

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität zu

Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. Fritz Hohagen

## **Knochendichte und Depression**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

- Aus der Sektion Medizin -

Vorgelegt von

Varje Sommerhage, geb. Vanatoa

aus

Pärnu / Estland

Lübeck 2014

1. Berichterstatter/Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Ulrich Schweiger

2. Berichterstatter/Berichterstatterin: .....

Tag der mündlichen Prüfung: .....

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den .....

Promotionskommission der Sektion Medizin

## **Inhaltsverzeichnis**

Einführung .....	4
Die Depressive Störung .....	6
Knochendichte und Osteoporose .....	8
Wechselwirkung von Depression und Knochendichte .....	11
Hypothesen .....	16
Patienten .....	17
Methoden .....	19
Ergebnisse .....	21
Diskussion .....	25
Zusammenfassung .....	30
Literatur .....	31
Anhang .....	37
Danksagungen .....	40

## Einführung

Depressive Störungen sind eine der wesentlichen Ursachen für verlorene Lebensjahre (Whiteford, et al., 2013). Bei einer depressiven Störung (ICD10: F32 oder F33) ist die Lebenserwartung bis zu 20 Jahren bei Männern und bis zu 15 Jahren bei Frauen reduziert (Chang, et al., 2011; Nordentoft, et al., 2013). Bei Patienten, die wegen einer depressiven Störung im Krankenhaus behandelt wurden, ist etwa die Hälfte der vorzeitigen Mortalität auf Tod durch Suizid zurückzuführen (Osby, Brandt, Correia, Ekblom, & Sørensen, 2001). Bei Menschen mit einer depressiven Störung in der Allgemeinbevölkerung ist nur ein kleiner Teil der erhöhten Mortalität auf Suizid zurückzuführen (Zheng, et al., 1997). Es muss also erklärt werden, durch welche vermittelnden Mechanismen die erhöhte Mortalität bei Menschen mit depressiven Störungen entsteht. Erste Vermutungen gingen in Richtung von unzureichendem Gesundheitsverhalten. Dies erklärt allerdings nur einen Teil der erhöhten Morbidität und Mortalität, so dass Depression als unabhängiger Risikofaktor betrachtet werden muss (Lett, et al., 2004). Das mit depressiven Störungen assoziierte erhöhte Erkrankungsrisiko bezieht sich auf ein breites Spektrum häufiger Erkrankungen: Kardiovaskuläre Erkrankungen (Van der Kooy, et al., 2007) insbesondere koronare Herzerkrankung und Schlaganfall, Diabetes mellitus, Typ 2 (Mezuk, Eaton, Albrecht, & Golden, 2008) und Osteoporose (Mezuk, Eaton, & Golden, 2008). Ein gemeinsamer Mechanismus aller dieser Erkrankungen könnte eine erhöhte Aktivität des Stresshormonsystems sein (Brown, Varghese, & McEwen, 2004). Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist der Zusammenhang zwischen Depressiver Störung und Osteoporose. Da bisherige Studien überwiegend an stationären

Patienten mit schwerer Depression durchgeführt wurden, stellt sich die Frage, ob sich ein Zusammenhang zwischen Depression und Osteoporose auch bei ambulanten Patienten auffinden lässt.

## Die Depressive Störung

Das charakteristische Kennzeichen einer depressiven Störung ist eine anhaltende und tiefgreifende Beeinträchtigung der Stimmung, also des emotionalen Tonus.

Diese führt zu einer erheblichen Beeinträchtigung der psychosozialen Funktionsfähigkeit. Nach ICD 10 kann eine depressive Episode diagnostiziert werden, wenn über mindestens zwei Wochen mindestens vier der folgenden Symptome (B oder C) gegeben sind (Sadock & Sadock, 2007). Davon müssen mindestens zwei der Symptome unter B und mindestens eines der unter C aufgelisteten Symptome gegeben sein:

B1: Depressive Stimmung

B2: Interesseverlust

B3 Energieverlust

C1: Gestörtes Selbstwertgefühl

C2: Schuldgefühle

C3: Todes- oder Suizidgedanken

C4: Gestörte Konzentration und Aufmerksamkeit

C5: Gestörte psychomotorische Aktivität

C6: Schlafstörungen

C7: Veränderter Appetit mit Gewichtsabnahme oder Gewichtszunahme

Schwere depressive Episoden sind häufig. Die Lebenszeitprävalenz beträgt zwischen 5 und 20% (Kessler, et al., 2003). Eine aktuelle erste epidemiologische Studie aus Estland berichtet eine Punktprävalenz von 4,0% bei Männern und 7,1% bei Frauen. Dabei gab es einen Anstieg der Prävalenz mit dem Lebensalter und

mehr Depression bei Stadtbewohnern, geschiedenen, verwitweten, arbeitslosen oder gesundheitlich beeinträchtigten Menschen. Die Lebenszeitprävalenz depressiver Episoden lag bei 15,9% (Kleinberg, Aluoja, & Vasar, 2010). Frauen und Männer mit einer depressiven Störung haben ein erhöhtes Risiko an weiteren psychischen und medizinischen Störungen zu leiden. Die genaue Ätiologie der Depression ist unbekannt. Diskutierte ursächliche Faktoren liegen im Bereich des Gehirnstoffwechsels (Neurotransmitter, neuroendokrine Regulation), genetischer, epigenetischer und psychosozialer Faktoren. Der Verlauf depressiver Störungen ist meist episodisch, etwa 20% aller depressiven Störungen nehmen aber einen chronischen Verlauf mit mehr als 24 Monaten (Angst, Gamma, Rössler, Ajdacic, & Klein, 2009; Vuorilehto, Melartin, & Isometsa, 2009). Eine leitliniengerechte Therapie kann mit Psychopharmaka und Psychotherapie erfolgen (DGPPN, 2009).

Endokrinologische Veränderungen (Stetler & Miller, 2011) und Veränderungen des Zytokinsystems (Blume, Douglas, & Evans, 2011; Eller, Aluoja, Maron, & Vasar, 2009) bei depressiven Störungen sind gut dokumentiert. Charakteristisch dabei sind eine Erhöhung der mittleren Cortisolsekretion (Deuschle, et al., 1997) und eine Erhöhung der Konzentrationen von C-reaktivem Protein, Interleukin-1 und Interleukin 6 (Howren, Lamkin, & Suls, 2009).

## **Knochendichte und Osteoporose**

Osteoporose ist eine systemische Erkrankung des Knochens. Dabei besteht eine Verminderung der Knochenmasse und eine Veränderung der Mikroarchitektur des Knochens, die zu einem erhöhten Risiko von Frakturen führt (Rachner, Khosla, & Hofbauer, 2011). Die Knochendichte wird meist mit der Dual-Röntgen-Absorptiometrie (Dual Energy X-Ray Absorptiometrie DXA) bestimmt.

Osteoporose wird hierbei definiert als eine Knochendichte 2,5 Standardabweichungen unterhalb des Mittelwertes eines Referenzkollektivs von jungen Erwachsenen (T-Wert). Von Osteopenie spricht man bei einer Knochendichte unterhalb einer Standardabweichung bis maximal -2,4 der Standardabweichung. Ein T-Wert von -2,5 ist etwa mit einer Verdoppelung des Risikos einer schwerwiegenden osteoporotischen Fraktur verbunden (Unnanuntana, Gladnick, Donnelly, & Lane, 2010). Osteoporotische Frakturen des Beckens und des Oberschenkelknochens sind mit einer hohen Mortalität von bis zu 20% verbunden. Als Z-Wert wird der Vergleich zu einem Referenzkollektiv mit gleichem Alter bezeichnet.

Gut etablierte Risikofaktoren für Osteoporose sind weibliches Geschlecht, hohes Alter, niedriges Körpergewicht, Gewichtsverlust von mehr als 10%, körperliche Inaktivität, Einnahme von oralen Kortikosteroiden, vorbestehende osteoporotische Frakturen oder Vorgeschichte von Osteoporose in der Familie. Weniger gut etablierte Faktoren sind Alkoholmissbrauch, Nikotinabhängigkeit, Hormondeprivation, niedrige Zufuhr von Kalzium, chronische Lungenerkrankungen, Diabetes mellitus, Typ 2, niedrige Zufuhr von Vitamin D,

Schilddrüsenerkrankungen und Hormonersatztherapie bei

Schilddrüsenerkrankungen, gastrointestinale Malabsorption, Polyarthrose und Hyperparathyreoidismus (Qaseem, et al., 2008).

Auf der zellulären Ebene spielt das Zusammenwirken zwischen den knochenbildenden Osteoblasten und den knochenabbauenden Osteoklasten eine entscheidende Rolle für die Entstehung von Osteoporose. Diese beiden Zelltypen werden in ihrer Aktivität von verschiedenen endokrinen und neuroendokrinen Signalen, Entzündungsfaktoren und mechanischen Stimuli beeinflusst. Ein wesentliche Faktor ist RANKL (Receptor Activator of NF- $\kappa$ B Ligand“). Es handelt sich um ein Protein aus der Gruppe der Tumornekrosefaktoren (TNF). RANKL stimuliert die Differenzierung und Proliferation von Osteoklasten. Ein wesentlicher Antagonist von RANKL ist Osteoprotegerin. In der Menopause und während entzündlicher Zustände ist RANKL und die Knochenresorption gesteigert. Östrogene dämpfen die Sekretion von IL-6 und TNF- $\alpha$ , welche ebenfalls die Aktivität von RANKL stimulieren. Die Aktivität von Osteoblasten wird durch Vitamin D und durch Parathormon gesteigert. Glukokortikoide dämpfen die Osteoblastenaktivität (Clarke & Khosla, 2010; Rachner, et al., 2011).

Biochemische Marker in Serumproben können Hinweise auf einen veränderten Knochenumsatz geben (Hlaing & Compston, 2014). Wichtige Marker der Knochenbildung sind die Konzentrationen von Prokollagen Typ 1 N-terminale Propeptiden, knochenspezifischer alkalischer Phosphatase und Osteocalcin. Marker für einen erhöhten Knochenabbau sind tartratresistente saure Phosphatase, carboxyterminal verknüpfte Telopeptide von Kollagen Typ 1 ( $\beta$ -

Crosslaps), sowie Pyrodinoline und Desoxipyrodinoline (Thomas, 2012).

Besondere Bedeutung hat die Bestimmung der  $\beta$ -Crosslaps im Monitoring von gesteigertem Knochenabbau erlangt. Crosslaps sind ein Abbaufragment von Kollagen Typ 1.  $\beta$ -Crosslaps mit einer isomerisierten Asparaginsäure sind spezifisch für altes Gewebe wie Knochen, während es in neu gebildetem Kollagen nicht vorkommt.

Osteoporose ist ein wesentlicher Risikofaktor für pathologische Frakturen. Für das Jahr 2005 wurde für die Vereinigten Staaten von Amerika für eine Population von etwas unter 400 Millionen Einwohnern eine Häufigkeit von 2 Millionen Frakturen mit Folgekosten von 17 Milliarden US-Dollar geschätzt (Burge, et al., 2007).

Die Leitlinie Osteologie des Dachverbandes Osteologie empfiehlt eine Basisdiagnostik bei Osteoporose bei Frauen unter 50 Jahren bei Wirbelkörperfrakturen, Störungen des Glukokortikoidstoffwechsesel, Störungen des Parathormonstoffwechsels und bei einer hochdosierten Glukokortikoidtherapie von länger als drei Monaten (Lange, Muller-Ladner, & Pfeilschifter, 2011). Die Leitlinie empfiehlt in diesem Zusammenhang eine Osteodensitometrie mit DXA, sowie die Bestimmung der Laborparameter Serum-Kalzium, Serum-Phosphat, Alkalische Phosphatase, Gamma-GT, Kreatinin-Clearance, C-Reaktives Protein, Blutbild, Serum-Eiweißelektrophorese, Thyreoidea-Stimulierendes-Hormon, gegebenenfalls 25-Hydroxy-Vitamin D3.

## **Wechselwirkung von Depression und Knochendichte**

Niedrige Knochendichte bei Patienten mit einer depressiven Störung wurde erstmals von Schweiger (Schweiger, et al., 1994) und Michelson (Michelson, et al., 1996) beschrieben. Seitdem haben mehr als 30 Studien den Zusammenhang zwischen Depression und Osteoporose und zehn Studien den Zusammenhang zwischen Depression und Frakturrisiko untersucht und es gibt eine Reihe von systematischen Reviews zu diesem Thema. Diese Metaanalysen stimmen darin überein, dass bei Patientinnen und Patienten mit Depression die Knochendichte in der Wirbelsäule und im Femur herabgesetzt ist (Cizza, Primma, Coyle, Gourgiotis, & Csako, 2010; Williams, et al., 2009; Wu, Magnus, Liu, Bencaz, & Hentz, 2009; Yirmiya & Bab, 2009). Weiterhin zeigen die Metaanalysen, dass Depression mit einem erhöhten Frakturrisiko assoziiert ist (Wu, Liu, Gallegos-Orozco, & Hentz, 2010). Depression beeinflusst dabei möglicherweise nicht nur das Risiko an einer Osteoporose zu leiden, sondern auch das Risiko älterer Patienten zu stürzen (Korpelainen, Korpelainen, Heikkinen, Vaananen, & Keinanen-Kiukaanniemi, 2006). Seit der Publikation der oben genannten Metaanalysen sind folgende einschlägige Originalarbeiten erschienen: In einem Vergleich von 96 prämenopausalen amerikanischen Frauen mit schwerer Depression mit einer gesunden Vergleichsgruppe von 44 Personen wurde kein signifikanter Unterschied in der Knochendichte der Lendenwirbelsäule und der Hüfte gefunden (Cizza, et al., 2012). Ebenfalls ein negativer Befund ergibt sich aus einer Untersuchung an 50 österreichischen Patienten mit Depression (Malik, et al., 2013). Hier wurden mit sehr strikten Kriterien alle Patienten mit medizinischer Komorbidität ausgeschlossen. In einer Studie mit 65 adoleszenten amerikanischen

Frauen und Männern, wurde bei den jungen Männern mit Depression eine signifikant niedrigere Knochendichte der Lendenwirbelsäule und der Hüfte beschrieben (Fazeli, et al., 2013). In einer longitudinalen Studie mit adolescenten amerikanischen Frauen im Alter von 11 bis 19 Jahren ergab sich ein Haupteffekt von Depression auf die Knochendichte der Lendenwirbelsäule, aber keine Interaktion mit dem Alter (Dorn, et al., 2013). In einem Vergleich von 50 postmenopausalen italienischen Frauen mit Depression und einer nichtdepressiven Vergleichsgruppe ergaben sich eine niedrigere Knochendichte der Lendenwirbelsäule, der Hüfte, des Femurs und des Calcaneus (Atteritano, et al., 2013).

Der Zusammenhang zwischen Depression und niedriger Knochendichte wurde bei Adolescenten (Dorn, et al., 2013; Dorn, et al., 2008), jungen Frauen mit Depression und einer Borderline-Persönlichkeitsstörung (Kahl, et al., 2006), jungen Männern (Fazeli, et al., 2013; Mussolino, Jonas, & Looker, 2004), bei prämenopausalen Frauen (Altindag, et al., 2007; Erdal, Yildirim, & Karatay, 2007; Eskandari, et al., 2007; Ozsoy, et al., 2005; Petronijevic, et al., 2008; K. M. Yazici, Akinci, Sütcü, & Özcağar, 2003), perimenopausalen Frauen (Jacka, et al., 2005) und bei älteren Männern (Whooley, Cauley, Zmuda, Haney, & Glynn, 2004; Wong, et al., 2005) und älteren Frauen (Atteritano, et al., 2013; Diem, et al., 2007; Furlan, et al., 2005; Robbins, Hirsch, Whitmer, Cauley, & Harris, 2001; Tolea, Black, Carter-Pokras, & Kling, 2007) beschrieben. Die Studien wurden in Nordamerika, Europa und Asien durchgeführt. Niedrige Knochendichte wurde sowohl bei Männern wie bei Frauen gefunden. Positive Befunde waren häufiger in Studien, die diagnostische Interviews zur Diagnose der Depression nutzten. Negativ waren

Studien bei Patientinnen mit nur milder Depression (Kavuncu, et al., 2002; A. E. Yazici, et al., 2005). Studien, die sich ausschließlich auf Selbstbewertungsbögen stützen zeigten häufiger negative Ergebnisse (Reginster, Deroisy, Paul, Hansenne, & Anseau, 1999; Whitson, et al., 2008; Whooley, et al., 1999). Eine negative Studie hatte eine ungewöhnlich niedrige Zahl von Teilnehmern (n=6) (Amsterdam & Hooper, 1998). Eine Follow-up Studie zeigte einen erhöhten Verlust an Knochenmasse in der depressiven Gruppe über den Verlauf von zwei Jahren (Schweiger, Weber, Deuschle, & Heuser, 2000). Ein erhöhtes Frakturrisiko wurde bei älteren Frauen mit Depression gefunden (Sogaard, et al., 2005; Whooley, et al., 1999).

Niedrige Knochendichte ist auch mit kognitiven Beeinträchtigungen (Lui, Stone, Cauley, Hillier, & Yaffe, 2003; Yaffe, Browner, Cauley, Launer, & Harris, 1999), einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Alzheimer-Erkrankung (Tan, et al., 2005) und erhöhtem Risiko für Schlaganfall (Browner, Pressman, Nevitt, Cauley, & Cummings, 1993) verbunden.

Mehrere Studien, die Knochendichte und Frakturrisiko bei Männern und Frauen, die Serotoninwiederaufnahme-Hemmer (SSRI) einnehmen, mit Vergleichsgruppen ohne eine solche Medikation vergleichen, fanden ein mit SSRI-Einnahme erhöhtes Risiko von Osteopenie und Fraktur (Schwan & Hallberg, 2009; Wu, Bencaz, Hentz, & Crowell, 2012). Die SWAN Studie, eine longitudinale Studie mit 1972 perimenopausalen amerikanischen Frauen fand allerdings keine Hinweise auf einen erhöhten Verlust von Knochenmasse bei den Teilnehmerinnen, die im Laufe der Studie neu Antidepressiva einnahmen (Diem, et al., 2013). Keine der Studien

erlaubt allerdings einen Rückschluss auf Kausalität, da es sich nicht um randomisierte Studiendesigns handelte. Serotonin spielt eine wichtige Rolle in der Differenzierung von Osteoklasten (Battaglino, et al., 2004). Tierexperimentelle Studien zeigen, dass die Blockade des Serotonintransporters an Osteoblasten die Aktivität dieser Zellen vermindert. Möglicherweise überwiegt dieser Effekt vor dem dämpfenden Effekt von SSRI auf den zentralen Sympathikus und das Stresshormonsystem (Bab & Yirmiya, 2010b; Bliziotis, 2010).

Eine Reihe von Studien beschäftigt sich auch mit der Häufigkeit von depressiven Störungen bei Patienten mit bekannter Osteoporose. Hier wurden regelmäßig erhöhte Raten von depressiven Störungen berichtet (Coelho, Silva, Maia, Prata, & Barros, 1999; Niti, Ng, Kua, Ho, & Tan, 2007).

Bezüglich der mit Depression und niedriger Knochendichte assoziierten Labormarker von Knochenstoffwechsel gibt es nur geringe Übereinstimmungen im durchgeführten Untersuchungsprogramm und zugehörigen Ergebnissen. Alle Studien, die  $\beta$ -Crosslaps untersuchten, fanden erhöhte Konzentrationen (Kahl, et al., 2006; Kahl, et al., 2005). Heterogene Befunde bestehen bezüglich Osteocalcin: Mehrere Studien berichten fehlende Unterschiede zu Referenzgruppen (Cizza, et al., 2012; Kahl, et al., 2006; Malik, et al., 2013; A. E. Yazici, et al., 2005). Im Vergleich von 36 türkischen prämenopausalen Frauen mit Depression mit einer gesunden Vergleichsgruppe finden sich allerdings niedrige Konzentrationen von Osteocalcin (Altindag, et al., 2007), ebenso in einem Vergleich von 19 spanischen Patienten mit Depression und einer Vergleichsgruppe (Herran, et al., 2000). Einige Studien berichten von erhöhten

Konzentrationen von Parathormon und niedrigen Konzentrationen von 25(OH)Vitamin D<sub>3</sub> (Atteritano, et al., 2013; Cizza, et al., 2012), andere beschrieben unauffällige Konzentrationen von 25(OH)Vitamin D<sub>3</sub> (Herran, et al., 2000; Michelson, et al., 1996).

## **Hypothesen**

Die Haupthypothese der Arbeit war, dass Frauen mit einer depressiven Störung eine im Vergleich zu gleichaltrigen gesunden Frauen eine erniedrigte Knochendichte an der Lendenwirbelsäule und am Femur aufweisen. Eine sekundäre Hypothese war, dass dieser Unterschied sich auch dann als signifikant erweist, wenn für potenziell konfundierende Lebensstilvariablen kontrolliert wird.

## **Patienten**

Die Studie wurde auf Pinnwänden in der Universität und zugehörigen Ambulanzzentren angezeigt. Fünfzig konsekutive Patienten eines mit der Universität Tartu assoziierten Ambulanzentrums mit einer Diagnose einer depressiven Episode nach ICD 10 (F32 oder F33), mit Schweregrade mittel oder schwer gaben nach ausführlicher Information ihr schriftliches Einverständnis an der Studie teilzunehmen. Ebenfalls gaben 30 gesunde Vergleichspersonen ihr Einverständnis zur Teilnahme. Vier Patienten lehnten die Teilnahme aufgrund der damit verbundenen Blutentnahme ab. Die Studie war von der Ethikkommission der Universität Tartu akzeptiert worden und wurde in Übereinstimmung mit den Kriterien der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

Einschlusskriterien für die Patientengruppe waren das Vorhandensein einer klinischen Diagnose einer depressiven Episode. Die klinische Diagnose wurde durch ein diagnostisches Interview in estnischer Sprache bestätigt (Shlik, Aluoja, & Kihl, 1999). Einschlusskriterium für die Vergleichsgruppe war Abwesenheit einer gegenwärtigen oder in der Vergangenheit liegenden psychischen Störung. Diese Kriterien wurden ebenfalls durch das diagnostische Interview überprüft.

Ausschlusskriterien für beide Gruppen waren Schizophrenie oder andere psychotische Störungen, organisch bedingte psychische Störungen, bipolare Störung, Essstörung, Alkoholabhängigkeit oder Drogenabhängigkeit in den letzten 12 Monaten, relevante medizinische oder neurologische Erkrankungen, insbesondere vorbekannte Knochenerkrankungen, relevante Auffälligkeiten in der allgemeinmedizinischen oder im Routinelabor, Schwangerschaft, Bettlägrigkeit

von mehr als 14 Tagen im vorangegangenen Jahr, vorbekannte pathologische Frakturen

Das Alter der Teilnehmerinnen lag zwischen 29 und 70 Jahren. Sechs Teilnehmerinnen hatten keine Kinder, die anderen zwischen einem und fünf Kindern. Der Body Mass Index (BMI) lag zwischen 18 und 34 kg/m<sup>2</sup> und war in beiden Gruppen ähnlich. Mit einem Mittel von zwei Packyears lag die Häufigkeit von Nikotingebrauch im sehr niedrigen Bereich. Keine der Teilnehmerinnen konsumierte mehr als zwei Einheiten Alkohol pro Woche. Die mittlere körperliche Aktivität war hoch und lag bei neun Stunden pro Woche. Die Patientinnen hatten im Mittel 4,6 Episoden einer depressiven Störung in der Vorgeschichte. Das mittlere Alter bei der ersten Episode war 42 Jahre.

## Methoden

Die densitometrische Untersuchung der Knochendichte (DXA) an der Wirbelsäule und am Femur wurde mit einem Densitometer des Typus Lunar Prodigy Advance der Firma General Electric durchgeführt. Die Untersuchung mit diesem Gerät dauert etwa 5 Minuten und ist mit einer minimalen Strahlenbelastung verbunden. Die effektive Strahlendosis bei der Untersuchung eines Erwachsenen mit der DXA-Technik beträgt unter 20  $\mu\text{Sv}$  bei einer mittleren effektiven Dosis durch Hintergrundstrahlung von 2,4 mSv pro Jahr (Damilakis, Adams, Guglielmi, & Link, 2010). Zum Vergleich führt ein Flug von Europa an die amerikanische Ostküste zu einer effektiven Strahlendosis von etwa 100  $\mu\text{Sv}$ . Bei der Untersuchung werden posterioranteriore Bilder der Lendenwirbelsäule gewonnen. Die Lendenwirbel L1 bis L4 werden eingeschlossen. Weiterhin werden posterioranteriore Bilder des proximalen Femur erstellt. Der entsprechende relevante Bildbereich wird durch die Software automatisch ausgewählt. Bei der DXA-Untersuchung wird die Knochendichte als Flächendichte ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) angegeben. Zur Errechnung des T-Wertes und des Z-Wertes wird diese Flächendichte von dem Auswertungsprogramm des Lunar Prodigy Advance in Beziehung zu einer Datenbank mit Referenzwerten einer großen amerikanischen Population gesetzt (Lorente-Ramos, et al., 2011). Bezüglich der Präzision des Lunar Prodigy Advance wurden tägliche Qualitätskontrollen mit einem Phantom durchgeführt. Der Variationskoeffizient dieser Messungen war kontinuierlich unter 1%.

Den Teilnehmern der Studie wurde am Untersuchungstag eine Blutprobe entnommen, das Serum wurde bei  $-70\text{ C}$  eingefroren. Aus den Serumproben

wurden folgende Parameter bestimmt:  $\beta$ -Crosslaps (Abbaufragmente der C-terminalen Telopeptide), Interleukin 6 und der Tumornekrosefaktor- $\alpha$ . Die Bestimmung von  $\beta$ -Crosslaps und Interleukin 6 erfolgte mit einem Elektrochemolumineszenzassay auf einem Cobas-Analyzer der Firma Roche, die Bestimmung von Tumornekrosefaktor- $\alpha$  mit chemilumineszenz-immunometrischen Assay auf einem Immulite 1000 Analyzer der Firma Siemens im Institut für Klinische Chemie der Universität zu Lübeck. Die Intra- und Interassayvariabilität der Qualitätskontrollproben lagen jeweils unterhalb von 4 beziehungsweise 6%. Bei 7 Frauen mit Depression und 4 Teilnehmern der Kontrollgruppe war es nicht möglich, Blutproben zu gewinnen.

Die Daten wurden in pseudonymisierter Form in einer Excel-Tabelle dokumentiert und mit dem Computerprogramm STATVIEW verarbeitet. Gepaarte Vergleiche wurden mit dem t-Test durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde bei  $p < 0,05$  angesetzt. Der Einfluss von Kovariaten wurde mithilfe einer ANOVA untersucht. Alle Daten werden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben. Die Power-Analyse wurde mit NCSS Trial and PASS 2002 gerechnet.

## Ergebnisse

Die Frauen mit einer depressiven Episode hatten niedrigere T-Werte ( $p < 0,04$ ) und Z-Werte ( $p < 0,04$ ) an der lumbaren Wirbelsäule aber nicht am Femur (Tabelle 1). Die Knochendichte korrelierte negativ mit dem Alter (Wirbelsäule  $r = -0,33$ ;  $p < 0,01$ , Abbildungen 1 und 2; Femur  $r = -0,26$ ;  $p < 0,02$ ). Weder die absolute Knochendichte, noch die T-Werte oder die Z-Werte korrelierten signifikant mit Größe, Gewicht, BMI, Kinderzahl, Menopausenstatus, Packyears und körperlicher Aktivität. Ein ANCOVA-Modell mit Alter, Gewicht, Aktivität, Alkoholkonsum und Packyears als Kovariaten bestätigte den signifikanten Unterschied im T-Wert an der lumbaren Wirbelsäule zwischen den Gruppen ( $df = 1$ ;  $F = 4,11$ ;  $p < 0,05$ ). Die Punktwerte im Hamilton und im Beck Depressions Inventar sowie die Dauer der Medikation zeigten keine signifikante Korrelation mit den Z-Werten innerhalb der Depressionsgruppe. Fünfzehn der 50 Frauen mit einer depressiven Störung und vier der 30 Frauen in der Vergleichsgruppe erfüllten die Kriterien einer Osteopenie (T-score  $\leq -1$ ) (Pearsons  $\chi^2 = 2,88$ ;  $p = 0,09$ ). Fünf der 50 Frauen mit einer depressiven Störung und keine der Frauen in der Vergleichsgruppe erfüllten die Kriterien einer Osteoporose (T-score  $\leq -2,5$ ) (Pearsons  $\chi^2 = 3,2$ ;  $p = 0,07$ ). Die Patientinnen hatten im Mittel über  $20 \pm 39$  Monate eine Medikation mit SSRI oder trizyklischen Antidepressiva eingenommen. Es bestand keine signifikante Korrelation zwischen Einnahmedauer der Medikation und Parametern der Knochendichte. Die Konzentration des Markers für den Knochenstoffwechsel  $\beta$ -Crosslaps war bei den Frauen mit Depression tendenziell höher ( $p < 0,07$ ). Die Konzentration von  $\beta$ -Crosslaps zeigte eine hohe Korrelation mit Alter ( $r = 0,33$ ;  $p < 0,01$ ) sowie mit der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule ( $r = 0,46$ ;  $p < 0,01$ )

und am Femur ( $r=0,31$ ;  $p<0,01$ ). Die Konzentrationen von Interleukin 6 und der Tumornekrosefaktor- $\alpha$  waren in beiden Gruppen ähnlich.

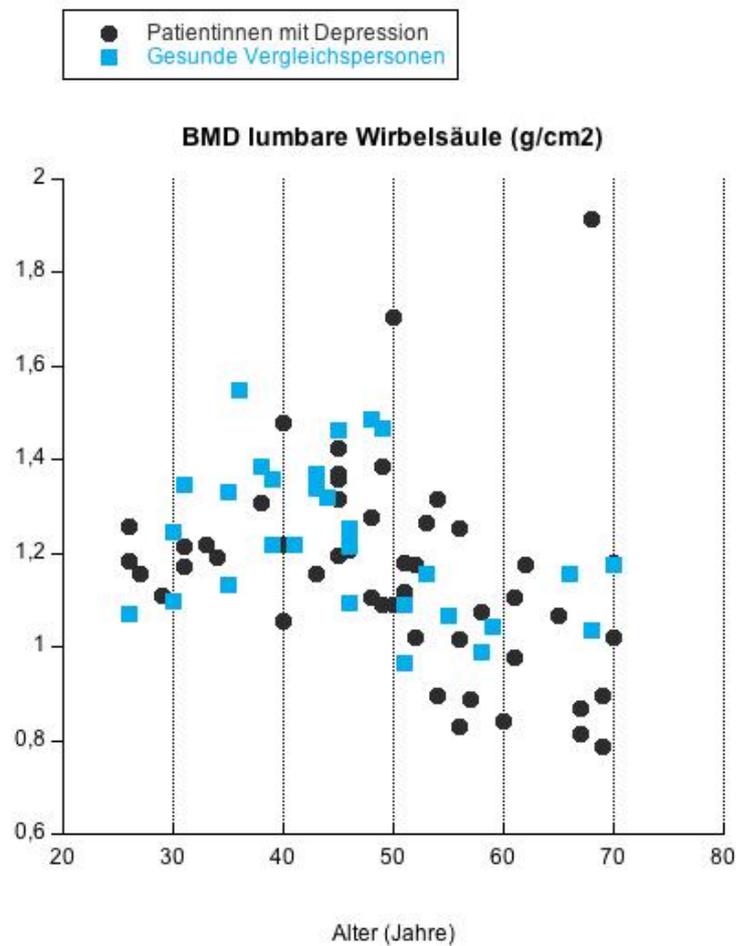


Abbildung 1: Knochendichte in der lumbaren Wirbelsäule bei 50 Patientinnen mit Depression und 30 gesunden Frauen. Knochendichte ist als Flächendichte dargestellt (g/cm<sup>2</sup>)

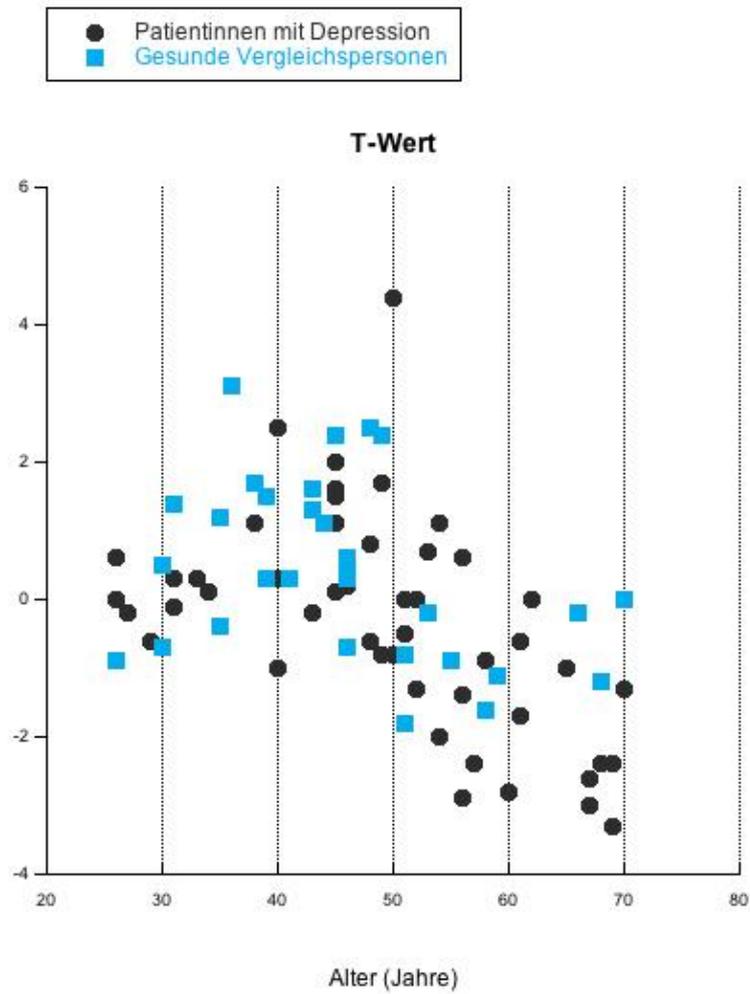


Abbildung 2: Knochendichte in der lumbaren Wirbelsäule bei 50 Patientinnen mit Depression und 30 gesunden Frauen. Knochendichte ist als T-Wert dargestellt.

Tabelle 1

	Gesunde Frauen (n=30)	Frauen mit Depression (n=50)	
Alter (Jahre)	46±11	50±12	n.s.
Größe (cm)	165±6	164±6	n.s.
Gewicht (kg)	67±11	71±11	n.s.
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24,7±4,1	26,4±4,2	p=0,09
Kinderzahl	1,8±0,9	2,0±1,1	n.s.
Eingetretene Menopause	17/30	23/50	n.s.
Rauchen (Packyears)	1,6±4,5	2,3±5,9	n.s.
Alkoholkonsum	0,6±0,7	0,4±0,5	n.s.
Intensive Körperliche Aktivität (Stunden pro Woche)	9,6±7,0	8,7±7,9	n.s.
Hamilton Depression Score (Punktzahl)	2±2	20±2	p<0,01
Beck Depressions Inventar (Punktzahl)	5±4	26±6	p<0,01
Knochendichte lumbare Wirbelsäule (g/cm <sup>2</sup> )	1,23±0,16	1,16±0,21	n.s.
LWS T-Score	0,40±1,31	-0,31±1,54	p<0,04
LWS Z-Score	0,73±1,16	0,17±1,18	p<0,04
Knochendichte Femur (g/cm <sup>2</sup> )	1,00±0,12	1,00±0,16	n.s.
Femur T-Score	0,17±0,99	0,14±1,3	n.s.
Femur Z-Score	0,55±0,77	0,65±1,12	n.s.
β-Crosslaps (ng/mL)	0,269±0,141	0,342±0,176	p<0,067
Interleukin 6 (pg/mL)	1,72±0,93	1,97±1,35	n.s.
Tumornekrosefaktor- α (pg/mL)	5,9±2,0	6,0±1,7	n.s.

## Diskussion

Das wesentliche Ergebnis der Studie ist, dass estnische Frauen mit einer depressiven Störung eine verminderte Knochendichte an der Lendenwirbelsäule, nicht aber am Femur haben. Weiterhin finden sich tendenziell Hinweise auf einen erhöhten Knochenmetabolismus. Die Daten bestätigen somit einen Teil der initialen Hypothese. Die Kovarianzanalyse ergibt keinen Hinweis darauf, dass dieser Gruppenunterschied auf Alter, Body Mass Index oder auf Unterschiede im Rauchverhalten oder Bewegungsverhalten zurückzuführen sind. Die Befunde sind in guter Übereinstimmung mit publizierten Metaanalysen (Cizza, et al., 2010; Wu, et al., 2010; Yirmiya & Bab, 2009).

Besonderheiten der Studie waren: Alle Patientinnen und Vergleichspersonen wurden mit einem standardisierten Interview untersucht. Die Patienten und die Vergleichspersonen gehörten alle zur selben ethnischen Gruppe, d.h. der Vergleichspunkt war nicht nur die von dem Hersteller des Densitometers bereitgestellte Referenzpopulation. Die untersuchten Patienten und Vergleichspersonen hatten einen sehr niedrigen Konsum von Alkohol und Nikotin und eine im Vergleich zu den anderen Studien hohe körperliche Aktivität. Dies war durch geringes Einkommen, hoher Anteil körperlicher Arbeit und geringen Motorisierungsgrad bedingt. Die Patientinnen waren ausschließlich in ambulanter Behandlung, sodass keine Patientinnen eingeschlossen waren, die eine psychotische oder katatone Symptomatik hatten. Das Ausmaß der Aktivierung von Zytokinen war gering. Metaanalysen zeigen, dass erhöhte Konzentrationen von

Interleukin 6 und Tumornekrosefaktor- $\alpha$  signifikant mit Depression assoziiert sind (Dowlati, et al., 2010), einige Studien weisen allerdings darauf hin, dass dies von der Krankheitsschwere abhängig ist.

Depression ist prinzipiell ein Risiko für die Entwicklung eines Lebensstils mit Bewegungsarmut (Roshanaei-Moghaddam, Katon, & Russo, 2009), erhöhtem Nikotinkonsum (Khaled, Bulloch, Exner, & Patten, 2009) und Alkoholmissbrauch (Conway, Compton, Stinson, & Grant, 2006). Diese Faktoren scheinen aber in der Untersuchung keinen dominierenden Einfluss genommen zu haben.

Folgende Limitationen der Studie müssen beachtet werden: Die Zahl der Studienteilnehmer bewegt sich mit 80 zwar im Mittelfeld der publizierten Voruntersuchungen. Sie hat trotzdem für den beobachteten Unterschied der T-Werte an der lumbalen Wirbelsäule nur eine Power von 58 %. Ebenfalls erlaubt Zahl von 80 Versuchspersonen nur die Berücksichtigung einer limitierten Zahl von Kovariaten und hat nur eine begrenzte Power, Einflüsse von Kovariaten zu erfassen. Eine Limitation der Untersuchung mit DXA besteht darin, dass es nicht zwischen trabekulärem und kortikalem Knochengewebe unterscheidet, und so Veränderungen der Mikrostruktur des Knochens nicht erfassen kann. Erhöhte Cortisolkonzentrationen beeinflussen zunächst vor allem das trabekuläre Knochengewebe (Chiodini, Francucci, & Scillitani, 2008). Die alternative Untersuchungstechnik mit quantitativer Computertomografie, welche diese Differenzierung erlaubt, ist allerdings mit einer deutlich höheren Strahlenbelastung verbunden. Die stärkeren Effekte auf die Knochendichte der lumbalen Wirbelsäule im Vergleich zum Femur könnten auf den höheren Anteil von trabekulären

Knochen in der lumbaren Wirbelsäule zurückzuführen sein. Eine weitere Limitation ist der etwas erhöhte Anteil von postmenopausalen Frauen in der Gruppe der Frauen mit Depression. Der Anteil war zwar nicht signifikant unterschiedlich, kann aber trotzdem einen Bias in die Studie hineingetragen haben. Weiterhin ist aufgrund des häufigen Gebrauchs von Antidepressiva eine Konfundierung der Effekte der Depression und der zugehörigen Medikation möglich.

Die Studie erlaubt keine Rückschlüsse bezüglich der genauen kausalen Mechanismen, die zu der verminderten Knochendichte bei Patienten mit einer depressiven Störung führen. Diskutiert werden eine Aktivierung des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Systems mit einer vermehrten Sekretion von Cortisol und einer daraus resultierenden Inhibition der Osteoblastenaktivität. Keine der bisherigen Studien zu Knochendichte und Depression hat allerdings eine intensiviertere Erfassung der Cortisolsekretion mit einem Tagesprofil durchgeführt. Einzelwerte von Cortisol haben nur eine geringe Korrelation zu Tagesprofilen und zeigen dementsprechend entweder keine Korrelation mit der Knochendichte (Halbreich, et al., 1995) oder hypothesengerecht eine negative Korrelation (Altindag, et al., 2007). Weiterhin diskutiert werden Einflüsse der Neurotransmitter Serotonin und Noradrenalin diskutiert. Auch hier besteht die Schwierigkeit, dass die Erfassung dieser Parameter in epidemiologischen Studien nur schwer möglich ist. Tierexperimentelle Studien weisen allerdings auf eine hohe potenzielle Bedeutsamkeit dieser Faktoren hin. Studien bei der Maus zeigen einen Zusammenhang zwischen depressionsähnlichem Verhalten und Knochenverlust (Bab & Yirmiya, 2010a). In diesem Modell ergab sich ein Zusammenhang

zwischen erhöhten Konzentrationen von Noradrenalin und Cortisol und Knochenverlust.

Aus Gründen der lokalen Ressourcen konnte keine umfassende laborchemische Abklärung durchgeführt werden. Hierzu ist allerdings auch zu bemerken, dass bei keiner der teilnehmenden Patientinnen und Vergleichspersonen die Indikation für eine Basisdiagnostik entsprechend der vom Dachverband Osteologie herausgegebenen Leitlinie bestand (Lange, et al., 2011). Weiterhin ergaben sich aus den vorliegenden Metaanalysen und anderen Vorarbeiten keine spezifischen Hypothesen für einen anderen Laborparameter als  $\beta$ -Crosslaps.

Niedrige Knochendichte ist innerhalb der psychischen Störungen nicht spezifisch für Depression. Auch bei Patienten mit Schizophrenie wurde eine erniedrigte Knochendichte beschrieben (Halbreich, 2007; Halbreich, et al., 1995; Hummer, et al., 2005).

Niedrige Knochendichte ist nicht die einzige dokumentierte Veränderung der Körperzusammensetzung bei Patienten mit depressiven Störungen. Mehrfach nachgewiesen ist auch eine Erhöhung des Volumens an viszeralem Fettgewebe (Greggersen, et al., 2011; Weber-Hamann, et al., 2006). Arteriosklerose und Osteoporose haben möglicherweise gemeinsame Risikofaktoren. In der Allgemeinbevölkerung und auch bei übergewichtigen Adoleszenten besteht eine negative Korrelation zwischen viszeralem Fettgewebe und Knochendichte (Katzmarzyk, et al., 2011; Kim, et al., 2010; Russell, et al., 2010). Studien, die bei

depressiven Patienten sowohl die Knochendichte wie das Volumen des viszeralen Fettgewebes untersuchen, liegen allerdings bisher nicht vor.

Zusammenfassend bestätigt die vorliegende Untersuchung die Hypothese einer erniedrigten Knochendichte bei Patientinnen mit einer depressiven Störung.

Erniedrigte Knochendichte war in der Studie unabhängig von Lebensstilfaktoren.

Besonderheiten der vorliegenden Daten sind, dass die Daten an einer osteuropäischen Population mit niedrigem Lebensstandard und hoher körperlicher Aktivität erhoben wurden.

## Zusammenfassung

Ziel der Studie war es, zu überprüfen ob auch Frauen mit einer depressiven Störung, die in einem osteuropäischen Land und den dortigen Lebensverhältnissen leben, an einer erniedrigten Knochendichte leiden. Hierzu wurden 50 Frauen im Alter von 29 bis 70 Jahren, die wegen einer depressiven Störung ambulant behandelt wurden, in die Studie eingeschlossen und mit einer gesunden Vergleichsgruppe mit 30 Frauen verglichen. Die Diagnose der depressiven Störung wurde durch das MINI-Interview gestellt. Die Knochendichte wurde mit der Dual-Röntgen-Absorptiometrie Methode erfasst. Das wesentliche Ergebnis ist, dass Frauen mit einer depressiven Störung niedrigere T-Werte und Z-Werte der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule aufwiesen. Die Knochendichte des Femur war dagegen bei Frauen mit Depression und Vergleichsgruppe ähnlich. Das chronologische Alter war die einzige Kovariate, die den Gruppenunterschied signifikant beeinflusste. Es fand sich ein Trend zu einer höheren Konzentration von  $\beta$ -Crosslaps, einem Marker des Knochenstoffwechsels bei den Frauen mit Depression. Die Studie bestätigt, dass Frauen mit Depression eine niedrigere Knochendichte der Lendenwirbelsäule aufweisen. Das wesentliche Unterscheidungsmerkmal zu bisherigen Untersuchungen ist, dass die Studie an einer osteuropäischen Population durchgeführt wurde, die trotz hoher Krankheitsschwere ambulant behandelt wurde, ein hohes Ausmaß von körperlicher Aktivität aufwies und nur in geringem Umfang Alkohol und Nikotin konsumierte.

## Literatur

- Altindag, O., Altindag, A., Asoglu, M., Gunes, M., Soran, N., & Deveci, Z. (2007). Relation of cortisol levels and bone mineral density among premenopausal women with major depression. *Int J Clin Pract*, *61*, 416-20.
- Amsterdam, J. D., & Hooper, M. (1998). Bone density measurement in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *22*, 267-77.
- Angst, J., Gamma, A., Rossler, W., Ajdacic, V., & Klein, D. N. (2009). Long-term depression versus episodic major depression: results from the prospective Zurich study of a community sample. *J Affect Disord*, *115*, 112-21.
- Atteritano, M., Lasco, A., Mazzaferro, S., Macri, I., Catalano, A., Santangelo, A., Bagnato, G., Bagnato, G., & Frisina, N. (2013). Bone mineral density, quantitative ultrasound parameters and bone metabolism in postmenopausal women with depression. *Intern Emerg Med*, *8*, 485-91.
- Bab, I. A., & Yirmiya, R. (2010a). Depression and bone mass. *Ann N Y Acad Sci*, *1192*, 170-5.
- Bab, I. A., & Yirmiya, R. (2010b). Depression, selective serotonin reuptake inhibitors, and osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep*, *8*, 185-91.
- Battaglino, R., Fu, J., Spate, U., Ersoy, U., Joe, M., Sedaghat, L., & Stashenko, P. (2004). Serotonin regulates osteoclast differentiation through its transporter. *J Bone Miner Res*, *19*, 1420-31.
- Blizotes, M. (2010). Update in serotonin and bone. *J Clin Endocrinol Metab*, *95*, 4124-32.
- Blume, J., Douglas, S. D., & Evans, D. L. (2011). Immune suppression and immune activation in depression. *Brain Behav Immun*, *25*, 221-9.
- Brown, E. S., Varghese, F. P., & McEwen, B. S. (2004). Association of depression with medical illness: does cortisol play a role? *Biol Psychiatry*, *55*, 1-9.
- Browner, W. S., Pressman, A. R., Nevitt, M. C., Cauley, J. A., & Cummings, S. R. (1993). Association between low bone density and stroke in elderly women. The study of osteoporotic fractures. *Stroke*, *24*, 940-46.
- Burge, R., Dawson-Hughes, B., Solomon, D. H., Wong, J. B., King, A., & Tosteson, A. (2007). Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005-2025. *J Bone Miner Res*, *22*, 465-75.
- Chang, C. K., Hayes, R. D., Perera, G., Broadbent, M. T., Fernandes, A. C., Lee, W. E., Hotopf, M., & Stewart, R. (2011). Life expectancy at birth for people with serious mental illness and other major disorders from a secondary mental health care case register in London. *PLoS One*, *6*, e19590.
- Chiodini, I., Francucci, C. M., & Scillitani, A. (2008). Densitometry in glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Endocrinol Invest*, *31*, 33-7.
- Cizza, G., Mistry, S., Nguyen, V. T., Eskandari, F., Martinez, P., Torvik, S., Reynolds, J. C., Gold, P. W., Sinai, N., & Csako, G. (2012). Do premenopausal women with major depression have low bone mineral density? A 36-month prospective study. *PLoS One*, *7*, e40894.
- Cizza, G., Primma, S., Coyle, M., Gourgiotis, L., & Csako, G. (2010). Depression and osteoporosis: a research synthesis with meta-analysis. *Horm Metab Res*, *42*, 467-82.
- Clarke, B. L., & Khosla, S. (2010). Physiology of bone loss. *Radiol Clin North Am*, *48*, 483-95.
- Coelho, R., Silva, C., Maia, A., Prata, J., & Barros, H. (1999). Bone mineral density and depression: a community study in women. *J Psychosom Res*, *46*, 29-35.

- Conway, K. P., Compton, W., Stinson, F. S., & Grant, B. F. (2006). Lifetime comorbidity of DSM-IV mood and anxiety disorders and specific drug use disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry, 67*, 247-57.
- Damilakis, J., Adams, J. E., Guglielmi, G., & Link, T. M. (2010). Radiation exposure in X-ray-based imaging techniques used in osteoporosis. *Eur Radiol, 20*, 2707-14.
- Deuschle, M., Schweiger, U., Weber, B., Gotthardt, U., Körner, A., Schmider, J., Standhardt, H., Lammers, C. H., & Heuser, I. (1997). Diurnal activity and pulsatility of the hypothalamus-pituitary-adrenal system in male depressed patients and healthy controls. *J Clin Endocrinol Metab, 82*, 234-38.
- DGPPN, B., KBV, AWMF, AkdÄ, BPTK, BApK DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPs, DGRW (hrsg) für die Leitliniengruppe unipolare Depression. (2009). S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression. In.
- Diem, S. J., Blackwell, T. L., Stone, K. L., Yaffe, K., Cauley, J. A., Whooley, M. A., & Ensrud, K. E. (2007). Depressive symptoms and rates of bone loss at the hip in older women. *J Am Geriatr Soc, 55*, 824-31.
- Diem, S. J., Ruppert, K., Cauley, J. A., Lian, Y., Bromberger, J. T., Finkelstein, J. S., Greendale, G. A., & Solomon, D. H. (2013). Rates of bone loss among women initiating antidepressant medication use in midlife. *J Clin Endocrinol Metab, 98*, 4355-63.
- Dorn, L. D., Beal, S. J., Kalkwarf, H. J., Pabst, S., Noll, J. G., & Susman, E. J. (2013). Longitudinal impact of substance use and depressive symptoms on bone accrual among girls aged 11-19 years. *J Adolesc Health, 52*, 393-9.
- Dorn, L. D., Susman, E. J., Pabst, S., Huang, B., Kalkwarf, H., & Grimes, S. (2008). Association of depressive symptoms and anxiety with bone mass and density in ever-smoking and never-smoking adolescent girls. *Arch Pediatr Adolesc Med, 162*, 1181-8.
- Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, H., Sham, L., Reim, E. K., & Lanctot, K. L. (2010). A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry, 67*, 446-57.
- Eller, T., Aluoja, A., Maron, E., & Vasar, V. (2009). Soluble interleukin-2 receptor and tumor necrosis factor levels in depressed patients in Estonia. *Medicina (Kaunas), 45*, 971-7.
- Erdal, A., Yildirim, K., & Karatay, S. (2007). Bone mineral density in patients with depression. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation, 20*, 151-4.
- Eskandari, F., Martinez, P. E., Torvik, S., Phillips, T. M., Sternberg, E. M., Mistry, S., Ronsaville, D., Wesley, R., Toomey, C., Sebring, N. G., Reynolds, J. C., Blackman, M. R., Calis, K. A., Gold, P. W., & Cizza, G. (2007). Low bone mass in premenopausal women with depression. *Arch Intern Med, 167*, 2329-36.
- Fazeli, P. K., Mendes, N., Russell, M., Herzog, D. B., Klibanski, A., & Misra, M. (2013). Bone density characteristics and major depressive disorder in adolescents. *Psychosom Med, 75*, 117-23.
- Furlan, P. M., Ten Have, T., Cary, M., Zemel, B., Wehrli, F., Katz, I. R., Gettes, D. R., & Evans, D. L. (2005). The role of stress-induced cortisol in the relationship between depression and decreased bone mineral density. *Biol Psychiatry, 57*, 911-7.
- Greggersen, W., Rudolf, S., Fassbinder, E., Dibbelt, L., Stoeckelhuber, B. M., Hohagen, F., Oltmanns, K. M., Kahl, K. G., & Schweiger, U. (2011). Major depression, borderline personality disorder, and visceral fat content in women. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*.
- Halbreich, U. (2007). Osteoporosis, schizophrenia and antipsychotics: the need for a comprehensive multifactorial evaluation. *CNS Drugs, 21*, 641-57.

- Halbreich, U., Rojansky, N., Palter, S., Hreshchyshyn, M., Kreeger, J., Bakhai, Y., & Rosan, R. (1995). Decreased bone mineral density in medicated psychiatric patients. *Psychosom Med*, *57*, 485-91.
- Herran, A., Amado, J. A., Garcia-Unzueta, T., Vazquez-Barquero, J. L., Perera, L., & Gonzalez-Macias, J. (2000). Increased bone remodeling in first-episode major depressive disorder. *Psychosom Med*, *62*, 779-82.
- Hlaing, T. T., & Compston, J. E. (2014). Biochemical markers of bone turnover - uses and limitations. *Ann Clin Biochem*, *51*, 189-202.
- Howren, M. B., Lamkin, D. M., & Suls, J. (2009). Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med*, *71*, 171-86.
- Hummer, M., Malik, P., Gasser, R. W., Hofer, A., Kemmler, G., Moncayo Naveda, R. C., Rettenbacher, M. A., & Fleischhacker, W. W. (2005). Osteoporosis in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, *162*, 162-7.
- Jacka, F. N., Pasco, J. A., Henry, M. J., Kotowicz, M. A., Dodd, S., Nicholson, G. C., & Berk, M. (2005). Depression and bone mineral density in a community sample of perimenopausal women: Geelong Osteoporosis Study. *Menopause*, *12*, 88-91.
- Kahl, K. G., Greggersen, W., Rudolf, S., Stoeckelhuber, B. M., Bergmann-Koester, C. U., Dibbelt, L., & Schweiger, U. (2006). Bone mineral density, bone turnover, and osteoprotegerin in depressed women with and without borderline personality disorder. *Psychosom Med*, *68*, 669-74.
- Kahl, K. G., Rudolf, S., Stoeckelhuber, B. M., Dibbelt, L., Gehl, H. B., Markhof, K., Hohagen, F., & Schweiger, U. (2005). Bone mineral density, markers of bone turnover, and cytokines in young women with borderline personality disorder with and without comorbid major depressive disorder. *American Journal of Psychiatry*, *162*, 168-74.
- Katzmarzyk, P. T., Barreira, T. V., Harrington, D. M., Staiano, A. E., Heymsfield, S. B., & Gimble, J. M. (2011). Relationship between abdominal fat and bone mineral density in white and African American adults. *Bone*.
- Kavuncu, V., Kuloglu, M., Kaya, A., Sahin, S., Atmaca, M., & Firidin, B. (2002). Bone metabolism and bone mineral density in premenopausal women with mild depression. *Yonsei Med J*, *43*, 101-8.
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Koretz, D., Merikangas, K. R., Rush, A. J., Walters, E. E., & Wang, P. S. (2003). The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*, *289*, 3095-105.
- Khaled, S. M., Bulloch, A., Exner, D. V., & Patten, S. B. (2009). Cigarette smoking, stages of change, and major depression in the Canadian population. *Can J Psychiatry*, *54*, 204-8.
- Kim, H. Y., Choe, J. W., Kim, H. K., Bae, S. J., Kim, B. J., Lee, S. H., Koh, J. M., Han, K. O., Park, H. M., & Kim, G. S. (2010). Negative association between metabolic syndrome and bone mineral density in Koreans, especially in men. *Calcif Tissue Int*, *86*, 350-8.
- Kleinberg, A., Aluoja, A., & Vasar, V. (2010). Point prevalence of major depression in Estonia. Results from the 2006 Estonian Health Survey. *Eur Psychiatry*, *25*, 485-90.
- Korpelainen, R., Korpelainen, J., Heikkinen, J., Vaananen, K., & Keinanen-Kiukaanniemi, S. (2006). Lifelong risk factors for osteoporosis and fractures in elderly women with low body mass index--a population-based study. *Bone*, *39*, 385-91.
- Lange, U., Muller-Ladner, U., & Pfeilschifter, J. (2011). [Osteoporosis: prophylaxis, diagnostics and therapy according to the guidelines]. *Internist (Berl)*, *52*, 843-52; quiz 53.

- Lett, H. S., Blumenthal, J. A., Babyak, M. A., Sherwood, A., Strauman, T., Robins, C., & Newman, M. F. (2004). Depression as a risk factor for coronary artery disease: evidence, mechanisms, and treatment. *Psychosom Med*, *66*, 305-15.
- Lorente-Ramos, R., Azpeitia-Arman, J., Munoz-Hernandez, A., Garcia-Gomez, J. M., Diez-Martinez, P., & Grande-Barez, M. (2011). Dual-energy x-ray absorptiometry in the diagnosis of osteoporosis: a practical guide. *AJR Am J Roentgenol*, *196*, 897-904.
- Lui, L. Y., Stone, K., Cauley, J. A., Hillier, T., & Yaffe, K. (2003). Bone loss predicts subsequent cognitive decline in older women: the study of osteoporotic fractures. *J Am Geriatr Soc*, *51*, 38-43.
- Malik, P., Gasser, R. W., Moncayo, R. C., Kandler, C., Koudouovoh-Tripp, P., Giesinger, J., & Sperner-Unterweger, B. (2013). Bone mineral density and bone metabolism in patients with major depressive disorder without somatic comorbidities. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *44*, 58-63.
- Mezuk, B., Eaton, W. W., Albrecht, S., & Golden, S. H. (2008). Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. *Diabetes Care*, *31*, 2383-90.
- Mezuk, B., Eaton, W. W., & Golden, S. H. (2008). Depression and osteoporosis: epidemiology and potential mediating pathways. *Osteoporos Int*, *19*, 1-12.
- Michelson, D., Stratakis, C., Hill, L., Reynolds, J., Galliven, E., Chrousos, G., & Gold, P. (1996). Bone mineral density in women with depression. *New England Journal of Medicine*, *335*, 1176-81.
- Mussolino, M. E., Jonas, B. S., & Looker, A. C. (2004). Depression and bone mineral density in young adults: results from NHANES III. *Psychosom Med*, *66*, 533-37.
- Niti, M., Ng, T. P., Kua, E. H., Ho, R. C., & Tan, C. H. (2007). Depression and chronic medical illnesses in Asian older adults: the role of subjective health and functional status. *Int J Geriatr Psychiatry*, *22*, 1087-94.
- Nordentoft, M., Wahlbeck, K., Hallgren, J., Westman, J., Osby, U., Alinaghizadeh, H., Gissler, M., & Laursen, T. M. (2013). Excess mortality, causes of death and life expectancy in 270,770 patients with recent onset of mental disorders in Denmark, Finland and Sweden. *PLoS One*, *8*, e55176.
- Osby, U., Brandt, L., Correia, N., Ekblom, A., & Soren, P. (2001). Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Arch Gen Psychiatry*, *58*, 844-50.
- Ozsoy, S., Esel, E., Turan, M. T., Kula, M., Demir, H., Kartalci, S., & Kokbudak, Z. (2005). [Is there any alteration in bone mineral density in patients with depression?]. *Turk Psikiyatri Derg*, *16*, 77-82.
- Petronijevic, M., Petronijevic, N., Ivkovic, M., Stefanovic, D., Radonjic, N., Glisic, B., Ristic, G., Damjanovic, A., & Paunovic, V. (2008). Low bone mineral density and high bone metabolism turnover in premenopausal women with unipolar depression. *Bone*, *42*, 582-90.
- Qaseem, A., Snow, V., Shekelle, P., Hopkins, R., Jr., Forciea, M. A., & Owens, D. K. (2008). Screening for osteoporosis in men: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*, *148*, 680-4.
- Rachner, T. D., Khosla, S., & Hofbauer, L. C. (2011). Osteoporosis: now and the future. *Lancet*, *377*, 1276-87.
- Reginster, J. Y., Deroisy, R., Paul, I., Hansenne, M., & Anseau, M. (1999). Depressive vulnerability is not an independent risk factor for osteoporosis in postmenopausal women. *Maturitas*, *33*, 133-37.
- Robbins, J., Hirsch, C., Whitmer, R., Cauley, J., & Harris, T. (2001). The association of bone mineral density and depression in an older population. *J Am Geriatr Soc*, *49*, 732-6.
- Roshanaei-Moghaddam, B., Katon, W. J., & Russo, J. (2009). The longitudinal effects of depression on physical activity. *Gen Hosp Psychiatry*, *31*, 306-15.

- Russell, M., Mendes, N., Miller, K. K., Rosen, C. J., Lee, H., Klibanski, A., & Misra, M. (2010). Visceral fat is a negative predictor of bone density measures in obese adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab*, *95*, 1247-55.
- Sadock, B. J., & Sadock, V. A. (2007). *Synopsis of psychiatry*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Schwan, S., & Hallberg, P. (2009). SSRIs, bone mineral density, and risk of fractures--a review. *Eur Neuropsychopharmacol*, *19*, 683-92.
- Schweiger, U., Deuschle, M., Körner, A., Lammers, C. H., Schmider, J., Gotthardt, U., Holsboer, F., & Heuser, I. (1994). Low lumbar bone mineral density in patients with major depression. *Am J Psychiatry*, *151*, 1691-93.
- Schweiger, U., Weber, B., Deuschle, M., & Heuser, I. (2000). Lumbar bone mineral density in patients with major depression: evidence of increased bone loss at follow-up. *Am J Psychiatry*, *157*, 118-20.
- Shlik, J., Aluoja, A., & Kihl, E. (1999). M.I.N.I. Mini International Psychiatric Interview. Estonian Version 5.0.0. In: Tartu: University of Tartu, Department of Psychiatry.
- Sogaard, A. J., Joakimsen, R. M., Tverdal, A., Fonnebo, V., Magnus, J. H., & Berntsen, G. K. (2005). Long-term mental distress, bone mineral density and non-vertebral fractures. The Tromso Study. *Osteoporos Int*, *16*, 887-97.
- Stetler, C., & Miller, G. E. (2011). Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosom Med*, *73*, 114-26.
- Tan, Z. S., Seshadri, S., Beiser, A., Zhang, Y., Felson, D., Hannan, M. T., Au, R., Wolf, P. A., & Kiel, D. P. (2005). Bone mineral density and the risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol*, *62*, 107-11.
- Thomas, L. (2012). *Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik*. Frankfurt am Main: TH-Books.
- Tolea, M. I., Black, S. A., Carter-Pokras, O. D., & Kling, M. A. (2007). Depressive symptoms as a risk factor for osteoporosis and fractures in older Mexican American women. *Osteoporos Int*, *18*, 315-22.
- Unnanuntana, A., Gladnick, B. P., Donnelly, E., & Lane, J. M. (2010). The assessment of fracture risk. *J Bone Joint Surg Am*, *92*, 743-53.
- Van der Kooy, K., van Hout, H., Marwijk, H., Marten, H., Stehouwer, C., & Beekman, A. (2007). Depression and the risk for cardiovascular diseases: systematic review and meta analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*, *22*, 613-26.
- Vuorilehto, M. S., Melartin, T. K., & Isometsa, E. T. (2009). Course and outcome of depressive disorders in primary care: a prospective 18-month study. *Psychol Med*, *39*, 1697-707.
- Weber-Hamann, B., Werner, M., Hentschel, F., Bindeballe, N., Lederbogen, F., Deuschle, M., & Heuser, I. (2006). Metabolic changes in elderly patients with major depression: evidence for increased accumulation of visceral fat at follow-up. *Psychoneuroendocrinology*, *31*, 347-54.
- Whiteford, H. A., Degenhardt, L., Rehm, J., Baxter, A. J., Ferrari, A. J., Erskine, H. E., Charlson, F. J., Norman, R. E., Flaxman, A. D., Johns, N., Burstein, R., Murray, C. J., & Vos, T. (2013). Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, *382*, 1575-86.
- Whitson, H. E., Sanders, L., Pieper, C. F., Gold, D. T., Papaioannou, A., Richards, J. B., Adachi, J. D., & Lyles, K. W. (2008). Depressive symptomatology and fracture risk in community-dwelling older men and women. *Ageing Clin Exp Res*, *20*, 585-92.
- Whooley, M. A., Cauley, J. A., Zmuda, J. M., Haney, E. M., & Glynn, N. W. (2004). Depressive symptoms and bone mineral density in older men. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, *17*, 88-92.

- Whooley, M. A., Kip, K. E., Cauley, J. A., Ensrud, K. E., Nevitt, M. C., & Browner, W. S. (1999). Depression, falls, and risk of fracture. *Arch Intern Med*, *159*, 484-90.
- Williams, L. J., Pasco, J. A., Jacka, F. N., Henry, M. J., Dodd, S., & Berk, M. (2009). Depression and bone metabolism. A review. *Psychother Psychosom*, *78*, 16-25.
- Wong, S. Y., Lau, E. M., Lynn, H., Leung, P. C., Woo, J., Cummings, S. R., & Orwoll, E. (2005). Depression and bone mineral density: is there a relationship in elderly Asian men? Results from Mr. Os (Hong Kong). *Osteoporos Int*, *16*, 610-5.
- Wu, Q., Bencaz, A. F., Hentz, J. G., & Crowell, M. D. (2012). Selective serotonin reuptake inhibitor treatment and risk of fractures: a meta-analysis of cohort and case-control studies. *Osteoporos Int*, *23*, 365-75.
- Wu, Q., Liu, J., Gallegos-Orozco, J. F., & Hentz, J. G. (2010). Depression, fracture risk, and bone loss: a meta-analysis of cohort studies. *Osteoporos Int*, *21*, 1627-35.
- Wu, Q., Magnus, J. H., Liu, J., Bencaz, A. F., & Hentz, J. G. (2009). Depression and low bone mineral density: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Osteoporos Int*, *20*, 1309-20.
- Yaffe, K., Browner, W., Cauley, J., Launer, L., & Harris, T. (1999). Association between bone mineral density and cognitive decline in older women. *J Am Geriatr Soc*, *47*, 1176-82.
- Yazici, A. E., Bagis, S., Tot, S., Sahin, G., Yazici, K., & Erdogan, C. (2005). Bone mineral density in premenopausal women with major depression. *Joint Bone Spine*, *72*, 540-3.
- Yazici, K. M., Akinci, A., Sütcü, A., & Özçakar, L. (2003). Bone mineral density in premenopausal women with major depressive disorder. *Psychiatry Res*, *117*, 271-75.
- Yirmiya, R., & Bab, I. (2009). Major depression is a risk factor for low bone mineral density: a meta-analysis. *Biol Psychiatry*, *66*, 423-32.
- Zheng, D., Macera, C. A., Croft, J. B., Giles, W. H., Davis, D., & Scott, W. K. (1997). Major depression and all-cause mortality among white adults in the United States. *Ann Epidemiol*, *7*, 213-18.

# Anhang

**AP SPINE RESULTS**  
**SA TÕ KLIINIKUMI SISEKLIINIK**  
 PUUSEPA 6 TARTU 51014

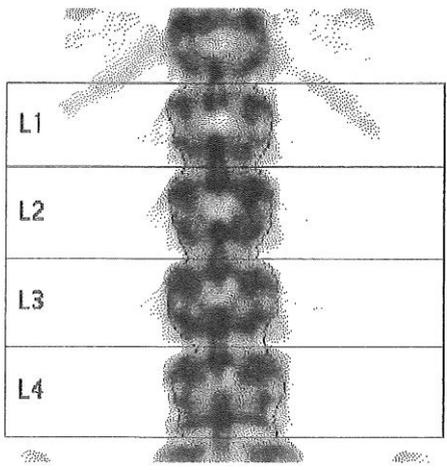
*K 02*

AP SPINE BONE DENSITY

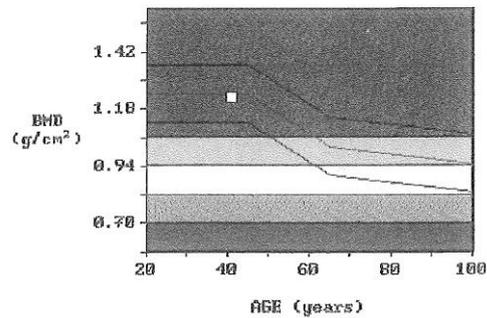
Facility:  
 41 years  
 167.0cm 80.0kg White Female  
 Physician:

*SONMERHAGE*

Acquired: 22.12.2005 (4.5c)  
 Analyzed: 22.12.2005 (4.5c)  
 Printed: 22.12.2005 (4.5c)  
 pütses01.s90



L1-L4 Comparison to Reference



Region	BMD <sup>1</sup> g/cm <sup>2</sup>	Young-Adult <sup>2</sup> %	T	Age-Matched <sup>3</sup> %	Z
L1-L4	1.230	104	0.4	99	-0.1

Image not for diagnosis  
 3.00ma:Hi-Res Medium DPXIQ 0.6x1.2mm 1.68mm  
 754046:447642 272.88:202.78:143.95  
 %Fat = 18.9(1.354)

1 - See appendix on precision and accuracy.  
 Statistically 68% of repeat scans will fall within 1 SD. ( $\pm 0.01$  g/cm<sup>2</sup>)  
 2 - Germany AP Spine Reference Population, Ages 20-45. See Appendices.  
 3 - Matched for Age, Weight(25-100kg), Ethnic.

**Comments:**

*Eaustane mu normaalest hädus.*  
*M.*

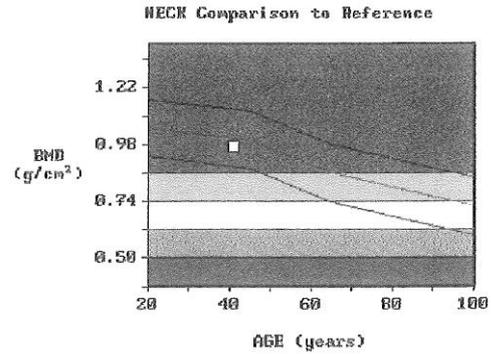
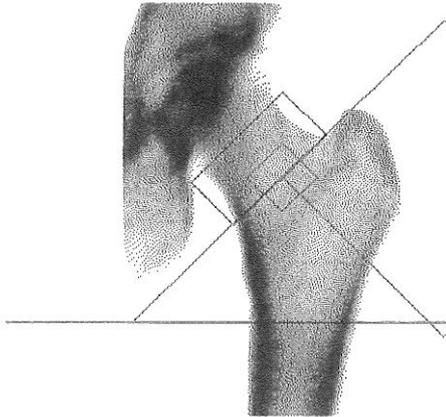


FEMUR RESULTS  
 TÜ SISEKLIINIK  
 PUUSEPA 6 TARTU 51014

Left FEMUR BONE DENSITY

Facility:  
 41 years  
 167.0cm 80.0kg White Female  
 Physician: *SOMNERHAGE,*

Acquired: 22.12.2005 (4.5c)  
 Analyzed: 22.12.2005 (4.5c)  
 Printed: 22.12.2005 (4.5c)  
 pütses01.f90



Region	BMD <sup>1,7</sup> g/cm <sup>2</sup>	Young-Adult <sup>2</sup>		Age-Matched <sup>3</sup>	
		%	T	%	Z
NECK	0.971	99	-0.1	97	-0.3

Image not for diagnosis  
 3.00ma:Hi-Res Medium DPXIQ 0.6x1.2mm 1.68mm  
 754046:447642 272.88:202.78:143.95  
 %Fat = 17.8(1.356) Neck Angle = 45

- 1 - See appendix on precision and accuracy.  
 Statistically 68% of repeat scans will fall within 1 SD. ( $\pm 0.01$  g/cm<sup>2</sup>)
- 2 - Germany Femur Reference Population, Ages 20-45. See Appendices.
- 3 - Matched for Age, Weight(25-100kg), Ethnic.
- 7 - Standardized BMD for NECK is 889 mg/cm<sup>2</sup>. See J Bone Miner Res 1994; 9:1503-1514

Comments:

# Tartu Ülikooli Inimuuringute Eetika Komitee

## Ethics Review Committee (ERC) on Human Research of the University of Tartu

Protokolli number: 124/36, 01.03.2004

Vastutav uurija (asutus):

Varje Sommerhage (OÜ Jaanson & Lääne, Staadioni 48, Tartu)

Uurimistöö nimetus:

Osteoporoosilised muutused depressiivsetel haigetel

Komitee koosseis:

	Asutus, amet	Osalemine otsuse tegemisel
Lembit Allikmets	TÜ Farmakoloogia Instituut, emeriitprofessor, komitee esimees	+
Arvo Tikk	TÜ Närvikliinik, emeriitprofessor, komitee aseesimees	+
Eve-Merike Sooväli	TÜ Õendusteaduse osakonna assistent, komitee sekretär	+
Tiina Juhansoo	Tallinna Meditsiiniakadeemia, koordinaator	+
Helle Karro	TÜ Naistekliinik, kliiniku juhataja, dotsent	-
Kristi Rüütel	TÜ Arstiteaduskonna IV kursuse üliõpilane	+
Enno Kõiv	TÜK Kardioloogia kliinik, kardioloog-konsultant	+
Elmar Arak	TÜ Farmaatsia Instituut, dotsent	+
Valdar Parve	TÜ Filosoofia osakond, dotsent	+
Gabriel Tavits	TÜ Eraõiguse instituut, dr.iur., lektor	-
Naatan Haamer	TÜ Naistekliinik, hingehoidja	+

Komitee otsus: Antud nõusolek uurimistööks.

Komitee esimees: emer.prof. Lembit Allikmets

Komitee sekretär: Eve-Merike Sooväli

TÜ Biomedikum  
room 3050  
Ravila Str. 19  
51014, Tartu, Estonia

Phone: (+372) 7 374 350  
Fax: (+372) 7 374 352

## **Danksagungen**

Ich bedanke mich ganz besonders bei Herrn Prof. Dr. med. Ulrich Schweiger für die Überlassung des Themas und die gute Betreuung während der gesamten Zeit der Promotion.

Ebenfalls großen Dank schulde ich Frau Dr. Ingrid Kull für die Unterstützung bei der Durchführung der Knochendichtemessungen an der Universität Tartu. Frau Jane Alber hat mich bei der Durchführung der Blutentnahmen und der Organisation der Studie unterstützt.

Herr Dr. Sebastian Rudolf von der Universität zu Lübeck hat wesentliche Beiträge zur Konzeption der Studie geliefert und war für die immunologischen Analysen verantwortlich.

# Lebenslauf



## **Persönliche Daten**

Name	Varje Sommerhage
Geburtsdatum	01.02.1969
Anschrift	Ruudu 3; Pärnu 80016; Estland
Familienstand	verwitwet, ein Kind
Eltern	Leo Vanatoa ( Rechtsanwalt) Silvi Vanatoa ( Fachärztin für Psychiatrie)

## **Ausbildung**

1975-1987	I. Oberschule; Pärnu ( Abitur)
1987-1993	Studium der Medizin an der Medizinischen Fakultät der Universität Tartu

## **Postgraduierte, weitere Ausbildung und Beschäftigung**

1993-1995	Allgemeinärztliche Ausbildung - Mustamäe Hospital, Tallinn; Estland
	Ausbildung zur Familientherapeutin ( Grundkurs)
1995-1997	Erziehungsurlaub 1-jährige Kurs in Kognitiver Verhaltenstherapie (Estonian Association of CBT, Tartu)

1997-1998	Allgemeinärztliche Ausbildung an der Universitätsklinik in Tartu
1998-2002	Psychiatrische Facharztausbildung Ausbildung zur Familientherapeutin ( 3-jähriger Fortgeschrittenenkurs) , (Estonian Association of Family Therapie, Tartu) Mitglied einer estnisch-finnischen psychiatrischen Forschungsinitiative ( 2000-2002)
2001-2002	Ärztliche Leiterin der Tagesklinik der Universitätsklinik Bonn
2003-2008	Tätigkeit als Psychiaterin bei „Jaanson & Lääne“, Tartu Experimentalphase der Dissertation ( Kooperation mit der Lübecker Universitätsklinik, Prof. Dr. Ulrich Schweiger)
2009-2014	Datenauswertung und Fertigstellung der Dissertation
2009-.....	Psychiaterin in einer Privatpraxis in Pärnu Psychiatrische Beraterin der Rehabilitationskommission Regelmäßige Weiterbildungsvorlesungen ( für Familienärzte, Sozialarbeiter etc.) an dem Tartuer Universitätscollege in Pärnu

### **Mitgliedschaften**

Mitglied der EPS ( Estnische Gesellschaft für Psychiatrie) , EPA und DGPPN  
DKI ( Deutsche Kulturinstitut in Tartu )