekehrt proportional zur relativen Lichteinheit (Wallace et al. 2010).

Die analytische Sensitivität dieses Verfahrens beträgt 5 nmol/l, und der Intra- und Interassay-Variationskoeffizient schwankt laut Herstellerangaben von 9,1 bis 21,2% und von 14,0 bis 34,1% (Souberbielle et al. 2005). In der KiGGS-Studie wurde der interserielle Variationskoeffizient über den gesamten Studienzeitraum für jede Analyseserie an der Kontrollprobe bestimmt und war für den zuletzt verwendeten LIA 11,7% (Thierfelder et al. 2007).

Um den sehr hohen Qualitätsanforderungen in epidemiologischen Studien zu entsprechen, fanden Ringversuche zur externen Qualitätssicherung gemäß der Bundesärztekammer statt. Zusätzlich wurden interne Qualitätskontrollproben mitgeführt, welche jeweils aus einem Paar mit normalem und pathologischem Sollwert bestanden. Kam es zur Überschreitung des Kontrollbereichs, wurden die Messungen für die dazugehörige Probensequenz sowie die Kontrollprobe wiederholt (Thierfelder et al. 2007). Aufgrund der zahlreichen mobilen Labore in den Sample-Points war es zusätzlich nötig, ein verpflichtendes Manual zu erstellen, worin alle Standards von der Arbeitsplatzausstattung über die Probengewinnung bis zu den Transportterminen festgeschrieben waren. Durch die Standardisierung aller Arbeitsabläufe wurde versucht, den Einfluss von Störfaktoren möglichst gering zu halten (Hölling et al. 2007a).

Alle gemessenen Laborparameter wurden vom RKI zur Bewertung je nach Methodik und verfügbarem Referenzbereich in 5 Kategorien eingeteilt. Vitamin D wurde der Kategorie 4 zugeordnet, da sich hier zwar Referenzbereiche angeben lassen, diese aber stark methodenabhängig sind und eine Standardisierung der Messverfahren problematisch ist (Thierfelder et al. 2007).

2.3 Bestimmung der Lebensqualität

In der KiGGS-Studie wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mithilfe des KINDL-R-Fragebogens gemessen (Ravens-Sieberer et al. 2002). Dabei handelt es sich um einen deutschsprachigen Fragebogen, der im Original von Bullinger und seinen Mitarbeitern entwickelt wurde (Bullinger et al. 1994). Im Jahr 1998 erschien dann die in der Studie verwendete revidierte Version (Ravens-Sieberer und Bullinger 1998a; Ravens-Sieberer und Bullinger 1998b). Der Vorteil des Fragebogens ist, dass er sowohl bei erkrankten als auch bei gesunden Kindern und Jugendlichen angewandt werden kann. Zusatzmodule bieten die Möglichkeit, nach krankheitsspezifischen Belastungen zu fragen (Ravens-Sieberer 2000). Um die kindlichen Entwicklungsfortschritte zu berücksichtigen, wurde der Fragebogen in drei verschiedenen Versionen für die unterschiedlichen Altersstufen erarbeitet und kann sowohl von den Kindern und Jugendlichen als auch von deren Eltern ausgefüllt werden (Ravens-Sieberer 2000). In der vorliegenden Arbeit wurden der Kid-KINDL-R- (für 7- bis 13-Jährige) sowie der Kiddo-KINDL-R-Fragebogen (für 14- bis 17-Jährige) in der Selbst- und in der Fremdbeurteilungsversion verwendet (Ravens-Sieberer und Bullinger 2000). Der Einbezug beider Versionen ist wichtig, da Kinder und Erwachsene ein unterschiedliches Verständnis von Lebensqualität haben (Eiser und Jenney 1996).

Der KINDL-R-Fragebogen besteht aus 24 Likert-skalierten Items, welche sechs Dimensionen der subjektiv wahrgenommenen Lebensqualität umfassen: körperliches Wohlbefinden, psychisches Wohlbefinden, Selbstwert, Wohlbefinden in Bezug auf die Familie, die Freunde/Gleichaltrige und die (Vor-)Schule oder Kindergarten (Ravens-Sieberer et al. 2007). Der Fragebogen bezieht sich dabei auf die vergangene Woche. Für jedes Element stehen fünf Antwortkategorien („niemals“, „selten“, „manchmal“, „oft“, „immer“) zur Verfügung, welche mit den Werten von 1 bis 5 kodiert sind. Die Auswertung des Fragebogens erfolgt in vier Schritten. Zunächst müssen die Items, welche negative Aspekte abfragen, umkodiert werden. Anschließend wird durch Addition der Items einer Skala ein Skalenrohwert berechnet. Zusätzlich kann ein übergreifender Messwert als Totale Lebensqualität bestimmt werden. Abschließend werden die Skalenwerte auf die Punkte von 0–100 transformiert. Je höher der Wert, umso besser ist die angegebene gesundheitsbezogene Lebensqualität (Ravens-Sieberer und Bullinger 2000; Ravens-Sieberer et al. 2007).

In mehreren Studien an über 3.000 gesunden und chronisch kranken Kindern sowie deren Eltern wurde die Validität des Fragebogens bereits überprüft (Ravens-Sieberer 2000). Der Cronbach's α von $>0,80$ für den Gesamtwert und $>0,70$ für die meisten Subskalen zeigt eine gute interne Konsistenz. Eine ausreichende Korrelation mit anderen Instrumenten, welche ähnliche Themen messen, deutet auf eine hohe Zuverlässigkeit hin (Ravens-Sieberer und Bullinger 1998a; Ravens-Sieberer et al. 2002; Ravens-Sieberer et al. 2007).

In Tabelle 1 sind die 6 Skalen mit ihren einzelnen Items am Beispiel des Kiddo-KINDL-R-Selbstbeurteilungsfragebogen (14–17 Jahre) dargestellt.

Tab. 1 Items des KINDL-R-Fragebogens aus der Eigenbeurteilungsversion des Kiddo-KINDL-R (Jugendversion von 14–17 J.)

Körperliches Wohlbefinden	Psychisches Wohlbefinden	Selbstwert	Familiäres Wohlbefinden	Wohlbefinden mit Freunden	Schulisches Wohlbefinden
Krankheitsgefühl	Lachen und Spaß haben	Stolz	gutes Verstehen mit Eltern	Unternehmung mit Freunden	Aufgaben gut geschafft
Schmerzen	Langeweile	sich Wohlfühlen	sich zu Hause wohlfühlen	Beliebtheit	Interesse am Unterricht
Müdigkeit und Erschöpfung	Gefühl des Alleinseins	sich selbst mögen	Streit zu Hause	sich mit Freunden gut Verstehen	Sorgen um Zukunft
Kraft und Ausdauer	Gefühl von Angst o. Unsicherheit	gute Ideen haben	Einschränkungen durch Eltern	Gefühl des Andersseins	Angst vor schlechten Noten

2.4 Bestimmung der psychischen Stärken und Schwächen

Im Rahmen der KiGGS-Studie wurden die Kinder und Jugendlichen im Hinblick auf psychische Auffälligkeiten und Stärken untersucht. Dabei wurde der Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) eingesetzt (Ravens-Sieberer et al. 2002). Dieser Fragebogen wurde im Original in England als psychometrisches Screening-Instrument für Kinder und Jugendliche im Alter von 4–17 Jahren entwickelt und 1997 ins Deutsche übersetzt (Goodman 1997; Klasen et al. 2000). Seither konnten zahlreiche Studien die Validität und Reliabilität des Kurzfragebogens zur Erfassung von positiven als auch negativen Verhaltensmerkmalen bestätigen (Becker et al. 2004a; Rothenberger et al. 2008;

Goodman und Goodman 2009). Im Kinder und Jugendgesundheitsurvey kam ein Elternfragebogen für die 3- bis 17-Jährigen sowie eine Selbstbeurteilungsversion für Jugendliche ab 11 Jahren zum Einsatz (Hölling et al. 2007b). Die Inhalte und Items des Fragebogens orientierten sich dabei an den gängigen psychiatrischen Diagnosesystemen, dem DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) sowie dem ICD-10 (World Health Organisation, 1993) (Goodman und Scott 1999).

Der SDQ ist aus fünf Skalen aufgebaut, welche sich auf die Bereiche „emotionale Probleme“, „Verhaltensprobleme“, „Hyperaktivitätsprobleme“, „Probleme mit Gleichaltrigen“ und „prosoziales Verhalten“ beziehen (Goodman und Scott 1999). Jede Skala besteht aus 5 Items, wobei insgesamt 10 Items jeweils die Stärken und 14 die Schwächen abfragen, ein Item bleibt neutral („besser mit Erwachsenen auskommen als mit Gleichaltrigen“) (Goodman 1997). Als Antwortmöglichkeiten stehen „trifft nicht zu“, „trifft teilweise zu“ und „trifft eindeutig zu“ zur Auswahl, wobei die Aussage „trifft nicht zu“ mit 0, „trifft teilweise zu“ mit 1 und „trifft eindeutig zu“ mit 2 skaliert ist (Goodman 1997). Da der Fragebogen auch positive Aspekte abfragt, erhalten die entsprechenden fünf Items die umgekehrte Skalierung. Die jeweiligen Items einer Skala werden addiert und bilden den Summenwert einer Problemskala von 0 bis 10 (Goodman et al. 1998).

Durch Addition der vier Bereiche „emotionale Probleme“, „Verhaltensprobleme“, „Hyperaktivität“ und „Probleme mit Gleichaltrigen“ kann ein Gesamtproblemwert bestimmt werden. Dieser Wert rangiert von 0 bis 40, wobei höhere Werte mehr psychische Probleme angeben. Die Skala „Prosoziales Verhalten“ wird im Gesamtproblemwert nicht berücksichtigt, weil die Abwesenheit von prosozialem Verhalten nicht gleichbedeutend mit psychologischen Auffälligkeiten ist (Goodman et al. 1998). In der KiGGS-Studie wurden die Probanden zusätzlich nach den Cutoff-Werten der englischen Normstichprobe in einen „unauffälligen“, „grenzwertigen“ und „auffälligen“ Problembereich, im Sinne von Risikogruppen, eingeteilt (Goodman et al. 2000; Hölling et al. 2007b). Der Gesamtproblemwert zeigt mit einem Cronbach's α von 0,80 in der KiGGS-Studie eine gute interne Konsistenz und liegt damit über den für Gruppenvergleiche geforderten 0,70 (Hölling et al. 2007b).

In der vorliegenden Arbeit wurden die Fragebögen der Kinder und Jugendlichen ab 11 Jahren berücksichtigt, da hier sowohl eine Eltern- als auch eine Selbstbeurteilungsversion zur Verfügung standen. Auf eine Aufteilung in Risikogruppen wurde verzichtet. Die nachfolgende Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Inhalte des SDQ anhand der Selbsteinschätzung.

Tab. 2 Items des SDQ in der Selbstbeurteilungsversion

Emotionale Probleme	Verhaltensprobleme	Hyperaktivitätsprobleme	Probleme mit Gleichaltrigen	Prosoziales Verhalten
häufig Schmerzen haben; Übelkeit haben	leicht wütend werden; Beherrschung verlieren	oft unruhig sein; nicht lange still sitzen können	oft für sich alleine sein; lieber mit sich selbst beschäftigen	nett zu anderen sein, deren Gefühle sind wichtig
häufig Sorgen haben	gehorsam sein	dauernd in Bewegung und zappelig sein	mind. einen guten Freund haben	mit anderen teilen
oft unglücklich sein; weinen	sich häufig prügeln; andere zwingen Dinge für einen zu tun	leicht ablenkbar sein; schwer zu konzentrieren	bei Gleichaltrigen beliebt sein	hilfsbereit sein, wenn andere verletzt, krank o. traurig sind
Nervosität durch neue Situationen; Verlust des Selbstvertrauens	andere behaupten, dass man häufig lügt o. mogelt	nachdenken, bevor man handelt	gehänselt o. schikaniert werden	nett zu jüngeren Kindern sein
viele Ängste haben; sich leicht fürchten	Dinge stehlen, die einem nicht gehören	begonnene Dinge beenden; lange genug konzentriert sein	sich besser mit Erwachsenen als Gleichaltrigen verstehen	freiwillig anderen helfen

2.5 Messung des Blutdrucks

Die Blutdruckmessung erfolgte bei Studienteilnehmern ab 3 Jahren mithilfe eines automatischen Blutdruckmessgerätes (Datascop Accutorr Plus) (Neuhauser und Thamm 2007). Dieses oszillometrische Verfahren ist weniger fehleranfällig als eine manuelle Messung und hatte sich im Prätest hinsichtlich Validität und Plausibilität bewährt (Dippelhofer et al. 2002). Die erste Messung erfolgte nach einer fünf-minütigen Ruhephase im Anschluss an einen körperlich wenig anstrengenden Sehtest. Eine zweite Messung fand nach einer weiteren zweiminütigen Ruhephase statt. Insgesamt wurden der systolische, diastolische und arterielle Mitteldruck sowie die Pulsfrequenz gemessen und auf dem Gerät digital angezeigt. Die Bestimmung der systolischen und diastolischen Werte erfolgte durch Pulswellenoszillation, woraus der arterielle Mitteldruck automatisch berechnet wurde (Neuhauser und Thamm 2007).

Nach einem standardisierten Verfahren wurde die Blutdruckmessung im Sitzen, am unbekleideten Oberarm mit dem sich auf Herzhöhe befindenden Ellenbogengelenk durchgeführt. Bis auf wenige Ausnahmen bei Verletzungen oder Gipsschienen wurde dabei der rechte Arm verwendet. Für die Messung standen vier verschiedene Größen der original Datascope-Blutdruckmanschetten zur Auswahl (6x12 cm, 9x18 cm, 12x23 cm, 17x38,6 cm), wobei die Manschette so zu wählen war, dass mindestens zwei Drittel des Oberarms von der Axilla bis zur Ellenbogenfalte bedeckt war. Oberhalb der zuvor palpieren Arteria brachialis musste die Markierung der Manschette liegen. Die Messgenauigkeit der Geräte entspricht laut Hersteller den europäischen und amerikanischen Normen (mittlerer Messfehler kleiner als ± 5 mmHg, Standardabweichung weniger als ± 8 mmHg) (O'Brien et al. 1993; White et al. 1993). Für die vorliegenden Berechnungen in dieser Arbeit wurde der Mittelwert aus beiden systolischen Blutdruckwerten verwendet.

2.6 Weitere untersuchte Merkmale

Die Körpergröße wurde bei den Probanden mit einem portablen Harpenden Stadiometer (Holtain Ltd., Crymych, UK) im Stehen und ohne Schuhe gemessen. Für die Bestimmung des Körpergewichts kam eine elektronische Stehwaage (SECA, Birmingham, UK) zum Einsatz. Ab drei Jahren wurde die Gewichtsmessung in leichter Bekleidung und ohne Schuhwerk durchgeführt (Dippelhofer et al. 2002). Der Body-Mass-Index (BMI) wurde berechnet, indem das Körpergewicht in Kilogramm durch die Körpergröße in Meter zum Quadrat geteilt wurde.

Der sozioökonomische Status wurde in Anlehnung an Winkler durch die Angaben der Eltern zu den 3 folgenden Kategorien bestimmt: Schulbildung und berufliche Qualifikation, berufliche Stellung sowie Haushaltsnettoeinkommen (Nettoeinkommen aller Haushaltsmitglieder nach Abzug der Steuern und Sozialabgaben) (Lange et al. 2007). In jeder Kategorie konnten die Punktwerte von 1 bis 7 erreicht werden. Durch Addition dieser Werte wurde der Indexwert bestimmt, welcher von 3 bis 21 Punkten reichte (Winkler und Stolzenberg 1999). Falls in einer Kategorie keine ausreichenden Daten vorhanden waren, wurden diese durch einen Berechnungsalgorithmus geschätzt, sodass möglichst wenig Indexwerte zum sozioökonomischen Status fehlten. Die Klassifikation in drei Gruppen erfolgte je nach Punktwert: 1=„niedriger Sozialstatus“ (3–8 Punkte), 2=„mittlerer Sozialstatus“ (9–14 Punkte) und 3=„hoher Sozialstatus“ (15–21 Punkte). Jedem Probanden wurde dabei der jeweils höhere Index-Score der Mutter oder des Va-

ters zugeordnet. Im Falle von getrennt lebenden Eltern wurde der Elternteil ausgewählt, bei dem das Kind die meiste Zeit lebte (Lange et al. 2007).

Als Migranten wurden Kinder und Jugendliche definiert, die selbst nicht aus Deutschland stammten und von denen entweder die Mutter oder der Vater in einem anderen Land geboren waren oder von denen beide Elternteile zugewandert waren bzw. beide keine deutsche Staatsangehörigkeit hatten (Schenk et al. 2007).

Die Befragung zur körperlichen Aktivität wurde im Rahmen des Motorik-Zusatzmoduls erhoben (Opper et al. 2007). Hierbei mussten die Probanden ab 11 Jahren beantworten, wie oft sie sich in ihrer Freizeit körperlich betätigten, sodass sie dabei schwitzten oder außer Atem kamen. Dabei wurden die Antwortmöglichkeiten wie folgt kodiert: 1=„etwa jeden Tag“, 2=„3- bis 5-mal in der Woche“, 3=„etwa ein- bis 2-mal in der Woche“, 4=„etwa ein- bis 2-mal im Monat“, 5=„nie“ (Lampert et al. 2007a).

Da die Vitamin-D-Synthese in der Haut vom Sonnenlicht abhängig ist, sollte auch dies in den Rechnungen berücksichtigt werden. Der Untersuchungsmonat stand aus Anonymitätsgründen im Public-Use-File nicht zur Verfügung. Um eine niedrigere Vitamin-D-Produktion während des Aufenthalts in geschlossenen Räumen zu berücksichtigen, wurde in der vorliegenden Arbeit die Bildschirmaktivität bestimmt. Jugendliche ab 11 Jahren sollten in der KiGGS-Studie einschätzen, wie viel Zeit sie durchschnittlich pro Tag mit den folgenden Medien verbrachten: „(1) Fernsehen/Video“, „(2) Spielekonsole“, „(3) Computer/Internet“, „(4) Musik hören“ und „(5) Mobiltelefon(Handy)“. Die Einteilung erfolgte in die Kategorien: 1=„gar nicht“, 2=„ungefähr 30 Minuten“, 3=„ungefähr 1-2 Stunden“, 4=„ungefähr 3–4 Stunden“ und 5=„mehr als 4 Stunden“ (Lampert et al. 2007b). Durch Addition der einzelnen Medienvariablen (1) bis (3) wurde die Bildschirmaktivität berechnet. Die Medien (4) und (5) wurden dabei nicht berücksichtigt, da sie auch im Freien genutzt werden können. Der Additionswert variiert auf einer Skala von 3 bis 15, wobei höhere Werte eine exzessivere Bildschirmaktivität angeben.

2.7 Statistische Auswertung

Die Daten für die vorliegende Arbeit stammen aus dem Public-Use-File des RKI und enthalten alle Daten der Basiserhebung der KiGGS-Studie (2003–2006). Die Analysen wurden mit dem SPSS Statistical-Package, Version 22 für Windows (SPSS, Chicago, IL) durchgeführt.

Aufgrund der oben beschriebenen komplexen Stichprobenziehung und des Studiendesigns kam es zu ungleichen Auswahlwahrscheinlichkeiten für die Studienteilnehmer. Um weiterhin für Deutschland repräsentative Aussagen treffen zu können, wurde in einem zweistufigen Verfahren mit dem ZUMA Mannheim ein Gewichtungsfaktor berechnet. Auf der ersten Stufe wurde das Designgewicht bestimmt, welches umgekehrt proportional zur Auswahlwahrscheinlichkeit der Teilnehmer war. Diese Auswahlwahrscheinlichkeit selbst errechnete sich durch Multiplikation der Auswahlwahrscheinlichkeit der Gemeinde mit der Auswahlwahrscheinlichkeit der Probanden innerhalb der Gemeinde. Für die drei Regionen Ost, West und Berlin wurde die Designgewichtung getrennt vorgenommen. Im zweiten Teil erfolgte eine Anpassungsgewichtung der designgewichteten Netto-Stichprobe. Dadurch wurde die Diskrepanz zur damaligen Bevölkerungsstruktur (Stand: 31.12.2004) in Bezug auf Alter, Geschlecht, Region (Ost/West/Berlin) und Staatsangehörigkeit (deutsch vs. nicht deutsch) korrigiert. Durch Multiplikation des Designgewichts mit dem Anpassungsgewicht entstand der endgültige Gewichtungsfaktor. Eine Normierung der Gewichte glich abschließend die Summe der Gewichte dem Stichprobenumfang an (Kamtsiuris et al. 2007). Den meisten Einfluss auf die Gewichtung hatten das Alter sowie das Oversampling-Ost. Während Ausländer beispielsweise im Mittel um 9% hoch gewichtet wurden, erfolgte bei Teilnehmern aus dem Osten eine Reduzierung um mehr als die Hälfte. Die Non-Response wurde durch die Gewichtung jedoch nur bedingt ausgeglichen. Während der KiGGS-Studie fand ein Methodenwechsel bei der Vitamin-D-Bestimmung statt. Um die fehlenden Proben der Teilnehmer auszugleichen, wurde hierfür eine gesonderte Gewichtungsvariable gebildet.

In der vorliegenden Arbeit wurden mithilfe von konventioneller Statistik die deskriptiven Werte unter Berücksichtigung des allgemeinen Gewichtungsfaktors für jeden getesteten Parameter berechnet. Für den Gruppenvergleich zwischen männlichen und weiblichen Probanden kamen der Student-t-Test für unabhängige Stichproben als auch der Chi-Quadrat-Test bei der Bestimmung des Migrationsstatus zur Anwendung. Getestet

wurde dabei zum Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$. Kontinuierliche Variablen werden als Mittelwerte und Standardabweichung dargestellt. Für kategoriale Variablen werden Prozente angegeben. Weil die Vitamin-D-Konzentration altersspezifischen Schwankungen unterliegt und sich in der Studienpopulation einige Ausreißer in der Verteilung zeigten, werden für 25-Hydroxy-Vitamin D der Median und die Interquartilen-Bereiche angegeben (Thierfelder et al. 2007). Des Weiteren erfolgte mithilfe der einfaktoriellen ANOVA (analysis of variance) und des Tukey-Post-hoc-Tests der Mittelwertvergleich der Vitamin-D-Werte sowie der Totalen Lebensqualität und des Gesamtproblemwerts jeweils für die Eigen- und Elternangaben in den unterschiedlichen Alters- und Geschlechtergruppen.

Bei der Berechnung von Konfidenzintervallen und p-Werten in der Studie wurde berücksichtigt, dass die KiGGS-Daten mithilfe einer zweistufigen Klumpenstichprobe ermittelt wurden. Die „geklumpte“ Ziehung innerhalb der Sample-Points führt dazu, dass die Beobachtungen nicht mehr unabhängig sind und damit die Grundannahme vieler statistischer Verfahren nicht zutrifft. Ohne Rücksichtnahme auf diese Form der Zufallsauswahl würden Konfidenzintervalle zu schmal und p-Werte zu klein berechnet werden. Um fälschliche Signifikanzen zu vermeiden, müssen Analysen wie Regressionsmodelle daher mithilfe von Survey-Prozeduren durchgeführt werden. Diese berücksichtigen, dass die Probanden innerhalb eines Sample-Points korrelieren, weshalb der Sample-Point als Basis für die Varianzschätzung dient und nicht die Individuen selbst. Im Sinne einer konservativen Datenauswertung wurde die Ziehung der Sample-Points aus den bundesdeutschen Gemeinden je nach Typ und geografischer Lage (BIK-Klassifikation) nicht berücksichtigt (Kamtsiuris et al. 2007).

Um die oben beschriebene Clusterung zu respektieren und weiterhin repräsentative Ergebnisse zu erhalten, wurden alle in dieser Arbeit durchgeführten statistischen Analysen, abgesehen von den deskriptiven Werten und Gruppenvergleichen, mithilfe des Complex-Samples-Verfahrens des Statistikprogramms SPSS durchgeführt. Dabei kam aufgrund des Methodenwechsels die gesonderte Gewichtungvariable für Vitamin D zum Einsatz. Wegen der Abweichung von einer Normalverteilung wurden die 25-Hydroxy-Vitamin-D-Werte für die nachfolgenden Berechnungen logarithmiert.

In allgemeinen linearen Modellen (ALM) für komplexe Stichproben wurde der Zusammenhang zwischen den Vitamin-D-Werten im Serum und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität überprüft. Hierfür wurden die Totale Lebensqualität sowie die Subskalen des KINDL-R-Fragebogens als abhängige Variable mit den 25-Hydroxy-

Vitamin-D-Werten als unabhängige Variable getestet. Dieses Modell wurde sowohl für die Eigen- als auch für die Elternangaben konstruiert. Für den Bereich der psychischen Schwächen und Stärken wurden gleichartige Modelle mit dem Gesamtproblemwert und den SDQ-Subskalen als abhängige Variable berechnet. Auch hier erfolgte eine Differenzierung in die Selbst- und Elternbeurteilungsversion in Bezug zu den Serum-Vitamin-D-Werten.

Im nächsten Schritt wurde der Einfluss unterschiedlicher Faktoren auf den Vitamin-D-Spiegel mittels bivariaten Testungen untersucht. Als Kovariaten wurden neben dem Alter, dem Geschlecht und dem BMI solche Faktoren gewählt, bei denen ein bekannter Zusammenhang zum Vitamin-D-Haushalt besteht. Hierbei handelte es sich um den sozioökonomischen Status, den Migrationsstatus, den Blutdruck, die körperliche Aktivität sowie die Bildschirmaktivität stellvertretend für den Aufenthalt in geschlossenen Räumen.

Durch weitere Regressionsanalysen wurde überprüft, ob die oben genannten Confounder auch mit der Lebensqualität und den psychischen Auffälligkeiten signifikant korrelieren. Für die linearen Regressionen wurde die Totale Lebensqualität der Kinder und Jugendlichen aus der Selbst- und Elternperspektive als abhängige Variable mit den beschriebenen Kovariaten berechnet. Dieselben Modelle wurden mit dem Gesamtproblemwert der Eigen- und Fremdanfragen als abhängige Variable konzipiert.

Der unabhängige Einfluss von Vitamin D auf die Lebensqualität sowie die psychischen Stärken und Schwächen wurde in multivariaten Analysen getestet. Als abhängige Variable diente die Total Lebensqualität und der Gesamtproblemwert jeweils von den Eigen- und Fremdbeurteilungsversionen. Adjustiert an die Kovariaten Alter, Geschlecht, BMI, sozioökonomischer Status, Migrationsstatus und mittlerer systolischer Blutdruck wurde 25-Hydroxy-Vitamin D auf seine Funktion als unabhängiger Prädiktor geprüft. In weiteren multivariaten Modellen wurden zusätzlich die Bildschirmaktivität und die körperliche Aktivität berücksichtigt.

Alle Ergebnisse der Analysen in Complex-Samples werden als Schätzer (Estimator, E) mit dem zugehörigen 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) angegeben. Die statistische Signifikanz wurde für alle Tests auf $p=0,05$ festgelegt. Die Anpassungsgüte der Modelle wurde mithilfe des Determinationskoeffizienten beurteilt und die adjustierten R-Quadrate im Bereich von 0 bis 1 angegeben.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung des Studienkollektivs und Merkmalsvergleich zwischen Jungen und Mädchen

In der KiGGS-Studie lagen bei den 11- bis 17-Jährigen für insgesamt 5.066 Probanden Angaben zu den 25-Hydroxy-Vitamin-D-Werten im Serum vor, welche für die vorliegende Post-hoc-Analyse verwendet wurden. Aufgrund des Stichprobenverfahrens waren die männlichen und weiblichen Studienteilnehmer annähernd gleich vertreten, mit einer knappen Mehrheit der Jungen (N=2.585 vs. N=2.481). Mithilfe des Student-t-Tests für unabhängige Stichproben wurde untersucht, ob sich signifikante Unterschiede zwischen Jungen und Mädchen in der Verteilung der relevanten Variablen fanden (Tabelle 3). In den Serum-Vitamin-D-Werten unterschieden sich männliche Teilnehmer mit einem Median von 38,3 nmol/l (Interquartilen-Bereich 25,8–55,2) nicht deutlich von den Mädchen mit einem Median von 39,0 nmol/l (Interquartilen-Bereich 26,1–56,6) ($p=0,166$).

Bezüglich der Lebensqualität und der psychischen Auffälligkeiten wurden die Totale Lebensqualität des KINDL-R-Fragebogens und der Gesamtproblemwert des SDQ der Eigen- und Elternangaben im Geschlechtervergleich untersucht. Es stellte sich heraus, dass die männlichen Probanden im Mittel mit $73,8 \pm 9,7$ eine signifikant höhere Lebensqualität angaben als weibliche Probanden mit $71,2 \pm 10,8$ ($p<0,001$). In gleicher Weise verhielt es sich bei den Elternangaben: Sie schätzten die Lebensqualität der Jungen mit $74,6 \pm 10,4$ signifikant höher ein als die von Mädchen ($73,8 \pm 10,2$) ($p=0,005$). Der Mittelwert des Gesamtproblemwerts unterschied sich sowohl bei der Selbst- als auch bei der Elterneinschätzung hoch signifikant zwischen den Geschlechtern. Auffällig war, dass die männlichen Jugendlichen selbst mit $9,5 \pm 4,4$ einen geringeren Problemwert angaben als die Teilnehmerinnen ($10,5 \pm 4,7$) ($p<0,001$). In der Elterneinschätzung hingegen verhielt es sich genau umgekehrt: Jungen wurden mit $8,4 \pm 5,4$ als psychisch auffälliger beurteilt als Mädchen mit $7,3 \pm 4,8$ ($p<0,001$).

Bei der Betrachtung der Bildschirmaktivität fiel auf, dass sich Jungen ($7,4 \pm 1,9$) im Mittel länger vor einem Bildschirm aufhielten als Mädchen ($6,3 \pm 1,6$). Dieser Unterschied war hoch signifikant ($p<0,001$). Ebenso verhielt es sich bei der körperlichen Aktivität.

Auf der Skala von 1=„etwa jeden Tag“ bis 5=„nie“ waren männliche Teilnehmer mit $2,2 \pm 1,1$ körperlich aktiver als die Teilnehmerinnen ($2,7 \pm 1,2$) ($p < 0,001$). Jungen hatten mit 116,8 mmHg und einer Standardabweichung von 12,0 einen im Mittel höheren systolischen Blutdruck als die Mädchen mit 112,8 mmHg und einer Standardabweichung von 9,2 ($p < 0,001$).

Bei beiden Geschlechtern zeigte sich im Durchschnitt ein mittlerer sozioökonomischer Status. Von den männlichen Studienteilnehmern waren durchschnittlich 17,5% Migranten, wobei im Chi-Quadrat-Test mit einem Prozentsatz von 16,8% kein signifikanter Unterschied zu den Probandinnen bestand. Hinsichtlich des Alters und der Angaben zum BMI konnte ebenfalls kein eindeutiger Unterschied zwischen den Geschlechtern festgestellt werden.

Tab. 3 Deskriptive Statistik der Studienpopulation (N=5.066)

	Jungen (N=2.585)	Mädchen (N=2.481)	P-Wert
Alter (Jahren)	14,66 ± 1,98	14,62 ± 1,97	0,512
BMI (kg/m ²)	21,0 ± 3,98	21,2 ± 4,09	0,082
Sozioökonomischer Status (1=niedrig, 2=mittel, 3=hoch)	1,98 ± 0,73	1,99 ± 0,72	0,511
Migranten (%)	17,5	16,82	0,526
Mittelwert sys. Blutdruck (mmHg)	116,8 ± 11,96	112,79 ± 9,16	<0,001
Körperliche Aktivität	2,20 ± 1,07	2,73 ± 1,24	<0,001
Bildschirmaktivität	7,37 ± 1,92	6,32 ± 1,59	<0,001
25-Hydroxy-Vitamin D (nmol/l)	38,3 (25,8–55,2)	39,0 (26,1–56,6)	0,166
Totale Lebensqualität Selbsteinschätzung	73,79 ± 9,66	71,17 ± 10,84	<0,001
Totale Lebensqualität Elterneinschätzung	74,63 ± 10,4	73,8 ± 10,18	0,005
Gesamtproblemwert Selbsteinschätzung	9,47 ± 4,43	10,50 ± 4,66	<0,001
Gesamtproblemwert Elterneinschätzung	8,36 ± 5,35	7,30 ± 4,82	<0,001

3.2 Vergleich von Vitamin-D-Werten, Lebensqualität und psychischen Auffälligkeiten in den Altersgruppen

Bei Betrachtung der 25-Hydroxy-Vitamin-D-Werte zeigte sich für Jungen und Mädchen ein unterschiedlicher Verlauf über die Altersgruppen hinweg. Die männlichen Probanden hatten im Alter von 16 Jahren mit $40,7 \pm 23,3$ nmol/l die niedrigsten Vitamin-D-Werte, wobei sich bei den 14-Jährigen mit $40,9 \pm 22,4$ nmol/l fast genauso niedrige Mittelwerte ergaben (Tabelle 4). Der höchste Mittelwert lag bei $46,9 \pm 49,5$ nmol/l in der Gruppe der 12-Jährigen. Allerdings ist die Standardabweichung hier verhältnismäßig groß, was auf einen Ausreißer mit einem 25-Hydroxy-Vitamin-D-Wert von 888 nmol/l zurückzuführen ist, welches bei der Interpretation zu berücksichtigen ist. Den zweithöchsten Mittelwert im Altersgruppenvergleich hatten die männlichen Probanden mit 11 Jahren ($44,5 \pm 23,3$ nmol/l).

Die weiblichen Probanden zeigten im Alter von 11 bis 13 Jahren mit Werten von 38,1 bis 38,3 nmol/l deutlich niedrigere Vitamin-D-Konzentrationen im Serum als die gleichaltrigen Jungen. Der niedrigste Mittelwert bei den Mädchen betrug $38,1 \pm 19,5$ nmol/l in der Gruppe der 11-Jährigen. Ab einem Alter von 13 Jahren stiegen die Vitamin-D-Werte von im Mittel $38,3 \pm 20,3$ nmol/l auf Werte von $56,4 \pm 32,7$ nmol/l bei den 17-jährigen Mädchen an, sodass diese im höheren Alter deutlich über den Vitamin-D-Konzentrationen der Jungen lagen (Abbildung 1).

Tab. 4 Mittelwerte und Standardabweichungen der Vitamin-D-Werte in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht

Alter (Jahren)	Jungen (N=2.586)	Mädchen (N=2.480)
11	$44,51 \pm 23,30$	$38,08 \pm 19,48$
12	$46,91 \pm 49,48$	$38,34 \pm 19,71$
13	$42,61 \pm 22,71$	$38,26 \pm 20,29$
14	$40,90 \pm 22,43$	$41,48 \pm 23,26$
15	$43,01 \pm 25,01$	$45,90 \pm 28,59$
16	$40,68 \pm 23,26$	$48,48 \pm 28,47$
17	$43,75 \pm 28,35$	$56,35 \pm 32,65$

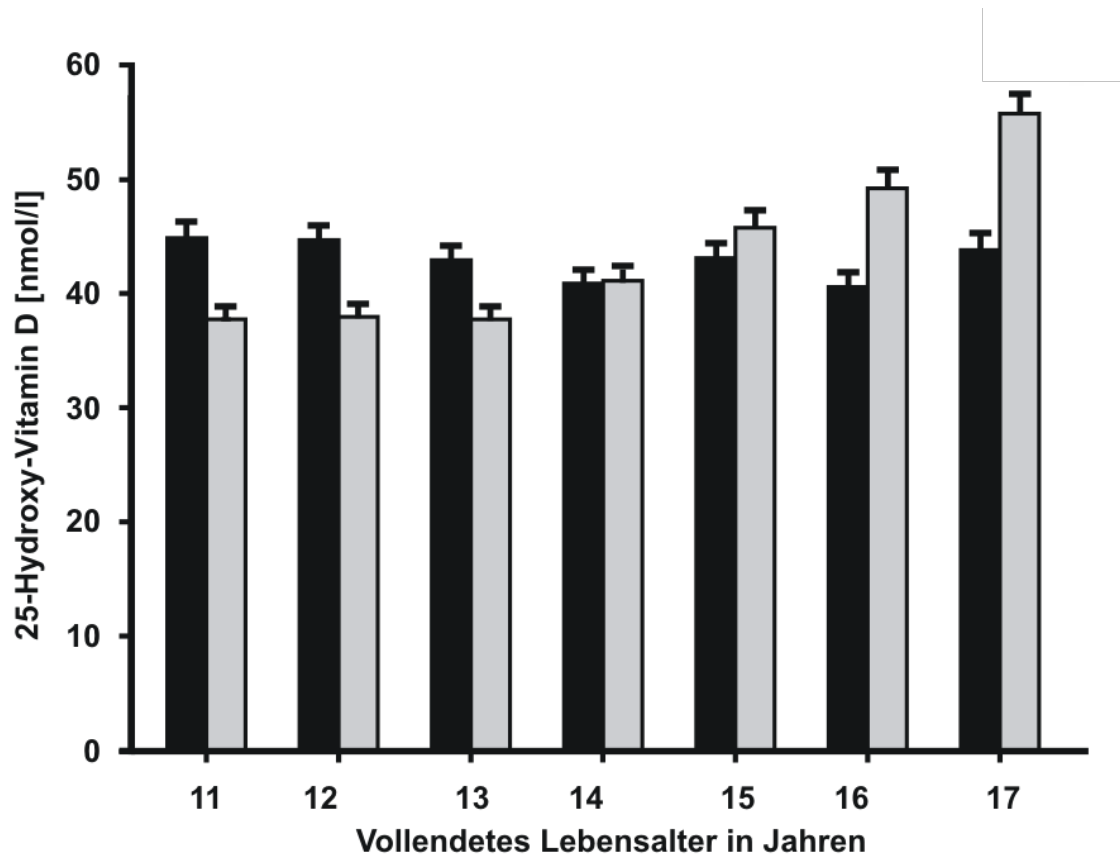


Abb. 1 Darstellung der Vitamin-D-Werte stratifiziert über Altersgruppen und den beiden Geschlechtern. Die Serum-Vitamin-D-Konzentrationen sind als Mittelwerte und Standardfehler getrennt für Jungen (schwarz) und Mädchen (grau) in den Altersgruppen angegeben.

Für die Untersuchung der Verteilung von Vitamin D wurden mithilfe der einfaktoriellen ANOVA und des Tukey-Post-hoc-Tests Mittelwertvergleiche zwischen den unterschiedlichen Altersgruppen und getrennt für Jungen und Mädchen durchgeführt. Die genauen Mittelwertdifferenzen sowie Signifikanzen sind der Tabelle 24 im Anhang zu entnehmen. Im Mittelwertvergleich zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Vitamin-D-Mittelwerte zwischen den 11- bis 17-jährigen Jungen ($p=0,063$). Bei weiblichen Probanden fanden sich hingegen signifikante Unterschiede zwischen den Altersgruppen ($p<0,001$). Die Serum-Konzentration im Alter von 14 Jahren war im Post-hoc-Test mit 7,0 nmol/l signifikant niedriger als mit 16 Jahren. 15-jährige Mädchen hatten eine im Schnitt um 7,6 bis 7,8 nmol/l signifikant höhere Vitamin-D-Konzentration als die 11-, 12- bzw. 13-Jährigen. Auch bei den 16-jährigen Teilnehmerinnen zeigten sich im Vergleich zu den Altersgruppen von 11 bis 13 Jahren um 10,1 bis 10,4 nmol/l signifikant

gestiegene Vitamin-D-Werte. Der stärkste signifikante Unterschied fand sich zwischen den 17-jährigen Mädchen mit den jeweils anderen Altersgruppen. Hierbei reichte die Differenz der 25-Hydroxy-Vitamin-D-Werte mit 17 Jahren von einer um 7,9 nmol/l höheren Konzentration im Vergleich zu den 16-Jährigen bis hin zu Serum-Vitamin-D-Werten, die um 18,3 nmol/l höher waren als die der 11-jähriger Teilnehmerinnen.

Im Hinblick auf die Totale Lebensqualität in den verschiedenen Altersgruppen ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern und der Eigen- bzw. Fremdeinschätzung. Bei den Jungen fiel auf, dass die Lebensqualität mehr oder weniger kontinuierlich von den 11- bis zu den 17-Jährigen abnahm (Tabelle 5). Der höchste Wert mit $76,0 \pm 9,2$ ergab sich bei männlichen Probanden mit 11 Jahren. Die 16-Jährigen zeigten die geringste Lebensqualität mit einem Mittelwert von 72,2 und einer Standardabweichung von 10,0. In der Fremdbeurteilungsversion schwankte die Totale Lebensqualität der Jungen über die Altersgruppen hinweg nur gering, wobei die Eltern das Wohlbefinden insgesamt höher einschätzen als die männlichen Probanden selbst.

Die Mädchen erreichten in der Selbstbeurteilung durchweg niedrigere Werte für die Lebensqualität als ihre männlichen Studienteilnehmer. Es stellte sich heraus, dass die Mittelwerte über die Altersgruppen wie bei den Jungen kontinuierlich abfielen. Den Höchstwert mit $73,9 \pm 10,6$ zeigten demnach Mädchen im Alter von 11 Jahren, während 17-jährige weibliche Probanden mit $69,0 \pm 12,2$ die geringste Lebensqualität angaben. Dieser Wert war über alle Altersgruppen und im Vergleich zu den Jungen sowohl in der Selbst- als auch in der Elterneinschätzung der Niedrigste. Bei Betrachtung der Fremdanangaben zeigte sich, dass die Eltern die Lebensqualität beider Geschlechter im Allgemeinen besser einschätzten als die Kinder und Jugendlichen selbst, wobei sie für die Mädchen im Vergleich zu den Jungen tendenziell niedriger beurteilt wurde. Ebenso wie in den Eigenangaben nahm auch bei den Teilnehmerinnen die Lebensqualität im Elternurteil mit steigendem Alter ab. 11-Jährige erreichten mit $76,2 \pm 9,1$ den höchsten Score, während 16-Jährige mit $72,5 \pm 10,7$ die niedrigste fremdbeurteilte Lebensqualität zeigten, wobei der Mittelwert im Alter von 17 Jahren nur gering darüber lag (Mittelwert 72,9, Standardabweichung 10,9).

Tab. 5 Verteilung der psychometrisch erfassten Selbst- und Fremdeinschätzung von Totaler Lebensqualität in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht

KINDL-R	Selbsteinschätzung		Elterneinschätzung	
	Alter (Jahren)	Jungen (N=2.525)	Mädchen (N=2.452)	Jungen (N=2.473)
11	76,00 ± 9,23	73,85 ± 10,64	75,18 ± 11,15	76,23 ± 9,09
12	74,87 ± 8,47	73,71 ± 10,16	75,13 ± 9,27	75,22 ± 9,99
13	74,61 ± 9,68	72,56 ± 9,45	74,91 ± 10,43	73,91 ± 9,44
14	72,74 ± 9,71	71,19 ± 11,16	73,62 ± 10,07	73,59 ± 10,11
15	73,84 ± 9,06	69,54 ± 10,54	75,36 ± 9,48	72,79 ± 10,26
16	72,16 ± 10,04	69,22 ± 10,25	73,81 ± 11,45	72,49 ± 10,71
17	73,04 ± 10,53	69,00 ± 12,19	74,65 ± 10,64	72,92 ± 10,87

Zum Vergleich der Lebensqualität in den Altersgruppen wurden ANOVA sowie gegebenenfalls Tukey-Post-hoc-Tests durchgeführt. Dafür wurde die Totale Lebensqualität des KINDL-R-Fragebogens sowohl für den Selbst- als auch für den Elternbeurteilungsbogen ausgewertet. Die genauen Mittelwert-Differenzen sowie p-Werte sind der Tabelle 25 im Anhang zu entnehmen. Dabei zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Selbstbeurteilung der Lebensqualität von Jungen ($p < 0,001$). Männliche Teilnehmer hatten mit 11 Jahren eine signifikant bessere Lebensqualität als mit 14 (mittlere Differenz 3,3), 15 (mittlere Differenz 2,2), 16 (mittlere Differenz 3,8) und 17 Jahren (mittlere Differenz 3,0). Die selbst beurteilte Lebensqualität von 16-Jährigen war im Durchschnitt um 2,7 Punkte niedriger als die der 12-Jährigen und um 2,5 Punkte geringer als bei Jungen im Alter von 13 Jahren. Bei der Elternbeurteilung männlicher Probanden fand sich hingegen keine relevante Differenz in der Totalen Lebensqualität ($p = 0,137$).

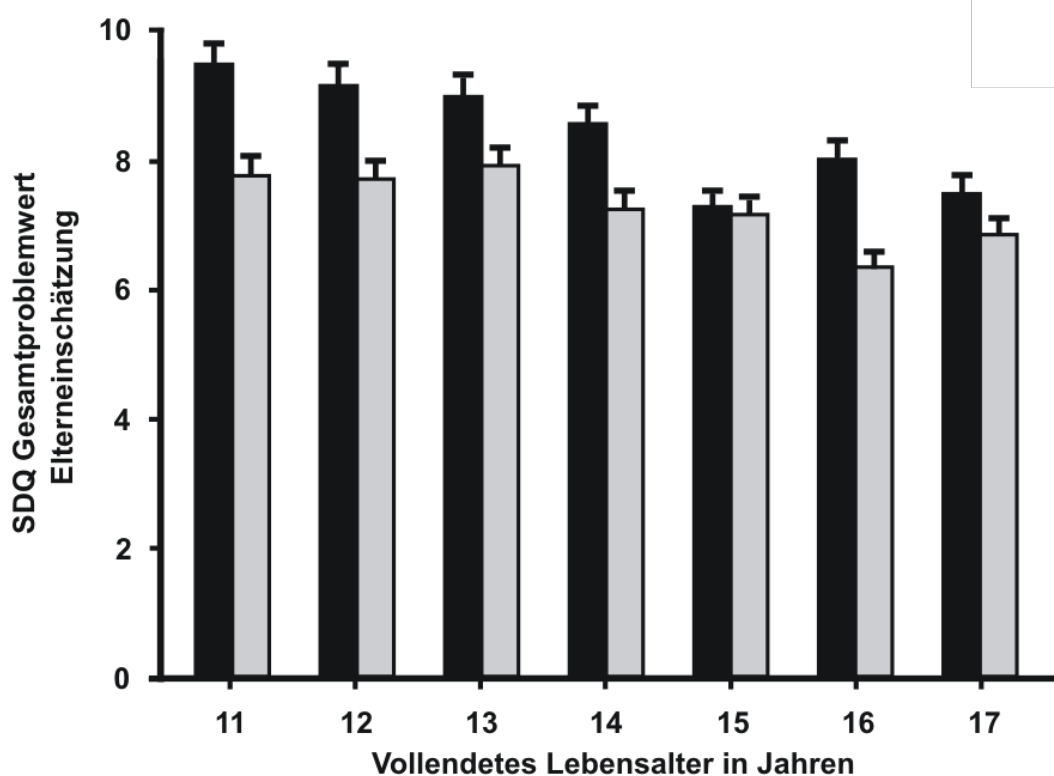
Bei den Mädchen ergaben sich in beiden Fragebogenversionen signifikante Unterschiede ($p < 0,001$). Die 14-jährigen Teilnehmerinnen gaben ein um 2,7 und 2,5 Punkte signifikant geringeres Wohlbefinden an als die 11- bzw. 12-Jährigen. Die Mädchen im Alter von 15 Jahren beurteilten ihre Lebensqualität im Mittel 3,0 bis 4,3 Punkte signifikant

schlechter als 13-, 12- und 11-Jährige. Ebenso verhielt sich der übergreifende Messwert der 16-Jährigen, welcher eine Differenz von 3,3 bzw. 4,6 zu den 13- bzw. 11-Jährigen zeigte. Signifikante Differenzen der Lebensqualität von 3,6 bzw. 4,8 wurden ebenfalls zwischen den 17-jährigen Mädchen und den 13- und 11-Jährigen beobachtet. Bezüglich der Fremdeinschätzung ergaben sich anders als bei den männlichen Teilnehmern signifikante Altersunterschiede. Mit 11 Jahren haben die Mädchen eine mit 2,6 bzw. 3,7 signifikant höhere Lebensqualität als Probandinnen mit 14 bis 16 Jahren ($p=0,013$ bzw. $p<0,001$). Auch im Vergleich zu den 17-Jährigen war der Score im Mittel um 3,3 Punkte signifikant größer ($p=0,001$). Im Übrigen erreichten lediglich die Mädchen mit 12 Jahren eine signifikant bessere Lebensqualität als 15- (mittlere Differenz 2,4, $p=0,031$) und 16-jährige Teilnehmerinnen (mittlere Differenz 2,7, $p=0,008$).

Zur Beurteilung psychischer Stärken und Schwächen in den Altersgruppen diente der Gesamtproblemwert, welcher mit dem SDQ ermittelt wurde. In der Selbsteinschätzung der Jungen unterschieden sich die Mittelwerte über die Altersverteilung nur gering. Die 11-Jährigen zeigten mit $9,9 \pm 4,8$ die meisten psychischen Auffälligkeiten, während die Gruppe der 15-Jährigen ($8,8 \pm 3,9$) den geringsten Problemwert hatte (Tabelle 6). Bei der Fremdbeurteilung stellte sich eine stärkere Tendenz heraus: Im höheren Alter beobachteten die Eltern weniger psychische Auffälligkeiten bei den männlichen Probanden (Abbildung 2). Ebenso wie bei der Selbsteinschätzung zeigten Jungen im Alter von 11 Jahren mit einem Mittelwert von 9,5 und einer Standardabweichung von 5,6 die meisten und im Alter von 15 Jahren mit einem Mittelwert von 7,3 und einer Standardabweichung von 4,5 die wenigsten psychischen Probleme.

Tab. 6 Gesamtproblemwerte in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht

SDQ	Selbsteinschätzung		Elterneinschätzung		
	Alter (Jahren)	Jungen (N=2.555)	Mädchen (N=2.463)	Jungen (N=2.496)	Mädchen (N=2.432)
11		9,88 ± 4,78	9,95 ± 5,08	9,49 ± 5,55	7,77 ± 5,05
12		9,59 ± 4,38	10,19 ± 4,82	9,14 ± 5,55	7,71 ± 4,87
13		9,49 ± 4,58	10,41 ± 4,30	9,04 ± 5,77	8,01 ± 4,83
14		9,61 ± 4,56	10,56 ± 4,62	8,45 ± 5,18	7,21 ± 4,97
15		8,82 ± 3,87	10,95 ± 4,48	7,27 ± 4,49	7,26 ± 4,78
16		9,49 ± 4,21	10,53 ± 4,47	8,04 ± 5,50	6,54 ± 4,44
17		9,48 ± 4,57	10,74 ± 4,83	7,44 ± 5,04	6,80 ± 4,71

**Abb. 2** Psychische Auffälligkeiten als Histogramme aus der Elternperspektive aufgeteilt nach Alter und Geschlecht (schwarze Balken Jungen, graue Balken Mädchen)

Die Mädchen in der Studienpopulation gaben über die Altersgruppen hinweg mehr psychische Probleme an als Jungen (Abbildung 3). Insgesamt fand sich zwischen dem niedrigsten Mittelwert von $10,0 \pm 5,1$ bei den 11-Jährigen keine große Differenz zum höchsten Wert von $11,0 \pm 4,5$ bei den 15-Jährigen. Über die gesamten Altersgruppen blieb der Problemwert in der Selbstbeurteilung der Mädchen annähernd gleich. Im Vergleich zu Jungen gaben die Eltern für die weiblichen Probanden hingegen weniger psychische Auffälligkeiten an. Ebenso wie bei Jungen fanden sich tendenziell sinkende Gesamtproblemwerte von den jüngeren zu den älteren Mädchen in der Fremdeinschätzung. Dabei erreichten die 13-Jährigen mit $8,0 \pm 4,8$ den höchsten und die 16-jährigen Teilnehmerinnen mit $6,5 \pm 4,4$ den niedrigsten Gesamtproblemwert in der Fremdeinschätzung durch ihre Erziehungsberechtigten.

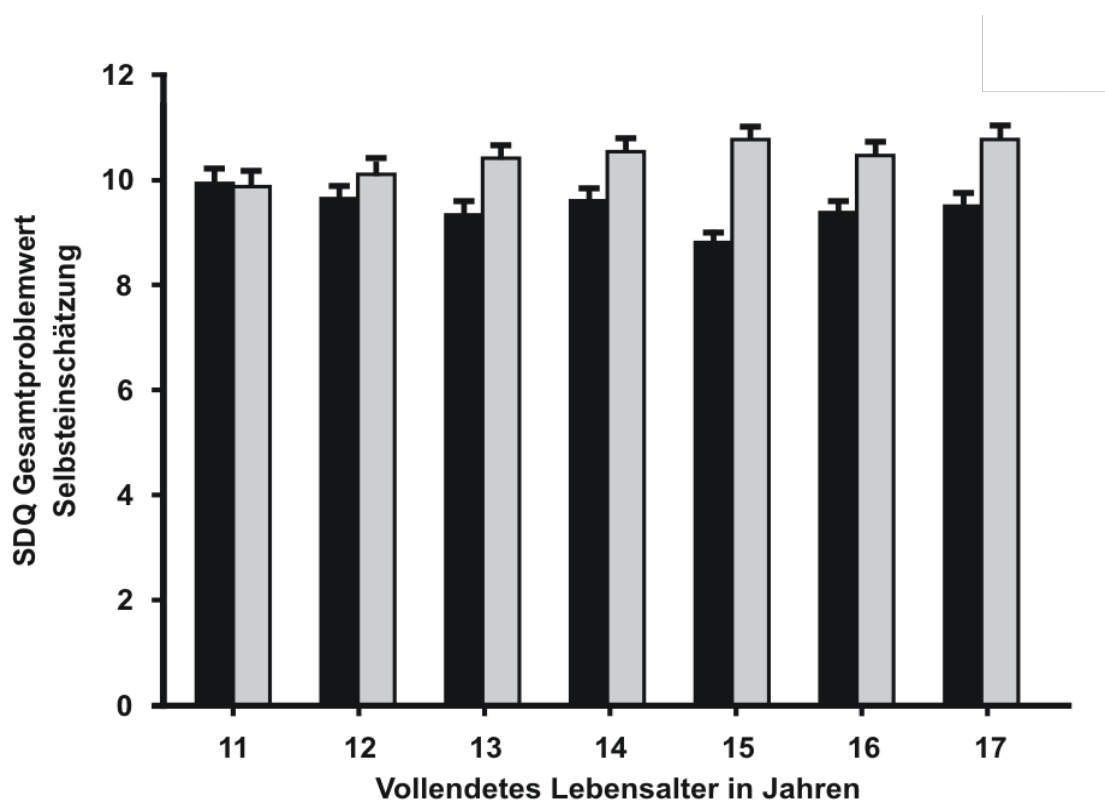


Abb. 3 Angabe der psychischen Auffälligkeiten aus der Eigenperspektive unter Verwendung des SDQ in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht. Schwarze und graue Balken entsprechen den Mittelwerten und Standardabweichungen für Jungen bzw. Mädchen.

Der Mittelwertvergleich mithilfe der einfaktoriellen ANOVA erreichte zwischen den männlichen Altersgruppen im Eigenurteil des SDQ-Fragebogens nicht ganz das Signifikanzniveau ($p=0,066$). Der Gruppenvergleich des Elternurteils bei männlichen Teilnehmern war hingegen signifikant ($p<0,001$). 15-jährige Jungen hatten um 2,2 bzw. 1,2 Punkte signifikant niedrigere Problemscores als die 11- und 14-Jährigen ($p<0,001$ und $p=0,034$). Auch Jungen mit 16 Jahren zeigten bei einer Differenz von 1,5 Punkten signifikant weniger psychische Auffälligkeiten als 11-Jährige ($p=0,006$). Gleiches fand sich bei den 17-Jährigen im Vergleich zu männlichen Probanden im Alter von 11 (mittlere Differenz -2,0, $p<0,001$), 12 (mittlere Differenz -1,7, $p=0,001$) und 13 Jahren (mittlere Differenz -1,6, $p=0,001$).

Die Selbsteinschätzung des Gesamtproblemwerts bei Mädchen war im Mittelwertvergleich über die Altersgruppen nicht signifikant ($p=0,113$). Die Elternbeurteilung hingegen ergab in der einfaktoriellen ANOVA einen signifikanten Unterschied ($p<0,001$). 13-jährige Mädchen hatten einen um 1,2 Punkte signifikant höheren Problemwert als 17-Jährige ($p=0,015$). Teilnehmerinnen im Alter von 16 Jahren wiesen ebenso weniger psychische Auffälligkeiten auf als Mädchen mit 11 (Mittlere Differenz -1,2, $p=0,016$), 12 (mittlere Differenz -1,2, $p=0,023$) und 13 Jahren (mittlere Differenz -1,5, $p=0,001$).

3.3 Positiver Zusammenhang zwischen 25-Hydroxy-Vitamin D und Lebensqualität sowie negative Beziehung zu psychischen Auffälligkeiten

Um die Beziehung zwischen Vitamin D und der Lebensqualität sowie den psychischen Stärken und Schwächen zu überprüfen, wurden bivariate Regressionanalysen als ALM für komplexe Stichproben berechnet. Für die Lebensqualität wurde der übergreifende Messwert sowie die Subskalen des KINDL-R-Fragebogens als abhängige Variable verwendet, wobei höhere Werte bekanntermaßen mit einer besseren Lebensqualität einhergehen. Die Analysen wurden dabei sowohl für die Eigen- als auch für die Elternangaben getrennt durchgeführt. Als unabhängige Variable diente die Konzentration von 25-Hydroxy-Vitamin D im Serum. Um eine Normalverteilung zu erzeugen, wurden die Vitamin-D-Werte für die Berechnungen logarithmiert (Abbildung 4).

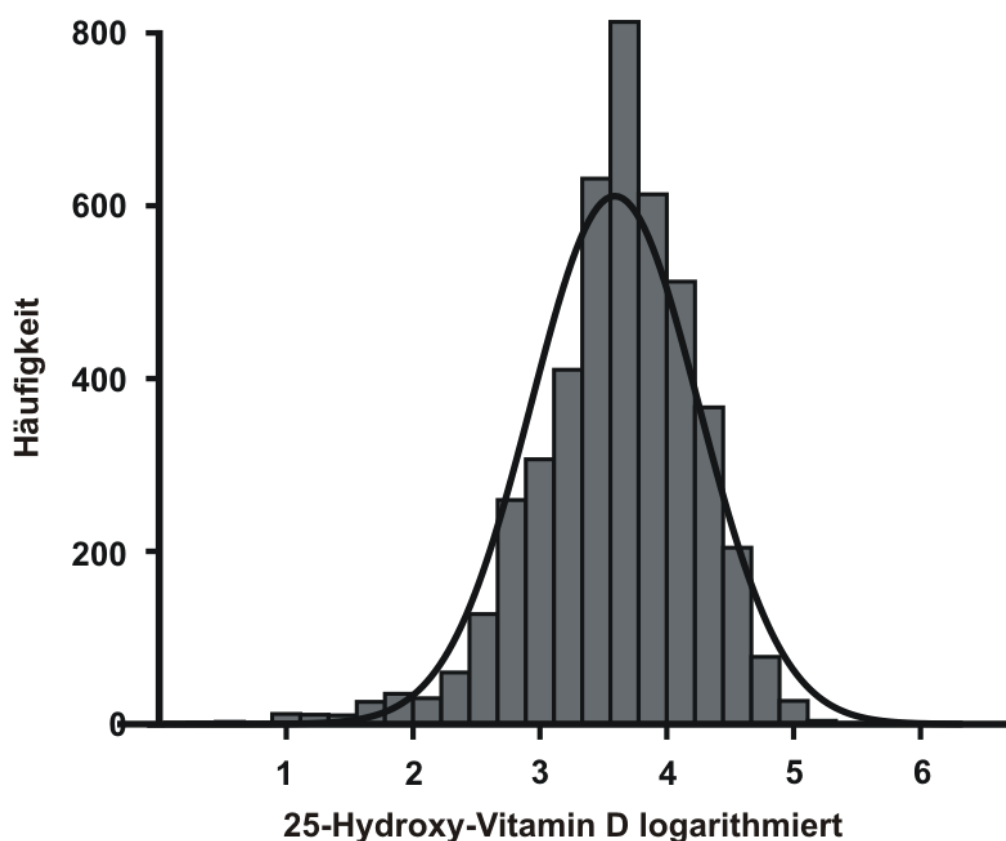


Abb. 4 Häufigkeitsverteilung der logarithmierten Vitamin-D-Werte

Bezüglich der Totalen Lebensqualität in der Selbstbeurteilungsversion fand sich mit einem p-Wert von 0,001 eine signifikante positive Korrelation zu den Vitamin-D-Werten ($E=0,82$, 95%-KI=0,35–1,30) (Abbildung 5). Ebenso verhielt es sich bei den Elternangaben (Abbildung 6): Je höher die Vitamin-D-Konzentrationen waren, desto besser war die angegebene Lebensqualität ($E=1,33$, 95%-KI=0,83–1,83, $p<0,001$). Eine Unterteilung der Lebensqualität in Tertile aus beiden Perspektiven zeigte, dass besonders die Kinder und Jugendlichen in dem niedrigsten Tertil einen geringeren Vitamin-D-Gehalt im Serum aufwiesen (Abbildung 7 und 8).

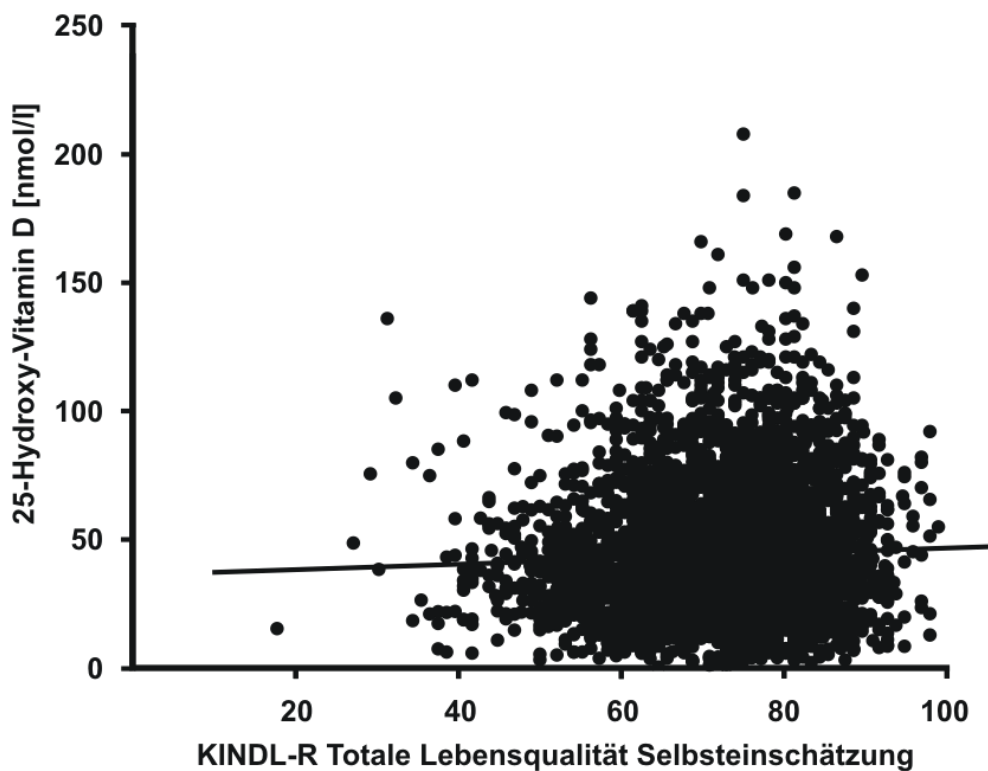


Abb. 5 Totale Lebensqualität aus der Eigenperspektive in Abhängigkeit von Vitamin D im Serum

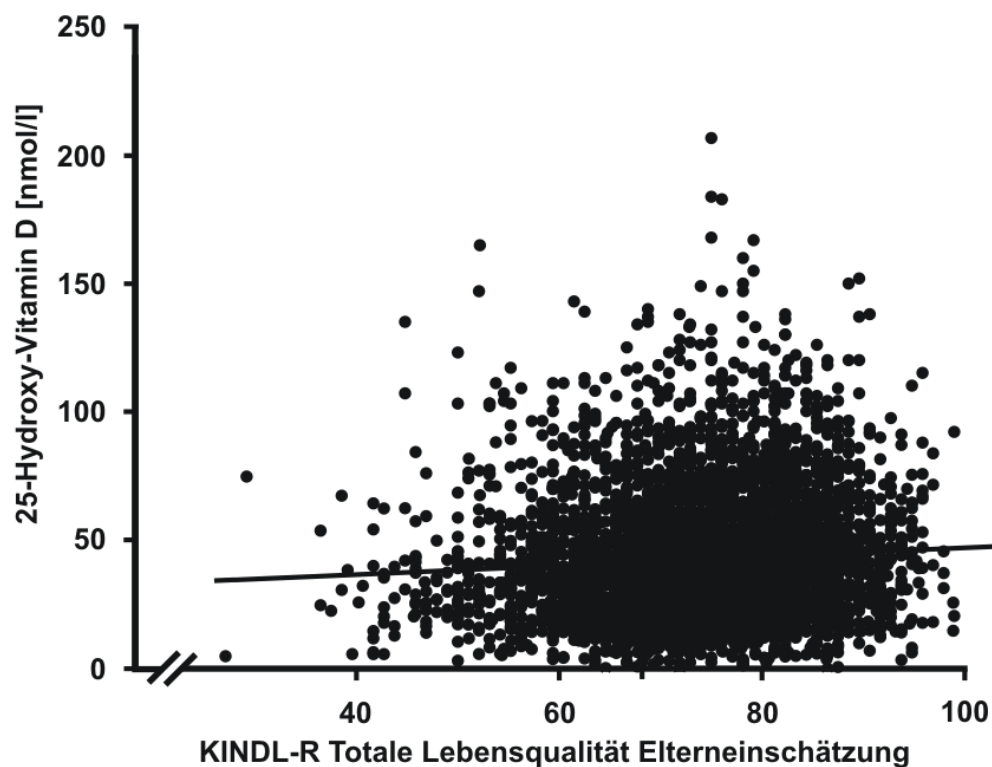


Abb. 6 Darstellung der Elternperspektive der Totalen Lebensqualität in Zusammenhang mit den Werten von Vitamin D im Serum

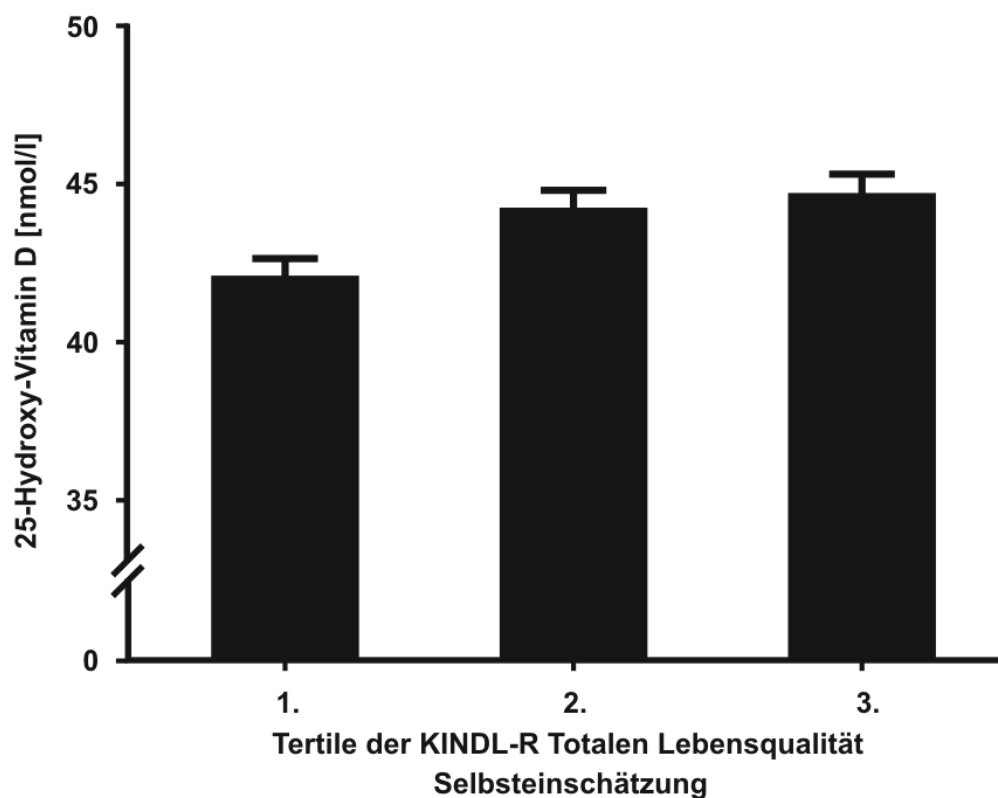


Abb. 7 Mittelwerte und Standardfehler der Serum-Vitamin-D-Werte in Tertilen der selbstbeurteilten Totalen Lebensqualität

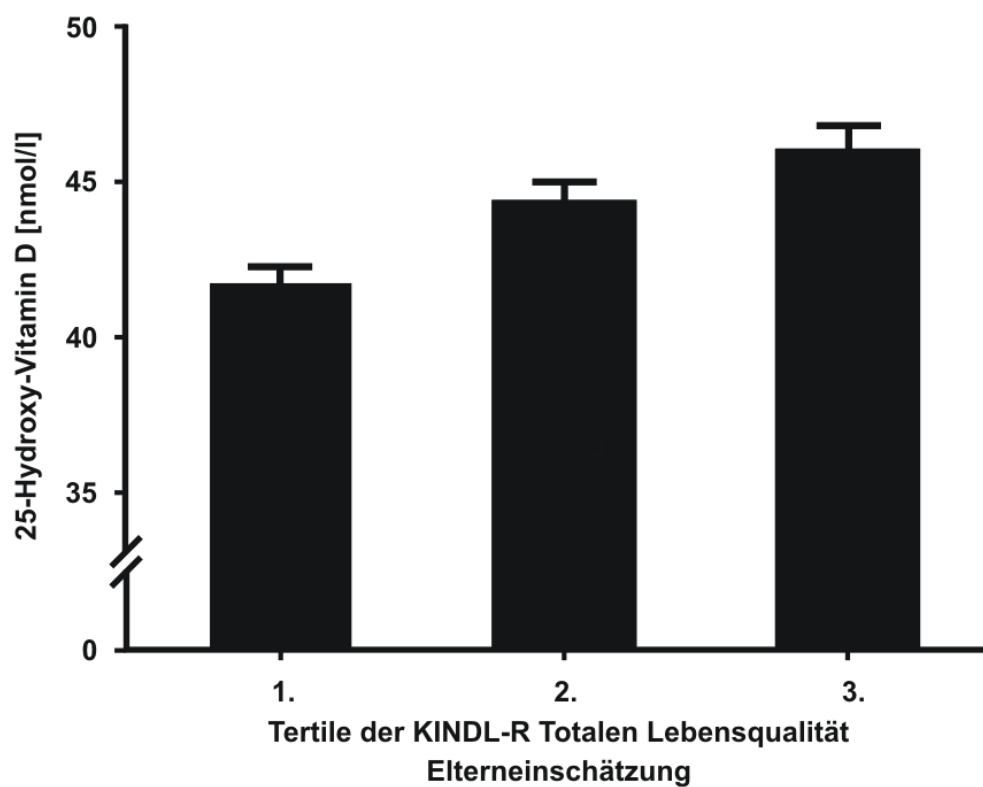


Abb. 8 Tertile der Totalen Lebensqualität aus der Elternperspektive in Zusammenhang mit den gemessenen Vitamin-D-Serumkonzentrationen

Bei Betrachtung der einzelnen Subskalen des KINDL-R-Fragebogens ergab sich, dass zunehmende 25-Hydroxy-Vitamin-D-Werte ebenfalls signifikant mit einem besseren selbstbeurteilten psychischen Wohlbefinden assoziiert waren ($E=1,33$, 95%-KI=0,76–1,89, $p<0,001$) (Tabelle 7). Mit einem p -Wert $<0,001$ zeigten die Elternangaben (Tabelle 8) dieselbe signifikante positive Assoziation zum psychischen Wohlbefinden ($E=1,93$, 95%-KI=1,28–2,57). Im Gegensatz dazu fand sich bei der Eigenbeurteilung des Selbstwerts keine signifikante Beziehung zu Vitamin D ($p=0,141$). Die Eltern hingegen beurteilten das Selbstbewusstsein ihrer Kinder umso besser, je höher die 25-Hydroxy-Vitamin-D-Konzentration im Blut waren ($E=1,21$, 95%-KI=0,45–1,96, $p=0,002$). Beim körperlichen Wohlbefinden ergaben sich sowohl bei den Eigen- als auch bei den Elternangaben keine signifikanten Zusammenhänge zum zirkulierenden Vitamin D (Eigenangabe: $p=0,123$, Elternangabe: $p=0,084$). Im Gegensatz dazu stellte sich heraus, dass sich Kinder und Jugendliche in Bezug zu ihren Freunden signifikant wohler fühlten, je mehr Vitamin D im Serum nachzuweisen war ($E=1,29$, 95%-KI=0,59–1,99, $p<0,001$). Den gleichen Eindruck hatten auch die Eltern bei ihren Kindern. Je höher die Vitamin-D-Werte waren, desto besser gaben sie das Wohlbefinden ihrer Kinder mit Freunden an ($E=2,59$, 95%-KI=2,00–3,18, $p<0,001$). Demgegenüber fand sich bezüglich der Familie weder bei den Eigen- noch bei den Fremdanangaben eine signifikante Assoziation zu Vitamin D (Eigenangaben: $p=0,641$, Fremdanangaben: $p=0,360$). Bei Betrachtung des schulischen Wohlbefindens zeigte sich bei beiden Beurteilungsversionen ein signifikanter Zusammenhang. Mit steigenden 25-Hydroxy-Vitamin-D-Werten nahm auch das Wohlbefinden in der Schule sowohl beim Eigen- ($E=1,31$, 95%-KI=0,36–2,25, $p=0,007$) als auch beim Fremdurteil zu ($E=1,37$, 95%-KI=0,42–2,32, $p=0,005$).

Tab. 7 Ergebnisse der bivariaten Analysen mit 25-Hydroxy-Vitamin D als unabhängige und dem übergreifenden Messwert sowie den Subskalen des KINDL-R-Fragebogens aus der Eigenperspektive als abhängige Variable

	Schätzer	95%-KI	P-Wert
Totale Lebensqualität	0,821	0,345–1,297	0,001
Körperliches Wohlbefinden	0,644	-0,177–1,465	0,123
Psychisches Wohlbefinden	1,327	0,763–1,890	<0,001
Selbstwert	0,628	-0,210–1,465	0,141
Wohlbefinden in Bezug auf die Familie	-0,174	-0,912–0,563	0,641
Wohlbefinden in Bezug auf die Freunde	1,291	0,588–1,994	<0,001
Wohlbefinden in Bezug auf die Schule	1,305	0,364–2,245	0,007

Tab. 8 Bivariate Berechnungen mit 25-Hydroxy-Vitamin D als unabhängige und der Totalen Lebensqualität sowie den einzelnen Subskalen des KINDL-R-Fragebogens aus der Elternbeurteilung als abhängige Variable

	Schätzer	95%-KI	P-Wert
Totale Lebensqualität	1,333	0,834–1,833	<0,001
Körperliches Wohlbefinden	0,790	-0,109–1,690	0,084
Psychisches Wohlbefinden	1,927	1,281–2,572	<0,001
Selbstwert	1,205	0,454–1,956	0,002
Wohlbefinden in Bezug auf die Familie	0,352	-0,406–1,110	0,360
Wohlbefinden in Bezug auf die Freunde	2,588	1,997–3,178	<0,001
Wohlbefinden in Bezug auf die Schule	1,371	0,424–2,317	0,005

Zur Verifizierung des Zusammenhangs zwischen 25-Hydroxy-Vitamin D im Serum und den psychischen Stärken und Schwächen wurde der SDQ herangezogen. Höhere Werte waren dabei gleichbedeutend mit mehr psychischen Auffälligkeiten. Für die Analysen kamen ebenfalls die Variablen der Selbst- als auch der Elternangaben zum Einsatz. Der Gesamtproblemwert sowie die einzelnen SDQ-Subskalen als abhängige Variable wurden mit den Vitamin-D-Konzentrationen als unabhängige Variable in bivariaten Regressionsanalysen getestet. Dabei zeigte sich, dass höheres Vitamin D signifikant mit einem geringeren Gesamtproblemwert in der Selbstbeurteilung assoziiert war ($E=-$

0,34, 95%-KI=-0,58–-0,11, $p=0,005$) (Abbildung 9 und Tabelle 9). Gleiches konnte in der Elternbeurteilung beobachtet werden (Abbildung 10 und Tabelle 10): Probanden mit zunehmenden 25-Hydroxy-Vitamin-D-Werten zeigten mit einem p -Wert von $<0,001$ signifikant weniger psychische Auffälligkeiten ($E=-0,70$, 95%-KI=-1,03–-0,37). Bei der Unterteilung des Gesamtproblemwerts in Tertile wird deutlich, dass die Kinder und Jugendlichen in dem höchsten Tertil aus beiden Perspektiven geringere Vitamin-D-Konzentrationen im Serum aufwiesen (Abbildung 11 und 12).

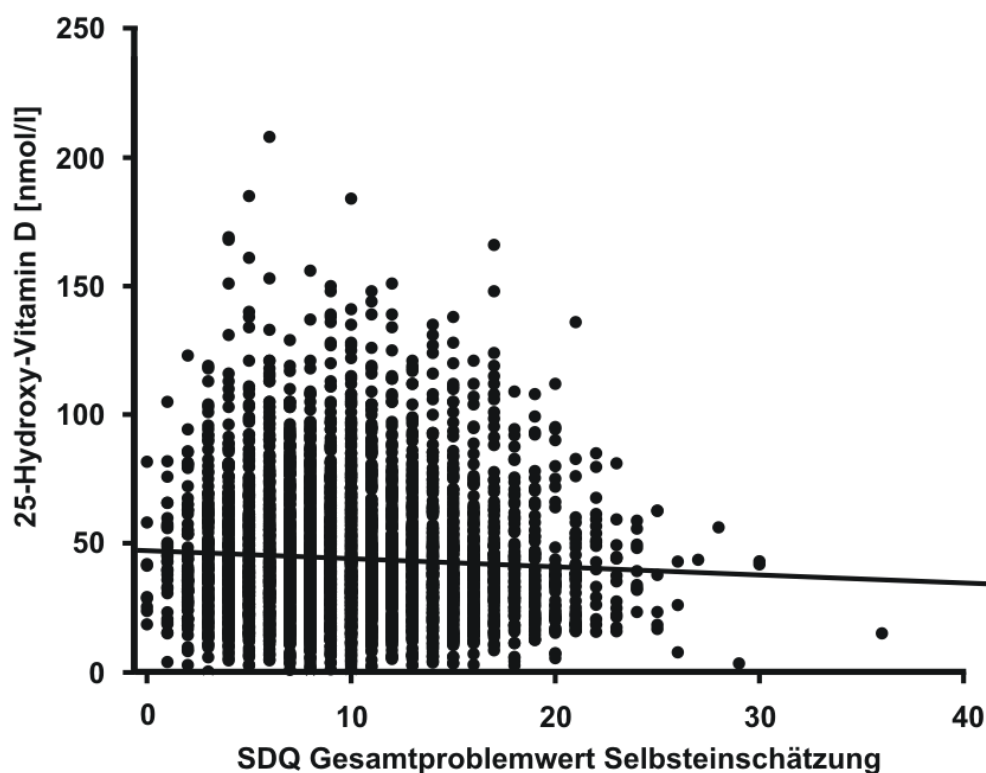


Abb. 9 Darstellung des Gesamtproblemwerts aus der Eigenperspektive in Korrelation zu den Vitamin-D-Messwerten im Serum

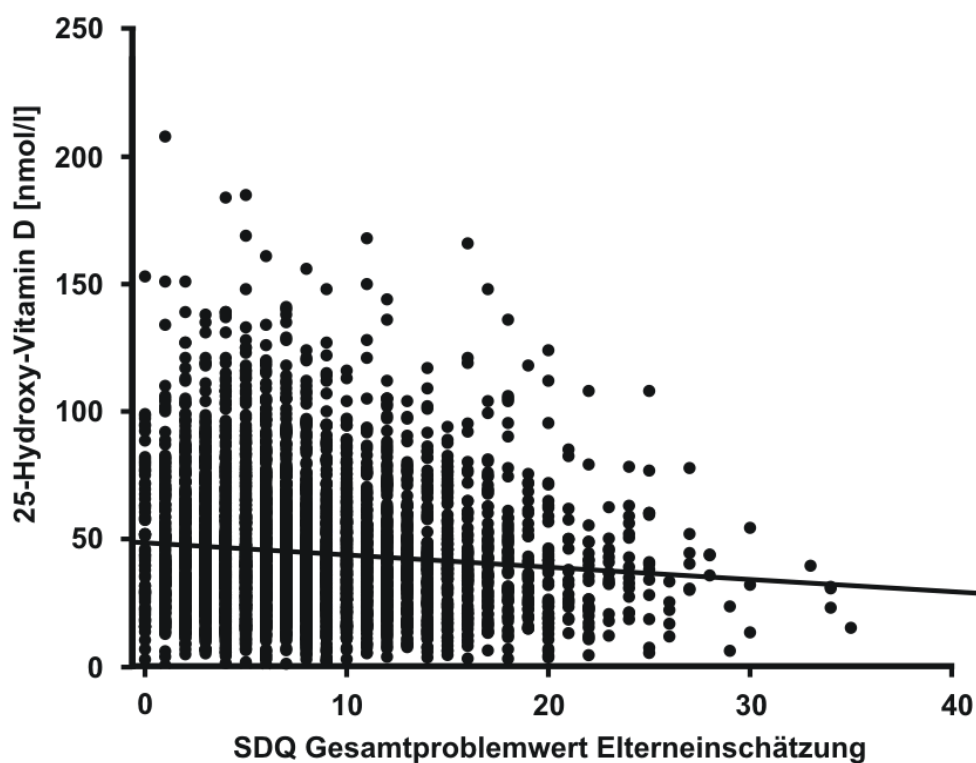


Abb. 10 Negative Korrelation des Gesamtproblemwert aus Sicht der Eltern mit der Vitamin-D-Konzentration im Serum

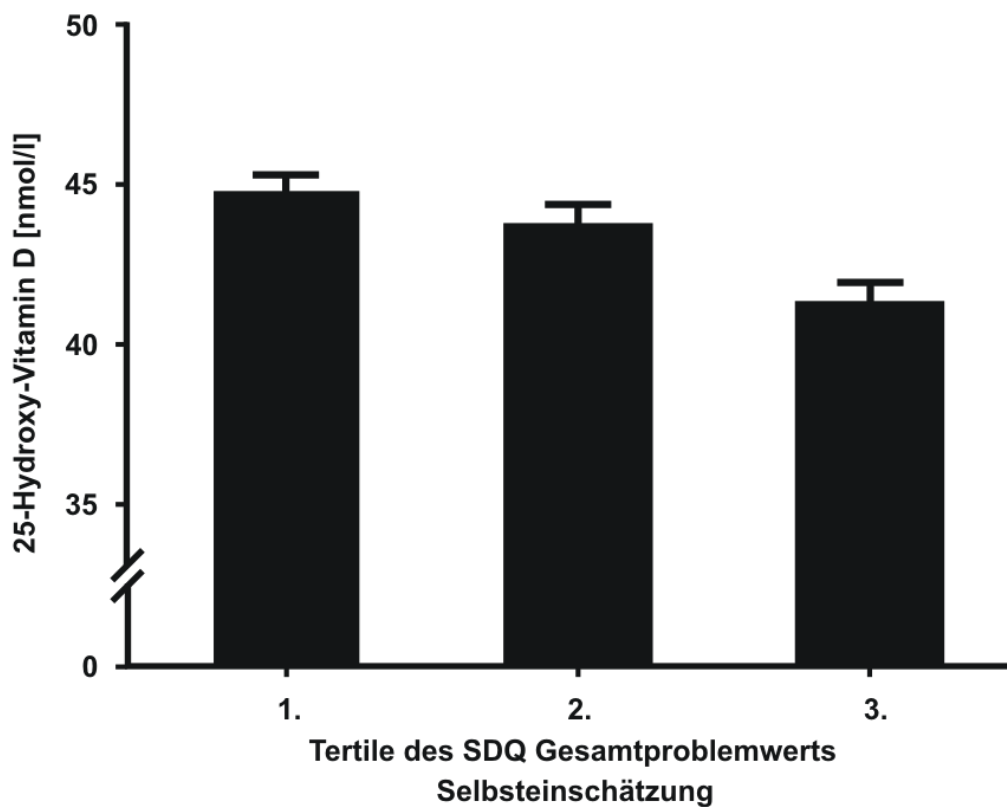


Abb. 11 Tertile des Gesamtproblemwerts als Mittelwerte und Standardfehler aus der Eigenperspektive in Abhängigkeit von Serum-Vitamin D

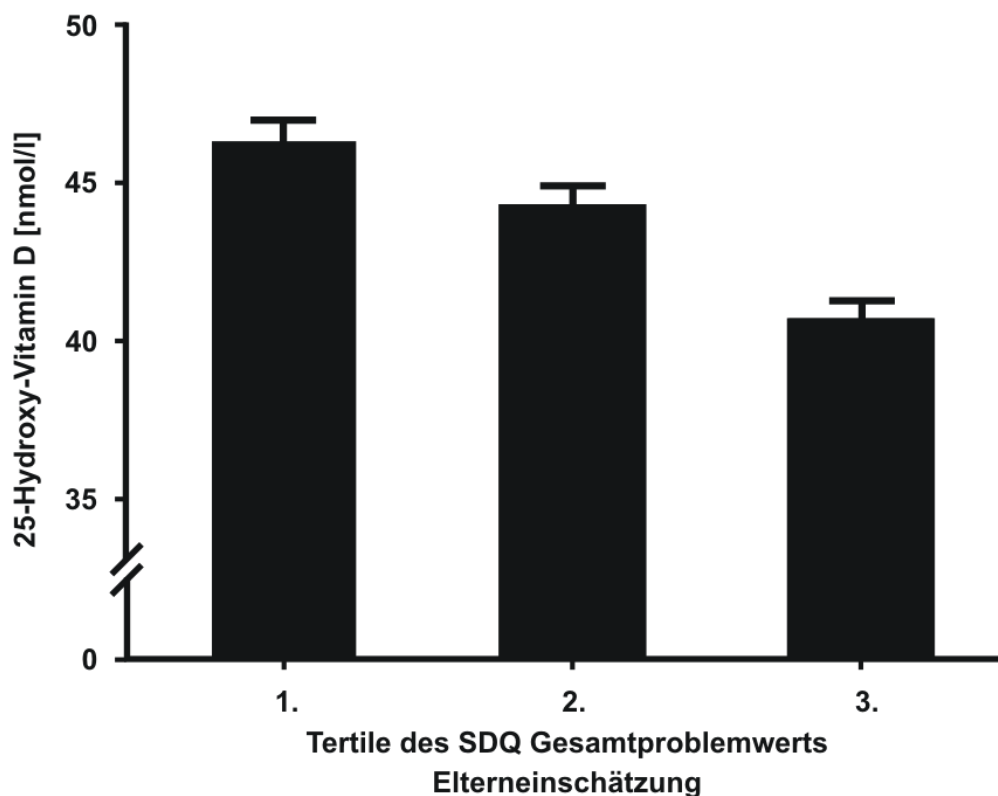


Abb. 12 Ergebnisse des Zusammenhangs zwischen den Gesamtproblemwerten aus der Elternperspektive und den Vitamin-D-Werten in Tertilen

Im Hinblick auf die Subskalen des SDQ ergab sich bei den Eigenangaben eine signifikant negative Korrelation zwischen emotionalen Problemen und dem gemessenen Vitamin D im Serum ($E=-0,11$, 95%-KI= $-0,21$ – $-0,02$, $p=0,021$) (Tabelle 9). Derselbe Zusammenhang spiegelte sich auch bei den Elternangaben wieder (Tabelle 10): Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p<0,001$ wiesen Kinder und Jugendliche mit niedrigeren Vitamin-D-Werten mehr emotionale Probleme auf als bei vergleichsweise höheren Konzentrationen ($E=-0,21$, 95%-KI= $-0,30$ – $-0,12$). Im Gegensatz dazu bestand zwischen dem prosozialen Verhalten weder in der Selbst- noch in der Elternbeurteilung eine signifikante Assoziation (Eigenangaben: $p=0,542$, Elternangaben $p=0,710$). Studienteilnehmer mit niedrigeren 25-Hydroxy-Vitamin-D-Spiegeln empfanden selbst signifikant mehr Probleme mit Gleichaltrigen ($E=-0,19$, 95%-KI= $-0,28$ – $-0,10$, $p<0,001$). Dieser Zusammenhang ergab sich in der Fremdbeurteilung in gleicher Weise ($E=-0,31$, 95%-KI= $-0,42$ – $-0,21$, $p<0,001$). Bezüglich der Verhaltensprobleme fanden sich Unterschiede zwischen den beiden Fragebogenversionen. Während die Variable bei der Selbstbeurteilung keine Signifikanz erreichte ($p=0,170$), zeigte sich im Fremdurteil eine

Assoziation. Je geringer die 25-Hydroxy-Vitamin-D-Konzentration im Serum war, umso mehr Verhaltensprobleme beobachteten die Eltern bei ihren Kindern ($E=-0,08$, $95\%-KI=-0,16-0,003$, $p=0,043$). Eine ähnliche Abweichung der Eltern- von den Selbstangaben konnte auch beim Zusammenhang zwischen Hyperaktivität und Vitamin D gefunden werden. Bei den Angaben der Kinder und Jugendlichen selbst ergab sich keine signifikante Korrelation ($p=0,956$). Bei der Elternbeurteilung hingegen waren höhere 25-Hydroxy-Vitamin-D-Spiegel tendenziell mit weniger Hyperaktivitätsproblemen verbunden ($E=-0,11$, $95\%-KI=-0,24-0,02$), auch wenn der p-Wert von 0,093 nicht das Signifikanzniveau erreichte.

Tab. 9 Ergebnisse aus bivariaten allgemein linearen Modellen unter Verwendung der 25-Hydroxy-Vitamin-D-Werte als unabhängige Variable und dem Gesamtproblemwert sowie den Subskalen des SDQ aus der Eigenperspektive als abhängige Variable

	Schätzer	95%-KI	P-Wert
Gesamtproblemwert	-0,344	-0,582–-0,106	0,005
Emotionale Probleme	-0,112	-0,207–-0,018	0,021
Verhaltensprobleme	-0,047	-0,113–0,020	0,170
Hyperaktivitätsprobleme	0,002	-0,085–0,090	0,956
Probleme mit Gleichaltrigen	-0,188	-0,278–-0,098	<0,001
Prosoziales Verhalten	-0,024	-0,101–0,053	0,542

Tab. 10 Darstellung der bivariaten Analysen mit Vitamin D als unabhängige Variable und des Gesamtproblemwerts sowie der Subskalen des SDQ aus der Elternsicht als abhängige Variable

	Schätzer	95%-KI	P-Wert
Gesamtproblemwert	-0,702	-1,030–-0,373	<0,001
Emotionale Probleme	-0,207	-0,299–-0,115	<0,001
Verhaltensprobleme	-0,080	-0,157–-0,003	0,043
Hyperaktivitätsprobleme	-0,111	-0,241–0,019	0,093
Probleme mit Gleichaltrigen	-0,314	-0,420–-0,208	<0,001
Prosoziales Verhalten	-0,017	-0,104–0,071	0,710

3.4 Testung von Vitamin D, Lebensqualität und psychischen Auffälligkeiten mit ausgewählten Confoundern

Der Einfluss verschiedener Confounder auf den Vitamin-D-Haushalt, die Lebensqualität sowie die psychischen Stärken und Schwächen wurde mithilfe von Regressionsmodellen für komplexe Stichproben überprüft. Hierbei kamen neben dem Alter, dem Geschlecht und dem BMI solche Faktoren zum Einsatz, für die in der Literatur ein Zusammenhang zu Vitamin D und/oder der Lebensqualität beschrieben ist.

Für die Korrelationsanalyse wurden die logarithmierten 25-Hydroxy-Vitamin-D-Werte im Serum als abhängige Variable und die ausgewählten Confounder als unabhängige Variable eingesetzt. Bei der Betrachtung der Bildschirmaktivität, stellvertretend für den Aufenthalt in geschlossenen Räumen, fand sich eine hoch signifikante Assoziation (Abbildung 13). Je mehr Zeit die Kinder und Jugendlichen vor dem Bildschirm verbrachten, desto geringer waren die nachweisbaren Vitamin-D-Spiegel im Blut ($E=-0,05$, $95\%-\text{KI}=-0,06-0,03$, $p<0,001$).

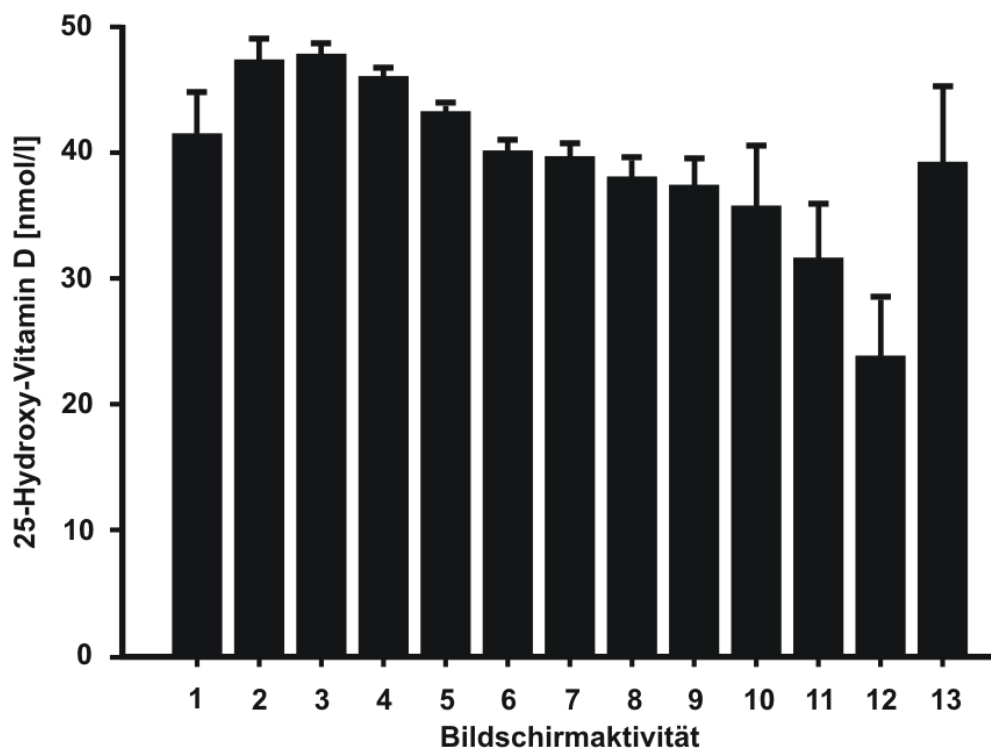


Abb. 13 Mittelwerte und Standardfehler der Vitamin-D-Spiegel im Zusammenhang zur Bildschirmaktivität

Für die Beurteilung des signifikanten Zusammenhangs zwischen körperlicher Aktivität und Vitamin D ist zu berücksichtigen, dass höhere Skalenwerte gleichbedeutend mit einer geringeren körperlichen Betätigung sind. Probanden, die körperlich sehr aktiv waren, zeigten in der Analyse höhere 25-Hydroxy-Vitamin-D-Konzentrationen als solche, die weniger Sport betrieben ($E=-0,06$, $95\%-KI=-0,08--0,04$, $p<0,001$) (Abbildung 14).

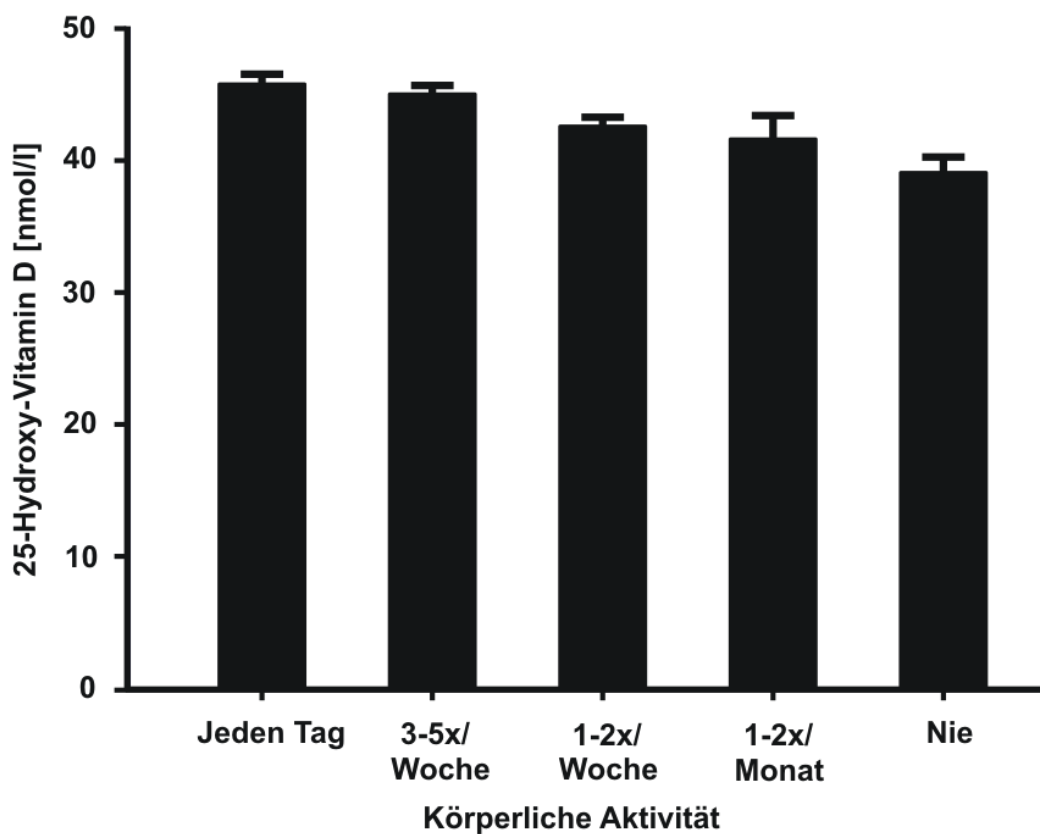


Abb. 14 Körperliche Aktivität in Bezug zu Serum-Vitamin D

Ebenso war eine signifikante Korrelation zwischen dem Mittelwert der beiden systolischen Blutdruckmessungen und dem Vitamin-D-Status zu beobachten (Abbildung 15). Ein höherer systolischer Blutdruck ging dabei mit verminderten Vitamin-D-Werten im Serum einher ($E=-0,003$, 95%-KI=-0,005–0,000, $p=0,018$). Durch eine Einteilung der Blutdruckwerte in Tertile wird dieser Zusammenhang nochmals verdeutlicht (Abbildung 16).

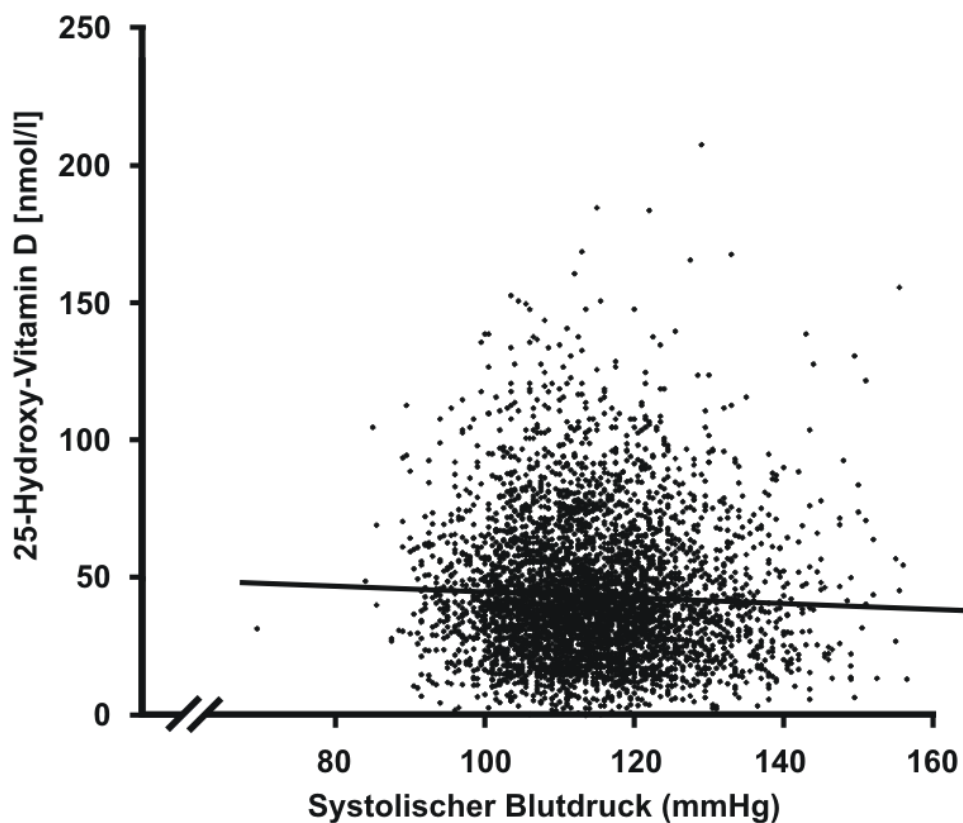


Abb. 15 Zusammenhang zwischen dem mittleren systolischen Blutdruck und der 25-Hydroxy-Vitamin-D-Konzentration

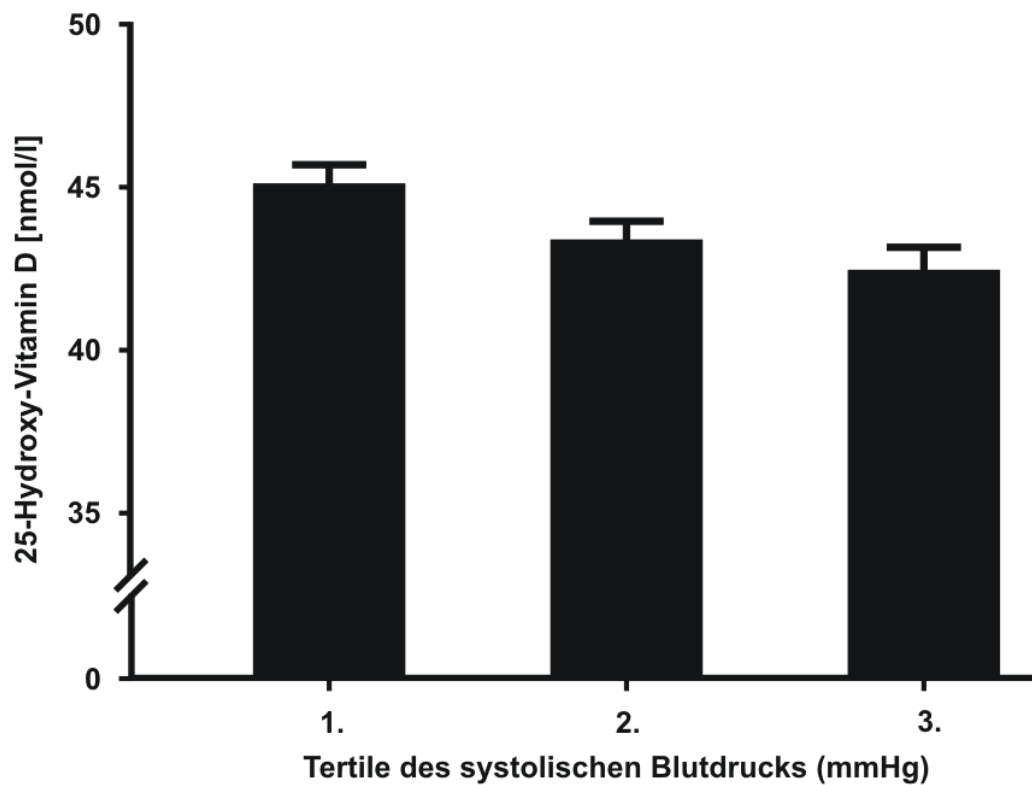


Abb. 16 Histogramm der Vitamin-D-Werte in Abhängigkeit vom mittleren systolischen Blutdruck in Tertilen

Des Weiteren erwies sich der Zusammenhang zwischen dem BMI und Vitamin D als signifikant: Ein niedrigerer BMI war mit höheren 25-Hydroxy-Vitamin-D-Spiegeln im Serum verbunden ($E=-0,005$, $95\%-KI=-0,010-0,000$, $p=0,039$) (Abbildung 17).

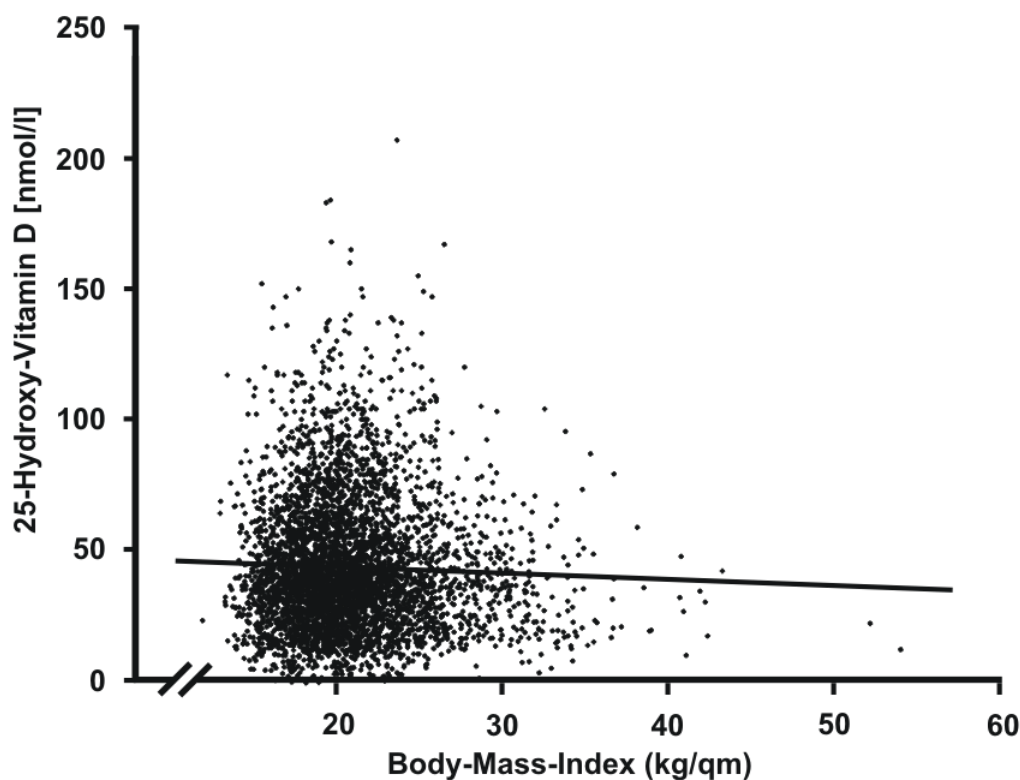


Abb. 17 Serum-Vitamin D in Abhängigkeit vom BMI

Auch bei den soziodemographischen Merkmalen der Kinder und Jugendlichen ergaben sich einige signifikante Assoziationen. Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p=0,001$ war ein höheres Alter der Probanden mit steigenden Vitamin-D-Werten korreliert ($E=0,02$, $95\%-KI=0,01-0,03$). Im Vergleich dazu hatte das Geschlecht keinen bedeutenden Einfluss auf den Vitamin-D-Haushalt ($p=0,817$). Bei Betrachtung des sozioökonomischen Status zeigten sich hingegen signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen ($p=0,002$). Studienteilnehmer mit einem niedrigen Sozialstatus wiesen geringere 25-Hydroxy-Vitamin-D-Konzentrationen auf als Kinder und Jugendliche mit einem hohen Sozialstatus ($E=-0,13$, $95\%-KI=-0,20-0,06$) (Abbildung 18). Während beim Vergleich vom mittleren zum hohen sozioökonomischen Status das 95%-Konfidenzintervall die Null umfasste ($E=-0,04$, $95\%-KI=-0,09-0,02$).

Zusätzlich ergab sich mit einem p-Wert von $<0,001$ ein hoch signifikanter Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Probanden mit und ohne Migrationshintergrund (Tabelle 11). Migranten zeigten dabei geringere 25-Hydroxy-Vitamin-D-Werte im Serum als Nicht-Migranten ($E=-0,27$, 95%-KI= $-0,35-0,18$).

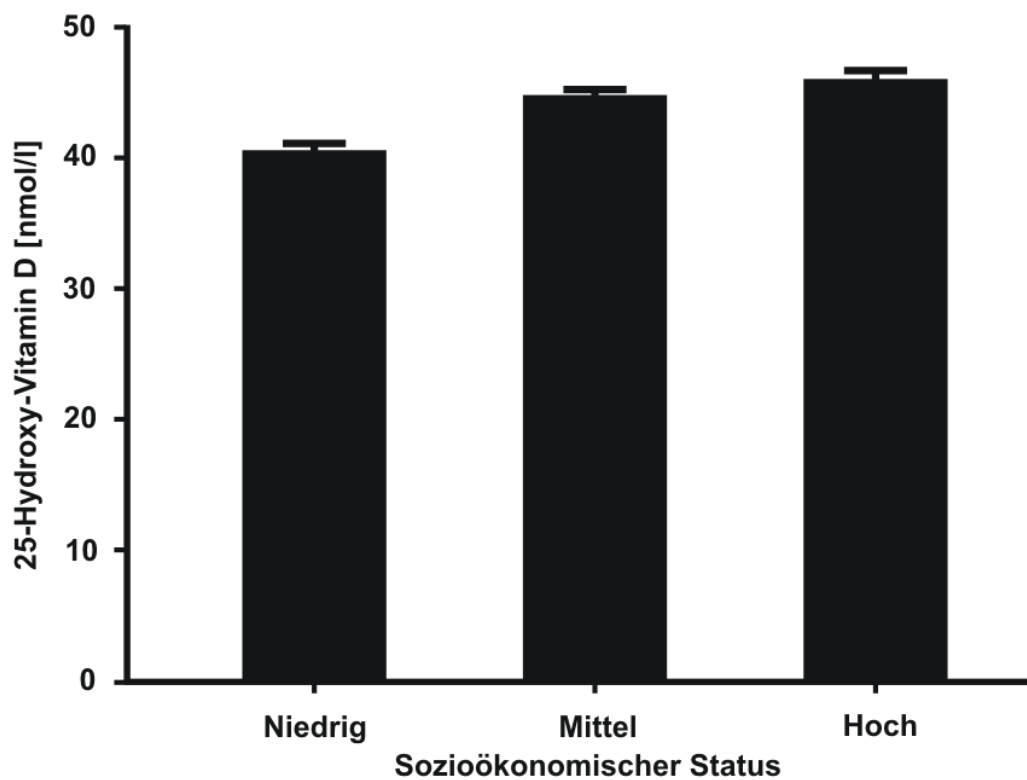


Abb. 18 Sozioökonomischer Status im Zusammenhang zur Vitamin-D-Konzentration im Serum

Tab. 11 Ergebnisse der bivariaten Modelle mit Vitamin D als abhängige Variable und den aufgeführten Parametern

	Schätzer	95%-KI	P-Wert
Alter (Jahren)	0,018	0,007–0,029	0,001
Geschlecht (Referenz: weiblich)	-0,005	-0,048–0,038	0,817
BMI (kg/m ²)	-0,005	-0,010–0,000	0,039
Sozioökonomischer Status			0,002
Niedrig	-0,128	-0,200–0,056	
Mittel	-0,035	-0,091–0,021	
Migrationshintergrund (Referenz: Nicht-Migrant)	-0,265	-0,350–0,180	<0,001
Mittelwert sys. Blutdruck (mmHg)	-0,003	-0,005–0,000	0,018
Körperliche Aktivität	-0,058	-0,077–0,038	<0,001
Bildschirmaktivität	-0,046	-0,061–0,031	<0,001

Um den Einfluss der oben beschriebenen Variablen auf die Lebensqualität zu überprüfen, wurden ebenfalls Regressionsmodelle mit der Totalen Lebensqualität aus dem KINDL-R-Fragebogen als abhängige Variable berechnet. Hierfür wurden sowohl die Angaben aus dem Selbst- als auch aus dem Fremdbeurteilungsbogen herangezogen. Ebenso wie bei Vitamin D zeigte sich ein hoch signifikanter Zusammenhang zwischen dem übergreifenden Messwert der Lebensqualität aus den Eigenangaben und der Bild-

schirmaktivität. Je mehr Zeit die Kinder und Jugendlichen vor dem Bildschirm verbrachten, umso schlechter beurteilten sie ihre eigene Lebensqualität ($E=-0,44$, 95%-KI= $-0,64$ – $-0,25$, $p<0,001$) (Tabelle 12). Auch bei den Elternangaben konnte die gleiche, wenn auch nicht mehr hoch signifikante Korrelation beobachtet werden ($E=-0,30$, 95%-KI= $-0,50$ – $-0,09$, $p=0,005$) (Tabelle 13). Die körperliche Aktivität zeigte nicht nur zu Vitamin D, sondern auch zum übergreifenden Messwert eine signifikante Assoziation. Studienteilnehmer, die sich körperlich öfter betätigten, gaben eine bessere selbstbeurteilte Lebensqualität an ($E=-1,80$, 95%-KI= $-2,12$ – $-1,48$, $p<0,001$). Die Angaben aus der Elternversion bestätigten diesen Zusammenhang ebenfalls ($E=-1,22$, 95%-KI= $-1,52$ – $-0,91$, $p<0,001$).

Bei Betrachtung des Blutdrucks ergaben sich interessante Zusammenhänge. Während ein höherer systolischer Blutdruck mit niedrigeren 25-Hydroxy-Vitamin-D-Werten im Blut einherging, fand sich bezüglich der Lebensqualität kein eindeutiger Zusammenhang (Eigenangaben: $p=0,373$, Elternangaben: $p=0,307$). Im Gegensatz dazu zeigte der BMI der Kinder und Jugendlichen wiederum einen signifikant negativen Einfluss sowohl auf den Vitamin-D-Haushalt als auch auf die Totale Lebensqualität. Je höher der gemessene BMI lag, desto schlechter beschrieben die Teilnehmer ihre eigene Lebensqualität ($E=-0,29$, 95%-KI= $-0,39$ – $-0,19$, $p<0,001$). Mit einem p-Wert von $<0,001$ wurde diese Korrelation in der Elternbeurteilungsversion verifiziert ($E=-0,23$, 95%-KI= $-0,30$ – $-0,16$).

Bezüglich der soziodemographischen Merkmale ergaben sich ebenfalls Differenzen. Im höheren Alter hatten die Kinder und Jugendlichen beispielsweise eine signifikant schlechtere Totale Lebensqualität in der Selbstbeurteilung ($E=-0,72$, 95%-KI= $-0,91$ – $-0,54$, $p<0,001$). Ebenso verhielt es sich bei dem Elternurteil ($E=-0,33$, 95%-KI= $-0,50$ – $-0,17$, $p<0,001$). Im Gegensatz dazu wiesen ältere Studienteilnehmer signifikant höhere 25-Hydroxy-Vitamin-D-Werte im Serum auf. Das Geschlecht zeigte zwar keinen signifikanten Einfluss auf den Vitamin-D-Haushalt, beim übergreifenden Messwert hingegen ergab sich eine hoch signifikante Korrelation zum Geschlecht. Die männlichen Probanden beurteilten ihre eigene Lebensqualität deutlich besser als die Mädchen ($E=2,69$, 95%-KI= $2,05$ – $3,33$, $p<0,001$). Aus der Elternperspektive erreichte dieser Zusammenhang mit einem p-Wert von $0,056$ nicht ganz das Signifikanzniveau.

Beim sozioökonomischen Status konnte eine einheitlich negative Assoziation festgestellt werden. Wie bei den Vitamin-D-Konzentrationen hatten die Kinder und Jugendlichen mit niedrigem Sozialstatus im Vergleich zu einem hohen Status eine schlechtere Totale

Lebensqualität. Dies erwies sich sowohl in der Selbst- als auch in der Fremdbeurteilungsversion als signifikant (Eigenangaben: $E=-1,34$, 95%-KI= $-2,33$ – $-0,35$, $p=0,031$; Elternangaben: $E=-1,48$, 95%-KI= $-2,44$ – $-0,52$, $p=0,006$). Auch ein mittlerer sozioökonomischer Status ging im Vergleich zu einem hohen Status mit einem geringeren selbstbeurteilten übergreifenden Messwert einher, wobei das 95%-Konfidenzintervall hier die Null umfasste ($E= -0,81$, 95%-KI= $-1,68$ – $0,07$). Das Elternurteil konnte dies jedoch bestätigen ($E=-1,10$, 95%-KI= $-1,97$ – $-0,24$). In gleicher Weise fand sich sowohl bei Vitamin D als auch bei den Eigenangaben zur Totalen Lebensqualität ein signifikanter Zusammenhang zum Migrationsstatus. Die Kinder und Jugendlichen mit Migrationshintergrund hatten in der Selbstauskunft ein geringeres Wohlbefinden als Nicht-Migranten ($E=-1,16$, 95%-KI= $-2,17$ – $-0,16$, $p=0,024$). Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p=0,464$ stellte sich diese Assoziation in der Elternversion des Fragebogens allerdings als nicht signifikant dar.

Tab. 12 Bivariate Berechnungen mit dem übergreifenden Messwert aus der Eigenperspektive als abhängige Variable und den angegebenen unabhängigen Variablen

	Schätzer	95%-KI	P-Wert
Alter (Jahren)	-0,724	-0,912–-0,536	<0,001
Geschlecht (Referenz: weiblich)	2,690	2,047–3,332	<0,001
BMI (kg/m ²)	-0,291	-0,387–-0,194	<0,001
Sozioökonomischer Status			0,031
Niedrig	-1,342	-2,331–-0,352	
Mittel	-0,806	-1,681–0,070	
Migrationshintergrund (Referenz: Nicht-Migrant)	-1,162	-2,168–-0,156	0,024
Mittelwert sys. Blutdruck (mmHg)	0,014	-0,017–0,046	0,373
Körperliche Aktivität	-1,797	-2,117–-1,477	<0,001
Bildschirmaktivität	-0,444	-0,639–-0,249	<0,001

Tab. 13 Bivariate Zusammenhänge zwischen der Totalen Lebensqualität aus der Elternsicht und verschiedenen soziodemographischen und klinischen Variablen

	Schätzer	95%-KI	P-Wert
Alter (Jahren)	-0,333	-0,496--0,170	<0,001
Geschlecht (Referenz: weiblich)	0,614	-0,017--1,245	0,056
BMI (kg/m ²)	-0,230	-0,301--0,158	<0,001
Sozioökonomischer Status			0,006
Niedrig	-1,482	-2,440--0,524	
Mittel	-1,104	-1,967--0,240	
Migrationshintergrund (Referenz: Nicht-Migrant)	-0,317	-1,173--0,538	0,464
Mittelwert sys. Blutdruck (mmHg)	0,015	-0,014--0,044	0,307
Körperliche Aktivität	-1,215	-1,522--0,908	<0,001
Bildschirmaktivität	-0,295	-0,498--0,092	0,005

Die abschließenden bivariaten Regressionsanalysen fanden zur Überprüfung des Zusammenhangs zwischen psychischen Stärken und Schwächen und den ausgewählten soziodemographischen und klinischen Parametern statt. Der Gesamtproblemwert der Kinder- sowie der Elternversion des SDQ wurde dabei als abhängige Variable gewählt. In diesen Analysen zeigte sich eine hoch signifikante Assoziation der Bildschirmaktivität zu den psychischen Stärken und Schwächen, wie schon zu Vitamin D und der Lebensqualität. Kinder und Jugendliche mit einem längeren Aufenthalt vor dem Bildschirm hatten in der Selbstbeurteilung mehr psychische Probleme ($E=0,30$, 95%-KI=0,22–0,38, $p<0,001$) (Tabelle 14). Die Eltern der Probanden gaben bei längerer Bildschirmaktivität ebenfalls mehr Auffälligkeiten im psychischen Bereich an ($E=0,35$, 95%-KI=0,26–0,43, $p<0,001$) (Tabelle 15). Auch die körperliche Aktivität wies mit einem p-Wert von $<0,001$ eine hoch signifikante Beziehung zum Gesamtproblemwert auf. Die Probanden schätzten ihre eigenen psychischen Probleme umso niedriger ein, je mehr sie sich bewegten ($E=0,52$, 95%-KI=0,39–0,64). Bei einer stärkeren körperlichen Betätigung waren auch die von den Eltern beschriebenen psychischen Auffälligkeiten geringer ($E=0,32$, 95%-KI=0,18–0,47, $p<0,001$).

In Bezug zum Blutdruck war die Lebensqualität zwar nicht signifikant assoziiert, die psychischen Stärken und Schwächen der Teilnehmer ebenso wie Vitamin D jedoch schon. Je niedriger der systolische Mittelwert aus den beiden Blutdruckmessungen war, umso mehr Probleme gaben die Kinder und Jugendlichen im psychischen Bereich an ($E= -0,04$, 95%-KI=-0,05–0, 03, $p<0,001$). Die gleiche Korrelation fand sich auch aus der Elternperspektive ($E=-0,04$, 95%-KI=-0,06–-0,03, $p<0,001$). Der BMI war wiederum mit allen beschriebenen abhängigen Variablen signifikant assoziiert. Probanden mit einem höheren BMI zeigten in der Selbstauskunft auch einen steigenden Gesamtproblemwert ($E= 0,13$, 95%-KI=0,09–0,17, $p<0,001$). Mit einem p-Wert von 0,002 konnte der gleiche positive Zusammenhang auch bei der Elternversion des Fragebogens beobachtet werden ($E= 0,08$, 95%-KI=0,03–0,13).

Bei Betrachtung des Alters fiel eine gegenläufige Beziehung zur Lebensqualität wie zu den psychischen Stärken und Schwächen auf. Die Studienteilnehmer im höheren Lebensalter hatten aus der Elternperspektive signifikant weniger psychische Probleme ($E=-0,29$, 95%-KI=-0,38–-0,20, $p<0,001$), aber gleichzeitig auch wie oben beschrieben eine geringere Totale Lebensqualität. In der Selbstbeurteilungsversion konnte dieser Zusammenhang zur Psyche allerdings nicht bestätigt werden ($p=0,803$).

Beim Geschlecht vermittelten die Eigen- und Elternurteile zu den psychischen Stärken und Schwächen ebenfalls einen exakt konträren Eindruck. Die männlichen Teilnehmer gaben mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,001$ einen signifikant geringeren Gesamtproblemwert an als ihre weiblichen Kollegen ($E = -1,00$, 95%-KI = $-1,27$ – $-0,72$), was sich auch in einer besseren Lebensqualität widerspiegelte. Im Hinblick auf die Fremdeinschätzung waren es hingegen die Mädchen, bei denen ihre Eltern signifikant weniger psychische Auffälligkeiten beobachteten ($E = 1,13$, 95%-KI = $0,80$ – $1,46$, $p < 0,001$).

Ein weiterer signifikanter Zusammenhang konnte zwischen dem sozioökonomischen Status und den psychischen Stärken und Schwächen, wie auch schon zum Vitamin-D-Haushalt und der Totalen Lebensqualität, registriert werden. Teilnehmer mit einem niedrigen Sozialstatus verhielten sich laut ihren Eltern psychisch auffälliger als Probanden mit einem hohen Sozialstatus ($E = 2,74$, 95%-KI = $2,33$ – $3,15$, $p < 0,001$). Dieselbe Assoziation ergab sich auch aus der Selbsteinschätzung ($E = 1,65$, 95%-KI = $1,27$ – $2,03$, $p < 0,001$).

Abschließend fand sich zwischen dem Migrationshintergrund und den selbst berichteten psychischen Auffälligkeiten ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang. Die jugendlichen Migranten aus der KiGGS-Studie beschrieben mehr psychische Probleme als Nicht-Migranten ($E = 0,72$, 95%-KI = $0,29$ – $1,16$, $p = 0,001$), hatten eine geringere Lebensqualität und niedrigere 25-Hydroxy-Vitamin-D-Werte. Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,001$ bestätigte sich diese Assoziation zu psychischen Problemen bei den Elternangaben ($E = 1,64$, 95%-KI = $1,18$ – $2,09$).

Tab. 14 Darstellung des Gesamtproblemwerts in der Selbstbeurteilungsversion als abhängige Variable mit weiteren unabhängigen Variablen

	Schätzer	95% KI	P-Wert
Alter (Jahren)	0,010	-0,069–0,089	0,803
Geschlecht (Referenz: weiblich)	-0,997	-1,269–-0,724	<0,001
BMI (kg/m ²)	0,131	0,094–0,168	<0,001
Sozioökonomischer Status			<0,001
Niedrig	1,645	1,266–2,025	
Mittel	0,812	0,449–1,174	
Migrationshintergrund (Referenz: Nicht-Migrant)	0,722	0,286–1,158	0,001
Mittelwert sys. Blutdruck (mmHg)	-0,037	-0,049–-0,025	<0,001
Körperliche Aktivität	0,516	0,388–0,643	<0,001
Bildschirmaktivität	0,300	0,220–0,379	<0,001

Tab. 15 Ergebnisse aus bivariaten allgemein linearen Modellen unter Verwendung des Gesamtproblemwerts aus der Elternperspektive als abhängige Variable

	Schätzer	95%-KI	P-Wert
Alter (Jahren)	-0,289	-0,375–-0,204	<0,001
Geschlecht (Referenz: weiblich)	1,129	0,797–1,461	<0,001
BMI (kg/m ²)	0,078	0,029–0,127	0,002
Sozioökonomischer Status			<0,001
Niedrig	2,743	2,332–3,153	
Mittel	1,527	1,159–1,895	
Migrationshintergrund (Referenz: Nicht-Migrant)	1,635	1,181–2,090	<0,001
Mittelwert sys. Blutdruck (mmHg)	-0,041	-0,055–-0,027	<0,001
Körperliche Aktivität	0,322	0,176–0,468	<0,001
Bildschirmaktivität	0,346	0,259–0,433	<0,001

3.5 25-Hydroxy-Vitamin D als unabhängiger Prädiktor der Lebensqualität sowie der psychischen Auffälligkeiten bei Kindern und Jugendlichen

Um die unabhängige Vorhersagekraft von Serum-Vitamin-D-Werten für die Lebensqualität sowie die psychosozialen Stärken und Schwächen zu überprüfen, wurden multivariate Modelle konstruiert. Diese Modelle für komplexe Stichproben wurden dabei sowohl für die Totale Lebensqualität aus dem KINDL-R-Fragebogen als auch für den Gesamtwert aus dem SDQ berechnet. Die Daten aus der Selbst- als auch aus der Elternbeurteilungsversion dienten dabei als abhängige Variable. Als Kovariaten wurden alle getesteten Confounder verwendet, die bereits in den bivariaten Regressionen einen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität und/oder die psychischen Auffälligkeiten zeigten. Zunächst wurden eine Reihe von Modellen adjustiert an das Alter, das Geschlecht, den BMI, den sozioökonomischen Status, den Migrationsstatus sowie den mittleren systolischen Blutdruck gebildet (Modelle 1 und 2 sowie 3 und 4). Um die geringere Vitamin-D-Synthese bei fehlendem Sonnenkontakt zu berücksichtigen, wurden in den abschließenden multivariaten Regressionen sowohl die körperliche Aktivität als auch die Bildschirmaktivität zusätzlich als Confounder eingeschlossen (Modelle 5 und 6 sowie 7 und 8). Das Alter, der BMI, der Mittelwert des systolischen Blutdrucks, die körperliche Aktivität, die Bildschirmaktivität und die Vitamin-D-Werte gingen dabei als Faktoren in die Berechnungen ein. Das Geschlecht sowie der Migrations- und sozioökonomische Status wurden als kategoriale Variable erfasst.

In den bivariaten Berechnungen hatte sich bereits eine positive Assoziation zwischen der Totalen Lebensqualität und den 25-Hydroxy-Vitamin-D-Werten im Serum herausgestellt. Dieser Zusammenhang blieb nach Adjustierung auf den mittleren systolischen Blutdruck, den BMI sowie die soziodemographischen Merkmale Alter, Geschlecht, sozioökonomischer Status und Migrationshintergrund bestehen. Steigende Vitamin-D-Konzentrationen waren dabei hoch signifikant mit einer besseren selbstbeurteilten Lebensqualität der Kinder und Jugendlichen verbunden ($E=0,87$, 95%-KI=0,38–1,37, $p=0,001$) (Tabelle 16). Dieser unabhängige Einfluss konnte ebenfalls in den Elternangaben des KINDL-R-Fragebogens bestätigt werden (Tabelle 17). Je mehr Vitamin D im Serum nachzuweisen war, umso höher war auch die Totale Lebensqualität aus der Elternperspektive ($E=1,34$, 95%-KI=0,82–1,87, $p<0,001$). Unter Einbezug der körperlichen Aktivität sowie der Bildschirmaktivität blieb diese positive Assoziation bei der

Selbsteinschätzung weiterhin signifikant bestehen ($E=0,49$, 95%-KI=0,001–0,99, $p=0,050$) (Tabelle 18). Mit einem p -Wert von $<0,001$ war der Vitamin-D-Haushalt auch in der Elternversion adjustiert an die körperliche Aktivität und Bildschirmaktivität signifikant mit der Totalen Lebensqualität assoziiert ($E=1,02$, 95%-KI=0,53–1,52) (Tabelle 19). Hierdurch zeigte sich, dass 25-Hydroxy-Vitamin D ein unabhängiger Prädiktor der Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen im Alter von 11 bis 17 Jahren in Deutschland ist.

Die Bildschirmaktivität erwies sich nach Adjustierung auf alle oben genannten Confounder weiterhin als signifikant mit der Lebensqualität aus den Eigenangaben assoziiert. Je mehr Zeit die Studienteilnehmer vor dem Bildschirm verbrachten, desto geringer beurteilten sie ihre eigene Lebensqualität ($E=-0,49$, 95%-KI=-0,71–-0,28, $p<0,001$). Dies ergab sich in gleicher Weise bei der Elterneinschätzung ($E=-0,22$, 95%-KI=-0,44–-0,001, $p=0,049$). Bei Betrachtung der körperlichen Aktivität in den multivariaten Modellen fand sich dieselbe hoch signifikante Beziehung zur Totalen Lebensqualität wie in den bivariaten Rechnungen. Wenn sich die Kinder und Jugendlichen vermehrt körperlich betätigten, hatten sie in der Selbstbeurteilung eine höhere Gesamtpunktzahl ($E=-1,27$, 95%-KI=-1,60–-0,94, $p<0,001$). Auch aus der Elternperspektive war viel körperliche Bewegung signifikant mit einem größeren übergreifenden Messwert verbunden ($E=-1,005$, 95%-KI=-1,32–-0,69, $p<0,001$).

Im Hinblick auf den mittleren systolischen Blutdruck konnten Unterschiede zwischen der bivariaten und der multivariaten Regression beobachtet werden. Während sich beim systolischen Blutdruck ohne Adjustierung zunächst keine signifikante Assoziation zur Lebensqualität ergab, war dieser Zusammenhang unter Einbezug des BMI's, der soziodemographischen Merkmale und der Vitamin-D-Konzentration hoch signifikant. Sowohl bei der Eigen- als auch bei der Elternversion waren höhere systolische Blutdruckwerte mit einer besseren Totalen Lebensqualität verbunden (Eigenangaben: $E=0,09$, 95%-KI=0,05–0,12, $p<0,001$; Elternangaben: $E=0,08$, 95%-KI=0,04–0,11, $p<0,001$). Dieser Zusammenhang blieb auch nach Einschluss der körperlichen Aktivität sowie der Bildschirmaktivität bestehen. Die Kinder und Jugendlichen mit einem höheren Mittelwert des systolischen Blutdrucks gaben selbst eine signifikant bessere Lebensqualität an ($E=0,09$, 95%-KI=0,05–0,12, $p<0,001$). Mit der gleichen Irrtumswahrscheinlichkeit von $p<0,001$ konnte dies in der Fremdbeurteilung bestätigt werden ($E=0,08$, 95%-KI=0,04–0,11).

Bei Betrachtung des BMI fand sich ein einheitlich signifikanter Zusammenhang zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in allen Berechnungen. Ein höherer BMI war unter Einbezug der Confounder mit einem geringeren Wohlbefinden sowohl im Selbst- als auch im Elternurteil verbunden ($p < 0,001$). Das Lebensalter zeigte in allen vier multivariaten Modellen eine signifikant inverse Assoziation zur Totalen Lebensqualität ($p \leq 0,005$). In Bezug auf das Geschlecht ergaben sich in den adjustierten Berechnungen ebenso wie bivariat nur für die Eigenangaben der Kinder und Jugendlichen signifikante Assoziationen zur Lebensqualität ($p < 0,001$). Die Angaben aus den Elternfragebögen blieben in beiden multivariaten Modellen insignifikant. Die in den bivariaten Analysen gefundene signifikante Beziehung zwischen einem hohen sozioökonomischen Status mit einer besser beurteilten Lebensqualität konnte unter Berücksichtigung der Confounder nicht mehr bestätigt werden. Ebenso zeigte sich in keinem multivariaten Modell ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Migrationshintergrund und der Totalen Lebensqualität.

Die Anpassungsgüte der beiden Modelle zur Lebensqualität war gering, wobei sie durch zusätzliche Adjustierung auf die körperliche Aktivität sowie die Bildschirmaktivität zunahm. Insgesamt wies die Selbsteinschätzung mit einem R^2 von 0,051 für Modell 1 und 0,080 für Modell 3 einen höheren Determinationskoeffizienten auf als für die Modelle der Fremdeinschätzung.

Tab. 16 Die im Serum gemessenen Vitamin-D-Konzentrationen sind mit der im KINDL-R-Fragebogen bestimmten Totalen Lebensqualität in der Selbsteinschätzung der KiGGS-Teilnehmer positiv assoziiert. Aufgeführt sind die Schätzer, 95%-Konfidenzintervalle und zugehörigen P-Werte für die einzelnen Confounder sowie für Vitamin D als unabhängige Variable.

Model 1	Schätzer	95%-KI	P-Wert
Adjustiertes R ² =0,051			
Alter (Jahren)	-0,727	-0,933–-0,521	<0,001
Geschlecht (Referenz: weiblich)	2,238	1,606–2,870	<0,001
BMI (kg/m ²)	-0,257	-0,367–-0,147	<0,001
Sozioökonomischer Status			0,231
Niedrig	-0,797	-1,843–0,249	
Mittel	-0,710	-1,564–0,143	
Migrationshintergrund (Referenz: Nicht-Migrant)	-0,861	-1,829–0,108	0,081
Mittelwert sys. Blutdruck (mmHg)	0,087	0,051–0,122	<0,001
25-Hydroxy-Vitamin D	0,873	0,377–1,368	0,001

Tab. 17 Multivariates Modell mit dem übergreifenden Messwert der im KINDL-R-Fragebogen bestimmten Totalen Lebensqualität aus der Elternsicht als abhängige Variable. Es zeigt sich unter Adjustierung auf die angegebenen Confounder eine positive Assoziation der Vitamin-D-Werte zur Lebensqualität.

Model 2	Schätzer	95%-KI	P-Wert
Adjustiertes $R^2=0,024$			
Alter (Jahren)	-0,369	-0,555–-0,184	<0,001
Geschlecht (Referenz: weiblich)	0,240	-0,429–0,908	0,479
BMI (kg/m ²)	-0,241	-0,325–-0,157	<0,001
Sozioökonomischer Status			0,051
Niedrig	-1,054	-2,084–-0,024	
Mittel	-0,982	-1,833–-0,130	
Migrationshintergrund (Referenz: Nicht-Migrant)	0,254	-0,674–1,182	0,589
Mittelwert sys. Blutdruck (mmHg)	0,078	0,044–0,112	<0,001
25-Hydroxy-Vitamin D	1,343	0,821–1,865	<0,001

Tab. 18 Höhere Vitamin-D-Konzentrationen sind unter zusätzlicher Adjustierung auf die körperliche Aktivität sowie die Bildschirmaktivität signifikant mit einer besseren Totalen Lebensqualität in der Selbstbeurteilung verbunden. Der übergreifende Messwert wurde dabei als abhängige Variable verwendet.

Model 3 Adjustiertes $R^2=0,080$	Schätzer	95%-KI	P-Wert
Alter (Jahren)	-0,590	-0,799–0,381	<0,001
Geschlecht (Referenz: weiblich)	2,030	1,309–2,752	<0,001
BMI (kg/m ²)	-0,244	-0,356–0,132	<0,001
Sozioökonomischer Status			0,628
Niedrig	-0,384	-1,411–0,643	
Mittel	-0,406	-1,250–0,439	
Migrationshintergrund (Referenz: Nicht-Migrant)	-0,801	-1,821–0,220	0,123
Mittelwert sys. Blutdruck (mmHg)	0,089	0,054–0,124	<0,001
Körperliche Aktivität	-1,269	-1,596–0,943	<0,001
Bildschirmaktivität	-0,494	-0,706–0,282	<0,001
25-Hydroxy-Vitamin D	0,493	0,001–0,986	0,050

Tab. 19 Modellberechnung zum Zusammenhang zwischen der Totalen Lebensqualität aus der Elternsicht mit Vitamin D und den Confoundern inklusive körperlicher Aktivität sowie Bildschirmaktivität als unabhängige Variablen

Model 4 Adjustiertes R ² =0,036	Schätzer	95%-KI	P-Wert
Alter (Jahren)	-0,274	-0,464–0,084	0,005
Geschlecht (Referenz: weiblich)	-0,096	-0,817–0,625	0,792
BMI (kg/m ²)	-0,214	-0,298–0,131	<0,001
Sozioökonomischer Status			0,175
Niedrig	-0,730	-1,782–0,323	
Mittel	-0,777	-1,621–0,067	
Migrationshintergrund (Referenz: Nicht-Migrant)	0,199	-0,735–1,134	0,674
Mittelwert sys. Blutdruck (mmHg)	0,076	0,041–0,111	<0,001
Körperliche Aktivität	-1,005	-1,320–0,689	<0,001
Bildschirmaktivität	-0,218	-0,436–0,001	0,049
25-Hydroxy-Vitamin D	1,023	0,526–1,520	<0,001

Im Weiteren wurde untersucht, ob 25-Hydroxy-Vitamin D auch ein unabhängiger Prädiktor von psychosozialen Stärken und Schwächen bei Kindern und Jugendlichen ist. In den bivariaten Analysen zeigte sich bereits eine signifikante Assoziation zu den Eigen- sowie Elternangaben des SDQ. Nach Einschluss des systolischen Blutdrucks, des BMI's sowie der soziodemographischen Merkmale Alter, Geschlecht, sozioökonomischer Status und Migrationshintergrund blieb dieser signifikant negative Zusammenhang weiterhin bestehen. Studienteilnehmer mit einem niedrigeren 25-Hydroxy-Vitamin-D-Spiegel gaben selbst einen signifikant höheren Gesamtproblemwert an ($E=-0,23$, 95%-KI= $-0,44$ – $-0,01$, $p=0,038$) (Tabelle 20). In gleicher Weise verhielt es sich bei der Fremdbeurteilung: Je geringer die Vitamin-D-Konzentration im Serum war, umso mehr psychische Auffälligkeiten beobachteten die Eltern bei ihren Kindern ($E=-0,52$, 95%-KI= $-0,82$ – $-0,22$, $p=0,001$) (Tabelle 21).

Nach Adjustierung der Modelle auf die Bildschirmaktivität sowie die körperliche Aktivität erreichte der Zusammenhang zwischen dem Gesamtproblemwert der Eigenangaben und den Vitamin-D-Werten mit $p=0,704$ nicht mehr das Signifikanzniveau (Tabelle 22). Demgegenüber zeigte der gemessene Vitamin-D-Haushalt in der Elternversion des SDQ einen weiterhin signifikant unabhängigen Einfluss auf die psychischen Auffälligkeiten, wobei steigende Vitamin-D-Konzentrationen mit einem geringeren Gesamtproblemwert einhergingen ($E=-0,34$, 95%-KI= $-0,62$ – $-0,06$, $p=0,018$) (Tabelle 23). Drei der vier multivariaten Modelle konnten somit die unabhängige Vorhersagekraft von 25-Hydroxy-Vitamin D für die psychischen Stärken und Schwächen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 11 bis 17 Jahren bestätigen.

Der Zusammenhang zwischen der Bildschirmaktivität und den psychischen Auffälligkeiten erwies sich auch unter Einbezug der oben genannten Confounder als weiterhin hoch signifikant. Je mehr Zeit die Studienteilnehmer von dem Bildschirm verbrachten, desto höher war der Gesamtproblemwert in der Selbst- ($E=0,33$, 95%-KI= $0,24$ – $0,42$, $p<0,001$) als auch in der Elternbeurteilung ($E=0,17$, 95%-KI= $0,08$ – $0,27$, $p<0,001$). Wie schon in den bivariaten Analysen gezeigt, konnte die signifikante Assoziation zwischen der körperlichen Aktivität und den psychischen Stärken und Schwächen durch die multivariaten Modelle verifiziert werden. Kinder und Jugendliche, die sich mehr körperlich betätigten, hatten signifikant weniger Probleme in psychischen Bereichen ($E=0,37$, 95%-KI= $0,24$ – $0,50$, $p<0,001$). Ebenso beobachteten die Eltern bei ihren sportlich inaktiveren Kindern mit einem p-Wert von $<0,001$ signifikant mehr psychische Auffälligkeiten ($E=0,48$, 95%-KI= $0,33$ – $0,64$).

Anders als bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, fand sich bezüglich des Gesamtproblemwerts im SDQ eine einheitlich signifikante Assoziation zum mittleren systolischen Blutdruck sowohl in den bivariaten als auch in den multivariaten Regressionsmodellen. Ein höherer systolischer Blutdruck war unter Berücksichtigung des BMI's, der soziodemographischen Merkmale sowie von Vitamin D signifikant mit weniger psychischen Auffälligkeiten verbunden. Dies ergab sich sowohl in der Selbst- ($E=-0,06$, 95%-KI= $-0,08$ – $-0,05$, $p<0,001$) als auch in der Elternbeurteilungsversion ($E=-0,06$, 95%-KI= $-0,08$ – $-0,05$, $p<0,001$). Nach Adjustierung auf die Bildschirmaktivität und die körperliche Aktivität blieb dieser Zusammenhang bestehen. Die Kinder und Jugendlichen mit einem höheren Blutdruck wiesen signifikant niedrigere Gesamtproblemwerte auf ($E=-0,06$, 95%-KI= $-0,08$ – $-0,05$, $p<0,001$). In gleicher Weise ging ein steigender systolischer Blutdruck mit mehr psychischen Problemen aus der Elternsicht einher ($E=-0,06$, 95%-KI= $-0,08$ – $-0,05$, $p<0,001$).

Ähnlich wie bei der Lebensqualität war der BMI in allen multivariaten Modellen signifikant mit den psychischen Stärken und Schwächen assoziiert. Je höher der BMI der Probanden war, umso mehr psychische Probleme gaben sowohl die Kinder selbst als auch die Eltern an ($p<0,001$). Bei Betrachtung des Alters fand sich nur im Elternfragebogen mit einem p -Wert von $<0,001$ ein signifikant negativer Zusammenhang zum Gesamtproblemwert. Das Geschlecht verhielt sich in den Fragebogenversionen genau gegenläufig. Während bei den Eigenangaben in allen Analysen die Jungen signifikant weniger psychische Auffälligkeiten zeigten ($p<0,001$), waren es aus der Elternperspektive die Mädchen mit mehr psychischen Problemen ($p<0,001$). Im Hinblick auf den sozioökonomischen Status ging ein niedrigerer Status in den bivariaten und multivariaten Regressionen signifikant mit einem höheren Gesamtproblemwert einher ($p<0,001$). Anders als in den bivariaten Berechnungen verlor der Zusammenhang zum Migrationshintergrund in der Selbstauskunft durch Adjustierung seine Signifikanz, während sich in der Elterneinschätzung für Migranten weiterhin mehr psychische Auffälligkeiten ergaben ($p<0,001$).

Die Determinationskoeffizienten der Modelle zum SDQ waren insgesamt höher als zur Lebensqualität und stiegen durch Adjustierung auf die körperliche Aktivität sowie die Bildschirmaktivität ebenfalls an. Im Gegensatz zum KINDL-R-Fragebogen war die Anpassungsgüte in den Elternangaben mit einem R^2 von 0,088 für Modell 6 höher als bei dem Selbsturteil und erreichte in Modell 8 mit 0,100 den höchsten Wert.

Tab. 20 Der Gesamtwert ist aus der Eigenperspektive negativ mit dem Serum-Vitamin-D-Wert unter Berücksichtigung der einzelnen Confounder assoziiert. Der Gesamtwert wurde dabei als abhängige Variable verwendet und die Ergebnisse als Schätzer, 95%-Konfidenzintervalle sowie die berechneten Signifikanzen angegeben.

Model 5 Adjustiertes R ² =0,057	Schätzer	95%-KI	P-Wert
Alter (Jahren)	0,035	-0,059–0,129	0,465
Geschlecht (Referenz: weiblich)	-0,725	-1,024–-0,425	<0,001
BMI (kg/m ²)	0,179	0,134–0,225	<0,001
Sozioökonomischer Status			<0,001
Niedrig	1,347	0,934–1,760	
Mittel	0,738	0,391–1,084	
Migrationshintergrund (Referenz: Nicht-Migrant)	0,086	-0,355–0,526	0,701
Mittelwert sys. Blutdruck (mmHg)	-0,062	-0,078–-0,046	<0,001
25-Hydroxy-Vitamin D	-0,225	-0,438–-0,012	0,038

Tab. 21 Signifikante Beziehung zwischen dem SDQ-Gesamtproblemwert aus Sicht der Eltern als abhängige Variable und dem Vitamin-D-Wert der Kinder und Jugendlichen. Höhere Konzentrationen sind dabei mit weniger psychischen Problemen verbunden. Das Modell wurde an die aufgeführten Confounder adjustiert.

Model 6	Schätzer	95%-KI	P-Wert
Adjustiertes R ² =0,088			
Alter (Jahren)	-0,243	-0,334–0,152	<0,001
Geschlecht (Referenz: weiblich)	1,386	1,014–1,758	<0,001
BMI (kg/m ²)	0,152	0,098–0,206	<0,001
Sozioökonomischer Status			<0,001
Niedrig	2,243	1,809–2,677	
Mittel	1,344	0,977–1,711	
Migrationshintergrund (Referenz: Nicht-Migrant)	0,786	0,346–1,226	0,001
Mittelwert sys. Blutdruck (mmHg)	-0,063	-0,078–0,047	<0,001
25-Hydroxy-Vitamin D	-0,522	-0,822–0,222	0,001

Tab. 22 Modell für den Gesamtwert aus Sicht der Kinder und Jugendlichen als abhängige Variable in Zusammenhang mit der 25-Hydroxy-Vitamin-D-Konzentration. In den Berechnungen wurden zusätzlich zu den angegebenen Confoundern aus Tabelle 20 die körperliche Aktivität sowie die Bildschirmaktivität berücksichtigt.

Model 7	Schätzer	95%-KI	P-Wert
Adjustiertes R ² =0,080			
Alter (Jahren)	-0,007	-0,100–0,085	0,873
Geschlecht (Referenz: weiblich)	-0,834	-1,160–-0,508	<0,001
BMI (kg/m ²)	0,163	0,114–0,211	<0,001
Sozioökonomischer Status			<0,001
Niedrig	1,071	0,665–1,477	
Mittel	0,537	0,191–0,883	
Migrationshintergrund (Referenz: Nicht-Migrant)	0,054	-0,399–0,507	0,814
Mittelwert sys. Blutdruck (mmHg)	-0,064	-0,081–-0,047	<0,001
Körperliche Aktivität	0,372	0,240–0,504	<0,001
Bildschirmaktivität	0,331	0,241–0,420	<0,001
25-Hydroxy-Vitamin D	-0,041	-0,251–0,170	0,704

Tab. 23 Aus der Elternperspektive haben Kinder und Jugendliche mit geringeren Vitamin-D-Werten im Serum unter zusätzlicher Adjustierung auf die körperliche Aktivität sowie die Bildschirmaktivität mehr psychische Auffälligkeiten. Der Gesamtproblemwert diente dabei als abhängige Variable.

Model 8	Schätzer	95%-KI	P-Wert
Adjustiertes R ² =0,100			
Alter (Jahren)	-0,289	-0,378–0,200	<0,001
Geschlecht (Referenz: weiblich)	1,487	1,087–1,887	<0,001
BMI (kg/m ²)	0,134	0,082–0,185	<0,001
Sozioökonomischer Status			<0,001
Niedrig	1,990	1,537–2,442	
Mittel	1,177	0,798–1,556	
Migrationshintergrund (Referenz: Nicht-Migrant)	0,876	0,446–1,305	<0,001
Mittelwert sys. Blutdruck (mmHg)	-0,061	-0,078–0,044	<0,001
Körperliche Aktivität	0,482	0,328–0,636	<0,001
Bildschirmaktivität	0,172	0,078–0,266	<0,001
25-Hydroxy-Vitamin D	-0,337	-0,615–0,060	0,018

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde der Zusammenhang zwischen 25-Hydroxy-Vitamin D im Serum mit der Lebensqualität und den psychischen Auffälligkeiten bei deutschen Kindern und Jugendlichen im Alter von 11 bis 17 Jahren untersucht. Gleichzeitig wurde die Verteilung von Vitamin D, der Lebensqualität und den psychischen Stärken und Schwächen zwischen den Geschlechtern und in den Altersgruppen aus dem Datensatz der KiGGS-Studie beschrieben sowie der Einfluss ausgewählter Confounder auf die oben genannten Parameter analysiert.

Bei männlichen Jugendlichen fanden sich in jüngeren Jahren höhere Vitamin-D-Werte, während bei den Mädchen ab einem Alter von 14 Jahren deutliche Konzentrationsanstiege von Vitamin D zu verzeichnen waren. Insgesamt hatten Mädchen eine niedrigere Lebensqualität sowohl aus der Eigen- als auch aus der Elternperspektive, wobei die subjektiv gemessene Lebensqualität im Alter bei beiden Geschlechtern abnahm. Passend dazu zeigten sie aus eigener Sicht mehr psychische Probleme, wohingegen die Eltern bei Jungen mehr psychische Auffälligkeiten angaben. Generell schätzten Eltern die Lebensqualität ihrer Kinder eher höher und die psychischen Probleme eher niedriger ein als die Kinder und Jugendlichen selbst. Je mehr Zeit die Studienteilnehmer vor dem Bildschirm verbrachten, umso niedriger waren ihre Vitamin-D-Werte sowie die Lebensqualität und umso höher der Gesamtproblemwert. Mehr körperliche Betätigung war mit höheren Vitamin-D-Werten, besserer Lebensqualität und weniger psychischen Auffälligkeiten assoziiert. Auch der systolische Blutdruck zeigte eine negative Assoziation zu Vitamin D und dem Gesamtproblemwert sowie teils eine positive Assoziation zur Lebensqualität. Außerdem war ein höherer BMI mit niedrigeren Vitamin-D-Werten, schlechterer Lebensqualität und gleichzeitig mehr psychischen Problemen verbunden. Kinder bzw. Jugendliche mit einem niedrigen Sozialstatus oder mit Migrationshintergrund hatten geringere Vitamin-D-Konzentrationen und größtenteils mehr psychische Auffälligkeiten.

Die Kernaussage dieser Arbeit ist jedoch, dass Kinder und Jugendliche mit höheren 25-Hydroxy-Vitamin-D-Konzentrationen im Serum auch eine signifikant bessere Lebensqualität und psychische Gesundheit in zwei gut validierten Fragebögen aufwiesen. Diese Ergebnisse fanden sich sowohl in den Versionen der Selbst- als auch der Elternbeurteilung. Besonders das psychische Wohlbefinden und die emotionalen Probleme zeigten

eine signifikante Assoziation zu Vitamin D. Höhere Vitamin-D-Level waren ebenfalls mit mehr Wohlbefinden in Bezug zur Schule und den Freunden sowie weniger Problemen mit Gleichaltrigen verbunden. Die multivariate Testung unter Einschluss der oben genannten Confounder bestätigte den Zusammenhang zwischen höheren Vitamin-D-Werten mit besserer Lebensqualität aus beiden Perspektiven und weniger psychischen Auffälligkeiten aus der Elternsicht.

Mithilfe der KiGGS-Studie konnten für die Bundesrepublik Deutschland repräsentative Daten gewonnen werden, sodass sie eine Aussage zur Verteilung der Vitamin-D-Werte, der Lebensqualität sowie zu den psychischen Stärken und Schwächen bei Kindern und Jugendlichen von 11 bis 17 Jahren in Deutschland ermöglichen. Im Durchschnitt hatten die Jungen und Mädchen in der Studienpopulation einen 25-Hydroxy-Vitamin-D-Wert von 38,3 bzw. 39,0 nmol/l im Serum. Diese Werte liegen deutlich unter denen, die in der HELENA-Studie (Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence) an 119 Probanden aus Dortmund gemessen wurden (Jungen 48,1 nmol/l und Mädchen 51,0 nmol/l) (González-Gross et al. 2012). Auch die Kinder und Jugendlichen aus der ALSPAC-Studienkohorte aus dem Südwesten von England hatten im Median eine eindeutig höhere 25-Hydroxy-Vitamin-D-Konzentration von 61,9 nmol/l (Tolppanen et al. 2012b).

Im US-amerikanischen nationalen Gesundheits- und Ernährungs-Survey (NHANES) hatten ebenfalls nur 9% der Kinder und Jugendlichen zwischen 1 und 21 Jahren einen Vitamin-D-Mangel mit Werten unter 37,5 nmol/l. Dies könnte unter anderem daran liegen, dass einige Länder, besonders Amerika, Vitamin-D-Zusätze in Lebensmitteln wie Milch und Milchprodukten verwenden (Bergmann et al. 2015). Generell existiert in der Literatur jedoch keine einheitliche Definition, ab wann ein Vitamin-D-Mangel vorliegt und was die optimalen Serumwerte für eine gesunde Bevölkerung sind (Saggese et al. 2015). Klar ist, dass bei Werten unter 25 nmol/l eine Osteomalazie droht (Ashwell et al. 2010). Während das Institute of Medicine sowie die Deutsche Gesellschaft für Ernährung Vitamin-D-Konzentrationen ≥ 50 nmol/l als ausreichend angeben, empfiehlt die Endocrine Society und die Society of Adolescent Health and Medicine einen Grenzwert von ≥ 75 nmol/l zur adäquaten Vitamin-D-Versorgung (Holick et al. 2011; Institute of Medicine (US) 2011; Deutsche Gesellschaft für Ernährung 2012; Society for Adolescent Health and Medicine 2013). Die Definition eines Vitamin-D-Mangels orientiert sich

meist an der reaktiven Erhöhung des Parathormons mit Ausbildung eines sekundären Hyperparathyreoidismus und wird häufig mit Werten unter 50 nmol/l angegeben (Wabitsch et al. 2011). Srivastava et al. konnten jedoch zeigen, dass es bei Kindern erst bei einem Cutoff-Level von 30 ng/ml zu keinem Anstieg des Parathormons mehr kommt (Srivastava et al. 2013). In einem Review von Bischoff-Ferrari et al. stellte sich ebenfalls heraus, dass für die Endpunkte der Knochendichte und Beweglichkeit sowie des Risikos von Stürzen, Frakturen und Darmkrebs die Grenzwerte oberhalb von 75 nmol/l lagen (Bischoff-Ferrari et al. 2006). 25-Hydroxy-Vitamin-D-Werte ≥ 75 nmol/l bzw. 30 ng/ml werden daher von vielen Autoren als Indikator für die optimale Versorgung mit Vitamin D bevorzugt (Dawson-Hughes et al. 2005; Holick 2009; González-Gross et al. 2012).

Für Säuglinge empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin generell die Gabe von 400–500 IE Vitamin D₃ pro Tag in Form von Tabletten bis zum zweiten erlebten Frühsommer. Um einen Vitamin-D-Mangel bei Kindern und Jugendlichen zu vermeiden, wird eine Sonnenexposition an Kopf, Armen und Beinen von 5–30 min zweimal pro Woche in der Zeit von 10 bis 15 Uhr von April bis September empfohlen. Falls dies nicht möglich ist, sollte eine Gesamtzufuhr von 600 IE/Tag angestrebt werden, was bei üblicher Ernährung meist durch die Substitution von 400 IE Vitamin D pro Tag erreicht wird (Wabitsch et al. 2011). In den neuen Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung werden jedoch 800 IE/Tag als angemessene Vitamin-D-Zufuhr bei fehlender endogener Synthese für Kinder ab einem Jahr, Jugendliche, Erwachsene und Senioren angegeben. Bei häufiger Sonnenexposition können diese Werte durchaus ohne Vitamin-D-Einnahme erreicht werden. Da Kinder durchschnittlich 40–80 IE Vitamin D und Jugendliche sowie Erwachsene 80–160 IE Vitamin D pro Tag über die Nahrung aufnehmen, muss die Differenz über die endogene Synthese in der Haut oder durch Vitamin-D-Präparate ausgeglichen werden (Deutsche Gesellschaft für Ernährung 2012). Ob der Einsatz von Vitamin D₂ (Ergocalciferol) oder Vitamin D₃ (Cholecalciferol) zur Substitution zu bevorzugen ist, wird in der Literatur noch kontrovers diskutiert. In England wird die Gabe von Vitamin D₃ bevorzugt, während in den USA nur Vitamin-D₂-Präparate von der Behörde für Lebens- und Arzneimittel zugelassen sind (Wallace et al. 2010).

Einige Studien bezeichnen die beiden Vitamin-D-Formen zur Erhöhung des 25-Hydroxy-Vitamin-D-Spiegels bei Kindern und Erwachsenen als gleichwertig (Gordon et al. 2008; Holick et al. 2008; Biancuzzo et al. 2010). Die Gabe von Vitamin D₂ führte

zu einem Anstieg von 25-Hydroxy-Vitamin D₂ und die Substitution mit Vitamin D₃ resultierte in einer Erhöhung von 25-Hydroxy-Vitamin D₃, sodass beide den 25-Hydroxy-Vitamin-D-Spiegel insgesamt steigerten. Allerdings konnte durch die Vitamin-D₂-Substitution gleichzeitig ein Abfall in den 25-Hydroxy- sowie den 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D₃-Werten beobachtet werden, sodass Vitamin D₂ möglicherweise sogar einen negativen Effekt auf den Vitamin-D-Haushalt haben könnte (Demetriou et al. 2012; Biancuzzo et al. 2013). Eine Cochrane-Analyse ergab ebenfalls nur für Vitamin D₃ einen scheinbar positiven Effekt auf die Mortalität bei älteren Personen (Bjelakovic et al. 2014). Dies könnte darin begründet sein, dass Vitamin D₃ eigenständig vom Körper in der Haut synthetisiert wird und daher eventuell besser wirken kann. Unterstützt wird diese Hypothese dadurch, dass Vitamin D₃ eine höhere Affinität zum Vitamin-D-Bindeprotein, zur 25-Hydroxylase in der Leber als auch zum VDR zeigt (Houghton und Vieth 2006). So erwies sich Vitamin D₃ in einer Meta-Analyse von sieben randomisierten kontrollierten Studien ebenfalls als effektiver zur Steigerung der 25-Hydroxy-Vitamin-D-Level und ist daher eher zu bevorzugen (Tripkovic et al. 2012).

Meist wird in der Literatur der Ausdruck „Vitamin D“ der Einfachheit halber als Überbegriff für alle Formen gewählt, und es findet häufig keine klare Unterteilung in Vitamin D₂ und D₃ statt. Dies ist unter anderem darauf zurückzuführen, dass die verschiedenen Vitamin-D-Messmethoden eine unterschiedliche Sensitivität bzw. Spezifität zu 25-Hydroxy-Vitamin D₂ zeigen und teilweise nur einen Gesamtwert für 25-Hydroxy-Vitamin D bestimmen (Freeman et al. 2015). Daher wurde in der vorliegenden Arbeit der Begriff 25-Hydroxy-Vitamin D gleichbedeutend für den Vitamin-D-Status verwendet. Nur wenn die zitierten Studien explizit in Vitamin D₂ und D₃ unterschieden haben, wurde dies entsprechend übernommen. Zusätzlich werden in der Literatur unterschiedliche Einheiten für Vitamin D angegeben: 2,5 nmol/l entsprechen dabei ca. 1 ng/ml Vitamin D₃.

Generell handelt es sich bei Vitamin D um ein fettlösliches Vitamin, welches vom Körper im Fett- und Muskelgewebe gespeichert wird. Daher ist durch zu hohe Einnahmen von Vitamin D eine Intoxikation möglich. Diese äußert sich in Form von Hyperkalzämie, Hyperkalzurie und Hyperphosphatämie, was wiederum auf Dauer zu Gefäßverkalkungen und Nephrolithiasis führen kann. Meist treten diese Symptome bei 25-Hydroxy-Vitamin-D-Leveln über 120 bis 150 ng/ml auf (Fuleihan et al. 2015). Es hat sich allerdings gezeigt, dass die Entwicklung einer Vitamin-D-Intoxikation sehr individuell und teils unabhängig von der Vitamin-D-Dosierung ist (Gallagher et al. 2012; Zhao et al.

2012; Gallagher et al. 2014). Maalouf et al. (2008) fanden heraus, dass die Einnahme von 2.000 IE Vitamin D pro Tag über ein Jahr lang bei Schulkindern ungefährlich ist, während bei gesunden Männern sogar die tägliche Dosis von 10.000 IE über fünf Monate zu keiner Hyperkalzämie oder Hyperkalzurie führte (Hathcock et al. 2007). Die vom Institute of Medicine sowie der European Food Safety Authority festgelegte Grenze für die maximale Vitamin-D-Einnahme von Kindern ab 11 Jahren liegt bei 4.000 IE/Tag (Institute of Medicine (US) 2011; Spiro und Buttriss 2014). Wobei es in Deutschland keine Empfehlung für eine altersunabhängige Einnahme von mehr als 2.000 IE/Tag gibt (Rüdisser und Bleckwenn 2015).

Es hat sich allerdings gezeigt, dass sowohl sehr niedrige als auch sehr hohe 25-Hydroxy-Vitamin-D-Konzentrationen mit einem größeren Mortalitäts-Risiko einhergehen (Michaëlsson et al. 2010). In einer randomisierten Studie an 200 Männern und Frauen über 70 Jahre war die Einnahme von 60.000 IE Vitamin D₃ pro Tag mit einem höheren Sturzrisiko verbunden im Vergleich zu 24.000 IE pro Tag (Bischoff-Ferrari et al. 2016). Im Gegensatz dazu ergaben sich in einem Review von 53 randomisierten Studien zur Einnahme von Vitamin D und Calcium zwar signifikant mehr gastrointestinale Symptome und Nierenerkrankungen, allerdings konnte kein erhöhtes Sterberisiko festgestellt werden (Avenell et al. 2014).

Da die mittlere Vitamin-D-Konzentration der Studienteilnehmer in der vorliegenden Arbeit unterhalb der minimal als ausreichend angesehenen 50 nmol/l lag und die Wahl des Cutoff-Levels Einfluss auf die statistischen Ergebnisse hätte, wurden in der vorliegenden Arbeit die kontinuierlichen Vitamin-D-Werte verwendet. In einer Testanalyse blieben die Hauptsagen mit Dichotomisierung beispielsweise entlang des Cutoff-Levels von 50 nmol/l dennoch bestehen: Kinder- und Jugendliche mit Werten oberhalb von 50 nmol/l zeigten in beiden Fragebogenversionen eine höhere Lebensqualität und weniger psychische Auffälligkeiten (KINDL-R-Selbstbeurteilung: 73.1 ± 10.3 vs 72.2 ± 10.4 , $p=0.005$; KINDL-R-Elternbeurteilung: 75.2 ± 10.0 vs 73.8 ± 10.4 , $p<0.001$, SDQ-Selbstbeurteilung: 9.5 ± 4.3 vs 10.2 ± 4.7 , $p<0.001$; SDQ-Elternbeurteilung: 7.2 ± 4.8 vs 8.1 ± 5.2 , $p<0.001$).

Im Hinblick auf 25-Hydroxy-Vitamin D konnte in den ausgewerteten Daten kein Unterschied zwischen den Geschlechtern festgestellt werden, allerdings stieg die Vitamin-D-Konzentration bei Mädchen ab dem 14. Lebensjahr stark an. In einer großen Studie an 1.006 europäischen Kindern und Jugendlichen im Alter von 12,5 bis 17,49 Jahren zeigte sich bei weiblichen Probanden mit zunehmendem Alter ebenfalls ein signifikanter

Anstieg von Vitamin D im Blut (González-Gross et al. 2012). Dieser Anstieg könnte aus einer zunehmenden Einnahme von oralen Kontrazeptiva resultieren, welche zur Erhöhung des Vitamin-D-Bindeproteins führt (van Hoof et al. 2001; Pop et al. 2015).

Bei Betrachtung der Lebensqualität der Kinder- und Jugendlichen von 11 bis 17 Jahren ergab sich, dass Jungen sowohl in der Eigen- als auch in der Elternversion eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität hatten. Die Eltern beurteilten die Lebensqualität ihrer Kinder generell besser als die Probanden selbst, wobei dies möglicherweise darauf zurückzuführen ist, dass der übergreifende Messwert im KINDL-R-Fragebogen aus der Elternperspektive eher überschätzt wird (Ellert et al. 2011).

Mit dem Alter sinkt die Lebensqualität der Jugendlichen tendenziell, was bei den weiblichen Probanden noch stärker ausgeprägt war. Dieselben Beobachtungen wurden in einer ähnlich großen Studie an 3.710 Kindern und Jugendlichen aus sieben verschiedenen europäischen Ländern gemacht. Kinder gaben generell eine bessere Lebensqualität an als Jugendliche, wobei gerade im höheren Lebensalter die Mädchen noch mehr Einschränkungen empfanden als Jungen (Bisegger et al. 2005). Dies könnte auf die alters- und geschlechtsspezifischen Herausforderungen zurückzuführen sein, mit denen die Jugendlichen während der Pubertät konfrontiert werden. Da Mädchen meist in einem früheren Alter in die Pubertät kommen, könnte die stärker abfallende Lebensqualität aus der Eigenperspektive dadurch erklärt werden (Svedberg et al. 2013). Außerdem haben Mädchen zwischen 12 und 16 Jahren häufig Beschwerden mit ihrer Menstruation und geben womöglich deswegen ein geringeres Wohlbefinden an (Bisegger et al. 2005).

Bezüglich der psychischen Stärken und Schwächen hatten die Mädchen aus eigener Sicht, passend zur niedrigeren Lebensqualität, einen höheren Gesamtproblemwert als Jungen. Im Gegensatz dazu beobachteten die Eltern bei den männlichen Studienteilnehmern mehr psychische Auffälligkeiten, aber gleichzeitig auch eine höhere Lebensqualität. In einer großen Studie an 1.934 Jugendlichen im Alter von 11 bis 18 Jahren, konnten Arman und Kollegen dieselben Beobachtungen machen. Aus Sicht der Jugendlichen hatten die Mädchen eine signifikant höhere Gesamtpunktzahl im SDQ, während die Eltern beim anderen Geschlecht signifikant mehr psychische Auffälligkeiten beschrieben (Arman et al. 2013). Eine weitere Studie an 248 Elternpaaren von Kindern im Alter von 4–6 Jahren ergab ähnliche Ergebnisse. In der Elternbeurteilung zeigten die Jungen hier sowohl aus der Sicht der Väter (8,44 vs. 6,93) als auch der Perspektive der Mütter (7,48 vs. 5,82) einen ebenfalls höheren Gesamtproblemwert (Davé et al. 2008). Im Allgemeinen schätzten die Eltern in der KiGGS-Studie die psychischen Auffälligkeiten

ten niedriger ein als die Kinder selbst. Die gleiche Tendenz zeigte sich bei einer kleinen Studienpopulation von Kindern mit Krebserkrankungen im Alter von 11 bis 16 Jahren. Der Gesamtproblemwert aus Elternsicht war hier ebenso geringer als aus der Eigenperspektive (Bruce et al. 2005).

In der Altersverteilung zeigten sich im Selbstbeurteilungsfragebogen keine großen Schwankungen in Hinblick auf die psychischen Stärken und Schwächen, während in der Elternversion der Gesamtproblemwert im höheren Alter eher fallend war. Es lässt sich nicht klar sagen, welcher der Fragebogenversionen verlässlichere Aussagen zu den psychischen Auffälligkeiten macht. Einerseits gibt es Hinweise darauf, dass das Eigenurteil zumindest für Störungen der Aufmerksamkeit und des Sozialverhaltens verlässlicher ist (Bettge et al. 2002). Andere Studien wiederum ergaben, dass die Eltern Verhaltens- und Hyperaktivitätsprobleme genauer einschätzen, während das Selbsturteil für emotionale Probleme besser eignet ist (Goodman et al. 2000). In einigen Studien wird die Validität der Messung aus beiden Perspektiven als nahezu gleich beschrieben und es findet sich eine Korrelation zwischen dem Eigen- und dem Fremdurteil (Becker et al. 2004b; Erhart et al. 2009). Generell sollte die Elterneinschätzung jedoch eher als Ergänzung gesehen werden, da diese keinen Einblick in alle Bereiche der Lebensqualität ihrer Kinder haben (Ravens-Sieberer et al. 2002). Außerdem ist zu beachten, dass die Messgenauigkeit der einzelnen Subskalen insgesamt nicht zufriedenstellend ist (Hölling et al. 2007b). Ferner gibt es einen Unterschied in der Beantwortung von Vätern und Müttern. Beispielsweise geben die Väter für die Hyperaktivität, die Verhaltensprobleme sowie den Gesamtproblemwert höhere Werte an (Davé et al. 2008; Chiorri et al. 2016). Möglicherweise liegt das daran, dass Mütter meist mehr Zeit mit ihren Kindern und deren Erziehung verbringen, sodass sie an deren Verhaltensauffälligkeiten eher gewöhnt sind und diese nicht mehr als solche wahrnehmen (Aman-Back und Björkqvist 2004; Bruce et al. 2005).

Die Vitamin-D-Produktion im Körper hängt maßgeblich von der Sonnenlichtexposition ab und unterliegt starken saisonalen Schwankungen (Rosecrans und Dohnal 2014). Eine kurzfristige Gabe von Vitamin D über ≤ 5 Tage im Winterhalbjahr scheint die Stimmung anzuheben, jedoch sind die Daten hier widersprüchlich (Lansdowne und Provost 1998; Sanders et al. 2011). Der Untersuchungsmonat zeigte in einer Analyse von Mitarbeitern des Robert Koch-Instituts einen signifikanten Einfluss auf die Vitamin-D-Konzentration im Serum der KiGGS-Studienpopulation (Thierfelder et al. 2007). Aus

datenschutzrechtlichen Gründen steht der Zeitpunkt der Blutabnahme in der Public-Use-File allerdings nicht zur Verfügung. Um eine niedrigere Vitamin-D-Produktion während des Aufenthalts in geschlossenen Räumen dennoch zu berücksichtigen, wurden die multivariaten Regressionsmodelle zusätzlich an die Bildschirmaktivität adjustiert. Demnach ergab sich in der bivariaten Analyse eine signifikant negative Assoziation der Bildschirmaktivität zu 25-Hydroxy-Vitamin D. Tolppanen und Mitarbeiter beschrieben ebenfalls, dass nicht nur die Wintermonate, sondern auch ein geringer Aufenthalt im Freien ein Risikofaktor für einen Vitamin-D-Mangel (definiert als <20 ng/ml) bei Kindern und Jugendlichen ist (Tolppanen et al. 2012a). Eine Erklärung dafür wäre, dass die für die Vitamin-D-Synthese benötigte UVB-Strahlung größtenteils von Fensterglas absorbiert wird und die Sonnenexposition in den geschlossenen Räumen demnach nur begrenzt zur Vitamin-D-Produktion beiträgt (Holick 1995). Nicht nur Fensterglas, sondern auch die Benutzung von Sonnencreme senkt die Vitamin-D-Synthese (Holick 2004). Hossein-nazhad und Holick fanden heraus, dass eine gut aufgetragene Sonnencreme mit dem Faktor 30 die Synthese von Vitamin D in der Haut um 95–99% reduziert (Hossein-nezhad und Holick 2013).

Ein natürlicher Sonnenschutz durch erhöhten Melaningehalt in der Haut führt ebenfalls zu einer Reduktion der Produktionseffizienz um bis zu 90% (Clemens et al. 1982). Dies könnte ein Grund sein, wieso Kinder und Jugendliche mit Migrationshintergrund in der vorliegenden Arbeit signifikant niedrigere Vitamin-D-Konzentrationen als Nicht-Migranten im Blut zeigten. In einer kleinen Studie an englischen Mädchen im Alter von 14,7–16,6 Jahren hatten farbige Mädchen mit 14,8 nmol/l deutlich niedrigere Vitamin-D-Werte im Vergleich zu Mädchen mit heller Hautfarbe (37,3 nmol/l) (Das et al. 2006). Die Prävalenz eines Vitamin-D-Mangels ist bei Immigranten aus Afrika, Zentralasien, Indien und Osteuropa deutlich höher (Hamson et al. 2003; Gordon et al. 2004; Stellinga-Boelen et al. 2007). In einer großen Studie an knapp 1.000 Deutschen und Türken von 16–69 Jahren zeigten 75% der Türken eine unzureichende Vitamin-D-Versorgung (definiert als <50 nmol/l). Hierbei fiel auf, dass vor allem die Frauen von einem Vitamin-D-Mangel betroffen waren und sich das Tragen eines Schals als unabhängiger Risikofaktor herausstellte (Erkal et al. 2006).

Eine weitere Ursache für die niedrigeren Vitamin-D-Werte bei Immigranten liegt wahrscheinlich in der vor allem bei Frauen aus traditionell religiösen Gründen vermehrten Hautbedeckung. Alagöl et al. untersuchten 47 prämenopausale türkische Frauen und teilte sie je nach Kleidungsart in drei Gruppen ein: Gruppe eins trug normale Kleidung,

in Gruppe zwei war die Haut bis auf Hände und Gesicht bedeckt und in Gruppe drei trugen die Frauen eine Ganzkörperbedeckung. Zwischen den Vitamin-D-Konzentrationen im Blut fanden sich signifikante Unterschiede. Während Gruppe eins mit $56 \pm 41,3$ nmol/l die höchsten Werte zeigte, sank das Vitamin D im Serum in Gruppe zwei bereits auf $31,9 \pm 24,4$ nmol/l und war in Gruppe drei mit $9 \pm 5,7$ nmol/l stark erniedrigt (Alagöl et al. 2000).

Auch der sozioökonomische Status scheint eine Assoziation zum Vitamin-D-Stoffwechsel zu haben. Ein niedrigerer Status erwies sich als Risikofaktor für einen Vitamin-D-Mangel (definiert als <20 ng/ml) bei Kindern und Jugendlichen (Tolppanen et al. 2012a). Eventuell erklärt die körperliche Aktivität zusätzlich einen Teil des Zusammenhangs zwischen Vitamin D und Migrationshintergrund sowie dem sozioökonomischen Status. In zwei schwedischen Studien zeigten Immigranten eine deutlich geringere körperliche Aktivität (Dotevall et al. 2000; Lindström und Sundquist 2001). In gleicher Weise war ein niedriger sozioökonomischer Status mit weniger körperlicher Bewegung bei 10- bis 21-Jährigen verbunden (Hanson und Chen 2007). Passend dazu hatten in der vorliegenden Arbeit Kinder und Jugendliche, die sich körperlich mehr betätigten, auch höhere 25-Hydroxy-Vitamin-D-Werte im Serum.

Bei älteren Personen konnte in einigen Untersuchungen ebenfalls gezeigt werden, dass niedrigere Vitamin-D-Konzentrationen mit einer geringeren körperlichen Aktivität assoziiert waren (van den Heuvel et al. 2013; Sohl et al. 2013). Burne und Kollegen konnten in einem Mausmodell bestätigen, dass sich bei VDR-Knockout-Mäusen muskuläre und motorische Einschränkungen fanden (Burne et al. 2006). Eine Erklärung für den Zusammenhang ergibt sich möglicherweise aus einer Studie von Girgis et al. (2015) in der VDR-Knockout-Mäuse und Mäuse mit Diät-induziertem Vitamin-D-Mangel eine signifikante Muskelschwäche zeigten im Vergleich zu den Kontrollmäusen. Bei den transgenen Mäusen ließ sich zusätzlich ein erhöhtes Myostatin nachweisen, welches im Organismus den Muskelaufbau hemmt und somit sowohl die Anzahl als auch die Stärke der Muskelfasern beeinflusst (Carnac et al. 2007; Girgis et al. 2015). Die muskelschwachen Mäuse zeigten ebenfalls eine geringere Expression von Genen, die für den Calcium-Transport wichtig sind, wie beispielweise die Calcium-ATPase des sarko- und endoplasmatischen Retikulums (Girgis et al. 2015). Der Nachweis eines positiven Effektes von Vitamin-D-Supplementen auf die Muskelfunktion konnte in der Literatur bisher jedoch nicht eindeutig gezeigt werden.

In einer großen randomisierten kontrollierten Studie an älteren Frauen führte die Gabe von 400 IE Vitamin D₃ und 1.000 mg Calcium zu keiner Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und Funktion nach 4 Jahren (Brunner et al. 2008). Auch durch höhere Vitamin-D-Dosen mit 60.000 IE/Woche für 8 Wochen und weiteren 60.000 IE alle zwei Wochen fand sich nach sechs Monaten keine Verbesserung in der Muskelkraft junger Frauen mit Vitamin-D-Mangel (definiert als <32 ng/ml), obwohl die 25-Hydroxy-Vitamin-D-Konzentration im Blut signifikant anstieg (Goswami et al. 2012). Lediglich in Hämodialysepatienten konnte ein positiver Effekt einer Vitamin-D-Supplementierung auf die Muskelmasse bei Männern und die Lebensqualität in Bezug auf die körperliche Funktion bei Frauen nachgewiesen werden (Mori et al. 2013). Möglicherweise resultieren die erhöhten Vitamin-D-Werte auch aus einer vermehrten körperlichen Bewegung, die nicht nur mit erhöhter Sonnenexposition, sondern auch mit einem niedrigeren BMI einhergeht. Denn Kinder und Jugendliche mit einem geringeren BMI hatten in der vorliegenden Analyse auch signifikant höhere Vitamin-D-Konzentrationen im Serum. In einer großen Studie an US-amerikanischen Probanden von 6 bis 18 Jahren war die Prävalenz eines Vitamin-D-Mangels (definiert als <20 ng/ml) bei übergewichtigen Kindern und Jugendlichen deutlich erhöht (Turer et al. 2013). Ein höherer BMI war ebenfalls bei Kindern und Jugendlichen aus England mit niedrigeren Vitamin-D₂- und D₃-Werten im Blut assoziiert (Tolppanen et al. 2012b). Eventuell ist dies allerdings nur Ausdruck einer besseren Verteilung des fettlöslichen Vitamins, da eine Gewichtsreduktion bei adipösen Kindern zu einem signifikanten Anstieg der Vitamin-D-Konzentration führt (Reinehr et al. 2007; Walsh et al. 2016).

In der vorliegenden Arbeit waren niedrigere Vitamin-D-Werte ebenfalls mit einem höheren systolischen Blutdruck verbunden. Dieser Zusammenhang wurde in der Literatur schon vielfach untersucht und größtenteils bestätigt. In einer großen Studie an 600 Kindern und Jugendlichen ergab sich ebenfalls eine signifikante Korrelation zwischen geringem Vitamin D und Bluthochdruck. Die Probanden im niedrigsten Vitamin-D-Tertil (<17 ng/ml) hatten im Vergleich zum höchsten Vitamin-D-Tertil (>27 ng/ml) ein deutlich erhöhtes adjustiertes Odds Ratio für eine arterielle Hypertonie (OR 1,72, 95%-KI=1,02–2,92) (Pacifico et al. 2011). Auch Personen \geq 19 Jahre mit einem Vitamin-D-Mangel (<50 nmol/l) oder einer Vitamin-D-Unterversorgung (50–80 nmol/l) haben einen signifikant höheren altersassoziierten Anstieg des systolischen Blutdrucks als Probanden mit einer ausreichenden Vitamin-D-Versorgung (>80 nmol/l) (Judd et al. 2008). Bei einer Nachuntersuchung nach ca. 9 Jahren konnte für Personen zwischen 45 und 84

Jahren mit Vitamin-D-Werten <20 ng/ml im Vergleich zu Vitamin D ≥ 30 ng/ml zwar ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie festgestellt werden, jedoch blieb diese Assoziation nach Adjustierung unter anderem auf den BMI und die körperliche Aktivität nicht mehr signifikant (van Ballegooijen et al. 2014).

Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass der BMI sowie eine körperliche Betätigung eventuell Mediatoren zwischen Vitamin D und dem Hypertonus sind, da ein steigender BMI besonders in Kombination mit körperlicher Inaktivität ebenfalls mit einem deutlich höheren Risiko für Bluthochdruck einhergeht (Timpson et al. 2009; Jackson et al. 2014). Allerdings konnten Vimalaswaran und Society for Adolescent Health and Medicine-Mitarbeiter durch Mendelsche Randomisierung einen physiologischen Zusammenhang zwischen höherem 25-Hydroxy-Vitamin D mit einem geringeren Risiko für eine arterielle Hypertonie feststellen (Vimalaswaran et al. 2014). Die Mendelsche Randomisierung verwendet Genvariationen und bietet die Möglichkeit, in epidemiologischen Studien Störfaktoren und einen falschen umgekehrten Zusammenhang weitestgehend zu kontrollieren (Smith 2010). Der Zusammenhang von Vitamin D und Blutdruckregulation könnte eventuell auf dem Einfluss von Vitamin D auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beruhen. VDR-Knockout-Mäuse zeigten eine gesteigerte Renin- und Angiotensin II-Produktion, was in einem Bluthochdruck resultierte. In Wildtyp-Mäusen führte die Hemmung der 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D₃-Synthese zu einer vermehrten Renin-Expression, während durch die Injektion dieses Hormons die Expression von Renin über den VDR wiederum gesenkt werden konnte (Li et al. 2002).

In einem Review zeigte die Mehrzahl der Studien ebenso einen antihypertensiven Effekt von hochdosiertem Vitamin D bei Patienten mit essentieller Hypertonie und gleichzeitigem Vitamin-D-Mangel (definiert als <50 nmol/l bzw. 20 ng/ml (Chen et al. 2015). Wobei auch geringere Dosen von 800 IE Vitamin D pro Tag über 8 Wochen den systolischen, nicht jedoch den diastolischen Blutdruck signifikant bei Frauen mit Vitamin-D-Mangel (definiert als <50 nmol/l) und zusätzlicher Kalziumgabe senkten (Pfeifer et al. 2001). Dahingegen konnte in einer systematischen Übersichtsarbeit kein blutdrucksenkender Effekt für Vitamin D nachgewiesen werden (Beveridge et al. 2015).

Die oben genannten Confounder zeigten größtenteils nicht nur eine signifikante Korrelation zu Vitamin D, sondern auch zur Lebensqualität und den psychischen Auffälligkeiten. Viel Zeit vor dem Bildschirm und wenig körperliche Bewegung hatten sowohl in der vorliegenden Arbeit als auch in anderen Studien einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität (Davies et al. 2012; Carpenter-Thompson et al. 2015). Auch Immigran-

ten hatten eine schlechtere psychische Verfassung, was sich in der Literatur bestätigte (Nesterko et al. 2013; Sevillano et al. 2014). Kinder und Jugendliche mit einem niedrigeren sozioökonomischen Status wiesen ebenfalls mehr psychische Auffälligkeiten und eine teils geringere Lebensqualität auf, was eventuell durch den schlechteren Zugang zu sozialen Ressourcen erklärt werden kann (von Rueden et al. 2006; Tolppanen et al. 2012b). Auch der BMI war sowohl in der vorliegenden Arbeit als auch in anderen Studien negativ mit der Lebensqualität assoziiert (Buttitta et al. 2014). Je höher der BMI der Kinder und Jugendlichen war, desto mehr psychische Auffälligkeiten zeigten sie (Tolppanen et al. 2012b). Bezüglich des Blutdrucks finden sich in der Literatur kontroverse Ergebnisse. Ebenso wie in der vorliegenden Arbeit, hatten in einer Untersuchung von Berendes et al. aus derselben Studienkohorte hypertensive Kinder und Jugendliche, definiert als systolische und/oder diastolische Blutdruckwerte \geq der 95. Perzentile, eine bessere Lebensqualität und psychische Gesundheit im Vergleich zu normotensiven Teilnehmern (Berendes et al. 2013). Im Allgemeinen finden sich in der Literatur jedoch vermehrt Hinweise darauf, dass hypertensive Erwachsene eine geringere Lebensqualität angeben (Saboya et al. 2010; Carvalho et al. 2013; Khalifeh et al. 2015). Dieser Unterschied könnte darauf beruhen, dass Personen mit der Diagnose einer arteriellen Hypertonie mehr Einschränkungen in ihrer Lebensqualität empfinden, während Probanden, die nichts von ihren pathologisch erhöhten Blutdruckwerten wissen, ein höheres Wohlbefinden verspüren (Korhonen et al. 2011; Berendes et al. 2013).

In der vorliegenden Dissertation zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der 25-Hydroxy-Vitamin-D-Konzentration im Serum und der Lebensqualität sowie den psychischen Stärken und Schwächen bei Kindern und Jugendlichen von 11 bis 17 Jahren in Deutschland. In der aktuellen Literatur finden sich inkonsistente Angaben zu dieser Assoziation, wobei die meisten Studien an Erwachsenen oder Senioren durchgeführt wurden, während die Beziehung zwischen Vitamin D und Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen noch weitestgehend unerforscht ist.

Ein ähnlicher Zusammenhang zeigte sich in einer Studie an 1.095 iranischen Jugendlichen mit einem durchschnittlichen Alter von $14,7 \pm 2,6$ Jahren. Probanden mit 25-Hydroxy-Vitamin-D-Werten von >30 ng/ml gaben signifikant weniger Ärger, Angst, Schlafschwierigkeiten, Trauer/Depression und Sorgen an als Jugendliche mit Konzentrationen unterhalb des Cutoff-Levels (Ataie-Jafari et al. 2015). Im Gegensatz dazu konn-

te aus den Daten von 2.413–2.666 Kindern der ALSPAC-Studienpopulation keine solche Assoziation zwischen 25-Hydroxy-Vitamin D₂ und D₃ mit den Elternangaben des SDQ gefunden werden. Allerdings existieren deutliche Unterschiede zwischen dieser Studie und der vorliegenden Analyse aus den KiGGS-Daten, welche die differenten Ergebnisse erklären könnten. Die Vitamin-D-Messung erfolgte in der ALSPAC-Studie beispielsweise im mittleren Alter von 9,9 Jahren und die Befragung der Eltern mithilfe des SDQ im Alter von 7,6, 9,6 und 11,7 Jahren, da es sich um eine Längsschnittstudie handelte. In der gegenwärtigen Dissertation wurden hingegen Probanden von 11 bis 17 Jahren in einem Querschnittsdesign untersucht. Zusätzlich haben Tolppanen und seine Kollegen eine Dichotomisierung anhand der SDQ-Werte in Kinder mit und ohne psychische Auffälligkeiten vorgenommen (Tolppanen et al. 2012b). In einer etwas größeren Studienpopulation aus der ALSPAC wurde jedoch eine signifikant negative Assoziation zwischen den 25-Hydroxy-Vitamin-D₃-Werten und dem Risiko für psychotische Erfahrungen beobachtet. Höhere Vitamin-D₂-Konzentrationen waren hingegen mit einem größeren Risiko vergesellschaftet (Tolppanen et al. 2012c).

Im Hinblick auf vergleichbare Studien an Erwachsenen konnte bei 258 gesunden Männern zwischen 25 und 65 Jahren ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen den 25-Hydroxy-Vitamin-D-Werten und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität beobachtet werden. Multivariate Modelle adjustiert für BMI, Schmerzlevel, körperliche Aktivität und Sonnenexposition bestätigten dies. Ein Anstieg von 1 ng/ml reduzierte die Wahrscheinlichkeit um 9% eine mittelmäßige oder schlechte gesundheitsbezogene Lebensqualität anzugeben (Tepper et al. 2016). Ecemis und Atmaca (2013) kamen in einer Querschnittsstudie an 80 prämenopausalen Frauen mit unspezifischen Schmerzen und Müdigkeit zu dem gleichen Ergebnis. Sie teilten die Probanden je nach 25-Hydroxy-Vitamin-D-Konzentration in drei Gruppen ein: Vitamin-D-Mangel ≤ 20 ng/ml, Vitamin-D-Unterversorgung 21–29 ng/ml, Vitamin-D-Konzentration ausreichend ≥ 30 ng/ml. Zwischen den Gruppen fanden sich in den Subskalen des SF-36-Fragebogens zur körperlichen und emotionalen Lebensqualität signifikante Unterschiede (Ecemis und Atmaca 2013).

Ein Großteil der Studien untersuchte den Einfluss von Vitamin-D-Präparaten in unterschiedlicher Dosierung und Einnahmehäufigkeit auf die Lebensqualität, sodass die Ergebnisse nicht direkt mit den Erkenntnissen aus der vorliegenden Dissertation verglichen werden können. Osunkwo und Kollegen beobachteten bei Kindern und Jugendlichen mit Sichelzellanämie, dass eine Vitamin-D-Gabe von 4.000–100.000 IE/Woche

über 6 Wochen im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Schmerzreduktion führte und die Probanden eine höhere Lebensqualität in Bezug auf die körperliche Aktivität angaben (Osunkwo et al. 2012). In einer weiteren Studie erhielten 28 US-amerikanische Veteranen je nach gemessener Vitamin-D-Konzentration im Blut entweder 1.200 IE (bei 20–29 ng/ml) oder 50.000 IE (bei <20 ng/ml) Vitamin D pro Woche. Verglichen mit dem Ausgangswert führte die Vitamin-D-Gabe zu einer signifikanten Verbesserung von chronischen Schmerzen, Schlaf sowie weiteren Bereichen der Lebensqualität (Huang et al. 2013).

Ebenso konnten Sakalli et al. in einer prospektiven randomisierten kontrollierten Studie an Probanden über 65 Jahren feststellen, dass die Gabe von 300.000 IE Vitamin D per os oder intramuskulär zu einer höheren Lebensqualität, weniger Schmerzen und einer besseren funktionellen Mobilität führte (Sakalli et al. 2012). Le Goaziou und seine Mitarbeiter kamen bei einer einmaligen Hochdosis-Vitamin-D-Substitution von 400.000 bis 600.000 IE an Erwachsenen mit Vitamin-D-Mangel (definiert als <50 nmol/l) zu dem gleichen Ergebnis (Le Goaziou et al. 2014). Im Gegensatz dazu brachte die Gabe von 2.000 IE Vitamin D zweimal pro Tag über 13 Wochen bei gesunden Erwachsenen keine Verbesserung in der Lebensqualität (Shahzad et al. 2009). Allerdings ist zu beachten, dass diese Autoren einen nicht validierten Fragebogen zur Messung der Lebensqualität verwendeten, weshalb die Studie in einem systematischen Review von Hoffmann et al. (2015) nicht berücksichtigt wurde. In diesem Review von 15 Studien fanden sich keine Hinweise darauf, dass Vitamin-D-Gaben einen nachweisbaren Einfluss auf die Lebensqualität von gesunden Personen haben. Es wurde lediglich ein kleiner bis moderater Effekt in klinischen Studienpopulationen bei kurzfristiger (6 Monate) und eher niedrig dosierter Gabe (<100.000 IE) beschrieben, wobei die meisten Studien von niedriger methodischer Qualität waren (Hoffmann et al. 2015). Demgegenüber fand sich in einer großen, von Hoffmann et al. nicht berücksichtigten Studie an 15.594 postmenopausalen Frauen im Alter von 55–69 Jahren, dass Frauen mit einer täglichen Vitamin-D-Einnahme von unter 400 IE eine niedrigere mentale Lebensqualität hatten als solche, die täglich ≥ 400 IE einnahmen (Motsinger et al. 2012).

Zusätzlich konnte in zwei weiteren Studien eine Assoziation zwischen Vitamin D und der Lebensqualität sowie der körperlichen Aktivität beobachtet werden (Rafiq et al. 2014; Raczkiwicz et al. 2015). Durch Einbezug der körperlichen Aktivität in die multivariaten Analysen schwächte sich allerdings der Zusammenhang zwischen Vitamin D und Lebensqualität in den oben aufgeführten Studien oder die Signifikanz ging ganz

verloren. Dies führt zu der Vermutung, dass die körperliche Aktivität einen Teil der Verbindung zwischen Vitamin D und der Lebensqualität erklären könnte. Im Gegensatz dazu konnten Civelek und Kollegen in einer Studie an 49 postmenopausalen Frauen keine Assoziation zwischen einem Vitamin-D-Mangel (definiert als <20 ng/ml) und den unterschiedlichen Domänen des SF-36-Fragebogens oder der Muskelkraft feststellen (Civelek et al. 2014).

In der vorliegenden Arbeit ergab sich ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang zwischen 25-Hydroxy-Vitamin D in Serummessungen und der körperlichen Aktivität bei Kindern und Jugendlichen. Allerdings fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem körperlichen Wohlbefinden aus der Eigen- und Elternbeurteilung und den Vitamin-D-Konzentrationen. Zusätzlich existiert zahlreiche Evidenz für die hier gefundene Beziehung und den positiven Einfluss von körperlicher Aktivität auf die Lebensqualität (Dimeo et al. 2001; Dunn et al. 2001; Pucci et al. 2012; Caputo und Costa 2014). In einer Studie an erwachsenen und älteren Frauen führte ein zwanzigminütiger täglicher Spaziergang im Freien, erhöhte Lichtexposition und die Einnahme eines Vitaminpräparates (einschließlich 400 IE Vitamin D/Tag) zur Verbesserung der Stimmung und Lebensqualität mit weniger depressiven Symptomen (Brown et al. 2001). Neben der körperlichen Bewegung zeigte auch helles Licht (2.500–4.000 Lux) einen positiven Effekt vor allem auf atypische Symptome der Depression wie sozialer Rückzug und vermehrter Appetit und Schlaf (Leppämäki et al. 2002). Die Hell-Light-Therapie sowohl der saisonalen als auch der nicht-saisonalen Depression hat sich in Studien bereits bewährt. Mit einer Effektstärke von 0,84 bei der saisonalen und 0,53 bei der nicht-saisonalen Depression scheint diese Form der Therapie ähnlich wirkungsvoll wie die meisten Antidepressiva zu sein (Golden et al. 2005).

Für die Bildschirmaktivität, stellvertretend für die gesunkene Vitamin-D-Synthese beim Aufenthalt in geschlossenen Räumen, ergab sich in der vorliegenden Arbeit ebenfalls eine signifikant negative Korrelation nicht nur zu Vitamin D, sondern auch zur Lebensqualität. Davies und seine Mitarbeiter konnten an 3.796 Erwachsenen beobachten, dass gerade die Kombination aus geringer körperlicher Aktivität und hoher Bildschirmaktivität den größten negativen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität hat (Davies et al. 2012). Aufgrund der beschriebenen Assoziationen wurden die multivariaten Regressionsmodelle zusätzlich auf die körperliche Aktivität sowie die Bildschirmaktivität als Confounder adjustiert. Abgesehen von dem selbstbeurteilten Gesamtproblemwert blieb der Zusammenhang für den fremdbeurteilten Gesamtproblemwert sowie

für beide Fragebogenversionen zur Lebensqualität weiterhin signifikant bestehen. Hierdurch zeigt sich, dass die körperliche Aktivität und die Bildschirmaktivität zwar einen Teil des Zusammenhangs zwischen Vitamin D und der Lebensqualität sowie den psychischen Auffälligkeiten erklären, 25-Hydroxy-Vitamin D aber weiterhin ein unabhängiger Prädiktor der Lebensqualität und des psychischen Wohlbefindens bei Kindern und Jugendlichen bleibt.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass die zitierten Studien nur teilweise mit den Ergebnissen aus der vorliegenden Post-hoc-Analyse der KiGGS-Daten zu vergleichen sind. Viele Untersuchungen wurden an Erwachsenen oder Senioren durchgeführt, sie unterteilten in Probanden mit und ohne Vitamin-D-Mangel mit ebenfalls unterschiedlichen Cutoff-Werten oder sie analysierten den Einfluss von unterschiedlich dosierten Vitamin-D-Präparaten. Zusätzlich lässt sich der Begriff der Lebensqualität und der psychischen Auffälligkeiten nur schwer definieren und wird in der Literatur unterschiedlich als „quality of life“, „health-related quality of life“, „mental health“, „mental well-being“, „mental disorders“, „psychological distress“ oder „behavioral difficulties“ bezeichnet. Ebenso unterschiedlich sind die verwendeten Messinstrumente und abgefragten Bereiche der Lebensqualität und psychischen Stärken sowie Schwächen in den Fragebögen. Einige Studien wurden an gesunden Personen, andere an klinischen Populationen durchgeführt, wobei in der vorliegenden Analyse ebenfalls keine Unterscheidung in gesunde und kranke Kinder und Jugendliche vorgenommen wurde.

Ein weiterer interessanter Aspekt ist die Untersuchung der Auswirkung unterschiedlicher Vitamin-D-Konzentrationen während der Schwangerschaft auf die Entwicklung des Kindes. 25-Hydroxy-Vitamin D ist in der Lage, die Plazenta zu passieren und hat einen Einfluss auf die neuronale Differenzierung und das Wachstum des fetalen Gehirns (Ginde et al. 2010; Eyles et al. 2013). In einem Mausmodell von Fernandes de Abreu und Kollegen ergab sich, dass ein vorübergehender pränataler Vitamin-D-Mangel zur Beeinträchtigung der kognitiven Leistung bei den Nachkommen führte (Fernandes de Abreu et al. 2010). Diese Assoziation konnte in einer Studie an 743 Frauen aus Australien bestätigt werden (Whitehouse et al. 2012). Die Vitamin-D-Werte in der 18. Schwangerschaftswoche, aufgeteilt in Quartile, waren signifikant mit Sprachschwierigkeiten ihrer Kinder im Alter von 5 und 10 Jahren verbunden. Das Risiko von Müttern mit 25-Hydroxy-Vitamin-D-Konzentrationen ≤ 46 nmol/l, ein Kind mit klinisch relevanten Sprachschwierigkeiten zu bekommen, war im Vergleich zu Frauen mit Werten >70

nmol/l in der Schwangerschaft fast doppelt so hoch. Bezüglich der emotionalen und Verhaltensprobleme konnte allerdings kein Zusammenhang gefunden werden.

In einer weiteren Studie wurden die Vitamin-D-Konzentrationen in der 30. Schwangerschaftswoche gemessen und die Kinder bis zum 22. Lebensjahr verfolgt (Ström et al. 2014). Hierbei ergab sich hingegen ein Trend zu einer direkten Assoziation der 25-Hydroxy-Vitamin-D-Werte in der Schwangerschaft und dem Risiko einer Depression bei den Kindern. Höhere Vitamin-D-Werte der Mütter waren ebenfalls mit einer leicht, jedoch nicht signifikant besseren schulischen Leistung verbunden; bezüglich einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) zeigte sich keine Korrelation. Gale et al. konnten bei einer Untersuchung der Vitamin-D-Werte in der 32. Schwangerschaftswoche von Müttern ebenso keinen signifikanten Zusammenhang zur Intelligenz und psychischen Gesundheit ihrer Kinder mit neun Jahren feststellen (Gale et al. 2008). Die inkonsistenten Forschungsergebnisse könnten in den verschiedenen Zeiträumen der Vitamin-D-Messung in der Schwangerschaft begründet sein. Möglicherweise hat ein Vitamin-D-Mangel unterschiedliche Auswirkungen während der verschiedenen Entwicklungsstadien des fetalen Gehirns.

Die beschriebenen Studien könnten einen Hinweis darauf geben, dass Vitamin D möglicherweise einen Einfluss auf kognitive Funktionen hat. Passend dazu zeigte sich in der vorliegenden Analyse ein signifikanter Zusammenhang zwischen 25-Hydroxy-Vitamin D im Serum und der Subskala „Schule“ des KINDL-R-Fragebogens. Höhere Vitamin-D-Konzentrationen waren in beiden Beurteilungsversionen mit einem besseren schulischen Wohlbefinden verbunden. Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen konnte in einer großen Studie an Jugendlichen (N=1.676, 12–17 Jahre), Erwachsenen (N=4.747, 20–60 Jahre) und Senioren (N=4.809, 60–90 Jahre) keine stabile Assoziation zwischen Vitamin D und der kognitiven Leistung gefunden werden (McGrath et al. 2007). Die höchsten Vitamin-D-Konzentrationen waren hier in der einzig signifikanten Berechnung mit den niedrigsten Werten in den Bereichen „Gedächtnis“ und „Lernfähigkeit“ bei Senioren korreliert. Allerdings wurde im Unterschied zur vorliegenden Studie nur 25-Hydroxy-Vitamin D₃ gemessen und für die Analysen in Quintile unterteilt.

Weitere Studien sind an älteren Probanden durchgeführt worden und zeigten größtenteils eine einheitlich positive Assoziation zwischen Vitamin D und der kognitiven Funktion. Während Slinin und seine Mitarbeiter bei Männern über 65 Jahren keine signifikante Beziehung zwischen niedrigerem 25-Hydroxy-Vitamin D und einer schlechteren Gehirnleistung feststellten, fand sich in einer anderen Untersuchung an Frauen über 75

Jahren mit Vitamin-D-Werten <10 ng/ml eine Beeinträchtigung der Kognition im Vergleich zu Frauen oberhalb des Cutoff-Levels (Annweiler et al. 2010; Slinin et al. 2010). Buell et al. (2009) kamen bei 1.080 Senioren von 65–99 Jahren zu dem gleichen Ergebnis. In multivariaten Modellen, u. a. adjustiert an die Jahreszeit und körperliche Aktivität, ergab sich eine signifikant positive Assoziation zu unterschiedlichen Bereichen der kognitiven Leistung. Besonders Probanden mit Vitamin-D-Werten >20 ng/ml hatten bessere Testergebnisse (Buell et al. 2009).

Llewellyn und Kollegen untersuchten sowohl den Einfluss von Vitamin D auf die aktuelle kognitive Funktion als auch auf eine zukünftige Leistungsminderung an Senioren ≥ 65 Jahren. In der Querschnittsstudie an 1.766 Engländern hatten Probanden in den niedrigeren Vitamin-D-Quartilen ein signifikant höheres Risiko für eine kognitive Beeinträchtigung im Vergleich zum höchsten Vitamin-D-Quartil (66–170 nmol/l) (1. Quartil: OR 2,3, 95%-KI=1,4–3,8, 2. Quartil: OR 1,4, 95%-KI=0,8–2,4, 3. Quartil: OR 1,1, 95%-KI=0,6–1,9) (Llewellyn et al. 2009). Bei der prospektiven Untersuchung von 858 Italienern war das relative Risiko für einen zukünftigen Rückgang der kognitiven Leistung bei Senioren mit Vitamin-D-Mangel (definiert als <25 nmol/l) ebenfalls höher als bei Senioren mit einer ausreichenden Vitamin-D-Versorgung (definiert als ≥ 75 nmol/l) (Llewellyn et al. 2010). Die Probanden mit einem Vitamin-D-Mangel zeigten in einem adjustierten Modell einen zusätzlichen Rückgang um 0,3 Punkte pro Jahr im Mini-Mental-Status-Test gegenüber den Kontrollpersonen mit ausreichenden Vitamin-D-Spiegeln. Denselben Zusammenhang fanden Jorde et al. in einer Querschnitts- und einer Längsschnittsuntersuchung aus den Daten der Tromsø-Studie (Jorde et al. 2015).

In der Literatur findet sich zusätzlich Evidenz dafür, dass Vitamin D nicht nur mit der allgemeinen kognitiven Funktion, sondern auch mit Demenzerkrankungen wie der Alzheimer-Krankheit assoziiert ist (Balion et al. 2012; Littlejohns et al. 2014; Shen und Ji 2015). Buell und seine Mitarbeiter beobachteten an 318 Senioren (davon 76 Demente), dass die 25-Hydroxy-Vitamin-D-Konzentration bei dementen Patienten signifikant niedriger war (Buell et al. 2010). Außerdem war die Prävalenz einer Demenz bei Probanden mit Vitamin-D-Mangel (definiert als ≤ 20 ng/ml) mit 30,5% deutlich höher im Vergleich zu Senioren mit höheren Vitamin-D-Werten (14,5%). Ein Vitamin-D-Mangel war mit einem mehr als doppelt so hohem Odds Ratio sowohl für eine Demenz insgesamt (OR 2,3, 95%-KI=1,2–4,2) als auch für die Alzheimer-Krankheit (OR 2,5, 95%-KI=1,1–6,1) assoziiert. Abgesehen davon zeigten sich in der Magnetresonanztomogra-

phie von Patienten mit Vitamin-D-Werten <10 ng/ml vermehrt Hinweise auf zerebrovaskuläre Erkrankungen.

Eine weitere Erkrankung, die in der Literatur häufig in Verbindung mit Vitamin D gebracht wird, ist die Depression. In der vorliegenden Arbeit waren höhere 25-Hydroxy-Vitamin-D-Konzentrationen signifikant mit einem besseren psychischen Wohlbefinden als auch mit weniger emotionalen Problemen bei Kindern und Jugendlichen verbunden. Diese Ergebnisse decken sich mit einer Studie von Högberg et al. aus dem Jahr 2012 an 54 depressiven, schwedischen Jugendlichen im Alter von 10–19 Jahren. Hier zeigte sich eine positive Korrelation zwischen dem allgemeinen Wohlbefinden und den Vitamin-D-Werten im Blut. Probanden mit Vitamin-D-Werten <60 nmol/l ($N=48$) erhielten zusätzlich für 1 Monat 4.000 IE und für weitere 2 Monate 2.000 IE Vitamin D₃. Nach der Vitamin-D-Supplementierung fand sich eine signifikante Verbesserung u. a. in den Bereichen depressive Stimmung, Müdigkeit, Schlafschwierigkeiten, Konzentrationsfähigkeit und Schmerz (Högberg et al. 2012).

Auch in der bereits erwähnten ALSPAC-Studienpopulation waren höhere Vitamin D₃-Konzentrationen im mittleren Alter von 9,8 Jahren mit weniger depressiven Symptomen bei Jugendlichen mit einem durchschnittlichen Alter von 13,8 Jahren verbunden, während sich für Vitamin D₂ keine Signifikanz ergab (Tolppanen et al. 2012d). Ganji und Kollegen konnten an 7.970 Jugendlichen und Erwachsenen im Alter von 15 bis 39 Jahren ebenfalls feststellen, dass Personen mit Vitamin-D-Mangel (definiert als ≤ 50 nmol/l) ein signifikant höheres Risiko für eine Depression hatten im Vergleich zu Probanden mit Vitamin-D-Werten ≥ 75 nmol/l (Ganji et al. 2010). Auch bei Erwachsenen im Alter von 45 Jahren fand sich eine inverse Assoziation zwischen der 25-Hydroxy-Vitamin-D-Konzentration im Blut und einer Depression. Allerdings zeigte sich in der Nachbeobachtungsphase, dass das Risiko für die Entwicklung einer Depression 5 Jahre später sowohl für Probanden mit geringeren als auch höheren Vitamin-D-Werten als 50–85 nmol/l größer war und somit ein nicht-linearer Zusammenhang bestand (Maddock et al. 2013).

Weitere Studien an erwachsenen Probanden bestätigten die Beziehung zwischen Vitamin D und dem Risiko für eine Depression (Hoang et al. 2011; Jaddou et al. 2012). In zwei Studien mit Senioren ≥ 65 Jahren war ein Vitamin-D-Mangel, definiert als <50 nmol/l bzw. <10 ng/ml, ebenfalls signifikant mit einer Depression assoziiert (Milaneschi et al. 2010; Stewart und Hirani 2010). Im Gegensatz dazu ergab sich in einer kleinen

Studie an 44 Studienteilnehmern mit Depression und 41 gesunden Kontrollpersonen im Alter von 18–63 Jahren kein Unterschied in den Vitamin-D-Leveln der Gruppen, wobei die Schwere der Depression negativ mit den Vitamin-D-Werten korreliert war (Dana-Alamdari et al. 2015). Ältere männliche Probanden mit einem Vitamin-D-Wert <50 nmol/l hatten zwar ein erhöhtes Risiko für eine aktuelle, nicht jedoch für eine durchgemachte Depression (Almeida et al. 2015). Auch bei Chinesen im mittleren oder höheren Alter (N=3.262) zeigte sich keine stabile Assoziation von Vitamin D zur Depression (Pan et al. 2009).

Die Intention zahlreicher weiterer Studien war es, den Einfluss einer Vitamin-D-Substitution auf die Depression und/oder die Stimmung zu untersuchen. In einem systematischen Review von Li und Kollegen konnte in 6 randomisierten kontrollierten Studien kein eindeutiger Zusammenhang festgestellt werden (Li et al. 2014). Spedding hingegen analysierte 15 randomisierte kontrollierte Studien (3 davon wurden auch von Li et al. eingeschlossen) und fand eine signifikante Verbesserung der Depression oder Stimmung durch Vitamin-D-Substitution (Spedding 2014). Eine Vitamin-D-Gabe von ≥ 800 IE/Tag stellte sich dabei als etwas vorteilhafter heraus. In einer Untersuchung an 441 übergewichtigen Probanden im Alter von 21–70 Jahren zeigten Teilnehmer mit Vitamin-D-Werten <40 nmol/l beispielsweise mehr depressive Auffälligkeiten (Jorde et al. 2008). Eine Vitamin-D-Substitution von 20.000 IE oder 40.000 IE pro Woche führte im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Verbesserung der depressiven Symptomatik sowohl bei niedrigeren als auch bei höheren Vitamin-D-Ausgangswerten. Die Autoren weisen jedoch darauf hin, dass der Einfluss der körperlichen Aktivität in dieser Untersuchung nicht berücksichtigt werden konnte. Niedrigere Vitamin-D-Level könnten daher die Folge von einer geringeren Sonnenexposition bei höherem Aufenthalt in geschlossenen Räumen depressiver Personen sein. In der vorliegenden Arbeit bleibt die Assoziation zwischen besserem psychischen Wohlbefinden mit höheren Vitamin-D-Werten jedoch trotz Adjustierung auf die körperliche Aktivität und die Bildschirmaktivität stabil.

Eine weitere in der Literatur häufig diskutierte Thematik ist der Zusammenhang zwischen Vitamin D und hyperaktivem Verhalten bzw. ADHS bei Kindern und Jugendlichen. Morales et al. (2015) untersuchten die Vitamin-D₃-Konzentrationen werdender Mütter in der Schwangerschaft und verglichen diese mit ADHS-Symptomen ihrer Kinder im Alter von 4–5 Jahren. Höhere Vitamin-D-Werte in der 13. Schwangerschaftswoche waren mit einem niedrigeren Risiko für ADHS und Hyperaktivität verbunden. Ein

Anstieg von 10 ng/ml führte zu einer Reduktion der ADHS-Symptome um 11% (Morales et al. 2015). Ebenso fand sich in einer großen Fall-Kontroll-Studie an 1.260 Kindern und Jugendlichen im Alter von 5–18 Jahren ein signifikanter Unterschied in den Vitamin-D-Werten zwischen der ADHS- und der Kontroll-Gruppe (Bener et al. 2014). Probanden mit ADHS hatten im Mittel eine niedrigere Vitamin-D-Konzentration (16,81 ng/ml) als gesunde Probanden (22,18 ng/ml). Dieser Zusammenhang konnte in weiteren Untersuchungen bestätigt werden (Goksugur et al. 2014; Kamal et al. 2014; Alhraiwil et al. 2015). In der vorliegenden Arbeit zeigte sich jedoch keine signifikante Korrelation zwischen 25-Hydroxy-Vitamin D und den Hyperaktivitätssymptomen. Die Eltern der Kinder und Jugendlichen berichteten jedoch signifikant mehr Verhaltensprobleme, je niedriger die Vitamin-D-Konzentration im Blut war. Aus der Kinderperspektive ergab sich dieser Zusammenhang nicht, allerdings eignet sich die Fremdeinschätzung des SDQ besser für die Beurteilung der Hyperaktivitäts- und Verhaltensprobleme (Goodman et al. 2000).

Zwischen Vitamin D und dem Wohlbefinden in Bezug auf Freunde ergab sich ebenfalls eine signifikante Beziehung. Kinder und Jugendliche mit höheren Vitamin-D-Werten zeigten weniger Probleme mit Gleichaltrigen und hatten aus der Elternsicht einen höheren Selbstwert. Passend dazu waren in einer Studie von Ubbenhorst und Mitarbeitern Probanden mit höheren Vitamin-D-Konzentrationen auch extrovertierter (Ubbenhorst et al. 2011). Wahrscheinlich sind Menschen mit einem höheren Selbstvertrauen extrovertierter und schließen daher schneller Kontakte. Allerdings lassen sich über die Kausalität und Richtung des Zusammenhangs keine Aussagen treffen. Eventuell ziehen sich Kinder mit einer depressiven Neigung auch eher zurück und finden weniger sozialen Anschluss. Gleichzeitig bewegen sie sich weniger und haben dementsprechend eine geringere Sonnenexposition, was zu niedrigeren Vitamin-D-Werten führen könnte. Anders als in der Untersuchung von Tolppanen und Kollegen fand sich in der vorliegenden Dissertation kein signifikanter Zusammenhang zwischen prosozialem Verhalten und der Vitamin-D-Konzentration im Blut (Tolppanen et al. 2012b).

Generell ist es schwer, die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit denen aus den zitierten Studien zu vergleichen, da die meisten Studien an Senioren und Erwachsenen oder klinischen Populationen durchgeführt wurden oder den Einfluss einer Vitamin-D-Supplementierung untersuchten. Zusätzlich werden in der Literatur unterschiedliche Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität und der psychischen Auffälligkeiten verwendet. Die Begriffe selbst werden nicht einheitlich gebraucht, und es existiert keine

klare Definition, aus welchen Bereichen sich die Lebensqualität zusammensetzt. Die wohl am besten zu vergleichende Studie von Tolppanen et al. aus der großen ALSPAC-Studienpopulation konnte keinen starken Zusammenhang zwischen 25-Hydroxy-Vitamin D und den Verhaltensauffälligkeiten bei Kindern und Jugendlichen feststellen. Allerdings handelt es sich um eine Längsschnittstudie und die Vitamin-D-Messung und Befragung der Eltern mit dem SDQ fand im Mittel von 8 bis 12 Jahren statt, während in der vorliegenden Querschnittsanalyse die Probanden 11 bis 17 Jahre alt waren. Zusätzlich wurde von Tolppanen et al. (2012b) eine Dichotomisierung in verhaltensauffällige und unauffällige Kinder vorgenommen, auf die in der hier durchgeführten Analyse bewusst verzichtet wurde. Außerdem fanden die Autoren in einer ähnlichen Kohorte aus der ALSPAC-Studienpopulation eine signifikante Korrelation zwischen höheren Vitamin-D₃-Konzentrationen mit geringeren depressiven Symptomen und psychotischen Erfahrungen.

Bezüglich der physiologischen Hintergründe der beschriebenen Assoziationen ergeben sich in der Literatur viele Hinweise darauf, dass Vitamin D eine Rolle im zentralen Nervensystem spielt. So kann Vitamin D beispielsweise die Blut-Hirn-Schranke überwinden (Kalueff et al. 2006). Der VDR wird beispielsweise in Bereichen des sensorischen, motorischen und limbischen Systems des Rattenhirns exprimiert, vor allem in Neuronen und Gliazellen des Hippocampus (Prüfer et al. 1999; Langub et al. 2001). Aber auch im menschlichen Gehirn wurde der VDR sowie das für die Synthese des aktiven Calcitriols benötigten Enzyms 1 α -Hydroxylase in ähnlichen Regionen wie denen von Nagern nachgewiesen (Eyles et al. 2005; Cui et al. 2013). Besonders hohe Konzentrationen fanden sich dabei im Hypothalamus sowie in den dopaminergen Neuronen der Substantia nigra.

Zusätzlich scheint Vitamin D einen Einfluss auf die Gehirnentwicklung zu haben. Verschiedene Experimente an Nagern zeigten, dass sowohl ein pränataler Vitamin-D-Mangel als auch ein Mangel in den frühen Entwicklungsphasen des Neugeborenen zu morphologischen und biochemischen Veränderungen im Gehirn führten. Die Nachkommen hatten einen längeren und dünneren Cortex, mit größeren Ventrikeln und geringerem Nervenwachstumsfaktor (neuronal growth factor, NGF) (Eyles et al. 2003; Féron et al. 2005). Außerdem wurde eine starke Dysregulierung mehrerer biologischer Prozesse wie der synaptischen Plastizität und Neurotransmission, der oxidativen Phosphorylierung und posttranslationalen Modifikation festgestellt (Eyles et al. 2007). Des

Weiteren führt ein Vitamin-D-Mangel nicht nur während der Gehirnentwicklung, sondern auch bei ausgewachsenen C57BL/6J- und BALB/c-Mäusen zu auffälligen Veränderungen in ihrem Verhalten und den neurochemischen Prozessen im Gehirn (Groves et al. 2013).

Viele dieser Prozesse sind auch bei der Schizophrenie und multiplen Sklerose betroffen (Almeras et al. 2007). Für das Risiko an Schizophrenie zu erkranken ergab sich beispielsweise eine U-förmige Beziehung zu den neonatalen Vitamin-D-Werten. Probanden mit niedrigeren aber auch höheren neonatalen Vitamin-D-Leveln als 40,5 bis 50,9 nmol/l hatten in einer Studie ein höheres Risiko mit 24 Jahren eine Schizophrenie zu entwickeln (McGrath et al. 2010). Die Diagnose einer Schizophrenie oder eines Autismus war bei erwachsenen psychiatrischen Patienten mit einer niedrigeren Vitamin-D-Konzentration assoziiert, was die Vermutung stärkt, dass auch ein Zusammenhang zwischen dem aktuellen Vitamin-D-Status und psychiatrischen Erkrankungen besteht (Humble et al. 2010). In weiteren Studien an Kindern waren die 25-Hydroxy-Vitamin-D-Werte nicht nur mit der Diagnose, sondern vor allem mit der Schwere der autistischen Erkrankungen signifikant korreliert (Gong et al. 2014). Nach einer dreimonatigen Vitamin-D-Behandlung (300 IE/kg/Tag) der Kinder mit Vitamin-D-Mangel (definiert als <30ng/ml) zeigten 80,7% eine signifikante Verbesserung ihrer Symptome (Saad et al. 2016). Auch für die multiple Sklerose zeigte sich mithilfe der Mendelschen Randomisierung, dass genetisch niedrigere 25-Hydroxy-Vitamin-D-Level stark mit einem höheren Risiko für die Entwicklung dieser Erkrankung assoziiert sind (Mokry et al. 2015).

Die wahrscheinlich am häufigsten mit Vitamin D assoziierte psychische Erkrankung ist die Depression. Die meisten Studien und Erklärungsmodelle zur Entwicklung einer Depression beziehen sich dabei auf Störungen der Neurotransmitter und erhöhten chronischen Stress (Berton und Nestler 2006; Hill et al. 2012). Stressfolgen sind Veränderungen in der monoaminergen Reaktion, der HPA-Achse mit steigenden Glukokortikoid-Leveln, Veränderungen in der Immunmodulation sowie der oxidativen Abwehr (Krishnan und Nestler 2008; Ahmad et al. 2010; Rosenblatt et al. 2015). Vitamin D scheint in allen oben genannten Prozessen ebenfalls eine Rolle zu spielen, was eine mögliche Erklärung für den Zusammenhang zur Lebensqualität und den psychischen Auffälligkeiten bei Kindern und Jugendlichen darstellen könnte (Garcion et al. 2002; Obradovic et al. 2006; Huang et al. 2015).

Die Monoamin-Hypothese gehört zu den größten Erklärungsmodellen für die Pathogenese der Depression. Sie geht davon aus, dass ein Mangel an Serotonin und/oder Nor-

adrenalin zu depressiven Störungen führen kann und beruht auf klinischen Beobachtungen und der Wirkung von Antidepressiva, die die Verfügbarkeit dieser Monoamine erhöhen (Ressler und Nemeroff 2000; Berton und Nestler 2006). Serotonin, Dopamin und Noradrenalin sind Neurotransmitter, die einen Einfluss auf die Ausprägung emotionaler Reize, die Wachsamkeit und das Bewusstsein haben (Krishnan und Nestler 2008). Besonders Serotonin beeinflusst die Motivation, Emotionen und kognitive Leistungen wie Lernen und Gedächtnisfunktion. Außerdem ist Serotonin mit Angst, Depression, Sucht, Aggression und Zwangsstörungen verbunden (Meneses und Lys-Salmeron 2012). Es hat sich gezeigt, dass niedrigere Serotonin-Konzentrationen mit einer Prädisposition für eine Depression einhergehen (Albert und Benkelfat 2013). Depressive Patienten haben ebenfalls eine geringere Verfügbarkeit von Serotonin-Transportern im limbischen System, welches hauptsächlich aus dem Hippocampus und der Amygdala besteht und das Gedächtnis sowie Emotionen mitsteuert (Lövblad et al. 2014; Kambeitz und Howes 2015). Neben Serotonin spielt auch Noradrenalin eine Rolle in der Pathophysiologie der Depression, denn Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer wirken bei mittlerer und schwerer Depression teils besser als selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (Brunello et al. 2002; Bradley und Lenox-Smith 2013). Dopamin ist der dritte Monoamin-Transmitter, der die Entwicklung einer Depression beeinflusst (Dunlop und Nemeroff 2007). Störungen von Dopamin im mesolimbischen System können die Bildung von Symptomen wie psychomotorische Hemmung und Anhedonie bei depressiven Patienten fördern (Leggio et al. 2013).

Außerdem interagieren die verschiedenen Neurotransmitter untereinander (Santiago et al. 2014; Lee et al. 2015). Studien an Ratten haben ergeben, dass die Zerstörung des dopaminergen Systems auch zu einer Reduktion von Serotonin führt, was ein depressives Verhalten zur Folge hatte. Je stärker die Dysfunktion im dopaminergen System war, desto größer war auch die Beeinträchtigung von Serotonin. Vitamin D hingegen zeigte einen positiven Einfluss auf die Konzentration der verschiedenen Neurotransmitter, was einen möglichen anti-depressiven bzw. stimmungsaufhellenden Effekt erklären könnte. Vitamin D aktiviert beispielsweise die Transkription der Tryptophan-Hydroxylase, welche das geschwindigkeitsbestimmende Enzym in der Serotonin-Synthese darstellt (Patrick und Ames 2014; Kaneko et al. 2015). Der VDR und Calcitriol, als aktive Form von Vitamin D, haben auch einen direkten Einfluss auf die Genexpression verschiedener mit Dopamin assoziierter Gene (Pertile et al. 2016). Beispielsweise wird die Expression der Tyrosin-Hydroxylase durch Vitamin D erhöht, sodass es zu einer gesteigerten

Dopamin-Synthese kommt (Cui et al. 2015). Die einmalige Gabe von Vitamin D bei neugeborenen Ratten erhöhte ebenfalls signifikant die Konzentration von Dopamin und seiner Abbauprodukte im Hirnstamm sowie dem Striatum und Hypothalamus, während die Serotonin-Konzentration unbeeinflusst blieb (Tekes et al. 2009). In einer weiteren Untersuchung an Ratten bewirkte die Vitamin-D-Gabe einen protektiven Effekt auf die durch Methamphetamin induzierte Reduktion von Dopamin und Serotonin (Cass et al. 2006).

Zusätzlich erhöhte Clacitriol bei Ratten nicht nur die Konzentration von Serotonin und Dopamin, sondern führte auch zu gesteigerten Glutamat- und γ -Aminobuttersäure-Leveln (GABA) (Jiang et al. 2014). Glutamat ist ein Neurotransmitter, der vor allem während des Lernvorgangs im Hippocampus verstärkt aktiv ist, was den Einfluss von Vitamin D auf die kognitive Leistung erklären könnte (Kristensen 1990). Auch GABA scheint eine Rolle bei der Entwicklung von Depression und Angst zu spielen (Möhler 2012). Die Monoaminoxidase-Hemmer als Antidepressiva verringern wahrscheinlich auch den Abbau von GABA und führen zu höheren GABA-Konzentrationen im Cortex (Paslawski et al. 1995; Goldberg et al. 2014). In einer Studie an Kindern und Jugendlichen von 6 bis 17 Jahren hatten Probanden mit einer bipolaren Störung signifikant niedrigere GABA-Konzentrationen im Gyrus cinguli. Durch die Gabe von 2.000 IE Vitamin D₃/Tag für 8 Wochen konnten sowohl die Symptome der Manie als auch der Depression signifikant verbessert werden, und es zeigte sich ein Anstieg der GABA-Level (Sikoglu et al. 2015).

Ein weiteres, in der Literatur viel diskutiertes Erklärungsmodell für die Depression ist das chronisch milde Stress-Modell (Willner et al. 1992). Dieses Modell beruht darauf, dass chronischer milder (oder unvorhersehbarer) Stress (CMS) zu neurobiologischen Veränderungen führt, welche auch bei depressiven Syndromen beobachtet werden (Hill et al. 2012). In einigen Tiermodellen hat sich gezeigt, dass Nagetiere, die über einen gewissen Zeitraum CMS ausgesetzt waren, vermehrt ein ängstliches und depressives Verhalten aufwiesen (Nollet et al. 2013; Zhu et al. 2014). Selbst pränataler CMS führte zu einem erhöhten Risiko für Depressionen bei Ratten (Wang et al. 2015). Bei den Nagetieren mit CMS wurde in dem Großteil der Studien eine verminderte Konzentration der Neurotransmitter Serotonin, Dopamin sowie Noradrenalin im Cortex, Striatum und Hippocampus nachgewiesen; zusätzlich fanden sich erhöhte Cortisol-Spiegel im Plasma (Ahmad et al. 2010). Manche Studien ergaben jedoch keinen Effekt von CMS auf die Neurotransmitter (Häidkind et al. 2003; Laugeray et al. 2010). Da der VDR im Hippo-

campus der CMS-Ratten ebenfalls erhöht ist, kommt die Vermutung auf, dass Vitamin D einen schützenden Effekt auf die Stress-induzierten Veränderungen im Gehirn ausübt (Jiang et al. 2013). Vitamin D nimmt beispielsweise einen Einfluss auf die Katecholamin-Synthese, indem es die Expression der Tyrosinhydroxylase im Nebennierenmark erhöht. Dadurch reguliert Vitamin D möglicherweise die Antwort und Adaptation des Körpers auf Stress (Puchacz et al. 1996).

Die Gabe von Vitamin D in hypophysektomierten Ratten, welche einen Monat eine Vitamin-D-freie Nahrung bekamen, führte zu einer Zunahme des Noradrenalin-Spiegels und einer Abnahme der Phenylethanolamin-N-Methyltransferase (PNMT) in der Nebenniere (Brion et al. 1978). Im Gegensatz dazu erhöhte eine Behandlung mit Hydrocortison die Adrenalin- und PNMT-Spiegel. PNMT ist das Enzym, welches die Synthese von Adrenalin aus Noradrenalin ermöglicht. Durch die gleichzeitige Gabe beider Substanzen wurden die gegenteiligen Effekte jedoch aufgehoben, was zeigt, dass Vitamin D einen Einfluss auf den Cortison-Stoffwechsel hat. Stress wiederum erhöht die Glukokortikoid-Konzentration, was bei depressiven Patienten häufig beobachtet wird (Parker et al. 2003; Raison und Miller 2003; Krishnan und Nestler 2008). Diese chronische Steigerung der Glukokortikoid-Werte kann wiederum zu einer chronisch Stress-induzierten Hyperaktivität der HPA-Achse führen, während eine akute Glukokortikoid-Erhöhung im Hippocampus physiologisch ein negatives Feedback auf die HPA-Achse ausübt (Zhu et al. 2014). Die HPA-Achsen-Hyperaktivität spielt in der Pathogenese der Depression ebenfalls eine Rolle (Krishnan und Nestler 2008).

Depressive Patienten haben oftmals auch ein reduziertes Hippocampus-Volumen (Campbell et al. 2004; Stockmeier et al. 2004). Der Hippocampus ist eine Gehirnregion, die gerade in kognitive Prozesse und Verhaltensweisen wie Stress und Emotionen involviert ist (Small et al. 2011). Generell finden im Hippocampus sowie der Amygdala und dem präfrontalen Cortex Stress-induzierte Umbauten statt, die dann zu Veränderungen im Verhalten beitragen können (McEwen 2007). Erhöhte Glukokortikoide als Reaktion auf den Stress schädigen den Hippocampus und führen bei Nagern zu einem Verlust von Synapsen in dieser Gehirnregion (Höschl und Hajek 2001; Kvarta et al. 2015). Vitamin D₃ hingegen zeigte bei *In-vitro*-Experimenten einen protektiven Effekt auf die Dexamethason-induzierte Apoptose und Hemmung der Zelldifferenzierung von Neuronen im Hippocampus (Obradovic et al. 2006). Gleichzeitig gaben die Untersuchungen einen Hinweis darauf, dass der VDR mit dem GR teilweise interagiert und die Transaktivierung bestimmter Gene durch den GR herunterreguliert.

Hohe Glukokortikoid-Expositionen und CMS steigern die Expression der neuronalen Stickstoffmonoxid-Synthase (nNOS) im Hippocampus. Der negative Einfluss von CMS auf die Neurogenese im Hippocampus mit der Folge von depressivem Verhalten konnte in Mäusen ohne nNOS oder durch Hemmung dieses Enzyms jedoch nicht mehr nachgewiesen werden (Zhou et al. 2007). Eine nNOS-Deletion verhinderte ebenfalls die durch Glukokortikoide induzierten Verhaltensauffälligkeiten von Mäusen (Zhou et al. 2011). Die nNOS könnte daher eine Rolle in der Vermittlung der durch chronischen Stress ausgelösten biologischen Prozesse spielen. In Zellkultur-Experimenten mit primären Hippokampus-Neuronen konnte nachgewiesen werden, dass Vitamin D die Expression der induzierbaren NOS senkt und so zu einer Reduktion der Zytotoxizität beiträgt (Dursun et al. 2014). Wahrscheinlich kommt die Neurotoxizität der NOS durch einen erhöhten oxidativen Schaden zustande. Auch hier zeigte sich, dass Vitamin D die Glutathion-Level erhöht, welche durch CMS beispielsweise eher verringert werden (Garcion et al. 2002; Ahmad et al. 2010). Hierdurch lässt sich ebenfalls ein positiver Einfluss von Vitamin D auf den oxidativen Stress vermuten, da Glutathion eines der wichtigsten Antioxidantien im Körper darstellt (Will 2001).

Generell scheint Vitamin D einen neuroprotektiven Effekt zu haben. Beispielsweise senkt Vitamin D die Apoptose und Zytotoxizität von Neuronen (Dursun et al. 2011; Dursun et al. 2014). Ein Vitamin-D-Mangel in der Schwangerschaft oder den frühen Entwicklungsphasen von Nagern führte ebenfalls zu einer Reduktion des NGF (Eyles et al. 2003; Féron et al. 2005). Eine erhöhte Vitamin-D-Zufuhr hingegen erhöhte den Gehalt an NGF im Gehirn der Nager und förderte das Auswachsen von Axonen (Brown et al. 2003; Yu et al. 2011). Auch eine neuroregenerative Wirkung für Vitamin D ist beschrieben. Ratten mit einer Rückenmarksverletzung hatten durch die Supplementierung von Vitamin D eine bessere funktionelle Regeneration und eine höhere Rate an neu gebildeten Axonen (Bianco et al. 2011).

Abgesehen von den oben aufgeführten Mechanismen scheinen auch Zytokine und verschiedene Entzündungsreaktionen eine Rolle in der Pathogenese der Depression zu spielen (Raison et al. 2006). Zytokine, wie Interferon- α (IFN- α), Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) oder Interleukin-6 (IL-6), aktivieren die HPA-Achse und beeinflussen ebenfalls die Monoamin-Neurotransmitter. Dadurch konnte bei Ratten ein charakteristisches Krankheitsverhalten mit sozialem Rückzug und geringerer sexueller Aktivität beobachtet werden (Dunn et al. 2005). Eine Behandlung von Patienten mit IFN- α kann zu depressiven Symptomen beitragen, was vermuten lässt, dass eine anhaltende Erhöhung

von Zytokinen zu einer Beeinflussung der Neurotransmitter im Gehirn führt. Diese Veränderung kann vom Gehirn als Stress interpretiert werden und die Entwicklung einer Depression fördern (Anisman et al. 2005). Probanden mit einer Depression hatten in einer kleinen Studie signifikant höhere Zytokin-Level, welche sich jedoch nach Behandlung und Ausheilung der depressiven Episode wieder normalisierten (Dahl et al. 2014).

Studien haben ebenfalls gezeigt, dass Vitamin D direkte antiinflammatorische Effekte auf neuronale Gliazellen hat (Huang et al. 2015). Die Gabe von Vitamin D₃ senkte die Produktion von TNF- α , IL-1 und IL-6 in Mikrogliazellen von Nagern, welche die primären Zellen der Immunantwort im Gehirn darstellen (Lefebvre d’Hellencourt et al. 2003; Moore et al. 2005; Kim und Joh 2006). Darüber hinaus scheint Vitamin D die Immunabwehr des Körpers zu modulieren. In einer Studie waren Zellen unter Vitamin-D-Mangel weniger resistent gegen die Abwehr von Bakterien (Djukic et al. 2014). Die Gabe von 4.000 IE Vitamin D pro Tag erhöhte ebenfalls signifikant die infektionsfreie Zeit bei Erwachsenen mit häufigen Atemwegsinfekten (Bergman et al. 2015). In einer randomisierten kontrollierten Studie an 334 Schulkindern hatten die Kinder mit einer Vitamin-D-Einnahme von 1.200 IE pro Tag signifikant weniger Influenza-Infektionen. Außerdem zeigten während des Studienzeitraums nur zwei Kinder mit Vitamin-D-Einnahme eine Asthmaattacke im Vergleich zu zwölf Kindern, die keine Supplementierung von Vitamin D erhielten (Urashima et al. 2010). Besonders Kinder und Jugendliche, die unter einer chronischen Krankheit wie Asthma leiden, haben eine verringerte Lebensqualität, was ebenfalls einen Teil des positiven Effekts von Vitamin D auf die Lebensqualität erklären könnte (Ravens-Sieberer et al. 2007).

Fasst man zusammen, so finden sich in der Literatur zahlreiche Hinweise darauf, dass Vitamin D eine Rolle im zentralen Nervensystem von der Neuroprotektion bis zur Neurotransmission spielt. Außerdem ergeben viele Studien einen positiven Effekt von Vitamin D sowohl auf bestimmte psychische Erkrankungen wie Depression, Autismus und Schizophrenie, als auch ein erhöhtes Risiko für dieselbigen sowie für eine Demenz bei Vitamin-D-Mangel. Der Einfluss von Vitamin D auf die kognitive Leistung, auf Emotionen sowie die Stressverarbeitung wird an erwachsenen und älteren Personen ebenfalls oft beschrieben. Abgesehen davon scheint Vitamin D eine protektive Wirkung auf Stress- und Glukokortikoid-induzierte Veränderungen im Gehirn zu haben. All diese Faktoren können den in der vorliegenden Arbeit beschriebenen signifikanten Zusammenhang zwischen höherem 25-Hydroxy-Vitamin D mit besserer Lebensqualität und

weniger psychischen Auffälligkeiten bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland erklären.

Eine große Stärke der vorliegenden Untersuchung liegt in dem ausgewählten Studienkollektiv. Mit der KiGGS-Studie wurden umfangreiche und für die Bundesrepublik Deutschland repräsentative Daten zum körperlichen und psychischen Gesundheitszustand von Kindern und Jugendlichen gesammelt. Durch klare, standardisierte Handlungs- und Untersuchungsabläufe und die Schulung des Personals konnte die hohe Qualitätssicherung erreicht werden, sodass die gewonnenen Daten eine gute statistische Aussagekraft haben. Aufgrund des geclusterten Studiendesigns werden allerdings hohe Anforderungen an die statistische Auswertung gestellt (Hölling et al. 2012). Das gewählte Analyseverfahren für komplexe Stichproben berücksichtigt dabei die mehrstufige Stichprobenziehung. Dies ist wichtig, um fälschliche Signifikanzen zu vermeiden und eine eher konservative Auswertung der Daten zu erhalten. Somit ist es möglich, weiterhin für Deutschland repräsentative Aussagen treffen zu können. Allerdings ist aus den Daten der KiGGS-Studie keine Repräsentativität auf Ebenen der Bundesländer gegeben (Kurth et al. 2002).

Die bedeutendste Schwäche hingegen bezieht sich auf das Querschnittsdesign der Studie. Dieses Studiendesign erlaubt keine kausale Interpretation des Zusammenhangs zwischen 25-Hydroxy-Vitamin D und der Lebensqualität sowie den psychischen Auffälligkeiten. Abgesehen davon lässt sich auch nicht sagen, welche Richtung die gefundene Beziehung hat. Eventuell gehen Kinder und Jugendliche mit einer besseren Lebensqualität und weniger psychischen Problemen mehr ins Freie ans Tageslicht und haben daher höhere Vitamin-D-Konzentrationen im Serum. Auch lässt sich keine Aussage über die zeitliche Abfolge der gefundenen Assoziationen treffen. Das Evidenzlevel der vorliegenden Analyse kann daher nicht mit dem von randomisierten kontrollierten Untersuchungen oder Fall-Kontroll-Studien verglichen werden.

Die Determinationskoeffizienten der multivariaten Modelle sind ebenfalls sehr gering. Allerdings lassen sich durch die große Studienpopulation auch schwache Assoziationen aufdecken, die für das Verständnis des physiologischen Zusammenhangs zwischen Vitamin D und dem Wohlbefinden von theoretischer Bedeutung sind. Außerdem wurden die Modelle an eine Reihe von Confoundern adjustiert, die sowohl in den bivariaten Analysen als auch in der Literatur nachweislich einen Einfluss auf die Lebensqualität

sowie die Vitamin-D-Konzentration im Blut haben. Auch unter Einschluss der Confounder waren die gefundenen Ergebnisse meist in sich konsistent und teils hoch signifikant. So ergaben sich, abgesehen von einem Modell der SDQ-Selbstbeurteilung, signifikante Zusammenhänge zwischen höheren 25-Hydroxy-Vitamin-D-Werten und besserer Lebensqualität sowie weniger psychischen Auffälligkeiten aus der Eigen- als auch aus der Elternperspektive.

Eine weitere Limitation der Arbeit ist, dass der Untersuchungsmonat aus datenschutzrechtlichen Gründen in der Datenbank des Public-Use-Files nicht zu Verfügung steht. Ebenso wurde in der KiGGS-Studie kein Parameter zur Sonnenexposition der Probanden erhoben. Um eine niedrigere Vitamin-D-Produktion während des Aufenthalts in geschlossenen Räumen dennoch zu berücksichtigen, wurde die Zeit, welche die Kinder und Jugendlichen vor einem Bildschirm verbrachten, in die multivariaten Testungen mit einbezogen. Allerdings lässt sich die Bildschirmaktivität nicht mit dem saisonalen Einfluss auf die Produktion von Vitamin D vergleichen, sodass der Effekt von Sonnenlicht auf die Vitamin-D-Synthese in der Haut in der vorliegenden Analyse nicht berücksichtigt werden konnte. Da in der KiGGS-Studie sowohl gesunde Mädchen und Jungen als auch Probanden mit Vorerkrankungen untersucht wurden, kann eine Interaktion verschiedener Medikamente mit den 25-Hydroxy-Vitamin-D-Werten im Serum nicht ausgeschlossen werden.

Bei der Gewinnung und Auswertung der Blutproben in der KiGGS-Studie wurden alle Arbeitsabläufe standardisiert und in einem verpflichtenden Manual festgeschrieben (Hölling et al. 2007a). Durch eine externe und interne Qualitätssicherung der Laboranalytik konnte ein sehr hoher Qualitätsstandard erreicht werden (Thierfelder et al. 2007). Aufgrund von Qualitätsproblemen bei der Vitamin-D-Bestimmung fand allerdings ein Methodenwechsel statt, sodass nicht für alle Probanden Vitamin-D-Werte zur Verfügung standen. Um die fehlenden Werte zu korrigieren, wurde eine gesonderte GewichtungsvARIABLE für Vitamin D bestimmt. Nach dem Methodenwechsel wurde für die Vitamin-D-Messung das zuvor validierte automatisierte LIAISON Lumineszenz-Immunoassay (LIA) (DiaSorin) verwendet (Thierfelder et al. 2007). Diese Messmethode ist seit 2004 von der US-amerikanischen Behörde für Lebens- und Arzneimittel für die Bestimmung von Vitamin D anerkannt und wird seitdem von vielen Laboren verwendet (de Koning et al. 2013). Mittlerweile ist sie vom Hersteller jedoch weiterentwickelt und durch das LIAISON Total Lumineszenz-Immunoassay ersetzt worden, welches eine höhere Präzision und Sensitivität aufweist (Wallace et al. 2010).

Die analytische Sensitivität des in der KiGGS-Studie verwendeten LIA für die Vitamin-D-Messung liegt bei 2–5 nmol/l und die Messungenauigkeit unter 15% (42,3–137,7 nmol/l) (Ersfeld et al. 2004; Souberbielle et al. 2005). Laut Herstellerangaben schwankt der Intra- und Interassay-Variationskoeffizient von 9,1 bis 21,2% sowie von 14,0 bis 34,1% (Souberbielle et al. 2005). Der interserielle Variationskoeffizient in der KiGGS-Studie, welcher für jede Analyseserie an der Kontrollprobe bestimmt wurde, wird über den gesamten Studienzeitraum mit 11,7% angegeben (Thierfelder et al., 2007). Auch die Wiederfindungsraten des LIA werden durch das DEQAS (Vitamin D External Quality Assessment Scheme), einer internationalen Institution zur externen Überwachung der 25-Hydroxy-Vitamin-D-Messmethoden, mit 89% für Vitamin D₂ und 81% für Vitamin D₃ als gut bewertet (Carter et al. 2007). Ein schwerer Vitamin-D-Mangel ist definiert als 25-Hydroxy-Vitamin D <25 nmol/l. Daher sollte die funktionelle Sensitivität eines guten Messverfahrens, d. h. die Konzentration, welche mit einem Intraassay-Variationskoeffizienten von <20% gemessen wird, auch <25 nmol/l liegen (Wallace et al. 2010). In den Herstellerangaben wird die funktionelle Sensitivität mit 17,5 nmol/l angegeben. Damit hat sich der LIA als guter und valider Assay herausgestellt und die Ergebnisse zeigten in einer Untersuchung hohe Korrelationen mit anderen Messmethoden (Ersfeld et al. 2004).

Generell gibt es sehr unterschiedliche Messmethoden zur Vitamin-D-Bestimmung, die sich in Immunoassays (z. B. LIA) und nicht-immunologische Nachweisverfahren (z. B. Hochleistungsflüssigkeits-Chromatographie) unterteilen lassen. Die Immunoassays haben sich allerdings aufgrund der Bequemlichkeit, Geschwindigkeit und nicht zuletzt wegen des Kostenfaktors als Methode der Wahl herausgestellt (Wootton 2005). Da 25-Hydroxy-Vitamin D eine lange Halbwertszeit und hohe Serumkonzentration aufweist, gilt es als der beste Marker für die Bestimmung des Vitamin-D-Status und wird von den meisten Messmethoden verwendet (Hart et al. 2006; Holick 2009).

Das Problem an den vielen Analyseverfahren mit unterschiedlichen Testmethoden ist, dass die Ergebnisse nicht optimal zu vergleichen sind. Die einzelnen Messmethoden korrelieren zwar gut, zeigten in einer Untersuchung von Thierfelder und Kollegen allerdings eindeutige systematische Abweichungen von der Ideallinie (Thierfelder et al. 2008). Beim Vergleich von acht verschiedenen Messmethoden für Vitamin D konnten die Autoren ebenfalls starke systematische Schwankungen feststellen (Roth et al. 2008). Eine weitere Studie untersuchte sechs Labore und ergab nicht nur eine große Variabilität zwischen den Vitamin-D-Testverfahren, sondern auch zwischen den einzelnen La-

boren. Die Mittelwertedifferenz lag dabei zwischen 17,1–35,6 ng/ml (Binkley et al. 2004). Dies zeigt, dass die Messergebnisse sowohl methoden- als auch anwenderabhängig sind (Carter et al. 2004; Thierfelder et al. 2008). Ibrahim und Mitarbeiter bestätigten diese Einschätzung bei der analytischen 25-Hydroxy-Vitamin-D-Bestimmung (Ibrahim et al. 2007). Für den LIA gibt es beispielsweise Hinweise, dass die Messergebnisse bei niedrigeren Konzentrationen tendenziell niedriger und bei höheren eher höher ausfallen (Souberbielle et al. 2005). In einer weiteren Untersuchung stellte sich heraus, dass dieses Testverfahren die Vitamin-D-Werte in den Blutproben eher unterschätzt, besonders bei hohen 25-Hydroxy-Vitamin-D₂-Konzentrationen (Carter et al. 2004; de Koning et al. 2013). Manche Testmethoden haben gar keine oder nur eine sehr geringe Möglichkeit der Messung von Vitamin D₂ und unterschätzen die Vitamin-D₂-Konzentration (Hollis 2004; Glendenning et al. 2006). In einer kleinen Studie zeigten die verschiedenen Messverfahren insgesamt zwar akzeptable Ergebnisse für 25-Hydroxy-Vitamin D₂, allerdings war die Abweichung vom Referenzverfahren eines nicht-immunologischen Assays auch für das LIA mit -15,3% nicht herausragend (Freeman et al. 2015). Andere Untersuchungen des LIA hingegen belegen eine equimolare Kreuzreaktivität für 25-Hydroxy-Vitamin D₂ (104%) und -Vitamin D₃ (100%) (Hollis 2008).

Die anwender- und methodenspezifischen Variationen in den 25-Hydroxy-Vitamin-D-Ergebnissen sowie die unterschiedliche Eignung der Verfahren zur Messungen von Vitamin D₂ und D₃ erschweren es, eindeutige Referenzangaben zu machen und sind eventuell der Grund für die bereits diskutierten, unterschiedlichen Grenzwerte für Vitamin D in der Literatur. Einfacher ist es, sogenannte methodenspezifische Orientierungswerte zu bestimmen, d. h. eine untere Grenze für Vitamin D, ab der ein Mangel biochemisch signifikant wird (nachweisbarer Parathormon-Anstieg mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für die Calcium-Mobilisierung aus dem Knochen). In den Studien schwankt dieser Wert je nach Methode zwischen 16 bis 36 ng/ml und liegt für den LIA bei 14,4 ng/ml (Thierfelder et al. 2008). Allerdings müssen für Kinder und Jugendliche wahrscheinlich andere Grenzwerte festgelegt werden. Eine Untersuchung an Kindern ergab beispielsweise, dass es erst bei einem Cutoff-Level von 30 ng/ml zu keinem Anstieg des Parathormons mehr kam (Srivastava et al. 2013). Betrachtet man die mediane 25-Hydroxy-Vitamin-D-Konzentrationen in der vorliegenden Arbeit, so lagen die Jungen und Mädchen mit 38,3 und 39,0 nmol/l nur knapp über dem Orientierungswert für den LIA und weit unter den Grenzwerten von 50 bzw. 75 nmol/l (20 bzw. 30 ng/ml),

die größtenteils als optimale Vitamin-D-Versorgung in der Literatur angegeben werden. Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Analyse auf eine Dichotomisierung in die Kategorien eines Vitamin-D-Mangels und einer ausreichenden Vitamin-D-Versorgung verzichtet. Wie bereits berichtet, konnte der Zusammenhang zwischen der Serum-Vitamin-D-Konzentration und den aufgeführten psychischen Parametern in einer Testanalyse unter Verwendung dichotomisierter Daten entlang des prädefinierten Grenzwertes von 50 nmol/l bestätigt werden.

Zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen wurde in der KiGGS-Studie mit dem KIND-R-Fragebogen ein gut validiertes Instrument verwendet. Dieser zeigte bereits im Prätest eine gute Akzeptanz bei ausreichender psychometrischer Güte (Ravens-Sieberer et al. 2002). Mehr als 3.000 Studien an gesunden und chronisch kranken Kindern und ihren Eltern haben die Validität bisweilen überprüft (Ravens-Sieberer 2000). Mit einem Cronbach's α von $>0,80$ für den übergreifenden Messwert und $>0,70$ für die meisten Subskalen zeigt der Fragebogen eine gute interne Konsistenz. Außerdem deutet die ausreichende Korrelation mit anderen Instrumenten zur Messung der Lebensqualität auf eine hohe Zuverlässigkeit hin (Ravens-Sieberer und Bullinger 1998a; Ravens-Sieberer et al. 2002; Ravens-Sieberer et al. 2007). Da der Fragebogen ursprünglich in deutscher Sprache entwickelt wurde, entfällt ein aufwendiges Übersetzen, was teilweise zu Abweichungen führen kann. Ein großer Vorteil ist zusätzlich, dass der Fragebogen für unterschiedliche Altersstufen konzipiert wurde und damit die kindlichen Entwicklungsschritte berücksichtigt (Ravens-Sieberer 2000; Ravens-Sieberer et al. 2002).

Eine weitere Stärke der vorliegenden Arbeit ist, dass die Befragung sowohl aus der Perspektive der Kinder und Jugendlichen selbst als auch aus der Elternperspektive durchgeführt wurde (Ravens-Sieberer et al. 2007). Denn die Einbeziehung beider Sichtweisen in die Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist sehr wichtig, da Kinder und Erwachsene ein unterschiedliches Verständnis von Lebensqualität haben (Eiser und Jenney 1996). Emotionen und eigenes Empfinden lassen sich durch die Selbstbeurteilung beispielsweise besser erfassen, wohingegen verhaltensbezogene Auffälligkeiten von Eltern besser eingeschätzt werden können. Die Elternversion sollte daher eher als Ergänzung gesehen werden (Edelbrock et al. 1986). Aus diesem Grund war die Entwicklung eines speziell auf Kinder und Jugendliche ausgelegten Fragebogens zur Bestimmung der Lebensqualität wichtig (Ravens-Sieberer und Bullinger 2000). Ein Hauptproblem in der Vergleichbarkeit mit anderen Untersuchungen zum Zusammenhang

von Lebensqualität und 25-Hydroxy-Vitamin D besteht darin, dass die Lebensqualität und das Wohlbefinden mit einer Vielzahl von unterschiedlichen Fragebögen gemessen wurde, sodass sich selbst die Studien an Erwachsenen untereinander nicht optimal vergleichen lassen.

Die psychischen Stärken und Schwächen wurden in der KiGGS-Studie mithilfe des SDQ untersucht. Dieser Fragebogen hat sich als valides und zuverlässiges Instrument zur Erfassung der psychischen Gesundheit von Kindern und Jugendlichen herausgestellt, was zahlreiche Studien bisher bestätigten (Becker et al. 2004a; Rothenberger et al. 2008; Goodman und Goodman 2009). Der Fragebogen wurde ursprünglich für England entwickelt, die deutsche Übersetzung ist jedoch mehrfach psychometrisch getestet worden (Bettge et al. 2002; Hölling et al. 2007b). Der SDQ dient allerdings nicht der Diagnosestellung von psychischen Störungen, worin ein Kritikpunkt der vorliegenden Arbeit gesehen werden könnte (Hölling et al. 2007b). Dennoch orientieren sich die Inhalte und Items an den gängigen psychiatrischen Diagnosesystemen des DSM-IV und ICD-10 und sind als Screeninginstrument für die psychische Gesundheit gut geeignet (Goodman und Scott 1999; Klasen et al. 2000).

In einer Unterstichprobe des für die KiGGS-Studie durchgeführten Prätests wurden die im klinischen Interview festgestellten psychischen Störungen zu 73% im SDQ-Elternurteil und zu 76% im SDQ-Eigenurteil richtig erkannt (Bettge et al. 2002). Besonders für Störungen der Aufmerksamkeit und des Sozialverhaltens fanden sich im Selbsturteil höhere Übereinstimmungen mit den Experten, sodass die Eigenangaben etwas besser zur Identifikation von psychischen Störungen zu sein scheinen. Im Kontrast dazu ergab sich in einer großen Population von 7.984 Kindern und Jugendlichen, dass die Angaben der Eltern für Verhaltens- und Hyperaktivitätsprobleme verlässlicher waren, während die emotionalen Probleme aus der Selbstbeurteilung besser eingeschätzt wurden (Goodman et al. 2000). Wie schon bei der Beurteilung der Lebensqualität diskutiert, ist es auch für die Erfassung der psychischen Auffälligkeiten nötig und allgemein üblich, beide Perspektiven zu erfragen. Da die Kinder und Jugendlichen selbst einen besseren Einblick in bestimmte Bereiche ihres Lebens haben, wurde in der KiGGS-Studie eine Eigen- als auch eine Fremdbeurteilungsversion verwendet. Im Gegensatz zur Untersuchung von Tolppanen und Kollegen fand die vorliegende Analyse mit beiden Fragebogenversionen statt (Tolppanen et al. 2012b). Der SDQ wurde dabei von den Probanden und Eltern zuverlässig beantwortet und zeigte eine gute Akzeptanz (Ravens-Sieberer et al. 2002). Die interne Konsistenz ist mit einem Cronbach's α von

0,80 für den Gesamtproblemwert insgesamt gut und liegt damit über dem für Gruppenvergleiche geforderten 0,70 (Hölling et al. 2007b). Allerdings ist zu beachten, dass die Messgenauigkeit für die einzelnen Subskalen sowohl im Prätest als auch in der KiGGS-Studie größtenteils unter 0,70 lag. Damit ergibt sich zwar insgesamt eine zufriedenstellende psychometrische Qualität für den Fragebogen, allerdings reicht die interne Konsistenz der Subskalen nicht aus, um zuverlässige Aussagen zu einzelnen psychischen Störungsbildern zu machen (Bettge et al. 2002; Hölling et al. 2007b).

Fasst man zusammen, so demonstriert die vorliegende Arbeit, dass die 25-Hydroxy-Vitamin-D-Konzentration im Serum ein unabhängiger Prädiktor für die Lebensqualität sowie die psychischen Auffälligkeiten bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland ist. Dadurch konnten die an Erwachsenen bereits beschriebenen Assoziationen in einem jüngeren Studienkollektiv bestätigt werden. Die beobachteten Korrelationen sind zwar relativ gering, wurden aber sowohl in der Selbst- als auch in der Elternbeurteilungsversion konsistent gefunden und waren teilweise hoch signifikant. Durch die vergleichsweise große und gut charakterisierte Studienpopulation lässt sich demnach ein epidemiologisch relevanter Zusammenhang vermuten. Allerdings verbietet das Querschnittsdesign dieser Studie eine kausale Interpretation der Beziehung zwischen Vitamin D und dem Wohlbefinden. Bei Einbeziehung verschiedener Confounder in die Analysen ergab sich, dass die körperliche Aktivität sowie die Bildschirmaktivität einen Teil dieses Zusammenhanges erklären, dennoch blieb die Signifikanz für Vitamin D in entsprechend adjustierten Modellen größtenteils bestehen. Dies bestätigt die unabhängige Assoziation zwischen Vitamin D und der Lebensqualität sowie den psychischen Problemen. Auch an Erwachsenen ließ sich, unter Adjustierung auf die körperliche Aktivität und die Sonnenexposition, ein signifikanter Zusammenhang zwischen Vitamin D und der Lebensqualität sowie der Depression feststellen (Milaneschi et al. 2014; Tepper et al. 2016).

Neben einer Assoziation zur Lebensqualität und den psychischen Auffälligkeiten finden sich gehäuft Studien, die einen Einfluss von Vitamin D auf viele psychische und neurologische Erkrankungen wie Depression, ADHS, Autismus, Demenz, multiple Sklerose und Schizophrenie beschreiben. Zusätzlich ließen sich in einigen Untersuchungen positive Effekte von Vitamin D auf die kognitive Leistung, die Schmerzverarbeitung sowie verschiedene Emotionen nachweisen. Außerdem ergeben sich in der Literatur zahlreiche Hinweise darauf, dass Vitamin D eine Rolle im Zentralnervensystem spielt. Neben einem Einfluss auf die Gehirnentwicklung und verschiedene biologische Prozesse im

Zentralnervensystem scheint Vitamin D auch eine neuroprotektive Wirkung zu haben. Des Weiteren finden sich viele Zusammenhänge zwischen Vitamin D und pathophysiologischen Vorgängen im Körper, die die Entwicklung einer Depression fördern. Ein häufiges Erklärungsmodell ist dabei, dass ein Mangel an Serotonin, Noradrenalin und Dopamin zu depressiven Störungen führen kann. Vitamin D wiederum steigert die Synthese dieser Neurotransmitter, was den antidepressiven bzw. stimmungsaufhellenden Effekt erklären könnte. Auch Glutamat, ein Neurotransmitter der bei kognitiven Prozessen beteiligt ist, wird durch Vitamin-D-Gaben erhöht. Ein weiteres Erklärungsmodell ist, dass chronisch milder Stress zu neurobiologischen Veränderungen mit Aktivierung der HPA-Achse und erhöhten Glukokortikoiden führt, was auch bei Depressionen beobachtet wird. Vitamin D hat wahrscheinlich einen schützenden Einfluss auf die Stress-induzierten Veränderungen im Gehirn, indem es beispielsweise die Cortison-induzierte Apoptose von Neuronen im Hippocampus senkt und durch eine Erhöhung der Gluthation-Level einen protektiven Effekt auf oxidativen Stress ausübt. Abschließend führen auch verschiedene Zytokine zu einer Aktivierung der HPA-Achse und sind bei depressiven Patienten vermehrt nachweisbar. Vitamin D hingegen zeigte in Studien eine direkte antiinflammatorische Wirkung auf neuronale Gliazellen und senkte die Produktion bestimmter Zytokine.

Dennoch konnte in Studien bisher kein eindeutiger Effekt einer Vitamin-D-Substitution auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität nachgewiesen werden, sodass hier noch weitere randomisierte kontrollierte Studien nötig sind. Außerdem lässt sich aufgrund des Studiendesigns, zusätzlich zur fehlenden Kausalität, keine Aussage über die Richtung und zeitliche Folge des beobachteten Zusammenhangs treffen. Daher darf das Ergebnis dieser Arbeit nicht als generelle Empfehlung für eine Vitamin-D-Gabe bei Kindern und Jugendlichen zur Verbesserung des Wohlbefindens verstanden werden. Aufgrund der vielfältigen Erklärungen sollten zukünftige Forschungen vielmehr den physiologischen Zusammenhang zwischen Vitamin D und der Lebensqualität sowie den psychischen Auffälligkeiten weiter untersuchen. Dabei sollte darauf geachtet werden, möglichst einheitliche und präzise Verfahren für die Vitamin-D-Messung zu verwenden. Auch die aktuell häufig diskutierten Grenzwerte für Vitamin D benötigen noch weitere Forschungsarbeiten, in denen vor allem die vielfältigen Einflüsse außerhalb des Knochenstoffwechsels bei der Bestimmung der Richtwerte berücksichtigt werden sollten.

5 Zusammenfassung

Zahlreiche Studien an Erwachsenen und insbesondere älteren Personen beschäftigten sich mit der Assoziation zwischen Vitamin D und der Lebensqualität. Dieser Zusammenhang ist bei Kindern und Jugendlichen jedoch weitaus weniger gut beschrieben. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, die Beziehung zwischen 25-Hydroxy-Vitamin D im Serum und der Lebensqualität sowie den psychischen Stärken und Schwächen bei Kindern und Jugendlichen zu untersuchen.

Hierfür wurde eine Stichprobe von 5.066 Studienteilnehmern im Alter von 11 bis 17 Jahren aus den Daten des bundesweiten Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS) verwendet. Durch die hohen Qualitätsstandards dieser Querschnittsstudie können für die Bundesrepublik Deutschland repräsentative Aussagen zu epidemiologischen Zusammenhängen getroffen werden. Die 25-Hydroxy-Vitamin-D-Messung erfolgte nach anfänglichen Qualitätsproblemen mithilfe des automatisierten LIAISON Lumineszenz-Immunoassays (DiaSorin). Zur Bestimmung der Lebensqualität diente der gut validierte KINDL-R-Fragebogen. Die psychischen Auffälligkeiten wurden anhand der deutschen Version des Strength and Difficulties Questionnaire (SDQ) erhoben, wobei beide Fragebögen sowohl aus der Eigen- als auch aus der Elternperspektive beantwortet wurden. Aufgrund des Studiendesigns wurden die statistischen Analysen mithilfe des SPSS-Verfahrens für komplexe Stichproben unter Verwendung eines Vitamin-D-Gewichtungsfaktors durchgeführt.

Die Lebensqualität nahm im höheren Alter tendenziell ab, was bei den Mädchen noch stärker ausgeprägt war. Passend dazu gaben die Mädchen in ihrer Selbsteinschätzung mehr psychische Probleme an, wohingegen die Eltern bei den männlichen Studienteilnehmern mehr psychische Auffälligkeiten beobachteten. Das Wohlbefinden insgesamt wurde von den Eltern höher eingeschätzt als von den Kindern und Jugendlichen selbst.

Die Vitamin-D-Werte blieben bei den Jungen über die Altersgruppen nahezu gleich, während bei den Mädchen ab 14 Jahren ein deutlicher Anstieg zu verzeichnen war. Höhere Vitamin-D-Konzentrationen waren signifikant mit einer geringeren Bildschirmaktivität, mehr körperlicher Aktivität, einem niedrigeren systolischen Blutdruck und Body-Mass-Index (BMI) sowie mit einem höheren sozioökonomischen Status und fehlendem Migrationshintergrund verbunden. Die zentrale Beobachtung dieser Arbeit

besteht darin, dass jugendliche Studienteilnehmer mit höheren 25-Hydroxy-Vitamin-D-Werten eine signifikant bessere Lebensqualität sowohl aus der Eigen- ($p=0,001$) als auch aus der Elternperspektive ($p<0,001$) hatten. Gleichzeitig bestand eine negative Korrelation zwischen den Ergebnissen der Vitamin-D-Messung und den erhobenen psychometrischen Daten aus dem SDQ-Fragebogen in der Selbst- und Eltern-Version (Eigenurteil: $p=0,005$; Elternurteil: $p<0,001$). Diese Assoziationen fanden sich vor allem beim Wohlbefinden in Bezug zur Psyche, den Freunden und der Schule sowie für emotionale Probleme und Schwierigkeiten mit Gleichaltrigen.

In multivariaten Analysen, adjustiert für Alter, Geschlecht und die oben genannten soziodemographischen und klinischen Parameter, konnte der beobachtete Zusammenhang zwischen der Serum-Vitamin-D-Konzentration und dem psychischen Wohlbefinden bestätigt werden. Dabei waren höhere 25-Hydroxy-Vitamin-D-Level signifikant mit einer besseren Lebensqualität sowohl aus der Eigen- ($p=0,05$) als auch aus der Elternperspektive ($p<0,001$) sowie mit weniger psychischen Problemen aus Sicht der Eltern ($p=0,018$) assoziiert.

Fasst man die Ergebnisse zusammen, so konnte in dieser Arbeit erstmalig gezeigt werden, dass sowohl in univariater Analyse als auch in multivariaten Modellen höhere Serum-Vitamin-D-Spiegel signifikant mit einer besseren Lebensqualität und weniger psychischen Auffälligkeiten bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland verbunden sind. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um diesen epidemiologischen Zusammenhang zu bestätigen und die zugrundeliegenden physiologischen Mechanismen zu klären.

6 Anhang

Teile dieser Arbeit sind publiziert worden in: Schäfer TK, Herrmann-Lingen C, Meyer T (2016): Association of circulating 25-hydroxyvitamin D with mental well-being in a population-based, nationally representative sample of German adolescents. *Qual Life Res* 25, 3077– 3086.

Nach dieser Veröffentlichung erschien eine weitere Post-hoc-Analyse aus dem KiGGS-Datensatz, welche die in der vorliegenden Dissertation beschriebenen Ergebnisse bestätigte: Husmann C, Frank M, Schmidt B, Jöckel KH, Antel J, Reissner V, Libuda L, Hebebrand J, Föcker M (2017): Low 25(OH)-vitamin D concentrations are associated with emotional and behavioral problems in German children and adolescents. *PLoS One* 12, e0183091.

Tab. 24 Mittlere Differenzen sowie Signifikanzen im Mittelwertvergleich der Vitamin-D-Werte aufgeteilt nach Altersgruppen und Geschlecht

Vitamin D		Jungen		Mädchen	
ANOVA		p=0,063		p<0,001	
Alter (Jahren)		Mittl. Differenz	P-Wert	Mittl. Differenz	P-Wert
11	12	-2,40	0,940	-0,26	1,000
	13	1,90	0,978	-0,18	1,000
	14	3,61	0,626	-3,40	0,573
	15	1,50	0,993	-7,82	0,001
	16	3,83	0,562	-10,40	<0,001
	17	0,76	1,000	-18,28	<0,001
12	13	4,31	0,443	0,08	1,000
	14	6,02	0,075	-3,14	0,647
	15	3,90	0,546	-7,56	0,002
	16	6,23	0,058	-10,14	<0,001
	17	3,16	0,764	-18,017	<0,001
13	14	1,71	0,982	-3,22	0,603
	15	-0,41	1,000	-7,64	0,001
	16	1,92	0,969	-10,22	<0,001
	17	-1,14	0,998	-18,10	<0,001
14	15	-2,12	0,945	-4,42	0,199
	16	0,22	1,000	-7,00	0,003
	17	-2,85	0,797	-14,87	<0,001
15	16	2,33	0,915	-2,58	0,807
	17	-0,74	1,000	-10,46	<0,001
16	17	-3,07	0,739	-7,87	<0,001

Tab. 25 Mittelwertvergleich der Totalen Lebensqualität aus der Selbstbeurteilung in den Altersgruppen aufgeteilt nach Geschlecht

KINDL-R		Jungen		Mädchen	
ANOVA		p<0,001		p<0,001	
Alter (Jahren)		Mittl. Differenz	P-Wert	Mittl. Differenz	P-Wert
11	12	1,12	0,768	0,14	1,000
	13	1,39	0,503	1,29	0,729
	14	3,25	<0,001	2,65	0,021
	15	2,15	0,049	4,31	<0,001
	16	3,84	<0,001	4,62	<0,001
	17	2,95	0,001	4,84	<0,001
12	13	0,27	1,000	1,15	0,812
	14	2,13	0,053	2,51	0,030
	15	1,03	0,793	4,17	<0,001
	16	2,72	0,004	4,48	<0,001
	17	1,83	0,159	4,70	<0,001
13	14	1,86	0,114	1,37	0,599
	15	0,76	0,934	3,02	0,003
	16	2,45	0,010	3,34	0,001
	17	1,56	0,294	3,56	<0,001
14	15	-1,10	0,686	1,65	0,341
	16	0,59	0,979	1,97	0,146
	17	-0,30	0,999	2,19	0,075
15	16	1,68	0,181	0,32	1,000
	17	0,80	0,912	0,54	0,994
16	17	-0,88	0,861	0,22	1,000

7 Literaturverzeichnis

Ahmad A, Rasheed N, Banu N, Palit G (2010): Alterations in monoamine levels and oxidative systems in frontal cortex, striatum, and hippocampus of the rat brain during chronic unpredictable stress. *Stress* 13, 355–364

Alagöl F, Shihadeh Y, Boztepe H, Tanakol R, Yarman S, Azizlerli H, Sandalci O (2000): Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish women. *J Endocrinol Invest* 23, 173–177

Albert PR, Benkelfat C (2013): The neurobiology of depression. Revisiting the serotonin hypothesis. II. Genetic, epigenetic and clinical studies. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 368, 201205

Alhraiwil NJ, Ali A, Househ MS, Al-Shehri AM, El-Metwally AA (2015): Systematic review of the epidemiology of attention deficit hyperactivity disorder in Arab countries. *Neurosci (Riyadh)* 20, 137–144

Almeida OP, Hankey GJ, Yeap BB, Golledge J, Flicker L (2015): Vitamin D concentration and its association with past, current and future depression in older men: The Health In Men Study. *Maturitas* 81, 36–41

Almeras L, Eyles D, Benech P, Laffite D, Villard C, Patatian A, Boucraut J, Mackay-Sim A, McGrath J, Féron F (2007): Developmental vitamin D deficiency alters brain protein expression in the adult rat: implications for neuropsychiatric disorders. *Proteomics* 7, 769–780

Aman-Back S, Björkqvist K (2004): Parents' assessments of how much time they spend with their children at different ages. *Psychol Rep* 94, 1025–1030

Anisman H, Merali Z, Poulter MO, Hayley S (2005): Cytokines as a precipitant of depressive illness: animal and human studies. *Curr Pharm Des* 11, 963–972

Annweiler C, Schott AM, Allali G, Bridenbaugh SA, Kressig RW, Allain P, Herrmann FR, Beauchet O (2010): Association of vitamin D deficiency with cognitive impairment in older women: cross-sectional study. *Neurology* 74, 27–32

Arman S, Amel AK, Maracy MR (2013): Comparison of parent adolescent scores on Strengths and Difficulties Questionnaire. *J Res Med Sci* 18, 501–505

- Ashwell M, Stone EM, Stolte H, Cashman KD, Macdonald H, Lanham-New S, Hiom S, Webb A, Fraser D (2010): UK Food Standards Agency Workshop Report: an investigation of the relative contributions of diet and sunlight to vitamin D status. *Br J Nutr* 104, 603–611
- Ataie-Jafari A, Qorbani M, Heshmat R, Ardalan G, Motlagh ME, Asayesh H, Arzaghi SM, Tajadini MH, Nejatnamini S, Poursafa P, Kelishadi R (2015): The association of vitamin D deficiency with psychiatric distress and violence behaviors in Iranian adolescents: the CASPIAN-III study. *J Diabetes Metab Disord* 14, 62
- Avenell A, Mak JC, O’Connell D (2014): Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev* 14, CD000227
- Bakhshani NM, Amirani A, Amirifard H, Shahrakipoor M (2015): The effectiveness of mindfulness-based stress reduction on perceived pain intensity and quality of life in patients with chronic headache. *Glob J Health Sci* 8, 142–151
- Balion C, Griffith LE, Strifler L, Henderson M, Patterson C, Heckman G, Llewellyn DJ, Raina P (2012): Vitamin D, cognition, and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 79, 1397–1405
- Becker A, Woerner W, Hasselhorn M, Banaschewski T, Rothenberger A (2004a): Validation of the parent and teacher SDQ in a clinical sample. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 13 Suppl 2, II11–16
- Becker A, Hagenberg N, Roessner V, Woerner W, Rothenberger A (2004b): Evaluation of the self-reported SDQ in a clinical setting: do self-reports tell us more than ratings by adult informants? *Eur Child Adolesc Psychiatry* 13 Suppl 2, II17–24
- Bener A, Kamal M, Bener H, Bhugra D (2014): Higher prevalence of iron deficiency as strong predictor of attention deficit hyperactivity disorder in children. *Ann Med Health Sci Res* 4, S291–297
- Berendes A, Meyer T, Hulpke-Wette M, Herrmann-Lingen C (2013): Association of elevated blood pressure with low distress and good quality of life: results from the nationwide representative German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents. *Psychosom Med* 75, 422–428

Bergman P, Norlin AC, Hansen S, Björkhem-Bergman L (2015): Vitamin D supplementation to patients with frequent respiratory tract infections: a post hoc analysis of a randomized and placebo-controlled trial. *BMC Res Notes* 8, 391

Bergmann KE, Bergmann RL, Richter R, Henrich W, Weichert A (2015): Vitamin-D-Mangel bei Kindern- und Jugendlichen in Deutschland (Teil 1). *Monatsschr Kinderheilkd* 163, 1012–1019

Berton O, Nestler EJ (2006): New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. *Nat Rev Neurosci* 7, 137–151

Bettge S, Ravens-Sieberer U, Wietzker A, Hölling H (2002): Ein Methodenvergleich der Child Behavior Checklist und des Strengths and Difficulties Questionnaire. *Gesundheitswesen* 64, 119–124

Beveridge LA, Struthers AD, Khan F, Jorde R, Scragg R, Macdonald HM, Alvarez JA, Boxer RS, Dalbeni A, Gepner AD, et al. (2015): Effect of vitamin D supplementation on blood pressure: a systematic review and meta-analysis incorporating individual patient data. *JAMA Intern Med* 175, 745–754

Bianco J, Gueye Y, Marqueste T, Alluin O, Risso JJ, Garcia S, Lavault MN, Khrestchatsky M, Feron F, Decherchi P (2011): Vitamin D₃ improves respiratory adjustment to fatigue and H-reflex responses in paraplegic adult rats. *Neuroscience* 188, 182–192

Biancuzzo RM, Young A, Bibuld D, Cai MH, Winter MR, Klein EK, Ameri A, Reitz R, Salameh W, Chen TC, Holick MF (2010): Fortification of orange juice with vitamin D(2) or vitamin D(3) is as effective as an oral supplement in maintaining vitamin D status in adults. *Am J Clin Nutr* 91, 1621–1626

Biancuzzo RM, Clarke N, Reitz RE, Trivison TG, Holick MF (2013): Serum concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D₂ and 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in response to vitamin D₂ and vitamin D₃ supplementation. *J Clin Endocrinol Metab* 98, 973–979

Binkley N, Krueger D, Cowgill CS, Plum L, Lake E, Hansen KE, DeLuca HF, Drezner MK (2004): Assay variation confounds the diagnosis of hypovitaminosis D: a call for standardization. *J Clin Endocrinol Metab* 89, 3152–3157

Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B (2006): Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 84, 18–28

Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ, Staehelin HB, Meyer OW, Theiler R, Dick W, Willett WC, Egli A (2016): Monthly high-dose vitamin D treatment for the prevention of functional decline: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 176, 175–183

Bisegger C, Cloetta B, von Rueden U, Abel T, Ravens-Sieberer U, European Kidscreen Group (2005): Health-related quality of life: gender differences in childhood and adolescence. *Soz Präventivmed* 50, 281–291

Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Wetterslev J, Simonetti RG, Bjelakovic M, Gluud C (2014): Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 10, CD007470

Bradley AJ, Lenox-Smith AJ (2013): Does adding noradrenaline reuptake inhibition to selective serotonin reuptake inhibition improve efficacy in patients with depression? A systematic review of meta-analyses and large randomised pragmatic trials. *J Psychopharmacol* 27, 740–758

Breuer K, Göldner FM, Jäger B, Werfel T, Schmid-Ott G (2015): Chronic stress experience and burnout syndrome have appreciable influence on health-related quality of life in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 29, 1898–1904

Brion F, Parvez S, Parvez H, Marnay-Gulat C, Raoul Y (1978): Effects of cortisol on adrenal phenylethanolamine-N-methyltransferase: antagonistic effects of vitamin D in hypophysectomized rats fed a vitamin D free diet. *Can J Physiol Pharmacol* 56, 1017–1021

Brown J, Bianco JJ, McGrath JJ, Eyles DW (2003): 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ induces nerve growth factor, promotes neurite outgrowth and inhibits mitosis in embryonic rat hippocampal neurons. *Neurosci Lett* 343, 139–143

Brown MA, Goldstein-Shirley J, Robinson J, Casey S (2001): The effects of a multi-modal intervention trial of light, exercise, and vitamins on women's mood. *Women Health* 34, 93–112

Bruce S, Rodgers J, Firth M, Freeston M (2005): Mum knows best? Psychological status in an oncology sample. *Child Care Health Dev* 31, 643–648

Brunello N, Mendlewicz J, Kasper S, Leonard B, Montgomery S, Nelson J, Paykel E, Versiani M, Racagni G (2002): The role of noradrenaline and selective noradrenaline reuptake inhibition in depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 12, 461–475

Brunner RL, Cochrane B, Jackson RD, Larson J, Lewis C, Limacher M, Rosal M, Shumaker S, Wallace R, Women's Health Initiative Investigators (2008): Calcium, vitamin D supplementation, and physical function in the Women's Health Initiative. *J Am Diet Assoc* 108, 1472–1479

Buell JS, Scott TM, Dawson-Hughes B, Dallal GE, Rosenberg IH, Folstein MF, Tucker KL (2009): Vitamin D is associated with cognitive function in elders receiving home health services. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 64, 888–895

Buell JS, Dawson-Hughes B, Scott TM, Weiner DE, Dallal GE, Qui WQ, Bergethon P, Rosenberg IH, Folstein MF, Patz S, et al. (2010): 25-Hydroxyvitamin D, dementia, and cerebrovascular pathology in elders receiving home services. *Neurology* 74, 18–26

Bullinger M, von Mackensen S, Kirchberger I (1994): KINDL—Ein Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität von Kindern. *Z Gesundheitspsychol* 2, 64–77

Burne THJ, Johnston ANB, McGrath JJ, Mackay-Sim A (2006): Swimming behaviour and post-swimming activity in vitamin D receptor knockout mice. *Brain Res Bull* 69, 74–78

Buttitta M, Iliescu C, Rousseau A, Guerrien A (2014): Quality of life in overweight and obese children and adolescents: a literature review. *Qual Life Res* 23, 1117–1139

Campbell S, Marriott M, Nahmias C, MacQueen GM (2004): Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 161, 598–607

Caputo EL, Costa MZ (2014): Influence of physical activity on quality of life in postmenopausal women with osteoporosis. *Rev Bras Reumatol* 54, 467–473

Carnac G, Vernus B, Bonniou A (2007): Myostatin in the pathophysiology of skeletal muscle. *Curr Genomics* 8, 415–422

Carpenter-Thompson JR, McAuley E, Husain FT (2015): Physical activity, tinnitus severity, and improved quality of life. *Ear Hear* 36, 574–581

Carter GD, Carter R, Jones J, Berry J (2004): How accurate are assays for 25-hydroxyvitamin D? Data from the international vitamin D external quality assessment scheme. *Clin Chem* 50, 2195–2197

- Carter GD, Jones JC, Berry JL (2007): The anomalous behaviour of exogenous 25-hydroxyvitamin D in competitive binding assays. *J Steroid Biochem Mol Biol* 103, 480–482
- Carvalho MV de, Siqueira LB, Sousa ALL, Jardim PCBV (2013): The influence of hypertension on quality of life. *Arq Bras Cardiol* 100, 164–174
- Cass WA, Smith MP, Peters LE (2006): Calcitriol protects against the dopamine- and serotonin-depleting effects of neurotoxic doses of methamphetamine. *Ann N Y Acad Sci* 1074, 261–271
- Chagas CEA, Borges MC, Martini LA, Rogero MM (2012): Focus on vitamin D, inflammation and type 2 diabetes. *Nutrients* 4, 52–67
- Chao YS, Ekwaru JP, Ohinmaa A, Griener G, Veugelers PJ (2014): Vitamin D and health-related quality of life in a community sample of older Canadians. *Qual Life Res* 23, 2569–2575
- Chen S, Sun Y, Agrawal DK (2015): Vitamin D deficiency and essential hypertension. *J Am Soc Hypertens* 9, 885–901
- Chiorri C, Hall J, Casely-Hayford J, Malmberg LE (2016): Evaluating measurement invariance between parents using the Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ). *Assessment* 23, 63–74
- Civelek GM, Pekyavas NO, Cetin N, Cosar SN, Karatas M (2014): Association of vitamin D deficiency with muscle strength and quality of life in postmenopausal women. *Climacteric J Int Menopause Soc* 17, 472–477
- Clemens TL, Adams JS, Henderson SL, Holick MF (1982): Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D₃. *Lancet* 1, 74–76
- Cui X, Pelekanos M, Liu PY, Burne THJ, McGrath JJ, Eyles DW (2013): The vitamin D receptor in dopamine neurons; its presence in human substantia nigra and its ontogenesis in rat midbrain. *Neuroscience* 236, 77–87
- Cui X, Pertile R, Liu P, Eyles DW (2015): Vitamin D regulates tyrosine hydroxylase expression: N-cadherin a possible mediator. *Neuroscience* 304, 90–100

- Dahl J, Ormstad H, Aass HCD, Malt UF, Bendz LT, Sandvik L, Brundin L, Andreassen OA (2014): The plasma levels of various cytokines are increased during ongoing depression and are reduced to normal levels after recovery. *Psychoneuroendocrinology* 45, 77–86
- Dana-Alamdari L, Kheirouri S, Noorazar SG (2015): Serum 25-hydroxyvitamin D in patients with major depressive disorder. *Iran J Public Health* 44, 690–697
- Das G, Crocombe S, McGrath M, Berry JL, Mughal MZ (2006): Hypovitaminosis D among healthy adolescent girls attending an inner city school. *Arch Dis Child* 91, 569–572
- Davé S, Nazareth I, Senior R, Sherr L (2008): A comparison of father and mother report of child behaviour on the Strengths and Difficulties Questionnaire. *Child Psychiatry Hum Dev* 39, 399–413
- Davies CA, Vandelanotte C, Duncan MJ, van Uffelen JGZ (2012): Associations of physical activity and screen-time on health related quality of life in adults. *Prev Med* 55, 46–49
- Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R (2005): Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 16, 713–716
- de Koning L, Al-Turkmani MR, Berg AH, Shkreta A, Law T, Kellogg MD (2013): Variation in clinical vitamin D status by DiaSorin Liaison and LC-MS/MS in the presence of elevated 25-OH vitamin D₂. *Clin Chim Acta* 415, 54–58
- Demetriou ETW, Travison TG, Holick MF (2012): Treatment with 50,000 IU vitamin D₂ every other week and effect on serum 25-hydroxyvitamin D₂, 25-hydroxyvitamin D₃, and total 25-hydroxyvitamin D in a clinical setting. *Endocr Pract* 18, 399–402
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung (2012): New reference values for vitamin D. *Ann Nutr Metab* 60, 241–246
- Dimeo F, Bauer M, Varahram I, Proest G, Halter U (2001): Benefits from aerobic exercise in patients with major depression: a pilot study. *Br J Sports Med* 35, 114–117
- Dippelhofer A, Bergmann KE, Kahl H, Lange M (2002): Die körperliche Untersuchung im Rahmen des Kinder- und Jugendgesundheits surveys. *Gesundheitswesen* 64(Sonderheft 1), 12–16

Djukic M, Onken ML, Schütze S, Redlich S, Götz A, Hanisch UK, Bertsch T, Ribes S, Hanenberg A, Schneider S, et al. (2014): Vitamin D deficiency reduces the immune response, phagocytosis rate, and intracellular killing rate of microglial cells. *Infect Immun* 82, 2585–2594

Dortschy R, Schaffrath Rosario A, Scheidt-Nave C, Thierfelder W, Thamm M, Gutsche J, Markert A. Bevölkerungsbezogene Verteilungswerte ausgewählter Laborparameter aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS). Robert Koch-Institut, Berlin 2009

Dotevall A, Rosengren A, Lappas G, Wilhelmsen L (2000): Does immigration contribute to decreasing CHD incidence? Coronary risk factors among immigrants in Göteborg, Sweden. *J Intern Med* 247, 331–339

Dunlop BW, Nemeroff CB (2007): The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Arch Gen Psychiatry* 64, 327–337

Dunn AJ, Swiergiel AH, de Beaurepaire R (2005): Cytokines as mediators of depression: what can we learn from animal studies? *Neurosci Biobehav Rev* 29, 891–909

Dunn AL, Trivedi MH, O’Neal HA (2001): Physical activity dose-response effects on outcomes of depression and anxiety. *Med Sci Sports Exerc* 33, S587–597, 609–610

Dursun E, Gezen-Ak D, Yilmazer S (2011): A novel perspective for Alzheimer’s disease: vitamin D receptor suppression by amyloid- β and preventing the amyloid- β induced alterations by vitamin D in cortical neurons. *J Alzheimers Dis* 23, 207–219

Dursun E, Gezen-Ak D, Yilmazer S (2014): The influence of vitamin D treatment on the inducible nitric oxide synthase (iNOS) expression in primary hippocampal neurons. *Noro Psikiyatri Arsivi* 51, 163–168

Ecemis GC, Atmaca A (2013): Quality of life is impaired not only in vitamin D deficient but also in vitamin D-insufficient pre-menopausal women. *J Endocrinol Invest* 36, 622–627

Edelbrock C, Costello AJ, Dulcan MK, Conover NC, Kala R (1986): Parent-child agreement on child psychiatric symptoms assessed via structured interview. *J Child Psychol Psychiatry* 27, 181–190

Eiser C, Jenney ME (1996): Measuring symptomatic benefit and quality of life in paediatric oncology. *Br J Cancer* 73, 1313–1316

Ellert U, Ravens-Sieberer U, Erhart M, Kurth BM (2011): Determinants of agreement between self-reported and parent-assessed quality of life for children in Germany—results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS). *Health Qual Life Outcomes* 9, 102

Erhart M, Ellert U, Kurth BM, Ravens-Sieberer U (2009): Measuring adolescents' HRQoL via self reports and parent proxy reports: an evaluation of the psychometric properties of both versions of the KINDL-R instrument. *Health Qual Life Outcomes* 7, 77

Erkal MZ, Wilde J, Bilgin Y, Akinci A, Demir E, Bödeker RH, Mann M, Bretzel RG, Stracke H, Holick MF (2006): High prevalence of vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism and generalized bone pain in Turkish immigrants in Germany: identification of risk factors. *Osteoporos Int* 17, 1133–1140

Ersfeld DL, Rao DS, Body JJ, Sackrison JL, Miller AB, Parikh N, Eskridge TL, Polinske A, Olson GT, MacFarlane GD (2004): Analytical and clinical validation of the 25 OH vitamin D assay for the LIAISON automated analyzer. *Clin Biochem* 37, 867–874

Eyles D, Brown J, Mackay-Sim A, McGrath J, Feron F (2003): Vitamin D₃ and brain development. *Neuroscience* 118, 641–653

Eyles D, Almeras L, Benech P, Patatian A, Mackay-Sim A, McGrath J, Féron F (2007): Developmental vitamin D deficiency alters the expression of genes encoding mitochondrial, cytoskeletal and synaptic proteins in the adult rat brain. *J Steroid Biochem Mol Biol* 103, 538–545

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

Eyles DW, Burne THJ, McGrath JJ (2013): Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease. *Front Neuroendocrinol* 34, 47–64

Femenía T, Gómez-Galán M, Lindskog M, Magara S (2012): Dysfunctional hippocampal activity affects emotion and cognition in mood disorders. *Brain Res* 1476, 58–70

Fernandes de Abreu DA, Nivet E, Baril N, Khrestchatisky M, Roman F, Féron F (2010): Developmental vitamin D deficiency alters learning in C57Bl/6J mice. *Behav Brain Res* 208, 603–608

- Féron F, Burne THJ, Brown J, Smith E, McGrath JJ, Mackay-Sim A, Eyles DW (2005): Developmental vitamin D₃ deficiency alters the adult rat brain. *Brain Res Bull* 65, 141–148
- Filipiak-Pittroff B, Wölke G (2007): Externe Qualitätssicherung im Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS) Vorgehensweise und Ergebnisse. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 50, 573–577
- Freeman J, Wilson K, Spears R, Shalhoub V, Sibley P (2015): Performance evaluation of four 25-hydroxyvitamin D assays to measure 25-hydroxyvitamin D₂. *Clin Biochem* 48, 1097–1104
- Fuleihan Gel-H, Bouillon R, Clarke B, Chakhtoura M, Cooper C, McClung M, Singh RJ (2015): Serum 25-hydroxyvitamin D levels: variability, knowledge gaps, and the concept of a desirable range. *J Bone Miner Res* 30, 1119–1133
- Gale CR, Robinson SM, Harvey NC, Javaid MK, Jiang B, Martyn CN, Godfrey KM, Cooper C, Princess Anne Hospital Study Group (2008): Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur J Clin Nutr* 62, 68–77
- Gallagher JC, Sai A, Templin T, Smith L (2012): Dose response to vitamin D supplementation in postmenopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med* 156, 425–437
- Gallagher JC, Smith LM, Yalamanchili V (2014): Incidence of hypercalciuria and hypercalcemia during vitamin D and calcium supplementation in older women. *Menopause* 21, 1173–1180
- Ganji V, Milone C, Cody MM, McCarty F, Wang YT (2010): Serum vitamin D concentrations are related to depression in young adult US population: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Int Arch Med* 3, 29
- Garcion E, Wion-Barbot N, Montero-Menei CN, Berger F, Wion D (2002): New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab* 13, 100–105
- Ginde AA, Sullivan AF, Mansbach JM, Camargo CA (2010): Vitamin D insufficiency in pregnant and nonpregnant women of childbearing age in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 202, 436.e1–8

Girgis CM, Cha KM, Houweling PJ, Rao R, Mokbel N, Lin M, Clifton-Bligh RJ, Guntton JE (2015): Vitamin D receptor ablation and vitamin D deficiency result in reduced grip strength, altered muscle fibers, and increased myostatin in mice. *Calcif Tissue Int* 97, 602–610

Glendenning P, Taranto M, Noble JM, Musk AA, Hammond C, Goldswain PR, Fraser WD, Vasikaran SD (2006): Current assays overestimate 25-hydroxyvitamin D₃ and underestimate 25-hydroxyvitamin D₂ compared with HPLC: need for assay-specific decision limits and metabolite-specific assays. *Ann Clin Biochem* 43, 23–30

Goksugur SB, Tufan AE, Semiz M, Gunes C, Bekdas M, Tosun M, Demircioglu F (2014): Vitamin D status in children with attention-deficit-hyperactivity disorder. *Pediatr Int* 56, 515–519

Goldberg JS, Bell CE, Pollard DA (2014): Revisiting the monoamine hypothesis of depression: a new perspective. *Perspect Med Chem* 6, 1–8

Golden RN, Gaynes BN, Ekstrom RD, Hamer RM, Jacobsen FM, Suppes T, Wisner KL, Nemeroff CB (2005): The efficacy of light therapy in the treatment of mood disorders: a review and meta-analysis of the evidence. *Am J Psychiatry* 162, 656–662

Gong ZL, Luo C-M, Wang L, Shen L, Wei F, Tong RJ, Liu Y (2014): Serum 25-hydroxyvitamin D levels in Chinese children with autism spectrum disorders. *Neuroreport* 25, 23–27

González-Gross M, Valtueña J, Breidenassel C, Moreno LA, Ferrari M, Kersting M, De Henauw S, Gottrand F, Azzini E, Widhalm K, et al. (2012): Vitamin D status among adolescents in Europe: the Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence study. *Br J Nutr* 107, 755–764

Goodman A, Goodman R (2009): Strengths and difficulties questionnaire as a dimensional measure of child mental health. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 48, 400–403

Goodman R (1997): The Strengths and Difficulties Questionnaire: a research note. *J Child Psychol Psychiatry* 38, 581–586

Goodman R, Scott S (1999): Comparing the Strengths and Difficulties Questionnaire and the Child Behavior Checklist: is small beautiful? *J Abnorm Child Psychol* 27, 17–24

- Goodman R, Meltzer H, Bailey V (1998): The Strengths and Difficulties Questionnaire: A pilot study on the validity of the self-report version. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 7, 125–130
- Goodman R, Ford T, Simmons H, Gatward R, Meltzer H (2000): Using the Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) to screen for child psychiatric disorders in a community sample. *Br J Psychiatry* 177, 534–539
- Gordon CM, DePeter KC, Feldman HA, Grace E, Emans SJ (2004): Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 158, 531–537
- Gordon CM, Williams AL, Feldman HA, May J, Sinclair L, Vasquez A, Cox JE (2008): Treatment of hypovitaminosis D in infants and toddlers. *J Clin Endocrinol Metab* 93, 2716–2721
- Goswami R, Vatsa M, Sreenivas V, Singh U, Gupta N, Lakshmy R, Aggarwal S, Ganapathy A, Joshi P, Bhatia H (2012): Skeletal muscle strength in young Asian Indian females after vitamin D and calcium supplementation: a double-blind randomized controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 97, 4709–4716
- Groves NJ, Kesby JP, Eyles DW, McGrath JJ, Mackay-Sim A, Burne THJ (2013): Adult vitamin D deficiency leads to behavioural and brain neurochemical alterations in C57BL/6J and BALB/c mice. *Behav Brain Res* 241, 120–131
- Häidkind R, Eller M, Harro M, Kask A, Rincken A, Oreland L, Harro J (2003): Effects of partial locus coeruleus denervation and chronic mild stress on behaviour and monoamine neurochemistry in the rat. *Eur Neuropsychopharmacol* 13, 19–28
- Hamson C, Goh L, Sheldon P, Samanta A (2003): Comparative study of bone mineral density, calcium, and vitamin D status in the Gujarati and white populations of Leicester. *Postgrad Med J* 79, 279–283
- Han TS, Krone N, Willis DS, Conway GS, Hahner S, Rees DA, Stimson RH, Walker BR, Arlt W, Ross RJ, United Kingdom Congenital adrenal Hyperplasia Adult Study Executive (CaHASE) (2013): Quality of life in adults with congenital adrenal hyperplasia relates to glucocorticoid treatment, adiposity and insulin resistance: United Kingdom Congenital adrenal Hyperplasia Adult Study Executive (CaHASE). *Eur J Endocrinol* 168, 887–893
- Hanson MD, Chen E (2007): Socioeconomic status and health behaviors in adolescence: a review of the literature. *J Behav Med* 30, 263–285

- Hart GR, Furniss JL, Laurie D, Durham SK (2006): Measurement of vitamin D status: background, clinical use, and methodologies. *Clin Lab* 52, 335–343
- Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R (2007): Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr* 85, 6–18
- Hill MN, Hellemans KGC, Verma P, Gorzalka BB, Weinberg J (2012): Neurobiology of chronic mild stress: parallels to major depression. *Neurosci Biobehav Rev* 36, 2085–2117
- Hoang MT, Defina LF, Willis BL, Leonard DS, Weiner MF, Brown ES (2011): Association between low serum 25-hydroxyvitamin D and depression in a large sample of healthy adults: the Cooper Center longitudinal study. *Mayo Clin Proc* 86, 1050–1055
- Hoffmann MR, Senior PA, Mager DR (2015): Vitamin D supplementation and health-related quality of life: a systematic review of the literature. *J Acad Nutr Diet* 115, 406–418
- Högberg G, Gustafsson SA, Hällström T, Gustafsson T, Klawitter B, Petersson M (2012): Depressed adolescents in a case-series were low in vitamin D and depression was ameliorated by vitamin D supplementation. *Acta Paediatr* 101, 779–783
- Holick MF (1995): Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 61, 638S–645S
- Holick MF (2004): Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 80, 1678S–88S
- Holick MF (2009): Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol* 19, 73–78
- Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, Klein EK, Young A, Bibuld D, Reitz R, Salameh W, Ameri A, Tannenbaum AD (2008): Vitamin D₂ is as effective as vitamin D₃ in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 93, 677–681
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM, Endocrine Society (2011): Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 96, 1911–1930

Hölling H, Kamtsiuris P, Lange M, Thierfelder W, Thamm M, Schlack R (2007a): Der Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS): Studienmanagement und Durchführung der Feldarbeit. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 50, 557–566

Hölling H, Erhart M, Ravens-Sieberer U, Schlack R (2007b): Verhaltensauffälligkeiten bei Kindern und Jugendlichen Erste Ergebnisse aus dem Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 50, 784–793

Hölling H, Schlack R, Kamtsiuris P, Butschalowsky H, Schlaud M, Kurth BM (2012): Die KiGGS-Studie Bundesweit repräsentative Längs- und Querschnittstudie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen im Rahmen des Gesundheitsmonitorings am Robert Koch-Institut. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 55, 836–842

Hollis BW (2004): Editorial: The determination of circulating 25-hydroxyvitamin D: no easy task. *J Clin Endocrinol Metab* 89, 3149–3151

Hollis BW (2008): Measuring 25-hydroxyvitamin D in a clinical environment: challenges and needs. *Am J Clin Nutr* 88, 507S–510S

Holsboer F (2000): The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology* 23, 477–501

Höschl C, Hajek T (2001): Hippocampal damage mediated by corticosteroids. A neuropsychiatric research challenge. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 251 Suppl 2, II81–88

Hosseini-nezhad A, Holick MF (2013): Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc* 88, 720–755

Houghton LA, Vieth R (2006): The case against ergocalciferol (vitamin D₂) as a vitamin supplement. *Am J Clin Nutr* 84, 694–697

Huang W, Shah S, Long Q, Crankshaw AK, Tangpricha V (2013): Improvement of pain, sleep, and quality of life in chronic pain patients with vitamin D supplementation. *Clin J Pain* 29, 341–347

Huang YN, Ho Y-J, Lai CC, Chiu CT, Wang JY (2015): 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ attenuates endotoxin-induced production of inflammatory mediators by inhibiting MAPK activation in primary cortical neuron-glia cultures. *J Neuroinflammation* 12, 147

Humble MB, Gustafsson S, Bejerot S (2010): Low serum levels of 25-hydroxyvitamin D (25-OHD) among psychiatric out-patients in Sweden: relations with season, age, ethnic origin and psychiatric diagnosis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 121, 467–470

Ibrahim F, Parmentier C, Boudou P (2007): Divergence in classification of 25-hydroxyvitamin D status with respect to immunoassays. *Clin Chem* 53, 363–364

Institute of Medicine (US): Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. (The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health); National Academies Press (US), Washington (DC) 2011

Jackson C, Herber-Gast GC, Brown W (2014): Joint effects of physical activity and BMI on risk of hypertension in women: a longitudinal study. *J Obes* 2014, 271532

Jaddou HY, Batiha AM, Khader YS, Kanaan SH, El-Khateeb MS, Ajlouni KM (2012): Depression is associated with low levels of 25-hydroxyvitamin D among Jordanian adults: results from a national population survey. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 262, 321–327

Jiang P, Zhang WY, Li H-D, Cai HL, Liu YP, Chen LY (2013): Stress and vitamin D: altered vitamin D metabolism in both the hippocampus and myocardium of chronic unpredictable mild stress exposed rats. *Psychoneuroendocrinology* 38, 2091–2098

Jiang P, Zhang LH, Cai HL, Li HD, Liu YP, Tang MM, Dang RL, Zhu WY, Xue Y, He X (2014): Neurochemical effects of chronic administration of calcitriol in rats. *Nutrients* 6, 6048–6059

Johal M, Levin A (2009): Vitamin D and parathyroid hormone in general populations: understandings in 2009 and applications to chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 4, 1508–1514

Jorde R, Sneve M, Figenschau Y, Svartberg J, Waterloo K (2008): Effects of vitamin D supplementation on symptoms of depression in overweight and obese subjects: randomized double blind trial. *J Intern Med* 264, 599–609

Jorde R, Mathiesen EB, Rogne S, Wilsgaard T, Kjærgaard M, Grimnes G, Schirmer H (2015): Vitamin D and cognitive function: The Tromsø Study. *J Neurol Sci* 355, 155–161

- Judd SE, Nanes MS, Ziegler TR, Wilson PWF, Tangpricha V (2008): Optimal vitamin D status attenuates the age-associated increase in systolic blood pressure in white Americans: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Clin Nutr* 87, 136–141
- Kalueff AV, Minasyan A, Keisala T, Kuuslahti M, Miettinen S, Tuohimaa P (2006): The vitamin D neuroendocrine system as a target for novel neurotropic drugs. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 5, 363–371
- Kamal M, Bener A, Ehlayel MS (2014): Is high prevalence of vitamin D deficiency a correlate for attention deficit hyperactivity disorder? *Atten Deficit Hyperact Disord* 6, 73–78
- Kambeitz JP, Howes OD (2015): The serotonin transporter in depression: Meta-analysis of *in vivo* and post mortem findings and implications for understanding and treating depression. *J Affect Disord* 186, 358–366
- Kamtsiuris P, Lange M (2002): Der Pretest des bundesweiten Kinder- und Jugendgesundheits surveys: Stichprobendesign. *Gesundheitswesen* 64(Sonderheft 1), 107–113
- Kamtsiuris P, Lange M, Schaffrath Rosario A (2007): Der Kinder- und Jugendgesundheits survey (KiGGS): Stichprobendesign, Response und Nonresponse-Analyse. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 50, 547–556
- Kaneko I, Sabir MS, Dussik CM, Whitfield GK, Karrys A, Hsieh JC, Haussler MR, Meyer MB, Pike JW, Jurutka PW (2015): 1,25-Dihydroxyvitamin D regulates expression of the tryptophan hydroxylase 2 and leptin genes: implication for behavioral influences of vitamin D. *FASEB J* 29, 4023–4035
- Khalifeh M, Salameh P, Hajje AA, Awada S, Rachidi S, Bawab W (2015): Hypertension in the Lebanese adults: impact on health related quality of life. *J Epidemiol Glob Health* 5, 327–336
- Kim YS, Joh TH (2006): Microglia, major player in the brain inflammation: their roles in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Exp Mol Med* 38, 333–347
- Klasen H, Woerner W, Wolke D, Meyer R, Overmeyer S, Kaschnitz W, Rothenberger A, Goodman R (2000): Comparing the German versions of the Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ-Deu) and the Child Behavior Checklist. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 9, 271–276

Korhonen PE, Kivelä SL, Kautiainen H, Järvenpää S, Kantola I (2011): Health-related quality of life and awareness of hypertension. *J Hypertens* 29, 2070–2074

Krishnan V, Nestler EJ (2008): The molecular neurobiology of depression. *Nature* 455, 894–902

Kristensen MO (1990): Neurotransmitters in Alzheimer's disease. *Ugeskr Laeger* 152, 2165–2168

Kurth B (2007): Der Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS): Ein Überblick über Planung, Durchführung und Ergebnisse unter Berücksichtigung von Aspekten eines Qualitätsmanagements. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 50, 533–546

Kurth BM, Bergmann KE, Hölling H, Kahl H, Kamtsiuris P, Thefeld W (2002): Der bundesweite Kinder- und Jugendgesundheitsurvey. *Gesundheitswesen* 64(Sonderheft 1), 3–11

Kvarta MD, Bradbrook KE, Dantrassy HM, Bailey AM, Thompson SM (2015): Corticosterone mediates the synaptic and behavioral effects of chronic stress at rat hippocampal temporoammonic synapses. *J Neurophysiol* 114, 1713–1724

Lampert T, Mensink GBM, Romahn N, Woll A (2007a): Körperlich-sportliche Aktivität von Kindern und Jugendlichen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 50, 634–642

Lampert T, Sygusch R, Schlack R (2007b): Nutzung elektronischer Medien im Jugendalter. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 50, 643–652

Lange M, Kamtsiuris P, Lange C, Schaffrath Rosario A, Stolzenberg H, Lampert T (2007): Messung soziodemographischer Merkmale im Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS) und ihre Bedeutung am Beispiel der Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustands. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 50, 578–589

Langub MC, Herman JP, Malluche HH, Koszewski NJ (2001): Evidence of functional vitamin D receptors in rat hippocampus. *Neuroscience* 104, 49–56

Lansdowne AT, Provost SC (1998): Vitamin D₃ enhances mood in healthy subjects during winter. *Psychopharmacology (Berl)* 135, 319–323

- Laugeray A, Launay JM, Callebert J, Surget A, Belzung C, Barone PR (2010): Peripheral and cerebral metabolic abnormalities of the tryptophan-kynurenine pathway in a murine model of major depression. *Behav Brain Res* 210, 84–91
- Le Goaziou MF, Kellou N, Flori M, Perdrix C, Dupraz C, Bodier E, Souweine G (2014): Vitamin D supplementation for diffuse musculoskeletal pain: results of a before-and-after study. *Eur J Gen Pract* 20, 3–9
- Lee M, Ryu YH, Cho WG, Kang YW, Lee SJ, Jeon TJ, Lyoo CH, Kim CH, Kim DG, Lee K, et al. (2015): Relationship between dopamine deficit and the expression of depressive behavior resulted from alteration of serotonin system. *Synapse* 69, 453–460
- Lefebvre d’Hellencourt C, Montero-Menei CN, Bernard R, Couez D (2003): Vitamin D₃ inhibits proinflammatory cytokines and nitric oxide production by the EOC13 microglial cell line. *J Neurosci Res* 71, 575–582
- Leggio GM, Salomone S, Bucolo C, Platania C, Micale V, Caraci F, Drago F (2013): Dopamine D(3) receptor as a new pharmacological target for the treatment of depression. *Eur J Pharmacol* 719, 25–33
- Leppämäki SJ, Partonen TT, Hurme J, Haukka JK, Lönnqvist JK (2002): Randomized trial of the efficacy of bright-light exposure and aerobic exercise on depressive symptoms and serum lipids. *J Clin Psychiatry* 63, 316–321
- Li G, Mbuagbaw L, Samaan Z, Falavigna M, Zhang S, Adachi JD, Cheng J, Papaioannou A, Thabane L (2014): Efficacy of vitamin D supplementation in depression in adults: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 99, 757–767
- Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP (2002): 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 110, 229–238
- Lindström M, Sundquist J (2001): Immigration and leisure-time physical inactivity: a population-based study. *Ethn Health* 6, 77–85
- Littlejohns TJ, Henley WE, Lang IA, Annweiler C, Beauchet O, Chaves PHM, Fried L, Kestenbaum BR, Kuller LH, Langa KM, et al. (2014): Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Neurology* 83, 920–928
- Llewellyn DJ, Langa KM, Lang IA (2009): Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and cognitive impairment. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 22, 188–195

Llewellyn DJ, Lang IA, Langa KM, Muniz-Terrera G, Phillips CL, Cherubini A, Ferrucci L, Melzer D (2010): Vitamin D and risk of cognitive decline in elderly persons. *Arch Intern Med* 170, 1135–1141

Lövblad KO, Schaller K, Vargas MI (2014): The fornix and limbic system. *Semin Ultrasound CT MR* 35, 459–473

Maalouf J, Nabulsi M, Vieth R, Kimball S, El-Rassi R, Mahfoud Z, El-Hajj Fuleihan G (2008): Short- and long-term safety of weekly high-dose vitamin D₃ supplementation in school children. *J Clin Endocrinol Metab* 93, 2693–2701

Maalouf NM (2008): The noncalcitropic actions of vitamin D: recent clinical developments. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 17, 408–415

Maddock J, Berry DJ, Geoffroy MC, Power C, Hyppönen E (2013): Vitamin D and common mental disorders in mid-life: cross-sectional and prospective findings. *Clin Nutr* 32, 758–764

McEwen BS (2007): Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev* 87, 873–904

McGrath J, Scragg R, Chant D, Eyles D, Burne T, Obradovic D (2007): No association between serum 25-hydroxyvitamin D₃ level and performance on psychometric tests in NHANES III. *Neuroepidemiology* 29, 49–54

McGrath JJ, Eyles DW, Pedersen CB, Anderson C, Ko P, Burne TH, Norgaard-Pedersen B, Hougaard DM, Mortensen PB (2010): Neonatal vitamin D status and risk of schizophrenia: a population-based case-control study. *Arch Gen Psychiatry* 67, 889–894

Meneses A, Lij-Salmeron G (2012): Serotonin and emotion, learning and memory. *Rev Neurosci* 23, 543–553

Michaëlsson K, Baron JA, Snellman G, Gedeberg R, Byberg L, Sundström J, Berglund L, Arnlöv J, Hellman P, Blomhoff R, et al. (2010): Plasma vitamin D and mortality in older men: a community-based prospective cohort study. *Am J Clin Nutr* 92, 841–848

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

Milaneschi Y, Hoogendijk W, Lips P, Heijboer AC, Schoevers R, van Hemert AM, Beekman ATF, Smit JH, Penninx BWJH (2014): The association between low vitamin D and depressive disorders. *Mol Psychiatry* 19, 444–451

Möhler H (2012): The GABA system in anxiety and depression and its therapeutic potential. *Neuropharmacology* 62, 42–53

Mokry LE, Ross S, Ahmad OS, Forgetta V, Smith GD, Leong A, Greenwood CMT, Thanassoulis G, Richards JB (2015): Vitamin D and risk of multiple sclerosis: A Mendelian randomization study. *PLoS Med* 12, e1001866

Moore ME, Piazza A, McCartney Y, Lynch MA (2005): Evidence that vitamin D₃ reverses age-related inflammatory changes in the rat hippocampus. *Biochem Soc Trans* 33, 573–577

Morales E, Julvez J, Torrent M, Ballester F, Rodríguez-Bernal CL, Andiarena A, Vegas O, Castilla AM, Rodríguez-Dehli C, Tardón A, Sunyer J (2015): Vitamin D in pregnancy and attention deficit hyperactivity disorder-like symptoms in childhood. *Epidemiol* 26, 458–465

Mori A, Nishino T, Obata Y, Nakazawa M, Hirose M, Yamashita H, Uramatsu T, Shinzato K, Kohno S (2013): The effect of active vitamin D administration on muscle mass in hemodialysis patients. *Clin Drug Investig* 33, 837–846

Motsinger S, Lazovich D, MacLehose RF, Torkelson CJ, Robien K (2012): Vitamin D intake and mental health-related quality of life in older women: the Iowa Women's Health Study. *Maturitas* 71, 267–273

Nemeroff CB, Vale WW (2005): The neurobiology of depression: inroads to treatment and new drug discovery. *J Clin Psychiatry* 66 Suppl 7, 5–13

Nesterko Y, Braehler E, Grande G, Glaesmer H (2013): Life satisfaction and health-related quality of life in immigrants and native-born Germans: the role of immigration-related factors. *Qual Life Res* 22, 1005–1013

Neuhauser H, Thamm M (2007): Blutdruckmessung im Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS) Methodik und erste Ergebnisse. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 50, 728–735

Nollet M, Le Guisquet AM, Belzung C (2013): Models of depression: unpredictable chronic mild stress in mice. *Curr Protoc Pharmacol* Chapter 5, Unit 5.65

Obradovic D, Gronemeyer H, Lutz B, Rein T (2006): Cross-talk of vitamin D and glucocorticoids in hippocampal cells. *J Neurochem* 96, 500–509

O'Brien E, Petrie J, Littler W, de Swiet M, Padfield PL, Altman DG, Bland M, Coats A, Atkins N (1993): An outline of the revised British Hypertension Society protocol for the evaluation of blood pressure measuring devices. *J Hypertens* 11, 677–679

Opper E, Worth A, Wagner M, Bös K (2007): Motorik-Modul (MoMo) im Rahmen des Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 50, 879–888

Osunkwo I, Ziegler TR, Alvarez J, McCracken C, Cherry K, Osunkwo CE, Ofori-Acquah SF, Ghosh S, Ogunbobode A, Rhodes J, et al. (2012): High dose vitamin D therapy for chronic pain in children and adolescents with sickle cell disease: results of a randomized double blind pilot study. *Br J Haematol* 159, 211–215

Pacifico L, Anania C, Osborn JF, Ferraro F, Bonci E, Olivero E, Chiesa C (2011): Low 25(OH)D3 levels are associated with total adiposity, metabolic syndrome, and hypertension in Caucasian children and adolescents. *Eur J Endocrinol* 165, 603–611

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

Parker KJ, Schatzberg AF, Lyons DM (2003): Neuroendocrine aspects of hypercortisolism in major depression. *Horm Behav* 43, 60–66

Paslawski TM, Sloley BD, Baker GB (1995): Effects of the MAO inhibitor phenelzine on glutamine and GABA concentrations in rat brain. *Prog Brain Res* 106, 181–186

Patrick RP, Ames BN (2014): Vitamin D hormone regulates serotonin synthesis. Part 1: relevance for autism. *FASEB J* 28, 2398–2413

Pertile RAN, Cui X, Eyles DW (2016): Vitamin D signaling and the differentiation of developing dopamine systems. *Neuroscience* 333, 193–203

Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Nachtigall D, Hansen C (2001): Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 86, 1633–1637

- Pop LC, Shapses SA, Chang B, Sun W, Wang X (2015): Vitamin D-binding protein in healthy pre- and postmenopausal women: relationship with estradiol concentrations. *Endocr Pract* 21, 936–942
- Prüfer K, Veenstra TD, Jirikowski GF, Kumar R (1999): Distribution of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor immunoreactivity in the rat brain and spinal cord. *J Chem Neuroanat* 16, 135–145
- Pucci GCMF, Rech CR, Fermino RC, Reis RS (2012): Association between physical activity and quality of life in adults. *Rev Saude Publica* 46, 166–179
- Puchacz E, Stumpf WE, Stachowiak EK, Stachowiak MK (1996): Vitamin D increases expression of the tyrosine hydroxylase gene in adrenal medullary cells. *Brain Res Mol Brain Res* 36, 193–196
- Racziewicz A, Kisiel B, Kulig M, Tlustochowicz W (2015): Vitamin D status and its association with quality of life, physical activity, and disease activity in rheumatoid arthritis patients. *J Clin Rheumatol* 21, 126–130
- Rafiq R, Swart KMA, van Schoor NM, Deeg DJ, Lips P, de Jongh RT (2014): Associations of serum 25-hydroxyvitamin D concentrations with quality of life and self-rated health in an older population. *J Clin Endocrinol Metab* 99, 3136–3143
- Raison CL, Miller AH (2003): When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. *Am J Psychiatry* 160, 1554–1565
- Raison CL, Capuron L, Miller AH (2006): Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol* 27, 24–31
- Ravens-Sieberer U (2000): Verfahren zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen Ein Überblick. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 43, 198–209
- Ravens-Sieberer U, Bullinger M (1998a): Assessing health-related quality of life in chronically ill children with the German KINDL: first psychometric and content analytical results. *Qual Life Res* 7, 399–407
- Ravens-Sieberer U, Bullinger M (1998b): News from the KINDL-Questionnaire—A new version for adolescents. *Qual Life Res* 7, 653

- Ravens-Sieberer U, Bullinger M (2000): KINDL-R: Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen. **Revidierte Form:** <http://docplayer.org/34220904-Kindl-r-manual-fragebogen-zur-erfassung-der-gesundheitsbezogenen-lebensqualitaet-bei-kindern-und-jugendlichen-revidierte-form.html>; Zugriff am 14.08.2017
- Ravens-Sieberer U, Hölling H, Bettge S, Wietzker A (2002): Erfassung von psychischer Gesundheit und Lebensqualität im Kinder- und Jugendgesundheitsurvey. *Gesundheitswesen* 64, 30–35
- Ravens-Sieberer U, Ellert U, Erhart M (2007): Gesundheitsbezogene Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen in Deutschland Eine Normstichprobe für Deutschland aus dem Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KIGGS). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 50, 810–818
- Ravens-Sieberer U, Karow A, Barthel D, Klasen F (2014): How to assess quality of life in child and adolescent psychiatry. *Dialogues Clin Neurosci* 16, 147–158
- Reinehr T, de Sousa G, Alexy U, Kersting M, Andler W (2007): Vitamin D status and parathyroid hormone in obese children before and after weight loss. *Eur J Endocrinol* 157, 225–232
- Ressler KJ, Nemeroff CB (2000): Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. *Depress Anxiety* 12 Suppl 1, 2–19
- Rosecrans R, Dohnal JC (2014): Seasonal vitamin D changes and the impact on health risk assessment. *Clin Biochem* 47, 670–672
- Rosenblat JD, McIntyre RS, Alves GS, Fountoulakis KN, Carvalho AF (2015): Beyond monoamines-novel targets for treatment-resistant depression: A comprehensive review. *Curr Neuropsychopharmacol* 13, 636–655
- Roth HJ, Schmidt-Gayk H, Weber H, Niederau C (2008): Accuracy and clinical implications of seven 25-hydroxyvitamin D methods compared with liquid chromatography-tandem mass spectrometry as a reference. *Ann Clin Biochem* 45, 153–159
- Rothenberger A, Becker A, Erhart M, Wille N, Ravens-Sieberer U, BELLA study group (2008): Psychometric properties of the parent Strengths and Difficulties Questionnaire in the general population of German children and adolescents: results of the BELLA study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 17 Suppl 1, 99–105

Rüdiger V, Bleckwenn M (2015): Sinnvoller Umgang mit dem Thema Vitamin D im ärztlichen Alltag. *Z Allg Med* 91, 275–279

Saad K, Abdel-Rahman AA, Elserogy YM, Al-Atram AA, Cannell JJ, Bjørklund G, Abdel-Reheim MK, Othman HAK, El-Houfey AA, Abd El-Aziz NHR, et al. (2016): Vitamin D status in autism spectrum disorders and the efficacy of vitamin D supplementation in autistic children. *Nutr Neurosci* 19, 346–351

Saboya PM, Zimmermann PR, Bodanese LC (2010): Association between anxiety or depressive symptoms and arterial hypertension, and their impact on the quality of life. *Int J Psychiatry Med* 40, 307–320

Saggese G, Vierucci F, Boot AM, Czech-Kowalska J, Weber G, Camargo CA, Mallet E, Fanos M, Shaw NJ, Holick MF (2015): Vitamin D in childhood and adolescence: an expert position statement. *Eur J Pediatr* 174, 565–576

Sakalli H, Arslan D, Yucel AE (2012): The effect of oral and parenteral vitamin D supplementation in the elderly: a prospective, double-blinded, randomized, placebo-controlled study. *Rheumatol Int* 32, 2279–2283

Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Jacka FN, Dodd S, Nicholson G, Berk M (2011): Annual high-dose vitamin D₃ and mental well-being: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 198, 357–364

Santiago RM, Barbiero J, Gradowski RW, Bochen S, Lima MMS, Da Cunha C, Andreolini R, Vital MABF (2014): Induction of depressive-like behavior by intranigral 6-OHDA is directly correlated with deficits in striatal dopamine and hippocampal serotonin. *Behav Brain Res* 259, 70–77

Schenk L, Ellert U, Neuhauser H (2007): Kinder und Jugendliche mit Migrationshintergrund in Deutschland. Methodische Aspekte im Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 50, 590–599

Sevillano V, Basabe N, Bobowik M, Aierdi X (2014): Health-related quality of life, ethnicity and perceived discrimination among immigrants and natives in Spain. *Ethn Health* 19, 178–197

Shahzad G, Bojadzievski T, Yusupov E, Pollack S, Mikhail M, Yeh J, Aloia J (2009): Effect of vitamin D₃ on quality of life. *J Am Geriatr Soc* 57, 2365–2366

Shen L, Ji HF (2015): Vitamin D deficiency is associated with increased risk of Alzheimer's disease and dementia: evidence from meta-analysis. *Nutr J* 14, 76

Sikoglu EM, Navarro AAL, Starr D, Dvir Y, Nwosu BU, Czerniak SM, Rogan RC, Castro MC, Edden RAE, Frazier JA, Moore CM (2015): Vitamin D₃ supplemental treatment for mania in youth with bipolar spectrum disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 25, 415–424

Slinin Y, Paudel ML, Taylor BC, Fink HA, Ishani A, Canales MT, Yaffe K, Barrett-Connor E, Orwoll ES, Shikany JM, et al. (2010): 25-Hydroxyvitamin D levels and cognitive performance and decline in elderly men. *Neurology* 74, 33–41

Small SA, Schobel SA, Buxton RB, Witter MP, Barnes CA (2011): A pathophysiological framework of hippocampal dysfunction in ageing and disease. *Nat Rev Neurosci* 12, 585–601

Smith B, Metzker K, Waite R, Gerrity P (2015): Short-form mindfulness-based stress reduction reduces anxiety and improves health-related quality of life in an inner-city population. *Holist Nurs Pract* 29, 70–77

Smith GD (2010): Mendelian randomization for strengthening causal inference in observational studies: Application to gene × environment Interactions. *Perspect Psychol Sci* 5, 527–545

Society for Adolescent Health and Medicine (2013): Recommended vitamin D intake and management of low vitamin D status in adolescents: a position statement of the society for adolescent health and medicine. *J Adolesc Health* 52, 801–803

Sohl E, de Jongh RT, Heijboer AC, Swart KMA, Brouwer-Brolsma EM, Enneman AW, de Groot CPGM, van der Velde N, Dhonukshe-Rutten R a. M, Lips P, van Schoor NM (2013): Vitamin D status is associated with physical performance: the results of three independent cohorts. *Osteoporos* 24, 187–196

Son GH, Geum D, Jung H, Kim K (2001): Glucocorticoid inhibits growth factor-induced differentiation of hippocampal progenitor HiB5 cells. *J Neurochem* 79, 1013–1021

Souberbielle JC, Fayol V, Sault C, Lawson-Body E, Kahan A, Cormier C (2005): Assay-specific decision limits for two new automated parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D assays. *Clin Chem* 51, 395–400

- Spedding S (2014): Vitamin D and depression: a systematic review and meta-analysis comparing studies with and without biological flaws. *Nutrients* 6, 1501–1518
- Spiro A, Buttriss JL (2014): Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutr Bull* 39, 322–350
- Srivastava T, Garg U, Ruiz M, Dai H, Alon US (2013): Serum 25(OH)-vitamin D level in children: is there a need to change the reference range based on 2011 Institute of Medicine report? *Clin Pediatr (Phila)* 52, 178–182
- Stellinga-Boelen AAM, Wieggersma PA, Storm H, Bijleveld CMA, Verkade HJ (2007): Vitamin D levels in children of asylum seekers in The Netherlands in relation to season and dietary intake. *Eur J Pediatr* 166, 201–206
- Stewart R, Hirani V (2010): Relationship between vitamin D levels and depressive symptoms in older residents from a national survey population. *Psychosom Med* 72, 608–612
- Stockmeier CA, Mahajan GJ, Konick LC, Overholser JC, Jurjus GJ, Meltzer HY, Uylings HBM, Friedman L, Rajkowska G (2004): Cellular changes in the postmortem hippocampus in major depression. *Biol Psychiatry* 56, 640–650
- Strøm M, Halldorsson TI, Hansen S, Granström C, Maslova E, Petersen SB, Cohen AS, Olsen SF (2014): Vitamin D measured in maternal serum and offspring neurodevelopmental outcomes: a prospective study with long-term follow-up. *Ann Nutr Metab* 64, 254–261
- Svedberg P, Eriksson M, Boman E (2013): Associations between scores of psychosomatic health symptoms and health-related quality of life in children and adolescents. *Health Qual Life Outcomes* 11, 176
- Tekes K, Gyenge M, Folyovich A, Csaba G (2009): Influence of neonatal vitamin A or vitamin D treatment on the concentration of biogenic amines and their metabolites in the adult rat brain. *Horm Metab Res* 41, 277–280
- Tepper S, Dabush Y, Shahar DR, Endevelt R, Geva D, Ish-Shalom S (2016): Vitamin D status and quality of life in healthy male high-tech employees. *Nutrients* 8, 366
- Thierfelder W, Bergmann KE, Hellenbrand W, Seher C, Tischer A, Thefeld W (2002): Laboruntersuchungen im Kinder- und Jugendgesundheitsurvey. *Gesundheitswesen* 64(Sonderheft 1), 23–29

- Thierfelder W, Dortschy R, Hintzpeter B, Kahl H, Scheidt-Nave C (2007): Biochemische Messparameter im Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 50, 757–770
- Thierfelder W, Roth HJ, Laussmann D, Pientka L, Schumacher J, Schulz J, Scheidt-Nave C (2008): Vitamin D und Parathormon: Ein Weg zur Bestimmung methodenabhängiger unterer Grenzwerte für Vitamin D. Lab Med 32, 456–463
- Timpson NJ, Harbord R, Davey Smith G, Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG (2009): Does greater adiposity increase blood pressure and hypertension risk?: Mendelian randomization using the FTO/MC4R genotype. Hypertension 54, 84–90
- Tolppanen AM, Fraser A, Fraser WD, Lawlor DA (2012a): Risk factors for variation in 25-hydroxyvitamin D₃ and D₂ concentrations and vitamin D deficiency in children. J Clin Endocrinol Metab 97, 1202–1210
- Tolppanen AM, Sayers A, Fraser WD, Lewis G, Zammit S, Lawlor DA (2012b): The association of 25-hydroxyvitamin D₃ and D₂ with behavioural problems in childhood. PloS One 7, e40097
- Tolppanen AM, Sayers A, Fraser WD, Lewis G, Zammit S, McGrath J, Lawlor DA (2012c): Serum 25-hydroxyvitamin D₃ and D₂ and non-clinical psychotic experiences in childhood. PloS One 7, e41575
- Tolppanen AM, Sayers A, Fraser WD, Lewis G, Zammit S, Lawlor DA (2012d): The association of serum 25-hydroxyvitamin D₃ and D₂ with depressive symptoms in childhood - a prospective cohort study. J Child Psychol Psychiatry 53, 757–766
- Touraine P, Chenuc G, Colin C (2015): Self-perceived health status of patients with adrenal insufficiency receiving glucocorticoid replacement therapy - French data from a worldwide patient survey. Ann Endocrinol 76, 9–12
- Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith CP, Bucca G, Penson S, Chope G, Hyppönen E, Berry J, Vieth R, Lanham-New S (2012): Comparison of vitamin D₂ and vitamin D₃ supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr 95, 1357–1364
- Turer CB, Lin H, Flores G (2013): Prevalence of vitamin D deficiency among overweight and obese US children. Pediatrics 131, e152–161

- Ubbenhorst A, Striebich S, Lang F, Lang UE (2011): Exploring the relationship between vitamin D and basic personality traits. *Psychopharmacology (Berl)* 215, 733–737
- Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H (2010): Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr* 91, 1255–1260
- van Ballegooijen AJ, Kestenbaum B, Sachs MC, de Boer IH, Siscovick DS, Hoofnagle AN, Ix JH, Visser M, Brouwer IA (2014): Association of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone with incident hypertension: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 63, 1214–1222
- Van Cleave J, Gortmaker SL, Perrin JM (2010): Dynamics of obesity and chronic health conditions among children and youth. *JAMA* 303, 623–630
- van den Heuvel EGHM, van Schoor N, de Jongh RT, Visser M, Lips P (2013): Cross-sectional study on different characteristics of physical activity as determinants of vitamin D status; inadequate in half of the population. *Eur J Clin Nutr* 67, 360–365
- van Hoof HJ, de Sévaux RG, van Baelen H, Swinkels LM, Klipping C, Ross HA, Sweep CG (2001): Relationship between free and total 1,25-dihydroxyvitamin D in conditions of modified binding. *Eur J Endocrinol* 144, 391–396
- Vimaleswaran KS, Cavadino A, Berry DJ, LifeLines Cohort Study investigators, Jorde R, Dieffenbach AK, Lu C, Alves AC, Heerspink HJL, Tikkanen E, et al. (2014): Association of vitamin D status with arterial blood pressure and hypertension risk: a Mendelian randomisation study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2, 719–729
- von Rueden U, Gosch A, Rajmil L, Bisegger C, Ravens-Sieberer U (2006): Socioeconomic determinants of health related quality of life in childhood and adolescence: results from a European study. *J Epidemiol Community Health* 60, 130–135
- Wabitsch M, Koletzko B, Moß A (2011): Vitamin-D-Versorgung im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 159, 766–774
- Wallace AM, Gibson S, de la Hunty A, Lamberg-Allardt C, Ashwell M (2010): Measurement of 25-hydroxyvitamin D in the clinical laboratory: current procedures, performance characteristics and limitations. *Steroids* 75, 477–488

Walsh JS, Evans AL, Bowles S, Naylor KE, Jones KS, Schoenmakers I, Jacques RM, Eastell R (2016): Free 25-hydroxyvitamin D is low in obesity, but there are no adverse associations with bone health. *Am J Clin Nutr* 103, 1465–1471

Wang Y, Ma Y, Hu J, Cheng W, Jiang H, Zhang X, Li M, Ren J, Li X (2015): Prenatal chronic mild stress induces depression-like behavior and sex-specific changes in regional glutamate receptor expression patterns in adult rats. *Neuroscience* 301, 363–374

White WB, Berson AS, Robbins C, Jamieson MJ, Prisant LM, Roccella E, Sheps SG (1993): National standard for measurement of resting and ambulatory blood pressures with automated sphygmomanometers. *Hypertension* 21, 504–509

Whitehouse AJ, Holt BJ, Serralha M, Holt PG, Kusel MM, Hart PH (2012): Maternal serum vitamin D levels during pregnancy and offspring neurocognitive development. *Pediatrics* 129, 485–493

Will Y (2001): Overview of glutathione function and metabolism. *Curr Protoc Toxicol* Chapter 6, Unit6.1

Willner P, Muscat R, Papp M (1992): Chronic mild stress-induced anhedonia: a realistic animal model of depression. *Neurosci Biobehav Rev* 16, 525–534

Winkler J, Stolzenberg H (1999): Der Sozialschichtindex im Bundes-Gesundheitssurvey. *Gesundheitswesen* 61(Sonderheft 2), 178–183

Wootton AM (2005): Improving the measurement of 25-hydroxyvitamin D. *Clin Biochem Rev* 26, 33–36

Yu J, Gattoni-Celli M, Zhu H, Bhat NR, Sambamurti K, Gattoni-Celli S, Kindy MS (2011): Vitamin D₃-enriched diet correlates with a decrease of amyloid plaques in the brain of A β PP transgenic mice. *J Alzheimers Dis* 25, 295–307

Zhang Y, Leung DY, Goleva E (2013): Vitamin D enhances glucocorticoid action in human monocytes: involvement of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and mediator complex subunit 14. *J Biol Chem* 288, 14544–14553

Zhao LJ, Zhou Y, Bu F, Travers-Gustafson D, Ye A, Xu X, Hamm L, Gorsage DM, Fang X, Deng HW, et al. (2012): Factors predicting vitamin D response variation in non-Hispanic white postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 97, 2699–2705

Zhou QG, Hu Y, Hua Y, Hu M, Luo C-X, Han X, Zhu XJ, Wang B, Xu JS, Zhu DY (2007): Neuronal nitric oxide synthase contributes to chronic stress-induced depression by suppressing hippocampal neurogenesis. *J Neurochem* 103, 1843–1854

Zhou QG, Zhu LJ, Chen C, Wu HY, Luo CX, Chang L, Zhu DY (2011): Hippocampal neuronal nitric oxide synthase mediates the stress-related depressive behaviors of glucocorticoids by downregulating glucocorticoid receptor. *J Neurosci* 31, 7579–7590

Zhu S, Shi R, Wang J, Wang JF, Li XM (2014): Unpredictable chronic mild stress not chronic restraint stress induces depressive behaviours in mice. *Neuroreport* 25, 1151–1155

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. mult. Thomas Meyer für die Überlassung des Dissertationsthemas sowie die zahlreichen Anregungen und konstruktive Kritik an meiner Arbeit. Auch möchte ich mich für die lehrreichen Stunden zur Erarbeitung der gemeinsamen Publikation bedanken.

Danken möchte ich Prof. Dr. med. Hermann-Lingen für die gute Zusammenarbeit bei der Publikation im Rahmen meiner Dissertation.