

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie  
und Klinische Immunologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Einfluss einer dreimaligen erythemunterschweligen UV-Exposition auf die  
Stimmung und den Vitamin D-Spiegel gesunder, junger Probandinnen**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von  
Maria Gudrun Biersack  
aus Bayreuth

Datum der Promotion: 09.12.2016



## 1 Abkürzungsverzeichnis

ATPasen	Adenosintriphosphatasen
BDI	Beck Depressionsinventar
BMI	Body Mass Index
CCP	zyklische citrullinierte Peptide
CDKN1A	cyclin-dependent kinase inhibitor 1A
CD4	cluster of differentiation 4
CfB	change from baseline, Änderung im Vergleich zu den Ausgangswerten
cm	Zentimeter
cm <sup>2</sup>	Quadratcentimeter
CPRS-S-A	Comprehensive Psychopathological Self-rating Scale for Affective Syndromes
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP27B1	Cytochrom P450 27B1
d	day, Tag
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
DHC	7-Dehydrocholesterol
EIA	Enzymimmunoassays
et al.	et alii/aliae, und andere
<i>g</i>	gravitational acceleration, Erdbeschleunigung
GCP	Good Clinical Practice
GDNF	glia cell line derived neurotrophic factor
G1-Phase	gap 1-Phase
h	hour, Stunde
HDRS	Hamilton Depression Rating Scale
INF-γ	Interferon-gamma
IL	Interleukin
IOM	(amerikanisches) Institute of Medicine

IU	International Unit
J/m <sup>2</sup>	Joule pro Quadratmeter
KiGGS	Kinder- und Jugendgesundheitssurvey
Ktrl.	Kontrolle
l	Liter
lx	Lux (Einheit der Beleuchtungsstärke)
m	Meter
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
MAP	mitogen-activated protein
MADRS	Montgomery-Asberg Depression Rating Scale
MCS	Mental Component Score
MED	minimale Erythemdosis
mg	Milligramm
min	Minute
min/d	Minuten pro Tag
mJ	Millijoule
mJ/cm <sup>2</sup>	Millijoule pro Quadratzentimeter
ml	Milliliter
MRI	Max Rubner-Institut
MUVY	Mood, UV, Vitamin D in Young women, Stimmung, UV, Vitamin D in jungen Frauen
MW	Mittelwert
ng	Nanogramm
ng/ml	Nanogramm pro Milliliter
nm	Nanometer
nmol/l	Nanomol pro Liter
NRI	Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor, Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer
n.s.	nicht signifikant
pmol	Picomol
pmol/l	Picomol pro Liter
POMS	Profile of Mood States
PUVA	Psoralen mit UVA
p-Wert	Signifikanzwert (von englisch „probability“)

RA	Rheumatoide Arthritis
RANK	Receptor Activator of NF-κB
RANKL	RANK-Ligand, Receptor Activator of NF-κB-Ligand
RXR	Retinoid-X-Rezeptor
SAD	Seasonal affective disorder, saisonal affektive Störung
SD	standard deviation, Standardabweichung
SED	Standard Erythem Dosis
SIGH-SAD	Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale, seasonal affective disorders
SLE	Systemischer Lupus erythematoses
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences, IBM Statistik Programm
SSK	Strahlenschutzkommission
SSRI	selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitor, selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer
Th1	T-Helfer 1 (-Zellen)
Th2	T-Helfer 2 (-Zellen)
u.a.	unter anderem
usw.	und so weiter
USA	United States of America, Vereinigte Staaten von Amerika
UV	Ultraviolettstrahlung
UVA	Ultraviolettstrahlung im Wellenlängenbereich von 315 bis 380 nm
UVB	Ultraviolettstrahlung im Wellenlängenbereich von 280 bis 315 nm
UVSV	UV-Schutz-Verordnung
VDRE	Vitamin D responsive Elemente
vgl.	vergleiche
Vit D	Vitamin D
Vit D2	Vitamin D2 = Ergocalciferol
Vit D3	Vitamin D3 = Cholecalciferol
VDR	Vitamin D-Rezeptor
WHO	World Health Association, Weltgesundheitsorganisation
ZNS	zentrales Nervensystem
µg	Mikrogramm
1-OHase	1-alpha-Hydroxylase
1,25(OH) <sub>2</sub> D	1,25 Dihydroxy-Vitamin D

1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	1,25 Dihydroxy-Vitamin D 3, Calcitriol
25(OH)D	25-Hydroxy-Vitamin D
25(OH)D <sub>3</sub>	25-Hydroxy-Vitamin D 3
∅	im Schnitt, durchschnittlich

## 2 Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungsverzeichnis .....	3
2	Inhaltsverzeichnis .....	7
3	Zusammenfassung .....	10
4	Abstract .....	12
5	Einleitung und wissenschaftlicher Hintergrund .....	13
5.1	Einleitung.....	13
5.2	Wissenschaftlicher Hintergrund .....	15
5.2.1	Physiologischer Vitamin D-Metabolismus .....	15
5.2.2	Einflussfaktoren auf die Vitamin D-Produktion und den Vitamin D-Spiegel.....	17
5.2.2.1	Einfluss äußerer Umstände auf die Vitamin D-Produktion .....	17
5.2.2.2	Einfluss individueller Voraussetzungen auf die Vitamin D-Produktion.....	18
5.2.3	Vitamin D–Richtwerte und -Versorgung.....	20
5.2.4	Funktionen des Vitamin D.....	21
5.2.4.1	Funktion im Knochenstoffwechsel.....	21
5.2.4.2	Funktion in der Kanzerogenese .....	22
5.2.4.3	Funktion im Immunsystem .....	23
5.2.5	Vitamin D und assoziierte Erkrankungen .....	24
5.2.5.1	Vitamin D bei der Rheumatoiden Arthritis .....	25
5.2.6	Stimmungslage und Depression bei der Rheumatoiden Arthritis .....	26
5.2.7	Vitamin D und Stimmung .....	26
5.2.7.1	Neurobiologische Erkenntnisse.....	26
5.2.7.2	Zusammenhang Stimmungs- und Vitamin D-Haushalt .....	27
5.2.7.3	Orale Supplementationsstudien mit Berücksichtigung der Stimmung.....	27
5.2.8	Stimmung und Licht .....	28
5.2.8.1	Saisonal affektive Störung und Lichttherapie .....	28
5.2.8.2	Lichttherapiestudien .....	29

5.2.9	Vitamin D und UV-Therapie .....	30
5.2.9.1	Studien an älteren Menschen.....	31
5.2.9.2	Studien an Patienten .....	32
5.2.9.3	Studien an Gesunden .....	32
5.2.9.4	Studien mit Berücksichtigung der Stimmungslage .....	34
6	Herleitung und Definition der Zielkriterien .....	35
6.1	Ziele der Promotionsarbeit.....	37
6.2	Primäre Fragestellungen .....	37
6.3	Sekundäre Fragestellungen.....	37
7	Methodik .....	38
7.1	Probandinnen, Ein- und Ausschlusskriterien .....	38
7.1.1	Abbruchkriterien.....	38
7.1.2	Gesetzliche Grundlagen und Regularien .....	39
7.1.3	Ablauf und Intervention .....	39
7.2	Bestrahlung.....	40
7.2.1	Bestrahlungsgerät.....	40
7.2.2	Exponierte Körperoberfläche .....	41
7.2.3	Bestrahlungsdosis und -dauer .....	41
7.3	Fragebögen .....	42
7.3.1	Demographische Erhebung .....	42
7.3.2	Hauttypbestimmung .....	42
7.3.3	Beck Depressionsinventar (BDI) .....	43
7.3.4	Profile of Mood States (POMS).....	44
7.3.5	Erfassung unerwünschter Ereignisse mittels CTCAE .....	45
7.4	Biochemische Analysen.....	46
7.4.1	Laborchemische Bestimmung von 25(OH)D.....	46
7.4.2	Laborchemische Bestimmung von 1,25(OH) <sub>2</sub> D .....	46

7.5	Datendokumentation und Statistik .....	47
8	Ergebnisse.....	47
8.1	Baseline-Werte .....	47
8.1.1	Baseline-Werte grundlegender Charakteristika der Probandinnen und des Kontrollkollektivs .....	47
8.1.2	Baseline-Werte 25-Hydroxy-Vitamin D und 1,25-Hydroxy-Vitamin D.....	49
8.2	Postinterventionelle Ergebnisse.....	50
8.2.1	Ergebnisse der Vitamin D-Metaboliten 25-Hydroxy-Vitamin D und 1,25- Dihydroxy-Vitamin D .....	50
8.2.1.1	Studientag 8.....	50
8.2.1.2	Verlaufskontrollen .....	52
8.2.2	Ergebnisse der Stimmungsfragebögen.....	54
8.2.2.1	Ergebnisse des Beck Depressionsinventars (BDI).....	54
8.2.2.2	Ergebnisse des Profile of Mood Sates (POMS) .....	57
8.3	Unerwünschte Ereignisse .....	59
9	Diskussion .....	60
9.1	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	60
9.2	UV-Bestrahlung .....	60
9.2.1	Vergleich der UV-Bestrahlungsstudien .....	60
9.2.1.1	Bestrahlungsregion und -umstände .....	61
9.2.1.2	Bestrahlungshäufigkeit.....	62
9.2.1.3	Bestrahlungsdosis.....	63
9.2.1.4	Effekt der Bestrahlung auf den Vitamin D Spiegel .....	65
9.2.1.5	Vitamin D-Spiegel im Follow up .....	69
9.2.1.6	Studiendesign .....	69
9.3	Stimmung.....	72
9.3.1	Einordnung der Stimmungsergebnisse .....	72
9.3.1.1	Einordnung des BDI .....	72

9.3.1.2	Einordnung des POMS .....	73
9.3.2	Beurteilung der Stimmungsergebnisse .....	74
9.3.2.1	Beurteilung des BDI .....	74
9.3.2.2	Beurteilung des POMS.....	74
9.3.2.3	Beurteilung des Erhebungszeitpunkts.....	75
9.4	Mögliche Konsequenzen und Nutzen der Studie.....	76
10	Literaturverzeichnis.....	79
11	Quellenverzeichnis der Fußnoten .....	90
12	Abbildungsverzeichnis .....	90
13	Tabellenverzeichnis .....	91
14	Eidesstattliche Versicherung.....	93
15	Anteilsklärung an etwaigen erfolgten Publikationen .....	94
16	Lebenslauf .....	95
17	Publikationen .....	97
17.1	Publikationen .....	97
17.2	Posterpräsentationen.....	97
17.3	Vorträge.....	98
17.4	Preise .....	98
18	Danksagung.....	99

### **3 Zusammenfassung**

Bei ca. 60 % der Bevölkerung ist ein Vitamin D-Mangel nachweisbar. In einigen Studien war ein reduzierter Vitamin D-Spiegel mit Prävalenz und Schweregrad von Depressionen assoziiert. Ziel der MUVY Pilotstudie war es daher sowohl den kurzfristigen als auch langfristigen Anstieg des Vitamin D nach einer einwöchigen erythemunterschweligen UV-Bestrahlung als auch deren Auswirkung auf die Gemütslage zu untersuchen.

20 gesunde, unvorbestrahlte Probandinnen (Alter: 21-25 Jahre, Hauttypen I-III) erhielten drei erythemunterschwellige Ganzkörperbestrahlungen mit sonnensimulierter UV-Strahlung an drei (nicht aufeinander folgenden) Tagen innerhalb einer Woche im Winter 2011/12 und der Beck Depressions-Inventar (BDI) und der Profile of Mood States (POMS) Selbsterhebungsfragebogen zur Erfassung der Stimmungslage wurden vor Beginn und drei Tage nach der Bestrahlungsserie erhoben. An Studientag 1, 8, 36, und 50 wurden die Serumkonzentrationen an 25(OH)D- und 1,25(OH)<sub>2</sub>D-Vitamin D bestimmt. 24 weitere Probandinnen fungierten unter den gleichen Ein- und Ausschlusskriterien als Alters-gematchte interventionsfreie Kontrollgruppe. Alle Daten wurden in gleicher Form erhoben ohne Bestimmung der Vitamin D-Metaboliten.

Beide Vitamin D-Metaboliten sind am Studientag 8 signifikant angestiegen: 1,25(OH)<sub>2</sub>D von 130,9±35,8 pmol/l auf 157,1±49,8 pmol/l ( $p = 0,009$ ) und 25(OH)D von 54,4±24,1 nmol/l auf 68,3±18,2 nmol/l ( $p < 0,001$ ). 25(OH)D liegt auch am Tag 36 und Tag 50 noch deutlich über dem Ausgangswert ( $p < 0,001$  bzw.  $p = 0,044$ ). Der niedrige Ausgangswert des BDI und des POMS Gesamtscores sprechen für eine ausgeglichene Stimmungslage der Probandinnen. Sowohl die 25(OH)D- als auch die 1,25(OH)<sub>2</sub>D-Ausgangswerte korrelierten negativ mit den Ausgangswerten des Beck Depressionsinventars ( $\rho = -0,542$ ,  $p = 0,013$  bzw.  $\rho = -0,597$ ,  $p = 0,005$ ). Postinterventionell zeigte der BDI zudem eine Reduktion von 4,0±2,1 auf 2,6±2,5 ( $p = 0,003$ ). Die Unterkategorie „Tatendrang“ des POMS-Scores wies eine deutliche inverse Korrelation mit dem Anstieg des 1,25(OH)<sub>2</sub>D-Spiegels auf ( $\rho = -0,739$ ,  $p < 0,001$ ). Die Vergleichsgruppe zeigte keine bedeutenden Stimmungsänderungen in beiden Fragebögen nach der interventionsfreien Woche.

Eine dreimalige, serielle UV-Therapie kann bereits zu einer anhaltenden Erhöhung der Vitamin D-Werte führen. Die geringe Anzahl an UV-Bestrahlungen bei dennoch ansehnlichen Effekten, das junge, weibliche Probandenkollektiv, die Durchführung von Follow up-Messungen und die Berücksichtigung der Gemütslage grenzen diese Studie von anderen UV-Bestrahlungsstudien ab. Die Interpretation der beobachteten Ergebnisse der Stimmungsfragebögen ist komplex, und weitere Studien zu abschließenden Klärung sind notwendig.

Die Ergebnisse der MUVY Pilotstudie stellen eine wichtige Grundlage für die Durchführung weiterer Studien an ausgewählten Patientenkollektiven, wie z.B. Patienten mit saisonal affektiver Störung und Rheumatoider Arthritis, dar.

#### **4 Abstract**

Approximately 60% of the German population is affected by Vitamin D deficiency. Prevalence and severity of symptoms of depression seem to be associated with low serum Vitamin D levels. The primary objective of the “MUVY” (Mood, UV, Vitamin D in Young women) pilot study was to test both the short-term and long-term effects of suberythemal UV exposure on the Vitamin D status of young healthy women during winter.

20 healthy previously non-UV-exposed young women (skin type I-III, aged 21-25 years) received three full body broad band UV irradiations below the minimal erythemal dose during one week in winter, and completed report questionnaires monitoring depression (Beck Depression Inventory, BDI) and affective state/well-being (Profile of Mood States, POMS) at baseline and three days after the last UV exposure. 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) and 1.25-dihydroxyvitamin D (1.25(OH)2D) were measured at study days 1, 8, 36 and 50. The same data except for the Vitamin D serum levels was collected from 24 additional matched controlled subjects.

Both Vitamin D metabolites showed an increase on study day 8: 1.25(OH)2D from  $130.9 \pm 35.8$  pmol/l to  $157.1 \pm 49.8$  pmol/l ( $p = 0.009$ ) and 25(OH)D from  $54.4 \pm 24.1$  nmol/l to  $68.3 \pm 18.2$  nmol/l ( $p < 0.001$ ) Only 25(OH)D remained significantly increased above baseline for at least six weeks after the last UV irradiation. Relevant symptoms of depression, as indicated by the low BDI total score (0-8), were absent. After the intervention a reduction of BDI values from  $4.0 \pm 2.1$  to  $2.6 \pm 2.5$  ( $p = 0,003$ ) was observed, and was inversely correlated with 25(OH)D and 1.25(OH)2D baseline levels ( $\rho = -0.542$ ,  $p = 0.013$ ;  $\rho = -0.597$ ,  $p = 0.005$ ). A strong inverse correlation of the POMS subscale “Vigor/Activity” and the increment in 1.25(OH)2D was found ( $\rho = -0.739$ ,  $p < 0.001$ ) at day 8. No change in mood questionnaires was detected in the unexposed controls.

Three suberythral UV exposures during one week can lead to a sustained increase in Vitamin D levels. The considerable effect on the serum Vitamin D levels in spite of the low amount of exposures, the female young subjects, the conduction of follow up examination, and the ascertainment of the mood status, set the MUVY study apart from other UV-irradiation studies. It presents a good basis for the conduction of further studies on selected subject cohorts such as patients with Seasonal Affective Disorder or Rheumatoid Arthritis.

## **5 Einleitung und wissenschaftlicher Hintergrund**

### **5.1 Einleitung**

Vitamin D hat weitaus größere Bedeutung erlangt als nur für den Kalziumhaushalt. Das Hormon nimmt auf verschiedenste Körperprozesse Einfluss, von denen immer noch nicht alle entdeckt sind. Die Forschung im Bereich Vitamin D stellt daher eine spannende Richtung dar, die im nationalen und internationalen Fokus der Diskussion steht.

Neben seiner seit den 20er Jahren bekannten Wirkung auf den Knochenstoffwechsel zur Vermeidung von Rachitis und Osteomalazie konnten zusätzliche Effekte auf die Regulierung des Zellwachstums und die Modulation des Immunsystems gezeigt werden. Diese scheinen über den Vitamin D-Rezeptor (VDR) vermittelt zu sein, der auf über 30 verschiedenen Geweben im menschlichen Körper zu finden ist (1).

Die regulierende Funktion des Vitamin D auf das Zellwachstum erfolgt sowohl über die Förderung von antikanzerogenen Molekülen, als auch über die Beeinflussung von Zelldifferenzierung und Zelltod (1-3).

Im Immunsystem zeigt Vitamin D einen hemmenden Effekt auf die Entwicklung spezifischer Immunzellen, während es die Differenzierung von Fresszellen positiv beeinflusst (4-8).

Die Pathogenese von Autoimmunkrankheiten ist trotz intensiver Forschungsbemühungen nach wie vor nicht aufgeklärt, allerdings wird eine multifaktorielle Genese angenommen. Mögliche Hypothesen der Entwicklung dieser Erkrankungen sind der Verlust der Immuntoleranz, vorangegangene Infektionen, genetische Vorbelastung, aber auch Umwelteinflüsse (9). Der Vitamin D-Spiegel, der unter anderem auch bei

Patienten mit einer Rheumatoiden Arthritis (RA) häufig erniedrigt ist, wird den Umweltfaktoren zugeordnet (10). Bestärkt wird diese Umwelt-Hypothese durch die Abhängigkeit bestimmter Autoimmunerkrankungen vom Breitengrad. So liegt die RA-Prävalenz in Finnland bei 0,8 % (11), in sonnigeren Ländern dagegen bei nur 0,3 %, (z.B. Italien) (11). In diesen Ländern ist lokalisationsbedingt eine höhere Vitamin D-Produktion durch das größere UV-Angebot möglich (11). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass ein Vitamin D-reicher Lebensstil das RA-Erkrankungsrisiko senken kann (12).

Die vielfältigen Einflüsse und die Wechselwirkungen von Vitamin D zeigen auch, dass depressive Störungen ebenfalls mit dem Vitamin D-Spiegel assoziiert zu sein scheinen (13). Affektive Störungen, wie die schwere Depression (Major Depression) oder die saisonal affektive Störung (seasonal affective disorder, SAD) erlangen gegenwärtig immer größere Bedeutung und sind als die wichtigste Ursache für eine Erwerbsunfähigkeit im Jahr 2020 von der WHO (World Health Association) prognostiziert worden (14).

Das Vitamin D spielt sowohl eine wichtige Rolle im Knochenstoffwechsel als auch in der Krebsprävention, bei Autoimmunerkrankungen und psychischen Erkrankungen. Vieles in der Pathogenese und die Zusammenhänge des Vitamin D zu diesen Erkrankungen sind in Einzelheiten unklar und müssen weiter erforscht werden, um eine abschließende Erklärung für die vielfältige Wirkung zu erzielen.

Bis zu 90 % des Vitamin D-Bedarfs können durch UV-abhängige Eigenproduktion gedeckt werden. Die dafür benötigte UV-Strahlung ist gerade im Winter in unseren nördlichen Breitengraden nicht ausreichend vorhanden (15, 16). Ein großer Anteil der Bevölkerung in Deutschland, ca. 60 %, ist mit Vitamin D unterversorgt (17). Die orale oder Depotapplikation des Vitamin D ist derzeit die einzige Möglichkeit mit Vor- und Nachteilen zum Ausgleich dieser Defizite.

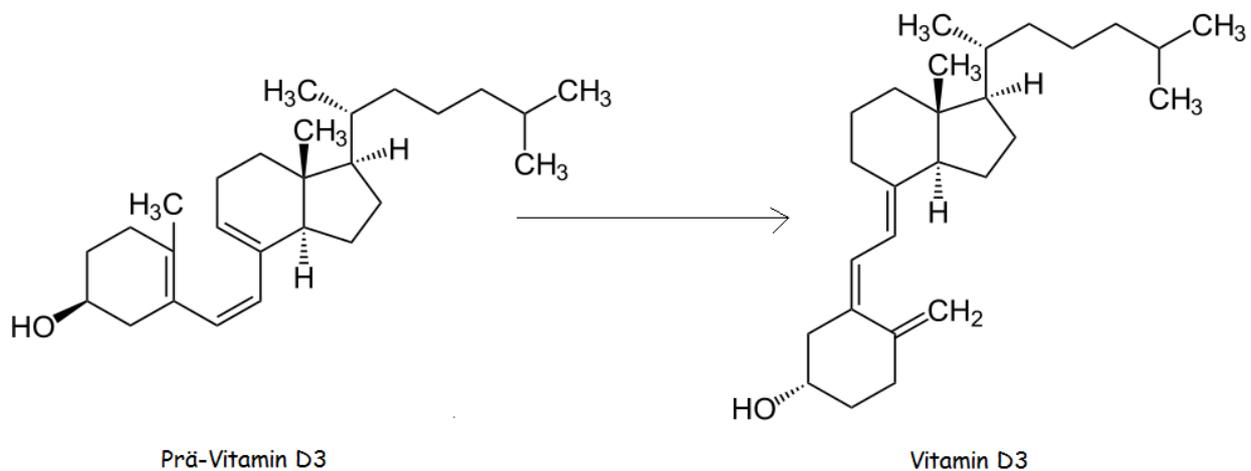
Bislang gibt es wenige alternative Möglichkeiten zur Behandlung dieser Minderversorgung, insbesondere wenige nicht-medikamentöse Verfahren (z. B. mit künstlichem UV-Licht). Diese Behandlung kann in höheren Dosierungen risikoreich in der Anwendung sein, weshalb sich die niedrigdosierte bzw. erythemunterschwellige Behandlungsform im Fokus der gegenwärtigen Diskussion befindet (18). In diese Betrachtung sind dann auch weitere zu beeinflussende Faktoren, wie die Stimmungslage vor dem Hintergrund des Vitamin D-Einflusses auf psychische Erkrankungen zu berücksichtigen. Diese Arbeit, das MUVY-Pilotprojekt (**M**ood, **U**V,

Vitamin D in Young women) verfolgt diese Fragestellungen und gibt erste Antworten in dieser Diskussion als Grundlage für mögliche zukünftige Interventionsstudien bei Patienten mit Vitamin D-Defiziten.

## 5.2 Wissenschaftlicher Hintergrund

### 5.2.1 Physiologischer Vitamin D-Metabolismus

Vitamin D wird mit der Nahrung aufgenommen oder mit Hilfe von Sonnenlicht durch den Menschen über den Hautweg synthetisiert (15). Die letztgenannte UV-induzierte Synthese ist dabei mit einem Anteil von bis zu 90 % dominant (15). In diesem Prozess wird das in der Epidermis<sup>1</sup> und Dermis<sup>2</sup> gespeicherte 7-Dehydrocholesterol (DHC) durch ultraviolettes (UV)-Licht mit einer Wellenlänge<sup>3</sup> unterhalb von 315 nm zu einem Prä-Vitamin D3 gespalten (19, 20). Das thermodynamisch ungünstigere cis-cis-Isomer<sup>4</sup> des Prä-Vitamin D3 wird in der Lipiddoppelschicht bis zur Konversion zu Vitamin D3 stabilisiert und schließlich an den Extrazellularraum abgegeben (vgl. Abbildung 1) (21, 22).



**Abbildung 1: Konversion des Prä-Vitamin D3 zu Vitamin D3 [adaptiert nach (23, 24) unter Verwendung von (25)]**

<sup>1</sup> Die Epidermis ist die nerven- und gefäßfreie Oberhaut, welche sich aus fünfschichtigem, verhorntem Plattenepithel zusammensetzt.

<sup>2</sup> Die Dermis, auch Corium oder Lederhaut genannt, befindet sich unter der Epidermis und versorgt diese durch die in ihr enthaltenen Gefäße und Nerven. Des Weiteren finden sich in der zweischichtigen Dermis auch Haarfollikel und Drüsen.

<sup>3</sup> Die Wellenlänge ist der Abstand zwischen zwei aufeinander folgenden, gleichen Schwingungszügen einer periodischen Wellenbewegung. Sie errechnet sich aus der Geschwindigkeit und der Frequenz mit der die Welle übertragen wird und ist von der Signallaufzeit abhängig (F1)

<sup>4</sup> Die cis-trans-Isomerie ist eine spezielle Form der Konfigurationsisomerie. Die Moleküle unterscheiden sich nur durch die Stellung von zwei Substituenten bezüglich einer Referenzebene (z.B. Doppelbindung). Eine cis-Anordnung liegt vor, wenn beide Substituenten auf der gleichen Seite der Referenzebene zu finden sind (F2)

Es erfolgt eine Bindung des Vitamin D<sub>3</sub> an das D-Binde-Protein, anschließend der Transport mit dem Blutstrom zur Leber. Dort wird es zu 25-Hydroxy-Vitamin D<sub>3</sub> (25(OH)D<sub>3</sub>) hydroxyliert und gelangt im Weiteren zur Niere oder anderen Organen mit dem Enzym 1-alpha-Hydroxylase (1-OHase). Dieses Enzym ermöglicht die Umwandlung des 25(OH)D<sub>3</sub> in die aktive Form 1,25 Dihydroxy-Vitamin D<sub>3</sub> (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) (15, 26). Als 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> erfüllt das Vitamin D diverse Funktionen, die in folgender Übersicht (Abbildung 2) skizziert wurden, zudem ist der physiologische Vitamin D-Metabolismus zusammenfassend dargestellt.

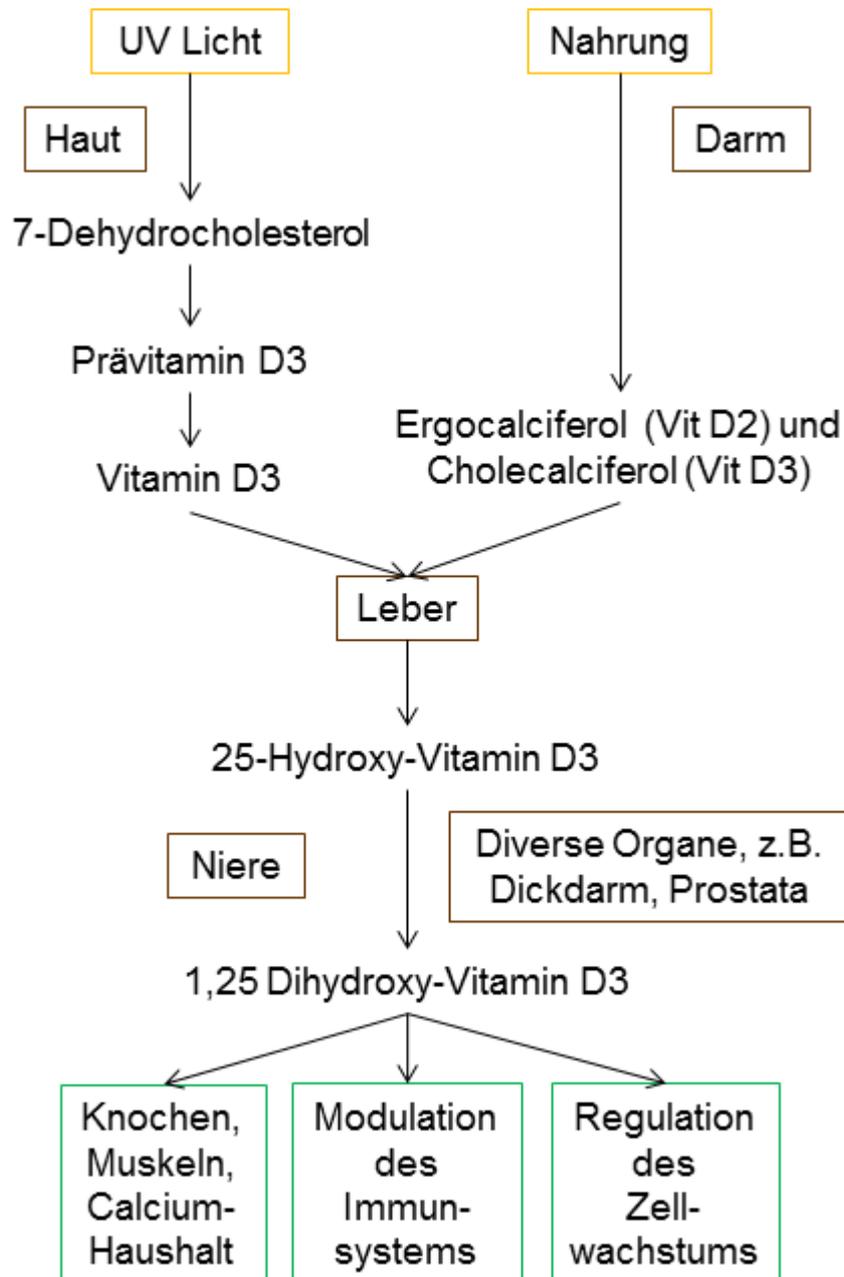


Abbildung 2: Metablismus und Funktion des Vitamin D im menschlichen Körper [adaptiert nach (21)]

## 5.2.2 Einflussfaktoren auf die Vitamin D-Produktion und den Vitamin D-Spiegel

### 5.2.2.1 Einfluss äußerer Umstände auf die Vitamin D-Produktion

Der wichtigste und am besten berechenbare äußere Einflussfaktor auf die UV-Menge, die auf die Erde trifft, ist der solare Zenitwinkel (20). Die Abbildung 3 beschreibt diesen Winkel als Grad, in dem die Sonnenstrahlen auf die Erde treffen (20). Je größer er ist, desto stärker werden die UV-Strahlen bei ihrem Weg durch die Atmosphäre

abgeschwächt und bestrahlen eine größere Fläche mit dafür geringerer Intensität auf der Erde (20).

Dieser Winkel ist nicht nur abhängig von der Jahres- und Tageszeit, sondern auch von der Position auf der Erde. Im Winter ist daher eine Vitamin D-Produktion über dem 35. Grad nördlicher und südlicher Breite kaum möglich (16, 21). Deutschland befindet sich zwischen dem 47. und 55. nördlichen Breitengrad, wodurch sich die defizitäre Vitamin D-Bildung im Winterzeitraum bei den Einwohnern (vgl. 5.1) unter anderem schlussfolgern lässt (16, 21, 27).

Ebenso üben die Ozon-Dichte, der Bewölkungsgrad als auch die Art und Anzahl der in der Luft enthaltenen Aerosole einen Einfluss auf die zur Verfügung stehenden UV-Strahlen aus (20, 28).

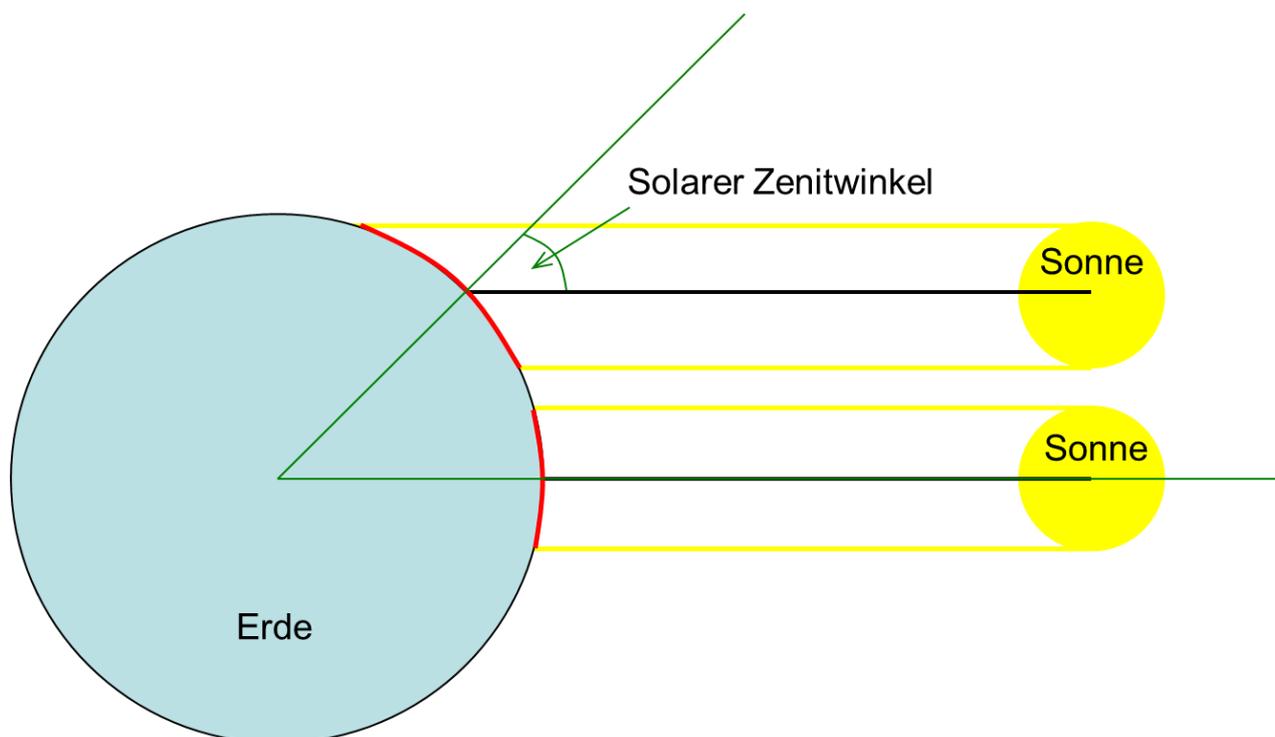


Abbildung 3: Solarer Zenitwinkel [adaptiert von (20)]

### **5.2.2.2 Einfluss individueller Voraussetzungen auf die Vitamin D-Produktion**

Die Ethnizität und der damit verbundene Hauttyp beeinflussen die physiologische Produktion des Vitamin D erheblich (29). Bei erhöhter Hautpigmentation können weniger UV-Photonen in die Haut zur Spaltung des DHC eindringen, so dass Menschen mit einer dunklen Hautpigmentierung bei gleicher UV-Menge weniger Vitamin D produzieren als Menschen mit heller Pigmentierung (29). Die Ermittlung der UV-Dosis

als individuelle minimale Erythemdosis (MED) ergibt, dass bei Menschen unterschiedlicher Hauttypen mit gleichen MED-Anteil eine etwa gleich hohe Vitamin D-Produktion erreicht wird (30). Die MED wird von der deutschen Strahlenschutzkommission als „die geringste Dosis definiert, die eine gerade sichtbare, scharf gegen die unbestrahlte Haut abgegrenzte Rötung hervorruft.“ (31) Eine weitere individuelle Voraussetzung, die den Vitamin D-Spiegel beeinflusst, ist das Körpergewicht eines Menschen. Vitamin D wird im Körperfett gespeichert, da es fettlöslich ist (32). Wortsman und dessen Arbeitsgruppe konnten zeigen, dass bei übergewichtigen Probanden ein nur halb so hoher Vitamin D-Anstieg sowohl nach UV-Bestrahlung als auch nach oraler Supplementation im Vergleich zur normalgewichtigen Kontrollgruppe zu beobachten war (33). In *vitro* Epidermis- und Dermis-Untersuchungen dieser Studie legten nahe, dass dieser Effekt nicht auf einen DHC-Mangel bzw. dessen eingeschränkte Erreichbarkeit zurückzuführen ist, sondern eher durch die geringere Bioverfügbarkeit durch die höhere Verteilung des Vitamin D im Fettgewebe bedingt ist (33). Das Alter des Menschen ist ein weiterer individueller Einflussfaktor und wirkt sich auf die Fähigkeit zur Vitamin D-Bildung aus. Die Ursache liegt in der Abnahme des DHC als Vitamin D-Vorläufermolekül mit zunehmendem Alter (34).

Des Weiteren sind auch persönliche Verhaltensweisen ausschlaggebend für die Menge des produzierten Vitamin D. Dazu zählen sowohl die individuelle Sonnenexpositionshäufigkeit und -dauer, die Größe der dem UV-Licht ausgesetzten Hautareale als auch die Verwendung von Sonnenschutzcremes. Generell gilt, dass kurzes aber regelmäßiges Sonnen von Vorteil ist, da bei einem langen Sonnenbad schnell ein Maximum des in der Haut gebildeten Prä-Vitamin D<sub>3</sub> erreicht wird. Nach dem Erreichen des Maximums kann kein weiteres Prä-Vitamin D<sub>3</sub> gebildet werden (16). Es ist seit langem bekannt, dass bereits entstandenes Vitamin D<sub>3</sub> sogar durch UV-Licht zerstört werden kann (26). Zur Vermeidung von Erythemen sollten idealerweise große Hautareale für kürzere Zeit als kleine für längere Zeit der Sonnenstrahlung ausgesetzt werden (20). Die Verwendung von Sonnencreme mit Lichtschutzfaktor 8 kann bereits die UV-Absorption und damit die Vitamin-Entstehung um 95 % senken und mit höheren Lichtschutzfaktoren sogar ganz verhindern (35).

Zu den weniger bekannten Einflussfaktoren auf den Vitamin D-Spiegel gehört die Einnahme von einigen, sich darauf auswirkenden Medikamenten. So führen zum Beispiel Antikonvulsiva, Glukokortikoide und Theophyllin zu verminderten Vitamin D-Spiegeln, während Thiaziddiuretika die Spiegel sogar erhöhen können (36).

### 5.2.3 Vitamin D–Richtwerte und -Versorgung

Trotz nicht eindeutig festgelegter Grenzwerte entspricht nach Expertenmeinung ein Wert unter 20 ng/ml (= 50 nmol/l) einem 25(OH)D-Mangel<sup>5</sup> (37). Werte zwischen 20 und 30 ng/ml werden als nicht ausreichend angesehen. Erst ab 30 ng/ml (= 75 nmol/l) ist das Frakturrisiko deutlich niedriger, und es kommt zu einer stärkeren Kalziumabsorption im Darm (38, 39). In diesem Zwischenbereich wird von einer Vitamin D-Insuffizienz ausgegangen (38, 39). Die für dieses Projekt definierten Versorgungskategorien sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Vitamin D-Versorgungskategorien

Versorgungskategorie	definiert als	bzw.
Defizienz	< 50 nmol/l	< 20 ng/ml
Insuffizienz	50-75 nmol/l	20 - 30 ng/ml
Suffizienz	> 75 nmol/l	> 30 ng/ml

Deutschlandweite Studien des Robert Koch Instituts, wie der Bundesgesundheitsurvey von 1998 und die Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS) zwischen 2003 und 2006 ermittelten, dass 62 % der Jungen und 64 % der Mädchen bis zum 17. Lebensjahr bzw. 57 % der Männer und 58 % der Frauen zwischen 18 und 79 Jahren 25(OH)D-Werte unter 50 nmol/l aufwiesen und somit im Vitamin D-Mangelbereich lagen (17).

Das amerikanische medizinische Institut empfiehlt für Kinder und Erwachsene bis zum 50. Lebensjahr die tägliche Einnahme von 200 IU (= 5 µg), zwischen 50 und 70 Jahren 400 IU (= 10 µg) und ab einem Alter von 70 Jahren 600 IU (= 15 µg) Vitamin D3 (40). Die Ernährungsinstitute Deutschlands, Österreichs und der Schweiz geben weniger differenzierte Richtwerte an. So wird Kindern, Erwachsenen, Schwangeren und Stillenden eine Vitamin D-Zufuhr von 20 µg (= 800 IU) pro Tag empfohlen. Diese Werte gelten jedoch nur bei fehlender endogener Synthese (41).

Daten der zweiten Nationalen Verzehrsstudie zeigten allerdings, dass in Deutschland Frauen zwischen 14 und 80 Jahren täglich nur 2,2 µg (= 88 IU) und Männer nur 2,9 µg (= 116 IU) Vitamin D durchschnittlich zu sich nahmen (42).

<sup>5</sup> Die meisten 25(OH)D-Messmethoden sind nicht in der Lage aufgenommenes tierisches oder in Eigenproduktion hergestelltes 25(OH)D<sub>3</sub> von aufgenommenem pflanzlichem 25(OH)D<sub>2</sub> zu unterscheiden. Daher wird im Folgenden die allgemeine Bezeichnung 25(OH)D verwendet, wenn es sich um laborchemisch ermittelte Werte handelt. Ebenso für 1,25(OH)<sub>2</sub>D.

Eine Vitamin D-Intoxikation besteht bei 25(OH)D-Werten über 150 ng/ml (= 374 nmol/l) und geht mit Hyperphosphatämie und Hyperkalzämie einher (37). Sie ist jedoch sehr selten. Selbst bei täglicher Einnahme von 10.000 IU über 20 Wochen hinweg sind bisher keine negativen Effekte beobachtet worden (43).

Am Anfang des 20. Jahrhunderts wurde bereits der Versuch eines Ausgleichs des Vitamin D-Defizits unternommen, indem Nahrungsmittel mit diesem Vitamin angereichert wurden (Fortifikation). Steenbock gelang erstmals 1924 eine Vitamin D<sub>2</sub>-Fortifikation von Lebensmitteln durch Einsatz einer Quecksilberdampf Lampe (44). Dieses Verfahren wurde in der Folgezeit routiniert angewendet (32). In der Mitte des 20. Jahrhunderts kam es jedoch zu Fehlern bei der Anreicherung von Lebensmitteln und zu daraus resultierenden Vitamin D-Intoxikationen bei Kleinkindern (45). Als Konsequenz auf diese Ereignisse kam es zur Inkraftsetzung eines bis zur Gegenwart bestehenden Verbotes von Vitamin D versetzten Milchprodukten in Europa (32).

Zusammenfassend ist ein Großteil der Bevölkerung mit Vitamin D unterversorgt und aktuelle Empfehlungen werden nicht ausreichend umgesetzt.

## **5.2.4 Funktionen des Vitamin D**

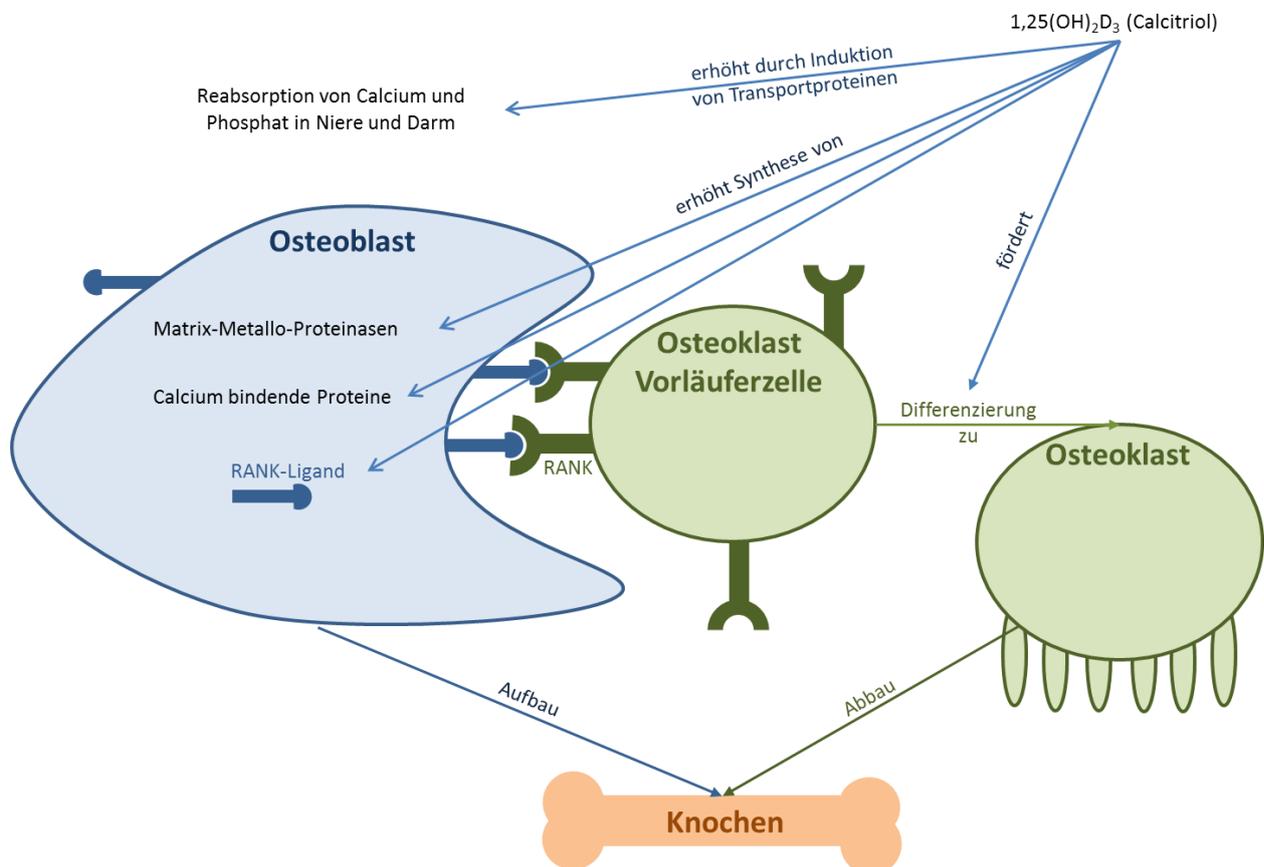
### **5.2.4.1 Funktion im Knochenstoffwechsel**

In der Niere wird das 25(OH)D<sub>3</sub> von der 1-OHase zum aktiven Metaboliten 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> umgewandelt (46). Die Transkription<sup>6</sup> dieses Enzyms wird durch das Parathormon, ein Hormon der Nebenschilddrüsen, gesteigert. Die Rolle des 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, auch Calcitriol genannt, besteht in der Steigerung der Re(ab)sorption von Kalzium und Phosphat durch eine Induktion entsprechender Transportproteine in der Niere und im Darm (46). Dazu gehören zum Beispiel Kalziumkanäle und -ATPasen (= Adenosintriphosphatasen) oder des Natrium-Phosphat-Kotransporters (46). Diese Vorgänge führen zu einem erhöhten Kalziumspiegel im Blut, der die Knochenmineralisation fördert (46). Calcitriol fördert im Weiteren die Synthese wichtiger Enzyme in den Osteoblasten, die für den Knochen- und aufbau zuständig sind, wie zum Beispiel Matrix-Metallo-Proteasen und Kalzium bindende Proteine (46). Zusätzlich werden die Knochen abbauenden Osteoklasten durch Vitamin D zur Differenzierung stimuliert (46). Dieser Prozess ist jedoch immer von der Existenz der Osteoblasten und ihres RANK (Receptor Activator of NF-κB) -Liganden (RANKL) abhängig, dessen Expression ebenfalls durch Calcitriol gefördert wird (47).

---

<sup>6</sup> Die Transkription ist die Synthese von RNA anhand einer DNA-Genvorlage.

Die RANKL - RANK Interaktion ist für die Differenzierung der Osteoklasten erforderlich, sodass Ab- und Aufbau ausgeglichen sind und sich letztlich die Waage halten (vgl. Abbildung 4) (46). Schließlich hemmt  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  nicht nur die Parathormon-Synthese, sondern durch einen negativen Einfluss auf die 1-OHase auch die eigene Synthese (46).



**Abbildung 4: Effekt des Calcitriols auf den Knochenstoffwechsel [adaptiert nach (47)]**

Bei starkem Vitamin D-Mangel können Kinder an einer Rachitis und Erwachsene an einer Osteoporose oder Osteomalazie erkranken (46).

#### **5.2.4.2 Funktion in der Kanzerogenese**

Vitamin D spielt nicht nur eine Rolle im Knochenstoffwechsel. Neben den dargestellten Organen, wie die Niere, Darm und Knochen, weisen auch ca. 30 weitere Gewebe im menschlichen Körper Vitamin D-Rezeptoren (VDR) auf (1). Diese VDR-Verteilung und die Beobachtung, dass viele Krebsarten negativ mit einer UV-Exposition korrelieren bzw. gehäuft in nördlichen Breitengraden auftreten, lässt vermuten, dass ein Vitamin D-Mangel und die Entstehung bestimmter Krebsarten zusammenhängen (48, 49). Zu den bisher bekannten UV-assoziierten Krebsarten zählen u. a. das Kolon- und Mammakarzinom als auch das Hodgkin-Lymphom (49). Eine Studie in Nebraska (USA)

mit 1.800 Probandinnen wies nach, dass die Vitamin D- und Kalziumeinnahme das relative Risiko für eine Krebserkrankung nach einem Jahr um 23 % gegenüber der Kontrollgruppe und den Teilnehmern mit einer Kalziummonotherapie vermindert (50). Der Effekt des Vitamin D auf die Tumorgenese ist auf verschiedene genomische und nicht-genomische Faktoren zurückzuführen. Der genomische Anteil erfolgt über die Heterodimerisierung des 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-VDR-Komplexes mit dem Komplex aus dem Retinoid-X-Rezeptors (RXR) und seines Liganden (1). Zusammen lagern sie sich an bestimmte Nukleotid-Sequenzen, die Vitamin D-responsiven Elemente (VDRE), und transkribieren verschiedene Gene mit antikanzerogenen Funktionen (1). Beispielsweise reguliert das CDKN1A-Gen als zyklin-abhängiger Kinase-Inhibitor die Progression des Zellzyklus in der G1-Phase (1, 2).

Die nicht-genomischen Effekte erfolgen über sog. Second Messenger Systeme wie G-Proteine, Phospholipase C, Phosphatidylinositol-3-Kinase oder Proteinkinase C (1). Über diese zytoplasmatische Signaltransduktion werden letztendlich Moleküle aktiviert bzw. induziert, die sowohl für die Apoptose als auch für Zellwachstum und – differenzierung zuständig sind (1). McGuire und seine Mitarbeiter konnten beispielsweise zeigen, dass Vitamin D<sub>3</sub> durch Beeinflussung des MAP-Kinase-Weges (mitogen-activated protein [-Kinase]) einen apoptotischen Effekt auf die Plattenepithelkarzinomzellen von Mäusen ausübt (3).

#### **5.2.4.3 Funktion im Immunsystem**

Die Wirkungen des Vitamin D auf das Immunsystem zeigen sich im angeborenen und im erworbenen Immunsystem (6-8).

Im angeborenen Immunsystem wird die Differenzierung von Monozyten zu Makrophagen durch Vitamin D unterstützt (8). Liu und Kollegen zeigten, dass nach Aktivierung des Toll like-Rezeptors durch das Mykobakterium *tuberculosis* in den Monozyten die Gene für den VDR und die 1 alpha-Hydroxylase exprimiert und in Gegenwart von 25(OH)D<sub>3</sub> auch das antibakterielle Protein Cathelicidin gebildet wurde (8). Das 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> hemmt dagegen die Differenzierung und Reifung der dendritischen Zellen, so dass sie in ihrer Antigen-präsentierenden Wirkung eingeschränkt sind. Die folgende T-Zell-Aktivierung wird dadurch vermindert (4).

Neben diesem indirekt hemmenden Effekt auf die T-Zell-Aktivierung zeigt 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> direkte Effekte auf CD4 positive T-Zellen, wie zum Beispiel die T-Helferzellen. In *vitro* konnte dargestellt werden, dass 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> bevorzugt T-Helfer 1-Zellen (Th1) und

deren Produktion von Interferon-gamma (INF- $\gamma$ ) hemmt, während es die Entwicklung der Th2-Zellen, die Interleukin-4, -5 und -10 (IL-4, IL-5, IL-10) produzieren, fördert (6). In *vivo* werden die Zytokine beider Th-Zelltypen INF- $\gamma$  und IL-4, durch 1,25(OH) $_2$ D $_3$  gehemmt (7). O'Kelly und Kollegen stellten außerdem fest, dass in VDR-Knockout-Mäusen die Anzahl der Th1-Zellen nicht wie erwartet erhöht, sondern sogar erniedrigt war (51).

Der Einfluss auf sog. Th17-Zellen, IL-17 produzierende T-Zellen, wurde ebenfalls nachgewiesen. CYP27B1- (Cytochrom P450 27B1 = 1-alpha-Hydroxylase bei Mäusen) Knockout-Mäuse zeigten in einem Kolitis-Modell von Liu und Mitarbeitern erhöhte Werte für IL-17. Die Arbeitsgruppe schlussfolgerte, dass die Abwesenheit von 1,25(OH) $_2$ D $_3$  zu ansteigenden Entzündungswerten führt (52).

1,25(OH) $_2$ D $_3$  bewirkt interessanterweise bei T-Zellen die Expression eines Rezeptors (Chemokin-Rezeptor 10), dessen Ligand CXCL12 sich auf den Keratinozyten befindet und das sog. „Homing“ der T-Zellen, also deren Rückkehr nach Erlangung ihrer Immunkompetenz in die Haut fördert (53).

Für die Entstehung von Autoimmunerkrankungen, wie zum Beispiel dem Systemischen Lupus erythematoses (SLE), scheint die Wirkung von Vitamin D auf die Antikörperproduzierenden B- und Plasmazellen ebenfalls beeinflussend zu sein (5). 1,25(OH) $_2$ D $_3$  unterbindet nicht nur eine überschießende Produktion von B-Zellen, sondern hat auch einen hemmenden Effekt auf die Differenzierung von Plasma- und Gedächtniszellen (5).

### **5.2.5 Vitamin D und assoziierte Erkrankungen**

Wie in Kapitel 5.2.4 (Seite 21) dargestellt, ist Vitamin D und dessen Mangel nicht nur für die Entwicklung von Erkrankungen des Skelettsystems wie Rachitis und Osteoporose ein wichtiger Einflussfaktor, sondern ist mit der Entstehung verschiedener Krebsarten und Autoimmunerkrankungen assoziiert. Zu diesen Autoimmunerkrankungen zählen neben dem SLE auch die Poly- und Dermatomyositis, Morbus Behcet, und die RA (36). Des Weiteren zeigte die Psoriasis ein verbessertes Ansprechen auf die topische Behandlung mit Glukokortikoidsalben, die mit Vitamin D versetzt wurden, im Vergleich zu reinen Glukokortikoidsalben (54). In anderen Studien konnte nachgewiesen werden, dass Vitamin D eine Blutdruck senkende Wirkung entfaltet und die Insulin-Sensitivität erhöht (55, 56).

Eine aktuelle Metaanalyse von acht Vitamin D-Studien mit mehr als 70.000 Patienten stellte dar, dass Vitamin D in Verbindung mit Kalzium die Mortalität senken kann (57).

Für eine dreijährigen Einnahme von Vitamin D und Kalzium ermittelten die Autoren, dass diese einen Sterbefall verhindern kann, wenn sie bei 151 Patienten durchgeführt wird ( $\text{NNT}^7 = 151$ ) (57).

#### **5.2.5.1 Vitamin D bei der Rheumatoiden Arthritis**

Die RA ist eine Autoimmunerkrankung multifaktorieller Genese, d. h. sie kann somit u. a. genetisch, hormonell, infektiös als auch Umwelt abhängig oder durch bisher unbekannte Agenzien verursacht sein (9). Zu den umweltabhängigen Auslösefaktoren zählt beispielsweise die Breitengradabhängigkeit der RA-Prävalenz (siehe Kapitel 5.2.2.1) (11).

Der mögliche Zusammenhang in der RA-Pathogenese zum Vitamin D konnte in einer prospektiven Kohortenstudie mit über 29.000 Teilnehmerinnen dargestellt werden. Interessanterweise bestand bei Vitamin D-reicher Ernährung und/oder Vitamin D-Supplementation ein geringeres Risiko für die spätere Entwicklung einer RA in dieser Untersuchung (12).

Kerr und Kollegen untersuchten 850 männliche US-Veteranen mit einer RA mit dem Ergebnis, dass bei 84 % der Probanden 25(OH)D Werte unter 30 ng/ml (= 75 nmol/l) und damit eine Vitamin D-Insuffizienz vorlag. Bei 42 % wurde sogar ein Mangel (< 20 ng/ml = 50 nmol/l, vgl. 5.2.3) nachgewiesen. Niedrige Vitamin D-Werte gingen mit hohen Konzentrationen an anti-CCP-Antikörpern (Antikörper gegen zyklische citrullinierte Peptide) einher (10). Eine polnische Arbeitsgruppe um Raczkiewicz stellte bei ihren Untersuchungen von 97 RA-Patienten bei 76,3 % einen Vitamin D Mangel (< 20ng/ml) fest (58). Zudem zeigte sich eine positive Korrelation des 25(OH)D Wertes mit der physischen Aktivität der untersuchten Patienten und mit deren Lebensqualität (58).

Rossini und Mitarbeiter konnten zwar nicht zeigen, dass sich die Häufigkeit eines Vitamin D-Mangels zwischen der RA-Gruppe (n = 1.191) und der gesunden Kontrollgruppe (n = 1.019) unterscheidet, aber sie fanden heraus, dass die Krankheitsaktivität und die damit verbundene Einschränkung der Patienten negativ mit den 25(OH)D-Werten korreliert ist. Zudem war auffällig, dass auch bei Patienten mit hoch dosierter oraler Vitamin D-Supplementation (> 800 IU/d) noch bei 63,5 % eine

---

<sup>7</sup> NNT: number needed to treat, (*Englisch* für die „Anzahl der notwendigen Behandlungen“). Die NNT gibt die Anzahl der Patienten an, die in einem bestimmten Zeitrahmen behandelt werden müssen, um das gewünschte Therapieziel bei einem von ihnen zu erreichen.

Vitamin D-Insuffizienz, bei 31,4 % sogar eine Vitamin D-Defizienz zu beobachten war (59).

### **5.2.6 Stimmungslage und Depression bei der Rheumatoiden Arthritis**

Im Ergebnis einer Metaanalyse stellte sich dar, dass die Prävalenz der Depression bei Patienten mit einer RA wesentlich höher als in der gesunden Normalbevölkerung ist (60). Der Anteil liegt zwischen 13 % und 15 % aller RA-Patienten (61). In dieser Metaanalyse konnte ebenfalls nachgewiesen werden, dass die Ausprägung einer depressiven Verstimmung maßgeblich vom Grad der Schmerzen beeinflusst wird (60). Es spielen aber auch weitere Faktoren eine Rolle, die zum Beispiel von Covic und Kollegen bei 134 RA-Patienten beschrieben wurden. Dazu gehören die körperliche Beeinträchtigung ( $r = 0.45$ ), Fatigue ( $r = 0.46$ ), die Krankheitsbewältigung ( $r = 0.50$ ), Anspannung ( $r = 0.65$ ) und das Selbstbewusstsein ( $r = 0.63$ ) (62).

Vitamin D Mangel scheint zwar nur einer von vielen Faktoren für die erhöhte Prävalenz von Depression bei RA Patienten zu sein, jedoch ein leicht behandelbarer.

### **5.2.7 Vitamin D und Stimmung**

#### **5.2.7.1 Neurobiologische Erkenntnisse**

1982 konnte der Vitamin D-Rezeptors (VDR) im zentralen Nervensystem (ZNS) nachgewiesen werden (63).  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  ist sowohl an der Regulation neurotropher Faktoren als auch am Auf- und Abbau von Neurotransmittern und den antioxidativen Verteidigungsmechanismen des Gehirns beteiligt (64).

GDNF (glia cellline derived neurotrophic factor) zählt beispielsweise zu diesen neurotrophen Faktoren, die durch  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  beeinflusst werden und im Zusammenhang mit depressiven Störungen stehen (65, 66). Zhang und das Autorenkollektiv beschrieben, dass die GDNF-Konzentration bei depressiven Patienten deutlich niedriger als bei der Kontrollgruppe war. Nach achtwöchiger Behandlung der Patienten mit Antidepressiva konnten signifikant höhere GDNF-Level als vor der Therapie beobachtet werden (66).

Der Einfluss des Vitamin D auf den Neurotransmitterhaushalt erfolgt u. a. über die Förderung der Exprimierung der Tyrosinhydroxylase (67). Die Tyrosinhydroxylase ist eine Monooxygenase. Sie wandelt die Aminosäure Tyrosin in Dopa um, aus welchem Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin synthetisiert werden (68). Sie ist das

Schlüsselenzym für den geschwindigkeits-bestimmenden Schritt der Katecholamin-Synthese (68). Die Rolle des Noradrenalins zeigt sich in der Tatsache, dass Noradrenalin-Reuptake-Hemmer (NRI) neben den selektiven Serotonin-Reuptake-Hemmern (SSRI) heutzutage gängige Praxis in der Behandlung schwerer Depressionen sind (64). Inzwischen wird auch Dopamin in Zusammenhang mit der Entstehung von depressiven Störungen gebracht (69).

#### **5.2.7.2 Zusammenhang Stimmungs- und Vitamin D-Haushalt**

Die aufgezeigten Funktionen des Vitamin D im ZNS lassen darauf schließen, dass ein Vitamin D-Mangel mit depressiven Stimmungslagen assoziiert sein kann. Eine Studie an 1.282 Niederländern unterstützt diese These, da niedrige 25(OH)D-Spiegel mit leichten und schweren depressiven Episoden in der Untersuchung assoziiert waren (13). In einer anderen Studie an 255 Norwegern, einem Follow up der Tromso-Studie, zeigte sich ebenso, dass niedrige 25(OH)D Werte mit hohen BDI Werten assoziiert waren (70).

Es sollte jedoch auch eine mögliche umgekehrte Kausalität nicht außer Acht gelassen werden: So gehören Verminderung von Antrieb und Aktivität ebenso wie Appetitminderung zu den von der ICD 10 definierten Symptomen einer Depression (F32.xx) (71). Antriebs- und aktivitätsgeminderte Patienten verlassen in der Regel seltener ihr Zuhause und verbringen somit weniger Zeit im Freien. Hierdurch werden die Betroffenen weniger natürlichen UV-Strahlen ausgesetzt, was wiederum zu einer reduzierten Eigenproduktion von Vitamin D führt. Eine Appetitminderung ebenso wie eine reduzierte neurogene Aktivität des Gastrointestinaltrakts, die bei depressiven Patienten mitunter beobachtet wird, könnten ebenfalls mit einer reduzierten Vitamin D Aufnahme über die Nahrung einhergehen (71, 72)

#### **5.2.7.3 Orale Supplementationsstudien mit Berücksichtigung der Stimmung**

Bei prospektiven Interventionsstudien ist die Datenlage zu dieser Fragestellung unterschiedlich (73-75). Shipowick wies in einer kleinen Pilotstudie nach, dass die Supplementation depressiver Patientinnen über acht Wochen mit 5.000 IU Vitamin D eine Verminderung der Werte des Beck Depressionsinventars (BDI)<sup>8</sup> um 10 Punkte (von 30 auf 20) erzielen konnte (73). Gloth und Kollegen gelangten zu ähnlichen Ergebnissen, als sie Effekte einer oralen Applikation von 100.000 IU mit denen einer

---

<sup>8</sup> Von Aaron T. Beck entwickelter Fragebogen für die Ermittlung und Einschätzung depressiver Stimmungslagen (F3).

Phototherapie auf Patienten mit „Winterdepression“ verglichen (74). Die Supplementation führte zu einer Verbesserung der Depressionsscores, die eingesetzte Breitlichttherapie zeigte dagegen keine Änderungen (74). Im Gegensatz dazu publizierten Harris und Dawson-Hughes andere Ergebnisse, als sie in einer älteren, aber umfangreicheren prospektiven Studie an 250 in Boston lebenden Frauen die Stimmung, die Anzahl der Schlafstunden und den Aktivitätsgrad untersuchten. Alle Probandinnen erhielten 377 mg Kalzium täglich als Monotherapie. Die Hälfte des Untersuchungskollektivs nahm zusätzlich 400 IU Vitamin D täglich ein. Die Vitamin D-Gruppe wies keine anderen Stimmungswerte im Profile of Mood States (POMS)<sup>9</sup> auf als die Gruppe unter Kalziummonotherapie. Es konnten keine Korrelationen zwischen 25(OH)D bzw. 1,25(OH)<sub>2</sub>D und den POMS-Scores beobachtet werden (75).

In einer umfangreichen Studie von Dumvilles Arbeitsgruppe an insgesamt 1.621 über 70 jährigen Damen, von denen knapp die Hälfte Calcium und 800 IU Vitamin D erhielten, zeigte sich nach 6 Monaten keine Änderung im Mental Component Score (MCS) (76)

## **5.2.8 Stimmung und Licht**

### **5.2.8.1 Saisonale affektive Störung und Lichttherapie**

Die SAD (seasonal affective disorder) gehört ebenfalls zum Formenkreis der Depressionen, die sich hauptsächlich in den Winter-, teilweise auch in den Frühjahrsmonaten manifestiert und mit eher atypischen Symptomen, wie einem erhöhtem Schlafbedürfnis und übermäßiger Nahrungsaufnahme einhergeht (64). Das saisonale Auftreten in den dunklen Monaten des Jahres führte zur Hypothese, dass diese Depression durch den Mangel an Licht bedingt wird (64). Eine Lichttherapie wird seit einigen Jahren bei der „Winterdepression“, aber auch bei anderen depressiven Störungen erfolgreich eingesetzt (64). Einige Metaanalysen bestätigen deren Wirksamkeit und konnten Effektstärken ähnlich einer Antidepressiva-Therapie nachweisen (77). Eine andere schwedische fundierte Analyse bezeichnet den Effekt der Lichttherapie auf die SAD hingegen als kurzzeitig und höchstens minimal besser als in den Placebo-Gruppen (78). Bei nicht saisonalen Depressionen wird die Lichttherapie als Zusatztherapie zur Einnahme von Antidepressiva inzwischen empfohlen (79).

---

<sup>9</sup> Von McNair entwickelter auf Adjektivlisten beruhender Stimmungsfragebogen (F4).

Die verwendete Lichttherapie enthält häufig kein UV-Spektrum (64). In einer einzigen Studie an zehn Probanden wurde dargestellt, dass das Auftreffen des Lichtes auf das Auge effektiver ist, als auf die Haut (80). Die meisten Autoren gehen schlussfolgernd davon aus, dass die Lichttherapie nicht notwendigerweise auf die entkleidete Haut erfolgen muss (64, 80). Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind erstaunlich und momentan noch nicht vollständig hinsichtlich des Wirkmechanismus erklärbar, da der derzeitige Wissensstand davon ausgeht, dass ohne UVB und ohne Hautexposition keine Vitamin D-Produktion möglich ist (siehe Kapitel 5.2.1). Andererseits ist die Pathophysiologie der SAD noch nicht hinreichend geklärt. Bisher wird von Störungen des zirkadianen Rhythmus ausgegangen, welcher über das Auftreffen des Lichts auf die Retina, die Weiterleitung über den Nucleus Suprachiasmaticus zur Epiphyse und die damit verbundene Regulation der Melatonin-Sekretion gesteuert wird (64).

#### **5.2.8.2 Lichttherapiestudien**

Reeves und Kollegen verwendeten die Selbstbeurteilungsfragebögen POMS-D (Profile of Mood States-Depression-Dejection, hierbei handelt es sich um die Subskala „Niedergeschlagenheit“ des POMS Fragebogens) und BDI II (Beck Depression Inventory II), um den unmittelbaren Effekt einer jeweils einstündigen nacheinander stattfindenden Lichtbestrahlung mit 10.000 lux („bright light therapy“) und gedimmten Rotlicht (40 lux) an 79 SAD-Patienten zu untersuchen (81). Nach der ersten Bestrahlungsstunde zeigte sich kein signifikanter Unterschied der beiden Lichtquellen in der Reduktion der BDI II- und POMS-Werte, bei „bright light“-Exposition in der zweiten Stunde war dieser jedoch deutlicher als bei Rotlicht. Nach beiden Sitzungen zeigt sich insgesamt eine Reduktion der BDI II-Werte um 1,3 ( $p= 0,02$ ) und um 1,2 ( $p= 0,02$ ) bei dem POMS Kategorie „Niedergeschlagenheit“ (81).

Eine ähnliche Fragestellung verfolgten Magnusson und Kristbjarnarson, indem sie zehn isländische SAD-Patienten für jeweils acht Tage mit „Bright light“ von ebenfalls 10.000 lux und Rotlicht (400 lux) bestrahlten. Zwischen den Bestrahlungsepisoden fand acht Tage lang zu „wash-out“-Zwecken keine Intervention statt. Neben dem BDI wurde der Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) und der Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Scale -seasonal affective disorder Version (SIGH-SAD) verwendet, in allen konnte die Überlegenheit des „Bright light“ zu Placebo nachgewiesen werden. Die BDI-Werte fielen hierbei bei 10.000 lux von 17,0 auf 5,6,

jedoch auch bei der Rotlicht Placebo-Gruppe konnte eine Besserung von 17,1 auf 14,6 beobachtet werden. Der BDI konnte nur bei sieben Probanden ausgewertet werden (82).

Eine weitere Studie, die sowohl den POMS als auch den BDI verwendet hat, ist die von Blouin und Kollegen. Hier wurden nicht primär SAD Patienten, sondern 18 junge Frauen (Ø 27,9 Jahre) mit Bulimia nervosa untersucht. Nur in der „Bright light“ (2500 lux) Subgruppe konnte ein Abfall der BDI-Werte nach einwöchiger Bestrahlung beobachtet werden, jedoch stieg dieser eine Woche nach der Bestrahlung wieder deutlich. Bei der Subgruppe mit gedimmtem Licht (500 lux) ergaben sich keine nennenswerten Veränderungen. Der POMS erfasste in keiner der Untergruppen signifikante Änderungen (83).

### **5.2.9 Vitamin D und UV-Therapie**

In einigen wenigen Studien wurde die Auswirkung einer künstlichen UV-Bestrahlung auf den Vitamin D-Spiegel untersucht. Studien an Patienten mit einer Psoriasis, die vorwiegend UVA verwendet haben, werden in der nachfolgenden Darstellung nicht berücksichtigt.

### 5.2.9.1 Studien an älteren Menschen

Diese sind in folgender Übersichtstabelle (Tabelle 2: Studien an älteren Menschen) dargestellt:

**Tabelle 2: Studien an älteren Menschen**

Veröffentlichung	Anzahl UVB-Exposition und Kontrolle (= Ktrl)	Bestrahlungsweise	Bestrahlungshäufigkeit	Bestrahlungsdosis	Ganzkörper	Alter	Ergebnis
Chel et al., 2010 (84)	8 Ktrl: keine	0,5 MED (= 100 J/m <sup>2</sup> ), frontal im Sitzen, halber Körper nach Dusche	1 mal pro Woche, 8 Wochen lang	8 x 100 J/m <sup>2</sup> = 800 J/m <sup>2</sup>	nein	79 (71 - 87)	Baseline: 28,5 nmol/l Woche 8: 46,5 nmol/l
Chel et al., 1998 (85)	11 Ktrl: keine Intervention: 14 Ktrl: 14 (per os)	0,5 MED (individuell errechnet) unterer Rücken, in 6 Bereiche aufgeteilt mit 30 - 140 J/m <sup>2</sup>	3 mal pro Woche, 12 Wochen lang	Ca. 3 x 12 x 100 J/m <sup>2</sup> = 3.600 J/m <sup>2</sup>	nein	85	Baseline: 18 nmol/l Woche 2: 29 nmol/l Woche 12: 60 nmol/l Woche 16: 44 nmol/l, mit Vit D per os vergleichbarer Effekt
Corless et al., 1978 (86)	22 (B: 7/C: 6/D: 4/E: 5) Ktrl: keine Intervention: 11	Deckenlampen in 3 m Höhe versus Anzahl B=8/C=4 (ca. 0,25 - 0,5 MED)/D=2/E=2 indirekt, daher verschiedene Dosen auf Kopf, Nacken, Arme, Hände und Unterschenkel (ca. 4.000 cm <sup>2</sup> )	3 h pro Tag, 8 Wochen lang	Jede Woche je nach Gruppe 128, 432, 600 und 1.089 J/m <sup>2</sup> x 8 = E: 1.024, D: 3.456, C: 4.800 und B: 8.712 J/m <sup>2</sup>	nein	84 (74 - 91)	Woche 8: B&C: ca. 20 nmol/l D&E: ca. 10 nmol/l Anstieg
Chuck et al., 2001 (87)	10 Ktrl: keine	16 Mini-UVB-Deckenlampen in 2,6 m Höhe und an den Wänden, 2,5 SED (= 100 J/m <sup>2</sup> )/h	(1) Mitte Nov.-April 30 min/d, ca. 0,33 SED (2) Okt.-Mitte April 60 min/d, ca. 0,54 SED	(1) (15 + 31 + 31 + 28 + 31 + 15 d) x 0,33 x 100 J/m <sup>2</sup> = 4.983 J/m <sup>2</sup> (2) (31 + 30 + 31 + 31 + 28 + 31 + 15 d) x 0,54 x 100 J/m <sup>2</sup> = 10.638 J/m <sup>2</sup> (1) + (2) = 15.621 J/m <sup>2</sup>	nein	83 (65 - 97)	Baseline: 14,4 nmol/l Woche 12 - 24: 25,1 nmol/l Woche 56 - 72: 36,5 nmol/l
Snell et al., 1978 (88)	12 Ktrl: keine Intervention: 12	Lampe in 30 cm Entfernung von unbedecktem Rücken	4 Wochen lang, keine genaueren Angaben	Keine Angaben	nein	80,7 (70-100)	Baseline: 9,1 nmol/l Woche 4: 24,3 nmol/l

### **5.2.9.2 Studien an Patienten**

Chandra und Kollegen testeten in ihrer Pilotstudie die UV-Bestrahlung an zwei Patienten mit Kurzdarmsyndrom und fünf Patienten mit zystischer Fibrose. Sie wählten diese Patienten aus, da sie aufgrund ihrer Erkrankungen nur eingeschränkt Vitamin D aus der Nahrung und oraler Supplementation aufnehmen und diese Therapie daher eine mögliche Lösung dieser Problematik darstellen kann. Die beiden Patienten mit dem Kurzdarmsyndrom wurden am Rücken zweimal pro Woche über acht Wochen bestrahlt. Sie zeigten nur hinreichende 25(OH)D-Erhöhungen. Die Patienten mit zystischer Fibrose erhielten fünfmal pro Woche über acht Wochen eine UV-Behandlung. Die Vitamin D-Spiegel wurden von  $21 \pm 3$  ng/ml auf  $27 \pm 4$  ng/ml gesteigert (89).

Die Fähigkeit adipöser Menschen, Vitamin D zu produzieren, untersuchten Wortsman und Kollegen. 19 gesunde, normalgewichtige Menschen (Body Mass Index (BMI)<sup>10</sup> < 25) und 19 gesunde, adipöse Probanden (BMI > 30) wurden in die Studie eingeschlossen und deren Ansprechen sowohl auf eine einmalige UV-Exposition von 27 mJ/qcm (= 270 J/m<sup>2</sup>) als auch auf eine orale Einnahme von 50.000 IU Ergocalciferol (= Vitamin D<sub>2</sub>) ermittelt. Die Messung des Vitamin D<sub>3</sub>-Spiegels 24 Stunden nach der Bestrahlung zeigte eine Vitamin D-Erhöhung von  $38,3 \pm 5,5$  nmol/l bei den normalgewichtigen und von nur  $17,4 \pm 3,6$  nmol/l bei den adipösen. Die orale Gabe von Vitamin D<sub>2</sub> ergab bei der normalgewichtigen Gruppe (233,3 nmol/l) zwar einen höheren Peak als bei der übergewichtigen (181,6 nmol/l), jedoch war dieser Unterschied nicht signifikant zwischen beiden Gruppen.

Abschließend konnte eine negative Korrelation der BMI-Werte mit der Vitamin D<sub>2</sub>-Konzentration nach Supplementation und mit der Vitamin D<sub>3</sub>-Konzentration nach Bestrahlung festgestellt werden (33).

### **5.2.9.3 Studien an Gesunden**

Bei 69 Probanden untersuchten Armas und Kollegen den Effekt einer vierwöchigen UV-Therapie auf die Vitamin D-Synthese und deren Abhängigkeit vom Hauttyp. 90 % der Körperoberfläche der Probanden wurden dreimal pro Woche mit 20-80 mJ/cm<sup>2</sup> UVB<sup>11</sup>

---

<sup>10</sup> Der Body Mass Index (BMI, auf Deutsch: Körper Maß Index) errechnet sich aus der Division des Körpergewichts in kg durch die quadratische Größe in m und wird als Maßzahl für den Ernährungszustand verwendet.

<sup>11</sup> 20 und 40 mJ/cm<sup>2</sup> für helle Hauttypen, 50, 60 und 80 mJ/cm<sup>2</sup> für dunklere (entspricht 200, 400, 500, 600 und 800 J/m<sup>2</sup>)

bestrahlt. Es konnte gezeigt werden, dass das Ansprechen auf die UV-Behandlung sowohl von der UV-Dosis als auch von der Stärke der Hautpigmentation abhängig ist. Des Weiteren wurde festgestellt, dass der 25(OH)D-Spiegel nach stetigem wöchentlichen Anstieg während der Bestrahlung, vier Wochen danach wieder abfällt. Bei den Probanden, die nur mit 20 mJ/cm<sup>2</sup> bestrahlt wurden, sank er sogar fast auf das Ausgangsniveau (90).

Bogh und seine Kollegen führten mehrere Studien zur UV-Bestrahlung und Vitamin D durch. In einer Untersuchung ermittelten sie von Januar bis März 2008, in welchem Zusammenhang die UV-Dosis<sup>12</sup> und die UV-Expositionsdauer innerhalb dieser Dosis<sup>13</sup> mit der Menge an produziertem Vitamin D stehen. Es wurden 55 mit Vitamin D-unterversorgte Probanden (25(OH)D < 50 nmol/l, Durchschnittsalter 32 Jahre) mit unterschiedlichen UV-Dosen von 0,375; 0,75; 1,5 und drei SED über eine, fünf, 10 oder 20 Minuten an der Brust und am Rücken (entspricht etwa 24 % Körperoberfläche) bestrahlt. Die Bestrahlung wurde jeweils viermal an jedem zweiten oder dritten Tag durchgeführt. Bereits nach viermaliger Applikation von 0,375 SED konnte ein durchschnittlicher Vitamin D-Anstieg von 14 nmol/l erreicht werden. Bei viermaliger Exposition von drei SED lag dieser schon bei fast 25 nmol/l. Es konnte jedoch nicht nachgewiesen werden, dass die „dose rate“ mit der Änderung des 25(OH)D-Spiegels korreliert (91).

In einer weiteren Studie klärten sie die Frage, wie häufig eine UV-Therapie in den Monaten Oktober 2008 bis Februar 2009 stattfinden muss, um den Vitamin D-Spiegel nach den Sommermonaten aufrecht zu erhalten. Dazu wurden 60 Probanden vier verschiedenen Gruppen zugeteilt. Die erste Gruppe erhielt einmal pro Woche über 17 Wochen eine Bestrahlung der Stärke einer SED. Darunter konnte der Vitamin D-Spiegel erhöht werden (von 71,9 auf 84,5 nmol/l). In der zweiten Gruppe erfolgte die Applikation jede zweite Woche, in der dritten Gruppe jede vierte und in der vierten Gruppe gab es keinerlei Intervention. Durch die Bestrahlung in jeder zweiten Woche konnten in der zweiten Gruppe eine Aufrechterhaltung des sommerlichen Vitamin D-Status festgestellt werden. In der dritten und vierten Gruppe dagegen sank der Vitamin-Spiegel (92).

Eine kürzlich erschienene UV-Bestrahlungsstudie wurde in der norwegischen Gruppe um Juzeniene an 23 Frauen im Alter von 33,7±11,1 Jahren durchgeführt. Bei zweimal

---

<sup>12</sup> gemessen in SED (= Standard Erythem Dosis, entspricht 100 J/m<sup>2</sup> bei 298 nm)

<sup>13</sup> als „dose rate“ bezeichnet

wöchentlich stattfindenden Ganzkörper-Bestrahlungen mit 1,85 SED (= 185 J/m<sup>2</sup>) über einen Zeitraum von sechs Wochen erhöhten sich die 25(OH)D Werte um durchschnittlich 44 % (von 61,6 auf 88,5 nmol/l). Die Autoren betonen hierbei jedoch, dass sich die interindividuellen Vitamin D-Erhöhungen weit gestreut präsentierten mit  $\Delta$ 25(OH)D-Werten zwischen 0 und 105 nmol/l. Die eigentliche Hypothese einer mit der UV-Bestrahlung einhergehenden Reduktion des Vitamin B12 Spiegels konnte nicht statistisch bestätigt werden (93).

#### **5.2.9.4 Studien mit Berücksichtigung der Stimmungslage**

In der folgenden Studie wurde nicht nur die Wirkung einer UV-Therapie auf den Vitamin D Spiegel untersucht, sondern auch deren Einfluss auf die Stimmung der Probanden. Edström und Kollegen wandten verschiedene Bestrahlungsformen bei 77 dermatologischen Patienten und 22 Freiwilligen an:

- UVA-Strahlen
- PUVA (Psoralen und UVA)
- UVB
- eine Kombination aus UVA- und UVB-Strahlen
- sichtbares, weißes Licht als Placebo-Kontrolle

Bis auf zehn dermatologische Patienten, die eine PUVA-Therapie nur an Händen und Füßen erhielten, erfolgte die Lichtanwendung am ganzen Körper über einen Zeitraum von sechs Wochen jeweils zwei bis dreimal pro Woche. Die Stimmungsfragebögen wurden vor und nach der Behandlung beantwortet und gleichzeitig sowohl verschiedene Blut- als auch Urinparameter bestimmt. Nach der Ganzkörperphototherapie zeigten sich deutlich erhöhte 25(OH)D-Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe, die mit Weißlicht exponiert wurde. Diese Werte waren bei der Behandlung mit UVB über das dreifache höher als bei UVA/PUVA-Applikation (ca. 70 nmol/l bzw. 20 nmol/l Erhöhung). Die UV-bestrahlten Patienten wiesen eine signifikante Verbesserung des MADRS<sup>14</sup> auf, insbesondere in der Unterkategorie „reduced sleep“<sup>15</sup>. Die gesunden Probanden zeigten ebenfalls eine Tendenz zu gebesserten MADRS-Werten (94).

Eine weitere Studie mit RA-Patienten untersuchte die Auswirkung des Lichtes auf Parameter wie Schläfrigkeit und Fatigue (95). Im Unterschied zu den bisher dargestellten Studien wird in dieser Studie keine künstliche UV-Therapie durchgeführt,

---

<sup>14</sup> Verwendet wurde eine Abwandlung des MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) (F5).

<sup>15</sup> *Englisch* für „verminderter Schlaf“

sondern die Patienten wurden in kontrollierter Form dem Sonnenlicht im Rahmen einer dreiwöchigen Kur am Toten Meer ausgesetzt (95). Die Aufteilung der 60 norwegischen Patienten erfolgte nach ihrer Erkrankung in drei Gruppen: 33 Patienten mit chronischem Schmerzsyndrom (z. B. Fibromyalgie), 16 Patienten mit RA und 11 Arthrosepatienten. Vor und nach dieser Kur wurden die 25(OH)D-Spiegel aller Patienten bestimmt als auch die Fragebögen zur Schmerzintensität und Schwere der Krankheit erfasst. Letztere enthielten ebenfalls Fragen zu Schlafproblemen und täglicher Aktivität. Innerhalb dieser Zeit wurden die Patienten je nach Hauttyp 20 – 21 MED für Hauttyp II und 37 – 42 MED für Typ III ausgesetzt. Der Vitamin D-Spiegel konnte dadurch von  $71,3 \pm 26,6$  nmol/l auf  $89,3 \pm 23,2$  nmol/l angehoben werden, die Schmerz-Scores und die Krankheitsschwere verbesserten sich ebenfalls. Eine Korrelation dieser Scores mit der 25(OH)D-Änderung konnte jedoch nur nach Anpassung der Ausgangswerte beobachtet werden.

Die wichtigste Vergleichsstudie publizierten Gloth und Kollegen, indem sie die Effekte einer oralen Vitamin D-Supplementation bei SAD-Patienten mit denen einer Breitspektrum-Lichttherapie verglichen, die unter anderem Wellenlängen zwischen 280 und 320 nm enthielt. Die Lichtexposition erfolgte eine Woche lang täglich, während die orale Supplementation eine einmalige Dosis von 10.000 IU beinhaltete. Der 25(OH)D-Wert wurde zur Baseline und nach einer Woche bestimmt. Für die orale Supplementation zeigte sich ein stärkerer Anstieg, von 11 ng/ml auf 19,1 ng/ml (+74 %), als bei der Breitspektrum-Lichttherapie, mit einer Steigerung von 13,7 ng/ml auf 18,6 ng/ml (+36 %). Drei SAD typische Fragebögen (Hamilton Depression Scale<sup>16</sup>, SIGH-SAD<sup>17</sup> und SAD-8 Depression Scale<sup>18</sup>) wurden vor der Intervention und einen Monat später erhoben. In der Lichtgruppe stellten sich keine besonderen Änderungen der Werte dar. In der Gruppe mit der oralen Vitamin D-Einnahme zeigte sich dagegen eine signifikante Verbesserung in allen drei Fragebögen (74).

## 6 Herleitung und Definition der Zielkriterien

Die Pathogenese der Depression und dabei insbesondere die Rolle des Vitamin D, gerade unter dem präventiven Aspekt, ist trotz vielfältiger und bereits beschriebener Forschungsansätze nicht ausreichend geklärt. Die WHO prognostiziert, dass im Jahre

---

<sup>16</sup>Hamilton Depression Scale, siehe (F6).

<sup>17</sup>SIGH-SAD = Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale, seasonal affective disorders (F7).

<sup>18</sup>SAD-8 Depression Scale = seasonal affective disorder-8 Depression Scale, vgl. (F8).

2020 die Depression der führende Grund einer frühzeitigen Invalidisierung weltweit sein wird (14), woraus sich der Bedarf weiterer neuer Erkenntnisse zum vollständigen Wissen über diese Erkrankung entwickelt.

Auf der anderen Seite ist es trotz der dargestellten Studienergebnisse und des daraus abzuleitenden Wissens überraschend, wie hoch aktuell die Prävalenz des Vitamin D-Mangels international und in der Bevölkerung Deutschlands mit fast 60 % ist (17).

Die Problemlösung gestaltet sich unverändert schwierig und vielschichtig, da bis in die Gegenwart Gesetze in Europa die Anreicherung von Milchprodukten mit Vitamin D untersagen (32). Des Weiteren scheinen Richtwerte für die Vitamin D-Aufnahme zu niedrig angesetzt zu sein (43).

Heaney und Kollegen beurteilten zwar die Einnahme von hohen Supplementationsdosen als unbedenklich, jedoch kann die kombinierte Einnahme von Vitamin D und Kalzium, wie bisher empfohlen, bei Hochrisikopatienten wiederum deren Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis, besonders einen Myokardinfarkt, erhöhen. Diese Erkenntnis wurde kürzlich u. a. in einer Metaanalyse ausgewertet, die auch die „Women Health Initiative Calcium/Vitamin D Supplementation Study“ (WHI CaD Study) mit über 36.000 postmenopausalen Probandinnen, einschloss (43, 96). Eine neue Studie an 378 Neugeborenen und ihren Müttern zeigt, dass hohe 25(OH)D-Werte im mütterlichen und im Nabelschnurblut, wie sie bei oraler Vitamin D-Einnahme auftreten können, mit dem gehäuften Auftreten von Nahrungsmittelunverträglichkeiten bei den Kindern einhergingen (97). Bei Anregung der physiologischen Eigenproduktion sollen eine derartige Überdosierung und deren Konsequenzen eventuell vermeidbar sein.

Zusammenfassend sind verminderte Vitamin D-Spiegel ein gesundheitliches Versorgungsproblem. Die empfohlene Strategie der Fachgesellschaften ist die orale Substitution des Vitamins, sofern ein Mangel erkannt wurde oder die Symptomatik darauf hinweist. Es gibt jedoch Patientengruppen, bei denen dieser Lösungsansatz nicht oder nur teilweise zum Erfolg führt. Ein Grund dafür ist die verminderte Resorption (z. B. als Folge von Arzneimittelinteraktionen, Altersinvolution von Organsystemen, etc.). Bei solchen chronischen Erkrankungen, die mit mehreren Komorbiditäten einhergehen, insbesondere depressiven Stimmungslagen (z. B. RA), werden alternative Behandlungsstrategien gegenüber der oralen Supplementation des Vitamin D benötigt. Dazu gehören Überlegungen der Initiierung einer UVB-Behandlung.

## **6.1 Ziele der Promotionsarbeit**

In der vorliegenden Promotionsarbeit wird das primäre Ziel anhand der Ergebnisse einer eigenständig organisierten und durchgeführten Pilot- bzw. Machbarkeitsstudie, dem MUVY-Pilotprojekt, verfolgt, inwiefern eine erythemunterschwellige UV-Bestrahlung sich als therapeutische Option zur Erhöhung der Vitamin D-Eigenproduktion über den natürlichen Metabolisierungsweg, hier der Haut, eignet. Als zweites Studienziel wird die Untersuchung der Beeinflussung der Stimmungslage im Zusammenhang mit dem erreichbaren Vitamin D-Spiegel unter dieser UV-Behandlung fokussiert.

Mit Hilfe der Ergebnisse dieser Machbarkeitsprüfung wird diskutiert, ob auf Grundlage dieser Daten, zukünftige Studiendesigns zur abschließenden Klärung der genannten Fragestellungen bei chronisch erkrankten Patienten geplant werden können.

## **6.2 Primäre Fragestellungen**

In dem der Promotionsarbeit zugrundeliegendem MUVY-Projekt sollten folgende Fragestellungen anhand der Ergebnisse beantwortet werden:

- 1) Gibt es eine messbare Änderung des Vitamin D-Spiegels von der Baseline bis zum Tag 8, 36 und 50 nach einer dreimaligen Applikation einer erythemunterschweligen Dosis am Tag 1, 3 und 5 bei gesunden Probandinnen?
- 2) Gibt es eine Änderung der Stimmungslage ermittelt mit dem BDI (siehe Kapitel 7.3.3, S. 43) und/oder dem POMS (siehe Kapitel 7.3.4, S. 44) von der Baseline bis zum Tag 8 nach einer dreimaligen Applikation einer erythemunterschweligen Dosis am Tag 1, 3 und 5 bei gesunden Probandinnen?

## **6.3 Sekundäre Fragestellungen**

- 1) Welche unerwünschten Ereignisse und in welcher Häufigkeit treten in der MUVY-Pilotstudie auf?
- 2) Welche Empfehlungen zum Studiendesign und zur -durchführung an Patientengruppen, einschließlich deren Auswertung, konnten anhand der MUVY-Pilotstudie erarbeitet werden?

## **7 Methodik**

### **7.1 Probandinnen, Ein- und Ausschlusskriterien**

In das MUVY Projekt wurden 20 prämenopausale, gesunde Probandinnen zwischen 20 und 30 Jahren ohne anamnestisch bekannte dermatologische Symptome oder Erkrankungen, wie ansteckende Hauterkrankungen oder bekannte inadäquate Reaktionen auf Lichtexposition eingeschlossen. Sowohl Probandinnen mit Autoimmunerkrankungen oder anderen schwerwiegenden systemischen Erkrankungen als auch Probandinnen unter Einnahme Vitamin D-enhaltender Nahrungsergänzungsmittel oder potentiell photosensibilisierender Medikamente wurden ausgeschlossen. Nach Projektinformation und ausführlicher Aufklärung musste eine schriftliche Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme nach einer angemessenen Bedenkzeit von 24 Stunden, einschließlich der damit verbundenen Blutabnahme zur Kontrolle der Vitamin D-Spiegelwerte und Terminierung, als auch zur pseudonymisierten Datenerhebung, -speicherung und -auswertung vorliegen, um als Studienteilnehmerin in das Projekt eingeschlossen werden zu können. Vor der ersten Bestrahlung wurde bei allen Teilnehmerinnen der Hauttyp in den Kategorien I, II oder III bestimmt (vergleiche Absatz 7.3.2). Zum Vergleich der Ergebnisse der Stimmungsfragebögen wurden 24 weitere Probandinnen für eine altersgematchte Kontrollgruppe unter den gleichen Ein- und Ausschlusskriterien für die MUVY Pilotstudie rekrutiert. Bei dieser interventionsfreien Kontrollgruppe erfolgte ebenfalls die Erhebung aller Daten, jedoch keine Bestimmung der Vitamin D-Metabolite.

#### **7.1.1 Abbruchkriterien**

Sofern bei einer Probandin nach der ersten Bestrahlung mit einer geringen Testdosis, eine außergewöhnliche Hautreaktion (z.B. starke Erythembildung) aufgetreten wäre, wäre sie aus dem weiteren Studienablauf ausgeschlossen worden. Die Probanden konnten des Weiteren zu jedem Zeitpunkt die Teilnahme am MUVY Projekt beenden ohne Angabe des Grundes. Als weiteres Abbruchkriterium wurde das Vorkommen jeglicher schwerer unerwünschter Ereignisse (siehe Kapitel 7.3.5), die im Zusammenhang mit der Bestrahlung oder den methodischen Inhalten des Projektverlaufes standen, definiert.

### **7.1.2 Gesetzliche Grundlagen und Regularien**

Die Studie wurde durch die lokale Ethikkommission der Charité-Universitätsklinik Berlin am 27.02.2009 (Votumsnummer EA1/026/09) genehmigt. Eine Wege-Unfall-Versicherung mit dem Versicherer SV Sparkassen Versicherung wurde über die ECCLESIA Mildenberger HOSPITAL GmbH für die Probandinnen für den Projektzeitraum abgeschlossen. Des Weiteren sind für das MUVY Projekt die Deklaration von Helsinki (2008), die Regelungen des Berliner Datenschutzgesetzes berücksichtigt und umgesetzt als auch einer Projektdurchführung konform der Good Clinical Practice (GCP)<sup>19</sup> erfolgt (98).

### **7.1.3 Ablauf und Intervention**

Die MUVY Studie wurde vom 01. Dezember 2011 bis zum 28. Februar 2012 durchgeführt. Es wurde bewusst die Winterzeit gewählt, in der der Einfluss natürlichen Sonnenlichtes in deutschen Breitengraden vernachlässigbar gering ist (16). Am ersten Studientag wurden Serumproben (siehe hierzu Kapitel 7.4) zur Bestimmung der 1,25(OH)<sub>2</sub>D- und 25(OH)D-Ausgangswerte abgenommen und sowohl demographische Daten, als auch Stimmungslage und Hauttyp der Probandinnen durch standardisierte Fragebögen (Beschreibung der Erhebungsinstrumente und der Probenasservation, siehe Kapitel 7.3 und 7.3) erhoben. Anschließend erfolgte die erste UV-Bestrahlung mit einer geringen Testdosis. Am dritten und fünften Studientag erfolgten weitere UV-Expositionen in steigender Dosierung entsprechend des Bestrahlungsplanes (siehe 7.2.3). Am achten Studientag wurden beide Vitamin D-Metaboliten und die Stimmungslage mittels Fragebogen erneut bei den Probandinnen erfasst. Am Studientag 36 und 50 erfolgte eine Follow up-Blutentnahme zur 1,25(OH)<sub>2</sub>D- und 25(OH)D-Bestimmung. Der Projektablauf ist in der nachfolgenden Studienübersicht (Abbildung 5) zusammenfassend dargestellt:

---

<sup>19</sup> *Englisch* für „Gute klinische Praxis“. International akzeptierte, wissenschaftlich und ethisch orientierte Richtlinien für die Durchführung von klinischen Studien, welche den Fokus auf den Schutz der Probanden und die Qualität der Studienergebnisse legen (F9).

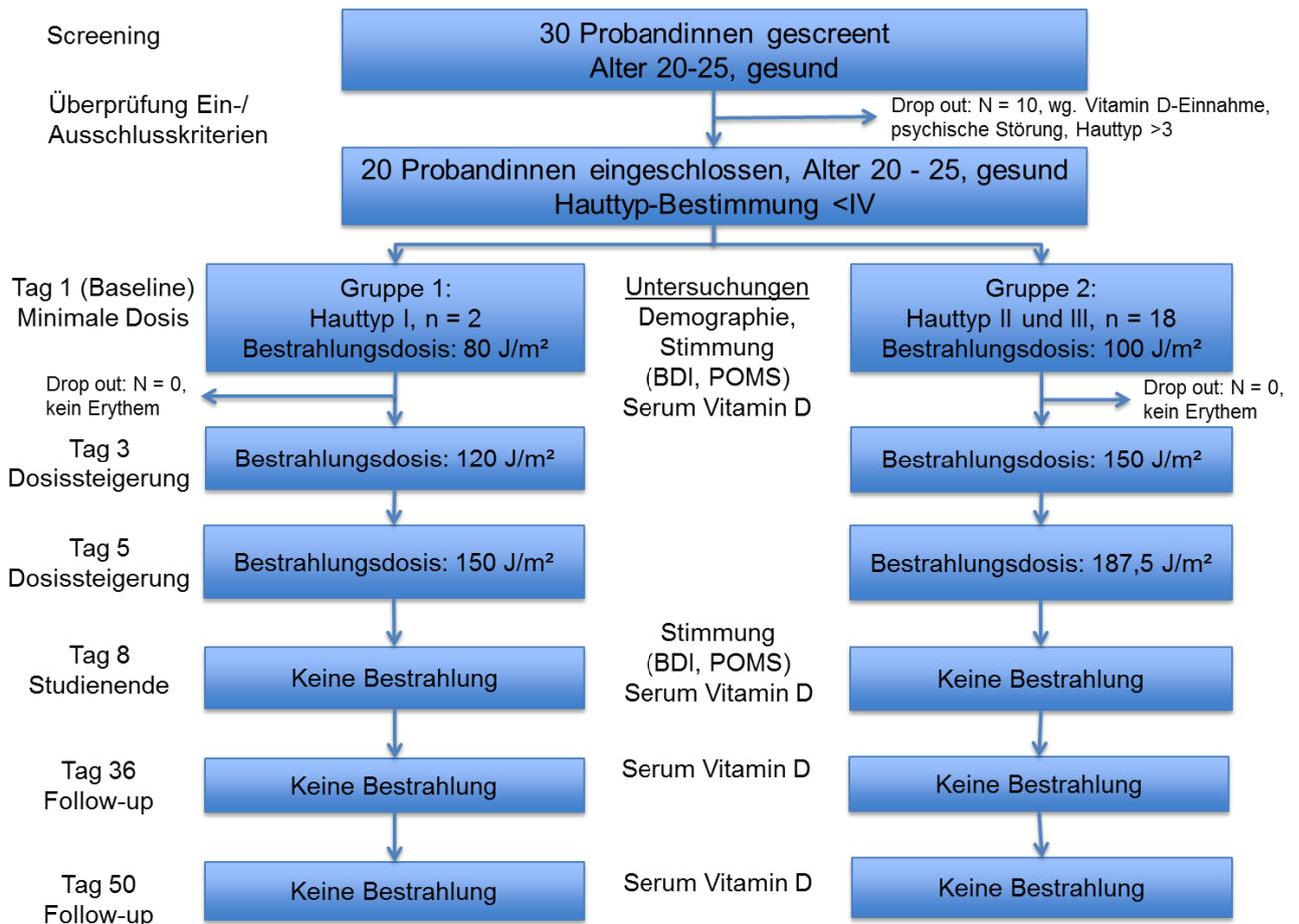


Abbildung 5: Studyflow der Interventionsgruppe

## 7.2 Bestrahlung

### 7.2.1 Bestrahlungsgerät

Für die Durchführung der UV-Bestrahlung wurde das Ganzkörper UV Kompaktsystem GH-8 ST der Firma Herbert Waldmann GmbH & Co. KG verwendet, siehe Abbildung 6 (99). Es ist mit acht 100 Watt Arimed® B Lampen bestückt, die einen Hauptemissionsbereich zwischen 295 und 400 nm mit einem Maximum bei 330-350 nm aufweisen (100).

Das Gerät hat eine Länge von 2,1 Meter und ist an einem fahr- und schwenkbaren Stativ montiert. Durch diese Konstruktion kann das Gerät über die auf einer Liege liegenden Probandinnen mit einem fixiertem Abstand zwischen Lampe und Liege geschoben werden kann.



**Abbildung 6: Full Body UV Compact System GH-8 ST (99)**

### **7.2.2 Exponierte Körperoberfläche**

Die Probandinnen waren so bekleidet, dass Arme, Beine und Bauch bzw. Rücken unbedeckt waren. Damit wurde sichergestellt, dass eine große Körperoberfläche der Bestrahlung ausgesetzt wurde. Innerhalb einer Sitzung wurde sowohl in Rückenlage, als auch in Bauchlage bestrahlt, was 88-90 % der Körperoberfläche entspricht (90, 92).

### **7.2.3 Bestrahlungsdosis und -dauer**

Die mittlere Erythem wirksame Dosis wird von der Strahlenschutz-Kommission (SSK) des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und Reaktor-Sicherheit wie folgt definiert: „Die *minimale Erythemdosis (MED)* ist die *geringste Dosis, die eine gerade sichtbare, scharf gegen die unbestrahlte Haut abgegrenzte Rötung hervorruft.*“ (31). Die MED wurde in der MUVY Studie auf 250 J/m<sup>2</sup> festgesetzt. Abhängig vom Fitzpatrick-Hauttyp (siehe 7.3.2) wurden die Probandinnen zwei Gruppen mit jeweils unterschiedlichen Bestrahlungsprotokollen zugeordnet. Die erste Bestrahlung erfolgte in einer der geringstmöglichen Dosen mit dem Ziel, eventuell strahlungsbedingte Hautirritationen auf Grundlage einer empfindlichen Hautreaktion als unerwünschtes Ereignis (z. B. Erythembildung) frühzeitig zu erkennen. Probandinnen wurden bei einem solchen Ereignis von dem weiteren Studienverlauf ausgeschlossen (siehe Seite 38, Kapitel 7.1.1). Für den Hauttyp I wurde mit einer minimalen Dosis von 0,32 MED (80 J/m<sup>2</sup>) am Tag 1 (Baseline) begonnen, die am Tag 3 auf 0,48 MED

(120 J/m<sup>2</sup>) und am Tag 5 auf 0,60 MED (150 J/m<sup>2</sup>) gesteigert wurde. Hauttyp II und III konnten zu einer Bestrahlungsgruppe zusammengefasst werden, da die im Sommer bei Hauttyp III verstärkt auftretende Pigmentierung im Winter unter mitteleuropäischen Wetterbedingungen vernachlässigbar ist. Diese zweite Studiengruppe startete mit 0,40 MED (100 J/m<sup>2</sup>) am Tag 1 und setzte die Bestrahlung mit 0,60 MED (150 J/m<sup>2</sup>) am Tag 3 und 0,75 (187,5 J/m<sup>2</sup>) am Tag 5 fort. Die verwendeten UV Dosen sind in Abbildung 5 zusammenfassend dargestellt.

In Abhängigkeit von der Dosis ergab sich eine Bestrahlungsdauer zwischen 3,36 und 6,45 Minuten für die erste Gruppe (Hauttyp I) und zwischen 4,30 bis 8,27 Minuten für die zweite Gruppe (Hauttyp II und III).

### **7.3 Fragebögen**

#### **7.3.1 Demographische Erhebung**

Persönliche Informationen zu Alter, Größe, Gewicht, Kontrazeption, Nikotinabusus, akute und chronische Erkrankungen und möglichen Ausschlusskriterien wurden erfasst.

#### **7.3.2 Hauttypbestimmung**

Die Bestimmung des Hauttyps der Probanden orientierte sich an der „Verordnung zum Schutz vor schädlichen Wirkungen künstlicher ultravioletter Strahlung (UV-Schutz - Verordnung – UVSV)“ der Bundesregierung (101). In Anlage 1 unter „Verfahren zur Bestimmung des Hauttyps“ dieses Gesetzes ist ein standardisierter Fragebogen zugänglich, der für diese Studie verwendet wurde (101).

Dieser Fragebogen ist mit dem klassischen Fitzpatrick-Hauttypfragebogen in acht Fragen zu Haut-, Augen- und Haarfarbe, Sommersprossen, möglichen Bräunungsgrad und Reaktion der Haut und Gesichtshaut auf die Sonnenexposition vergleichbar. Die beiden, im Vergleich zum Fitzpatrick-Fragebogen, fehlenden Fragen zu den Bräunungsgewohnheiten (letzte Sonnenexposition, welche Hautareale) sind in der UVSV-Version durch spezifizierte Fragen zum Grad der Erythem Bildung und zur entsprechenden Neigung ersetzt worden:

#### ***Beispielfragen aus dem modifizierten Fitzpatrick Hautfragebogen:***

- *Wie lange können Sie sich im Frühsommer in Deutschland am Mittag bei wolkenlosem Himmel in der Sonne aufhalten, ohne einen Sonnenbrand zu bekommen?*

- *Wie reagiert Ihre Haut auf ein längeres Sonnenbad?*

Die Neudefinition der Fragen verhindert falsch-hohe Hauttyp-Werten und erhöht somit die Sicherheit der Probandinnen (101-103).

### **7.3.3 Beck Depressionsinventar (BDI)**

Der 1960 von A. T. Beck entwickelte „Beck Depression Inventory“ ist ein valider Test, Depressionen und deren Schwere zu erkennen und zu differenzieren. Er zeigt eine hohe Korrelation mit von Psychiatern ermittelten Schweregraden einer Depression (104, 105).

In dieser Studie wurde die deutsche Version des BDI, die sich auf die vergangene Woche bzw. die letzten sieben Tage bezieht, genutzt (106).

Der BDI umfasst 21 Items, die mit den Buchstaben A bis U bezeichnet sind. Jedes Item enthält vier Aussagen, von denen die am ehesten zutreffende ausgewählt werden kann. Die Items, die im Folgenden aufgeführt sind, untergliedern sich in die beiden Unterkategorien „affektiv“ und „Somatisch“:

- **Affektiv:** Pessimismus, Gefühl versagt zu haben, Schuldgefühle, Gefühl bestraft zu werden, Selbsthass, Selbstvorwürfe, Suizidgedanken, Selbstbild
- **Somatisch:** Traurigkeit, fehlende Lebensfreude, Weinen, Reizbarkeit, Interessenverlust, Unentschlossenheit, Arbeitshemmung, Schlafunregelmäßigkeiten, Ermüdbarkeit, Appetitverlust, Gewichtsverlust, Beschäftigung mit somatischen Problemen, Libidoverlust

Die zu wählenden Aussagen steigern sich an Intensität von 0 bis 3. Am Beispiel des Themengebietes „Traurigkeit“ können folgende Punkte vergeben werden:

„Ich bin nicht traurig.“ = 0 Punkte

„Ich bin traurig.“ = 1 Punkt

„Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los.“ = 2 Punkte

„Ich bin so traurig, dass ich es kaum noch ertrage.“ = 3 Punkte

Die erreichte Gesamtpunktzahl kann zwischen 0 und 63 (dreimal 21) Punkten liegen.

Die Einteilung des Depressionsgrades folgt keinen starren Schwellenwerten. Es wird aber empfohlen, dass ein Punktwert von 0 bis 9 mit „normal“ bzw. „kein Anhalt für eine Depression“ gewertet wird. Punktwerte von 10 bis 20 deuten auf eine milde Depression

hin. Werte zwischen 10 und 17 werden hierbei als Dysphorie eingeordnet, während Punkte zwischen 18 und 20 deutlichere Tendenzen zur Depression zeigen. Punktzahlen zwischen 20 und 30 ergeben den Anhalt für das Vorliegen einer moderaten Depression und über 30 ist von einer schweren Depression auszugehen (107).

### **7.3.4 Profile of Mood States (POMS)**

McNair entwickelte 1971 den Stimmungsfragebogen "Profile of Mood States", kurz „POMS“. Dieser Fragebogen wurde ursprünglich in Psychotherapiestudien, Arzneimittelstudien, zur Krebs- und Suchtforschung, im Bereich der Sportmedizin und bei Interventionsstudien mit potentiell emotionsinduzierendem Effekt angewandt (108, 109). Heute wird er auch bei weiteren außerklinischen und klinischen Fragestellungen, wie z.B. der Epilepsie- und Kataraktforschung, eingesetzt (110). Die amerikanische Originalfassung enthält 65 Items mit einer fünfstufigen Antwortskala. Dagegen beinhaltet die deutsche Version eine Kurzfassung mit 35 Items, die sich entweder auf die letzten 24 Stunden oder die letzte Woche (sieben Tage) mit einer fünfstufigen oder einer siebenstufigen Antwortskala bezieht (111). In der vorliegenden Studie wurde der fünfstufige POMS-Fragebogen mit Bezug auf die letzten 24 Stunden verwendet, um die langfristige (BDI) mit der kurzfristigen Beurteilungsperspektive vergleichen zu können.

Der POMS besteht aus 35 Adjektiven, die Werte von 0 bis 4 annehmen können, dabei ist die „0“ = „gar nicht“ und „4“ = „sehr stark“ für die jeweilige Ausprägung benannt. Die folgenden 35 Adjektive können vier übergeordneten Kategorien zugeordnet werden:

1. *Niedergeschlagenheit/Angst mit den Adjektiven:* unglücklich, unsicher, traurig, betrübt, ängstlich, hoffnungslos, entmutigt, neidisch, verbittert, schwermütig, verzweifelt, hilflos, minderwertig, erschreckt
2. *Tatendrang mit den Adjektiven:* lebhaft, aktiv, energisch, fröhlich, munter, schwungvoll, tatkräftig
3. *Müdigkeit mit den Adjektiven:* abgeschlafft, lustlos, müde, erschöpft, träge, ermattet, entkräftet
4. *Missmut mit den Adjektiven:* zornig, gereizt, verdrießlich, überreizt, verärgert, wütend, schlecht gelaunt (110).

In der Kategorie „Niedergeschlagenheit“ sind somit 0-56 (14 x 4) und in den Kategorien „Tatendrang“, „Müdigkeit“ und „Missmut“ jeweils 0-28 (7 x 4) Punkte erreichbar. Je

höher der Punktwert, desto stärker ist die Stimmungslage im aktuellen Befinden vertreten.

Zudem ist eine Berechnung des POMS Gesamtscores („Total Mood Disturbance Score“) vor allem im amerikanischen Raum möglich und gängig [Albani]. Dieser berechnet sich aus der Subtraktion des „Tatendrang“-Wertes von der Summe der übrigen Unterkategorien:

POMS Gesamtscore= („Niedergeschlagenheit“+„Müdigkeit“+„Missmut“) - „Tatendrang“

Folglich sprechen negative POMS Gesamtwerte für ein Überwiegen der Tatendrangkategorie über den anderen Unterkategorien während positive für eine Störung der Stimmungslage unterschiedlicher Schwere sprechen.

### **7.3.5 Erfassung unerwünschter Ereignisse mittels CTCAE**

Zu jedem Termin wurden die Probandinnen befragt, ob die Bestrahlung bei ihnen unerwünschte Ereignisse hervorgerufen hat. Für das MUVY Projekt wurden als unerwünschte Ereignisse folgende Vorkommnisse gemäß der „Common Terminology Criteria for Adverse Events 2009“ (CTCAE) (in deutscher Übersetzung) definiert:

1. Schwindel
2. Hauttrockenheit
3. Erythembildung
4. Hautspannen und -schmerzen
5. Photosensibilität
6. Pruritus<sup>20</sup>
7. Hautatrophie
8. Urtikaria<sup>21</sup>
9. Übelkeit

Für den Fall, dass die entsprechende Nebenwirkung in dieser angebotenen Liste nicht enthalten war, bestand die Möglichkeit eigene Angaben mit eigenen Worten zum aufgetretenen unerwünschten Ereignis zu notieren.

Die Intensität wurde ebenfalls nach CTCAE in vier Abstufungen erfasst:

1. Grad 1 (gering/leicht)

---

<sup>20</sup> Juckreiz

<sup>21</sup> Nesselsucht, Bildung von Quaddeln

2. Grad 2 (mäßig/deutlich)
3. Grad 3 (stark/ausgeprägt)
4. Grad 4 (lebensbedrohlich)

Neben Art und Intensität des unerwünschten Ereignisses wurden der Zeitpunkt des Auftretens mit Start- und Stoppdataen und eventuell angewandte Maßnahmen zur Linderung bzw. notwendige medizinische Interventionen erfasst und der Zusammenhang mit den UV Bestrahlungen von der ärztlichen Projektleitung bewertet.

#### **7.4 Biochemische Analysen**

Die Abnahme eines 10 ml Serumröhrchens erfolgte zur Baseline (Tag 1) vor der ersten Bestrahlung, nach der Bestrahlungswoche (Tag 8) sowie vier (Tag 36) bzw. sechs Wochen (Tag 50) später. Die Blutproben der Probandinnen wurden eine Stunde nach Entnahme mit einer „Heraeus Christ Labofuge A“ Zentrifuge für 10 min bei ca. 1.100 g zentrifugiert, anschließend bei -80°C eingefroren, gesammelt und gekühlt zum „Labor Berlin“ zur Bestimmung von 25(OH)D und 1,25(OH)<sub>2</sub>D ohne Unterbrechung der Kühlkette transportiert. Die 25(OH)D und 1,25(OH)<sub>2</sub>D-Spiegelbestimmung erfolgte durch speziell geschulte medizinisch-technische Assistenten und die Freigabe des Ergebnisses durch den zuständigen Labormediziner. Die fortlaufende Verifizierung des diagnostischen Prozesse unterliegt den Qualitätssicherungsmaßnahmen des Laboratoriums (112).

##### **7.4.1 Laborchemische Bestimmung von 25(OH)D**

Zur 25(OH)D Bestimmung wurde die Chemilumineszenz-Technologie angewandt. Dabei ermöglicht ein spezifischer, mit Acridinium markierter anti-25(OH)D-Antikörper nach Zugabe von Triggersubstanzen eine Konzentrationsbestimmung durch Lichtemission (113).

##### **7.4.2 Laborchemische Bestimmung von 1,25(OH)<sub>2</sub>D**

Zunächst erfolgt die Aufreinigung von 1,25(OH)<sub>2</sub>D durch eine Immunextraktion mit einem an eine feste Phase gekoppelten, hochspezifischen monoklonalen anti-1,25(OH)<sub>2</sub>D-Antikörper und die nachfolgende Quantifizierung mit einem Enzymimmunoassays (EIA). An diesem Prozess sind hochspezifische Anti-1,25(OH)<sub>2</sub>D-Schafantikörper, die Bildung von Biotinkomplexen und die Bindung an mit Meerrettichperoxidase gekoppeltem Avidin beteiligt, die über mehrere Zwischenschritte

zu einer chromogenen Reaktion führen, deren Absorption indirekt proportional zur 1,25(OH)<sub>2</sub>D-Konzentration ist (114).

## 7.5 Datendokumentation und Statistik

Die Datenerhebung erfolgte mittels pseudonymisierter Papierfragebögen, die anschließend in einer Excel-Tabelle erfasst und somit digitalisiert wurden. Die Qualitätskontrolle der Eingabedaten erfolgte durch das „second look“ Verfahren entsprechend der GCP-Empfehlung anhand von Stichproben. Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm „SPSS 18“<sup>de</sup> (IBM® SPSS®, 2009, Chicago, <http://www-01.ibm.com/software/de/analytics/spss/>) durchgeführt. Neben deskriptiven Auswertungen erfolgte die Anwendung folgender Testverfahren: Für intervallskalierte Variablen, wie z.B. für den Vitamin D-Spiegel wurde der T-Test angewandt. Variablen mit ordinalem Charakter, wie bspw. die Stimmungswerte wurden mit Hilfe des Wilcoxon Testverfahrens für verbundene und des Mann-Whitney-U-Tests für unabhängige Variablen ausgewertet (115). Zur Berechnungen von Korrelationen wurde bei intervallskalierten Variablen der Pearson Korrelationskoeffizient berechnet, bei ordinalskalierten der Spearman Koeffizient.

## 8 Ergebnisse

### 8.1 Baseline-Werte

#### 8.1.1 Baseline-Werte grundlegender Charakteristika der Probandinnen und des Kontrollkollektivs

In Tabelle 3 finden sich sowohl demographischen Angaben, wie Alter, BMI, Hauttyp und tägliche Vitamin D Aufnahme, als auch die Ausgangswerte der beiden Stimmungsfragebögen der Probandinnen und der Kontrollgruppe.

**Tabelle 3: Ausgangswerte Kontrollgruppe und Interventionsgruppe**

	<b>Interventionsgruppe</b>	<b>Kontrollgruppe</b>	<b>Vergleich</b>
	Gesunde Frauen (N= 20) Mittelwert±SD [Spannweite]	Gesunde Frauen (N= 24) Mittelwert±SD [Spannweite]	p-Wert
<b>Alter in Jahren</b>	23,0±1,2 [21-25]	23,6±2,4 [20-29]	0,718
<b>BMI in kg/m<sup>2</sup></b>	21,2±2,6 [17,5-27,7]	21,0±2,2 [17,0-26,4]	0,850

Fortsetzung	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Vergleich
<b>Einnahme oraler Verhütungsmittel in % (N)</b>	60% (12)	76% (19)	0,170
<b>Raucher in % (N)</b>	10% (2)	8,3% (2)	0,850
<b>Fitzpatrick Hauttyp I / II / III (N)</b>	10%(2) / 30%(6) / 60%(12)	0%(0) / 29,2%(7) / 70,8%(17)	0,050
<b>Tägliche Vitamin D Aufnahme in µg/d</b>	3,0±2,2 [0,7-10,0]	2,5±1,2 [0,7-5,6]	0,654
<b>BDI baseline</b>	4,0±2,1 [0-8]	3,3±2,3 [0-8]	0,298
<b>POMS-Gesamtwert baseline</b>	0,5±14,3 [-15-49]	-2,5±8,5 [-16-14]	0,680

N= Anzahl, SD= Standardabweichung, baseline= Ausgangswert, BMI= Body Mass Index, BDI= Beck Depressionsinventar, POMS= Profile of Mood States, \*p-Wert: Signifikanzwert für Mann-Whitney-U-Test

Aus der Tabelle wird ersichtlich, dass die BDI-Werte beider Gruppen zwischen „0“ und „8“ rangierten und somit bei keiner der Probandinnen eine mittels BDI messbare depressive Symptomatik (definitionsgemäß BDI  $\geq$  10; vgl. 7.3.3) vorlag. Die niedrigen mittleren POMS-Gesamtwerte sprechen ebenfalls für einen ausgeglichenen affektiven Status beider Gruppen.

Der Gruppenvergleich mittels Mann-Whitney-U-Test (siehe Werte in Tabelle 3) zeigt, dass die beiden Probandengruppen keine bedeutenden Unterschiede im Alter, Ernährungszustand, Nikotinabusus und Kontrazeption, der nutritiven Vitamin D Aufnahme oder den Stimmungsparametern aufweisen und somit für Vergleiche gut geeignet sind. Im Hauttyp hingegen zeigt sich ein leicht signifikanter Unterschied. Wie in Abbildung 7 ersichtlich, scheint dies am ehesten durch das Fehlen von Probandinnen mit Hauttyp I in der Kontrollgruppe erklärbar.

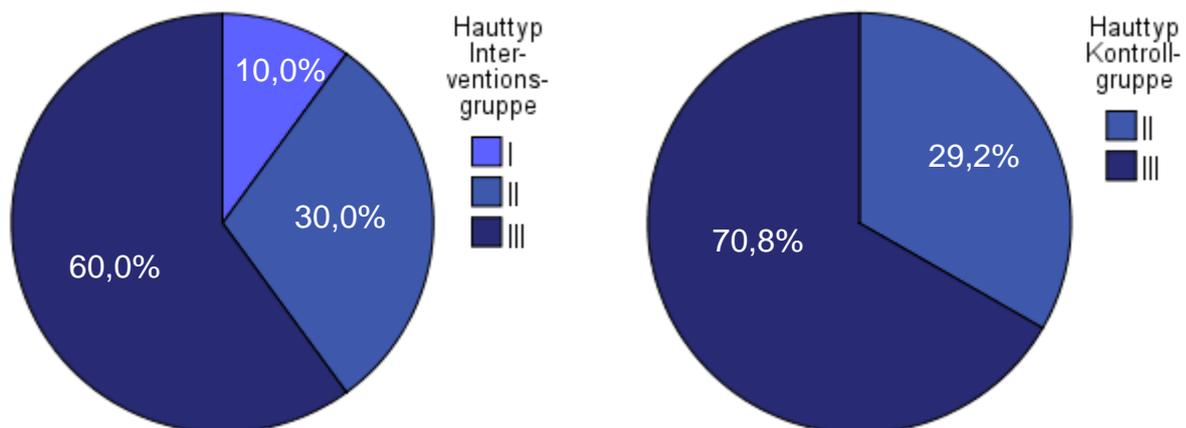


Abbildung 7: Hauttyp Interventionsgruppe und Kontrollgruppe

### 8.1.2 Baseline-Werte 25-Hydroxy-Vitamin D und 1,25-Hydroxy-Vitamin D

In Tabelle 4 finden sich die Ausgangswerte beider Vitamin D-Metaboliten in der Interventionsgruppe.

Tabelle 4: Baseline-Werte 25-Hydroxy-Vitamin D und 1,25-Dihydroxy-Vitamin D

	Anzahl (N)	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Spannweite
25(OH)D in nmol/l	20	54,4	24,1	54,7	12,5 - 122,1
1,25(OH) <sub>2</sub> D in pmol/l	20	130,9	35,8	138,5	71,0 - 201,0

25(OH)D= 25-Hydroxy-Vitamin D, 1,25(OH)<sub>2</sub>D= 1,25-Dihydroxy-Vitamin D, N= Anzahl

Basierend auf der in Kapitel 5.2.3 definierten Versorgungskategorien für 25(OH)D (vergleiche hierzu auch Tabelle 1), befindet sich der Mittelwert der Probandinnen im Insuffizienzbereich. Aus Abbildung 8 wird zudem ersichtlich, dass nur eine Probandin suffiziente Ausgangswerte zeigte.

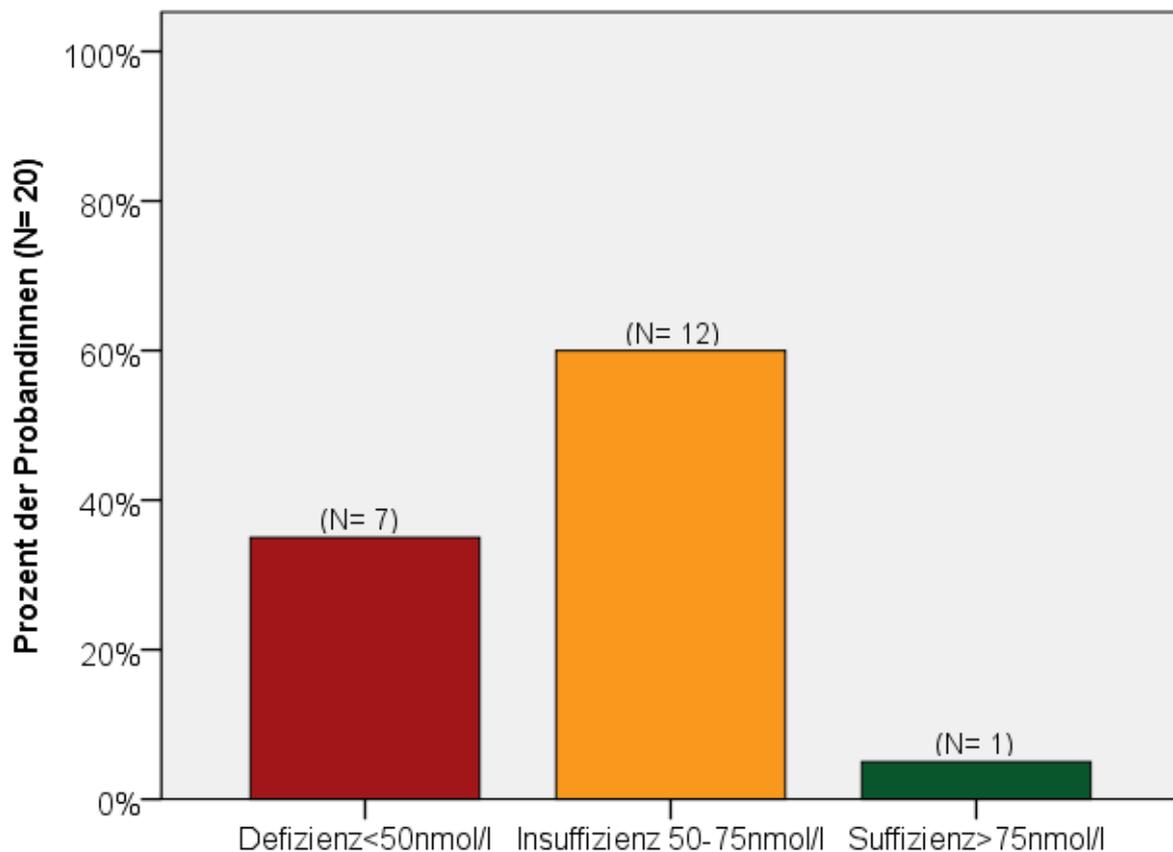


Abbildung 8: Baseline-Werte 25-Hydroxy-Vitamin D, eingeteilt in Versorgungskategorien

Sowohl die 25(OH)D- als auch die 1,25(OH)<sub>2</sub>D-Ausgangswerte korrelierten invers mit den Ausgangswerten des Beck Depressionsinventars (siehe Tabelle 5).

**Tabelle 5: Korrelation 25-Hydroxy-Vitamin D- und 1,25-Dihydroxy-Vitamin D-Baseline-Werte mit Beck Depressionsinventar Baseline-Werten**

	Korrelation	Anzahl (N)	Korrelationskoeffizient (Spearman-rho)	Signifikanz
<b>25(OH)D in nmol/l baseline</b>	mit BDI baseline	20	-0,542	0,013
<b>1,25(OH)<sub>2</sub>D in pmol/l baseline</b>	mit BDI baseline	20	-0,597	0,005

25(OH)D= 25-Hydroxy-Vitamin D, baseline= Ausgangswerte, 1,25(OH)<sub>2</sub>D= 1,25-Dihydroxy-Vitamin D, BDI= Beck Depressionsinventar, N= Anzahl

25(OH)D und 1,25(OH)<sub>2</sub>D zeigten keine Korrelation miteinander (rho= 0,333; nicht signifikant (n.s.)).

Post-hoc Analysen unter Verwendung der Bonferroni-Korrektur konnten zwischen den drei Hauttypen keine signifikanten Unterschiede in den 25(OH)D- und 1,25(OH)<sub>2</sub>D-Ausgangswerten nachweisen.

## 8.2 Postinterventionelle Ergebnisse

### 8.2.1 Ergebnisse der Vitamin D-Metaboliten 25-Hydroxy-Vitamin D und 1,25-Dihydroxy-Vitamin D

#### 8.2.1.1 Studientag 8

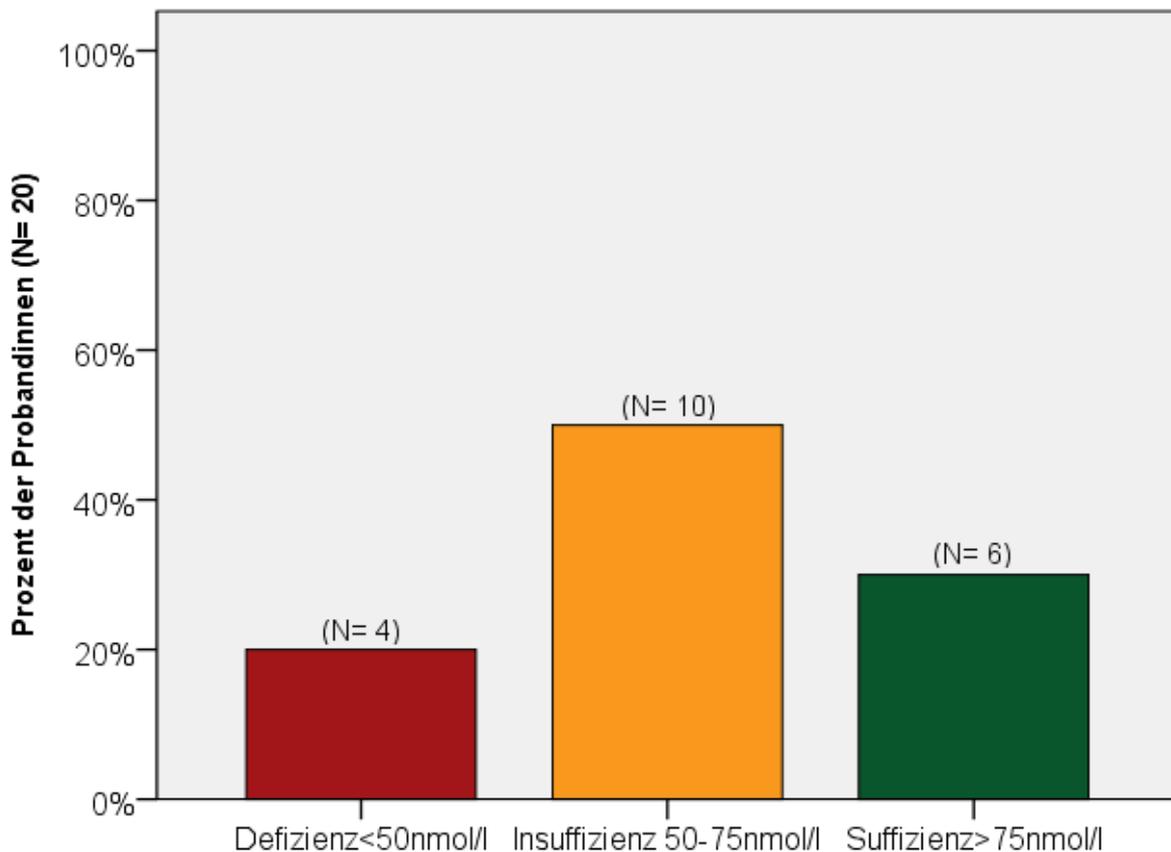
Am Studientag 8 (drei Tage nach der letzten der drei UV Bestrahlungen) haben sich beide Vitamin D-Metaboliten signifikant erhöht (siehe Tabelle 6).

**Tabelle 6: Vergleich der 25-Hydroxy- und 1,25-Dihydroxy Vitamin D Werte von Tag 8 mit den Baseline-Werten in der Interventionsgruppe**

Vitamin D-Metabolite		baseline (N=20)	Tag 8 (N=20)	Δ CfB (in %)	95% CI	p-Wert*
<b>25(OH)D in nmol/l</b>	<b>MW±SD</b>	54,4±24,1	68,3±18,2	13,9±9,5 (25,6 %)	9,4 - 18,4	<0,001
	<b>Median</b>	54,7	67,0			
	<b>Spannweite</b>	12,5-122,1	43,7-119,3			
<b>1,25(OH)<sub>2</sub>D in pmol/l</b>	<b>MW±SD</b>	130,9±35,8	157,1±49,8	26,2±40,4 (20,0 %)	7,2 - 45,1	0,009
	<b>Median</b>	138,5	167,0			
	<b>Spannweite</b>	71,0-201,0	78,0-236,0			

25(OH)D= 25-Hydroxy-Vitamin D, 1,25(OH)<sub>2</sub>D= 1,25-Dihydroxy-Vitamin D, baseline= Ausgangswerte, N= Anzahl, MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, CI= Konfidenz Intervall, CfB= change from baseline= Änderung zum Ausgangswert, \*p-Wert: Signifikanzwert für gepaarten t-Test (Tag 8 zu baseline-Werten)

Wie in Abbildung 9, v.a. im Vergleich zu Abbildung 8, zu erkennen ist, erzielten fünf weitere Probandinnen suffiziente 25(OH)D Werte. Auch reduzierte sich die Anzahl der Probandinnen mit deutlichem Vitamin D Mangel (< 50 nmol/l) von sieben (35 %) auf vier (20 %), doch wie in Abbildung 11 zu sehen ist, konnten sich auch diese vier deutlich verbessern.



**Abbildung 9: Postinterventionelle 25-Hydroxy-Vitamin D Werte am Tag 8, eingeteilt in Versorgungskategorien**

Der Anstieg der 25(OH)D Werte (Tag 8 - Ausgangswerte) war negativ korreliert mit den Ausgangswerten ( $\rho = -0,493$ ,  $p = 0,027$ ). Probandinnen mit defizienten Vitamin D Werten (< 50 nmol/l) zeigten ein nahezu doppelt so starkes Ansprechen (Anstieg der 25(OH)D Konzentration um  $\Delta^{22} 21,2 \pm 10,2$  nmol/l) nach den Bestrahlungen wie die restlichen Probandinnen ( $\Delta 10,0 \pm 6,6$  nmol/l) (siehe Abbildung 10).

<sup>22</sup>  $\Delta$ , griechisch Delta, stellt den Unterschied bzw. die Differenz, in diesem Fall den Anstieg im Vergleich zum Ausgangswert, dar.

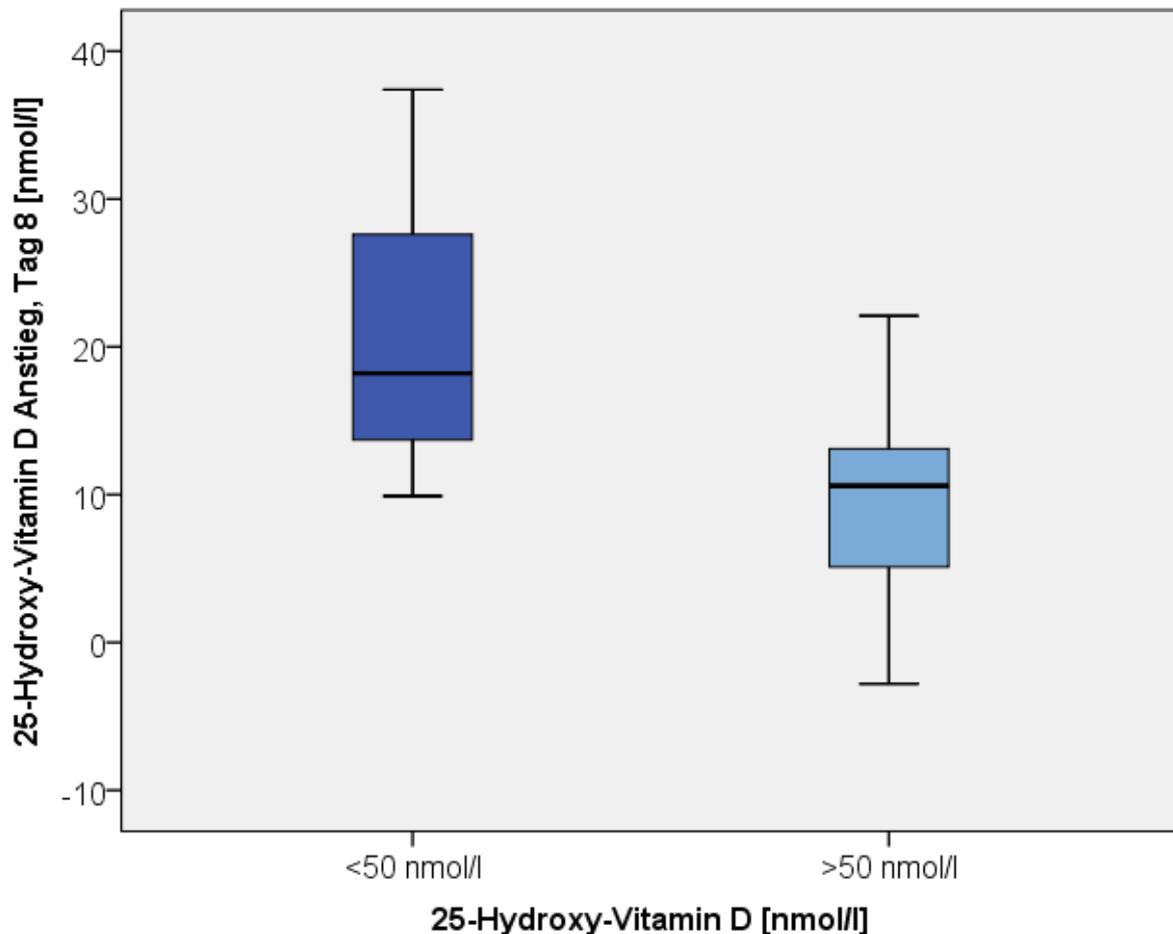


Abbildung 10: Vergleich des 25-Hydroxy-Vitamin D Anstiegs zwischen den Probandinnen mit Vitamin D Mangel und den übrigen Probandinnen

Bei  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  zeigte sich keine entsprechende Korrelation ( $r = -0,151$ ,  $p = 0,526$ ).

### 8.2.1.2 Verlaufskontrollen

Während  $25(\text{OH})\text{D}$  auch in den Verlaufskontrollen an Studientag 36 und 50 (31 und 45 Tage nach der letzten UV Exposition) sich weiterhin signifikant im Vergleich zu den Ausgangswerten erhöht zeigte, sank  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  wieder auf ein ähnliches Niveau wie zu Beginn der MUVY Studie (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: 25-Hydroxy-Vitamin D und 1,25-Dihydroxy-Vitamin D im Verlauf (baseline, Studientag 8, 36 und 50)

Vitamin D-Metabolite		baseline (N=20)	Tag 8 (N=20)	Tag 36 (N=17)	Tag 50 (N=18)
25(OH)D, nmol/l	MW±SD	54,4±24,1	68,3±18,2	62,0±22,8	60,3±21,6
	Median	54,7	67,0	62,4	63,1
	Minimum	12,5	43,7	24,0	22,3
	Maximum	122,1	119,3	125,0	116,5
	Δ CfB		13,9±9,5	8,8±8,4	5,2±10,0
	95% CI		9,4 to 18,4	4,5 to 13,1	0,2 to 10,1
	p-Wert*			<0,001	0,001

Fortsetzung		Baseline (N=20)	Tag 8 (N=20)	Tag 36 (N=17)	Tag 50 (N=18)
<b>1,25(OH)<sub>2</sub>D, pmol/l</b>	MW±SD	130,9±35,8	157,1±49,8	129,8±44,9	125,7±33,3
	Median	138,5	167,0	125,0	118,0
	Minimum	71,0	78,0	38,0	71,0
	Maximum	201,0	236,0	208,0	182,0
	CfB		26,2±40,4	-7,1±33,2	-11,0±36,6
	95% CI		7,2 to 45,1	-24,2 to 9,9	-29,2 to 7,2
	p-Wert*		0,009	0,39	0,22

25(OH)D= 25-Hydroxy-Vitamin D, 1,25(OH)<sub>2</sub>D= 1.25-Dihydroxy-Vitamin D, baseline= Ausgangswerte, MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, CI= Konfidenz Intervall, CfB= change from baseline= Änderung zum Ausgangswert, \*p-Wert: Signifikanzwert für gepaarten t-Test (Tag 8/36/50 zu baseline-Werten)

Der individuelle Verlauf der 25-Hydroxy-Vitamin D Werte der Probandinnen ist in Abbildung 11 dargestellt:

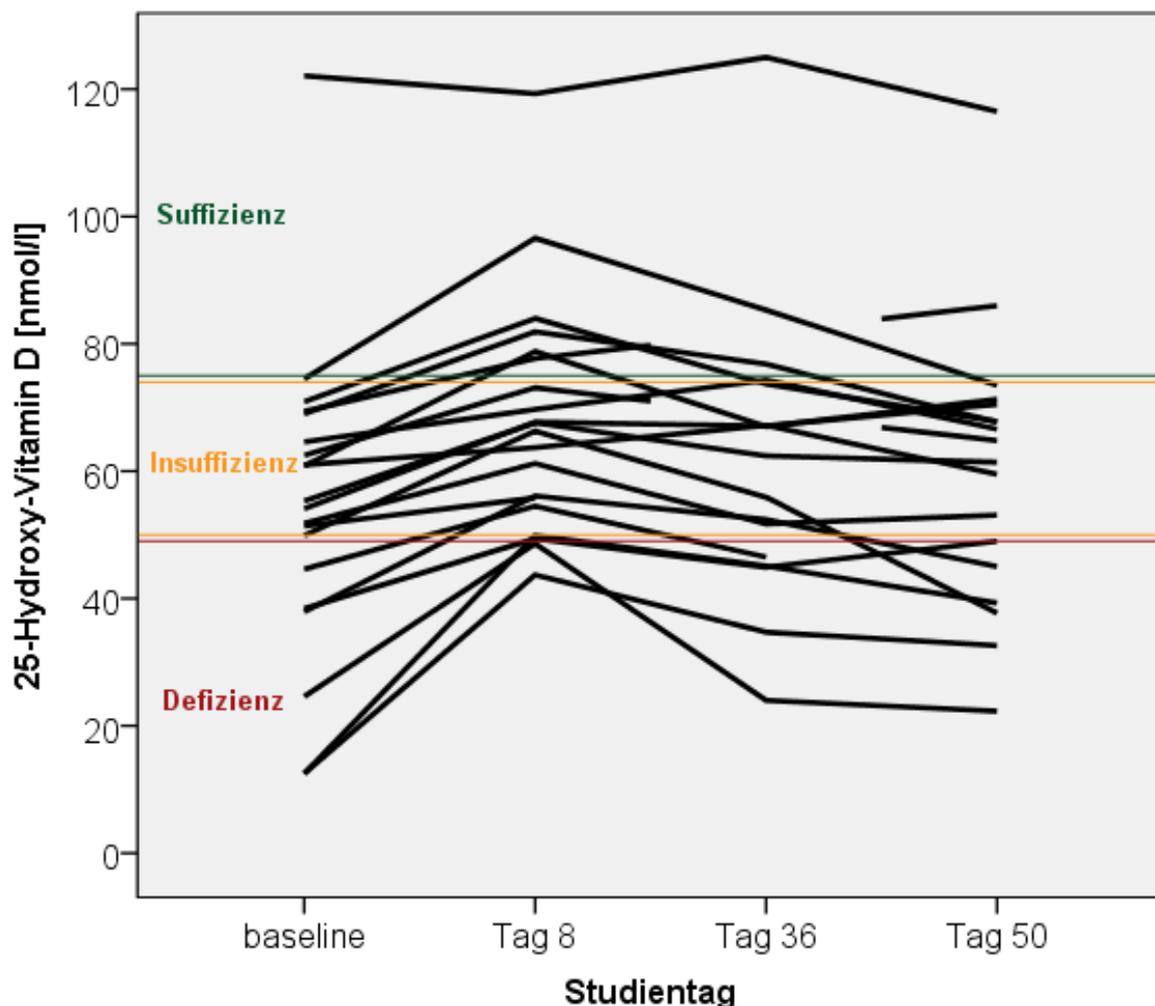


Abbildung 11: Individueller Verlauf der 25-Hydroxy-Vitamin D Werte bei baseline, Tag 8, 36 und 50

## 8.2.2 Ergebnisse der Stimmungsfragebögen

### 8.2.2.1 Ergebnisse des Beck Depressionsinventars (BDI)

In sind Tabelle 8 die BDI Ausgangswerte und die Werte vom Studientag 8 sowohl von der Interventions- als auch von der Kontrollgruppe gegenüber gestellt. Im Gegensatz zur Kontrollgruppe erniedrigte und somit verbesserte (vgl. 7.3.3) sich der BDI Gesamtwert signifikant drei Tage nach der letzten Bestrahlung. Bei Unterteilung in die Subkategorien „affektiv“ und „somatisch“ (siehe Kapitel 7.3.3) scheint dieser Effekt vorwiegend im „affektiven“ Bereich aufgetreten zu sein, wo sich der Ausgangswert um fast die Hälfte reduzierte (siehe Tabelle 8).

**Tabelle 8: BDI Ausgangs- und postinterventionelle Werte**

BDI		Baseline		Tag 8	
		Interventions- gruppe (N=20)	Kontroll- gruppe (N=24)	Interventions- gruppe (N=20)	Kontroll- gruppe (N=24)
<b>gesamt</b>	MW±SD	4,0±2,1	3,3±2,3	2,6±2,5	3,3±4,0
	Median	4,0	3,0	3,0	2,5
	Minimum	0	0	0	0
	Maximum	8	8	11	16
	ΔCfB (in %)			1,4 (35,0%)	0,0 (0,0%)
	95% CI			0,3 - 2,5	-1,4 - 1,5
	p-Wert*			0,017	0,483
<b>affektiv</b>	MW±SD	1,5±1,4	1,3±1,4	0,8±1,3	1,1±1,6
	Median	1,0	1,0	0,0	0,0
	Minimum	0	0	0	0
	Maximum	4	4	5	5
	Δ CfB (in %)			0,7 (46,7%)	0,2 (15,4%)
	95% CI			0,2 - 1,2	-0,5 - 0,8
	p-Wert*			0,014	0,449
<b>soma- tisch</b>	MW±SD	2,5±2,0	2,0±1,4	1,8±1,8	2,1±2,7
	Median	2,0	2,0	1,5	2,0
	Minimum	0	0	0	0
	Maximum	7	5	6	12
	CfB (in %)			0,7 (28,0%)	0,1 (5,0%)
	95% CI			-0,1 - 1,5	-1,0 - 0,8
	p-Wert*			0,066	0,809

BDI= Beck Depressionsinventar, Baseline= Ausgangswerte, N= Anzahl, MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, CfB= change from baseline= Änderung zum Ausgangswert, CI= Konfidenz Intervall, \*p-Wert: Signifikanzwert für Wilcoxon-Test bei verbundenen Stichproben (Tag 8 zu baseline-Werten)

Eine genaue Betrachtung der einzelnen Items, unterteilt in die Summe der jeweiligen Werte aller Interventionsprobandinnen sowohl nach Baseline (dunkelblau) und Tag 8 Werten (hellblau), als auch nach Subkategorie „affektiv“ und „somatisch“ findet sich in Abbildung 12.

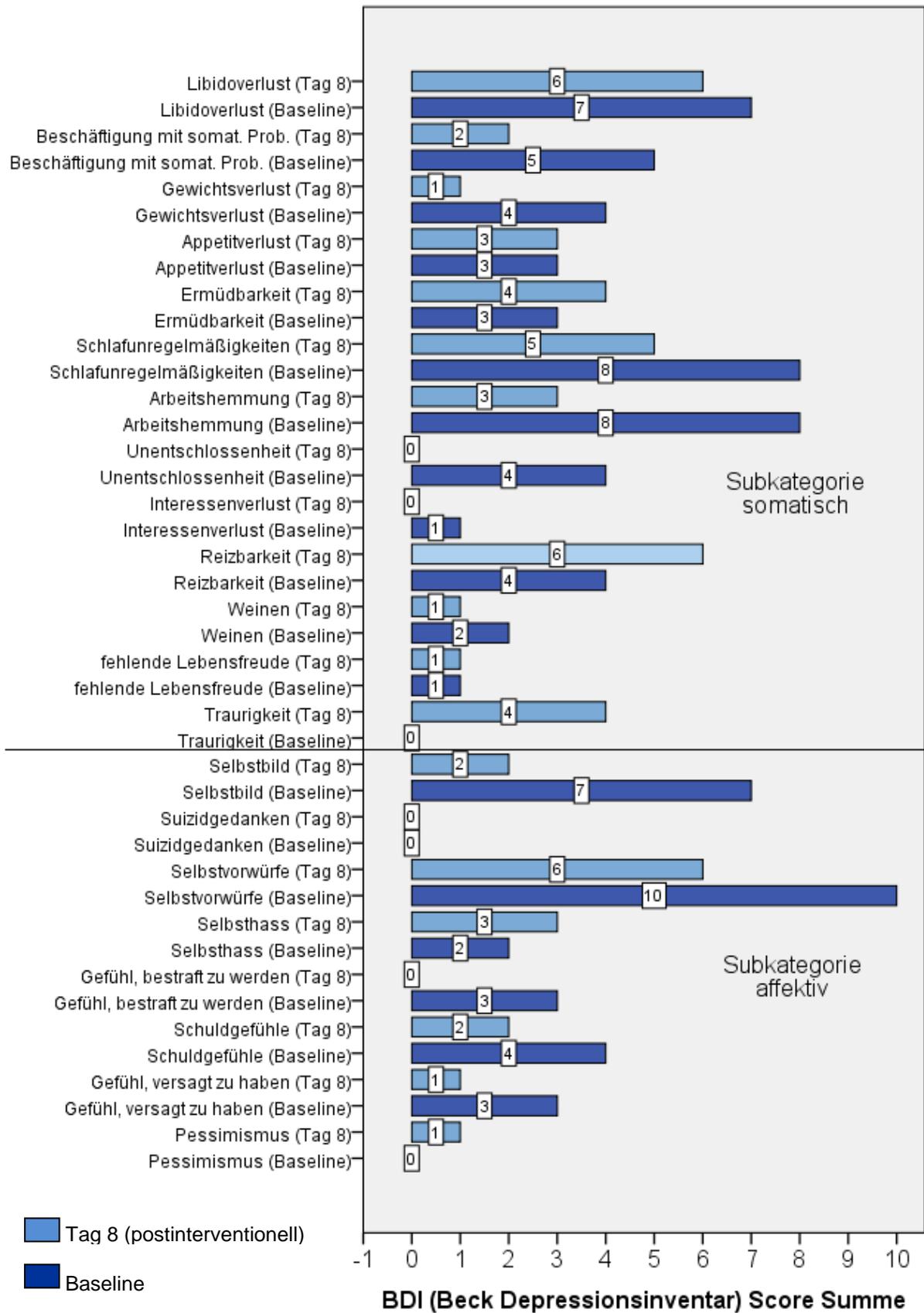


Abbildung 12: Summe der Baseline- und postinterventionellen Werte der Beck Depressionsinventar (BDI) Einzelitems in der Interventionsgruppe

In 13 von 21 Kategorien haben sich die Werte der Probandinnen gebessert (Gefühl versagt zu haben, Schuldgefühle, Gefühl bestraft zu werden, Selbstvorwürfe, Selbstbild, Weinen, Interessenverlust, Unentschlossenheit, Arbeitshemmung, Schlafunregelmäßigkeiten, Gewichtsverlust, Beschäftigung mit somatischen Problemen und Libidoverlust), in fünf haben sie sich verschlechtert (Pessimismus, Selbsthass, Traurigkeit, Reizbarkeit und Ermüdbarkeit) und bei drei Items blieben sie unverändert (Suizidgedanken, fehlende Lebensfreude und Appetitverlust) (vgl. Tabelle 9). Von den benannten Änderungen war allein „Traurigkeit“ statistisch signifikant.

**Tabelle 9: Baseline- und postinterventionellen Werte der Beck Depressionsinventar (BDI) Einzelitems in der Interventionsgruppe**

BDI Items	Baseline (N= 20)		Tag 8 (N= 20)		p-Wert
	Summe	MW±SD	Summe	MW±SD	
<b>Subkategorie affektiv</b>					
Pessimismus	0	0,0±0,0	1	0,1±0,2	0,317
Gefühl versagt zu haben	3	0,2±0,4	1	0,1±0,2	0,157
Schuldgefühle	4	0,2±0,4	2	0,1±0,3	0,317
Gefühl bestraft zu werden	3	0,2±0,7	0	0,0±0,0	0,317
Selbsthass	2	0,1±0,3	3	0,2±0,4	0,564
Selbstvorwürfe	10	0,5±0,5	6	0,3±0,5	0,102
Suizidgedanken	0	0,0±0,0	0	0,0±0,0	1,000
Selbstbild	7	0,4±0,6	2	0,1±0,3	0,059
<b>Subkategorie somatisch</b>					
Traurigkeit	0	0,0±0,0	4	0,2±0,4	0,046
fehlende Lebensfreude	1	0,1±0,2	1	0,1±0,2	1,000
Weinen	2	0,1±0,3	1	0,1±0,2	0,317
Reizbarkeit	4	0,2±0,7	6	0,3±0,5	0,480
Interessenverlust	1	0,1±0,2	0	0,0±0,0	0,317
Unentschlossenheit	4	0,2±0,5	0	0,0±0,0	0,102
Arbeitshemmung	8	0,4±0,5	3	0,2±0,4	0,059
Schlafunregelmäßigkeiten	8	0,4±0,6	5	0,3±0,4	0,083
Ermüdbarkeit	3	0,2±0,4	4	0,2±0,4	0,655
Appetitverlust	3	0,2±0,7	3	0,2±0,5	1,000
Gewichtsverlust	4	0,2±0,5	1	0,1±0,2	0,180
Beschäftigung mit somatischen Problemen	5	0,3±0,4	2	0,1±0,3	0,180
Libidoverlust	7	0,4±0,8	6	0,3±0,7	0,317

Baseline= Ausgangswerte, N= Anzahl, MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, \*p-Wert: Signifikanzwert für Wilcoxon-Test bei verbundenen Stichproben (Tag 8 zu baseline-Werten)

Wie in 8.1.2 bereits erwähnt, bestand eine moderate Korrelation des BDI Ausgangswertes sowohl zu den 1,25(OH)<sub>2</sub>D- als auch zu den 25(OH)D-

Ausgangswerten (Werte vgl. Tabelle 5). Am Studientag 8 zeigten sich keine vergleichbaren Korrelationen zwischen den BDI Werten und den Vitamin D-Metaboliten.

### 8.2.2.2 Ergebnisse des Profile of Mood Sates (POMS)

In Tabelle 10 sind die POMS Ausgangswerte den Werten am Tag 8 gegenüber gestellt. In der Interventionsgruppe zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den Subkategorien. Ebenso wenig erwies sich die beobachtete Umkehrung des POMS Gesamtwert von einem positiven Wert (entspricht dem Überwiegen der Kategorien „Niedergeschlagenheit“, „Müdigkeit“, „Missmut“, vgl. 7.3.4) zu einem negativen Wert (entspricht dem Überwiegen der Kategorie „Tatendrang“, vgl. 7.3.4), was auf eine gebesserte Stimmung hinwies, als statistisch bedeutend.

Bei der Kontrollgruppe zeigten sich weder innerhalb der Gruppe noch im Vergleich mit der Interventionsgruppe statistisch entscheidende Unterschiede.

Tabelle 10: POMS Baseline und Tag 8 Werte in der Interventions- und Kontrollgruppe

		Baseline		Tag 8	
POMS Kategorie		Interventionsgruppe (N=20)	Kontrollgruppe (N=24)	Interventionsgruppe (N=20)	Kontrollgruppe (N=24)
<b>gesamt</b>	MW±SD	0,5±14,3	-2,5±8,5	-0,45±13,2	-1,3±16,7
	Median	-2,0	-2,5	-5,0	-4,0
	Minimum	-15	-16,0	-14	-22,0
	Maximum	49	14,0	34	62,0
	ΔCfB (in %)			0,95 (190%)	1,1 (44,0%)
	95% CI			-4,5 - 6,4	-7,4 - 5,2
	p-Wert*			0,615	0,845
<b>Niedergeschlagenheit</b>	MW±SD	3,4±5,8	3,0±2,7	3,6±5,9	3,0±6,4
	Median	1,0	2,5	1,0	1,0
	Minimum	0,0	0,0	0,0	0,0
	Maximum	26,0	12,0	24,0	31,0
	ΔCfB (in %)			0,2 (5,9%)	0,1 (3,3%)
	95% CI			-1,6 - 1,2	-2,0 - 1,8
	p-Wert*			0,886	0,141
<b>Tatendrang</b>	MW±SD	10,5±4,7	12,5±5,1	11,6±4,4	11,6±6,4
	Median	10,0	11,5	12,0	11,0
	Minimum	3,0	4,0	3,0	1,0
	Maximum	20,0	20,0	21,0	23,0
	ΔCfB (in %)			1,1 (10,5%)	0,8 (6,4%)
	95% CI			-3,4 - 1,2	-1,6 - 3,3
	p-Wert*			0,313	0,605

Fortsetzung		Baseline		Tag 8	
POMS Kategorie		Interventionsgruppe (N=20)	Kontrollgruppe (N=24)	Interventionsgruppe (N=20)	Kontrollgruppe (N=24)
<b>Müdigkeit</b>	MW±SD	5,3±3,9	5,8±3,8	5,0±4,4	5,7±5,3
	Median	5,5	5,5	4,5	4,0
	Minimum	0,0	2,0	0,0	0,0
	Maximum	16,0	16,0	16,0	25,0
	ΔCfB (in %)			0,4 (7,5%)	0,1 (1,7%)
	95% CI			-2,0 - 2,7	-2,0 - 2,3
	p-Wert*			0,678	0,875
<b>Missmut</b>	MW±SD	2,4±4,6	1,2±1,5	2,7±2,9	1,5±2,2
	Median	1,0	0,5	1,5	0,0
	Minimum	0,0	0,0	0,0	0,0
	Maximum	20,0	5,0	9,0	7,0
	ΔCfB (in %)			0,3 (12,5%)	0,3 (25,0%)
	95% CI			-2,2 - 1,6	-1,2 - 0,6
	p-Wert*			0,212	0,646

Baseline= Ausgangswerte, N= Anzahl, MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, CfB= change from baseline= Änderung zum Ausgangswert, CI= Konfidenz Intervall, \*p-Wert: Signifikanzwert für Wilcoxon-Test bei verbundenen Stichproben (Tag 8 zu baseline-Werten)

Jedes der 35 im POMS enthaltenen Adjektive wurde einzeln auf signifikante Unterschiede vor und nach Bestrahlung untersucht. Dabei wies nur „lustlos“ eine signifikante Änderungen in Form einer Wertreduktion auf (vgl. Tabelle 11).

**Tabelle 11: POMS "lustlos" Vergleich der Tag 8 Werte mit den Baseline Werten in der Interventionsgruppe**

POMS Item		Baseline (N=20)	Tag 8 (N=20)	Δ CfB (in %)	95% CI	p- Wert*
<b>POMS „lustlos“</b>	MW±SD	0,7±0,7	0,3±0,5			0,033
	Median	1,0	0,0	0,4	0,05 -	
	Minimum	0	0	(57,1%)	0,8	
	Maximum	2	1			

Baseline= Ausgangswerte, N= Anzahl, MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, CI= Konfidenz Intervall, CfB= change from baseline= Änderung zum Ausgangswert, \*p-Wert: Signifikanzwert für Wilcoxon-Test bei verbundenen Stichproben (Tag 8 zu baseline-Werten)

Während keine Korrelation zwischen den BDI und den POMS Gesamt-Ausgangswerten bestand ( $\rho = 0,099$ ), zeigte sich eine schwache signifikante Korrelation am Studientag 8 ( $\rho = 0,446$ ,  $p = 0,049$ ).

Des Weiteren korrelierten die POMS-Gesamtwerte am Tag 8 mit dem Anstieg des  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -Spiegels ( $\rho = 0,549$ ,  $p = 0,012$ ). Dieser Zusammenhang scheint hauptsächlich auf die Unterkategorie „Tatendrang“ zurückführbar zu sein, da diese eine

deutliche inverse Korrelation mit dem Anstieg des 1,25(OH)<sub>2</sub>D Spiegels aufweist (rho = -0.739, p < 0.001) (vgl. Abbildung 13)

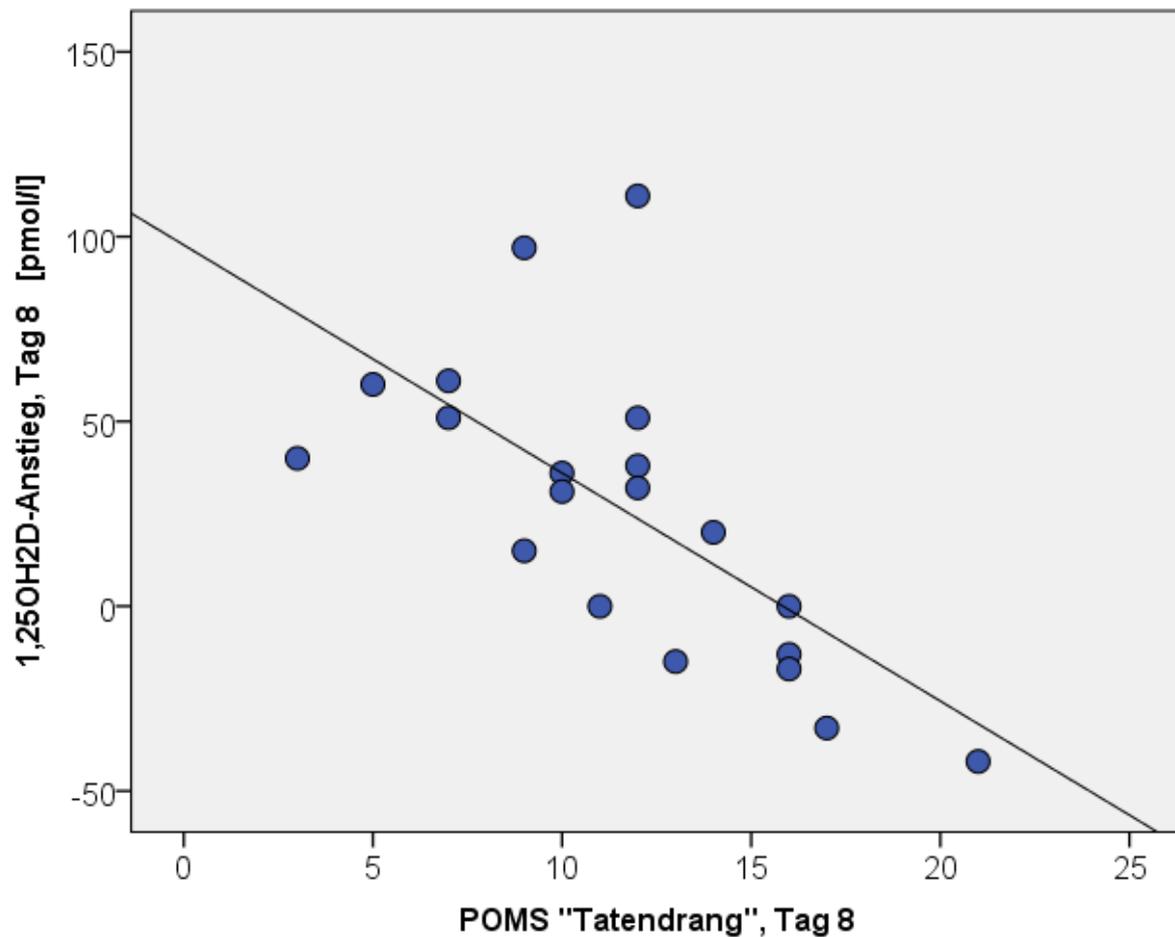


Abbildung 13: Korrelation des 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D Anstiegs zur POMS Kategorie "Tatendrang" am Tag 8

### 8.3 Unerwünschte Ereignisse

Die ersten beiden Bestrahlungen wurden ohne Auftreten von unerwünschten Ereignissen toleriert. Nach der dritten und letzten Bestrahlung traten folgende in Tabelle 12 dargestellte unerwünschte Ereignisse auf:

Tabelle 12: Unerwünschte Ereignisse nach dritter Bestrahlung

Unerwünschtes Ereignis	Anzahl (N)	Intensität (Grad)	Dauer	Notwendige Interventionen
Hauttrockenheit	1	1	< 1 Tag	keine
Hautspannen und -schmerzen	1	1	< 1 Tag	keine
Photosensibilität	3	1	< 1 Tag	keine

Alle genannten Nebenwirkungen waren im Laufe des Abends regredient gewesen und weder medizinische Interventionen noch sonstige lindernde Maßnahmen waren erforderlich.

## **9 Diskussion**

### **9.1 Zusammenfassung der Ergebnisse**

Nach einer erythemunterschwelligeren, dreimaligen UV-Bestrahlung innerhalb einer Woche konnten sowohl die 25(OH)D-Werte von  $54,4 \pm 24,1$  nmol/l auf  $68,3 \pm 18,2$  nmol/l, als auch die  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -Werte von  $130,9 \pm 35,8$  pmol/l auf  $157,1 \pm 49,8$  pmol/l gesteigert werden. Beide Vitamin D-Wert-Erhöhungen zeigten statistische Signifikanz ( $p \leq 0,005$  bzw.  $p = 0,009$ ).

Auch vier und sechs Wochen nach der Bestrahlung konnten erhöhte 25(OH)D-Werte ( $62,0 \pm 22,8$  nmol/l bzw.  $60,3 \pm 21,6$  nmol/l) gemessen werden. Diese waren deutlich höher als die Ausgangswerte ( $p < 0,001$  bzw.  $p = 0,044$ ).

Im POMS fanden sich keine signifikanten Änderungen in den vier Unterkategorien vor. Nach der Bestrahlung wies jedoch die Unterkategorie „Tatendrang“ eine deutliche inverse Korrelation mit dem Anstieg des  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  Spiegels auf ( $\rho = -0,739$ ,  $p < 0,001$ ). Die Werte des BDI zeigten eine signifikante Verbesserung von  $4,0 \pm 2,1$  auf  $2,6 \pm 2,5$  ( $p = 0,003$ ). Sowohl die 25(OH)D- als auch die  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -Ausgangswerte korrelierten invers mit den Ausgangswerten des BDI ( $\rho = -0,542$ ,  $p = 0,013$  bzw.  $\rho = -0,597$ ,  $p = 0,005$ ).

Bei der Kontrollgruppe für die Stimmungsfragebögen fanden sich weder beim POMS noch beim BDI statistisch bedeutende Unterschiede.

### **9.2 UV-Bestrahlung**

#### **9.2.1 Vergleich der UV-Bestrahlungsstudien**

In der Einleitung wurden bereits einige Studien vorgestellt, die ebenfalls den Effekt einer künstlichen UV-Bestrahlung untersuchten (33, 74, 84-95). Die UV-Exposition erfolgte jedoch verschieden häufig, in unterschiedlichen Dosen und an verschiedenen großen Hautarealen. Im Folgenden werden diese Kernaspekte der Studien verglichen und erörtert.

### **9.2.1.1 Bestrahlungsregion und -umstände**

In der MUVY Studie wurden die Teilnehmerinnen, in Unterwäsche oder Bikini bekleidet, von vorne und von hinten UV-exponiert. Ebenso wurde in den Studien von Armas, Juzeniene, Wortsman, Bogh, Edström und Harari verfahren (33, 90, 92-95). Die dadurch bestrahlte Körperoberfläche wird je nach Studie mit 88 % bzw. 90 % der Gesamtkörperoberfläche angegeben (90, 92). Chels Gruppe exponierte hingegen nur die vordere Körperhälfte und Bogh und Kollegen bestrahlten in einer früheren Studie mit Brust und Rücken 24 % der Körperoberfläche (84, 91). Für alle bisher genannten Studien mussten sich die Patienten also ganz oder teilweise entkleiden. Bei Snell, Chandra und Chels vorheriger Studie hingegen wurde nur der untere Rücken bestrahlt, wofür ein Anheben des Oberteils ausreicht (85, 88, 89). Bei Chel und Chandra fand die UV-Exposition in sitzender Position statt, was für ältere immobilere Patienten praktikabler scheint (85, 89). Chel und Kollegen versahen dafür sogar einen verstellbaren Stuhl mit einer lichtdurchlässigen Acrylat-Platte und positionierten die UV-Quelle dahinter, sodass sich die Probanden anlehnen konnten (85). Gar keine Entkleidung erforderten die Studien von Corless und Chuck, da sich die Altenheimbewohner hierfür in einen mit UV-Decken- und Wandlampen ausgestatteten Aufenthaltsraum befanden (86, 87). Corless' Arbeitsgruppe achtete zudem darauf, dass die Studienteilnehmer so bekleidet waren, dass Unterschenkel und Arme neben Händen, Gesicht und Nacken unbekleidet waren (86).

Es gibt zusammenfassend also verschiedene Möglichkeiten die Haut dem künstlichen UV-Licht auszusetzen. Vorteile der Exposition des unteren Rückens liegen darin, dass die Probanden sitzen können und sich kaum entkleiden müssen und durch die fehlende Exposition des Gesichtes weder das Tragen von UV-Schutzbrillen noch das Schließen der Augen erforderlich ist, sodass in der Zeit auch gelesen oder fern gesehen werden kann. Die Festinstallation der UV-Lampen als Raumbeleuchtung im Aufenthaltsraum hat neben den eben genannten Vorzügen den zusätzlichen Vorteil, dass sich die Probanden frei und natürlich bewegen können und in keiner bestimmten Sitzposition verharren müssen, zudem ist jegliche Entkleidung überflüssig. Es werden jedoch nur kleine Hautareale zur Vitamin D-Produktion angeregt. Während bei der Ganzkörperexposition fast vollständiges Entkleiden, Aufsteigen auf hohe Liegen und Tragen von UV-Schutzbrillen notwendig ist, wird ein sehr großes Hautareal dem UV-Licht ausgesetzt, sodass bei kürzerer Bestrahlungsdauer eine höhere Vitamin D-Produktion erreicht werden kann. Zudem beschrieben einige Probandinnen des MUVY Projektes

die UV-Bestrahlung im Liegen ohne mögliche Fremdbeschäftigungen als sehr entspannend und hätten sich sogar eine längere Bestrahlungsdauer gewünscht. Diese Aussagen legen im Übrigen die Vermutung nahe, dass auch der Ablauf der Bestrahlung Auswirkungen auf die Stimmungslage haben kann.

### **9.2.1.2 Bestrahlungshäufigkeit**

Erhebliche Unterschiede zeigen die Studien bezüglich der Häufigkeiten der UV-Expositionen. In der MUVY Pilotstudie wurden die Probandinnen insgesamt dreimal, an jedem zweiten Tag innerhalb einer Woche bestrahlt. Nur Wortsman und Kollegen weisen weniger Expositionen auf, indem sie ihre gesunden und adipösen Probanden nur einem einmaligen UV-Stimulus aussetzten (33). Einmal häufiger als in der MUVY Studie bestrahlte Boghs Arbeitsgruppe, deren Probanden an jedem zweiten oder dritten Tag, insgesamt viermal exponiert wurden (91). In einer anderen Studie der gleichen Autoren fanden innerhalb von 17 Wochen, je nach Probandengruppe fünf, neun oder 17 UV-Expositionen, also jede vierte, jede zweite oder jede Woche, statt (92). Auch Chel und Kollegen wählten die einmal wöchentliche Variante, über einen Zeitraum von acht Wochen (84). Andere Studien entschieden sich, wie das MUVY Projekt oder wie auch in Gloths Studie (tägliche Bestrahlungen), für mehrere UV-Expositionen innerhalb einer Woche, jedoch über einen längeren Zeitraum hinweg als eine Woche (74, 85, 90, 93, 94). Ebenfalls dreimal wöchentlich bestrahlten Armas vier Wochen lang, Edström für sechs Wochen und Chel zwölf Wochen lang (85, 90, 94). Chandra und Kollegen wählten einen Zeitraum von acht Wochen, in dem die Kurzdarmsyndrom-Patienten zweimal wöchentlich und die Patienten mit cystischer Fibrose fünfmal pro Woche UV-exponiert wurden (89). Auch bei Juzenienes norwegischer Studie wurden die weiblichen Probandinnen zweimal wöchentlich für einen Zeitraum von sechs Wochen exponiert. In den beiden Studien, bei denen UV-Lampen in die Aufenthaltsräume der Altersheimbewohner installiert wurden, fand eine tägliche Exposition statt, jedoch mit erheblichen Differenzen in der Dauer: Bei Corless' Gruppe befanden sich die Senioren drei Stunden am Tag, acht Wochen lang in dem entsprechenden Raum, bei Chuck und Kollegen hingegen nur 30-60 Minuten täglich, dafür ca. fünf Monate lang im Winter 1997/98 und sechseinhalb Monate im Winter 1998/99 (86, 87). Auch die chronisch kranken Patienten von Harari und Kollegen nahmen ein tägliches Sonnenbad während ihres dreiwöchigen Aufenthalts am Toten Meer (95).

Folglich reichen die vorliegenden Studien von einer einzigen zu über 1200 UV-Expositionen über einen Zeitraum von einem Tag zu elf Monaten (33, 87). Abgesehen von diesen Extremen fanden die meisten Studien über mehrere Wochen mit insgesamt vier bis 40 Bestrahlungen statt (89, 91).

Durch die nur dreimalige Exposition unterscheidet sich die MUVY Pilotstudie daher deutlich von den anderen Studien. Das Ziel unserer Arbeit, einen länger anhaltenden Effekt erzielen zu wollen, bei einer nur einwöchigen Expositionsdauer, erscheint vor diesem Hintergrund besonders gewagt, zumal da Bogh und Kollegen mit ihrer fünfmaligen Bestrahlung, die jede vierte Woche stattfand, nicht in der Lage waren die Vitamin D-Spiegel des Sommers aufrecht zu erhalten (92). Dennoch konnten in unserer MUVY Studie vier und sechs Wochen nach der UV Expositionswoche noch signifikant höhere Vitamin D-Werte als zu Beginn beobachtet werden.

Vergleicht man die Praktikabilität der Studien, muss man berücksichtigen, wo die Bestrahlung stattfand. Die Integration der UV-Lampen ins natürliche Wohnumfeld, wie bei Corless und Chuck, ist eine sehr einfache und komfortable Variante (86, 87). Müssen sich hingegen die Probanden, bzw. als späteres Anwendungsbeispiel, die Patienten, an den Ort des Bestrahlungsgeräts, wie zum Beispiel in die Arztpraxis oder Klinik begeben, wie dies in den meisten Studien der Fall war, ist eine größere Anzahl an notwendigen UV-Expositionen mit höherem Aufwand für die Patienten verbunden. Daher erscheinen seltene, aber effektive Bestrahlungsformen, wie sie in dieser Studie praktiziert wurden, erstrebenswert.

### **9.2.1.3 Bestrahlungsdosis**

Ebenso zeigen sich erhebliche Unterschiede in der Bestrahlungsdosis zwischen den einzelnen Studien, zum einen durch verschieden hohe Dosen pro Einzelbestrahlung und zum anderen beeinflusst die Häufigkeit der UV-Expositionen die Gesamtdosis.

Es gibt verschiedene Möglichkeiten die Dosen anzugeben, zur Vereinheitlichung und besseren Vergleichbarkeit wurden alle Einheiten auf  $\text{J}/\text{m}^2$  umgerechnet. Hierbei entspricht eine SED  $100 \text{ J}/\text{m}^2$  (vgl. 5.2.9) (116) und  $1 \text{ mJ}/\text{cm}^2$  entspricht  $10 \text{ J}/\text{m}^2$ . Einer MED einen konkreten Wert zuzuordnen gestaltet sich jedoch als wesentlich komplexer, da dieser individuell, vor allem vom Hauttyp abhängig ist. So ordnen Harari und Kollegen einer MED die Werte  $250 \text{ J}/\text{m}^2$ ,  $350 \text{ J}/\text{m}^2$  und  $450 \text{ J}/\text{m}^2$  für die Hauttypen II, III und IV zu, Chels Arbeitsgruppe gibt hingegen an, dass eine SED (=  $100 \text{ J}/\text{m}^2$ ) einer halben MED für Hauttyp II entspricht, welche somit auf  $200 \text{ J}/\text{m}^2$  festgelegt wird (84,

95). In dem Bestrahlungsprotokoll dieser Studie wird eine MED als 250 J/m<sup>2</sup> definiert, aber um Missverständnisse zu vermeiden, ist die Dosis jeder Einzelbestrahlung zusätzlich als konkreter Wert in J/m<sup>2</sup> angegeben. Bei folgenden Dosisangaben der jeweiligen Studien wurde primär auf die MED-Interpretation der Autoren Rücksicht genommen, war diese nicht vorhanden, wurde eine MED auf den Minimalwert von 200 J/m<sup>2</sup> umgerechnet. In den Studien von Chandra, Gloth und Snell fanden sich keine Angaben zur Bestrahlungsdosis (74, 88, 89).

In den meisten Studien wurde nicht eine einheitliche Dosis für jede Bestrahlung für jeden Probanden angewandt, sondern häufig wurde der Hauttyp, die Probanden-Untergruppe oder der Bestrahlungszeitpunkt berücksichtigt. So auch im MUVY Projekt: Probandinnen mit Hauttyp I erhielten bei der ersten Bestrahlung 80 J/m<sup>2</sup>, bei der zweiten 120 J/m<sup>2</sup> und bei der dritten 150 J/m<sup>2</sup>. Ihre Kolleginnen mit Hauttyp II und III wurden 100, 150 und 187,5 J/m<sup>2</sup> ausgesetzt (vgl. 7.2.3).

Die Einzeldosen reichen von 33 J/m<sup>2</sup>, bei Chucks täglichen Bestrahlungen im Seniorenheim, zu 800 J/m<sup>2</sup>, der Armas Probanden mit dunklerem Hauttyp ausgesetzt wurden (87, 90), sodass sich dieses Projekt mit 80-187,5 J/m<sup>2</sup> eher im unteren Dosisbereich bewegt.

Ähnlich sieht es bei der Gesamtdosis von 350 bzw. 437,5 J/m<sup>2</sup> bei dieser Arbeit aus, da es hier Spannweiten zwischen 150 J/m<sup>2</sup>, bei Boghs minimal bestrahlter Probandengruppe, und bis zu 15621 J/m<sup>2</sup>, bei Chucks Altenheimbewohnern im zweiten Winter der Studie, gibt (87, 91).

Zur besseren Übersicht sind sowohl die Einzeldosen als auch die Gesamtdosen der einzelnen Studien und ihrer jeweiligen Untergruppen in folgender Tabelle (Tabelle 13), aufsteigend nach Einzeldosis, dargestellt:

**Tabelle 13: Dosis und Vitamin D Änderung der UV Studien (aufsteigend nach Einzeldosis)**

<b>Studie/Studienuntergruppe</b>	<b>Einzeldosis in J/m<sup>2</sup></b>	<b>Gesamtdosis in J/m<sup>2</sup></b>	<b>Δ 25(OH)D in nmol/l</b>
Chuck et al., 2001/ Winter 1997/98	33	4983	10,7
Bogh et al. 2011/ 4x0,375 SED	37,5	150	14,2
Corless et al., 1978/ D+E	40	2240	10
Chuck et al., 2001/ Winter 1998/99	54	15621	22,1
Bogh et al. 2011/ 4x0,75 SED	75	300	19,9
<i>MUVY Pilotstudie/ Hauttyp I</i>	80	350	10,5
Chel et al., 2010/ keine Diff.	100	800	18
Chel et al., 1998/ keine Diff.	100	3600	42
Bogh et al. 2012/ jede Woche	100	1700	12,6

<i>Fortsetzung</i>	<b>Einzeldosis in J/m<sup>2</sup></b>	<b>Gesamt- dosis in J/m<sup>2</sup></b>	<b>Δ 25(OH)D in nmol/l</b>
Bogh et al. 2012/ jede 2. Woche	100	900	0
Bogh et al. 2012/ jede 4. Woche	100	500	-8,6
<i>MUVY Pilotstudie/ Hauttyp II/III</i>	100	437,5	14,3
Corless et al., 1978/ B+C	121	6756	20
Bogh et al. 2011/ 4x1,5 SED	150	600	18,6
Juzeniene et al. 2015/ keine Diff.	185	2220	26,9
Armas et al., 2007/ minimale Dosis	200	2400	keine Angabe
Harari et al., 2011/ Hauttyp II	250	5129,5	18
Wortsman et al., 2000/ gesund	270	270	38,3
Wortsman et al., 2000/ adipös	270	270	17,4
Bogh et al. 2011/ 4x3,0 SED	300	1200	24,2
Armas et al., 2007/ Bsp. Nordeuropäer	390	4680	30
Harari et al., 2011/ Hauttyp III	700	13825	18
Armas et al., 2007/ maximale Dosis	800	9600	keine Angabe
Snell et al., 1978/ keine Diff.	keine Angabe	keine Angabe	15,2
Chandra et al., 2007/ Kurzdarm	keine Angabe	keine Angabe	18,75
Chandra et al., 2007/ cyst. Fibrose	keine Angabe	keine Angabe	15
Edström et al., 2010/ UVB	keine Angabe	keine Angabe	70
Edström et al., 2010/ mit UVA	keine Angabe	keine Angabe	20

Δ 25(OH)D= Änderung im 25-Hydroxyvitamin D-Spiegel, keine Diff.= keine Unterdifferenzierung der Gruppen, Kurzdarm= Patienten mit Kurzdarmsyndrom, cyst. Fibrose= Patienten mit cystischer Fibrose

### **9.2.1.4 Effekt der Bestrahlung auf den Vitamin D Spiegel**

#### 1. Effekt der Bestrahlung auf den Vitamin D Spiegel bei allen vorgestellten Studien

In Tabelle 13 ist auch die Änderung des 25(OH)D-Spiegels nach dem Bestrahlungszeitraum im Vergleich zu den Baseline-Werten aufgeführt.

Die mittlere 25(OH)D-Änderung in den meisten Studien und darin beschriebenen Subgruppen bewegt sich zwischen 10 und 20 nmol/l (33, 84, 86, 87, 91, 92, 95). Dies gilt ebenfalls für die vier Studien mit fehlenden Dosisangaben und für beide Hauttyp-Gruppen der MUVY Studie (74, 88, 89, 94).

Den größten angegebenen 25(OH)D-Anstieg der vorgestellten Studien erzielten Edström und Kollegen in ihrer UVB-Gruppe. Da bei dieser Studie jedoch keine klaren Angaben zur Bestrahlungsdosis gemacht wurden, kann das Ergebnis nicht mit anderen Studien verglichen und daher nicht eingeordnet werden (94). Der nächst höhere Vitamin D-Anstieg wurde bei Chels Arbeitsgruppe mit 42 nmol/l gefunden, nach dreimal wöchentlicher Bestrahlung über zwölf Wochen hinweg (85). Bei Anwendung von

höheren Dosen konnten Cuck und Harari mit 22,1 bzw. 18,0 nmol/l kein zu Chel vergleichbares Ergebnis erzielen (87, 95). Diese Studie liegt für Hauttyp II/III, der für 90% der Probandinnen zutraf, mit 14,3 nmol/l bei nur 437,5 J/m<sup>2</sup> im guten Mittelfeld.

## 2. Effekt der Bestrahlung auf den Vitamin D-Spiegel bei Studien mit vergleichbarem Design

Um Vergleichbarkeit zu ermöglichen werden in folgender eingängigerer Betrachtung nur Studien berücksichtigt, bei denen, wie bei der MUVY Pilotstudie, Ganzkörperbestrahlungen mit künstlichem UV-Licht durchgeführt wurden und die Angaben zur Dosis und zur 25(OH)D-Änderung enthalten. In Tabelle 14 sind diese samt aller bezüglich der 25(OH)D-Entwicklung in den Manuskripten enthaltenen Werte dargestellt.

**Tabelle 14: Dosis und Vitamin D Änderung bei Studien mit Ganzkörperbestrahlung (aufsteigend nach Einzeldosis)**

Studie/Studienuntergruppe	Einzeldosis in J/m <sup>2</sup>	Gesamtdosis in J/m <sup>2</sup>	Baseline	Postinterventionell	Δ 25(OH)D in nmol/l	SD in nmol/l
<i>MUVY Pilotstudie/ Hauttyp I</i>	80	350	49,5±16,3	59,9±5,4	10,5	11,0
Bogh et al. 2012/ jede Woche	100	1700	71,9±23,4	84,5±20,3	12,6	
Bogh et al. 2012/ jede 2. Woche	100	900	72,0±31,3	67,3±18,2	0	
Bogh et al. 2012/ jede 4. Woche	100	500	56,4±33,0	47,8±27,1	-8,6	
<i>MUVY Pilotstudie/ Hauttyp II/III</i>	100	437,5	54,9±25,1	69,2±19,0	14,3	9,6
Juzeniene et al. 2015/ keine Diff.	185	2220	61,6±23,2	88,5±ca. 18	26,9	25,7
Wortsman et al. 2000/ gesund	270	270			38,3	5,5
Wortsman et al. 2000/ adipös	270	270			17,4	3,6

Δ 25(OH)D= Änderung im 25-Hydroxyvitamin D-Spiegel, keine Diff.= keine Unterdifferenzierung der Gruppen, SD= Standardabweichung

In nachfolgender Graphik (Abbildung 14) ist diese Vitamin D-Änderung in Zusammenhang mit der Gesamtdosis gebracht.

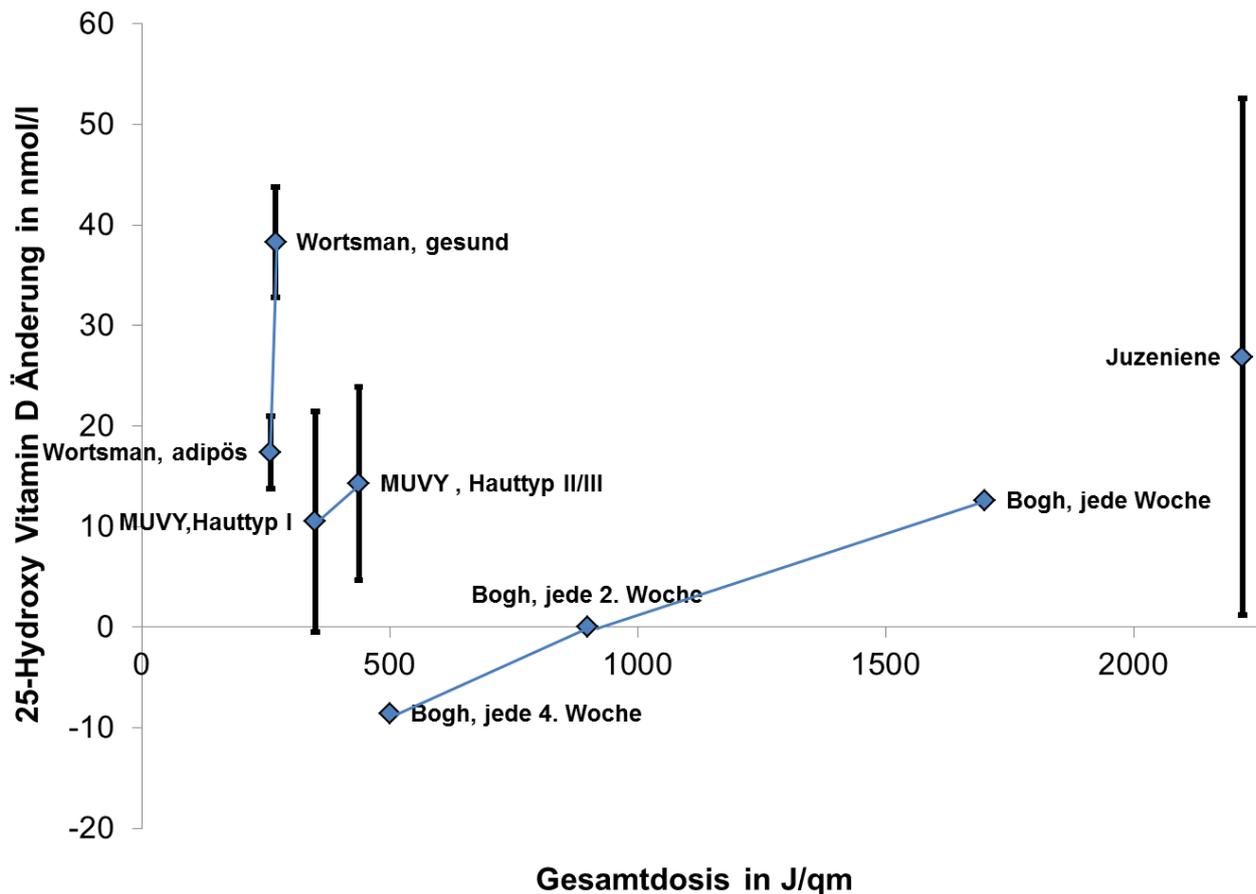


Abbildung 14: Mittlere Änderung des 25-Hydroxy Vitamin D-Spiegels in Abhängigkeit von der applizierten Gesamtdosis in ausgewählten UV-Studien

Wie in Abbildung 14 zu sehen ist, konnten Bogh und Kollegen 2012 trotz recht hoher Gesamtdosen von 900 bzw. 500 J/m<sup>2</sup> bei ihren Probanden, die sie jede zweite bzw. jede vierte Woche bestrahlten, keinen bzw. sogar einen negativen Effekt beobachten (92). Folglich hatten neun Bestrahlungen innerhalb von 17 Wochen keinen erhöhenden Effekt auf den 25(OH)D-Spiegel, während drei Bestrahlungen innerhalb einer Woche, wie bei der MUVY Studie, den Spiegel deutlich (14,4 nmol/ml) steigern konnten. Das mag ein Hinweis darauf sein, dass ein kompaktes, serielles Vorgehen bessere Effekte erzielen könnte als längere Abstände zwischen den einzelnen Expositionen.

Bei Betrachtung der Graphik ist entgegen der allgemeinen Erwartung kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Bestrahlungsdosis und 25(OH)D-Änderung zu beobachten. Die Untergruppen der jeweiligen Studien, inklusive unserer MUVY-Studie, zeigen hingegen diesen Trend (33, 92). Ein Projekt von Bogh und Kollegen 2011 befasste sich konkret mit der Dosisabhängigkeit der Vitamin D-Steigerung, indem 24% der Körperoberfläche von vier Untergruppen an vier Bestrahlungsterminen insgesamt 150,

300, 600 bzw. 1200 J/m<sup>2</sup> ausgesetzt wurde. Die Probanden mit der minimalen Dosis erzielten eine 25(OH)D-Erhöhung um 14,2 nmol/l, die mit der Maximaldosis um 24,2 nmol/l (91).

Zusammenfassend scheint die Bestrahlungsdosis positiv mit der 25(OH)-Änderung zu korrelieren, sofern vergleichbare Bedingungen innerhalb einer Studie geschaffen werden. Grigalavicius' Gruppe konnte in einer aktuellen Metaanalyse von 18 verschiedenen UV-Bestrahlungsstudien allerdings demonstrieren, dass es sich um einen nicht-linearen, sondern eher Hyperbel-förmigen Zusammenhang handelt: so zeigten sich bei niedrigen UV Gesamtdosen relative starke 25(OH)D-Erhöhgungen (z.B. von bis zu 25 nmol/l bei unter 2000 J/m<sup>2</sup>), während bei sehr hohen Gesamtdosen (> 7000 J/m<sup>2</sup>) keine 25(OH)D-Erhöhung über 55 nmol/l erreicht wurde (117). Einen Grund hierfür sehen die Autoren im Erreichen eines Plateau-Levels des Vitamin D und dessen Vorstufen, hier vor allem des Prävitamin D<sub>3</sub>, bei dem die weitere UV-Exposition zur Photoisomerisierung mit Erzeugung von Nebenprodukten wie Lumisterol oder Tachysterol führt (117, 118).

### 3. Interpretation der Heterogenität der Vitamin D-Anstiege in den vorgestellten UV-Studien

Die Heterogenität der Rahmenbedingungen und Endpunkte der Studien führen zu einer eingeschränkten Dateninterpretation. Mögliche Confounder sind dabei zum einen Hauttyp, BMI und Alter der Probanden, zum anderen unterschiedliche UV-exponierte Körperareale als auch Applikationsfrequenz und Dosis der UV-Bestrahlungen, Varianten der Bestrahlungsgeräte und Messbedingungen (z.B. Abstand zum Gerät) und unterschiedliche laborchemische Bestimmungsmethoden und Messzeitpunkte der Vitamin D-Metaboliten. Zum Beispiel wurde im MUVY Projekt 25(OH)D drei Tage nach der letzten Bestrahlung bestimmt, bei Wortsman und Kollegen jedoch nur 24 Stunden nach der Einmaldosis von 270 J/m<sup>2</sup>. Das kann bereits den enormen Anstieg von 38,3 nmol/l bei der gesunden Subgruppe erklären (33). Grigalavicius weist hierzu in seiner Studie darauf hin, dass der Höchstwert des Vitamin D-Spiegels 24-32 Stunden nach der Exposition messbar ist und danach wieder abfällt (117, 119, 120). Einen weiteren Einflussfaktor stellt der Vitamin D-Ausgangsspiegel dar, insbesondere dass die Probandinnen des MUVY Projekts mit einem Baseline-25(OH)D-Wert unter 50 nmol/l einen zweifach höheren Anstieg als die Probandinnen mit Ausgangswerten über 50 nmol/l erreichten. Dieser Zusammenhang wurde in einer großen vierjährigen Studie

an 1.063 Frauen ebenfalls nachgewiesen, indem die 25(OH)D Baseline-Werte als entscheidender Einflussfaktor auf das Ansprechen auf orale Supplementation (1100 IU/d) identifiziert wurden (121). Bei Shab-Bidars Meta-Regressions-Analyse der Ergebnisse 33 randomisierter, kontrollierter, klinischer Studien zur Vitamin D-Supplementation erreichten Teilnehmer mit 25(OH)D-Ausgangswerten unter 50 nmol/l einen zusammengefassten mittleren Anstieg von 39,6 nmol/l; bei Ausgangswerten > 50 nmol/l lag dieser bei 30,8 nmol/l (122).

#### **9.2.1.5 Vitamin D-Spiegel im Follow up**

Die vorliegenden Studien kontrollierten den 25(OH)D-Spiegel meistens einmalig nach der Bestrahlung. Ziel des MUVY Projekts war es, den längeren Verlauf des Vitamin D-Spiegels im Ergebnis der Bestrahlungen zu verfolgen. So wurden weitere Messungen vier und sechs Wochen später im Verlauf durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass 25(OH)D, nachdem es vom Baselinewert 54,5 nmol/l durch die drei Bestrahlungen auf 68,3 nmol/l angestiegen war, noch bei 62,0 nmol/l nach vier Wochen und bei 60,3 nmol/l nach sechs Wochen lag. Es war somit immer noch signifikant höher als der Ausgangswert (vgl. 8.2.1.2). Chel und Kollegen führten ebenfalls eine weitere Vitamin D-Kontrolle vier Wochen nach Beendigung der zwölf UV-Wochen durch und stellten auch fest, dass 25(OH)D zwar von 60 nmol/l auf 44 nmol/l gefallen ist, aber dennoch deutlich höher war als zu Beginn der Studie mit 18 nmol/l (85).

#### **9.2.1.6 Studiendesign**

##### 1. Probandenalter und -geschlecht

Das Alter der Probanden spielt bei der Betrachtung und dem Vergleich der verschiedenen vorliegenden UV-Bestrahlungsstudien eine wichtige Rolle, da dadurch die Menge des produzierten Vitamin D beeinflusst werden kann (vgl. 5.2.2.2).

Aus diesem Grund wurde die MUVY Untersuchung auf eine Gruppe junger Frauen als Probandinnen beschränkt im Vergleich zu verfügbaren Studien an Älteren.

So fanden sich Studienteilnehmer über 75 bei Corless (Ø84), Chuck (Ø83), Chel 1998 (Ø85) bzw. 2011(Ø79) und Snell (Ø81) (84-88). Die meisten anderen Studien bestrahlten Patienten-/Probandengruppen deren Durchschnittsalter bei ca. Mitte 30 lag (33, 74, 90-94). Teilweise mit kleinen, wie bei Wortsman's Gesunden (34±3) und Adipösen (37±2), teilweise mit größeren Verteilungsbreiten, wie bei Bogh (2011 zwischen 18 und 51 (Ø 31,8); 2012 zwischen 20 und 60 (Ø 36)), Armas (zwischen 19

und 49 (Ø 33,5)), Gloth (zwischen 15 und 61) und Juzeniene (zwischen 21 und 61 (Ø 33,7)) (74, 90-93). Folglich stellt die MUVY Pilotstudie mit Probandinnen im Alter von  $23,0 \pm 1,2$  Jahren das jüngste bisher beschriebene Probanden-Klientel dar und weist eine enge Altersverteilung auf.

Zudem beschränkte sich das MUVY Projekt auf das weibliche Geschlecht. Dies erfolgte nur in einer weiteren der vorgestellten Studien, bei Juzeniene und Kollegen (93).

Beides, das eng gewählte Alter und ausschließlich weibliche Probandinnen, reduzieren mögliche Confounder im Rahmen des MUVY Projektes, indem vergleichbare hormonelle Prozesse und kutane Metabolismen bei uneingeschränkter intestinaler Resorption angenommen werden können.

## 2. Kontrollgruppe

Ein Großteil der Studien hat keine Kontrollgruppe untersucht (84, 87, 89-91, 93, 95). In den Studien mit Kontrollgruppe, kann man drei verschiedene Kontrollgruppen unterscheiden: orale Supplementation von Vitamin D, Placebo-Licht und keine Intervention (weder UV-Exposition noch Vitamin D Einnahme). Die Anwendung von Placebo-Bestrahlungen in randomisierter, kontrollierter, doppel-blinder Form entspräche hierbei dem Goldstandard.

### 2.1 Kontrollgruppe: Orale Supplementation von Vitamin D

In Chels Studie von 1998 wird berichtet, dass der Effekt der oralen Supplementation mit 400 IU pro Tag über zwölf Wochen mit dem der UV-Bestrahlung vergleichbar ist (85). Gloths Arbeitsgruppe stellte hingegen fest, dass der Effekt einer einmaligen Dosis von 10.000 IU Vitamin D den Vitamin D-Spiegel deutlich stärker erhöhte (74%) als die einwöchige UV-Bestrahlung (36%) (74). Wortsman und Kollegen führten mit ihren Probanden zwar einen „Vitamin D2 loading test“ durch, jedoch diente dieser primär dazu, das Ansprechen der Adipösen und der Gesunden zu vergleichen und nicht den Effekt der Bestrahlung mit dem der oralen Supplementation (33).

### 2.2 Kontrollgruppe: Placebo-Licht

Eine Kontrollgruppe, die Placebo-Licht erhielt, war für Edström und Kollegen wichtig, um eine bessere Aussagequalität zum Effekt einer künstlichen UV-Bestrahlung auf Stimmung und Wohlbefinden zu erreichen. Bei den zwölf gesunden Probanden, die

weißem, sichtbarem Licht ausgesetzt wurden, zeigte sich weder eine Änderung des Vitamin D-Wertes noch der Befindlichkeit (94).

### 2.3 Kontrollgruppe: keine Intervention

Bei den Studien ohne Intervention zeigten sich durchgehend in der Kontrollgruppe keine Veränderungen des 25(OH)D-Wertes (85, 86, 88). Nur bei Bogh und Kollegen war ein Absinken um 24,7 nmol/l zu beobachten, was darauf zurückzuführen ist, dass diese Studie über einen längeren Zeitraum (17 Wochen) im Winter durchgeführt wurde, in dem das Sinken des Vitamin D-Spiegels normal und natürlich ist (92).

Im MUVY Projekt bestand die Kontrollgruppe aus 24 weiteren gesunden, jungen Frauen. Diese beantworteten die beiden Stimmungsfragebögen vor und nach einer Woche, in der keine Intervention stattfand und, wie bei der Interventionsgruppe auch, ein natürlicher UV-Einfluss aufgrund von Wetter- und Jahreszeitbedingungen als vernachlässigbar eingeschätzt werden konnte. Die Probandinnen zeigten, im Gegensatz zu den bestrahlten Probandinnen, mit über 30% niedrigeren BDI-Werten, weder im BDI noch im POMS Unterschiede in den Scores vor und nach der interventionsfreien Woche. Folglich kann ein „Fragebogen-Effekt“, der das Stimmungsergebnis, zum Beispiel durch ein eventuelles Erinnern an die Fragen, beeinflussen könnte, weitgehend ausgeschlossen werden. Schwächen dieser Kontrollgruppe liegen darin, dass kein Placebo-Licht wie bei Edström und Kollegen verwendet wurde, keine Randomisierung stattfand und keine Vitamin D-Metaboliten bestimmt wurden. Hierbei gilt jedoch zu berücksichtigen, dass es sich beim MUVY Projekt um eine Pilotstudie handelt, die primär die Überprüfung des Studiendesigns zum Ziel hatte.

### 3. Probandenanzahl

In der MUVY Pilotstudie wurden insgesamt 44 Probandinnen untersucht, von den 20 UV-exponiert wurden.

Die Studien von Armas (N = 72), Harari (N = 60) und Juzeniene (N = 23) (90, 93, 95) weisen eine angemessene Probandenzahl auf, während die übrigen der präsentierten Projekte entweder geringe Probandenzahlen mit ca. zehn UV-Bestrahlten aufwiesen (33, 84, 85, 87-89) oder bei an sich größeren Gesamtzahlen viele Untersuchungsuntergruppen gebildet wurden, die die Probanden pro Gruppe auf eine teilweise kaum statistisch auswertbare Anzahl reduzierten (86, 91, 92, 94) (vgl. 5.2.9 und Tabelle 2).

Die angewandte Fallzahl von 20 Probandinnen in der Interventionsgruppe erwies sich als ausreichend um das Studiendesign des MUVY Pilotprojektes zu validieren und sowohl den ersten Teil der primären Fragestellung der Vitamin D-Steigerung und deren Nachhaltigkeit als auch die sekundäre Fragestellung zum Auftreten von unerwünschten Ereignissen hinreichend zu beantworten. Ein weiterer Anteil der primären Fragestellung bezüglich eines möglichen Effektes auf die Stimmungslage konnte nur eingeschränkt nachgewiesen werden, was unter anderem an der geringen Probandenzahl liegen könnte. Näheres hierzu wird in den Kapiteln 9.3.2 und 9.4 erörtert.

### **9.3 Stimmung**

Die Ergebnisse des BDI zeigen in der UV-Expositionsgruppe eine signifikante Verbesserung des Gesamtscores: der Mittelwert fiel von  $4,0 \pm 2,1$  auf  $2,6 \pm 2,5$  ( $p = 0,003$ ), während in der Kontrollgruppe keine Änderungen festgestellt werden konnte. Sowohl die 25(OH)D- als auch die 1,25(OH)<sub>2</sub>D-Ausgangswerte korrelierten invers mit den Ausgangswerten des Beck Depressionsinventars ( $\rho = -0,542$ ,  $p = 0,013$  bzw.  $\rho = -0,597$ ,  $p = 0,005$ ).

Der POMS wies in beiden Gruppen in keiner der vier Subkategorien („Niedergeschlagenheit“, „Tatendrang“, „Müdigkeit“ und „Missmut“) einen signifikanten Unterschied im Verlauf auf. Der postinterventionelle POMS Gesamtwert korrelierte mit dem Anstieg des 1,25(OH)<sub>2</sub>D-Spiegels ( $\rho = 0,549$ ,  $p = 0,012$ ). Dieser Zusammenhang war hauptsächlich auf die Unterkategorie „Tatendrang“ zurückzuführen, die eine deutliche inverse Korrelation mit dem Anstieg des 1,25(OH)<sub>2</sub>D-Spiegels ( $\rho = -0,739$ ,  $p < 0,001$ ) zeigt.

#### **9.3.1 Einordnung der Stimmungsergebnisse**

Aufgrund der verwendeten verschiedenen Stimmungsfragebögen lassen sich die Ergebnisse der vorgestellten UV-Studien, die die Stimmung berücksichtigen haben, (Edström (94), Harari (95) und Gloth (74)), nicht zum Vergleich mit dem MUVY Projekt heranziehen. Daher erfolgen die folgenden Vergleiche mit Studien, in denen entweder eine orale Supplementation oder eine Licht therapeutische Intervention erfolgte.

##### **9.3.1.1 Einordnung des BDI**

1. Inverse Korrelation von 25(OH)D- und 1,25(OH)<sub>2</sub>D-Ausgangswerten mit den BDI Ausgangswerten

In der in Absatz 5.2.7.2 vorgestellten Studie von Jorde an 255 Norwegern wurde diese inverse Korrelation ebenfalls festgestellt (70).

## 2. Reduktion des BDI Scores

Bei Shipowick und Kollegen (vgl. Absatz 5.2.7.3) zeigte sich ebenfalls eine Reduktion des Beck Depressionsinventars II Wertes nach täglicher Supplementation von 5000 IU über acht Wochen. Es gilt jedoch einschränkend zu vermerken, dass nur sechs Teilnehmerinnen die Studie beendet haben (73).

Bei den beiden in Absatz 5.2.8.2 vorgestellten Lichttherapiestudien an SAD-Patienten, zeigte sich eine Reduktion des BDI-II-Wertes um -1,3 bei Reeves 79 Patienten, und des BDI um -16,1 bei Magnussons zehn Patienten, welche mit 10.000 Lux behandelt worden und um -5,0 nach Placebo-Behandlung (81, 82).

Im MUVY Projekt zeigte sich ebenfalls eine BDI Reduktion von 1,4 bei den 20 Probandinnen der Interventionsgruppe, was in der Größenordnung von Reeves Projekt anzusiedeln ist. Es gilt jedoch zu bedenken, dass bei den beiden Studien Patienten mit SAD untersucht wurden. Bei diesen Patientengruppen zeigen sich bereits enorm erhöhte Ausgangswerte, wie zum Beispiel 23,1 und 26,2 bei Reeves und Kollegen oder 17,0 bei Magnusson und Kristbjarnarson, sodass eine Reduktion in größerem Ausmaß möglich ist (81, 82). Bei unserer Studie handelte es sich hingegen um gesunde Probandinnen ohne psychische Vorerkrankungen, bei denen der BDI-Ausgangswert nur bei 4,0 lag.

Ebenfalls hohe BDI Ausgangswerte (ca.  $\bar{X}$  22<sup>23</sup>) zeigten die Patientinnen mit Bulimia nerviosa in Blouins (vgl. 5.2.8.2) Studie, vor dem Hintergrund, dass 13 der 18 die Kriterien für eine Major Depression erfüllten (83). Direkt nach der Bestrahlung zeigte sich der BDI der Patientinnen auf ca. 15<sup>24</sup> gebessert.

### **9.3.1.2 Einordnung des POMS**

Harris und Dawson-Hughes untersuchten 250 Probandinnen zwischen 43 und 72 Jahren, bei denen die eine Hälfte 400 IU Vitamin D täglich und die andere Hälfte Placebo-Medikation erhielt (vgl. 5.2.7.3). Wie im MUVY Projekt konnte kein im POMS abbildbarer Stimmungsunterschied festgestellt werden (75). Es zeigten sich keine

---

<sup>23</sup> Der Graphik (Fig. 1) der Publikation entnommen, da nicht explizit beschrieben.

<sup>24</sup> Ebenfalls der Graphik (Fig. 1) der Publikation entnommen, da nicht explizit beschrieben.

signifikanten Korrelationen zwischen dem POMS Fragebogen und den Vitamin D-Metaboliten (75). In der MUVY Pilotstudie fanden sich diese hingegen zwischen der Änderung des  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  Spiegels und sowohl dem POMS Gesamtwert als auch der Subkategorie „Tatendrang“.

In der in den Absätzen 5.2.8.2 und 2 bereits erwähnten Studie von Reeves wurde eine Reduktion der POMS Kategorie „Niedergeschlagenheit“ nach den Bestrahlungen festgestellt. Im MUVY Projekt zeigte „Niedergeschlagenheit“ ebenso wie die anderen drei Subkategorien (vgl. 7.3.4) keine postinterventionelle Änderung (81).

Ebenfalls keine Änderung im POMS fand sich bei Blouins Patienten (vgl. 5.2.8.2 und 2) mit Bulimia nerviosa (83).

### **9.3.2 Beurteilung der Stimmungsergebnisse**

#### **9.3.2.1 Beurteilung des BDI**

Wie in den oben dargestellten Studien nach oraler Supplementation (Shipowick (73)) bzw. Lichttherapie (Magnussons (82), Reeves (81) und Blouin (83)), konnte eine statistisch bedeutsame Reduktion des BDI beobachtet werden.

Bei dem BDI handelt es sich allerdings um einen Fragebogen, der hauptsächlich zur Detektion von depressiven Symptomen Verwendung findet. Wie an dem Baseline BDI Wert von  $4,0 \pm 2,1$ , der deutlich unter der Grenze von 10 für das Vorliegen einer milden Depression lag (vgl. 7.3.3), zu sehen ist, waren die Studienteilnehmerinnen des MUVY Pilotprojektes, wie auch in den Einschlusskriterien gefordert, psychisch gesund und nicht depressiv.

Es ist daher nicht angebracht, die signifikante Reduktion des BDI von  $4,0 \pm 2,1$  auf  $2,6 \pm 2,5$  ( $p = 0,003$ ) als einen klinisch bedeutsamen Effekt der UV-Exposition auf das Krankheitsbild der Depression zu werten, da die Probandinnen nicht an einer Depression erkrankt waren.

#### **9.3.2.2 Beurteilung des POMS**

Im Gegensatz zum BDI ist der POMS ein Fragebogen, der nicht nur bei Patienten mit psychiatrischer Diagnose, sondern auch bei Gesunden Anwendung findet (123, 124). Die Werte des POMS sowohl zu Beginn der Studie als auch an Tag 8 zeigen, dass sich unsere Probandinnen insgesamt in einem sehr ausgeglichen Stimmungszustand befanden. Die Möglichkeit, eine deutliche positive Änderung zu detektieren, ist bei

bereits positiver Grundstimmung somit stark eingeschränkt. Dennoch zeigte sich eine statistisch bedeutende Korrelation zwischen der Änderung des 1,25(OH)<sub>2</sub>D-Spiegels und des POMS Gesamtwertes am Tag 8. Dies kann ein Hinweis darauf sein, dass eine akute Änderung des aktiven Vitamin D-Metaboliten das Wohlbefinden beeinflussen kann. Besonders deutlich zeigte sich diese in der Unterkategorie „Tatendrang“, bei der eine starke inverse Korrelation zu finden war. Folglich waren Probandinnen mit einem hohen Anstieg ihres 1,25(OH)<sub>2</sub>D-Spiegels am Tag 8 weniger tatkräftig (vgl. Abbildung 13). Die Interpretation dieses Ergebnisses gestaltet sich als schwierig, da die Bedeutung des aktiven Vitamin D-Metaboliten außerhalb des Knochenstoffwechsels nicht ausreichend untersucht ist. In den meisten UV-Expositionsstudien wird zudem ausschließlich die Änderung des 25(OH)D-Spiegels ohne Berücksichtigung von 1,25(OH)<sub>2</sub>D beurteilt.

### **9.3.2.3 Beurteilung des Erhebungszeitpunkts**

Einen möglichen Störfaktor stellt der im MUVY Projekt gewählte Zeitpunkt der Stimmungsbeurteilung dar. Diese fand postinterventionell am Tag 8, also drei Tage nach der letzten Bestrahlung am Tag 5 statt. Beim POMS handelt es sich um einen Fragebogen, der die Stimmung der letzten 24 Stunden zu erfassen gedenkt (vgl. 7.3.4). Folglich ist dadurch die Erfassung der akuten Auswirkungen der UV-Bestrahlung auf die Stimmungslage stark eingeschränkt und die Wahrscheinlichkeit, dass der affektive Zustand der Probandinnen durch äußere Umstände negativ beeinflusst wurde (so handelte es sich am Tag 8 zum Beispiel meist um einen Montag), erhöht. Der BDI nimmt Bezug auf die Stimmungslage der letzten sieben Tage und scheint daher potentiell weniger störanfällig zu sein. Blouin und Kollegen berichteten jedoch in ihrer Studie an den Patientinnen mit Bulimia nerviosa (vgl. 5.2.8.2 und 2), dass der direkt nach der Bestrahlung bestimmte BDI eine deutliche Besserung von ca. 22 auf 15 zeigte. Eine sieben Tage später durchgeführte Kontrolle des BDI Wertes war signifikant schlechter als der postinterventionelle Wert und lag laut in der Publikation enthaltenen Graphik im Schnitt sogar über den Baseline BDI-Werten (83). Im MUVY Projekt zeigte sich bei Erhebung drei Tage nach der letzten Bestrahlung ein signifikant gebesserter Wert. Wie dieser sich direkt nach der Bestrahlung präsentiert hätte, bleibt fraglich.

Wichtig zu erwähnen ist, dass viele Probandinnen direkt nach den Bestrahlungen spontan berichteten, dass sie sich wohler und entspannter fühlen würden.

## 9.4 Mögliche Konsequenzen und Nutzen der Studie

Folgende Schlussfolgerungen können aus dem MUVY Pilotprojekt bezüglich der beiden primären Fragestellungen gezogen werden:

1. Eine mäßige UV-Dosis, die nur dreimalig appliziert wurde, kann bei gesunden, jungen Probandinnen den Vitamin D-Spiegel erhöhen und diesen auch vier und sechs Wochen nach der Bestrahlung auf einem erhöhten Niveau halten.
2. In beiden Stimmungsfragebögen zeigten sich signifikante Ergebnisse (Reduktion des BDI-Wertes und Korrelationen zwischen dem  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -Spiegel und dem POMS-Gesamtwert bzw. der Unterkategorie „Tatendrang“), deren Beurteilung weitere Studien erfordert.

Somit wurde Punkt 1 der primären Studienziele hinreichend erfüllt. Möglicherweise würde eine Weiterführung dieses Projektes an einem anderen Probandenkollektiv eine Anpassung der Bestrahlungsanzahl erfordern. Wären die Probanden z.B. älter, adipös oder hätten einen höheren Hauttyp (vgl. 5.2.2.2), könnten 4-5 UV-Expositionen nötig sein, um den gleichen Anstieg der Vitamin D-Metaboliten zu erreichen.

Die Beantwortung von Punkt 2 der primären Studienziele, nämlich die Auswirkung der dreimaligen UV-Bestrahlung auf die Stimmungslage, gestaltete sich komplexer. Bei Probanden, die psychisch gesund und von ausgeglichener Stimmung sind, ist die Möglichkeit, Besserungen zu detektieren von vornherein stark eingeschränkt (vgl. 9.3.2.1). Die signifikante Verbesserung der Werte des Beck Depression Inventars ist daher aufgrund der fehlenden Eignung des Fragebogens bei Anwendung an nicht-depressiven Probanden schwer zu bewerten. Die Korrelation des postinterventionellen POMS-Gesamtwertes mit dem Anstieg des  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -Spiegels und hierbei die besonders stark ausgeprägte inverse Korrelation mit der Subkategorie „Tatendrang“ ist interessant und deutet auf einen wie auch immer gearteten Einfluss der UV-Intervention auf die Stimmungslage hin. Eine konkrete Interpretation dieses Ergebnisses ist durch die geringe Probandenzahl des MUVY Pilotprojektes, der bereits guten Ausgangswerte und des möglicherweise zu spät gewählten Erhebungszeitpunktes weder möglich noch zulässig. Dennoch deuten die trotz allem vorhandenen statistisch bedeutenden Ergebnisse in beiden verwendeten Stimmungsfragebögen darauf hin, dass die Stimmungslage nicht völlig unbeeinflusst von den UV-Expositionen bzw. der Erhöhung

der Vitamin D-Metaboliten bleibt. Die Weiterverfolgung der hier durch das MUVY Pilotprojekt gelegten Grundlagen könnte sich daher durchaus in zukünftigen Projekten lohnen. Eine höhere Probandenzahl, möglicherweise schlechtere Ausgangswerte bei Patienten mit z.B. chronischen Erkrankungen und eine frühere Erhebung der postinterventionellen Fragebögen könnten zu aussagekräftigen Ergebnissen führen.

Folgende Schlussfolgerung kann aus dem MUVY Pilotprojekt bezüglich des ersten Teiles der sekundären Fragestellungen gezogen werden:

1. Eine mäßige UV-Dosis, die nur dreimalig appliziert wurde, erwies sich bei gesunden, jungen Probandinnen als frei von behandlungsbedürftigen oder bleibenden Schäden

Nach den ersten beiden UV-Bestrahlungen waren weder mittels CTCAE noch mittels Freitext-Option unerwünschte Ereignisse festzustellen. Nach der dritten und letzten UV-Applikation berichteten drei Probandinnen von leichtgradiger Photosensibilität, eine von Hautspannen und eine von Hauttrockenheit/ -schmerzen. Die erfassten Ereignisse waren laut Aussagen der betroffenen Teilnehmerinnen im Verlauf des Abends rückläufig gewesen und keinerlei Behandlung sei hierfür benötigt worden. Folglich bewirkte die UV-Intervention soweit beurteilbar keine bleibenden Schäden und kann somit in dem von uns durchgeführten Rahmen als risikoarm eingestuft werden. Mögliche Langzeit Konsequenzen konnten im Rahmen der MUVY Pilotstudie nicht erfasst werden. Bei einer Erhöhung der Anzahl der UV-Expositionen, die bei einem anders geartetem Probandenkollektiv notwendig werden kann (siehe oben und 5.2.2.2), sollte eine mögliche Verstärkung oder ein evtl. häufigeres Auftreten der hier nach der dritten Bestrahlung beobachteten unerwünschten Ereignisse berücksichtigt und kontrolliert werden.

Vor dem Hintergrund der hohen Vitamin D-Mangel-Prävalenz bei jungen Menschen (64 % der weiblichen Jugendlichen) und auch der hohen Rate an psychischen Erkrankungen, wie zum Beispiel depressive Störungen bei bis zu 10 % der zwischen 14- und 24-jährigen ist die erythemunterschwellige UV-Bestrahlung durchaus zu rechtfertigen (17, 125). Dazu sind vor allem hinsichtlich von Sicherheitsrisiken weitere Studien über einen langen Beobachtungszeitraum erforderlich.

Darüber hinaus ist dieses Behandlungsverfahren für ausgewählte Patientenkollektive eine Option einer wirksamen Anhebung des Vitamin D-Spiegels mit möglichen positiven Effekten auf die Stimmungslage. Weitere Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit sind auch hierfür notwendig. Dabei wären folgende Patientengruppen interessant:

#### 1. Patienten mit Saisonal affektiver Störung

Niedrige 25(OH)D-Spiegel waren in einigen Untersuchungen mit leichten und schweren depressiven Episoden assoziiert (13, 70). Bei Patienten, die an einer SAD leiden, sind diese in den sonnenarmen Wintermonaten besonders ausgeprägt (64). Von einer sonnensimulierenden UV-Bestrahlung als Lichttherapie mit zusätzlichen 25(OH)D erhöhenden Effekt könnten sie daher stark profitieren.

#### 2. Patienten mit postmenopausaler Osteoporose

Der Hormonmangel in der Menopause führt bei einigen Frauen zu gedrückter Stimmungslage und Antriebslosigkeit und erhöht das Risiko für die Entwicklung einer Osteoporose. Ein verstärktes Auftreten depressiver Symptome bei postmenopausalen Frauen mit Wirbelsäulenfraktur konnte festgestellt werden (126). Eine Förderung der natürlichen Vitamin D-Produktion bei möglicherweise positiven Effekten auf die affektive Verfassung würde beide genannten Symptome postmenopausaler Patienten lindern.

#### 3. Patienten mit Rheumatoider Arthritis

Dies zum einen, weil der Vitamin D-Mangel eine häufige Erscheinung unter RA-Patienten ist (vgl. 5.2.5.1), der unter anderem in Verbindung mit Glukokortikoid-Behandlung ein hohes Risiko für Osteoporose darstellen kann und zum anderen, weil viele RA-Patienten auch aufgrund der mit der Erkrankung verbundenen Schmerzen, Müdigkeit und Fatigue an depressiven Stimmungslagen leiden (10, 60-62). Man könnte folglich zeitgleich zwei der Komorbiditäten der RA beeinflussen. RA-Patienten wurden von uns bereits befragt, ob eine grundsätzliche Bereitschaft zur Teilnahme an einer solchen Fortführungsstudie vorliege, woraufhin diese meist sehr positiv reagiert haben und eine derartige Methode der natürlichen Aktivierung ihrer Vitamin D-Produktion einer Einnahme eines zusätzlichen Medikaments vorziehen würden.

Folgende Empfehlungen zum Studiendesign und zur -durchführung an Patientengruppen ergeben sich aus der MUVY Pilotstudie:

1. Anpassung im Sinne einer Steigerung der Bestrahlungshäufigkeit bei Patientengruppen mit eingeschränkter Vitamin D-Bildungskapazität (vgl. hierzu 5.2.2.2)
2. Berücksichtigung des hierbei möglicherweise erhöhten oder verstärkten Auftretens von unerwünschten Ereignissen
3. Langzeit Beobachtungen zur Erhebung von evtl. später auftretenden unerwünschten Ereignissen
4. Erhebung der postinterventionellen Stimmungsergebnisse direkt nach der letzten UV-Exposition
5. Follow up-Erhebung der postinterventionellen Stimmungsergebnisse, optimaler Weise zeitgleich mit den Vitamin D-Metaboliten
6. Vergrößerung des Probandenkollektivs zur deutlicheren Erfassung von Stimmungsergebnissen

Zusammenfassend ist die MUVY Pilotstudie an gesunden Probandinnen im Ergebnis interessant und wertvoll im Zusammenhang mit dem Vitamin D-Spiegel und der damit verbundenen Stimmungslage. Sie motiviert zur Fortführung ähnlicher Studien an anderen Probandenkollektiven und liefert eine wichtige Grundlage für diese.

## **10 Literaturverzeichnis**

1. Vuolo L, Di Somma C, Faggiano A, Colao A. Vitamin D and cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012;3:58.
2. Liu M, Lee MH, Cohen M, Bommakanti M, Freedman LP. Transcriptional activation of the Cdk inhibitor p21 by vitamin D3 leads to the induced differentiation of the myelomonocytic cell line U937. *Genes Dev*. 1996;10(2):142-53.
3. McGuire TF, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D(3)-induced apoptosis of murine squamous cell carcinoma cells. Selective induction of caspase-dependent MEK cleavage and up-regulation of MEKK-1. *J Biol Chem*. 2001;276(28):26365-73.

4. Penna G, Adorini L. 1 Alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J Immunol.* 2000;164(5):2405-11.
5. Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, Lipsky PE. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J Immunol.* 2007;179(3):1634-47.
6. Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Savelkoul HF, O'Garra A. 1alpha,25-Dihydroxyvitamin d3 has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol.* 2001;167(9):4974-80.
7. Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010;39(2):365-79, table of contents.
8. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science.* 2006;311(5768):1770-3.
9. Cutolo M, Otsa K, Uprus M, Paolino S, Serio B. Vitamin D in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2007;7(1):59-64.
10. Kerr GS, Sabahi I, Richards JS, Caplan L, Cannon GW, Reimold A, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency/deficiency in rheumatoid arthritis and associations with disease severity and activity. *J Rheumatol.* 2011;38(1):53-9.
11. Cutolo M. Solar light effects on onset/relapses and circannual/circadian symptomatology in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21(2):148-50.
12. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG, et al. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum.* 2004;50(1):72-7.
13. Hoogendijk WJ, Lips P, Dik MG, Deeg DJ, Beekman AT, Penninx BW. Depression is associated with decreased 25-hydroxyvitamin D and increased parathyroid hormone levels in older adults. *Arch Gen Psychiatry.* 2008;65(5):508-12.
14. Tansella M, Wig NM, Garfinkel PE, al. e. Setting the WHO agenda for mental health. *Bulletin-World Health Organization.* 2000;78(4):500-.
15. Holick MF. Vitamin D: The underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity.* 2002;9(1):87-98.
16. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not

- promote vitamin D3 synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67(2):373-8.
17. Linseisen J, Bechthold A, Bischoff-Ferrari HA, al. e. Vitamin D und Prävention ausgewählter chronischer Krankheiten – Stellungnahme. In: V. DGfEe, editor. Bonn2011.
  18. Lim JL, Stern RS. High levels of ultraviolet B exposure increase the risk of non-melanoma skin cancer in psoralen and ultraviolet A-treated patients. *J Invest Dermatol.* 2005;124(3):505-13.
  19. MacLaughlin JA, Anderson RR, Holick MF. Spectral character of sunlight modulates photosynthesis of previtamin D3 and its photoisomers in human skin. *Science.* 1982;216(4549):1001-3.
  20. Webb AR. Who, what, where and when-influences on cutaneous vitamin D synthesis. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006;92(1):17-25.
  21. Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. *J Cell Biochem.* 2003;88(2):296-307.
  22. Tian XQ, Chen TC, Matsuoka LY, Wortsman J, Holick MF. Kinetic and thermodynamic studies of the conversion of previtamin D3 to vitamin D3 in human skin. *J Biol Chem.* 1993;268(20):14888-92.
  23. Norman AW. Sunlight, season, skin pigmentation, vitamin D, and 25-hydroxyvitamin D: integral components of the vitamin D endocrine system. *Am J Clin Nutr.* 1998;67(6):1108-10.
  24. Holick MF. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 1995;61(3 Suppl):638S-45S.
  25. Wikimedia Commons. Vitamin-D-Bildung, <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Vitamin-D-Bildung.svg>, accessed 07-Jan-2015 2009 [Available from: <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Vitamin-D-Bildung.svg>].
  26. Webb AR, DeCosta BR, Holick MF. Sunlight regulates the cutaneous production of vitamin D3 by causing its photodegradation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;68(5):882-7.
  27. Diercke. Weltatlas. 4. Braunschweig: Westermann; 1996.
  28. Grant RH, Heisler GM. Estimation of ultraviolet B irradiation under variable cloud conditions. *Journal of Applied Meteorology.* 2000;39(6):904–16.
  29. Clemens TL, Adams JS, Henderson SL, Holick MF. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. *Lancet.* 1982;1(8263):74-6.

30. Lo CW, Paris PW, Holick MF. Indian and Pakistani immigrants have the same capacity as Caucasians to produce vitamin D in response to ultraviolet irradiation. *Am J Clin Nutr.* 1986;44(5):683-5.
31. SSK. Schutz des Menschen vor den Gefahren der UV-Strahlung in Solarien Empfehlung der Strahlenschutzkommission und Wissenschaftliche Begründung. In: Strahlenschutzkommission (SSK) des Bundesministeriums für Umwelt NuR, editor. Bonn: Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit; 2001. p. 16-7.
32. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(6 Suppl):1678S-88S.
33. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(3):690-3.
34. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D<sub>3</sub>. *J Clin Invest.* 1985;76(4):1536-8.
35. Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, MacLaughlin JA, Holick MF. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D<sub>3</sub> synthesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;64(6):1165-8.
36. Pelajo CF, Lopez-Benitez JM, Miller LC. Vitamin D and autoimmune rheumatologic disorders. *Autoimmun Rev.* 2010;9(7):507-10.
37. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266-81.
38. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int.* 2005;16(7):713-6.
39. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr.* 2003;22(2):142-6.
40. IOM. Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride. In: Institute of Medicine SCotSEoDRIFaNB, editor. Washington, DC: National Academy Press; 1997. p. 250-87.
41. DGE. Schätzwerte für eine angemessene Vitamin D-Zufuhr bei fehlender endogener Synthese. In: Ernährung DGf, Ernährung ÖGf, Ernährungsforschung SGf, Ernährung SVf, editors. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr Vitamin D. 1. Neustadt a. d. Weinstraße: Neuer Umschau Buchverlag; 2012. p. 79-96.
42. MRI. Nationale Verzehrsstudie II, Ergebnisbericht Teil 2. In: Max Rubner-Institut (MRI) BfEuL, editor. Karlsruhe: Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel; 2008.

43. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr.* 2003;77(1):204-10.
44. Steenbock H. THE INDUCTION OF GROWTH PROMOTING AND CALCIFYING PROPERTIES IN A RATION BY EXPOSURE TO LIGHT. *Science.* 1924;60(1549):224-5.
45. Bauer JM, Freyberg RH. Vitamin D intoxication with metastatic calcification. *J Am Med Assoc.* 1946;130:1208-15.
46. Rassow J, Hauser K, Netzker R, Deutzmann R. Hormone mit Wirkung auf den Calcium- und Phosphathaushalt. *Duale Reihe Biochemie. 2.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2008. p. 622-6.
47. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005;289(1):F8-28.
48. Apperly FL. The relation of solar radiation to cancer mortality in North America. *Cancer Research.* 1941;1(3):191-5.
49. Grant WB, Garland CF. The association of solar ultraviolet B (UVB) with reducing risk of cancer: multifactorial ecologic analysis of geographic variation in age-adjusted cancer mortality rates. *Anticancer Res.* 2006;26(4A):2687-99.
50. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(6):1586-91.
51. O'Kelly J, Hisatake J, Hisatake Y, Bishop J, Norman A, Koeffler HP. Normal myelopoiesis but abnormal T lymphocyte responses in vitamin D receptor knockout mice. *J Clin Invest.* 2002;109(8):1091-9.
52. Liu N, Nguyen L, Chun RF, Lagishetty V, Ren S, Wu S, et al. Altered endocrine and autocrine metabolism of vitamin D in a mouse model of gastrointestinal inflammation. *Endocrinology.* 2008;149(10):4799-808.
53. Sigmundsdottir H, Pan J, Debes GF, Alt C, Habtezion A, Soler D, et al. DCs metabolize sunlight-induced vitamin D3 to 'program' T cell attraction to the epidermal chemokine CCL27. *Nat Immunol.* 2007;8(3):285-93.
54. Devaux S, Castela A, Archier E, Gallini A, Joly P, Misery L, et al. Topical vitamin D analogues alone or in association with topical steroids for psoriasis: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26 Suppl 3:52-60.

55. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(4):1633-7.
56. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(5):820-5.
57. Rejnmark L, Avenell A, Masud T, Anderson F, Meyer HE, Sanders KM, et al. Vitamin D with calcium reduces mortality: patient level pooled analysis of 70,528 patients from eight major vitamin D trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(8):2670-81.
58. Raczekiewicz A, Kisiel B, Kulig M, Tlustochowicz W. Vitamin d status and its association with quality of life, physical activity, and disease activity in rheumatoid arthritis patients. *J Clin Rheumatol.* 2015;21(3):126-30.
59. Rossini M, Maddali Bongi S, La Montagna G, Minisola G, Malavolta N, Bernini L, et al. Vitamin D deficiency in rheumatoid arthritis: prevalence, determinants and associations with disease activity and disability. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(6):R216.
60. Dickens C, McGowan L, Clark-Carter D, Creed F. Depression in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Psychosom Med.* 2002;64(1):52-60.
61. Walker JR, Graff LA, Dutz JP, Bernstein CN. Psychiatric disorders in patients with immune-mediated inflammatory diseases: prevalence, association with disease activity, and overall patient well-being. *J Rheumatol Suppl.* 2011;88:31-5.
62. Covic T, Tyson G, Spencer D, Howe G. Depression in rheumatoid arthritis patients: demographic, clinical, and psychological predictors. *J Psychosom Res.* 2006;60(5):469-76.
63. Stumpf WE, Sar M, Clark SA, DeLuca HF. Brain target sites for 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Science.* 1982;215(4538):1403-5.
64. Humble MB. Vitamin D, light and mental health. *J Photochem Photobiol B.* 2010;101(2):142-9.
65. Naveilhan P, Neveu I, Wion D, Brachet P. 1,25-Dihydroxyvitamin D3, an inducer of glial cell line-derived neurotrophic factor. *Neuroreport.* 1996;7(13):2171-5.
66. Zhang X, Zhang Z, Xie C, Xi G, Zhou H, Zhang Y, et al. Effect of treatment on serum glial cell line-derived neurotrophic factor in depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008;32(3):886-90.

67. Puchacz E, Stumpf WE, Stachowiak EK, Stachowiak MK. Vitamin D increases expression of the tyrosine hydroxylase gene in adrenal medullary cells. *Brain Res Mol Brain Res.* 1996;36(1):193-6.
68. Rasso J, Hauser K, Netzker R, Deutzmann R. Hormone des Nebennierenmarks: Die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin. In: J. R, K. H, R. N, R. D, editors. *Duale Reihe Biochemie. 2.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2008. p. 577-8.
69. Dunlop BW, Nemeroff CB. The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64(3):327-37.
70. Jorde R, Waterloo K, Saleh F, Haug E, Svartberg J. Neuropsychological function in relation to serum parathyroid hormone and serum 25-hydroxyvitamin D levels. The Tromsø study. *J Neurol.* 2006;253(4):464-70.
71. ICD 10, Depressive Episode F32.xx, Definition der Symptome, <http://www.icd-code.de/suche/icd/code/F32.-.html?sp=SF32>, accessed 11-Nov-2015.
72. Gorard DA, Gomborone JE, Libby GW, Farthing MJ. Intestinal transit in anxiety and depression. *Gut.* 1996;39(4):551-5.
73. Shipowick CD, Moore CB, Corbett C, Bindler R. Vitamin D and depressive symptoms in women during the winter: a pilot study. *Appl Nurs Res.* 2009;22(3):221-5.
74. Gloth FM, Alam W, Hollis B. Vitamin D vs broad spectrum phototherapy in the treatment of seasonal affective disorder. *J Nutr Health Aging.* 1999;3(1):5-7.
75. Harris S, Dawson-Hughes B. Seasonal mood changes in 250 normal women. *Psychiatry Res.* 1993;49(1):77-87.
76. Dumville JC, Miles JN, Porthouse J, Cockayne S, Saxon L, King C. Can vitamin D supplementation prevent winter-time blues? A randomised trial among older women. *J Nutr Health Aging.* 2006;10(2):151-3.
77. Golden RN, Gaynes BN, Ekstrom RD, Hamer RM, Jacobsen FM, Suppes T, et al. The efficacy of light therapy in the treatment of mood disorders: a review and meta-analysis of the evidence. *Am J Psychiatry.* 2005;162(4):656-62.
78. SBU. Light therapy for depression and other treatment of seasonal affective disorder, a systematic review. Stockholm: The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (= SBU), 2007.
79. Even C, Schröder CM, Friedman S, Rouillon F. Efficacy of light therapy in nonseasonal depression: a systematic review. *J Affect Disord.* 2008;108(1-2):11-23.

80. Wehr TA, Skwerer RG, Jacobsen FM, Sack DA, Rosenthal NE. Eye versus skin phototherapy of seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry*. 1987;144(6):753-7.
81. Reeves GM, Nijjar GV, Langenberg P, Johnson MA, Khabazghazvini B, Sleemi A, et al. Improvement in depression scores after 1 hour of light therapy treatment in patients with seasonal affective disorder. *J Nerv Ment Dis*. 2012;200(1):51-5.
82. Magnusson A, Kristbjarnarson H. Treatment of seasonal affective disorder with high-intensity light. A phototherapy study with an Icelandic group of patients. *J Affect Disord*. 1991;21(2):141-7.
83. Blouin AG, Blouin JH, Iversen H, Carter J, Goldstein C, Goldfield G, et al. Light therapy in bulimia nervosa: a double-blind, placebo-controlled study. *Psychiatry Res*. 1996;60(1):1-9.
84. Chel VG, Ooms ME, Pavel S, de Gruijl F, Brand A, Lips P. Prevention and treatment of vitamin D deficiency in Dutch psychogeriatric nursing home residents by weekly half-body UVB exposure after showering: a pilot study. *Age Ageing*. 2011;40(2):211-4.
85. Chel VG, Ooms ME, Popp-Snijders C, Pavel S, Schothorst AA, Meulemans CC, et al. Ultraviolet irradiation corrects vitamin D deficiency and suppresses secondary hyperparathyroidism in the elderly. *J Bone Miner Res*. 1998;13(8):1238-42.
86. Corless D, Gupta SP, Switala S, Barragry JM, Boucher BJ, Cohen RD, et al. Response of plasma-25-hydroxyvitamin D to ultraviolet irradiation in long-stay geriatric patients. *Lancet*. 1978;2(8091):649-51.
87. Chuck A, Todd J, Diffey B. Subliminal ultraviolet-B irradiation for the prevention of vitamin D deficiency in the elderly: a feasibility study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2001;17(4):168-71.
88. Snell AP, MacLennan WJ, Hamilton JC. Ultra-violet irradiation and 25-hydroxy-vitamin D levels in sick old people. *Age Ageing*. 1978;7(4):225-8.
89. Chandra P, Wolfenden LL, Ziegler TR, Tian J, Luo M, Stecenko AA, et al. Treatment of vitamin D deficiency with UV light in patients with malabsorption syndromes: a case series. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2007;23(5):179-85.
90. Armas LA, Dowell S, Akhter M, Duthuluru S, Huerter C, Hollis BW, et al. Ultraviolet-B radiation increases serum 25-hydroxyvitamin D levels: the effect of UVB dose and skin color. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57(4):588-93.

91. Bogh MK, Schmedes AV, Philipsen PA, Thieden E, Wulf HC. Vitamin D production depends on ultraviolet-B dose but not on dose rate: a randomized controlled trial. *Exp Dermatol*. 2011;20(1):14-8.
92. Bogh MK, Schmedes AV, Philipsen PA, Thieden E, Wulf HC. A small suberythematous ultraviolet B dose every second week is sufficient to maintain summer vitamin D levels: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2012;166(2):430-3.
93. Juzeniene A, Baturaite Z, Lagunova Z, Grigalavicius M, Porojnicu AC, Bruland Ø, et al. Influence of multiple UV exposures on serum cobalamin and vitamin D levels in healthy females. *Scand J Public Health*. 2015.
94. Edström DW, Linder J, Wennersten G, Brismar K, Ros AM. Phototherapy with ultraviolet radiation: a study of hormone parameters and psychological effects. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(4):403-9.
95. Harari M, Dramsdahl E, Shany S, Baumfeld Y, Ingber A, Novack V, et al. Increased vitamin D serum levels correlate with clinical improvement of rheumatic diseases after Dead Sea climatotherapy. *Isr Med Assoc J*. 2011;13(4):212-5.
96. Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Gamble GD, Reid IR. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:d2040.
97. Weisse K, Winkler S, Hirche F, Herberth G, Hinz D, Bauer M, et al. Maternal and newborn vitamin D status and its impact on food allergy development in the German LINA cohort study. *Allergy*. 2013;68(2):220-8.
98. Association WM. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191-4.
99. Waldmann. Full Body UV Compact System GH-8 ST, Waldmann GmbH & Co. KG, [http://www.waldmann.com/waldmann-medizin/home/home/products/therapy\\_systems\\_for\\_home\\_therapy/uv\\_therapy\\_systems/gh-8\\_st.en.html](http://www.waldmann.com/waldmann-medizin/home/home/products/therapy_systems_for_home_therapy/uv_therapy_systems/gh-8_st.en.html), accessed 16-Sep-2013 [16.09.13].
100. Medikos-Wolff. 100 Watt *Arimed® B* lamps, [http://www.medikos-wolff.com/medikos\\_de/cosmedico-arimed-b-100w.html](http://www.medikos-wolff.com/medikos_de/cosmedico-arimed-b-100w.html), accessed 15-May-2013 [15.05.2013]. Available from: [http://www.medikos-wolff.com/medikos\\_de/cosmedico-arimed-b-100w.html](http://www.medikos-wolff.com/medikos_de/cosmedico-arimed-b-100w.html).
101. BRD. Verordnung zum Schutz vor schädlichen Wirkungen künstlicher ultravioletter Strahlung (UV-Schutz-Verordnung – UVSV). In: Bundesministerium\_für\_Umwelt, editor. 2011.

102. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol.* 1988;124(6):869-71.
103. Sachdeva S. Fitzpatrick skin typing: applications in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2009;75(1):93-6.
104. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961;4:561-71.
105. Seggar LB, Lambert MJ, Hansen NB. Assessing Clinical Significance: Application to the Beck Depression Inventory. *Behavior Therapy.* 2002;33(2):253-69.
106. Hautzinger M, Bailer M, H. W, Keller F. Beck-Depressions-Inventar-(BDI). Bern/Stuttgart/Wien: Verlag Hans Huber; 1993.
107. Kendall PC, Hollon SD, Beck AT, Hammen CL, Ingram RE. Issues and Recommendations Regarding Use of the Beck Depression Inventory. *Cognitive Therapy and Research.* 1987;11(3):289-99.
108. McNair D, Lorr M, Droppleman L. POMS Manual. San Diego: Educational and Industrial Testing Service; 1971.
109. McNair D, Lorr M, Droppleman L. Profile of mood states manual (rev.). San Diego: Educational and Industrial Testing Service; 1992.
110. Albani C, Blaser G, Geyer M, Schmutzer G, Brähler E, Bailer H, et al. [The German short version of "Profile of Mood States" (POMS): psychometric evaluation in a representative sample]. *Psychother Psychosom Med Psychol.* 2005;55(7):324-30.
111. Albani C, Blaser G, Geyer M, Schmutzer G, Hinz A, Bailer H, et al. [Validation and standardization of the "Questionnaire for Assessing Subjective Physical Well-Being" by Kolip and Schmidt in a representative German sample]. *Psychother Psychosom Med Psychol.* 2006;56(3-4):172-81.
112. Labor-Berlin. Qualitäts selbstverständnis [Available from: <http://www.laborberlin.com/service/qualitaetsselbstverstaendnis.html>].
113. Immunodiagnostic Systems G. IDS-iSYS 25-Hydroxy-Vitamin D. Manual. Frankfurt am Main 2011. p. 1.
114. Immunodiagnostic Systems G. IDS 1,25-Dihydroxy Vitamin D EIA. Manual: Frankfurt am Main; 2011. p. 20.
115. Bühl A. Mittelwertvergleiche und Nichtparametrische Tests. PASW 18 Einführung in die moderne Datenanalyse. 12. München: Pearson Studium; 2010. p. 331-84.
116. Standard C. Erythema reference action spectrum and standard erythema dose. In: (CIE) CIE, editor. 1998.

117. Grigalavicius M, Moan J, Dahlback A, Juzeniene A. Vitamin D and ultraviolet phototherapy in Caucasians. *J Photochem Photobiol B*. 2015;147:69-74.
118. Holick MF, MacLaughlin JA, Doppelt SH. Regulation of cutaneous previtamin D3 photosynthesis in man: skin pigment is not an essential regulator. *Science*. 1981;211(4482):590-3.
119. Adams JS, Clemens TL, Parrish JA, Holick MF. Vitamin-D synthesis and metabolism after ultraviolet irradiation of normal and vitamin-D-deficient subjects. *N Engl J Med*. 1982;306(12):722-5.
120. Clemens TL, Adams JS, Nolan JM, Holick MF. Measurement of circulating vitamin D in man. *Clin Chim Acta*. 1982;121(3):301-8.
121. Zhao LJ, Zhou Y, Bu F, Travers-Gustafson D, Ye A, Xu X, et al. Factors predicting vitamin D response variation in non-Hispanic white postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(8):2699-705.
122. Shab-Bidar S, Bours S, Geusens PP, Kessels AG, van den Bergh JP. Serum 25(OH)D response to vitamin D3 supplementation: a meta-regression analysis. *Nutrition*. 2014;30(9):975-85.
123. Gordon GH, Hubbell FA, Wyle FA, Charter RA. Stress during internship: a prospective study of mood states. *J Gen Intern Med*. 1986;1(4):228-31.
124. Kasper S, Rogers SL, Yancey A, Schulz PM, Skwerer RG, Rosenthal NE. Phototherapy in individuals with and without subsyndromal seasonal affective disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46(9):837-44.
125. Wittchen HU, Nelson CB, Lachner G. Prevalence of mental disorders and psychosocial impairments in adolescents and young adults. *Psychol Med*. 1998;28(1):109-26.
126. Silverman SL, Shen W, Minshall ME, Xie S, Moses KH. Prevalence of depressive symptoms in postmenopausal women with low bone mineral density and/or prevalent vertebral fracture: results from the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) study. *J Rheumatol*. 2007;34(1):140-4.

## 11 Quellenverzeichnis der Fußnoten

- F1. Fußnote <sup>3</sup>, Seite 15: Wikipedia die freie Enzyklopädie, Artikel Wellenlänge, <https://de.wikipedia.org/wiki/Wellenlänge>, accessed 14-Oct-2015
- F2. Fußnote <sup>4</sup>, Seite 15: Wikipedia die freie Enzyklopädie, Artikel Cis-trans-Isomerie, <https://de.wikipedia.org/wiki/Cis-trans-Isomerie>, accessed 14-Oct-2015.
- F3. Fußnote <sup>8</sup>, Seite 27: Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry. 1961;4:561-71
- F4. Fußnote <sup>9</sup>, Seite 28: McNair D, Lorr M, Droppleman L. POMS Manual. San Diego: Educational and Industrial Testing Service; 1971.
- F5. Fußnote <sup>14</sup>, Seite 34: Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. Br J Psychiatry. 1979;134:382-9.
- F6. Fußnote <sup>16</sup>, Seite 35: Hamilton M. A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1960;23:56-62.
- F7. Fußnote <sup>17</sup>, Seite 35: Williams J, Link M, Rosenthal N, Amira L, Terman M. Structured Interview guide for the Hamilton depression rating scale seasonal affective disorder version (SIGH-SAD). In: Packet SAT, editor. Wilsonville: Society for light treatment and Biological Rhythms; 1992.
- F8. Fußnote <sup>18</sup>, Seite 35: Rosenthal NE, Heffernan MM. Bulimia, carbohydrate craving, and depression: A central connection? Nutrition and the brain. 1986(7):139-66.
- F9. Fußnote <sup>19</sup>, Seite 39: Wikipedia die freie Enzyklopädie, Artikel Good Clinical Practice, [https://de.wikipedia.org/wiki/Good\\_Clinical\\_Practice](https://de.wikipedia.org/wiki/Good_Clinical_Practice), accessed 14-Oct-2015.

## 12 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Konversion des Prä-Vitamin D3 zu Vitamin D3 [adaptiert nach (23, 24) unter Verwendung von (25)] .....	15
Abbildung 2: Metablismus und Funktion des Vitamin D im menschlichen Körper [adaptiert nach (21)] .....	17
Abbildung 3: Solarer Zenitwinkel [adaptiert von (20)] .....	18
Abbildung 4: Effekt des Calcitriols auf den Knochenstoffwechsel [adaptiert nach (47)].	22
Abbildung 5: Studyflow der Interventionsgruppe .....	40
Abbildung 6: Full Body UV Compact System GH-8 ST (99) .....	41
Abbildung 7: Hauttyp Interventionsgruppe und Kontrollgruppe.....	48

Abbildung 8: Baseline-Werte 25-Hydroxy-Vitamin D, eingeteilt in Versorgungskategorien .....	49
Abbildung 9: Postinterventionelle 25-Hydroxy-Vitamin D Werte am Tag 8, eingeteilt in Versorgungskategorien .....	51
Abbildung 10: Vergleich des 25-Hydroxy-Vitamin D Anstiegs zwischen den Probandinnen mit Vitamin D Mangel und den übrigen Probandinnen .....	52
Abbildung 11: Individueller Verlauf der 25-Hydroxy-Vitamin D Werte bei baseline, Tag 8, 36 und 50.....	53
Abbildung 12: Summe der Baseline- und postinterventionellen Werte der Beck Depressionsinventar (BDI) Einzelitems in der Interventionsgruppe .....	55
Abbildung 13: Korrelation des 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D Anstiegs zur POMS Kategorie "Tatendrang" am Tag 8.....	59
Abbildung 14: Mittlere Änderung des 25-Hydroxy Vitamin D-Spiegels in Abhängigkeit von der applizierten Gesamtdosis in ausgewählten UV-Studien .....	67

### **13 Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Vitamin D-Versorgungskategorien .....	20
Tabelle 2: Studien an älteren Menschen .....	31
Tabelle 3: Ausgangswerte Kontrollgruppe und Interventionsgruppe .....	47
Tabelle 4: Baseline-Werte 25-Hydroxy-Vitamin D und 1,25-Dihydroxy-Vitamin D.....	49
Tabelle 5: Korrelation 25-Hydroxy-Vitamin D- und 1,25-Dihydroxy-Vitamin D-Baseline-Werte mit Beck Depressionsinventar Baseline-Werten .....	50
Tabelle 6: Vergleich der 25-Hydroxy- und 1,25-Dihydroxy Vitamin D Werte von Tag 8 mit den Baseline-Werten in der Interventionsgruppe.....	50
Tabelle 7: 25-Hydroxy-Vitamin D und 1,25-Dihydroxy-Vitamin D im Verlauf (baseline, Studientag 8, 36 und 50) .....	52
Tabelle 8: BDI Ausgangs- und postinterventionelle Werte .....	54
Tabelle 9: Baseline- und postinterventionellen Werte der Beck Depressionsinventar (BDI) Einzelitems in der Interventionsgruppe .....	56
Tabelle 10: POMS Baseline und Tag 8 Werte in der Interventions- und Kontrollgruppe.....	57
Tabelle 11: POMS "lustlos" Vergleich der Tag 8 Werte mit den Baseline Werten in der Interventionsgruppe.....	58

Tabelle 12: Unerwünschte Ereignisse nach dritter Bestrahlung .....	59
Tabelle 13: Dosis und Vitamin D Änderung der UV Studien (aufsteigend nach Einzeldosis) .....	64
Tabelle 14: Dosis und Vitamin D Änderung bei Studien mit Ganzkörperbestrahlung (aufsteigend nach Einzeldosis).....	66

## 14 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Biersack Maria, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einfluss einer dreimaligen erythemunterschwelligen UV-Exposition auf die Stimmung und den Vitamin D-Spiegel gesunder, junger Probandinnen“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## 15 Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Maria Biersack hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Manuskripteinreichung bei PlosOne am 23.09.2015: Biersack MG, Hajdukiewicz M, Uebelhack R, Franke L, Klaus P, Höhne-Zimmer V, Braun T, Buttgereit F, Burmester G-R, Detert J. Sustained increase of 25-hydroxyvitamin D levels in healthy young women during wintertime after three suberythemal UV irradiations - the MUVY pilot study. PONE-D-15-42154. PlosOne. Noch nicht erschienen.

Beitrag im Einzelnen: Durchführung des Projekt, Auswertung der Daten und Verfassung des Manuskripts

Publikation 2: Detert J, Biersack M. Was hat Vitamin D mit Rheuma zu tun? Autoimmunerkrankungen und rheumatische Erkrankungen. Forum Sanitas – Das informative Medizinmagazin 2012;3:34-36.

Beitrag im Einzelnen: Mitautorin

Publikation 3: Abstractbook: Maria G. Biersack, Malgorzata Majer, Helmut Piazena, Tanja Braun, Vera Hoehne-Zimmer, Gerd-R. Burmester, Frank Buttgereit, Ralf Uebelhack, Jacqueline Detert. UV-B skin exposure: a possible mode of treatment for Vitamin D deficiency and mood disorders. Official Congress Abstract Book, a supplement to "The Annals of the Rheumatic Diseases The EULAR Journal" Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2013, Madrid, Spanien, 12 – 15 Juni 2013

Beitrag im Einzelnen: Durchführung des Projekt, Auswertung der Daten und Verfassung des Manuskripts

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## **16 Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.



## 17 Publikationen

### 17.1 Publikationen

- ▶ Biersack MG, Hajdukiewicz M, Uebelhack R, Franke L, Klaus P, Höhne-Zimmer V, Braun T, Buttgereit F, Burmester G-R, Detert J. Sustained increase of 25-hydroxyvitamin D levels in healthy young women during wintertime after three suberythemal UV irradiations - the MUVY pilot study. PLoS One. 2016 Jul 19;11(7).
- ▶ Detert J, Biersack M. Was hat Vitamin D mit Rheuma zu tun? Autoimmunerkrankungen und rheumatische Erkrankungen. Forum Sanitas – Das informative Medizinmagazin 2012;3:34-36. [link: [http://www.forum-sanitas.com/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_view&gid=29&Itemid=107](http://www.forum-sanitas.com/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=29&Itemid=107)]
- ▶ Abstractbook: Maria G. Biersack, Malgorzata Majer, Helmut Piazena, Tanja Braun, Vera Hoehne-Zimmer, Gerd-R. Burmester, Frank Buttgereit, Ralf Uebelhack, Jacqueline Detert. UV-B skin exposure: a possible mode of treatment for Vitamin D deficiency and mood disorders. Official Congress Abstract Book, a supplement to "The Annals of the Rheumatic Diseases The EULAR Journal" Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2013, Madrid, Spanien, 12 – 15 Juni 2013 (Submission N°: EULAR13-1899; NEW programme number: AB0637, unter: "25. Bone diseases other than osteoporosis, metabolic diseases and crystal diseases"), [link: [http://www.abstracts2view.com/eular/view.php?nu=EULAR13L\\_AB0637](http://www.abstracts2view.com/eular/view.php?nu=EULAR13L_AB0637), Ann Rheum Dis 2013;72(Suppl3):983]

### 17.2 Posterpräsentationen

- ▶ Biersack M, Majer M, Piazena H, Braun T, Höhne-Zimmer V, Burmester G-R, Buttgereit F, Uebelhack R, Detert J. Einfluss einer erythemunterschwelliger Bestrahlung bei gesunden Probandinnen auf den Vitamin D-Spiegel und die Stimmungslage. 40. Kongress der deutschen Gesellschaft für Rheumatologie DGRh Kongress, Bochum, 19.09-22.09.2012 (Submission no.: ABS 12-166; Postererkennung: V.03) [link: [http://dgrh-kongress.de/fileadmin/media/kongress/2012/20121114\\_Abstractband\\_DGRh\\_2012.pdf](http://dgrh-kongress.de/fileadmin/media/kongress/2012/20121114_Abstractband_DGRh_2012.pdf), Zeitschrift für Rheumatologie Suppl 2 • 2012, Seite 140]
- ▶ M. Biersack\*, M. Majer\*, H. Piazena, T. Braun, V. Hoehne-Zimmer, G. - R. Burmester, F. Buttgereit, R. Uebelhack, J. Detert. Eine dreimalige UVB - Bestrahlung bessert den Vitamin D - Spiegel und die Stimmungslage gesunder

junger Probandinnen. Konferenz Vitamin D Update 2013, Berlin, 19.04.-20.04.13  
(keine Submission Nummer, Poster-Nummer 01)

### **17.3 Vorträge**

- ▶ M. Biersack, M. Hajdukiewicz, H. Piazena, T. Braun, V. Hoehne-Zimmer, G. - R. Burmester, F. Buttgereit, R. Uebelhack, J. Detert. Three sun-simulated UV-B radiations lead to persistently higher Vitamin D levels and improved mood in healthy young women. Vortrag im Symposium "Vitamin D, Part I: impact of environmental and artificial sources of UVB" auf dem 15th European Society for Photobiology ESP 2013 Congress, Liège, Belgien, 02.09.-06.09.2013. (Submission no.: keine, Vortragsnummer: OC206)

### **17.4 Preise**

- ▶ 3. Platz, Kategorie „Bestes Poster“, Konferenz Vitamin D Update 2013, Berlin 19.04.-20.04.13 für M. Biersack\*, M. Majer\*, H. Piazena, T. Braun, V. Hoehne-Zimmer, G. - R. Burmester, F. Buttgereit, R. Uebelhack, J. Detert. Eine dreimalige UVB - Bestrahlung bessert den Vitamin D - Spiegel und die Stimmungslage gesunder junger Probandinnen.

## 18 Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Ralf Uebelhack und Prof. Dr. med. Gerd-Rüdiger Burmester für die Möglichkeit der Erstellung und die Betreuung dieser Promotionsarbeit.

Zudem möchte ich meinen besonderen herzlichen Dank Frau Dr. med. Jacqueline Detert aussprechen für die hervorragende Betreuung, konstruktive wissenschaftliche Beratung und ihre kontinuierliche motivierende Förderung.

Ich danke der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie der Charité mit ihrem Direktor, Prof. Dr. med. Gerd-Rüdiger Burmester, sowie Prof. Dr. med. Frank Buttgereit.

Hierbei danke ich im Besonderen dem Team Insider, von dem ich v.a. durch Frau Tanja Braun und Frau Vera Höhne-Zimmer tatkräftig unterstützt wurde.

Frau Dr. Leonora Franke möchte ich meinen Dank für Ihre statistische und wissenschaftliche Unterstützung aussprechen.

Bei Herrn Dr. rer. nat. Helmut Piazena möchte ich mich für die wissenschaftliche Betreuung und Beratung, v.a. bei physikalischen Fragestellungen, bedanken, sowie bei meiner Mitdotorandin Frau Malgorzata Hajdukiewicz für die harmonische und freundschaftliche Zusammenarbeit.

Zudem möchte ich mich bei den 44 Probandinnen für die bereitwillige und zuverlässige Teilnahme und dem mir dadurch entgegengebrachten Vertrauen bedanken.

Schließlich gilt herzlichster Dank meiner Familie, meinen Freunden und meinem Freund Stefan Hoffmann, die mich zu jeder Zeit unterstützt haben.