

1. EINLEITUNG

1.1. Einführung in das Thema

In den industrialisierten Ländern imponieren Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems als wesentliche Ursache eines frühzeitigen Todes (53), die arterielle Hypertonie ist international als einer der bedeutsamsten Risikofaktoren anerkannt (2, 53, 254) und wird als „wichtigstes Problem der öffentlichen Gesundheit in entwickelten Ländern“ bezeichnet (284). Auch die Herzfrequenz gilt als bedeutender prognostischer Faktor der allgemeinen und der kardiovaskulären Mortalität (71, 87, 137, 176, 210).

Die bestehenden saisonalen Unterschiede zwischen Sommer und Winter im Blutdruckniveau wie auch bei kardiovaskulärer Mortalität sowie ein möglicher Zusammenhang zwischen Hypertonie-Prävalenz, geographischem Breitengrad und Hautfarbe lenkte in jüngster Zeit das Augenmerk auf die Diskussion, ob und inwiefern die unterschiedliche Intensität der natürlichen UV-Strahlung hierfür mitverantwortlich sei (Übersicht bei 217).

Nachdem die Heliotherapie jahrzehntelang vorwiegend Forschungsgebiet der Dermatologie gewesen war, begannen Bühring und Mitarbeiter seit den achtziger Jahren, das therapeutische Potential ultravioletter Strahlung mit ihren altbekannten positiven Wirkung auch auf das Herz-Kreislaufsystem mit moderner wissenschaftlicher Methodik zu untersuchen (Übersicht bei 63). Parallel dazu entstand mit dem Nachweis von Vitamin D-Rezeptoren nicht nur an den klassischen Zielorganen Knochen- und Nierengewebe, sondern u.a. an glatter Gefäß- und Herz-Muskulatur eine rege Forschungstätigkeit über den Einfluss der Hormone der Kalziumhomöostase auf das kardiovaskuläre System (20, 277).

Vor Beginn einer medikamentösen Hypertonietherapie wird allgemein empfohlen, das Potential sogenannter Allgemeinmaßnahmen wie beispielsweise Gewichtsreduktion oder Verminderung von Risikofaktoren (Nikotinabusus, erhöhte Blutfette, Bewegungsmangel, psychosozialer Stress) auszuschöpfen. Bisher besteht kein Konsens darüber, inwiefern eine Optimierung des Vitamin D-Stoffwechsels durch UV-Bestrahlung insbesondere in den Wintermonaten den Blutdruck positiv beeinflusst und so eine medikamentöse Therapie verzögern oder gar ersetzen kann und der Liste empfohlener Allgemeinmaßnahmen hinzuzufügen ist.

In einer Pilotstudie wurde deshalb der Frage nachgegangen, ob durch eine serielle Bestrahlung mit einem sonnenähnlichen Spektrum eine blutdruck- und herzfrequenzsenkende Wirkung bei Patienten mit milder unbehandelter Hypertonie nachzuweisen ist.

1.2. Kurze Geschichte der Heliotherapie

Die therapeutische Nutzung des Sonnenlichtes kann auf eine lange Tradition und ausgeprägtes Erfahrungsgut zurückblicken (Übersicht bei 147). Bereits im alten Ägypten wurde in den Papyri Ebers und Ramesseum empfohlen, Kranke nach einer Salbung zur „Erweichung der Gefäße“ der Sonne auszusetzen (zitiert nach 52). Der griechische Arzt Herodot verordnete Heliotherapie als allgemein roborierende Maßnahme (nach 268). Die Römer verschickten ihre Kranken zu einer Art Kuraufenthalt an Orte mit hoher Sonneneinwirkung (7). Die Olympiakämpfer des klassischen Altertums wurden angehalten, sich zur Leistungssteigerung der Sonne zu exponieren (147).

Im mittelalterlichen Europa geriet die heilende Wirkung der Sonne in Vergessenheit, vornehme Blässe galt als begehrtes Zeichen des privilegierten gesellschaftlichen Status, während zur gleichen Zeit in anderen Hochkulturen wie den Azteken ein religiöser Sonnenkult zelebriert wurde (7). Im islamischen Kulturkreis therapierte der Arzt und Philosoph Avicenna (980-1037) orthopädische Krankheiten mit Sonnenlicht (147).

Mit der „Entdeckung“ der UV-Strahlung zu Beginn des 19. Jahrhunderts durch den Jenaer Physiker Johann Wilhelm Ritter begann in Europa ein neues Zeitalter der Lichttherapie. Der Schweizer Arnold Rikli eröffnete 1855 in Veldes im heutigen Slowenien die erste Sonnenbadeanstalt und entwickelte mit seinen „Licht-Luft-Bädern“ noch heute gültige Richtlinien (7, 147). Die positive Wirkung von Sonnenlicht und Freiluftbetätigung insbesondere auf an Rachitis erkrankte Kinder beschrieb der Leipziger Arzt und Pädagoge Moritz Schreber und weckte mit der Schrebergartenbewegung eine neue Aufgeschlossenheit gegenüber der Natur (7). Bekannt wurde auch der Einsatz der Heliotherapie bei Tuberkulose im schweizerischen Davos bzw. Leysin durch u.a. Oskar Bernhard (1861-1939) und Auguste Rollier (1874-1954). Der Däne Niels Ryberg Finsen (1860-1904) heilte erfolgreich die Hauttuberkulose mit UV-Licht und wurde dafür mit dem medizinischen Nobelpreis 1904 ausgezeichnet (7). Es begann die Entwicklung technischer Geräte zur künstlichen UV-Bestrahlung, dem deutschen Pädiater Kurt Huldshinsky (1883-1941) gelang 1919 die Heilung an Rachitis erkrankter Kinder durch Höhensonnenbestrahlung (119). Daneben waren allgemeine Abwehrschwäche, chronische Infektionskrankheiten, allen voran die Tuberkulose, Gelenk- und Knochenkrankheiten und Hautleiden die wesentlichen heliotherapeutischen Indikationen. Mit der Entwicklung wirksamer chemotherapeutischer und tuberkulostatischer Medikamente, der synthetischen Herstellung von Vitamin D-Präparaten sowie der Entdeckung, dass ultraviolette Strahlung Tumore der Haut induzieren kann, sank die Bedeutung der Heliotherapie in den 50er Jahren rapide und wurde fast nur noch in Rahmen der Dermatologie weiter erforscht (63).

Diese Phase wurde zu Beginn der achtziger Jahre vor allem durch Bühring und Mitarbeitern durchbrochen, die Forschungen über leistungssteigernde, trainingsähnliche UV-Effekte wieder aufgriffen. Bereits 1932 hatten Lehmann und Szakall über eine derartige Wirkung bei Bergleuten berichtet (146), ähnliche Ergebnisse waren bei Schulkindern (120) und Sportstudenten (253) nachgewiesen worden. Ursächlich waren eine verbesserte Stoffwechselökonomie sowie eine vegetative Umstimmung zugunsten des Parasympathikus diskutiert worden (36, 37, 92). Bühring et al. konnten diese Ergebnisse bestätigen und unterschieden erstmalig zwischen Bestrahlung mit UVA- und UVB-haltigem Spektrum. Neu war auch die Erkenntnis, dass bereits suberythematöse Dosen UVB-haltigen Lichtes ausreichen, um bei gesunden Probanden eine Leistungssteigerung und Herzfrequenzsenkung hervorzurufen (36). In Folgestudien der Arbeitsgruppe konnten diese Befunde weitgehend bestätigt werden (122, 216), auch bei Patienten unter chronischer Hämodialyse (119) und Patienten einer kardiologischen Rehabilitation (38), sowie bei Schuh et al. ebenso durch natürliches Sonnenlicht im Hochgebirge (182, 234). Zusätzlich fielen auch blutdrucksenkende Effekte auf, die im Kapitel 1.6 (Arterieller Blutdruck) diskutiert werden. Neben dem vegetativen Erklärungsmodell für die systemischen UV-Wirkungen begann die Bedeutung des Vitamin D, das unter UVB-Einfluss in der Haut gebildet wird und für das Rezeptoren an Myokard und glatter Gefäßmuskulatur entdeckt wurden, in den Vordergrund der Diskussion zu rücken.

1.3 Allgemeine Grundlagen der Photobiologie

1.3.1 Physikalisch-chemischer Überblick

Ultraviolette Strahlen bezeichnen den Bereich elektromagnetischer Strahlung mit Wellenlängen zwischen 100 und 400 nm. Sie werden am langwelligen Ende durch das für das menschliche Auge sichtbare Licht (400 – 760 nm) und dem Infrarot (>760 nm), am kurzwelligen Ende durch den Bereich der ionisierenden Strahlung (Röntgen- und Gamma-Strahlung) begrenzt. Von der Sonne erreichen die Erdoberfläche fast ausschließlich Strahlen von über 280 nm, kurzwelligere Anteile werden durch die Ozonschicht bei Eintritt in die Atmosphäre vollständig absorbiert (190, 264). Eine Verringerung des atmosphärischen Gesamt Ozons führt zu einer Zunahme der UVB-Intensität, wobei in Industriegebieten die Zunahme der Luftverschmutzung und des troposphärischen Ozons höchstwahrscheinlich kompensatorisch wirken (264).

UV-Strahlen werden nach ihrer biologischen Wirkung gemäss der Klassifizierung der “International Commission on Illumination” in drei Spektralbereiche unterteilt:

- langwelliges UVA (400 – 320 nm)
- mittelwelliges UVB (320 – 280 nm)
- kurzwelliges UVC (280 – 100 nm) (167).

Elektromagnetische Strahlung ist zusätzlich zum Wellenmodell auch durch das Quantenmodell darstellbar, die Charakterisierung erfolgt durch die Energie E eines Photons

$$E = h \cdot c \cdot \lambda^{-1}$$

h: Plancksches Wirkungsquantum

c: Lichtgeschwindigkeit

λ : Wellenlänge.

Durch Absorption ist die optische Energie auf Kern und Elektronenhülle der Zielatome bzw. –moleküle übertragbar und führt zu deren Anregung. Die Absorption eines Photons unterliegt dem Alles-oder-Nichts-Gesetz. Die aufgenommene Energie kann erneut in Form von Licht abgegeben werden oder wird Auslöser für Folgeraktionen bzw. photochemische Prozesse (18, 55, 63, 198).

1.3.2 Auswirkungen der UV-Strahlung auf den menschlichen Organismus

Eine photochemische und somit biologische Reaktion des Organismus erfolgt nur, wenn UV-Strahlen in die Haut eindringen. Zunehmende Pigmentierung erschwert diesen Vorgang und reduziert auf diese Weise unter anderem die Fähigkeit der Haut, Vitamin D zu synthetisieren (99, 167, 268).

Die **Eindringtiefe** ultravioletter Strahlung ist im wesentlichen abhängig von

- ihrer Wellenlänge: nimmt sie zu, vergrößert sich auch ihre Penetration: Während UVC das Stratum corneum nicht passieren kann, erreicht bei ungebräunter Haut ca. 3% der Strahlung unter 300 nm, 20% der Strahlung unter 360 nm und 33% der langwelligen sichtbaren Strahlung die Basalzellschicht (18, 167, 198)
- der Hautbeschaffenheit des Individuums wie etwa Melanin- u. Proteinkonzentration, Dicke und Wassergehalt der Epidermis (18, 167).

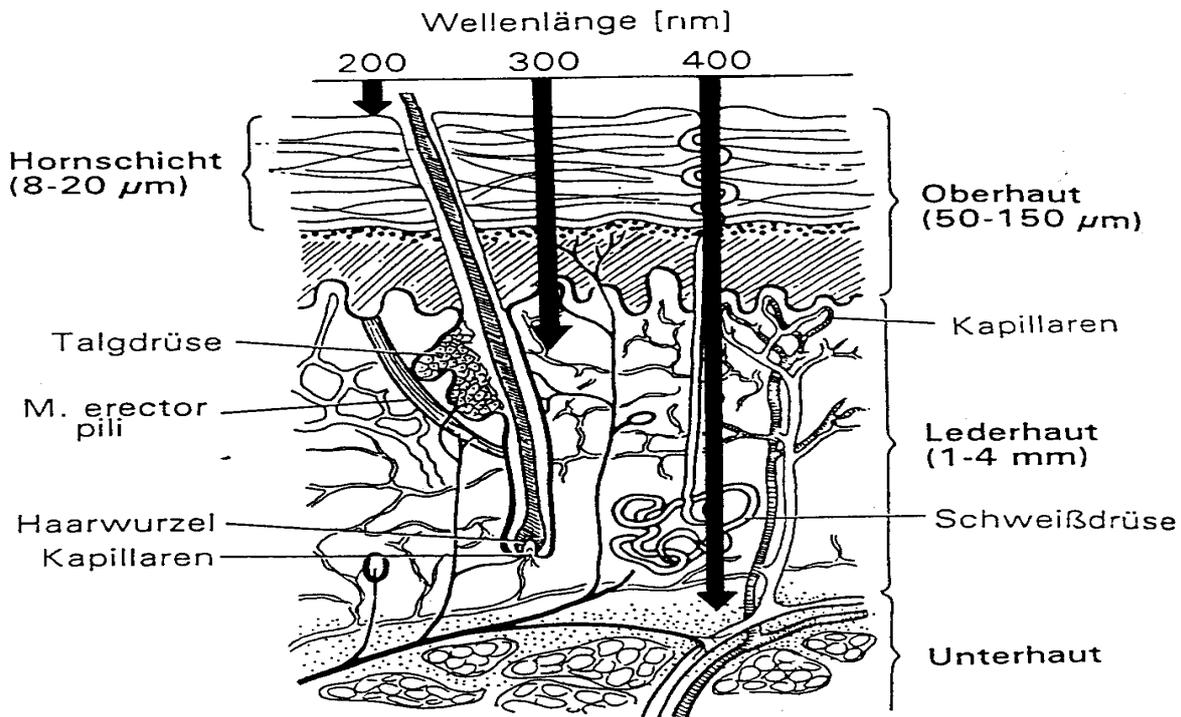


Abb. 1: Schematischer, nicht maßstabsgetreuer Aufbau der oberen Hautschichten. Eindringtiefe der UV-Strahlung bei drei exemplarischen Wellenlängen aus dem UVA-, -B- und -C-Bereich (nach 167).

Die Haut adaptiert sich bei wiederholter Lichtexposition an die UV-Strahlung. Zwei Mechanismen, die zusammen einen **natürlichen Lichtschuttfaktor** von maximal 40 ergeben, sind von wesentlicher Bedeutung für die individuelle Lichtempfindlichkeit:

- die Ausbildung der sogenannten **Lichtschwiele**: UVB-Licht stimuliert die Proliferation der epidermalen Basalzellen, das Stratum corneum hyperplasiert mit der Folge, dass ein geringerer Anteil der Strahlen die Dermis erreichen kann. Diesem Prozess wird ein maximaler Lichtschuttfaktor von vier zugeschrieben (112, 167, 198, 204, 288)
- die Hautbräunung infolge **Pigmentierung**, die den natürlichen Lichtschuttfaktor der Haut um maximal das Zehnfache erhöht. Das Melanin der Haut ist ein komplexes Tyrosin-Polymer, das als Filter mit breitem Absorptionsspektrum im UV-Bereich wirkt. Man unterscheidet die direkte Pigmentierung oder auch Sofortpigmentierung genannt, eine wenige Stunden nach UVA-Exposition stattfindende Photooxidation von in der Epidermis bereits vorhandenen farblosen Melaninvorstufen zu Melanin (167, 236), von der indirekten Pigmentierung durch UVB-Strahlung, die durch Melanozytenwachstum und -stimulation mit vermehrter Melaninsynthese nach drei bis fünf Tagen beginnt und ihr Maximum nach fünf bis sieben Tagen erreicht (18, 198).

Nach dem Ausmaß der Pigmentierung werden nach der Fitzpatrick-Klassifikation sechs **Hauttypen** unterschieden (18, 112, 224):

- I Immer Sonnenbrand, niemals Bräunung
- II Immer Sonnenbrand, leichte Bräunung
- III Erst leichter Sonnenbrand, dann gute Bräunung

- IV Manchmal leichter Sonnenbrand, immer Bräunung
- V Selten Sonnenbrand, immer gute Bräunung (mediterrane Hautfarbe)
- VI Niemals Sonnenbrand, tiefe Bräunung (schwarze Hautfarbe).

Zu den **akuten Folgen** überhöhter UV-Exposition gehört das Erythem (Sonnenbrand), das sich nach etwa zwei bis fünf Stunden mit einem Maximum nach 24 Stunden mit typischen Zeichen einer Entzündungsreaktion der Haut beobachten lässt. Dabei liegt die größte erythemauslösende Potenz im UVB-Bereich von 290 bis 320 nm, das aus diesem Grund auch als "Sonnenbrand-spektrum" bezeichnet wird. UVA kann ebenfalls ein Erythem auslösen, ist im Vergleich zu UVB jedoch 1000 mal weniger biologisch wirksam (18, 198, 204). Außerdem kann es zu phototoxischen Reaktionen kommen, wenn durch externe oder interne Anwendung von Photo-sensibilisatoren wie Fucomarine gesteigerte Hautreaktionen hervorgerufen werden (236). Schließlich sind photoallergische Reaktionen zu erwähnen, die eine vorherige Sensibilisierung, meist durch Pharmaka voraussetzen (236).

Als **chronische Auswirkungen** übermäßiger UV-Exposition kennen wir vorzeitige Hautalterung (Photoaging), aktinische Hautveränderungen mit verstärkter Faltenbildung, solare Elastose, Teleangiektasien, Pigmentverschiebungen, Katarakt sowie Entstehung von Präkanzerosen und Kanzerosen. Sie sind von der lebenslangen kumulativen UV-Dosis abhängig (18, 167, 283, 288). So sollten therapeutische UV-Bestrahlungen in suberythematischen Dosen erfolgen und 100 MED pro Jahr als kumulative Dosis nicht überschreiten (288). Unter der minimalen erythem-wirksamen Dosis MED (nach der Definition der Commission International de L'Eclairage CIE 250 J/m²) versteht man die Dosis, die 24 Stunden nach Exposition auf unvorbestrahlter kaukasischer Haut des Typs II gerade noch eine erkennbare Rötung auszulösen vermag (175, 198).

1.3.2.1 Positivwirkungen von UV-Strahlung bzw. Vitamin D auf den Organismus

Als positive Wirkungen von UV-Strahlung bzw. Vitamin D auf den menschlichen Organismus werden in der wissenschaftlichen Literatur beschrieben:

- **Vitamin D-Synthese** mit seinen klassischen Effekten auf die Kalzium-Homöostase und Wirksamkeit gegen Rachitis, Osteoporose und –malazie (11, 20, 63, 69, 107, 202, 209, 235).
- **Immunmodulation**: Steigerung der Toleranz gegenüber Allergenen (18, 20, 198) und Transplantatabstoßung (111, 198), antiproliferative und prodifferenzierende Effekte auf Immun- und Körperzellen (69, 99, 101, 107, 209), Steigerung der unspezifischen Resistenz und Infektabwehr (7, 72, 133, 198), z. B. gegenüber der Tuberkulose (72).
- **Ökonomisierung des Blutkreislaufes**: verbesserte peripher-arterielle Durchblutung (225, 285) und Fließeigenschaften des Blutes (225, 285), erhöhte O₂-Utilisation (131, 174, 225), leistungssteigernde Effekte (36, 37, 38, 63, 88, 119, 122, 182, 234), Senkung des arteriellen Blutdruckes (8, 36, 63, 119, 131, 132, 134, 285), Senkung der Ruhe- und Belastungs-Herzfrequenz (8, 36, 38, 63, 88, 119, 122, 131, 134, 182, 243), präventive Wirkungen hinsichtlich Herz- und Kreislauferkrankungen (131, 132, 238, 239, 278).
- **präventive Wirkung** gegen Kolon-, Mamma-, Ovarial- und Prostatakarzinome sowie maligne Melanome (1, 25, 72, 76, 77, 82, 101, 172).
- **Beeinflussung des endokrines System** im Bereich ZNS-Hypophyse-Schilddrüse (11, 177, 198, 277) sowie Insulin- (20, 23) und Sexualhormon-Bildung (198, 222).

- **Effekte im Bereich der Psyche und Neurologie** mit Wirksamkeit gegen seasonal affective disorders (101, 222) und möglicherweise bei multipler Sklerose (95), Verbesserung der Reaktionsfähigkeit, der Vigilanz und des subjektiven Wohlbefindens (7, 36, 63, 88).
- **Verbesserung dermatologischer Krankheitsbilder** wie Psoriasis (18, 20, 69, 209, 251), Akne vulgaris, atopisches Ekzem / Neurodermitis (7, 236), Lichen ruber planus (7, 236), Alopezia areata (7), Vitiligo (18), kutanes T-Zell-Lymphom (7, 18), Lupus vulgaris (101), Ichthyose (209), Pityriasis (209) oder schlecht heilende Wunden (236).

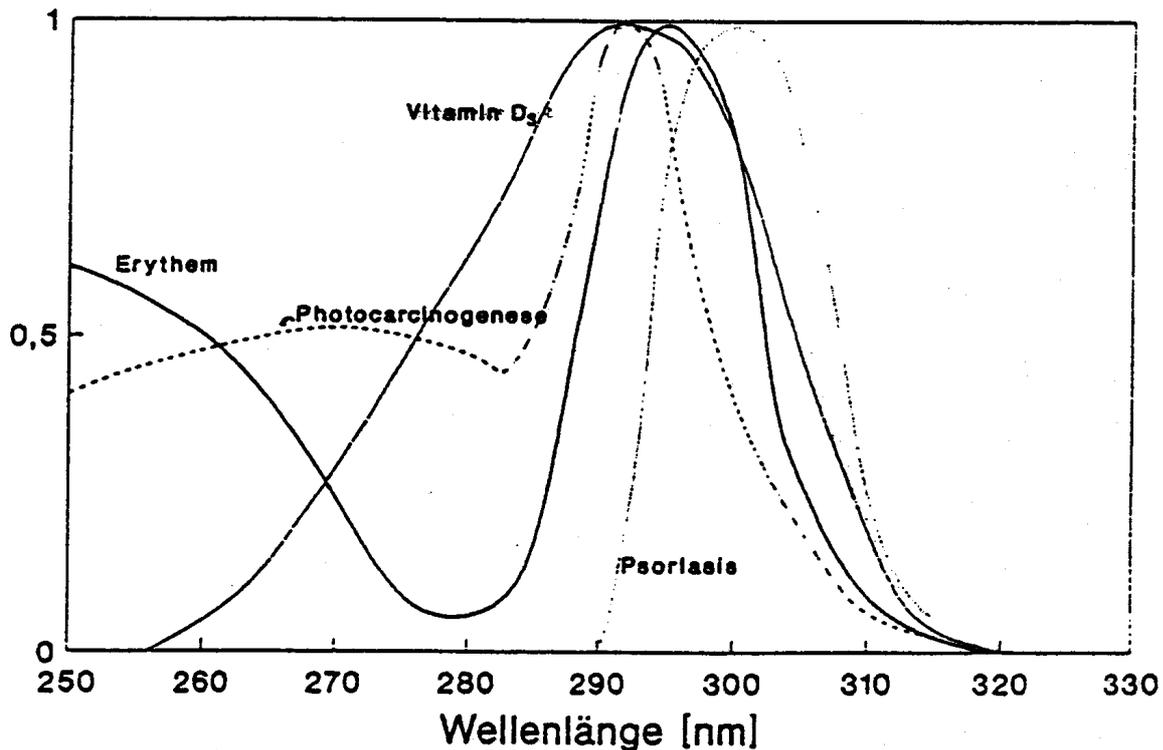


Abb. 2: Wesentliche Aktionsspektren der UV-Strahlen: Vitamin D₃-Synthese, Erythembildung, Photokarzinogenese, Psoriasisstherapie (nach 119).

1.3.2.2 Karzinogene und karzinoprotektive UV-Wirkung

Das Aktionsspektrum für das UVB-Erythem ähnelt stark dem der DNS (18, 198), kurzwelliges UV-Licht um 300 nm hat nicht nur die größte Erythemwirksamkeit, sondern auch die größte Karzinogenität (198). Geschädigte Keratinozyten ("sunburn cells") lassen sich histologisch bereits eine Stunde nach erythemwirksamer Sonnenexposition nachweisen (18). Dabei gebildetes 1,25(OH)₂D scheint hier einen photoprotektiven Effekt auszuüben (145). Direkte DNS-Schäden werden vollständig durch DNS-Repair-Systeme behoben, die jedoch bei übermäßiger UV-Be-strahlung überfordert sein können, sodass bleibende Schäden induziert werden können (12, 18).

Infolge der Mutagenität der UV-Strahlen kann es mit einer Latenz von Jahren bis Jahrzehnten zur Bildung **maligner Tumoren der Haut** kommen (204, 255, 288). Die häufigsten sind das Basaliom und das Spinaliom, die als Nicht-Melanom-Hautkrebse zusammengefasst werden, und das maligne Melanom. Der unmittelbare ätiologische Zusammenhang mit der UV-Strahlung indes ist komplex und wird in den letzten Jahren vermehrt in Frage gestellt (3, 61, 135, 142, 167, 195, 283). Insbesondere beim bezüglich seiner Häufigkeit und steigender Inzidenz

wichtigsten Hauttumor, dem Melanom, sprechen in erster Linie epidemiologische Hinweise für eine kausale Rolle der UV-Strahlung (142). Andererseits konnte auch nachgewiesen werden, dass eine langjährige berufliche UV-Exposition das Risiko gar herabsetzt (60, 72, 79). Dabei scheinen neben genetischen und immunologischen Faktoren das Muster der Freizeit-Exposition, persönliches Verhalten, Anzahl und Ausmaß von Sonnenbränden, Gebrauch von Sonnenschutzmitteln, Einsatz artifizieller UV-Quellen, bei deren Spektrum ein UVC-Anteil nicht sicher auszuschließen ist (190), und Vitamin-D-Status als zumindest ebenso wichtig beurteilt zu werden, wie die lebenslange kumulative UV-Dosis (12, 60, 61, 79, 81, 99, 112, 245, 263, 283).

Die **karzinoprotektive Wirkung** der UV-Strahlung und der Vitamin D-Metabolite auf die Gesamtkrebssterblichkeit wie auch auf die Inzidenz und das Wachstum von Tumoren, bei denen Vitamin-D-Rezeptoren nachgewiesen werden konnten (malignes Melanom, aber auch Malignome von beispielsweise Kolon und Rektum, Brustdrüse, Ovarien, Prostata oder hämatologischem und lymphatischem Gewebe) wird weiterhin intensiv beforscht (1, 76, 78, 80, 82, 101, 163, 172, 178, 237, 258, 262). Einige Autoren reagieren auf die Empfehlungen zur Vermeidung von Sonnenexposition mit großem Unverständnis (1, 72, 258), da zumindest die positive Beziehung von Vitamin D und Sonnenexposition auf Kolon- und Mamma-Karzinome seit einigen Jahren sehr gut dokumentiert ist (1): “Frequent regular sun exposure acts to cause cancers that have a 0,3% death rate with 2000 U.S. fatalities per year and acts to prevent cancers that have death rates from 20-65% with 138000 U.S. fatalities per year” (1).

Bei zeitlich begrenzten, suberythematösen Bestrahlungsdosen, wie sie bei unserer Studie verwandt wurden, besteht nach heutigem Wissen kein vermehrtes Risiko für Hautneoplasien. Bocionek et al. konnten nach 15-monatiger suberythematöser Dauerbestrahlung von Mäusen keinerlei histologischen Hautveränderungen nachweisen (21).

1.4 Vitamin D

1.4.1 Grundlagen

Vitamin D ist der Gattungsname für eine Gruppe von bei Tieren und Pflanzen natürlich vorkommenden 9,10-Seco-Steroiden mit aufgebrochener Ringstruktur im Ring B an der Stelle C₉-C₁₀ (11). Bezüglich der Nomenklatur werden heute vereinfachte Trivialnamen empfohlen (IUPAC-IUB, 1982 nach 11): diese sind Calciol für Vitamin D₃ (Cholecalciferol), Calcidiol für 25-Hydroxycholecalciferol (25(OH)D₃, Calcifediol), Calcitriol für 1 α ,25-Dihydroxycholecalciferol (1,25(OH)₂D₃) und Ergocalciol für Ergocalciferol (Vitamin D₂).

Beim Menschen werden die bioaktiven Metabolite hauptsächlich endogen gebildet, 90 - 95% des Bedarfes wird durch kutane ultraviolette Photosynthese gedeckt (101), während die nutritive Zufuhr von Vitamin D₂ (Ergocalciferol) unter normalen Bedingungen eine untergeordnete Bedeutung spielt. Lebensmittel, die ausreichend Vitamin D enthalten, gibt es mit Ausnahme des Lebertrans und einiger Fischöle nicht (11, 72). Vitamin D₃ und Vitamin D₂ sind beim Säuger gleich aktiv und durchlaufen die gleichen Metabolisierungswege (11).

Die aktiven Vitamin D-Metabolite sind als Hormone anzusehen (209). Sie werden vom Körper synthetisiert, stehen unter strenger physiologischer Kontrolle und gelangen via Blut zu den Erfolgsorganen, wo sie charakteristische Prozesse auslösen (100). Dies geschieht durch:

1. zellwandständige Rezeptoren, z.B. bei der schnellen Resorption von Kalzium im Dünndarm

2. durch intrazelluläre Rezeptoren, den klassischen Vitamin D-Rezeptoren (VDR), zellkernständige Steroidhormonrezeptoren, die selbst Transkriptionsfaktoren darstellen und genomische Wirkungen über Bildung eigener Effektorproteine vermitteln (106, 107).

Darüberhinaus sind noch schnelle, im Bereich von Sekunden oder Minuten sich abspielende, nichtgenomische Effekte beschrieben, deren Bedeutung noch intensiv beforscht wird (107).

1.4.2. Vitamin D-Metabolismus

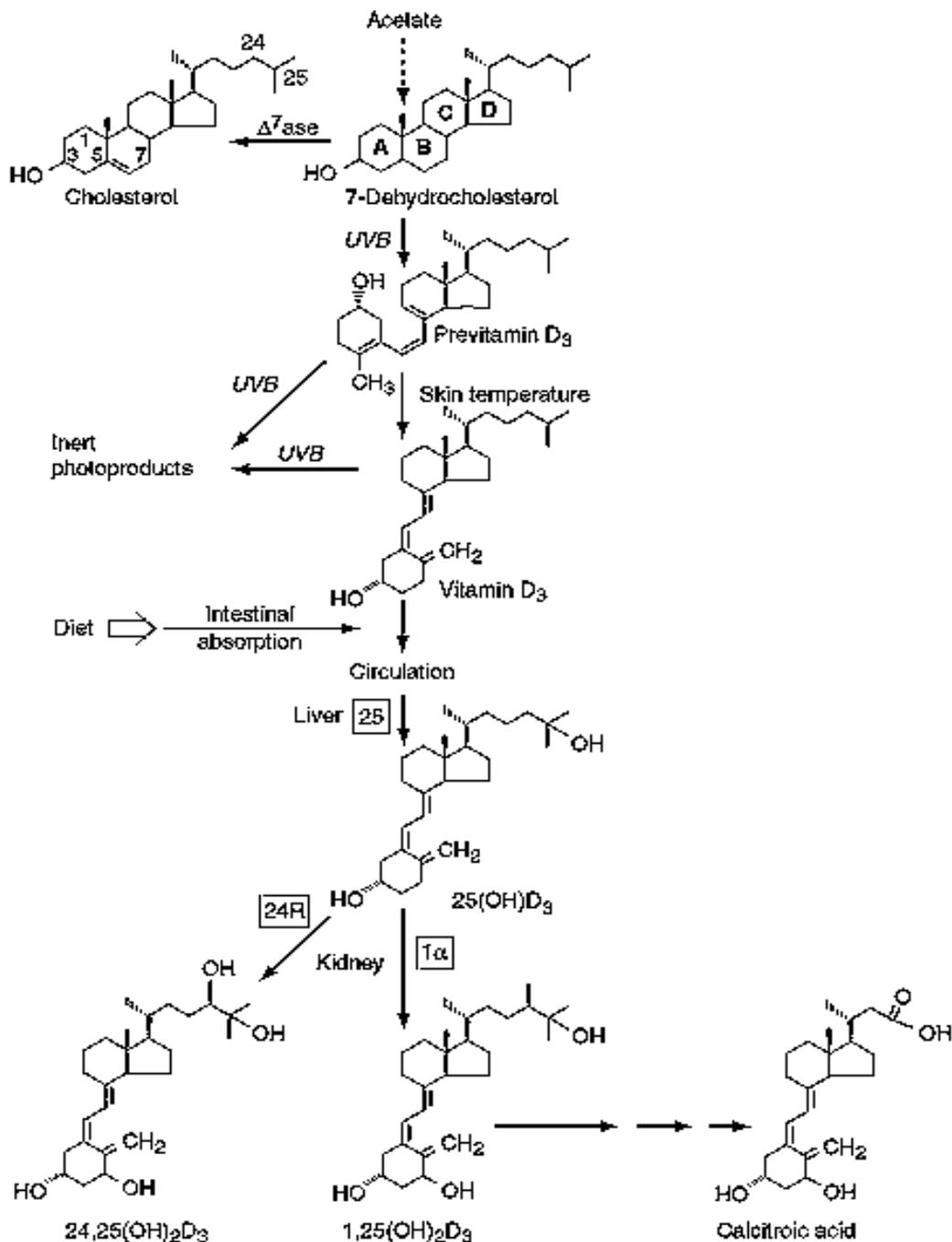


Abb. 3: Photobiogenese und Metabolismus des Vitamin D (nach 100).

Aus dem **Provitamin D₃** (7-Dehydrocholesterol) der Epidermis entsteht unter dem Einfluss der ultravioletten Strahlung der Wellenlängen 290 – 315 nm mit einem Reaktionsmaximum um 295 nm das thermolabile **Prävitamin D₃**, das durch eine temperaturabhängige Reaktion in das thermostabile **Vitamin D₃** molekular umstrukturiert wird (100, 207). Dieses wird durch ein α_1 -Globulin, das **Vitamin D-bindende Protein** (DBP, MG 52 kD), von der Haut zur Leber transportiert, wo es durch das mikrosomale P₄₅₀-System an der Position C₂₅ zu **25-Hydroxyvitamin D₃**, der Hauptzirkulationsform, hydroxyliert wird (11, 100, 222). Die zweite Hydroxylierung in der C_{1 α} -Position zum biologisch wirksamsten Metabolit **1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃** (Calcitriol) findet in den Tubulusepithelien der Nieren statt (69).

Die **Inaktivierung** erfolgt nach multiplen Umwandlungen der Seitenketten und mündet schlussendlich in der Bildung der wasserlöslichen, inaktiven Calcitriolensäure, die vorwiegend über die Galle ausgeschieden wird (11, 100).

Die **Eliminationshalbwertszeiten** sind dosisabhängig und betragen bei normalem Serumspiegel 15 bis 30 Tage für 25(OH)D₃ und ein bis 12 Stunden für 1,25(OH)₂D₃ (11, 100, 209).

Der **25(OH)D-Serumspiegel**, bei dessen laborchemischer Messung nicht zwischen Vitamin D₂ und D₃ unterschieden wird, sondern den Gesamtpool beider Metabolite widerspiegelt (100), gilt als bester Indikator des Vitamin D-Status (207, 271, 279), da die hepatische 25-Hydroxylation keiner strengen Regulierung, sondern nur einer mäßigen Produkthemmung unterliegt (100). Als Normwert wird 20 bis 200 nmol/l (8-80 ng/ml) angegeben, jedoch zeigen sich selbst bei Werten bis 250 nmol/l keine unerwünschten Wirkungen auf den Kalziumstoffwechsel (100).

Demgegenüber werden die **1,25(OH)₂D₃-Serumspiegel** metabolisch streng in ihren Normgrenzen von 40 bis 160 pmol/l (16-65 pg/ml) reguliert: die renale 25(OH)D-1 α -Hydroxylase-Aktivität wird stimuliert durch Hypokalziämie, Hypophosphatämie, Parathormon, Kalzitinin, Östrogene, Prolaktin und Wachstumshormon (11, 100, 207). Bei Vitamin D-Überdosierungen finden sich dementsprechend extrem erhöhte 25(OH)D- bei normalem 1,25(OH)₂D-Serumspiegeln (100).

Endogen mittels UV-Strahlung gebildetes Vitamin D wirkt nie toxisch (11), da der Organismus über verschiedenen Möglichkeiten der **Kontrolle der Vitamin D-Spiegel** verfügt, um eine Überdosierung zu vermeiden:

1. Das epidermale Melanin konkurriert mit 7-Dehydrocholesterol um die ultravioletten Photonen und kann so die Prävitamin D₃-Synthese limitieren (100). Daraus folgt, dass das Ausmaß der kutanen Vitamin D-Synthese vom Hauttyp und dem Bräunungsgrad abhängt. So benötigen Schwarze eine sechsfach längere UV-Exposition als Weiße, um einen vergleichbaren Anstieg der zirkulierenden 25(OH)D-Werte im Serum zu erreichen (98, 217).
2. Regelmäßige UVB-Exposition resultiert in der Bildung einer Lichtschwiele, die infolge vermehrter UV-Absorption zur verminderten Vitamin D-Synthese führt (119).
3. Noch nicht zu Vitamin D₃ umgewandeltes Prävitamin D₃ wird bei länger anhaltender UV-Exposition labilisiert und in die inaktiven Photoverbindungen Lumisterol und Tachysterol umgewandelt (98).
4. In hohen Konzentrationen kutan gebildetes Vitamin D₃ gelangt nicht in die Zirkulation, sondern wird durch Sonnenlicht rasch zu 5,6-trans Vitamin D₃, Suprasterol I und II photolytisiert (11, 98).
5. Bei ausreichendem 1,25(OH)₂D₃- und Kalzium-Serumspiegeln finden in den Nieren neben der 1 α - eine 24-Hydroxylierung zum inaktiven 24R,25-Dihydroxyvitamin D statt (100).

Es sind heute über 30 in vivo gebildete Metabolite bekannt, die nach derzeitigem Kenntnisstand nur geringe oder gar keine Aktivität besitzen (11, 100, 222).

Hiervon abgesehen gibt es eine Vielzahl von Faktoren, die die **kutane Vitamin D-Bildung beeinflussen**. Dazu zählen geographische Lage (Breitengrad, Höhe über dem Meeresspiegel, Ozonkonzentration, Luftverschmutzung), Jahres- und Tageszeit, Lebensalter, Kleidung, exponierte Hautareale oder Verwendung von Sonnenschutzmitteln (98, 100, 167). Im Alter hat sich die Fähigkeit der Haut, Vitamin D zu produzieren, mehr als vierfach reduziert (98, 100). In Regionen nördlich und südlich des 40. Breitengrades enthält das Sonnenlicht nur etwa zwischen April und Oktober das nötige UV-Spektrum zur Vitamin D-Bildung, in den restlichen Monaten des Jahres herrscht der sogenannte "Vitamin D-Winter" (107, 279).

So ist es auch nicht verwunderlich, dass **Vitamin D-Mangel** in unseren Breiten kein seltenes Phänomen darstellt: in einer kürzlich publizierten Studie wurde im unselektionierten internistischen Patientengut bei 57% der Patienten ein relativer, bei 22% ein absoluter Vitamin D-Mangel gefunden, bei bettlägerigen alten Menschen steigen diese Zahlen auf bis zu 80% (107, 267). Auch andere Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen (51, 69, 123, 126, 144, 160, 169, 271, 273, 279), sodass eine Anreicherung von Nahrungsmitteln und eine Supplementierung im Winter nicht nur bei Risikogruppen erneut zur Diskussion stehen (72, 83, 123, 140, 144, 160, 270, 271, 273). Betrachtet man die neusten Richtlinien zur Osteoporose-Prävention, leidet die Mehrheit der US-Amerikaner an Vitamin D-Mangel (72, 273). Darüber hinaus wird ein Zusammenhang zwischen Vitamin D-Mangel einerseits, erhöhter kardiovaskulärer Sterblichkeit im Winter (217, 219, 238), Osteoporose (140, 144, 169, 273), verschiedenen Malignom-Formen (1, 82, 178), multipler Sklerose (95) sowie dem Metabolischen Syndrom (Syndrom X) - inklusive Hypertonus, Diabetes mellitus (242) und Hyperlipoproteinämie - andererseits diskutiert (Übersicht bei 23).

1.4.3 Vitamin-D-Wirkungen

1,25(OH)₂D ist die biologisch aktive Form des Vitamin D (101) und ist 500 bis 1000-fach wirksamer als sein Vorläufer 25(OH)D, der allerdings in hohen Konzentrationen ebenfalls biologisch aktiv sein kann (69, 100).

Zu den "klassischen" Vitamin D-Wirkungen zur Regulation der Kalzium- und Phosphathomöostase zählen:

- Förderung der intestinalen Kalzium- und Phosphatabsorption (11)
- Stimulation der renalen Kalzium- und Phosphatabsorption in den Nierentubuli (11, 107)
- Hemmung der Parathormonsekretion der Nebenschilddrüsen:
 - direkt durch Hemmung der Transkription der PTH-Synthese unabhängig vom Kalziumspiegel im Serum
 - indirekt über erhöhte Kalziumspiegel im Serum durch negatives feed back (31, 107)
- Mineralisation von Knochengewebe und Mobilisation von Phosphat und Kalzium aus dem Knochen (11, 209).

Neben seiner unmittelbaren Bedeutung beim Kalziumstoffwechsel zeigen neuere Forschungsergebnisse die Existenz des **spezifischen Rezeptors** für 1,25(OH)₂D (VDR) in den meisten kernhaltigen Zellen des Organismus (69), sodass so unterschiedliche Gewebe und Organe wie Haut, Gonaden, Gehirn, Immunsystem, Endothel, Herz- und glatte Gefäßmuskulatur, aber auch verschiedene Tumorarten wie Melanom, Mamma- oder kolorektale Karzinome Zielgewebe für

Vitamin D darstellen (Übersicht bei 20 und 277). Im allgemeinen inhibiert $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ die Proliferation und intensiviert die Differenzierung einer Vielzahl von Zellen (69, 101), bekannte Positivwirkungen sind im Kapitel 1.3.2.1 zusammengefasst. Da $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ eine phylogenetisch sehr alte Mediators substanz darstellt, wird darüber diskutiert, ob es grundsätzliche Prozesse in generell allen Körperzellen reguliert (69). In diesem Zusammenhang ist hinzuweisen auf die Existenz einer **extrarenalen $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -Synthese** aus $25(\text{OH})\text{D}$ durch eine lokale 1α -Hydroxylase in einer Vielzahl von Zellen und Geweben, die nicht an der Regulation des Kalziummetabolismus mitwirken. Man vermutet, dass das so produzierte $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ eine lokale auto- oder parakrine Wirkung entfaltet (97, 98, 177). Die physiologische und pathophysiologische Bedeutung wird noch intensiv beforscht und wird möglicherweise in weiten Bereichen der Medizin an Bedeutung gewinnen (209).

1.5 Parathormon

Parathormon (PTH, Parathyrin), ein Proteohormon aus 84 Aminosäuren, wird aus inaktiven Vorstufen (Prä-Pro-PTH und Pro-PTH) in den Epithelkörperchen der Nebenschilddrüsen gebildet und diskontinuierlich bei Absinken der Kalziumkonzentration im Serum mit einem Maximum am Abend sezerniert. Sein N-terminales Peptid mit der Aminosäuresequenz 1-34 trägt die biologische Aktivität. Im Blut zirkulieren intaktes PTH und inaktive PTH-Fragmente (100, 185, 233). Die Halbwertszeit des intakten PTH beträgt ca. zwei bis fünf Minuten, wobei das Hormon zum überwiegenden Teil durch Leber und Nieren abgebaut wird (185).

Seine hauptsächliche **Aufgabe** besteht in der Aufrechterhaltung der Kalziumhomöostase im Blut: erniedrigte Kalziumspiegel wirken stimulierend, erhöhte hemmend auf die streng regulierte PTH-Synthese und -Sekretion (31). Diese kann auch durch eine Hypomagnesiämie, geringe Vitamin D-Spiegel, Beta- und Histamin₂-Rezeptor-Agonisten sowie unabhängig von Kalzium- und $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -Serumkonzentration durch erhöhte Serumphosphat Spiegel angeregt werden (100).

Die **kalziämische Wirkung** des PTH erfolgt einerseits direkt durch Freisetzung von Kalzium und Phosphat aus dem Knochen und erhöhte tubuläre Kalziumreabsorption in den Nieren, wo auch die Ausscheidung von Phosphat und Bikarbonat gesteigert wird, sowie andererseits indirekt über Stimulation der renalen 1α -Hydroxylase mit vermehrter $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -Synthese, wodurch die intestinale Kalziumabsorption erhöht wird (185, 233).

PTH entfaltet seine Wirkung über spezifische **Rezeptoren** durch Stimulation der an die Rezeptoren gebundenen Adenylatzyklase, wodurch aus ATP zyklisches AMP gebildet wird (100, 233). Neben dem klassischen PTH-Rezeptor wurde kürzlich der PTH₂-Rezeptor beschrieben, dessen weite Verteilung in den verschiedensten Geweben, unter anderem auch im kardiovaskulären System, auf eine Bedeutung dieses Hormons auch außerhalb der klassischen Zielorgane Nieren und Knochen hinweist (Übersicht bei 30). Des Weiteren wird die Bedeutung der ebenfalls vor kurzer Zeit nachgewiesenen endogenen Substanzen "parathyroid hypertensive factor" (PHF) und "PTH-related peptide" (PTHrP) noch intensiv beforscht (30, 156, 183, 193, 230, 231). Auf ihre Funktion bezüglich einer möglichen Blutdruckbeeinflussung sowie auf den Zusammenhang Parathormon und Blutdruckregulation wird im Kapitel 4.4.3 (Parathormon und Blutdruck) ausführlich eingegangen.

1.6 Arterieller Blutdruck

1.6.1 Einleitung

Die Regulation des arteriellen Blutdruckes und die primäre/essentielle Hypertonie stellen ein komplexes, multifaktorielles Geschehen dar, das weltweit intensiv beforscht wird. Die arterielle Hypertonie gilt mit einer Prävalenz von 15-25% der erwachsenen Bevölkerung (286) als "wichtigstes Problem der öffentlichen Gesundheit in entwickelten Ländern" (284) und wird als bedeutendster Risikofaktor für Morbidität und Mortalität an Herz-Kreislauf-erkrankungen (53, 96, 158, 162, 184, 221, 254) angesehen. Zur Darstellung der medizinischen Veröffentlichungen über den Zusammenhang zwischen Blutdruckregulation, ultravioletter Strahlung, Vitamin D- und Parathormonstoffwechsel wird die Thematik nachfolgend in Unterkapiteln strukturiert.

1.6.2 Blutdruck und UV-Strahlung

In der traditionellen Physikalischen Therapie stellt die arterielle Hypertonie neben der Myokardinsuffizienz und der koronaren Herzkrankheit eine weitere Indikation zur Therapie mit UV-Strahlen dar (268, 287) oder wird als adjuvante Maßnahme empfohlen (117). Schäcker beschrieb bereits 1921 eine blutdrucksenkende Wirkung der UV-Strahlen (223). Rothman berichtete 1954 über eine allmähliche Blutdrucksenkung bei Kindern nach 24 Stunden, die für einige Tage anhielt (220). Erklärt wurde dies durch Bildung und Freisetzung vasoaktiver Substanzen, vor allem Histamin (63), mit Hautgefäßdilatation, die im Sinne einer konsensuellen Reaktion zur Weitstellung der Gefäße innerer Organe mit konsekutivem Blutdruckabfall von 10-15 mmHg infolge verminderten peripheren Widerstandes führe (63). Andere Autoren diskutierten eine vegetative Umstellung des Organismus mit Vagotonie bzw. Sympatholyse, womit sie auch die längerfristige Blutdrucksenkung zu erklären versuchten (92, 113).

In der neueren medizinischen Literatur finden sich nur wenige Studien, die sich unmittelbar dem Zusammenhang zwischen UV-Bestrahlung und Blutdruck widmen:

Falkenbach beschrieb in seiner Habilitationsschrift bei gesunden männlichen Probanden nach 12maliger suberythematöser UV-Bestrahlung (Helarium^R-Lampe) über vier Wochen gegenüber einer unbestrahlten Kontrollgruppe zwar eine tendenzielle Senkung des Blutdruckes, die jedoch nicht signifikant wurde (63).

Kokot et al. fanden eine geringe Reduktion des mittleren arteriellen Blutdruckes von 122,7 auf 117,4 mmHg nach sechsmaliger UV-Exposition über drei Wochen bei 13 essentiellen Hypertonikern gegenüber der normotensiven Kontrollgruppe (125).

Barth et al. beschrieben nach 4-wöchiger serieller, suberythematöser UV-Bestrahlung eine signifikante Senkung des systolischen Blutdruckes um 7 mmHg nur bei kreislaufgesunden jungen Probanden, nicht jedoch bei älteren Patienten mit Hypercholesterinämie. Diese Kreislaufeffekte wurden durch erhöhte Vitamin-D-Spiegel sowie einen vagotonisierenden Effekt erklärt (7, 8).

Winterfeld et al. dokumentierten bei 18 Männern mit essentieller Hypertonie eine signifikante systolische und diastolische Blutdrucksenkung sowie einen Abfall des totalen peripheren Widerstands nach vierwöchiger suberythematöser UVB-Bestrahlung (285).

Klamroth zeigte an Hämodialyse-Patienten bei terminaler Niereninsuffizienz nach serieller UVB-Bestrahlung (14 Wochen) ein signifikante Reduktion des Blutdrucks in Ruhe, wie auch

unter ergometrischer Belastung. Hierfür wurde hauptsächlich die beachtliche Verbesserung des Vitamin D-Status mit konsekutivem Abfall der PTH-Spiegel verantwortlich gemacht (119).

1.6.3 Blutdruck und Jahreszeit

Jahreszeitliche Schwankungsmuster des Blutdruckes mit tiefsten Werten in den Sommermonaten, zunehmendem Anstieg mit peak im Winter und zum Sommer hin wieder kontinuierlichem Abfall, sind in der medizinischen Literatur ebenso gut dokumentiert, wie die erhöhte Mortalität und Morbidität an kardiovaskulären Ereignissen und Schlaganfällen in den Wintermonaten um ca. 50% (2, 26, 93, 136, 217, 238, 243, 246, 289). Manche Autoren fanden eine signifikante inverse Korrelation der mittleren systolischen und diastolischen Blutdruckwerte mit der Außentemperatur (2, 218, 289). Als Erklärung wird neben verändertem Freizeitverhalten im Winter (geringere sportliche Aktivitäten, erhöhter Nikotin- und Alkoholkonsum, erhöhte Kochsalzeinnahme) in erster Linie der Einfluss der Außentemperatur diskutiert, der zu einem erhöhten Sympthotonus sowie zu Veränderung hämatologischer Parameter führen könne (26).

Scragg et al. brachten diese saisonalen Veränderungen als erste in einen ursächlichen Zusammenhang mit den positiven Effekten der natürlichen ultravioletten Strahlung, die eng mit der Temperatur wie auch mit den Vitamin-D-Spiegeln korrespondiert sei. Damit könnten sie drei wesentliche epidemiologische Phänomene erklären (238):

1. die Tatsache, dass weltweit mit zunehmender Nähe zum Äquator, somit auch zunehmender UV-Bestrahlung, die Mortalitätsrate an kardiovaskulären Erkrankungen abnimmt.
2. das inverse Verhältnis zwischen kardio- und zerebrovaskulärer Mortalität und der Höhe über dem Meeresspiegel (62, 86, 181, 275), mit der auch die ultraviolette Strahlung zunimmt (18, 55). Wäre die Temperatur der ursächliche Faktor, müsse man das Gegenteil annehmen, nämlich dass mit zunehmender Höhe und somit abnehmender Temperatur auch die Mortalität zunähme.
3. der Vitamin-D-Serumspiegel sinkt mit dem Alter. Dies könnte sowohl die mit dem Alter, als auch die im Winter ansteigende kardiovaskuläre Mortalität zum Teil erklären (238).

Ähnlich argumentiert auch Rostand: durch die sich jahreszeitlich verändernde UV-Exposition finde in unseren Breiten in den Wintermonaten keine kutane Vitamin-D-Synthese statt, der winterliche Blutdruckanstieg sei Folge verminderter Vitamin-D- und erhöhter PTH-Spiegel (217-219). Noch weiter gehen Banegas et al., die feststellen, dass Erwachsene, die im Winter geboren wurden, später einen signifikant höheren Blutdruck aufweisen, als die im Sommer geborenen, um daraus einen Zusammenhang herzustellen zwischen dem Ausmaß der frühkindlichen UV-Exposition und späterer Blutdruckhöhe (4).

1.6.4 Blutdruck und Geographie

Hinweise für einen möglichen Einfluss von ultravioletter Strahlung auf den Blutdruck finden sich auch bei Betrachtung der geographischen Verteilung von durchschnittlichen Blutdruckwerten (Übersicht bei 217). Auf den Zusammenhang zwischen kardio- und zerebrovaskulärer Mortalität und Höhe über dem Meeresspiegel wurde bereits in Kapitel 1.6.3 eingegangen. Mit zunehmender Distanz zum Äquator nimmt die natürliche UVB-Strahlung ab (18, 55) und der mittlere Blutdruck zu (217). Setzt man die mittleren diastolischen und systolischen Blutdruckwerte der verschiedenen Zentren der INTERSALT-Studie, bei der weltweit Blutdruckdaten von über 10000 Menschen aus 32 Ländern in 52 Zentren standardisiert zusammengetragen wurden (105, 215), in Beziehung zum Breitengrad nördlich und südlich des Äquators, lässt sich eine hoch-

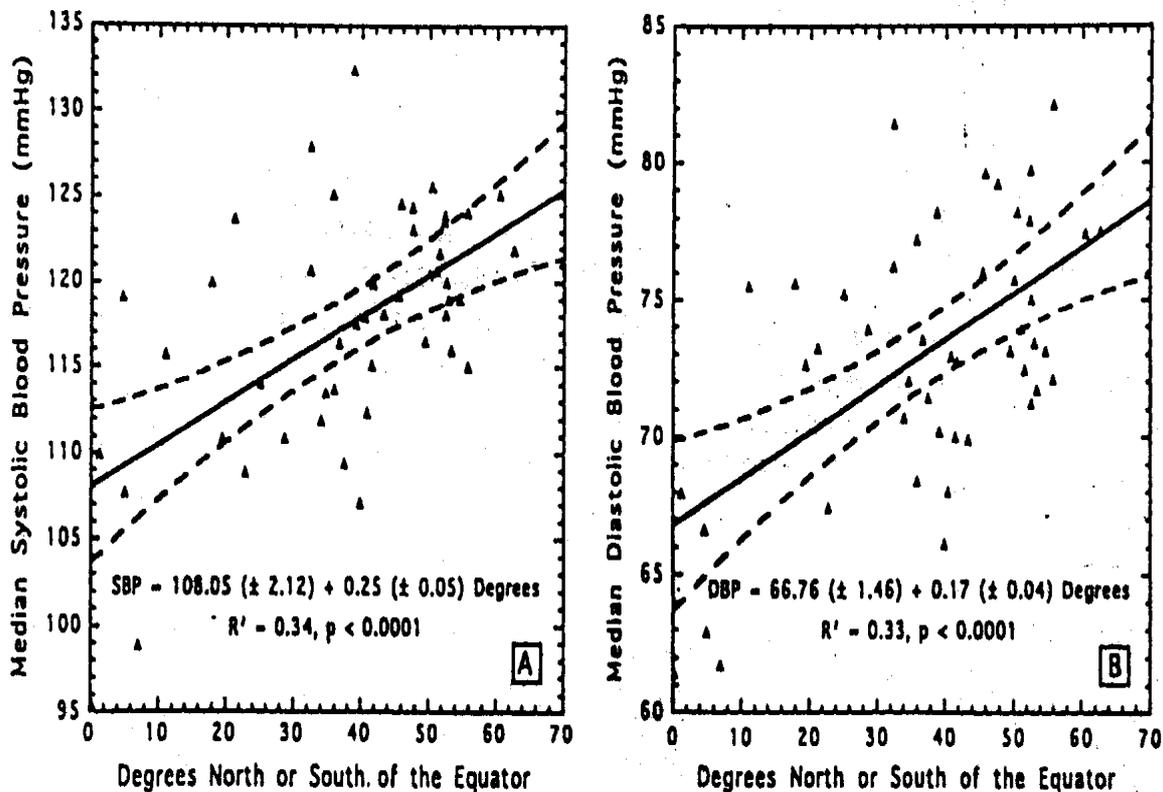


Abb. 4: Beziehung des mittleren systolischen (SBP, links [A]) bzw. diastolischen Blutdruckes (DBP, rechts [B]) zur Distanz nördlich oder südlich des Äquators. Die dargestellten Symbole entsprechen den nördlichen oder südlichen Breitengraden der INTERSALT-Zentren, die gestrichelte Linien entsprechen der 95% Konfidenz-Grenze (nach 217).

signifikante Assoziation nachweisen (217). Die Prävalenz der Hypertonie hat eine ähnliche Abhängigkeit vom Breitengrad (217).

Auch in der SENECA-Studie der Europäischen Union, an der über 2500 Menschen aus 19 Städten und 11 Ländern nach standardisiertem Protokoll untersucht wurden, konnte eine streng geographische Beziehung zu den mittleren 25(OH)D-Werten und dem mittleren systolischen und diastolischen Blutdruck gefunden werden (nach 134).

Elford et al. konnten in der British Regional Heart Study, einer prospektiven Kohortenstudie an 7735 Männern zwischen 40 und 60 Jahren, einen deutlich niedrigeren mittleren Blutdruck in Südengland als in Schottland (142/80 bzw. 148/85 mmHg) unabhängig vom Geburtsort feststellen (59).

Erklärt wird diese Abhängigkeit des Blutdruckes vom Breitengrad durch Unterschiede bei Natrium- und Kaliumkonsum und -ausscheidung (105, 129, 215), durch genetische Faktoren (116, 129) und durch erhöhten sozialen und ökonomischen Stress in industrialisierten Gesellschaften (217). Rostand hingegen präsentiert die Hypothese, dass die abnehmende UV-Strahlungsintensität mit zunehmender Distanz zum Äquator mit beeinträchtigtem Vitamin D- und PTH-Status und somit erhöhtem Blutdruck einhergehe (281). Jedoch wurden bei keiner der großen epidemiologischen Studien Parameter des Vitamin D-/PTH-Status erhoben.

1.6.5. Blutdruck und Hautfarbe

Einen weiteren Anhaltspunkt für einen Zusammenhang zwischen UV-Strahlung und Blutdruck bieten epidemiologische Studien, wonach bei dunkelhäutige Menschen, die in den USA und in Großbritannien leben, ein auffällig höherer Blutdruck beobachtet wird, als bei Menschen europäischen Ursprungs (47, 203, 217). Farbige in den USA weisen eine 3,5-fach höhere Todesrate an der hypertensiven Herzkrankheit als der nationale Durchschnitt auf (47). Die altersbereinigte Hypertonie-Prävalenz nach der CARDIA-Studie liegt bei 32,4% für Schwarze gegenüber 22,6% für Weiße (129). Bei der INTERSALT-Studie gehörte die Hypertonie-Prävalenz der schwarzen US-Amerikaner in jeder Altersdekade zu den höchsten weltweit (105, 109). Ähnliche Zahlen fanden sich bei Immigranten afrokaribischen Ursprungs in Großbritannien: ihre Hypertonie-Prävalenz beträgt 35% im Vergleich zu 14% bei europäischstämmigen Briten, ihre Sterblichkeit an der hypertensiven Herzkrankheit ist 4-fach (Männer) bzw. 7-fach (Frauen) höher als der nationale Durchschnitt (47).

Darüber hinaus fällt bei Schwarzen, die in ihren ursprünglichen Regionen leben, ein wesentlich niedrigerer mittlerer Blutdruck, eine erheblich geringere Hypertonie-Prävalenz und ein fehlender altersbedingten Blutdruckanstieg auf, wie er oft bei Weißen wie auch US-Amerikanern afrikanischen Ursprungs gefunden wird (129, 143, 215).

Klag et al. wiesen, wie bereits andere Autoren zuvor, bei Farbigen in den USA einen linearen Anstieg von systolischem und diastolischem Blutdruck mit dem Grad der Hautpigmentierung nach, auch bei Puertorikanern zeigte sich der systolische Blutdruck mit dem Ausmaß der Hautfarbe assoziiert (118).

Als Ursachen werden wie bei den regionalen Blutdruckschwankungen hauptsächlich erhöhter psychosozialer Stress, genetische Faktoren und veränderte Natrium- und Kalium-Einnahme oder -verstoffwechslung diskutiert. Obwohl bekannt ist, dass der Hyperparathyreoidismus die beständigste Veränderung des Kalzium-/Vitamin D-/PTH-Status bei der Hypertonie ist (217) und dass Schwarze eine sechsfach längere UV-Exposition als Weiße benötigen, um einen vergleichbaren Anstieg der zirkulierenden 25-(OH)D-Serumwerte zu erreichen (217), wurde dieser Zusammenhang bei keiner der genannten Studien untersucht. Allerdings finden sich Veröffentlichungen über reduzierte 25(OH)D- und 1,25(OH)₂D-Spiegel und vergrößertes Nebenschilddrüsengewebe mit erhöhten PTH-Werten bei schwarzen US-Amerikanern (13, 91, 265) sowie über erhöhte PTH-Serumspiegel bei Schwarzen aus Zaire, die in Europa leben, gegenüber denen, die in Zaire leben (168).

1.6.6 Blutdruck und Vitamin D/Parathormon

Mit dem Nachweis von Vitamin D-Rezeptoren an Endothel-, Gefäß- und Herzmuskelzellen (20, 277) sowie in Geweben, die an der Blutdruckregulation beteiligt sind wie u.a. Hirnstamm und Nebennierenmark (261) entstand in den letzten zwei Jahrzehnten eine Fülle an im Ergebnis nicht einheitlicher wissenschaftlicher Literatur über den Zusammenhang Vitamin D und Blutdruck-regulation. Dieser zeigt sich in Tierversuchen (19, 20, 22, 155, 188, 265), in epidemiologischen Untersuchungen (24, 57, 136) und in Interventionsstudien mit Vitamin D-Substitution (149-153, 159, 197).

Ein ähnliches Bild ergibt sich beim Studium der Veröffentlichungen zum Themengebiet Parat-

hormon und Blutdruckregulation in tierexperimentellen und epidemiologischen Untersuchungen. Erhöhte PTH-Serumwerte sind assoziiert mit erhöhten Blutdruckwerten (27, 110, 136, 156, 179, 293), die sich nach Parathyreoidektomie meist normalisieren (130, 226). Darüberhinaus wurden in den letzten Jahren endogene, aus der Nebenschilddrüse stammende Substanzen wie „parathyroid hypertensive factor“ (PHF) und „parathyroid-hormone-related protein“ (PTHrP) beschrieben, deren Beteiligung an der Blutdruckregulation derzeit noch intensiv beforscht wird (156, 183, 193, 205, 230).

Eine detaillierte Darstellung der verfügbaren wissenschaftlichen Literatur über den Zusammenhang zwischen kalziumregulierenden Hormonen und dem Blutdruck findet sich im Kapitel 4.4 (Vitamin D, Parathormon, Kalzium und Blutdruck).

1.7 Herzfrequenz

Über einen bradykardisierenden Effekt ultravioletter Strahlung wird sowohl in der älteren heliotherapeutischen Literatur (Übersicht bei 268) berichtet, wie auch in neueren klinischen Studien: dies schließt nicht nur eine Senkung der Herzfrequenz in Ruhe ein (36, 38, 63, 64, 122), sondern auch unter Belastung (8, 38, 63, 64, 88, 119, 122, 182, 216).

Vergleichbar dem Blutdruck sind auch jahreszeitliche Schwankungen dokumentiert (136, 238, 289). Hinweise, dass ein verbesserter Vitamin D-Status eine Herzfrequenzsenkung verursacht, findet sich ebenfalls in der wissenschaftlichen Literatur: einerseits direkt via Vitamin D-Rezeptoren am Myokard (197, 243), andererseits indirekt infolge erniedrigter PTH-Serumspiegel (30, 84, 197, 247, 248). Die hierzu verfügbare wissenschaftliche Literatur wird im Kapitel 4.5 (Herz-frequenz) beschrieben.

1.8 Fragestellung

1. Lässt sich durch eine serielle ultraviolette Bestrahlung mit einem sonnenähnlichen Spektrum in suberythematöser Dosis im Winter eine blutdruck- und herzfrequenzsenkende Wirkung bei Patienten mit unbehandelter milder bis moderater Hypertonie erzielen?
2. Gelingt dies auch mit einem reinen UVA-Spektrum?
3. Sind diese Effekte auch sieben Wochen nach Bestrahlungsende noch nachweisbar?
4. Wie verhalten sich dabei die Serumkonzentrationen von 1,25(OH)₂-, 25(OH)-Vitamin D, Parathormon, Kalzium und Kreatinin?