

## **2. PATIENTEN UND METHODE**

In einer prospektiven, randomisierten, einfach blinden klinischen Studie wurden 17 Patienten mit milder bis moderater essentieller und unbehandelter Hypertonie über sechs Wochen drei mal pro Woche mit ultraviolettem Licht am ganzen Körper bestrahlt. Unmittelbar vor und nach der Bestrahlungsserie sowie sieben Wochen danach wurde ein ambulantes Blutdruckmonitoring (ABDM) sowie Blutentnahmen durchgeführt.

### 2.1 Versuchspersonen

In die Studie eingeschlossen wurden 8 Frauen und 10 Männer im Alter zwischen 26 und 66 Jahren mit anamnestisch bekannter, medikamentös nicht behandelter milder bis moderater essentieller Hypertonie mit maximalen diastolischen Blutdruckwerten von 104 mmHg, nach fünf Minuten Ruhe gemessen, und der körperlichen Voraussetzung für eine maximale fahrradspiroergometrische Untersuchung.

Es galten folgende **Ausschlusskriterien**:

- aktuelle oder in letzten zwei Monaten beendete antihypertensive medikamentöse Therapie oder in den letzten drei Monaten beendete Therapie mit Kalzium-Rezeptoren-Antagonisten
- sekundäre arterielle Hypertonieformen
- behandlungsbedürftige arterielle Hypertonie mit Ruhewerten über 180 mmHg systolisch oder über 104 mmHg diastolisch
- Systemerkrankungen oder Diabetes mellitus
- Nierenerkrankungen oder eingeschränkte Nierenfunktion
- Hauterkrankungen sowie der Hauttyp I nach der Fitzpatrick-Klassifikation
- Allergien in der Anamnese, insbesondere Licht- und Sonnen-Allergien
- regelmäßige Einnahme von Medikamenten, insbesondere solche, die eine Photosensibilisierung hervorrufen können
- Einnahme von Vitamin D-Präparaten
- Aufenthalt in sonnenreichen Gegenden oder im Gebirge in den vorangegangenen drei Monaten
- Teilnahme an einer anderen klinischen Studie in den vorangegangenen drei Monaten.

Zur Überprüfung dieser Kriterien und zum Ausschluss erkennbarer Organerkrankungen wurde nach einer ausführlichen Anamnese eine gründliche Eingangsuntersuchung an allen Teilnehmern durchgeführt, die durch Bestimmung von Laborparametern, ein 24-Stunden-Blutdruck-Monitoring und eine maximale fahrradspiroergometrische Untersuchung vervollständigt wurde. Zur Erfassung von Veränderungen wie beispielsweise Lebens-, Bewegungs- und Ernährungsgewohnheiten oder Medikamenteneinnahme wurden die Studienteilnehmer zu jedem Bestrahlungstermin, insbesondere jedoch zu den zwei Nachuntersuchungen intensiv befragt. Die Versuchspersonen durften für den Zeitraum der gesamten Studie weder Medikamente oder Vitamin-Präparate einnehmen, noch sich zusätzlicher künstlicher UV-Strahlung aussetzen.

Die zuständigen Ethikkommission am Universitätsklinikum Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin erteilte ihr Einverständnis zu Studienplanung und -durchführung.

Die Teilnehmer wurden nach der Voruntersuchung anhand einer zuvor erstellten Randomisierungsplanes zwei verschiedenen Gruppen zugeteilt. Eine Frau aus der Kontrollgruppe schied bereits in der ersten Bestrahlungswoche aus persönlichen Gründen aus und wurde von der

<b>UVB-exponierte Gruppe (n=9):</b>					
<b>Vers.-Pers.</b> [Nr.]	<b>Alter</b> [Jahre]	<b>Körpergröße</b> [m]	<b>Körpergewicht</b> [kg]	<b>BMI*</b> [kg/m <sup>2</sup> ]	<b>Geschlecht</b>
1	65	1,69	77	30,0	♀
2	47	1,84	84	24,8	♂
3	49	1,70	82	28,4	♀
4	58	1,68	69	24,5	♀
5	59	1,73	74	24,7	♂
6	34	1,65	105	38,6	♀
7	44	1,68	82	29,0	♀
8	37	1,74	78	25,8	♂
9	27	1,82	73	22,0	♂
<b>Median</b>	<b>47,0</b>	<b>1,70</b>	<b>78</b>	<b>25,8</b>	
Perzentile 25	37	1,68	74	24,7	
Perzentile 75	58	1,74	82	28,4	
Minimum	27	1,65	69	22,4	
Maximum	65	1,84	105	38,6	
Mittelwert	46,7	1,73	80,4	27,2	
SD	12,6	0,07	10,4	4,8	
<b>UVA-exponierte Kontrollgruppe (n=8):</b>					
<b>Vers.-Pers.</b> [Nr.]	<b>Alter</b> [Jahre]	<b>Körpergröße</b> [m]	<b>Körpergewicht</b> [kg]	<b>BMI*</b> [kg/m <sup>2</sup> ]	<b>Geschlecht</b>
10	43	1,62	74	28,2	♀
11	52	1,81	84	25,6	♂
12	61	1,63	73	27,5	♀
13	28	1,86	92	26,6	♂
14	26	1,74	74	24,4	♂
15	45	1,68	76	26,9	♂
16	60	1,80	103	31,8	♀
17	66	1,80	88	27,2	♂
<b>Median</b>	<b>48,5</b>	<b>1,77</b>	<b>80</b>	<b>27,0</b>	
Perzentile 25	39,3	1,67	74	26,4	
Perzentile 75	60,2	1,80	89	27,7	
Minimum	26	1,62	73	24,4	
Maximum	66	1,86	103	24,4	
Mittelwert	47,6	1,74	83	27,3	
SD	15,0	0,09	10,8	2,2	

*Tab. 1: Einige anthropometrische Daten der Versuchspersonen (Vers.-Pers.) bei der Eingangsuntersuchung. Angegeben sind die Einzelwerte sowie die Mediane, 25- u. 75-Perzentile, Minimum und Maximum, arithmetischer Mittelwert mit Standardabweichung SD. Zwischen beiden Gruppen bestanden keine signifikanten Unterschiede.*

*\*BMI = Body Mass Index = Körpergewicht [kg] / Körperlänge<sup>2</sup> [m<sup>2</sup>].*

Auswertung ausgeschlossen. Danach betrug das Verhältnis Frauen zu Männer 4 : 5 in der mit einem sonnenähnlichen Spektrum bestrahlten Gruppe ("UVB-Gruppe") bzw. 3 : 5 in der Kontrollgruppe ("UVA-Gruppe"). Hinsichtlich der anthropometrischen Parameter, die in Tabelle 1, nach Gruppen getrennt, dargestellt sind, ergaben sich für die verbleibenden 17 Teilnehmer keine signifikanten Gruppen-Unterschiede.

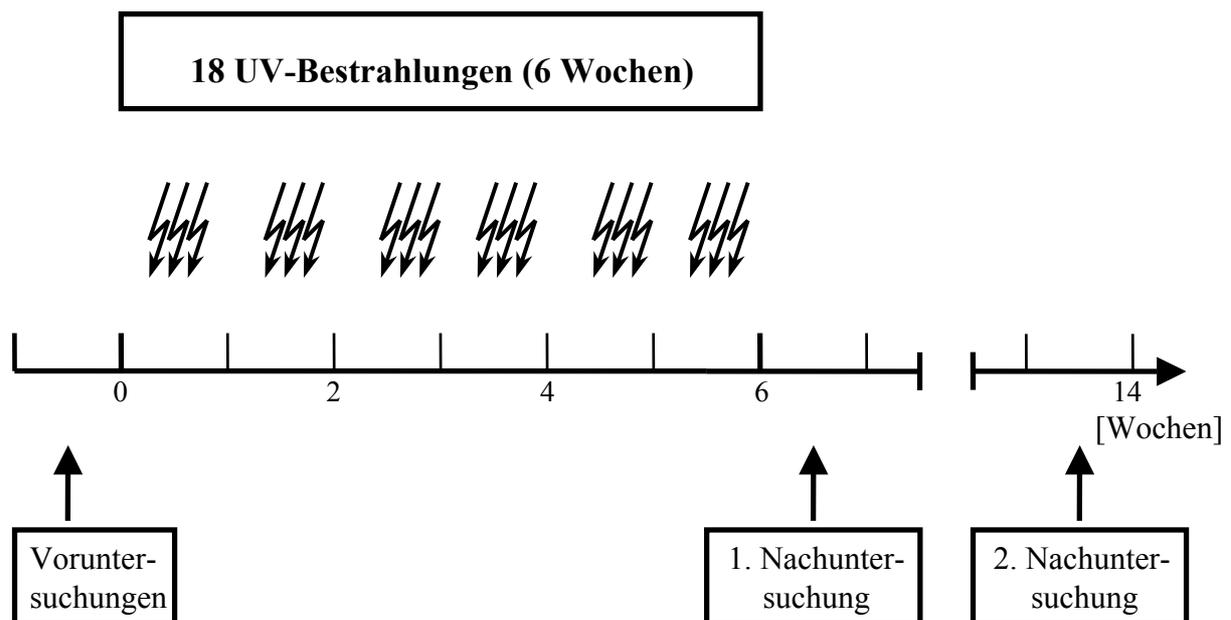
## 2.2 Versuchsanordnung

Die Abbildung 5 zeigt die Versuchsanordnung im Überblick. Nach Abschluss der Voruntersuchungen wurden beide Gruppen über einen Zeitraum von sechs Wochen von Anfang März bis Mitte April 1997 drei mal pro Woche bestrahlt: die erste Gruppe mit einem sonnenähnlichen Spektrum, das auch UVB-Strahlung enthielt und der Einfachheit halber "UVB-Gruppe" genannt wird, die zweite als Kontrollgruppe mit UVA-Strahlern ("UVA-Gruppe"). Da sich die verwendeten UV-Geräte lediglich in der Art des emittierten Spektrums unterschieden, wussten die Versuchspersonen bis Studienende nicht, ob sie einer reinen UVA- oder auch zusätzlich einer UVB-Strahlung exponiert wurden (einfach blind, placebokontrolliert).

Unmittelbar vor Bestrahlungsbeginn und nach Bestrahlungsende sowie nochmals sieben Wochen nach Bestrahlungsende wurde ein ambulantes 24-Stunden-Blutdruck-Monitoring durchgeführt und folgende laborchemische Parameter entnommen:

- Natrium, Kalium, Kalzium, anorganisches Phosphat und Kreatinin im Serum
- intaktes Parathormon im Serum
- $1\alpha,25$ -Dihydroxy- und 25-Hydroxyvitamin D im Serum

Sofort nach der Blutentnahme wurde das Serum aller Proben durch Zentrifugieren separiert und danach bei  $-60^{\circ}$  Celsius bis zur letztendlichen Analyse in den verschiedenen Labors tiefgefroren (Laborbestimmungsmethoden im Kapitel 2.5).



*Abb. 5: Zeitlicher Ablauf der gesamten Studie.*

## 2.3 UV-Exposition

### 2.3.1 Gerätebeschreibung

Die zwei zur Bestrahlung verwandten Sonnenbänke waren bis auf die Leuchtstoffröhren, deren Beschriftung unkenntlich gemacht wurde, identisch. Sie bestanden aus einem Unterteil, auf dem die Studienteilnehmer lagen, und einem herunterklappbaren Oberteil, das bis auf eine Distanz von 10 cm über dem Sternum an den Körper herabgelassen wurde. Ober- und Unterteil enthielten jeweils zehn UV-Röhren à 100 Watt.

Die "UVA-Gruppe" wurde mit Philips TL 10-Röhren (Philips, Eindhoven, Niederlande) bestrahlt, die mit 99,95% UVA- und nur 0,05% UVB-Anteil als reine UVA-Lampe gelten.

Die Bestrahlung der "UVB-Gruppe" erfolgte mit Helarium<sup>R</sup>-Röhren (Cosmedico, Stuttgart), die ein sonnenähnliches Spektrum mit 96,5% UVA und 3,5% UVB emittieren.

Vor Beginn der Bestrahlungsperiode wurden beide Geräte durch das Institut für Lichttechnik der Technischen Universität Berlin, Professor Dr. Kaase<sup>1</sup>, eingehend überprüft, die emittierten Spektren der Lampen sind in Abbildung 6 und 7 dargestellt. Die erythemwirksame Bestrahlungsstärke der TL 10-Lampe wurde mit  $85 \text{ mW/m}^2$ , die der Helarium<sup>R</sup>-Lampe mit  $526 \text{ mW/m}^2$  ermittelt. Die Vitamin-D-wirksame Bestrahlungsstärke der TL 10-Lampe betrug  $14,6 \text{ mW/m}^2$ , die der Helarium<sup>R</sup>-Lampe  $817,2 \text{ mW/m}^2$ .

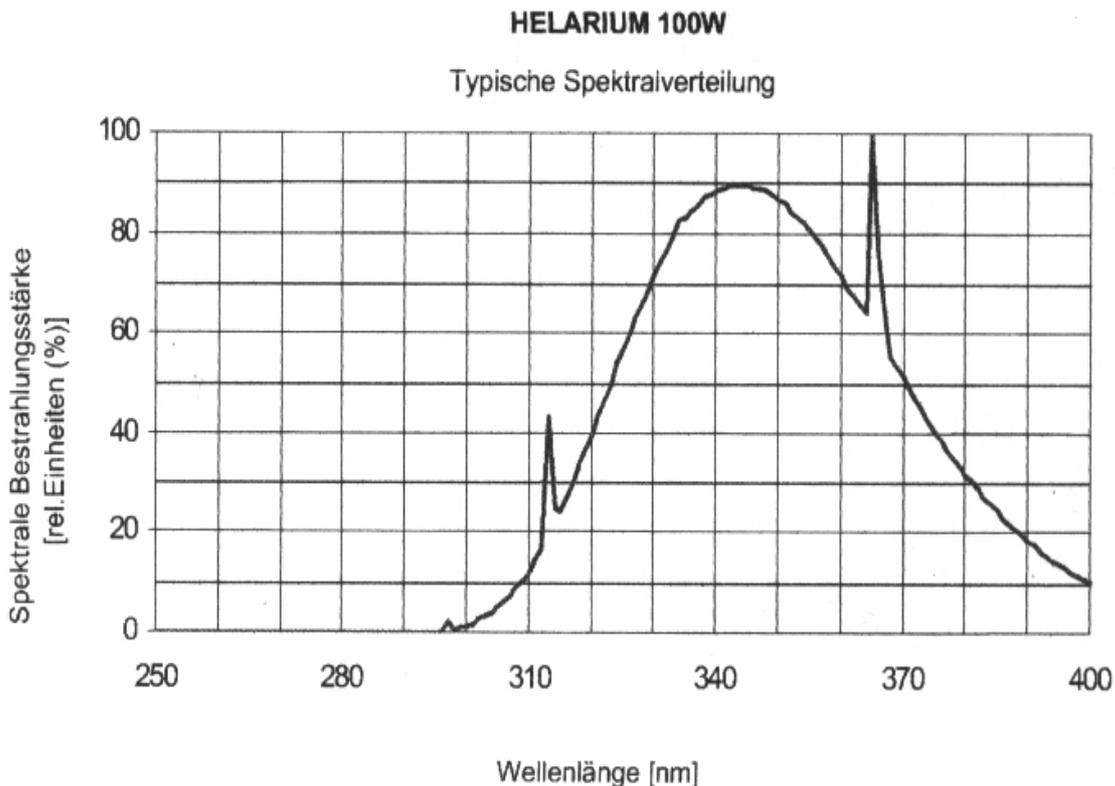


Abb. 6: Spektralverteilung der Leuchte vom Typ Helarium<sup>R</sup> der Firma Cosmedico/Stuttgart

<sup>1</sup>An dieser Stelle herzlichen Dank an Prof. Dr. H. Kaase und seine Arbeitsgruppe vom Institut für Lichttechnik der Technischen Universität Berlin.

### 2.3.2 Ablauf und Dosierung der UV-Bestrahlung

Alle Studienteilnehmer wurden über einen Zeitraum von sechs Wochen von Anfang März bis Mitte April drei mal wöchentlich, also insgesamt 18 mal, am vollständig entkleideten Körper bestrahlt, die Augen wurden mit speziellen Schutzschalen abgedeckt. Die Bestrahlungstage waren in aller Regel montags, mittwochs und freitags. Zwischen zwei Bestrahlungen sollte stets mindestens ein bestrahlungsfreier Tag liegen, nur in terminlich begründeten wenigen Einzelfällen wurde eine Ausnahme gestattet, wobei in diesen Fällen mindestens 24 Stunden zur letzten UV-Exposition vergangen sein mussten.

Nachdem uns die durch das Institut für Lichttechnik ermittelten Bestrahlungsstärken und -dosen für UVA und UVB sowie für die Erythem- und Vitamin D-Wirksamkeit nach DIN bzw. CIE (90) vorlagen und sie mit den aus vorangegangenen Studien mit diesen Geräten bekannten Daten (38, 122) abgeglichen hatten, begannen wir bei allen Studienteilnehmern mit einer Bestrahlungszeit von fünf Minuten.

Bei der "UVB-Gruppe" entspricht die für die Helarium<sup>R</sup>-Röhren gemessene erythemwirksame Bestrahlungsstärke von 526 mW/m<sup>2</sup> einer erythemwirksamen Schwellenbestrahlungszeit von 7,9 Minuten (1 MED<sub>standardisiert</sub> = 250 J/m<sup>2</sup>) bzw. einer erythemwirksamen Initialdosis von 157,8 J/m<sup>2</sup>. Die initialen Bestrahlungszeit von fünf Minuten entspricht demnach einer suberythematischen Dosis von 0,64 MED für den Hauttyp II, sodass eine erythemähnliche und so potentiell schädliche Wirkung auf die Haut mit großer Wahrscheinlichkeit vermieden wurde.

Für die "UVA-Gruppe" errechnet sich auf Grund der erythemwirksamen Bestrahlungsstärke der TL 10-Röhren von 85 mW/m<sup>2</sup> eine Bestrahlungszeit von 49 Minuten für eine MED. Die Anfangs-bestrahlungszeit von fünf Minuten entspricht demnach etwa 0,1 MED bzw. einer erythem-wirksamen Bestrahlungsdosis von 25,5 J/m<sup>2</sup>.

In der Folge wurden die Bestrahlungszeit bei jeder weiteren Sitzung um 10% gesteigert. Dieses Bestrahlungsprotokoll wurde in beiden Gruppen insgesamt gut vertragen. Falls in Einzelfällen

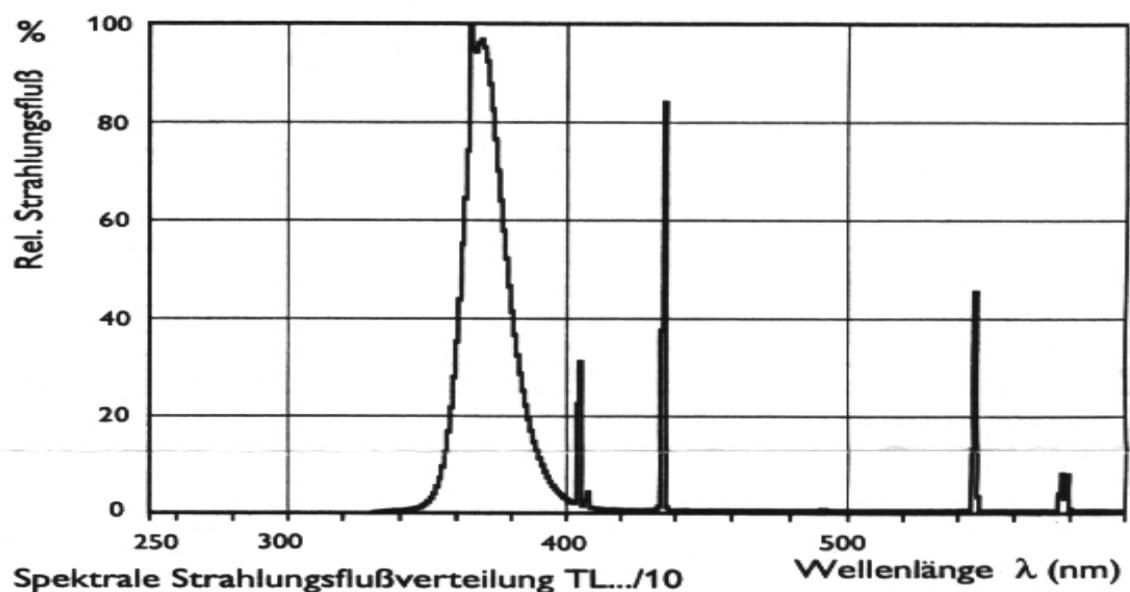


Abb. 7: Spektralverteilung der Leuchte vom Typ TL 10 UVA von Philips/Eindhoven

über Hautsymptome wie Kribbeln, Spannungsgefühl oder gar Hautrötungen berichtet wurde, verzichteten wir vorsichtshalber auf die Dosissteigerung, bis die Hauterscheinungen sistierten.

## 2.4 Blutdruck- und Herzfrequenz-Messung

Unmittelbar vor Bestrahlungsbeginn und nach Bestrahlungsende unterzogen sich alle Versuchspersonen einem ambulanten Blutdruck-Monitoring (ABDM), das zugleich auch die Herzfrequenz aufzeichnete. Zu der sieben Wochen nach Bestrahlungsende nochmals durchgeführten ABDM waren nur sechs von neun Probanden der "UVB-Gruppe" bereit, während alle der "UVA-Gruppe" zugehörigen Studienteilnehmer sich an dieser letzten Messung beteiligten.

Die Studienteilnehmer wurden mit einem oszillatorisch messenden, tragbaren und automatischen Blutdruck-Langzeit-Messgerät, Modell SpaceLabs 90207-23 (SpaceLabs Inc., Redmon, Washington, USA) überwacht. Wir programmierten zwei Messperioden: Tageswerte (6.<sup>00</sup> bis 23.<sup>00</sup> Uhr) mit 20-minütiger, Nachtwerte (23.<sup>00</sup> bis 6.<sup>00</sup> Uhr) mit 30-minütiger Messfrequenz. Stets ausgeschaltet war an den Geräten die Anzeige des aktuell gemessenen Blutdrucks, über dessen Höhe so keiner der Studienteilnehmer Kenntnis erlangen konnte.

Die Auswertung der Blutdruckmessdaten erfolgte mit der spezifischen Software von SpaceLab medical. Da es aus organisatorischen Gründen nicht in jedem Einzelfall gelang, einen identischen und somit vergleichbare Messzeitraum für alle drei ABDM-Tage einzuhalten, wählten wir für die Endauswertung für jeden Patienten nur die Messdaten derjenigen Zeiträume, die an allen drei ABDM-Tagen einheitlich vorlagen.

## 2.5 Laborbestimmungsmethoden

### 2.5.1 25-Hydroxyvitamin D

Material: Serum  
 Bestimmungsmethode: Silica Sep-Pak Cartridge Chromatography<sup>1</sup>  
 Bestimmungsort: Vitamin D, Skin and Bone Research Laboratory am Boston University Medical Center, USA, Leiter: Dr. M.F. Holick.  
 Normwerte des Labors: 20 - 200 nmol/l (8 - 80 ng/ml).

### 2.5.2 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D

Material: Serum  
 Bestimmungsmethode: Radio-Receptor Assay<sup>2</sup>  
 Bestimmungsort: Vitamin D, Skin and Bone Research Laboratory am Boston University Medical Center, USA, Leiter: Dr. M.F. Holick.  
 Normwerte des Labors: 40 - 160 pmol/l (16 - 65 pg/ml).

---

<sup>1</sup>Methode s. u.: Chen TC, Turner AK, Holick MF: A method for the determination of the circulating concentration of 25-hydroxyvitamin D. J Nutr Biochem 1 (1990) 315-319

<sup>2</sup>Methode s. u.: Chen TC, Turner AK, Holick MF: A method for the determination of the circulating concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D. J Nutr Biochem 1 (1990) 320-327

### 2.5.3 Intaktes Parathormon

Material:	Serum
Bestimmungsmethode:	Radioimmunassay; Allegro Immunometric [IMRA], Nichols Institute, La Jolla, CA., USA.
Bestimmungsort:	Laborgemeinschaftspraxis Prof. Dr. med. H. Schmidt-Gayk / Dr. med. H.-J. Limbach, Heidelberg.
Normwerte des Labors:	1,2 – 6,0 pmol/l (10-50 ng/l).

### 2.5.4 Natrium, Kalium, Kalzium, anorganisches Phosphat, Kreatinin

Material:	Serum															
Bestimmungsmethode:	photometrische Messung (Hitachi 747, Boehringer Mannheim GmbH)															
Bestimmungsort:	Laborgemeinschaftspraxis Prof. Dr. med. H. Schmidt-Gayk / Dr. med. H.-J. Limbach, Heidelberg.															
Normwerte des Labors:	<table> <tr> <td>Natrium:</td> <td>134 – 150</td> <td>mmol/l</td> </tr> <tr> <td>Kalium:</td> <td>3,6 – 5,0</td> <td>mmol/l</td> </tr> <tr> <td>Kalzium:</td> <td>2,2 – 2,65</td> <td>mmol/l</td> </tr> <tr> <td>anorgan. Phosphat:</td> <td>0,8 – 1,45</td> <td>mmol/l</td> </tr> <tr> <td>Kreatinin:</td> <td colspan="2">&lt; 0,9 mg/dl (Frauen) bzw. &lt; 1,24 mg/dl (Männer).</td> </tr> </table>	Natrium:	134 – 150	mmol/l	Kalium:	3,6 – 5,0	mmol/l	Kalzium:	2,2 – 2,65	mmol/l	anorgan. Phosphat:	0,8 – 1,45	mmol/l	Kreatinin:	< 0,9 mg/dl (Frauen) bzw. < 1,24 mg/dl (Männer).	
Natrium:	134 – 150	mmol/l														
Kalium:	3,6 – 5,0	mmol/l														
Kalzium:	2,2 – 2,65	mmol/l														
anorgan. Phosphat:	0,8 – 1,45	mmol/l														
Kreatinin:	< 0,9 mg/dl (Frauen) bzw. < 1,24 mg/dl (Männer).															

## 2.6 Statistik

Studienplanung und –auswertung erfolgte in enger Zusammenarbeit mit dem Institut für medizinische Statistik und Informationsverarbeitung des Universitätsklinikum Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin<sup>1</sup>.

### 2.6.1 Nullhypothese

Als Nullhypothese wurde formuliert: eine 6-wöchige serielle Bestrahlung mit einem sonnenähnlichen Spektrum führt im Vergleich zu einer seriellen UVA-Bestrahlung bei gesunden Versuchspersonen mit milder arterieller Hypertonie zu keiner Veränderung der untersuchten Parameter.

### 2.6.2 Randomisierung und Gruppenbezeichnung

Jeder an der Studienteilnahme interessierte Patient mit milder Hypertonie erhielt nach dem Zeitpunkt seiner Voruntersuchung eine fortlaufende Nummer. Nach individueller Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien erfolgte die Zuweisung der verbleibenden, die Kriterien erfüllenden Versuchspersonen mit ihrer individuellen Nummer zu einer der beiden Gruppen anhand einer zuvor von Herrn PD. Dr. Dr. Hopfenmüller<sup>1</sup> erstellten Randomisierungsliste. Die mit einem sonnenähnlichen Spektrum bestrahlten Patienten werden der Einfachheit halber von uns als "UVB-Gruppe" zusammengefasst, die fast reinem UVA-Licht exponierten Versuchspersonen der Kontrollgruppe als "UVA-Gruppe".

---

<sup>1</sup>An dieser Stelle nochmals herzlichen Dank an Priv.-Doz. Dr. Dr. W. Hopfenmüller für seine wertvolle Mitarbeit bei der Studienplanung und Ergebnisauswertung.

### 2.6.3 Statistische Testverfahren

Parameterveränderungen innerhalb der Gruppen im Vergleich zu den jeweiligen Ausgangswerten untersuchten wir mit Hilfe des Wilcoxon-Tests für Paardifferenzen auf statistische Signifikanz.

Unterschiede zwischen der UVB- und der Kontrollgruppe wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben geprüft.

Alle statistischen Auswertungen erfolgten mit der Software SPSS für Windows, Version 8,0 (SPSS Inc., Chicago, IL., USA, 1998).

### 2.6.4 Ergebnisdarstellung

Sie erfolgt als Mediane mit jeweiliger 25- und 75-Perzentile. Uns ist bewusst, dass die Ergebnisse angesichts einer Teilnehmerzahl von 17 Versuchspersonen, davon neun in der UVB-exponierten Gruppe und acht in der UVA-exponierten Kontrollgruppe, lediglich im Sinne einer Pilotstudie zu bewerten sind.

Als signifikant bewertet wurden Veränderungen, deren Irrtumswahrscheinlichkeit (p) bei 2-seitiger exakter Signifikanz kleiner als 0,05 war. Dabei beachteten wir die üblichen Signifikanzschwellen:

$p > 0,05$ : nicht signifikant (n.s.)

$p < 0,05$ : leicht signifikant (\*)

$p < 0,01$ : signifikant (\*\*)

$p < 0,001$ : hoch signifikant (\*\*\*)