

4. DISKUSSION

4.1 Bestrahlungsregime

Wie im Kapitel 2.3.1 (Ablauf und Dosierung der UV-Bestrahlung) ausführlich beschrieben, legten wir großen Wert auf eine streng suberythematöse Dosierung von maximal 70% der minimalen erythemwirksamen Dosis MED. Darüber hinaus fanden Empfehlungen zur Minimierung möglicher Schädwirkungen (167, 198) bereits bei der Studienplanung Eingang, auf ihre Einhaltung wurde streng geachtet:

- Ausschluss von Patienten mit Hauttyp I, Sonnenallergie, Hautkrankheiten oder Medikamenteneinnahme;
- Begrenzung der seriellen Bestrahlung auf 18 Einzelbestrahlungen insgesamt, zwischen denen eine mindestens 24-stündige bestrahlungsfreie Phase liegen musste;
- pro Bestrahlung kontinuierliche, maximal 10% Dosissteigerung, die bereits bei Verdacht auf eine mögliche Hautreaktion ausgesetzt wurde;
- Tragen von Schutzbrillen;
- keine zusätzliche natürliche oder artifizielle UV-Exposition.

Angesichts der hochsignifikanten Veränderung der Serumwerte von 25-Hydroxyvitamin D konnte erneut gezeigt werden, dass bereits eine suberythematöse UV-Dosis von ca. 64% der MED mit nur 3,5-prozentigem UVB-Anteil Vitamin D-wirksam ist.

4.2 Vitamin D

Zu Beginn der Studie herrschte der sogenannte "Vitamin D-Winter", es hatte bei unseren Patienten über die Wintermonate, bedingt durch unsere strikten Ausschlusskriterien, keine endogene Vitamin D-Synthese stattgefunden. Dementsprechend befanden sich die Serumwerte des **25-Hydroxyvitamin D** (25(OH)D), die als Indikator für den Vitamin D-Status des Körpers gelten (207, 271, 279), auch bei beiden Gruppen im unteren Quintil der angegebenen Normwerte ohne signifikante Gruppenunterschiede. Geht man von einem manifesten Vitamin D-Mangel bei Werten unter 25 nmol/l (140, 144, 271, 279) aus, traf dies unter unseren Studienteilnehmern auf immerhin 24% zu. Über 50% der Studienteilnehmer wiesen einen Spiegel von unter 50 nmol/l auf, bei dem die PTH-Serumwerte ansteigen und mit potentiellm Knochenverlust zu rechnen ist (140, 160, 273).

Durch sechswöchige serielle Bestrahlung mit einem sonnenähnlichen Spektrum gelang erwartungsgemäß ein hochsignifikantes Ansteigen dieser Werte, die auch sieben Wochen nach Bestrahlungsende trotz leichtem Rückgang noch signifikant gegenüber den Ausgangswerten und gegenüber der Kontrollgruppe blieb.

In der "UVA-Gruppe" bot sich ein anderes Bild: die 25(OH)D-Serumwerte stiegen an beiden Nachuntersuchungsterminen zwar kontinuierlich gegenüber den Ausgangswerten an, jedoch wurden nur die Werte sieben Wochen nach Bestrahlungsende gegenüber den Ausgangswerten signifikant, blieben jedoch in den unteren beiden Quintilen der Normwerte. Dieser Anstieg ist nicht durch unsere Studie bedingt, sondern kann durch die im Frühjahr wieder zunehmende natürliche UV-Strahlung erklärt werden (107, 279).

Bei der Bestimmung der Serumwerte des **1 α ,25-Dihydroxyvitamin D** (1,25(OH)₂D) fanden wir weder signifikante Unterschiede nach serieller UV-Bestrahlung, noch zwischen den beiden Gruppen. Alle Werte befanden sich innerhalb des Normbereichs. Dies befindet sich Einklang mit der in der Literatur angegebenen Tatsache, dass der Organismus diese Spiegel – im Gegensatz zu den 25(OH)D-Konzentrationen – durch verschiedene physiologische Kontrollmechanismen strikt innerhalb dieser Grenzen hält (100).

4.3 Parathormon, Kalzium und Phosphat

Die Serumspiegel des **intakten Parathormons** (PTH) befanden sich bei Studienbeginn im mittleren Normbereich ohne Unterschiede zwischen den zwei Gruppen. Lediglich zwei Patienten hatte Werte leicht oberhalb des Normbereichs, es bestand kein Zusammenhang mit ihren Kalzium- oder Phosphatserumspiegeln, jedoch lagen ihre 25(OH)D-Serumwerte unter 12 nmol/l. Nach sechswöchiger serieller UV-Bestrahlung sanken die PTH-Spiegel nur in der mit einem sonnenähnlichen Spektrum bestrahlten Gruppe signifikant ab, was durch den verbesserten Vitamin D-Status in dieser Gruppe erklärbar ist. Sieben Wochen nach Bestrahlungsende indes stiegen die PTH-Spiegel in beiden Gruppen signifikant gegenüber den Ausgangswerten an. Dies ist insofern erstaunlich, da man in beiden Gruppen bei im Studienverlauf verbessertem Vitamin D-Status und tendenziell sinkenden Phosphatspiegeln dies nicht erwarten würde. Zur Klärung der Frage, ob dies durch das leichte Absinken der Kalziumserumspiegel in beiden Gruppen bedingt sein könnte, wäre die Kenntnis des ionisierten Anteils des Gesamtserum-Kalziums von besonderer Bedeutung (100), der bei unserer Studie jedoch nicht analysiert worden war.

Erwartungsgemäß veränderten sich weder die **Kalzium-**, noch die anorganischen **Phosphat-**Serumspiegel im Verlauf der Untersuchung, ebensowenig waren Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festzustellen.

4.4 Vitamin D, Parathormon, Kalzium und Blutdruck

Wie bereits dargelegt, weisen erhöhte Blutdruckwerte in gemäßigten Klimazonen im Winter und bei Dunkelhäutigen sowie Breitengradabhängige Blutdruckhöhe und Hypertonie-Prävalenz auf einen Einfluss der UV-Strahlung bzw. des Vitamin D/Parathormon-/Kalzium-Status auf die Blutdruckregulation hin. Verglichen mit normotensiven Kontrollgruppen wird in verschiedenen Studien bei Patienten mit essentiellen Hypertonus über erhöhte Parathormon-, erniedrigte 1,25-(OH)₂D-Plasmaspiegel, Hyperkalziurie und erniedrigte Konzentrationen des ionisierten Kalziums berichtet, während andere Autoren keine Unterschiede bei diesen Parametern nachweisen konnten (293). Die Mechanismen, wie und in welchem Umfang Veränderungen des Kalzium-/Vitamin-D-/PTH-Status den Blutdruck beeinflussen, sind noch unklar und sehr komplex: bei den meisten, nicht jedoch allen essentiellen Hypertonikern kann eine erhöhte intra-zelluläre Kalziumkonzentration in Erythrozyten und Thrombozyten gefunden werden (66, 259, 217) und wird durch abnorme PTH- und/oder 1,25(OH)₂D-Spiegel erklärt, die zu einem erhöhten Tonus der glatten Gefäßmuskulatur führen können (94, 200, 217). Andererseits kann die PTH-Produktion stimuliert werden durch geringe Serumspiegel von ionisiertem Kalzium wie auch von 25(OH)D (31). Letzteres wiederum kann sinkende 1,25(OH)₂D-Serumspiegel mit konsekutiv steigender PTH-Sekretion verursachen, wodurch als Folge die renale 25(OH)D-1 α -Hydroxylase-

aktivität zur Stabilisierung der 1,25(OH)₂D-Serumspiegel (217) stimuliert werden kann.

Die zahlreichen Veröffentlichungen zu diesem Thema sind kontrovers, sodass ich im folgenden versuche, in einem Überblick den derzeitigen Forschungsstand zu den einzelnen Faktoren Vitamin D, Parathormon und Kalzium zu diskutieren.

4.4.1 1,25-Dihydroxyvitamin D und Blutdruck

Der kardiovaskuläre Einfluss des wirksamen Hormons 1,25-Dihydroxyvitamin D (1,25(OH)₂D) ist trotz einer beträchtlichen Anzahl an Studien weit davon entfernt, geklärt zu sein. Neben seiner unmittelbaren Bedeutung beim Kalziumstoffwechsel konnte kürzlich gezeigt werden, dass die Serumspiegel von 1,25(OH)₂D₃ signifikant invers mit dem Ausmaß der Gefäßkalzifizierung der Koronararterien korreliert sind (278). Die Autoren mutmaßen, dass 1,25(OH)₂D nicht nur die Einlagerung von Kalzium in den Knochen, sondern auch in den Gefäßwänden reguliert, was auch die seit langem bekannte Assoziation zwischen Osteoporose und Gefäßkalzifizierung erklären könnte (278). Vitamin D-Rezeptoren (VDR) konnten in an der Blutdruck-Regulation beteiligten Geweben wie Herzmuskel (20, 188, 261), glatten Gefäßmuskel- und Endothelzellen (20, 277), spezifischen Regionen des Rückenmarks und Hirnstamm, in Vasopressin freisetzenden Pituizyten sowie in Adrenalin und Noradrenalin synthetisierenden Zellen des Nebennierenmarks nachgewiesen werden (20, 261, 277).

Tierexperimentell ist ein Vitamin D-Mangel bei Ratten assoziiert mit vermehrtem myokardialen Kollagengehalt (282), mit erhöhter Kontraktilität von Herz- und glattem Gefäß-Muskel-Gewebe (20, 281, 282) und kann einen Hypertonus verursachen, der durch Vitamin D-Gabe oder Restaurierung der Kalziumspiegel reversibel wird (281, 282). Beim Tiermodell der genetischen Hypertonie, der "Spontaneously Hypertensive Rat" (SHR) finden sich gegenüber ihrer normotensiver Kontrolle, der "Wistar-Kyoto Rat" (WKR), in den meisten Studien erniedrigte Vitamin D-Spiegel (155, 227) sowie eine verminderte 1,25(OH)₂D-Produktion auf Stimulation (170). Auf Cholecalciferol-Gabe sinkt der Blutdruck auf Normalwerte und die Gefäßreaktion auf Adrenalin und Noradrenalin normalisiert sich (22). Versuche an isolierten Rattenschwanzarterien zeigten eine direkte vasorelaxierende Wirkung des renalen Metaboliten 24,25-Dihydroxyvitamin D (249). Demgegenüber berichten andere Autoren, dass 1,25(OH)₂D die Kraftentwicklung an isolierten arteriellen Widerstandsgefäßen und die Reaktivität auf Norepinephrin und andere Vasokonstriktoren verstärkt (17, 40, 94), was jedoch nicht immer zu Blutdruck-Veränderungen führt (39, 57, 94, 213). Bidmon et al. (19) fanden Vitamin D-Rezeptoren bei Mäusen v.a. im rechten Vorhof, wo das meiste atriale natriuretische Peptid (ANP), ein vasodilatierendes Peptidhormon, produziert wurde. Interessanterweise konnten hierbei nicht nur beide Hormone histochemisch in identischen Kardiomyozyten nachgewiesen werden, auch Veränderungen der ANP-Gewebe- und Plasma-spiegel, die unter Vitamin D-Mangel erniedrigt waren und nach 1,25(OH)₂D-Gabe signifikant anstiegen, wiesen hin auf direkte genomische Effekte von 1,25(OH)₂D auf die myoendokrinen Vorhofzellen und deren ANP-Produktion und -sekretion (19).

In **epidemiologischen** Studien fand sich eine inverse Beziehung zwischen 1,25(OH)₂D-Serumspiegeln und systolischem und/oder diastolischem Blutdruck bei normotensiven Männern (155, 191) sowie bei verschiedenen Studien mit essentiellen Hypertonikern (291, 292). Bei 100 normotensiven Industriearbeitern wiesen diejenigen, deren 1,25(OH)₂D-Spiegel sich im untersten Quartil befanden, einen signifikant höheren systolischen Blutdruck auf, als die mit Spiegeln im obersten Quartil (136). Bei 20 Patientinnen mit schwangerschaftsinduzierten Hypertonus konnte ein erniedrigter Calcitriolindex gegenüber normotensiven Schwangeren nachgewiesen werden

(138). Konträr hierzu finden sich jedoch auch Veröffentlichungen, die keinen Zusammenhang feststellten zwischen $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -Spiegeln und Blutdruck bei Patienten mit erhöhtem Blutdruck (208) oder essentieller Hypertonie (57, 73, 293) gegenüber der normotensiven Kontrolle oder gar eine positive Korrelation bei Kollektiven mit essentieller Hypertonie: bei unbehandelten oder nicht selektierten Hypertonikern (28, 125, 201) und bei älteren Frauen mit niedrigem Renin-Spiegel (104). Resnick et al. vermuteten einen Zusammenhang mit Renin, da sie bei essentiellen Hypertonikern mit niedrigen Serumspiegeln von Renin und ionisiertem Kalzium und erhöhten Spiegeln von PTH signifikant höhere $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -Werte fanden, als bei denen mit erhöhtem Renin und ionisiertem Kalzium (211). Diese Erhöhung der $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -Spiegel könnte auch eine homöostatische Reaktion auf andere Faktoren, die zur Hypertonie beitragen, reflektieren: beispielsweise kann natriumreiche Kost die $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -Serumwerte wie auch den Blutdruck erhöhen (241, 290); ebenfalls ist eine reduzierte Kalzium-Aufnahme assoziiert mit erhöhten Blutdruckwerten (115, 141) und kann die $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -Serumspiegel steigern (241).

Interessante, jedoch ebenfalls nicht einheitliche Ergebnisse finden sich bei den veröffentlichten **kontrollierten Therapiestudien**: Einen signifikanten blutdrucksenkenden Effekt des synthetischen Calcitriol-Analogen Alfacalcidol konnte nachgewiesen werden

- bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und sekundärem Hyperparathyreoidismus über durchschnittlich sechs Monate bereits bei niedriger Dosis (206),
- in physiologischer Dosis
- bei Patienten mit marginaler intermittierender Hyperkalziämie über sechs Monate (149),
 - bei Männern zwischen 61 und 65 Jahren mit beeinträchtigter Glukosetoleranz über 12 Wochen (150),
 - bei Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus über sechs Monate (151),
 - bei milden bis moderaten Hypertonikern mit erniedrigten Plasma-Reninpiegeln über vier Monate (152)

sowie in maximal möglicher Dosierung, die eine bestehende Hyperkalziämie nicht weiter verschärft,

- bei Patienten mit mildem primärem Hyperparathyreoidismus mit milder Hypertonie über ein Jahr (153).

Bei Hämodialyse-Patienten konnte die intravenöse Verabreichung von $1,25$ -Cholecalciferol den mittleren arteriellen Druck signifikant senken (159), während der einmaligen Substitution von 2,5 mg Cholecalciferol bei einem älteren Patientenkollektiv ein ähnlicher Blutdruckabfall wie der Placebo-Gabe folgte (243). Eine 15-wöchige Therapie mit Calcitriol bei Hämodialyse-Patienten mit sekundärem Hyperparathyreoidismus konnte zwar die PTH-, Renin-, Angiotensin I- und ANP-Spiegel senken und die myokardiale Hypertrophie verbessern, blieb jedoch ohne Einfluss auf den Blutdruck (194), ähnlich wie eine suprathérapeutische Calcitriol-Dosierung über sieben Tage bei gesunden Probanden (68).

4.4.2 25-Hydroxyvitamin D und Blutdruck

Während der Körper abgesehen von spezifischen Krankheitsbildern und Mangelzuständen die Spiegel des wirksamen Hormons $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ physiologischerweise durch verschiedene, im Kapitel 1.4.2 (Vitamin D-Metabolismus) beschriebenen Mechanismen strikt in den physiologischen Grenzen kontrolliert, sind die Spiegel des 25-Hydroxyvitamin D ($25(\text{OH})\text{D}$) von nicht zu vernachlässigbarer Bedeutung, da sie ein Indikator für den Vitamin D-Status des Körpers darstellen (241, 265).

Beim genetischen Tiermodell für salzsensitiven Hypertonus, der "Dahl salt-sensitive rat" konnte eine signifikant inverse Beziehung zwischen 25(OH)D-Werten und dem Blutdruck gegenüber der "Dahl salt-resistant rat" gefunden werden (265).

An Patienten mit moderatem essentiellen Hypertonus konnte ein signifikant positive Korrelation zwischen zirkulierenden 25- und 1,25-Vitamin D-Konzentrationen und dem Blutfluss in der Wade, gemessen durch venöse Okklusionsplethysmographie, sowie eine negative Korrelation dieser Spiegel und vaskulärer Resistance nachgewiesen werden (57).

Epidemiologisch fand sich eine inverse Assoziation zwischen 25(OH)D-Serumkonzentrationen und dem Blutdruck bei 295 gesunden Männern (240), bei 179 Patienten mit akutem Myokardinfarkt (239) sowie bei unterschiedlichen Kollektiven mit essentieller Hypertonie (57, 104, 124). Demgegenüber stehen Studien mit fehlender (136, 155, 180) und positiver Assoziation (28, 125). In umgekehrter Richtung indes erwies sich bei 290 Patienten eines allgemeinen Krankenhauses in den USA das Vorliegen eines Hypertonus statistisch als signifikanter Prädiktor für einen Vitamin D-Mangel (267).

Die verfügbaren Studien über den Zusammenhang zwischen 25(OH)D und Blutdruck sind widersprüchlich: Bei über 300 Frauen in den USA konnte eine signifikant inverse Beziehung zwischen Vitamin D-Einnahme und systolischem Blutdruck beobachtet werden (252). Dies konnte bei einer **Interventionsstudie** nicht bestätigt werden, bei der kein Effekt auf den Blutdruck durch tägliche Supplementierung von 1000 IU Cholecalciferol und 1000 mg Kalzium bei 65 normotensiven, gesunden Männern feststellbar war (191). Dazu ist jedoch anzumerken, dass der alimentären Vitamin D-Einnahme mit von den Autoren selbst eingeräumten eher mäßigen Cholecalciferol-Substitution ein geringerer Bezug zum Vitamin D-Status des Körpers eingeräumt wird, da das Sonnenlicht die hauptsächliche Vitamin D-Quelle darstellt (83, 97, 241). In einer kürzlich veröffentlichten Interventionsstudie mit Gabe von 1200 mg Kalzium und 800 IU Cholecalciferol pro Tag über acht Wochen konnte im Gegensatz dazu bei 74 älteren Frauen eine signifikante Reduktion des systolischen wie diastolischen Blutdruckes nachgewiesen werden (197).

In jüngster Zeit mehren sich die Hinweise auf eine **extrarenale 1,25(OH)₂D₃-Synthese** in einer Vielzahl von Zellen und Geweben, die nicht an der Regulation des Kalziummetabolismus mit-wirken (58, 97). Dabei dient 25(OH)D als Substrat für ein lokales Enzym, eine extrarenale 1 α -Hydroxylase, das 25(OH)D zu 1,25(OH)₂D metabolisieren kann, welches wiederum als auto- oder parakriner Mediator eine lokale Wirkung entfaltet (97, 98). Auf diese Weise könnten hohe 25(OH)D-Serumkonzentrationen wie nach serieller UVB-Bestrahlung in der glatten Gefäß-muskelzelle zum wirksamen 1,25(OH)₂D konvertiert werden, wo es eine Vasodilatation bewirken könnte (134). Doch ist man heute noch weit davon entfernt, Klarheit über die physiologische und pathophysiologische Bedeutung dieser extrarenalen, nichtkalziämischen 1,25(OH)₂D-Bildung zu haben.

4.4.3 Parathormon und Blutdruck

Der Einfluss des Parathormones (PTH) auf den Blutdruck ist noch nicht geklärt, die veröffentlichte Literatur über den Zusammenhang zwischen PTH und Blutdruck ist nicht einheitlich. Während eine PTH-Gabe akut einen hypotensiven und vasodepressiven Effekt ausübt und eine PTH-Infusion die Gefäßreaktion auf Norepinephrin u. Angiotensin II zu antagonisieren vermag (28, 156), konnte an gesunden Freiwilligen nachgewiesen werden, dass eine kontinuierliche

PTH-Infusion über 14 Tage, aber auch eine Infusion in physiologischer Dosis über lediglich zwei Stunden subakut den Blutdruck erhöht (67, 102, 156).

In **epidemiologischen Studien** fand sich der PTH-Serumspiegel signifikant korreliert

- mit dem diastolischen Blutdruck bei Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus (151),
- mit dem systolischen und diastolischen Blutdruck in der Tromso-Studie bei Frauen (110) und bei älteren Patienten (63 bis 88 J.) im ABDM (179),
- mit dem systolischen und mittleren arteriellen Blutdruck bei einem normotensiven Kollektiv (27),
- mit dem mittleren arteriellen Blutdruck bei 583 älteren unbehandelten Hypertonikern (256).

Bei chronischer Niereninsuffizienz konnte eine lineare Relation der PTH-Spiegel mit dem mittleren arteriellen Druck nachgewiesen werden (206). Bei 117 Patienten unter chronischer Hämodialyse erwies sich der PTH-Spiegel als Hauptdeterminante des Blutdruckes im ABDM (85). Auch bei schwangerschaftsinduzierter Hypertonie (138) und bei Präeklampsie (259) fanden sich erhöhte PTH-Werte gegenüber normotensiven Schwangeren bzw. Nicht-Schwangeren.

In einer kürzlich veröffentlichten **Interventionsstudie** an 74 älteren Frauen ergab eine Supplementierung von 1200 mg Kalzium und 800 IU Cholecalciferol pro Tag über acht Wochen erwartungsgemäß eine signifikante Veränderungen der Serumspiegel mit Anstieg des 25(OH)D und konsekutivem Abfall des PTH, jedoch ebenfalls eine signifikante Reduktion des systolischen wie diastolischen Blutdruckes. Dabei erwiesen sich die Veränderungen der PTH-Spiegel mit denen des systolischen Blutdruckes als signifikant invers korreliert (197).

In einer Vielzahl von Studien an Kollektiven mit **essentiell hypertonen Patienten** konnten gegenüber den normotensiven Kontrollgruppen signifikant erhöhte PTH-Spiegel beobachtet werden (28, 75, 103, 104, 180, 200, 201, 208, 211, 291, 292, 294), die mit dem mittleren arteriellen (28, 200) oder dem diastolischen Blutdruck (103, 208) signifikant korreliert waren. Grobbee et al. fanden eine signifikante, kontinuierliche Beziehung zwischen systolischen und diastolischem Blutdruck und PTH-Spiegeln bei erhöhter renaler Kalziumausscheidung unter 90 jungen Patienten zwischen 16 und 29 Jahren mit milder Hypertonie (89). Van Hooft et al. wiesen bereits bei noch normotonen Nachfahren hypertensiver Eltern höhere PTH-Werte nach, als bei Nachfahren normotensiver Eltern (272). Young et al. entdeckten eine erhöhte sekretorische Nebenschilddrüsen-Kapazität mit signifikant erhöhten PTH-Spiegel nach EDTA-induzierter Hypokalziämie bei Männern mit essentieller Hypertonie gegenüber einer normotensiven Kontrollgruppe (293). Resnick et al. beobachteten in einer Multicenterstudie bei essentiellen Hypertoniepatienten eine signifikante Beziehung zwischen dem diätinduziertem Abfall des systolischen Blutdruckes und den PTH-Serumspiegeln (212). Andere Autoren fanden keinen Zusammenhang zwischen Para-thyroid-Status und Blutdruck bei essentiellen Hypertonikern (73, 108, 293) oder bei normotonen Industriearbeitern (136).

Patienten mit **primärem Hyperparathyreoidismus** wird eine erhöhte Hypertonie-Prävalenz nachgesagt (6, 156, 171, 187, 284). Verschiedene Autoren berichten über einen signifikant erhöhten diastolischen (150, 151) und systolischem Blutdruck (16) in dieser Patientengruppe. Darüber hinaus scheint die Blutdruckhöhe vom Ausmaß der pathologischen PTH-Sekretion abhängig zu sein (154). Bei Therapie mit dem synthetischen Vitamin-D-Analogen Alfacalcidol über sechs (151) oder 12 Monate (153) konnte ein signifikanter Abfall des diastolischen Blutdruckes nachgewiesen werden. Nach Parathyreoidektomie wird über reduzierte Blutdruckwerte (130, 187, 226) sowie Korrektur präoperativ beschriebener Auffälligkeiten wie noradrenerge Blutdruck-Dys-regulation (226), Endotheldysfunktion (128, 187) und erhöhte Aldosteron- und Reninplasma Spiegel (130) berichtet, andere Studien zeigen postoperativ keine Blutdruck-Veränderungen (6, 16, 128).

Bei Patienten mit **terminaler Niereninsuffizienz** und sekundärem Hyperparathyreoidismus unter Hämodialyse fand sich unter Alfacalcidol-Therapie eine direkte Beziehung zwischen sinkenden PTH-Werten und abfallendem mittleren arteriellen Druck (206), hingegen konnte in einer anderen Studie unter 15-wöchiger Calcitriol-Therapie zwar ein Abfall der PTH-, Renin-, Angiotensin II- und ANP-Spiegel, nicht jedoch des Blutdruckes nachgewiesen werden (194). Bei Patienten unter Langzeit-Hämodialyse fielen in der parathyreoidektomierten Gruppe niedrigere Blutdruckwerte auf (84). Auch wurde über einen postoperativ signifikanten Abfall des systolischen Blutdrucks berichtet (84, 199).

In **Tiermodellen** der genetischen Hypertonie wie der "Spontaneously Hypertensive Rat" (SHR) zeigte sich ebenfalls eine Assoziation zwischen Hypertonus und erhöhten PTH-Werten bei vermehrter Nebenschilddrüsenmasse (156, 227, 269). Die Beobachtung, dass eine Parathyreoidektomie bei den SHR zum Blutdruck-Abfall und zur Prävention der spontanen Hypertension führt (156, 227-229, 269) und dass eine Infusion von humanem PTH drei Wochen nach der OP diesen Effekt wieder umkehrt (269), weist ebenso auf eine funktionelle Rolle von PTH bei der Hypertonie hin, wie auch durchgeführte Transplantationsexperimente: werden die Nebenschilddrüsen zwischen den SHR und normotensiven "Wistar-Kyoto Rats" (WKR) kreuztransplantiert, entwickelt sich bei den WKR eine Hypertonie, während diese sich bei den SHR zurückbildet (186); werden Nebenschilddrüsen von noch jungen, d.h. noch nicht hypertensiven SHR in normotone Rassen transplantiert, lässt sich ein signifikanter Blutdruck-Anstieg nachweisen (196). Desweiteren konnte gezeigt werden, dass nach Gabe des Parathyreoid-Kalzium-Rezeptor-Agonisten Norcalcin bei der SHR die PTH-Spiegel unterdrückt und gleichzeitig der Blutdruck signifikant gesenkt wird (48).

Als möglicher **Wirkmechanismus** wäre eine direkte vasoaktive Wirkung von PTH auf die glatte Gefäßmuskulatur denkbar (85), wo die Existenz von spezifischen PTH- und PTH₂-Rezeptoren nachgewiesen werden konnte (30). Möglich wäre ebenso ein primärer Defekt des Kalziumstoffwechsels mit verminderter intestinaler Kalzium-Absorption und renaler Reabsorption. Die Folge wäre ein erniedrigter Spiegel von ionisiertem Kalzium mit konsekutiv erhöhter Nebenschilddrüsen-Aktivität, was wiederum über die Beeinflussung der Kalzium-Permeabilität und -Speicherung in der glatten Gefäßmuskulatur zu einer erhöhten Kontraktilität mit im Gefäßbett erhöhtem peripheren Widerstand führte (227). Darüber hinaus wird ein Zusammenhang von PTH und weiteren pathophysiologischen Prozessen wie eine verminderte Endothel-Aktivität mit Auswirkung auf die Freisetzung von endothelium-derived relaxing factor (127, 228, 229, 269) und Endothelin (229), eine erhöhte kardiovaskuläre Reaktivität auf Noradrenalin und Angiotensin II (269), eine noradrenerge Blutdruck-Dysregulation (226), eine veränderte Plasma-Renin-Aktivität (16, 130, 152, 211) und eine noch ungeklärte Interferenz mit Angiotensin II, ANP (194), Aldosteron (30, 130, 211) und Vasopressin (30) diskutiert. Alternativ wäre auch denkbar, dass erhöhte PTH-Spiegel bei der Hypertonie lediglich ein sekundäres, kompensatorisches Phänomen auf zelluläre Defekte des Kalziumtransportes (293), erniedrigten Spiegel von ionisiertem Kalzium oder erhöhter Kalziurese darstellen, die mit einer Hypertonie assoziiert sein (156) bzw. durch sie verursacht (179) und zu einer chronischen Nebenschilddrüsenstimulation führen können (179, 293).

4.4.3.1 parathyroid hypertensive factor (PHF)

Eine andere Erklärung ergibt sich aus der Existenz des kürzlich neu entdeckten, sogenannten "parathyroid hypertensive factor" (PHF), der bei Tieren mit verschiedenen experimentellen Hypertonieformen (30) wie auch bei Patienten mit essentieller Hypertonie im Plasma nachweisbar ist (156), nicht jedoch bei normalem Blutdruck (247). Die PHF-Plasmaspiegel erwiesen

sich bei hypertonen Patienten als negativ mit der Plasma-Renin-Aktivität und positiv mit der Salzsensitivität korreliert (193). Zell- und Transplantationsexperimente sowie die Entdeckung, dass dieser Faktor bei zuvor "PHF-positiven" Patienten nach Parathyreoidektomie nicht mehr zu detektieren ist (14), weisen auf eine Herkunft aus der Nebenschilddrüse hin, wo ein neuer Zell-typus gefunden wurde (5), der einerseits nur bei hypertonen - nicht bei normotonen - Ratten existiert (5) und dessen Anzahl signifikant mit den Plasma-PHF-Spiegeln wie auch mit dem Blut-druck korreliert ist (193). Bei primärem Hyperparathyreoidismus kann der PHF nur bei Patienten mit Hypertonus nachgewiesen werden, nach Parathyreoidektomie sinkt der Blutdruck parallel mit den PHF-Spiegeln (148) und nur bei den hypertensiven, nicht bei den normotensiven Patienten (193). Polyklonale Antikörper gegen den PHF senken nur bei hypertonen, nicht bei normotonen Ratten den Blutdruck (193). Seine Wirkung vermittelt PHF über die Öffnung von L-type-Kalziumkanälen der glatten Gefäßmuskelzelle, die so erhöhte intrazelluläre Kalziumkonzentration führt zur Vasokonstriktion und potenziert die Effekte anderer Vasokonstriktoren wie Noradrenalin, Vasopressin oder Angiotensin II (5, 193). Bei Mensch wie Tier kann die PHF-Wirkung auf zellulärer Ebene durch Kalziumkanalinhibitoren wie Verapamil blockiert werden. Die PHF- Sekretion durch die Nebenschilddrüse, die durch Hypokalziämie zu erhöhter PTH- und PHF-Produktion stimuliert wird, ist folgerichtig mittels erhöhter Kalziumeinnahme inhibierbar (193).

4.4.3.2 parathyroid-hormone-related peptide (PTHrP)

Inwieweit ein ebenfalls neu beschriebenes Protein, das parathyroid-hormone-related peptide (PTHrP), Einfluss auf die Blutdruckregulation nimmt, ist zur Zeit noch unklar. Es wird von verschiedenen Zelltypen, u.a. im Herz, in der glatten Gefäßmuskulatur und im Endothel, produziert (30, 93, 100) und wirkt para- bzw. autokrin (100, 229, 230). Im Tierversuch führt es, wie PTH auch, akut zur Vasodilatation (45, 164, 205). Nagao et al. (183) konnten nach intraventrikulärer Injektion einen dosisabhängigen Anstieg des mittleren arteriellen Druckes nachweisen, der durch Gabe eines monoklonalen Anti-PTHrP-Antikörpers, aber auch durch Doxazosin und Hexamethoniumbromid blockierbar war. Sie schlussfolgern, dass PTHrP bei der zentralen Blutdruckregulation beteiligt sein könnte, vermittelt durch sympathische Aktivierung (183). Die Langzeitwirkungen dieser Substanz und die mögliche Beteiligung an der Hypertonie muss noch weiter erforscht werden (156, 165, 205).

4.4.4 Kalzium und Blutdruck

Der diskutierte Zusammenhang zwischen Vitamin D, PTH und Blutdruck könnte ebenfalls zu tun haben mit einem erniedrigten Spiegel an ionisierten Kalzium im Serum, wie es bei tierexperimentellen Hypertonieformen wie auch bei der menschlichen Hypertonie mit erniedrigten Reninspiegeln beschrieben wird (211, 217). Diese Veränderungen des ionisierten Kalzium mit erhöhter PTH-Sekretion könnte auf verstärkter Kalziumausscheidung im Urin beruhen, bedingt durch einen primär renalen Kalziumverlust entsprechend der "renal calcium leak"-Hypothese oder sekundär durch eine erhöhte alimentäre Natriumaufnahme entsprechend der "central blood volume"-Hypothese (44, 170, 197, 377). Allerdings konnte eine vermehrte Kalziurese nicht in allen Studien belegt werden (89, 211, 217), möglicherweise auch wegen des Fehlens einer Standardisierung der Kalziumeinnahme in einigen der Untersuchungen (217). So könnten Veränderungen der Kalziumhomöostase auch Folge verminderter alimentärer Kalziumaufnahme oder intestinaler Kalziumresorption sein. Im Tiermodell, vor allem bei der „spontaneously hypertensive rat“ (SHR) - nicht jedoch bei der menschlichen Hypertonie (73) - konnte eine intestinale Kalzium-

Malabsorption und ein veränderter Kalziumtransport nachgewiesen werden (72, 285, 217). Verminderte Kalziumspiegel können nicht nur die PTH-Sekretion, sondern auch den Blutdruck bei der tierexperimentellen Hypertonie erhöhen (217). Inwiefern die extrazelluläre Kalziumkonzentration eine hormonähnliche Funktion als extrazellulärer first messenger ausübt, worüber verschiedene Zellen via des kürzlich neu beschriebenen „calcium-sensing receptor“ miteinander kommunizieren, ist noch nicht geklärt (32, 33). In einigen Studien wird über eine reduzierte alimentäre Kalziumaufnahme bei Hypertonikern berichtet (115, 141), jedoch besteht darüber in der Wissenschaft noch kein Konsens (114, 170, 217). Eine Kalzium-Supplementierung indes kann sowohl tierexperimentell (41, 229, 260), wie auch beim Menschen (Metaanalysen randomisierter kontrollierter Studien: 35, 42) blutdrucksenkend wirken.

4.4.5 Diskussion der eigenen Ergebnisse

Der arterielle Blutdruck zeigt eine erhebliche Variabilität, Einzelmessungen sind nur als Momentaufnahme aus der Vielzahl der alltäglich vorkommenden Blutdruckwerte zu betrachten (54). Dem indirekten ambulanten Blutdruck-Monitoring (ABDM) mit automatisch messenden und registrierenden Geräten, wie in unserer Studie verwandt, und den damit ermittelten Mittelwerten werden eine größere prognostische Relevanz und bessere Korrelation mit hochdruckbedingten Organschäden zugesprochen, als Gelegenheits- und Patientenselbstmessungen (10, 54, 85). Auch der bei der Gelegenheitsmessung in 20-30% auftretende blutdrucksteigernde Effekt des Arztes und seiner Umgebung („Praxishypertonie“) entfällt (54, 280). Darüber hinaus wird mit dem ABDM auch der Einfluss der beruflichen Tätigkeit auf den Blutdruckverlauf integriert (257) und erlaubt die Differenzierung der Patienten in "dippers" mit physiologischer nächtlicher Blutdruckabsenkung um mehr als 10% und "non-dippers", bei denen sekundäre Hypertonieformen ausgeschlossen werden sollten (54, 214). Messgenauigkeit, Mittelwerte und Kurvenverlauf zeigen eine gute Reproduzierbarkeit (10, 54), für die Tagesmittelwerte können Äquivalenzwerte zur etablierten Sprechstundenblutdruck-Skala angegeben werden (10, 161): als Grenze zwischen Normotonie und Hypertonie entsprechend 140/90 mmHg des Sprechstundenblutdruckes können Tagesmittelwerte von 135/85 mmHg (10, 54) angesehen werden. Zusammenfassend stellt das ABDM die zur Zeit am ehesten geeignete Messmethode bezüglich praktischer Durchführbarkeit, Akzeptanz, Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der gewonnenen Informationen für die in unserer Studie relevante Fragestellung der Blutdruck- und Herzfrequenzveränderung dar.

In dieser Pilotstudie an milden bis moderaten Hypertonikern konnten wir eine signifikante Blutdrucksenkung im ABDM bei allen mit einem sonnenähnlichen UV-Spektrum bestrahlten Patienten eindrucksvoll nachweisen, wohingegen in der mit einem reinem UVA-Spektrum bestrahlten Kontrollgruppe keine Veränderungen nachzuvollziehen waren. Sieben Wochen nach Bestrahlungsende war der Blutdruck in der "UVB-Gruppe" wieder leicht angestiegen, blieb jedoch deutlich unter den Werten bei Studienbeginn. Dies lässt auf einen längerfristigen Effekt schließen. Wie dargestellt zeigten sich bereits bei den Ausgangsdaten signifikant höhere Blutdruckwerte in der "UVB-Gruppe" gegenüber der mit UVA bestrahlten Kontrollgruppe. Eine Randomisierung nach Blutdruckhöhe zu Beginn der Studie hätte dies zu verhindern vermocht und sollte für die Nachfolgestudien diskutiert werden.

Zwischen Blutdruckregulation und Kalziummetabolismus besteht ein Zusammenhang, der in der wissenschaftlichen Literatur nicht eindeutig ist und kontrovers diskutiert wird. Für unserer Studie kann zusammengefasst werden, dass ausschließlich in der mit einem sonnenähnlichen Spektrum inklusive UVB-Anteil bestrahlten Gruppe, bei der es auch zu einer deutlichen

Blutdrucksenkung kam, signifikanten Veränderungen mit Abfall der PTH- und Anstieg der 25(OH)D-Serumspiegel zu verzeichnen war, während sich 1,25(OH)₂D-, Kalzium- und Phosphat-Serumspiegel im Studienverlauf nicht nennenswert veränderten. Dies ist insofern bemerkenswert, da unsere Patienten der Kategorie milde bis moderate Form der Hypertonie zuzuordnen sind, in der es eher wahrscheinlich ist, dass Veränderungen des Kalziumstoffwechsels nicht so ausgeprägt ausfallen, wie bei einem Kollektiv mit höheren Blutdruckwerten.

Als Hauptrisiko der arteriellen Hypertonie wird die erhöhte Morbidität und Mortalität infolge Linksherzinsuffizienz, koronarer Herzerkrankung und apoplektischen Insultes angesehen, wobei die Komplikationsrate von niedrigen zu höchsten Blutdruckwerten kontinuierlich zunimmt (56). So ist eine medikamentöse Blutdrucksenkung in der Größenordnung wie in dieser Studie in großen epidemiologischen Untersuchungen assoziiert mit einer Reduktion des Risikos eines apoplektischen Insultes um ca. 40% und einer koronaren Herzerkrankung um 20-25 % (49, 158). Vitamin D-Mangel und sekundärer Hyperparathyreoidismus infolge mangelnder UV-Exposition und inadäquater Vitamin D- und Kalzium-Einnahme sind insbesondere in den Wintermonaten ein in unseren Breiten keineswegs seltenes Phänomen (70, 72, 107, 267, 273) und bergen nicht nur das Risiko der Osteoporose, sondern könnten auch mitverantwortlich sein für Pathogenese und Progression der Hypertonie. In diesem Sinne befinden sich unsere Studienergebnisse in Einklang mit der Beobachtung, dass die Knochendichte invers korreliert ist mit der Schlaganfallinzidenz und der kardiovaskulären Mortalität (34, 43, 44, 274).

Wir schlussfolgern angesichts unserer Ergebnisse einen blutdrucksenkenden Effekt der UVB-Strahlung selbst oder über eine Senkung der PTH- und/oder Erhöhung der 25(OH)D-Spiegel. Dies stünde in Einklang mit vielen, jedoch nicht allen der diskutierten Studien. Zu verifizieren wäre dieser Zusammenhang in einer Folgestudie an einem größeren Kollektiv von Patienten, deren systemischer Kalziummetabolismus durch die zusätzliche Bestimmung des ionisierten Serumkalziums, der intrazellulären Kalziumkonzentration und der Kalziumausscheidung im Urin exakter zu charakterisieren ist. Darüber hinaus wäre eine Bestimmung von Renin, Aldosteron, PHF, PTHrP, Endothelin, Angiotensin II, Vasopressin und Katecholaminen hilfreich.

4.5 Herzfrequenz

4.5.1 UV-Bestrahlung und Herzfrequenz

In der Geschichte der Heliotherapie wurde des öfteren eine Senkung der Herzfrequenz nach UV-Bestrahlung beschrieben, die mit einer geänderten vegetativen Tonuslage erklärt wurde (Übersicht bei 268).

In neueren kontrollierten Studien wurde ebenfalls über bradykardisierende Effekte berichtet: Bühring et al. beobachteten bei jungen gesunden Männern eine signifikant niedrigere Herzfrequenz in Ruhe, im Orthostaseversuch und bei leichter Belastung nach vierwöchiger serieller, suberythematöser UVB-, nicht jedoch UVA-Bestrahlung (36). Weitere Studien konnten diese Ergebnisse bestätigen: Ebenfalls nach vierwöchiger serieller UVB-Bestrahlung konnten eine signifikante Herzfrequenzsenkung nachgewiesen werden

- bei gesunden jungen Männern unter Belastung (216),
- bei gesunden Männern in Ruhe, bei submaximaler Belastung und der darauffolgenden Nachruhe (122),
- bei gesunden Männern in Ruhe und bei 160 Watt Belastung (63, 64),

- bei jungen gesunden Freiwilligen bei 100 Watt-Belastung (8),
- bei Teilnehmern einer kardiologischen Rehabilitation in Ruhe (38),
- bei jungen Gesunden unter submaximaler Belastung nach 14-maliger MED über 7 Wochen (88),
- bei chronischen Hämodialyse-Patienten unter 25 und 50 Watt Belastung nach sieben bzw. 14 Wochen serieller UVB-Bestrahlung (119) und
- bei Psoriasis-Patienten unter Maximalbelastung nach Heliotherapie im Gebirge (182).

Ähnlich dem Blutdruck können auch saisonale Schwankungen der Herzfrequenz mit niedrigsten Werten im Sommer und höchsten Werten im Winter als Hinweis für den Einfluss der UV-Strahlung und des Vitamin D-/Parathormon-/Kalzium-Stoffwechsels auf die Herzfrequenz bewertet werden (136, 238, 289).

4.5.2 Vitamin D und Herzfrequenz

Im Herzmuskel konnten Vitamin D-Rezeptoren (VDR) nachgewiesen werden (20, 188, 189, 277), über die eine modulierende Wirkung auf die kardiale Funktion durch Vitamin D-Metabolite angenommen (277) und über die direkt die Myozyten-Proliferation reguliert wird (188, 189). In Zellkulturen stimuliert $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ die Kalziumaufnahme in die Herzmuskelzelle über die Aktivierung von Kalziumkanälen und ist durch Kalziumrezeptoren-Antagonisten inhibierbar (244, 277). Es kommt zur Verbesserung der kardialen Kontraktilität und der systolischen Druck-anstiegsgeschwindigkeit (dp/dt) (281, 282).

VDR konnten jedoch auch in anderen Geweben audiografisch nachgewiesen werden, die Einfluss auf die Herzfrequenz haben, beispielsweise in adrenalin- und noradrenalin-produzierenden Zellen des Nebennierenmarks sowie in Regionen von Rückenmark und Hirnstamm, die mit der kardiovaskulären Regulation assoziiert sind (261).

Scragg et al. berichteten, dass in einer kontrollierten Studie fünf Wochen nach Gabe einer Einzeldosis von 2,5 mg Cholecalciferol an 95 Patienten eine signifikante Reduktion der Herzfrequenz im Vergleich zur Placebogruppe nachgewiesen werden konnte (243), deren Ausmaß der saisonalen Variation der Herzfrequenz - 2,3 Schläge pro Minute mehr in den Wintermonaten - in dieser Population entspricht (243, 289). Die Veränderung der $25(\text{OH})\text{D}$ -Serumspiegel war signifikant negativ mit der Herzfrequenz-Veränderung korreliert. Die Supplementierung von 1200 mg Kalzium und 800 IU Cholecalciferol pro Tag über acht Wochen bei 74 älteren Frauen erbrachte ebenfalls eine signifikante Reduktion der Herzfrequenz von im Mittel 4,1 Schlägen pro Minute, während sich keine Veränderung der Herzfrequenz in der ausschließlich mit Kalzium substituierten Gruppe ergab (197).

Klinische Studien, in denen durch Vitamin D-Supplementierung eine Verbesserung der linksventrikuläre Funktion bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz nachgewiesen wurde (50, 173), weisen ebenfalls auf eine Beeinflussung der kardialen Funktion durch Vitamin D hin.

4.5.3 Parathormon und Herzfrequenz

Auch durch den gesenkten PTH-Spiegel könnte der bradykardisierende Effekt unserer Studie erklärt werden: Shan et al. bewiesen am isolierten, spontan schlagenden Ratten-Vorhof einen dosisabhängigen Herzfrequenzanstieg bei Gabe von humanem PTH und PTH-related protein (PTHrP) (248). Am kultivierten Rattenherz induziert PTH einen signifikanten Anstieg der Herzfrequenz (30, 250). Neben der akuten inotropen und chronotropen PTH-Wirkung wird als

chronischer Effekt über einen abnormen kardiovaskulären Energiemetabolismus und ein reduziertes Herzminutenvolumen berichtet (30). Darüber hinaus konnte PTH in Hypothalamus und Hypophyse aller Wirbeltiere inklusive der Säugetiere nachgewiesen werden (248).

In einer Studie bei Langzeit-Hämodialyse-Patienten zeigte sich, dass die Herzfrequenz unter den Patienten, die parathyreoidektomiert worden waren, mit 72 versus 88 Schläge pro Minute signifikant niedriger war, als bei denen mit intakter Nebenschilddrüse. Dies reflektiere die Abwesenheit eines chronotropen Stimulus auf das kardiale Gewebe durch PTH (84).

Inwieweit bei den im Kapitel 4.5.2 (Vitamin D und Herzfrequenz) diskutierten Studien, bei denen eine Vitamin D-Supplementierung eine Herzfrequenzsenkung hervorrief, dieser Effekt alternativ durch eine reaktive Reduktion der PTH-Serumspiegel erklärbar ist, bleibt unklar.

4.5.4 Diskussion der eigenen Ergebnisse

Große epidemiologische Studien belegen die Bedeutung der Herzfrequenz als einen wichtigen prognostischen Faktor für die allgemeine wie auch kardiovaskuläre Mortalität (71, 87, 137, 176, 210). Die Herzfrequenz wird in Ruhe wie auch unter Belastung von zahlreichen inneren und äußeren Gegebenheiten beeinflusst wie Alter, Geschlecht, Gewicht, Körpertemperatur, Trainingszustand, psychische Verfassung, vegetative Faktoren und Genussmittel wie Nikotin und Kaffee (121).

Da die Messwerte für die Herzfrequenz bei unserer Studie aus den Messungen des ambulanten Blutdruck-Monitoring stammen, somit gemittelte Werte aus wiederholten, in der Regel über 50 Einzelmessungen über 24 Stunden darstellen, ist eine Abhängigkeit des Messergebnisses von einer nur temporären Gegebenheit wie Aufregung oder Stress weitgehend auszuschließen. Wesentliche Änderungen der Lebensgewohnheiten und des Freizeitverhaltens mit Auswirkung auf die Herzfrequenz sind in einem kurzen Zeitraum von sechs Wochen unwahrscheinlich und anamnestisch nicht aufgetreten.

Ähnlich den Veränderungen beim Blutdruck sank nach sechswöchiger serieller Bestrahlung mit einem sonnenähnlichen UV-Spektrum die mittlere Herzfrequenz signifikant ab. In der Nach-untersuchungsphase sieben Wochen nach Ende der Bestrahlungsperiode, an der nur noch sechs der neun Patienten teilnahmen, stieg sie zwar wieder leicht an, blieb jedoch bei allen sechs Versuchspersonen unter ihrem Ausgangswert, dies allerdings ohne statistische Signifikanz. In der mit UVA bestrahlten Kontrollgruppe konnte keine wesentliche Veränderung der Herzfrequenz beobachtet werden.

In der veröffentlichten Literatur finden sich verschiedene Erklärungsansätze für einen bradykardisierenden Effekt eines UVB-betonten Spektrums: Neben den bereits dargelegten möglichen Einflüssen durch Vitamin D und/oder Parathormon sowie einer generellen, der UV-Strahlung zugeschriebenen Ökonomisierung des Kreislaufs (36, 122, 216) kommt auch eine umfassende vegetative Umstimmung zugunsten des Parasympathikus in Frage. Danach ist die Reaktion des Organismus auf UVB-Exposition in zwei Phasen einteilbar: eine in den ersten 24 Stunden vorherrschende sympathikoton-ergotone Grundeinstellung als Antwort auf den exogenen Reiz wird durch eine parasympathikotone Gegenregulation des Körpers abgelöst, die länger anhält (Übersicht bei 36). Veränderte Katecholaminspiegel im peripher-venösem Blut konnten nach serieller UVB-Bestrahlung nicht nachgewiesen werden und kommen als Ursache eher nicht in Betracht (63).

Auch ein thyreostatischer Effekt der UV-Bestrahlung mit verminderter Schilddrüsenaktivität und konsekutiver Grundumsatzminderung (20, 277) wird als Ursache diskutiert. Vitamin D-Rezeptoren und -Aktivität konnten in Hypophysenzellen von Ratten nachgewiesen werden (277). Beim Menschen führte die Gabe von $3\mu\text{g}$ $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ täglich zu einer erhöhten TSH-Konzentration (295). Dies spricht dafür, dass $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ die TSH-Sekretion der Hypophyse stimuliert (65), wohingegen es auch Hinweise darauf gibt, dass $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ die Hormonsekretion der Schilddrüse selbst inhibiert (15, 139). Falkenbach et al. konnten jedoch nach vierwöchiger suberythematischer UVB-Bestrahlung keinen Effekt auf diese Parameter bei gesunden Männern nachweisen (65), wohingegen Barth et al. über eine signifikante Reduktion der Trijodthyronin-Spiegel bei Patienten mit Hypercholesterinämie nach ebenfalls vierwöchiger UVB-Bestrahlung berichteten (8).

4.6. Kreatinin

Die Kreatinin-Konzentrationen im Serum, die sich bei allen Studienteilnehmern unter $1,2\text{ mg/dl}$ befanden, sanken nach sechswöchiger UV-Bestrahlung sowohl in der "UVB-Gruppe" ($p=0,004$) wie auch in der "UVA-Gruppe" ($p=0,008$) signifikant ab, um sieben Wochen nach Bestrahlungsende in beiden Gruppen wieder leicht anzusteigen, jedoch nur in der Placebogruppe signifikant gegenüber den Ausgangswerten ($p=0,016$).

Über einen Einfluss von serieller UV-Strahlung auf die Nierenfunktion ist bisher wenig bekannt. In kontrollierten Studien mit serieller UVB-Bestrahlung bei Patienten unter chronischer Hämodialyse fand Klamroth keine Veränderung der Serum-Kreatininwerte (119), während Matulla-Nolte über eine geringgradige, nicht signifikante Verbesserung der Kreatininwerte berichtete (166).

Möglich wäre eine indirekte Beeinflussung des Serumkreatinins durch eine Reduktion der PTH-Serumspiegel. Diese zeigten in epidemiologischen Studien eine signifikante Beziehung mit dem Serum-Kreatinin bei älteren Patienten (179) bzw. waren signifikant invers korreliert mit der Kreatinin-Clearance bei einer größeren Anzahl von älteren Frauen (46) sowie bei unbehandelten männlichen essentiellen Hypertonikern gegenüber der normotensiven Kontrollgruppe (27), sodass von einem Zusammenhang zwischen verschlechterter Nierenfunktion und den bei Hypertonikern gefundenen erhöhten PTH-Werten ausgegangen wird (27).

Diesen Hypothesen widerspricht die Tatsache, dass in unserer Studie das Serumkreatinin nicht nur in der mit UVB, sondern auch in der mit UVA bestrahlten Gruppe absank, bei der wir keine Veränderungen der PTH- und Vitamin D-Spiegel nach UV-Exposition nachweisen konnten. In jedem Falle sollte dieser mögliche nephroprotektive Effekt der UV-Strahlung weiter erforscht werden.