

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

DISSERTATION

Einfluss des Lebensstils, individueller Faktoren und einer  
erythemunterschwelligeren UV-B-Bestrahlung auf die Vitamin D-  
Werte

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Małgorzata Hajdukiewicz

aus Nowa Sól, Polen

Datum der Promotion: 05.03.2021

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:  
Biersack MG, Hajdukiewicz M, Uebelhack R, Franke L, Piazena H,  
Klaus P, Höhne-Zimmer V, Braun T, Buttgereit F, Burmester GR,  
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, 11(7) /  
19.07.2016

# Inhaltsverzeichnis

I. Abkürzungsverzeichnis.....	7
II. Einheiten.....	9
III. Abbildungsverzeichnis.....	10
IV. Tabellenverzeichnis .....	10
V. Zusammenfassung.....	12
VI. Abstract .....	13
1. Einleitung.....	15
2. Stand der Wissenschaft.....	16
2.1. Vitamin D-Synthese und -Metabolismus.....	16
2.2. Die Wirkung von Vitamin D.....	17
2.2.1. „Klassische“ Vitamin D-Wirkungen .....	17
2.2.2. „Nicht-klassische“ Vitamin D-Wirkungen.....	18
2.2.2.1. Antiproliferative Wirkung von Vitamin D.....	18
2.2.2.2. Immunmodulatorische Wirkung von Vitamin D .....	19
2.2.2.3. Vitamin D und Herz-Kreislauf-System .....	19
2.3. Vitamin D-Status.....	20
2.4. Ursachen des Vitamin D-Mangels .....	21
2.5. Empfehlungen für die Vitamin D-Zufuhr.....	23
2.6. Vitamin D-Zufuhr über die Ernährung.....	23
2.7. Einfluss des Lebensstils und individueller Faktoren auf den Vitamin D-Status.....	24
2.8. Phototherapie .....	25

2.8.1. Geschichte der Phototherapie .....	25
2.8.2. Ultraviolettstrahlung – Physikalische Grundlagen.....	26
2.8.1. Wirkungen der Ultraviolettstrahlung auf den menschlichen Organismus.....	27
2.8.1.1. Positive Wirkungen der Ultraviolettstrahlung .....	27
2.8.1.2. Negative Wirkungen der Ultraviolettstrahlung.....	28
2.9. Phototherapie und Vitamin D.....	29
2.10. Fragestellungen.....	31
3. Methodik.....	32
3.1. Studiendesign.....	32
3.2. Probandinnen .....	32
3.3. Intervention.....	34
3.4. Endpunkte .....	37
3.4.1. Änderung des Vitamin D-Spiegels.....	37
3.4.2. Demographischer Teil.....	37
3.4.3. Ernährungsstatus .....	38
3.4.4. Erfassung unerwünschter Ereignisse .....	38
3.5. Dokumentation und statistische Analyse .....	40
4. Ergebnisse.....	42
4.1. Charakteristika der Studienteilnehmer.....	42
4.2. Ergebnisse aus dem Ernährungsfragebogen .....	43
4.3. Vitamin D-Werte vor der Intervention .....	44
4.4. Vitamin D-Werte nach der Intervention.....	45

4.4.1. 25-Hydroxyvitamin D nach der Intervention.....	45
4.4.2. 1,25-Dihydroxyvitamin D nach der Intervention .....	48
4.5. Follow up .....	50
4.5.1. 25-Hydroxyvitamin D im Follow up .....	50
4.5.2. 1,25-Dihydroxyvitamin D im Follow up.....	52
4.6. Einflüsse auf den Vitamin D-Status .....	54
4.6.1. Einfluss der Ernährung auf Vitamin D-Ausgangswerte .....	54
4.6.2. Einfluss hormoneller Kontrazeptiva auf Vitamin D-Ausgangswerte .....	54
4.6.3. Einfluss des Hauttyps auf Vitamin D-Ausgangswerte .....	55
4.6.4. Einfluss des Body Mass Indexes auf Vitamin D-Ausgangswerte.....	56
4.7. Unerwünschte Nebenwirkungen.....	57
5. Diskussion .....	57
5.1. Einfluss der Bestrahlung auf Vitamin D-Werte.....	57
5.2. Einfluss des Lebensstils und individueller Faktoren auf Vitamin D-Werte .....	61
5.2.1. Einfluss der Ernährung auf Vitamin D-Werte.....	61
5.2.2. Einfluss hormoneller Kontrazeptiva auf Vitamin D-Werte .....	62
5.2.3. Einfluss des Hauttyps auf Vitamin D-Werte .....	63
5.2.4. Einfluss des Body Mass Indexes auf Vitamin D-Werte .....	64
5.3. Einschränkungen der Studie.....	64
5.4. Ausblick .....	66
6. Literaturverzeichnis .....	69
VII. Eidesstattliche Versicherung .....	79

VIII. Lebenslauf.....	81
IX. Publikationsliste .....	83
X. Danksagung .....	84

# I. Abkürzungsverzeichnis

1,25(OH) <sub>2</sub> D	1,25-Dihydroxyvitamin D
25(OH)D	25-Hydroxyvitamin D
AIDS	englisch: Acquired Immune Deficiency Syndrome, deutsch: erworbenes Immunschwächesyndrom
BGBI.	Bundesgesetzblatt
BGS98	Bundes-Gesundheitssurvey vom Jahr 1998
BMI	englisch: Body Mass Index (deutsch: Körpermassenindex)
CONSORT	englisch: Consolidated Statement of Reporting Trials (deutsch: Leitlinie für Veröffentlichungen von randomisierten Therapiestudien)
CTCAE	englisch: Common Terminology Criteria for Adverse Events, deutsch: Allgemeine Terminologiekriterien von Unerwünschten Ereignissen
DEGS1	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland – Welle 1
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
DifE	Deutsches Institut für Ernährungsforschung
DKRS	Deutscher Register Klinischer Studien
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EFPQ	englisch: European Food Propensity Questionnaire, deutsch: Europäischer Ernährungshäufigkeitsfragebogen
EPIC	englisch: European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
FGF23	Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23
GFPQ	englisch: German Food Propensity Questionnaire, deutsch: Deutscher Ernährungshäufigkeitsfragebogen
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
IDAMES	englisch: Innovative Dietary Assessment Methods in Epidemiological Studies and Public Health
IDDM	insulinabhängiger Diabetes mellitus
LSF	Lichtschutzfaktor
MARRS	Membrane Associated Rapid Response Steroid Binding

max.	maximal
MED	minimale Erythemdosis
min.	minimal
MW	Mittelwert
n	Anzahl
N	Nord
Nr.	Nummer
MS	Multiple Sklerose
NIDDM	nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus
NTX	N-Terminales Telopeptid des Typ I Kollagens
PPD	englisch: persistent pigment darkening (deutsch: persistierende Pigmentierung)
PTH	Parathormon
RA	Rheumatoide Arthritis
ROS	reaktive Sauerstoffspezies
RXR	Retinoid-X-Rezeptor
S.	Seite
SED	Standard Erythem Dosis
SD	Standardabweichung
sog.	sogenannt
u. a.	unter anderem
USA	englisch: United States of America (deutsch: die Vereinigten Staaten von Amerika)
UV	Ultraviolett
UVSV	UV-Schutz-Verordnung
v. a.	vor allem
VDBP	Vitamin D bindendes Protein
VDR	Vitamin D-Rezeptor
VDRE	Vitamin D-responsiblen Elemente



VitD	Vitamin D
VitD <sub>2</sub>	Ergocalciferol
VitD <sub>3</sub>	Cholecalciferol

## II. Einheiten

µg	Mikrogramm
C	Celsius
cm	Zentimeter
cm <sup>2</sup>	Quadratcentimeter
IE	Internationale Einheit
J	Joule
kg	Kilogramm
l	Liter
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
min	Minute
mJ	Millijoule
ml	Milliliter
ng	Nanogramm
nm	Nanometer
nmol	Nanomol
pmol	Pikomol
U	Umdrehung
W	Watt

### III. Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1</b> Flussdiagramm ein- und ausgeschlossener Teilnehmer.....	<b>36</b>
<b>Abbildung 2</b> Verteilung der Vitamin D-Zufuhr in $\mu\text{g}/\text{Tag}$ als Histogramm.....	<b>43</b>
<b>Abbildung 3</b> Prozentueller Anteil von Vitamin D-Quellen in der Nahrung (pro Monat) ..	<b>44</b>
<b>Abbildung 4</b> 25-Hydroxyvitamin D-Serumkonzentration vor und nach der Intervention als Boxplot (für $n = 20$ ) .....	<b>46</b>
<b>Abbildung 5</b> Vitamin D-Versorgungsstatus vor und nach der Intervention als Balkendiagramm .....	<b>47</b>
<b>Abbildung 6</b> 25-Hydroxyvitamin D-Serumkonzentration vor und nach der Intervention und im Follow up als Boxplot (für $n = 16$ ) .....	<b>51</b>
<b>Abbildung 7</b> 1,25-Dihydroxyvitamin D-Serumkonzentration vor und nach der Intervention und im Follow up als Boxplot (für $n = 16$ ).....	<b>53</b>

### IV. Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1</b> „Klassische“ Wirkung von 1,25-Dihydroxyvitamin D [1, 21] .....	<b>18</b>
<b>Tabelle 2</b> Beurteilung des Vitamin D-Status basierend auf der Konzentration von 25- Hydroxyvitamin D im Serum [40, 41] .....	<b>20</b>
<b>Tabelle 3</b> Ursachen und Wirkungen des Vitamin D-Mangels [1].....	<b>22</b>
<b>Tabelle 4</b> Vitamin D-Gehalt einiger gängiger Nahrungsmittel [47] .....	<b>24</b>
<b>Tabelle 5</b> Faktoren, welche die solare ultraviolette Bestrahlungsstärke beeinflussen, die die menschliche Haut erreicht [55, 56] .....	<b>27</b>
<b>Tabelle 6</b> Studientag der Bestrahlung und die applizierten Bestrahlungsdosen .....	<b>35</b>
<b>Tabelle 7</b> Schweregradeinteilung der unerwünschten Ereignisse [1 16].....	<b>40</b>
<b>Tabelle 8</b> Charakterisierungsvariablen der Studienteilnehmerinnen .....	<b>42</b>
<b>Tabelle 9</b> Geschätzte Vitamin D-Zufuhr über die Ernährung.....	<b>44</b>
<b>Tabelle 10</b> Vitamin D-Werte vor der Intervention .....	<b>44</b>
<b>Tabelle 11</b> Vitamin D-Status vor der Intervention.....	<b>45</b>
<b>Tabelle 12</b> Prüfung der Normalverteilungseigenschaft der 25-Hydroxyvitamin D-Werte vor und nach der Intervention mittels Shapiro-Wilk-Test .....	<b>45</b>
<b>Tabelle 13</b> 25-Hydroxyvitamin D-Serumkonzentration vor und nach der Intervention ..	<b>46</b>
<b>Tabelle 14</b> Vitamin D-Versorgungsstatus vor und nach der Intervention .....	<b>47</b>

<b>Tabelle 15</b> Vergleich der 25-Hydroxyvitamin D-Änderung bei Probandinnen mit und ohne Vitamin D-Defizit.....	<b>48</b>
<b>Tabelle 16</b> Prüfung der Normalverteilungseigenschaft der 1,25-Dihydroxyvitamin D-Werte vor und nach der Intervention mittels Shapiro-Wilk-Test.....	<b>48</b>
<b>Tabelle 17</b> Serumkonzentration von 1,25-Dihydroxyvitamin D vor und nach der Intervention.....	<b>49</b>
<b>Tabelle 18</b> Vergleich der 1,25-Dihydroxyvitamin D-Serumkonzentration bei Probandinnen mit und ohne Vitamin D-Defizit.....	<b>50</b>
<b>Tabelle 19</b> Prüfung der Normalverteilungseigenschaft der 25-Hydroxyvitamin D-Werte vor und nach der Intervention und im Follow up mittels Shapiro-Wilk-Test .....	<b>50</b>
<b>Tabelle 20</b> 25-Hydroxyvitamin D-Serumkonzentration im Zeitverlauf .....	<b>51</b>
<b>Tabelle 21</b> Mittelwertanalyse von 25-Hydroxyvitamin D-Serumkonzentration an verschiedenen Studientagen .....	<b>52</b>
<b>Tabelle 22</b> Prüfung der Normalverteilungseigenschaft der 1,25-Dihydroxyvitamin D-Werte vor und nach der Intervention und im Follow up mittels Shapiro-Wilk-Test..	<b>52</b>
<b>Tabelle 23</b> 1,25-Dihydroxyvitamin D-Serumkonzentration im Zeitverlauf.....	<b>53</b>
<b>Tabelle 24</b> Mittelwertanalyse von 1,25-Dihydroxyvitamin D-Serumkonzentration an verschiedenen Studientagen .....	<b>54</b>
<b>Tabelle 25</b> Korrelation zwischen der täglichen Vitamin D-Aufnahme und den Ausgangswerten von 25-Hydroxyvitamin D und 1,25-Dihydroxyvitamin D im Serum .....	<b>54</b>
<b>Tabelle 26</b> Varianzanalyse für den Einfluss der Einnahme hormoneller Kontrazeptiva auf die Ausgangswerte von 25-Hydroxyvitamin D und 1,25-Dihydroxyvitamin D im Serum.....	<b>55</b>
<b>Tabelle 27</b> Varianzanalyse für den Einfluss des Hauttyps auf die Ausgangswerte von 25-Hydroxyvitamin D und 1,25-Dihydroxyvitamin D im Serum .....	<b>56</b>
<b>Tabelle 28</b> Korrelation zwischen dem Body Mass Index und den Ausgangswerten von 25-Hydroxyvitamin D und 1,25-Dihydroxyvitamin D im Serum .....	<b>56</b>

## V. Zusammenfassung

### Einleitung:

Vitamin D (VitD)-Mangel ist nach aktueller Studienlage bei über 60 % der deutschen Bevölkerung nachweisbar. Eine Behandlungsalternative zur oralen Substitution stellt eine Bestrahlung mit künstlichem UV (ultraviolett)-Licht dar. Die Zielstellung dieser Arbeit war zu untersuchen, ob sich ein (kurz- und langfristiger) Effekt auf die VitD-Werte im Serum mit drei UV-Bestrahlungen innerhalb einer Woche erreichen lässt. Ein weiteres Ziel war mögliche Faktoren (Lebensstil, Ernährung, individuelle Faktoren) zu identifizieren, die den VitD-Status beeinflussen können.

### Methodik:

Die Studie fand im Winter 2011/12 in Berlin statt und wurde an 20 Probandinnen (Alter: 21-25 Jahre, Hauttyp I-III) durchgeführt. Es wurden drei Ganzkörperbestrahlungen mit sonnensimulierter UV-B-Strahlung mit einer Bestrahlungsdosis von insgesamt 3,5 SED (Hauttyp I) bzw. 4,375 SED (Hauttyp II/ III) an drei Tagen innerhalb einer Woche appliziert. Die Bestimmung der VitD-Metaboliten, 25-Hydroxyvitamin D (25(OH)D) und 1,25-Dihydroxyvitamin D (1,25(OH)<sub>2</sub>D) erfolgte vor der ersten Bestrahlung (Tag 1) sowie an Tag 8, Tag 36 und Tag 50. Am Tag der Erstuntersuchung wurde ein Dokumentationsbogen, bestehend aus einem anamnestischen, Ernährungs- und Hauttypfragebogen, erhoben.

### Ergebnisse:

Es zeigte sich eine signifikant höhere Serumkonzentration von 25(OH)D und 1,25(OH)<sub>2</sub>D nach der Bestrahlung im Vergleich zu den Ausgangswerten. Eine signifikante, stark negative Korrelation ergab sich zwischen dem 25(OH)D-Ausgangswert und der Änderung der 25(OH)D-Serumkonzentration nach der Intervention ( $r = -0,74$ ;  $p < 0,001$ ). Auch vier Wochen nach der Intervention lag die Serumkonzentration von 25(OH)D im Vergleich zu dem Ausgangswert signifikant höher ( $53,7 \pm 26,6$  nmol/l (Tag 1) vs.  $63,0 \pm 23,2$  nmol/l (Tag 36),  $p < 0,01$ , für  $n = 16$ ). Unter der Einnahme hormoneller Kontrazeptiva zeigte sich ein signifikant höherer 1,25(OH)<sub>2</sub>D-Serumspiegel. Es zeigte sich kein Zusammenhang weder zwischen der VitD-Aufnahme über die Ernährung noch zwischen dem Hauttyp und der Serumkonzentration von 25(OH)D und 1,25(OH)<sub>2</sub>D.

### Schlussfolgerungen:

Drei Ganzkörperbestrahlungen mit sonnensimulierter UV-B-Strahlung innerhalb einer Woche im Winter stellen eine effektive und sichere Option dar, um die Serumkonzentration von 25(OH)D und 1,25(OH)<sub>2</sub>D signifikant zu erhöhen. Nur wenige Faktoren beeinflussen signifikant VitD-Werte im Serum.

## **VI. Abstract**

### Introduction:

Over 60 % of the German population shows VitD deficiency. UV radiation is an alternative solution for the oral treatment. The aim of this study was to investigate if there is an effect (short- and long-term) of three whole body UV exposures during one week on the level of VitD metabolites and to identify possible factors (life-style, nutrition, individual factors), which have an influence on VitD status.

### Methods:

20 healthy female subjects (age: 21 - 25 years, UV skin type: I - III) were included in the study, which took place in winter 2011/12 in Berlin. The study participants received three whole body irradiation with an solar simulated UV-B stimulus on three days during one week. The dose of the UV-B stimulus came to altogether 3,5 SED (UV skin type I) and 4,375 SED (UV skin type II/ III) respectively. The level of the VitD metabolites, 25(OH)D and 1,25(OH)<sub>2</sub>D, were measured before the first irradiation (day 1) and on day 8, day 36 and day 50. A questionnaire including demographic, nutritional and skin type questions has been enquired on day 1.

### Results:

The level of 25(OH)D and 1,25(OH)<sub>2</sub>D increased significantly after UV-B exposures. The baseline level of 25(OH)D correlated strongly and negatively with the increment of 25(OH)D ( $r = -0,74$ ;  $p < 0,001$ ). 25(OH)D remained significantly increased above baseline for weeks after the irradiation ( $53,7 \pm 26,6$  nmol/l (day 1) vs.  $63,0 \pm 23,2$  nmol/l (day 36),  $p < 0,01$ , for  $n = 16$ ). Oral contraceptive users had a significantly higher baseline level of 1,25(OH)<sub>2</sub>D in comparison with non-users. There was no correlation neither with the VitD intake in a diet nor with the skin type and the baseline level of 25(OH)D and 1,25(OH)<sub>2</sub>D.

Conclusions:

Three whole body solar simulated UV exposures during one week in winter are an effective and safety option to increase significantly the level of 25(OH)D and 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Only a few factors influence significantly VitD metabolites.

# 1. Einleitung

VitD entfaltet eine vielfältige Wirkung im menschlichen Organismus. Das Vitamin spielt nicht nur eine wesentliche Rolle in Erhaltung der Knochengesundheit, sondern auch in Modulation u. a. antiproliferativer, entzündungshemmender und immunmodulatorischer Funktionen [1]. Eine Störung dieser Funktionen im Rahmen eines VitD-Mangels, kann Einfluss auf Pathogenese vieler Erkrankungen haben, beispielweise Autoimmunerkrankungen, Tumorerkrankungen, Infektionen oder kardiovaskulärer Erkrankungen [1]. Weiterhin konnte ein positiver Effekt der Supplementierung mit VitD auf das Vorkommen und den Krankheitsverlauf von u. a. Multipler Sklerose (MS), Rheumatoider Arthritis (RA) und Osteoarthritis gezeigt werden [2, 3].

VitD wird hauptsächlich in der Haut unter dem Einfluss von Sonnenlicht gebildet [1]. Die Versorgung des Körpers mit VitD aus der Nahrung spielt in Deutschland eher eine untergeordnete Rolle [4]. Nach aktueller Studienlage ist bei über 60 % der deutschen Bevölkerung ein VitD-Mangel nachweisbar [5]. Die Ursachen hierfür sind unterschiedlich und reichen von einer fehlenden kutanen VitD-Synthese in den Wintermonaten, über das Benutzen von Sonnenschutzmitteln, bis zu dem Verbot der Anreicherung von Nahrungsmitteln mit VitD [1, 6].

Die Therapie des VitD-Mangels erfolgt in Deutschland in der Regel mit Hilfe der oralen Substitution. Eine mögliche Behandlungsalternative stellt eine Bestrahlung mit künstlichem UV-Licht dar. Die bisher erschienenen Studien zu Behandlung des VitD-Mangels mit UV-Strahlung waren häufig durch eine mehrwöchige Interventionsdauer oder eine ältere Interventionsgruppe (beispielsweise Bewohner von Altersheimen) gekennzeichnet [7-14].

Die Zielstellung dieser Arbeit war zu untersuchen, ob sich ein (kurz- und langfristiger) Effekt auf die VitD-Werte im Serum mit nur drei UV-Bestrahlungen innerhalb einer Woche erreichen lässt. In der Erwägung, dass VitD-Mangel ein bedeutsames Problem schon in der jüngeren Population darstellt, erfolgte die in dieser Arbeit beschriebene Untersuchung an jungen (Alter von 21 bis 25 Jahren), weiblichen Probandinnen. Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war es, mögliche Faktoren (Lebensstil, Ernährung, individuelle Faktoren) zu identifizieren, die den VitD-Status beeinflussen können.

## 2. Stand der Wissenschaft

### 2.1. Vitamin D-Synthese und -Metabolismus

Als VitD bezeichnet man zwei Verbindungen, Ergocalciferol (VitD<sub>2</sub>), vorkommend in pflanzlichen Organismen und Pilzen, sowie Cholecalciferol (VitD<sub>3</sub>), vorkommend in tierischen Organismen [15]. Der menschliche Organismus ist in der Lage VitD<sub>3</sub> zu synthetisieren. Durch Sonnenbestrahlung (UV-B-Strahlung, Wellenlänge 280 - 315 nm) kommt es in der Haut zur Umwandlung von 7-Dehydrocholesterol zu Prävitamin D<sub>3</sub>, welches in einem thermisch bedingten Prozess sofort zu VitD<sub>3</sub> umgewandelt wird. Eine übermäßige Sonnenlichtexposition verursacht keine erhöhte VitD<sub>3</sub>-Synthese, sondern eine Umwandlung von Prävitamin D<sub>3</sub> und VitD<sub>3</sub> in biologisch inaktive Verbindungen. Somit verursacht eine übermäßige Sonnenlichtexposition keine VitD<sub>3</sub>-Intoxikation. VitD (VitD<sub>2</sub> und/oder VitD<sub>3</sub>) aus der Nahrung sowie VitD<sub>3</sub> aus der kutanen Synthese wird in der Leber durch 25-Hydroxylase zu 25(OH)D umgewandelt. Die Serumkonzentration von 25(OH)D stellt einen aktuellen VitD-Status dar. 25(OH)D wird in der Niere durch das Enzym 1 $\alpha$ -Hydroxylase in seine biologisch aktive, hormonelle Form 1,25(OH)<sub>2</sub>D umgewandelt [1].

Die renale Synthese von 1,25(OH)<sub>2</sub>D wird u. a. durch die Serumkonzentrationen von Kalzium und Phosphat, Parathormon (PTH) sowie durch den FGF23 (Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23) reguliert. 1,25(OH)<sub>2</sub>D hemmt seine eigene Synthese im Rahmen der negativen Rückkopplung sowie die Synthese und Sekretion von PTH in den Nebenschilddrüsen. Weiterhin stimuliert 1,25(OH)<sub>2</sub>D die Aktivität der 24-Hydroxylase. Das Enzym 24-Hydroxylase wandelt 1,25(OH)<sub>2</sub>D in das wasserlösliche, biologisch inaktive 1,24,25(OH)<sub>3</sub>D und 25(OH)D in 24,25(OH)<sub>2</sub>D um. Durch die Wirkung der 24-Hydroxylase verringert sich die Substratmenge für die renale 1 $\alpha$ -Hydroxylase zur Synthese der biologisch aktiven Form von VitD [1].

Die aktive Form von VitD 1,25(OH)<sub>2</sub>D, wird nicht nur in den Nieren synthetisiert [16]. Das Enzym 1 $\alpha$ -Hydroxylase konnte in vielen anderen Zellen und Geweben, u. a. in den Keratinozyten, aktivierten Makrophagen, in Prostata, Brustdrüse oder Nebenschilddrüse nachgewiesen werden [16, 17]. Das extrarenal synthetisierte 1,25(OH)<sub>2</sub>D beeinflusst durch seine auto- und parakrine Wirkung die Zellproliferation, -differenzierung und -



apoptose [17]. Die Regulation des extrarenal synthetisierten  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  erfolgt lokal am Synthese- und Wirkungsort, durch Zytokine und Wachstumsfaktoren [17]. Das lokal synthetisierte  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  gelangt in den Kreislauf und wirkt systemisch nur im Rahmen einer Sarkoidose oder Tuberkulose [17].

Der Wirkmechanismus von VitD basiert auf dem Prinzip der Steroidhormone, somit reguliert die aktive Form von VitD ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ) die Gentranskription. Der Hauptwirkmechanismus des aktiven VitD stellt die Interaktion mit dem im Zytosol lokalisierten VitD-Rezeptor (VDR) dar. Für die Transkription der VitD-abhängigen Gene ist eine Bindung des  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -VDR-Komplexes mit einem weiteren Rezeptor – RXR (Retinoid-X-Rezeptor) – notwendig [1, 18]. Durch die Interaktion des Hetero-Dimers  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -VDR-RXR mit den VitD-responsiblen Elementen (VDRE) auf der DNS (Desoxyribonukleinsäure) wird die Transkription der VitD-abhängigen Gene induziert [18].  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  kann ebenfalls seine Wirkung auf die Zelle im Rahmen einer sog. (sogenannten) schnellen Antwort („rapid response“) entfalten [19]. Mit Hilfe von Membranrezeptoren des aktiven VitD erfolgt eine Interaktion mit intrazellulären Botenstoffen, wie Phospholipase C, Proteinkinase C oder G-Protein [19]. Ein weiterer Wirkungsweg der sog. schnellen Antwort erfolgt über einen Rezeptor vom Typ MARRS (Membrane Associated Rapid Response Steroid Binding) [20]. Auf diese Art beeinflusst VitD Expression einiger Gene, die Zelldifferenzierung und -apoptose modulieren (durch Regulation der Transkriptionsfaktoren wie NF- $\kappa$ B) [20].

## **2.2. Die Wirkung von Vitamin D**

### **2.2.1. „Klassische“ Vitamin D-Wirkungen**

VitD beeinflusst den menschlichen Organismus auf zahlreiche Weisen. Die „klassische“ Wirkung von VitD stellt die Regulation des Kalzium- und Phosphathaushalts sowie eine regelrechte Knochenmineralisation und -funktion dar (Tabelle 1) [1].

**Tabelle 1** „Klassische“ Wirkung von 1,25-Dihydroxyvitamin D [1, 21]

Dünndarm	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stimulation der Genexpression von Kalziumkanälen und von Calbindin 9K (Kalzium-bindendes-Protein) → Steigerung der intestinalen Kalziumresorption</li> <li>• Steigerung der intestinalen Phosphataufnahme</li> </ul>
Knochen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stimulation der Differenzierung von Osteoblasten → Förderung der Knochenmineralisation</li> <li>• Stimulation der Differenzierung von Osteoklasten → Förderung der Knochenresorption → Mobilisation von Kalzium und Phosphat</li> </ul>
Nieren	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rückresorption von Kalzium und Phosphat</li> <li>• Hemmung der 1<math>\alpha</math>-Hydroxylase</li> <li>• Aktivierung der 24-Hydroxylase</li> </ul>
Nebenschilddrüsen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemmung der Bildung und Freisetzung des Parathormons (auch indirekt über Erhöhung des Kalziumspiegels)</li> </ul>

## 2.2.2. „Nicht-klassische“ Vitamin D-Wirkungen

1,25(OH)<sub>2</sub>D reguliert Expression von 500 bis 1.000 Gene, u. a. Gene verantwortlich für Renin-, Insulin-, oder Neurotransmittersynthese, oder das Wachstum und die Proliferation der glatten Muskulatur und Kardiomyozyten [1, 18, 22]. VitD zeigt u. a. eine antiproliferative, entzündungshemmende und immunmodulatorische Funktion [1]. Niedrige VitD-Serumkonzentrationen konnten u. a. bei Patienten mit MS, RA, Psoriasis oder Lupus erythematoses festgestellt werden [2, 3, 23]. Weiterhin wird VitD-Mangel mit Insulinresistenz und Pankreaszellfunktion assoziiert [23].

### 2.2.2.1. Antiproliferative Wirkung von Vitamin D

Die antiproliferative Wirkung von VitD äußert sich in der Hemmung der Proliferation der Tumorzellen, Aktivierung der Apoptose, Hemmung der Angiogenese, Reduktion der Tumorinvasivität oder Beschleunigung der Reifung von Tumorzellen [24, 25]. Es konnte eine Korrelation zwischen dem Auftreten von Karzinomen (v. a. beim Mamma-, Prostata-, Kolon-, Nieren-, Ösophagus- und Lungenkarzinom) und dem VitD-Mangel nachgewiesen werden [26-28].

### **2.2.2.2. Immunmodulatorische Wirkung von Vitamin D**

Die komplexe Rolle von VitD in der Mediation der angeborenen und erworbenen Immunantwort ist in den letzten Jahren beschrieben worden [29-31]. VitD-Mangel kann eine Störung der Immunantwort verursachen und somit das Risiko der Entstehung von Autoimmunerkrankungen und Infektionskrankheiten erhöhen [29]. Folgende Autoimmunerkrankungen konnten in tierexperimentellen Untersuchungen durch  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  gehemmt werden [29]:

- Autoimmune Enzephalomyelitis
- Kollagen-induzierte Arthritis
- Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
- Typ-1-Diabetes
- Lupus erythematodes
- Thyreoiditis
- MS
- Lyme-Arthritis
- RA.

MS und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen kommen viel häufiger in Kanada, nördlichen Teilen Europas und der Vereinigten Staaten von Amerika (englisch: United States of America, USA) als in den südlichen Ländern vor [31, 32]. Es konnte ein höheres Auftreten von MS-Schüben in den Wintermonaten beobachtet werden, welche mit den niedrigen Serumkonzentrationen von  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  korrelieren [33]. Das Vorkommen und der Krankheitsverlauf von MS, RA und Osteoarthritis konnte positiv durch eine Supplementierung mit VitD beeinflusst werden [2, 3]. Weiterhin beeinflusst VitD die angeborene Immunität, indem es die Aufrechterhaltung der Integrität der natürlichen Barrieren unterstützt oder die Synthese von Peptiden mit antimikrobieller Wirkung stimuliert [34].

### **2.2.2.3. Vitamin D und Herz-Kreislauf-System**

Die Rolle von VitD im Herz-Kreislauf-System resultiert aus der Regulation des Kalzium-Phosphat-Haushalts sowie der „nicht-klassischen“ Wirkung von VitD [35].  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  hat einen direkten positiven Einfluss auf das Renin-Angiotensin-System (Hemmung der

Genexpression von Renin), auf die Zellen des Immunsystems (Hemmung der Synthese von proinflammatorischen Zytokinen), auf den Metabolismus der Kardiomyozyten und der glatten Muskulatur der Gefäße (Hemmung der Proliferation) sowie auf den Gefäßendothel [35, 36]. Niedrige Serumkonzentrationen von VitD korrelieren mit dem Risiko des Auftretens von Bluthochdruck, koronarer Herzerkrankung, Herzinfarkt, -insuffizienz, Apoplex oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit [35, 37, 38].

## 2.3. Vitamin D-Status

Die Einschätzung des aktuellen VitD-Status erfolgt durch die Bestimmung von 25(OH)D im Serum [39, 40]. 25(OH)D ist die Form von VitD, die am meisten im Kreislauf vorhanden ist. Sie beinhaltet das VitD aus der Nahrung und aus der kutanen Synthese [40]. Die Halbwertszeit von 25(OH)D beträgt ca. zwei bis drei Wochen [40]. Obwohl 1,25(OH)<sub>2</sub>D die biologisch aktive Form von VitD darstellt, eignet es sich nicht zur Einschätzung des aktuellen VitD-Status (u. a. aufgrund der kurzen Halbwertszeit (ca. vier bis sechs Stunden) und komplexer hormoneller Regulation) [40].

**Tabelle 2** Beurteilung des Vitamin D-Status basierend auf der Konzentration von 25-Hydroxyvitamin D im Serum [40, 41]

Status	Serumkonzentration von 25(OH)D		Biochemische und klinische Symptome
	nmol/l	ng/ml	
Schwerer Defizit	0 – 25	0 – 10	Hyperparathyreoidismus, gestörte Kalziumaufnahme, Rachitis, Osteomalazie, Myopathie
Moderater Defizit	25 – 50	10 – 20	PTH↑, intestinale Kalziumresorption↓, Knochendichte↓, subklinische Myopathie
Insuffizienz	50 – 75	20 – 30	PTH↑(geringfügig)
Optimaler Spiegel	75 – 150(max. 250)	30 – 60(max. 100)	Keine Störung VitD-abhängiger Funktionen
Intoxikation	> 375	> 150	Intestinale Kalziumaufnahme↑, Hyperkalzämie, Hyperkalziurie

25(OH)D = 25-Hydroxyvitamin D; PTH = Parathormon; VitD = Vitamin D; max. = maximal;  
 ↑ = Steigerung; ↓ = Abnahme

Es besteht aktuell kein Konsens hinsichtlich der Normwerte von 25(OH)D im Serum. Die von den meisten Autoren beschriebene Interpretation des VitD-Status anhand der Serumkonzentration von 25(OH)D ist in Tabelle 2 zusammengefasst.

In der DEGS1 (Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland – Welle 1), durchgeführt durch das Robert Koch-Institut zwischen 2008 und 2011, konnte u. a. der VitD-Status der in Deutschland lebenden Erwachsenenbevölkerung erfasst werden. Bei den 6.995 untersuchten Personen betrug der Mittelwert der Serumkonzentration von 25(OH)D 45,6 nmol/l. 61,6 % der untersuchten Personen hatten eine Serumkonzentration von 25(OH)D < 50 nmol/l, 30,2 % eine Serumkonzentration von 25(OH)D < 30 nmol/l [5].

Auch weltweit ist in vielen Regionen ein VitD-Mangel beschrieben worden. Von den 195 Studien aus 44 Ländern mit mehr als 168.000 Teilnehmern bezifferten 37,3 % der Studien einen Mittelwert von 25(OH)D-Serumkonzentration mit < 50 nmol/l. Zu den Risikogruppen der niedrigen 25(OH)D-Serumkonzentration zählen v. a. Neugeborene und Bewohner von Altersheimen [42].

## **2.4. Ursachen des Vitamin D-Mangels**

Ursachen des VitD-Mangels einer gesunden Population sind eine inadäquate kutane Synthese sowie eine unzureichende VitD-Zufuhr über die Nahrung und Nahrungsergänzungsmittel [1]. Weiterhin ist VitD-Mangel mit einer Vielzahl von erworbenen und genetisch bedingten Erkrankungen assoziiert [1]. In Tabelle 3 ist eine Zusammenfassung der Ursachen und daraus resultierenden Wirkungen von VitD-Mangel zu finden.

**Tabelle 3** Ursachen und Wirkungen des Vitamin D-Mangels [1]

Ursache	Wirkung
<p>Reduktion der kutanen Synthese</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Benutzung von Sonnenschutzmittel mit UV-B-Lichtschutzfaktor</li> <li>2. Hautpigmentierung (Absorption der UV-B-Strahlung durch Melanin)</li> <li>3. Hautalterungsprozesse (Reduktion von 7-Dehydrocholesterol in der Haut)</li> <li>4. Jahreszeit, Breitengrad und Tageszeit</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Reduktion der VitD-Synthese (LSF 8 um 92,5 %, LSF 15 um 99 %)</li> <li>2. Reduktion der VitD-Synthese um 99 %</li> <li>3. Reduktion der VitD-Synthese um 75 % (bei 70-jährigen)</li> <li>4. Keine (oder geringfügige) kutane VitD-Synthese oberhalb des 35. nördlichen Breitengrades von November bis Februar</li> </ol>
<p>Reduktion der Bioverfügbarkeit</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Malabsorption (Mukoviszidose, Zöliakie, Morbus Whipple, Morbus Crohn, Cholesterolsenkende Therapien)</li> <li>2. Fettleibigkeit</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Gestörte intestinale VitD-Aufnahme</li> <li>2. Reduzierte VitD-Verfügbarkeit</li> </ol>
<p>Gesteigerter Katabolismus</p> <p>Antiepileptische Therapie, AIDS-Therapie, Steroidtherapie, Therapie nach Transplantation</p>	<p>Aktivierung des Katabolismus von 25(OH)D und 1,25(OH)<sub>2</sub>D zu inaktiven Metaboliten</p>
<p>Stillen</p> <p>Niedriger VitD-Spiegel in Muttermilch</p>	<p>Erhöhtes Risiko von VitD-Mangel bei voll gestillten Kindern</p>
<p>Reduktion der 25(OH)D-Synthese</p> <p>Leberinsuffizienz</p>	<p>Malabsorption von VitD (bei schwerer Leberinsuffizienz keine suffiziente 25(OH)D-Synthese)</p>
<p>Gesteigerte 25(OH)D-Ausscheidung im Urin</p> <p>Nephrotisches Syndrom</p>	<p>Reduktion des 25(OH)D-Spiegels</p>
<p>Reduktion der 1,25(OH)<sub>2</sub>D-Synthese</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Chronische Niereninsuffizienz Stadium 2 und 3</li> <li>2. Chronische Niereninsuffizienz Stadium 4 und 5</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Reduktion der Phosphat-Ausscheidung, Reduktion des 1,25(OH)<sub>2</sub>D-Spiegels</li> <li>2. Hypocalcämie, sekundärer Hyperparathyreoidismus, Reduktion der 1,25(OH)<sub>2</sub>D-Synthese</li> </ol>
<p>Genetische Erkrankungen</p> <p>Rachitis</p>	<p>Je nach Erkrankungstyp – Reduktion der 1,25(OH)<sub>2</sub>D-Synthese, 1,25(OH)<sub>2</sub>D-Resistenz der Zielzellen, erhöhter 1,25(OH)<sub>2</sub>D-Katabolismus</p>
<p>Erworbene Erkrankungen</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tumor-induzierte Osteomalazie</li> <li>2. Primärer Hyperparathyreoidismus</li> <li>3. Granulomatöse Erkrankungen, Sarkoidose, Tuberkulose, einige Lymphome</li> <li>4. Hyperthyreose</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Phosphaturie, Reduktion der intestinalen Phosphataufnahme, Hypophosphatämie, Reduktion der Aktivität der renalen 1<math>\alpha</math>-Hydroxylase, Reduktion des 1,25(OH)<sub>2</sub>D-Spiegels</li> <li>2. Reduktion des 25(OH)D-Spiegels und Erhöhung des 1,25(OH)<sub>2</sub>D-Spiegels</li> <li>3. Reduktion des 25(OH)D-Spiegels und Erhöhung des 1,25(OH)<sub>2</sub>D-Spiegels</li> <li>4. Reduktion des 25(OH)D-Spiegels</li> </ol>
<p>VitD = Vitamin D; UV = ultraviolett; LSF = Lichtschutzfaktor; AIDS = englisch: Acquired Immune Deficiency Syndrome, deutsch: erworbenes Immunschwachesyndrom; 25(OH)D = 25-Hydroxyvitamin D; 1,25(OH)<sub>2</sub>D = 1,25-Dihydroxyvitamin D</p>	

## **2.5. Empfehlungen für die Vitamin D-Zufuhr**

Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) hat 2012 neue Referenzwerte für die tägliche VitD-Zufuhr herausgegeben, um einen 25(OH)D-Serumspiegel von mindestens 50 nmol/l (20 ng/ml) sicherzustellen. Um diesen Serumspiegel zu erreichen empfiehlt die DGE, bei fehlender endogener Synthese, eine tägliche Aufnahme von 20 µg (800 Internationale Einheiten, IE) VitD für Kinder, Jugendliche und Erwachsene. Für Säuglinge bis zu einem Alter von 12 Monaten wird eine tägliche Aufnahme von 10 µg (400 IE) VitD empfohlen [4].

International wird eine tägliche VitD-Zufuhr zwischen 700 und 1000 IE VitD/Tag empfohlen [1, 43]. Für Schwangere, Übergewichtige, Patienten mit Malabsorptionssyndromen oder nephrotischem Syndrom wird eine höhere tägliche VitD-Zufuhr empfohlen [1].

## **2.6. Vitamin D-Zufuhr über die Ernährung**

Die tägliche VitD-Zufuhr über die Ernährung mit den üblichen Nahrungsmitteln wird für Deutschland bei Jugendlichen und Erwachsenen auf ca. 2 - 4 µg (80 - 160 IE) und bei Kindern auf ca. 1 - 2 µg (40 - 80 IE) geschätzt [4]. Die Datenanalyse aus dem Ernährungsmodul des Bundes-Gesundheitssurveys vom Jahr 1998 (BGS98) zeigte ebenfalls eine niedrige VitD-Zufuhr über die Ernährung und Nahrungsergänzungsmittel (2,8 µg/Tag für Männer und 2,3 µg/Tag für Frauen zwischen dem 18. und 79. Lebensjahr) [44]. Brown und seine Mitarbeiter (2013) berechneten in einem mathematischen Modell, basierend auf den Daten des BGS98, dass eine tägliche VitD-Zufuhr aus allen Quellen (Sonnenstrahlung, Ernährung, Nahrungsergänzungsmittel) für Männer 3,42 µg und für Frauen 2,79 µg beträgt, was weit unterhalb den aktuellen Empfehlungen von 20 µg liegt [45].

Die Zufuhr von VitD über die Ernährung stellt eine wichtige VitD-Quelle v. a. bei mangelnder kutaner VitD-Synthese unter dem Einfluss der Sonnenstrahlung dar [46]. Es gibt jedoch nur wenige Nahrungsmittel, v. a. tierischer Herkunft, die eine wertvolle Quelle von natürlich vorkommendem VitD darstellen [46]. In Deutschland, und in den meisten europäischen Staaten, ist eine generelle Anreicherung von Nahrungsmitteln mit VitD verboten [6]. Nur wenige Lebensmittel, wie Säuglingsnahrung oder Margarine, sind

in Deutschland zusätzlich mit VitD angereichert [6]. In Tabelle 4 ist der VitD-Gehalt einiger gängiger Nahrungsmittel dargestellt.

**Tabelle 4** Vitamin D-Gehalt einiger gängiger Nahrungsmittel [47]

Lebensmittel	Vitamin D-Gehalt	Lebensmittel	Vitamin D-Gehalt
Aal	20-90	Goudakäse	1,3
Thunfisch	4,5	Margarine	2,5
Lachs	12-16	Butter	1,2
Makrele	4	Hühnereigelb	5,6
Rinderleber	1,7	Steinpilz	3,1
Milch (min. 3,5 % Fett)	0,1	Champignons	1,9
Camembert	0,3		

µg = Mikrogramm; g = Gramm; min. = minimal  
 Vitamin D-Gehalt in µg pro 100 g essbaren Anteils angegeben

## 2.7. Einfluss des Lebensstils und individueller Faktoren auf den Vitamin D-Status

Die Arbeitsgruppe um Hintzpeter (2008) analysierte die Faktoren, die den VitD-Status der repräsentativen Stichprobe der deutschen Population (4.030 Teilnehmer des BGS98, zwischen dem 18. und 79. Lebensjahr) beeinflussen konnten. In geschlechtsspezifischen multiplen linearen Regressionsmodellen konnte ein Zusammenhang zwischen dem 25(OH)D-Serumspiegel und oraler VitD-Zufuhr (über die Ernährung und Nahrungsergänzungsmittel), physischer Aktivität und dem Leben in einer Partnerschaft beobachtet werden (für beide Geschlechter). Weiterhin spielte bei Frauen das Alter und postmenopausale Hormonersatztherapie, bei Männern der Tageszeitpunkt der Blutentnahme und der Body Mass Index (BMI) eine Rolle. Ein signifikant niedriger 25(OH)D-Serumspiegel konnte bei Frauen mit arterieller Hypertonie, kardiovaskulären Erkrankungen und nicht-insulinabhängigem Diabetes mellitus (NIDDM) und bei Männern mit insulinabhängigem Diabetes mellitus (IDDM) beobachtet werden [44].

In der Analyse der DEGS1-Daten konnte eine signifikante Korrelation zwischen einer niedrigen 25(OH)D-Serumkonzentration (bei beiden Geschlechtern) und fehlender VitD-Supplementation, niedriger Sportaktivität, hohem BMI und hoher Medienbenutzung gezeigt werden. Wohnen in den nördlichen Regionen sowie eine Untersuchung im Winter waren bei beiden Geschlechtern mit einer signifikant niedrigeren 25(OH)D-Serumkonzentration verbunden. Bei Frauen war ein höheres Alter und ein niedriger



sozio-ökonomischer Status mit einem niedrigen 25(OH)D-Serumspiegel signifikant assoziiert. Bei Männern war eine niedrige VitD-Zufuhr über die Ernährung und Wohnen in Gebieten mit hohem Verkehr mit einem signifikant niedrigen 25(OH)D-Serumspiegel verbunden. Die Einnahme von oralen Kontrazeptiva bedingte bei Frauen einen höheren 25(OH)D-Serumspiegel [5].

Kühn (2014) zeigte in seiner Datenanalyse aus der EPIC-Studie (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) folgende auf den 25(OH)D-Serumspiegel einwirkende Faktoren: Geschlecht, Hüftumfang, physische Aktivität, Rauchen, Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln oder Hormonen, Alkohol-, Ei- und Fischkonsum sowie genetische Faktoren. Jedoch keiner von diesen Faktoren erklärte mehr als 2,3 % von 25(OH)D-Serumspiegelschwankungen. Einen wesentlichen Einflussfaktor auf die 25(OH)D-Serumkonzentration stellte die Jahreszeit dar [48].

Untersuchungen aus Dänemark ergaben eine Assoziation zwischen einem höheren 25(OH)D-Serumspiegel und niedrigerem BMI, höherer physischer Aktivität, gesünderer Ernährung, Nicht-Rauchen und einem moderatem Alkoholkonsum [49].

Shirazi (2013) fand in einer Gruppe von 727 Frauen aus Malmö (Schweden) eine positive Assoziation zwischen dem 25(OH)D-Serumspiegel und dem Alter, Einnahme oraler Kontrazeptiva, moderatem Alkoholkonsum und hoher VitD-Zufuhr über die Ernährung. Niedrige VitD-Werte wurden bei übergewichtigen Frauen gefunden [50].

## **2.8. Phototherapie**

### **2.8.1. Geschichte der Phototherapie**

Phototherapie bedeutet die Benutzung von Licht zur Behandlung und Prävention von Erkrankungen [51]. Der Terminus bezieht sich auf die Benutzung von sichtbarer Strahlung (mit einer Wellenlänge von ca. 400 nm bis 760 nm), wird aber auch zur Beschreibung der Therapie mit infraroter und UV-Strahlung, welche sich im unsichtbaren Lichtspektrum befinden, genutzt [51]. Schon in der Antike spielte Sonnenlicht eine wichtige Rolle in Erhaltung von Gesundheit und Behandlung von Erkrankungen [51, 52]. Bedeutend für die Entwicklung der modernen Phototherapie waren die Entdeckung der Sonnenlichtbrechung in seine Spektralfarben mit Hilfe von Glasprismen (Isaac Newton in England, 1666), die Begründung der Wellentheorie des

Lichts (Christian Huygens in Holland, 1678) und die Entdeckung der infraroten und UV-Strahlung (Frederick Herschel in England, 1800 und Johann Ritter in Deutschland, 1801) [51]. Ein weiterer wichtiger Meilenstein in der Entwicklung der Phototherapie war die Entdeckung von Arthur Downes und Thomas Blunt (1877), dass die UV-Lichtkomponente das Wachstum von Bakterien und Mikroorganismen hemmt [51, 53]. Ein Pionier in der modernen klinischen Phototherapie war Niels Ryberg Finsen (1860-1904), der eine effektive Lichttherapie mit UV-Strahlung zur Behandlung von Lupus vulgaris entwickelte [51-53]. Für seine Arbeit erhielt er 1903 den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin [51-53]. Mit dieser Entdeckung begann zu Beginn des 20. Jahrhunderts eine extensive Benutzung der Phototherapie zur Behandlung weiterer infektiöser (z.B. Tuberkulose) und nicht infektiöser Erkrankungen (z.B. Rachitis, Psoriasis) [51-53]. In den 50er Jahren des 20. Jahrhunderts, bedingt durch die Verbesserung der sozialen Verhältnisse, der Ernährung und mit der Entwicklung von Arzneimitteln sowie der Entdeckung der karzenogenen Wirkung von ultravioletter Strahlung, verlor die Phototherapie ihre Stellung in der klinischen Praxis [51]. Heutzutage spielt Phototherapie immer noch eine wichtige Rolle in der Neonatologie (Therapie der Neugeborenenengelbsucht mit sichtbarem Licht) sowie in der Dermatologie (Therapie einer Vielzahl von Hauterkrankungen, häufig als Photochemotherapie) [51].

## **2.8.2. Ultraviolettstrahlung – Physikalische Grundlagen**

Das für den Menschen sichtbare Licht ist ein Teil der elektromagnetischen Strahlung mit Wellenlängen von etwa 400 bis 760 nm. Die UV-Strahlung ist für das menschliche Auge unsichtbar und umfasst die elektromagnetische Strahlung mit Wellenlängen von 100 bis 400 nm. Die UV-Strahlung wird in drei Bereiche unterteilt [54]:

UV-A: 315 - 400 nm

UV-B: 280 - 315 nm

UV-C: 100 - 280 nm.

Mit dem Sonnenlicht gelangt nur ein Teil der UV-Strahlung an die Erdoberfläche, v. a. UV-A-Strahlung und ein geringer Teil der UV-B-Strahlung. UV-C-Strahlung und ca. 90 % der UV-B-Strahlung werden durch die Ozonschicht, Wasserdampf, Sauerstoff und Kohlenstoffdioxid absorbiert [55].

## 2.8.1. Wirkungen der Ultraviolettstrahlung auf den menschlichen Organismus

Mehrere Faktoren beeinflussen die solare UV-Bestrahlungsstärke, die die menschliche Haut erreicht [55, 56]. Einen Überblick hierzu stellt die Tabelle 5 dar.

**Tabelle 5** Faktoren, welche die solare ultraviolette Bestrahlungsstärke beeinflussen, die die menschliche Haut erreicht [55, 56]

Sonnenstand	Je höher die Sonne am Himmel steht, desto stärker die UV-Strahlung → UV-Strahlung ist abhängig von Tages- und Jahreszeit
Breitengrad	Je näher am Äquator, desto stärker die UV-Strahlung
Bewölkung	Unter einem wolkenlosen Himmel höchste UV-Strahlung
Höhe über dem Meeresspiegel	Je höher, desto stärker die UV-Strahlung
Ozon	Absorption der UV-Strahlung
Oberflächenreflektion	Reflektion der UV-Strahlung durch z.B. Schnee oder Sand → Verstärkung der UV-Strahlung
Oberflächenabsorption	z.B. Absorption der UV-B-Strahlung durch Fensterscheiben
UV = ultraviolett	

Die Penetrationstiefe der UV-Strahlung in die menschliche Haut hängt von der Wellenlänge der Strahlung ab – je höher die Wellenlänge, desto tiefer ist die Penetration. UV-B-Strahlung erreicht die Epidermis und beeinflusst Keratinozyten, Melanozyten und Langerhans-Zellen. UV-A-Strahlung penetriert die Haut stärker und erreicht zu ca. 50 % die papilläre Dermis. Sie beeinflusst verschiedene Zellen, wie dendritische Zellen, Fibroblasten, T-Lymphozyten, Mastzellen und Endothelzellen, sowie Matrix-Metalloproteasen [57].

Die UV-Strahlung hat sowohl eine positive, als auch eine negative Wirkung auf den menschlichen Organismus.

### 2.8.1.1. Positive Wirkungen der Ultraviolettstrahlung

Zu den positiven Wirkungen der UV-Strahlung (UV-B-Strahlung) auf den menschlichen Körper zählt die Induktion der kutanen VitD-Synthese [58]. Weiterhin wird eine

karzinoprotektive Wirkung der UV-Strahlung diskutiert (unabhängig der karzinoprotektiven Wirkung von VitD) [59].

### **2.8.1.2. Negative Wirkungen der Ultraviolettstrahlung**

Die negativen Wirkungen der UV-Strahlung auf den menschlichen Organismus können in kurz- und langfristige Wirkungen unterteilt werden [56].

#### *Kurzfristige Wirkungen*

Das Erythem (der Sonnenbrand) ist der häufigste Effekt von UV-Strahlung auf die Haut und bedeutet eine akute inflammatorische Hautreaktion verbunden mit einer Hautrötung [56, 60]. Das Erythem bildet sich, sobald ein bestimmter Schwellenwert, die sogenannte minimale Erythemdosis (MED), überschritten wird. Die MED ist definiert als die geringste Strahlendosis, die eine gerade sichtbare, scharf gegen die unbestrahlte Haut abgrenzbare Rötung hervorruft [61]. Die MED hängt u. a. von dem Hauttyp und der Hautfarbe ab [56, 62]. Die UV-B-Strahlung wirkt am meisten erythemogen, die UV-A-Strahlung hingegen ist ca. 1.000 mal weniger potent in Hinblick auf die Auslösung eines Hauterythems [56].

Eine weitere Wirkung der UV-Strahlung ist die Hautpigmentierung [62]. Die UV-A-Strahlung verursacht eine Sofortpigmentierung im Rahmen einer Photooxidation von in der Haut befindlicher Promelanine [56]. Dieses Phänomen ist ausgeprägter bei stärker pigmentierter Personen und stellt keinen Schutz vor UV-B-Strahlung dar [63]. Eine weitere UV-A-Exposition kann eine persistierende Pigmentierung (PPD, persistent pigment darkening) hervorrufen, welche, je nach UV-A-Applikationsdosis, mehrere Tage oder Wochen zu sehen bleibt [56]. Die Hautbräunung wird v. a. durch die UV-B-Strahlung hervorgerufen und stellt einen Anstieg des epidermalen Melaningehalts dar [56]. Eine akute erythemwirksame Dosis von UV-B-Strahlung ist notwendig um eine Hautbräunung hervorzurufen [56]. Die Hautbräunung zeigt sich ca. 72 Stunden nach UV-Exposition und stellt einen Schutz vor weiterer UV-B-Strahlung dar [56].

#### *Langfristige Wirkungen*

Die UV-Strahlung ist der exogene Hauptfaktor verantwortlich für den Hautalterungsprozess [57]. Klinische Anzeichen der Hautalterung durch UV-Strahlung sind u. a. tiefe Falten, Trockenheit, Atrophie, hyperkeratotische Läsionen,

Hyperpigmentationen und verminderte Hautelastizität [57]. Hauptverantwortlich für den Prozess ist die durch die UV-A-Strahlung verursachte Beeinträchtigung des dermalen Bindegewebes [56, 57].

Die UV-Strahlung ist, neben dem Rauchen, einer der wichtigsten karzinogenen Faktoren [57]. Sie ist verantwortlich für das Entstehen von Hautkarzinomen (malignes Melanom, Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom), Lippenkarzinom und Augenkarcinomen (Aderhautmelanom, konjunktivales Plattenepithelkarzinom) [64]. Die UV-B-Strahlung verursacht einen direkten DNS-Schaden, die UV-A-Strahlung wirkt indirekt DNS-schädigend durch Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) [57].

## **2.9. Phototherapie und Vitamin D**

Die Ende der 70er Jahre publizierten Studien zeigten einen signifikanten Anstieg des Serumspiegels von 25(OH)D nach einer Behandlung der älteren Patienten durch eine Bestrahlung mit künstlichem UV-Licht [9, 11]. Seitdem erschienen mehrere Studien, die einen positiven Effekt der Phototherapie mit UV-Strahlung auf die Behandlung des VitD-Mangels aufweisen. Weitere Studien an älteren Patienten zeigten ebenfalls eine Verbesserung des VitD-Status nach erfolgter Therapie mit UV-B-Strahlung [7, 8, 10, 65-68].

Phototherapie ist eine Behandlungsoption des VitD-Mangels insbesondere bei Patienten mit Malabsorption von Fetten, bei denen die intestinale Aufnahme von oral zugeführtem VitD beeinträchtigt ist [12, 69-71]. Jedoch nicht alle Autoren konnten in ihren Untersuchungen einen signifikanten Anstieg des Serumspiegels von 25(OH)D nach einer Phototherapie bei Patienten mit Malabsorptionssyndromen beobachten [72, 73]. Man sollte aber beachten, dass einerseits eine kommerzielle Sonnenbank zur Bestrahlung benutzt (Bang, 2011), andererseits eine Therapieadhärenz von nur 55 % beschrieben wurde (Khazai, 2009) [72, 73].

Weitere Untersuchungen zeigten eine Verbesserung des VitD-Status nach einer UV-B-Phototherapie bei Patienten mit Tuberkulose und chronischer Niereninsuffizienz [74-76]. Psoriasis wird seit Jahren erfolgreich mit Phototherapie behandelt [77]. Bei Patienten, bei welchen eine Phototherapie mit UV-B-Strahlung zur Behandlung von Psoriasis erfolgte, konnte ein signifikanter Anstieg von 25(OH)D im Serum beobachtet werden

[78-84]. Auch bei Patienten mit anderen dermatologischen Erkrankungen und einem initial niedrigem 25(OH)D-Spiegel im Serum konnte ein signifikanter Anstieg von 25(OH)D beobachtet werden [85].

Weitere Studien untersuchten einen möglichen Stellenwert verschiedener Variablen, welche die VitD-Synthese nach einer UV-Bestrahlung beeinflussen konnten. Es konnte gezeigt werden, dass der Anstieg der 25(OH)D-Serumkonzentration hauptsächlich von der applizierten UV-B-Dosis statt der bestrahlten Fläche oder der Bestrahlungsrate abhängt [86-88]. Obwohl die Bestrahlungsfläche auch eine wichtige Rolle spielt [89]. Der Stellenwert der Hautpigmentation ist nach aktueller Studienlage umstritten [13, 90]. Weiterhin konnte ein Zusammenhang zwischen dem Anstieg der 25(OH)D-Serumkonzentration und dem Ausgangswert von 25(OH)D im Serum (negative Korrelation) und dem Ausgangswert von Gesamtcholesterol (positive Korrelation) beobachtet werden [90]. Es konnte bewiesen werden, dass die Benutzung von Sonnenschutzmitteln, die kutane VitD-Synthese blockieren kann [91-93]. Eine UV-Bestrahlung hat keinen Einfluss auf Lipoprotein-, Folsäure- oder Cobalamin-Spiegel im Blut [85, 94, 95]. Weiterhin konnte die minimale UV-B-Dosis, die einen signifikanten Anstieg des VitD<sub>3</sub> im Serum hervorruft, identifiziert werden (18 mJ/cm<sup>2</sup> bei Probanden mit einem Hauttyp III nach Fitzpatrick) [96]. In vitro Untersuchungen zeigten zuvor, dass 20 mJ/cm<sup>2</sup> solarer UV-B-Strahlung notwendig sind, um 7-Dehydrocholesterol in Prävitamin D<sub>3</sub> umzuwandeln [96].

Eine höhere Effizienz bei der Steigerung der 25(OH)D-Serumkonzentration durch eine UV-B-Bestrahlung im Vergleich mit oraler VitD-Supplementation konnte in mehreren Studien beobachtet werden [97-99]. Weitere Untersuchungen zeigten, dass eine Ganzkörperbestrahlung von einer SED (Standard Erythem Dosis) mit einem Breitspektrum-UV-B bzw. zwei SED mit einem Schmalspektrum-UV-B alle zwei Wochen im Winter genügen, um den im Sommer aufgebauten VitD-Spiegel im Blut beizubehalten [14, 100]. Eine SED ist definiert als 100 J/m<sup>2</sup> [101]. Eine andere Studie zeigte, dass eine Ganzkörperbestrahlung zweimal wöchentlich (insgesamt zehn Mal mit einer Gesamtdosis von 23,8 SED) einer oralen VitD-Supplementation von 2.000 IE über 30 Tage gleichzusetzen ist [102].

Ein positiver Effekt auf den VitD-Status ist nach Benutzung von kommerziellen Sonnenbänken oder Bestrahlungslampen mit einem UV-B-Spektrum beobachtet

worden [103-107]. Bemerkenswert ist jedoch eine hohe Rate an akuten unerwünschten Ereignissen und karzinogene Wirkung verbunden mit Solariennutzung [105, 107].

Weiterhin ist ein positiver Effekt von Phototherapie auf das Befinden beschrieben worden [108].

## **2.10. Fragestellungen**

Die Zielstellung dieser Arbeit ist eine Untersuchung von Kurz- und Langzeitwirkungen von nur drei UV-Bestrahlungen auf die Serumkonzentration von 25(OH)D und 1,25(OH)<sub>2</sub>D bei jungen, gesunden Probandinnen im Winter. Eine weitere Zielstellung ist eine Untersuchung von Faktoren (Lebensstil, Ernährung, individuelle Faktoren), die den VitD-Status beeinflussen. Weiterhin untersucht diese Arbeit die Sicherheit der UV-Bestrahlung.

## **3. Methodik**

### **3.1. Studiendesign**

Es wurde eine interventionelle, nicht-randomisierte, prospektive Pilotstudie durchgeführt. Diese Studie stellte einen Teil des Forschungsprojektes „Vitamin-D<sub>3</sub>-Synthese in der Haut bei UV-Bestrahlungen unter unterschiedlichen Bedingungen (Spektrum, Bestrahlungsstärke, Dosis, Hautfläche), unter Berücksichtigung von Strahlenschutzerfordernissen und bei Anwendung von Sonnenschutzmitteln“, dar. Das Studienprotokoll des Forschungsprojekts war am 17. Februar 2009 von der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin genehmigt worden (Ethikkommissions-Antragsnummer: EA1/026/09). Die Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes wurde streng eingehalten [109]. Die Studie wurde im Deutschen Register Klinischer Studien (DRKS) registriert (DRKS-ID: DRKS00009274). Die Studie fand im Winter 2011/12, zwischen dem 01. Dezember 2011 und dem 28. Februar 2012, in Berlin statt. In diesen Monaten findet in Berlin (Breitengrad: 52°N) keine bzw. nur eine geringfügige kutane VitD-Synthese unter dem Einfluss der solaren UV-B-Strahlung statt [1]. Die Rekrutierung der Probandinnen fand mit Hilfe von ausgehängten Anzeigen in Berliner Universitäten statt. Vor Beginn der Studie wurden die Studienteilnehmerinnen über das Studienprotokoll ausführlich aufgeklärt. Alle Probandinnen haben freiwillig und nach einer mündlichen und einer schriftlichen Erklärung an der Studie teilgenommen.

### **3.2. Probandinnen**

Die Studie wurde an 20 weiblichen gesunden Studentinnen kaukasischer Rasse im Alter von 21 bis 25 Jahren durchgeführt. Die Durchführung der Studie nur an weiblichen Probandinnen sowie die Beschränkung des Alters und des Hauttyps erfolgte, um eine möglichst einheitliche Probandengruppe zu bilden. Die Eignungsuntersuchung fand in der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin statt. Alle Probandinnen sollten keine phototoxischen und/oder UV-sensibilisierenden Substanzen anwenden und keine anormalen Hautreaktionen auf UV sowie bestehende Hautveränderungen durch UV



aufweisen. Die Studienteilnahme war beim Vorhandensein systemischer Erkrankungen, wie Autoimmunkrankheiten und klinisch relevanten Nieren-, Leber-, Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie psychischen Erkrankungen, ausgeschlossen. Ferner galt eine laufende dermatologische Therapie oder das Vorhandensein von ansteckenden Hautkrankheiten als Ausschlusskriterium. Die Probandinnen sollten keine VitD-Präparate oder Medikamente, die den VitD-Stoffwechsel im Untersuchungs- und Erfassungszeitraum beeinflussen könnten, einnehmen. Ein Alter von über 30 Jahren galt ebenfalls als ein Ausschlusskriterium.

Um das Risiko des Auftretens unerwünschter Reaktionen zu minimieren, waren die Probandinnen zum Einhalten folgenden Verhaltensregeln während der Laufzeit der Studie verpflichtet: keine zusätzliche UV-Exposition (Sonne, Solarien, UV-Therapiegeräte), keine Anwendung kosmetischer Produkte am gesamten Körper vor der Bestrahlung, keine Einnahme von Vitaminpräparaten oder Substanzen, die die UV-Empfindlichkeit erhöhen oder phototoxisch wirken, kein Make-up. Ferner sollten die Probandinnen das Studienpersonal unverzüglich (und vor der weiteren Bestrahlung) informieren, falls zwischenzeitlich eine unerwünschte Hautreaktion im bestrahlten Hautareal, eine Erkrankung oder eines der Ausschlusskriterien auftritt oder eine Medikamenteneinnahme erforderlich wird.

Zur Festlegung maximaler Bestrahlungszeiten erfolgte eine Hauttypbestimmung zur Einschätzung der individuellen UV-Empfindlichkeit. Die Bestimmung des Hauttyps erfolgte mit Hilfe eines Fragebogens nach der Verordnung zum Schutz vor schädlichen Wirkungen künstlicher ultravioletter Strahlung (UV-Schutz-Verordnung – UVSV) vom 20. Juli 2011 (BGBl.I 2011, Nr.37, S.1412). Dieser Fragebogen basierte auf dem Hauttypfragebogen von Fitzpatrick [110]. Der Fragebogen beinhaltete insgesamt zehn Fragen, einerseits zur genetischen Disposition (Augen-, Haut- und Haarfarbe, Vorhandensein von Sommersprossen), andererseits zur Reaktion auf die Sonne (Entwicklung von einem Sonnenbrand bzw. von einer Hautbräunung). Für jede Antwort gab es eine entsprechende Punktzahl von eins bis vier. Die Punkte wurden am Ende addiert und durch zehn geteilt. Das gerundete Ergebnis gab den Hauttyp an. Mit dem Fragebogen konnte der Hauttyp von I bis IV eingeschätzt werden. In die Studie wurden Probandinnen mit dem Hauttyp I bis III eingeschlossen. Der Hauttyp IV galt als

Ausschlusskriterium für die Studienteilnahme. Die Studienteilnehmerinnen mit dem Hauttyp I bekamen aus Sicherheitsgründen eine niedrigere Bestrahlungsdosis.

Die Ein- und Ausschlusskriterien sowie die Verhaltensregeln wurden ausführlich im Rahmen der Eignungsuntersuchung mit den Probandinnen erörtert. Von insgesamt 30 Interessentinnen konnten zehn Frauen nicht in die Studien eingeschlossen werden, aufgrund der Einnahme von VitD-Supplementation, des Hauttyps IV und/oder einer inadäquaten Reaktion auf Sonnenlicht in der Vorgeschichte.

### **3.3. Intervention**

Es wurden drei Ganzkörperbestrahlungen (90 % der Körperoberfläche) mit sonnensimulierter UV-B-Strahlung an drei Tagen (ein interventionsfreier Tag zwischen den Bestrahlungstagen) innerhalb einer Woche durchgeführt. Die Bestrahlung erfolgte in liegender Position (zunächst auf der Vorderseite und anschließend auf der Rückenseite) in Badebekleidung und mit konsequentem Augenschutz (Schutzbrille).

Für die Ganzkörperbestrahlung wurde ein Ganzkörper-UV-Kompaktsystem GH-8 ST, der Firma Herbert Waldmann GmbH & Co. KG, verwendet. Das Bestrahlungsgerät verfügte über acht UV - Röhren Cosmedico Arimed® B - 100 W (WOLFF SYSTEM HELARIUM), der Firma medikos-wolff. Es handelt sich hierbei um Breitband-UV-B-Niederdrucklampen jeweils mit einer Leistung von 100 W und einem Hauptemissionsbereich zwischen ca. 295 und 400 nm sowie einem Emissionsmaximum bei ca. 330 und 350 nm.

Die angewandten Bestrahlungsdosen lagen zwischen 0,8 und 1,875 der SED (1 SED = 100 J/m<sup>2</sup>) [101]. Die Bestrahlungsdosis wurde separat für die Probandinnen mit dem Hauttyp I und dem Hauttyp II und III gewählt. Am ersten Bestrahlungstag (Tag 1) wurde den Probandinnen mit dem Hauttyp I eine Dosis von 0,8 SED (80 J/m<sup>2</sup>) appliziert, den Probandinnen mit dem Hauttyp II/III eine Dosis von 1 SED (100 J/m<sup>2</sup>). Die Bestrahlungsdosen wurden konsequent erhöht und betragen am zweiten Bestrahlungstag (Tag 3) 1,2 SED (Hauttyp I) bzw. 1,5 SED (Hauttyp II/III) und am dritten Bestrahlungstag (Tag 5) 1,5 SED (Hauttyp I) bzw. 1,875 SED (Hauttyp II/III). Die Bestrahlung wurde jeweils auf der Bauch- und Rückenseite durchgeführt. Der Abstand

von der Lampe betrug 39 cm. Für die Berechnung der aktuellen Bestrahlungszeit gilt folgende Formel:

$$\text{Bestrahlungszeit (s)} = \frac{\text{Dosis (J/m}^2\text{)}}{\text{Bestrahlungsstärke (W/m}^2\text{)}}$$

Die Bestrahlungsstärke für die Lampen Cosmedico Arimed® B - 100 W betrug  $E_{er} = 0,37 \text{ W/m}^2$ . Dieser Wert bezieht sich auf das Maximum der an der Erdoberfläche (in Meeresspiegelhöhe und in Australien) gemessenen erythemwirksamen solaren Bestrahlungsstärke, deren UV-B-Spektrum durch die Röhre Cosmedico Arimed® B - 100 W simuliert wird. Somit sollte mit der Lampe eine solare Exposition an der Erdoberfläche unter annähernd maximal möglichen Bedingungen simuliert werden. Tabelle 6 zeigt den Bestrahlungsablauf und die applizierten Bestrahlungsdosen.

**Tabelle 6** Studientag der Bestrahlung und die applizierten Bestrahlungsdosen

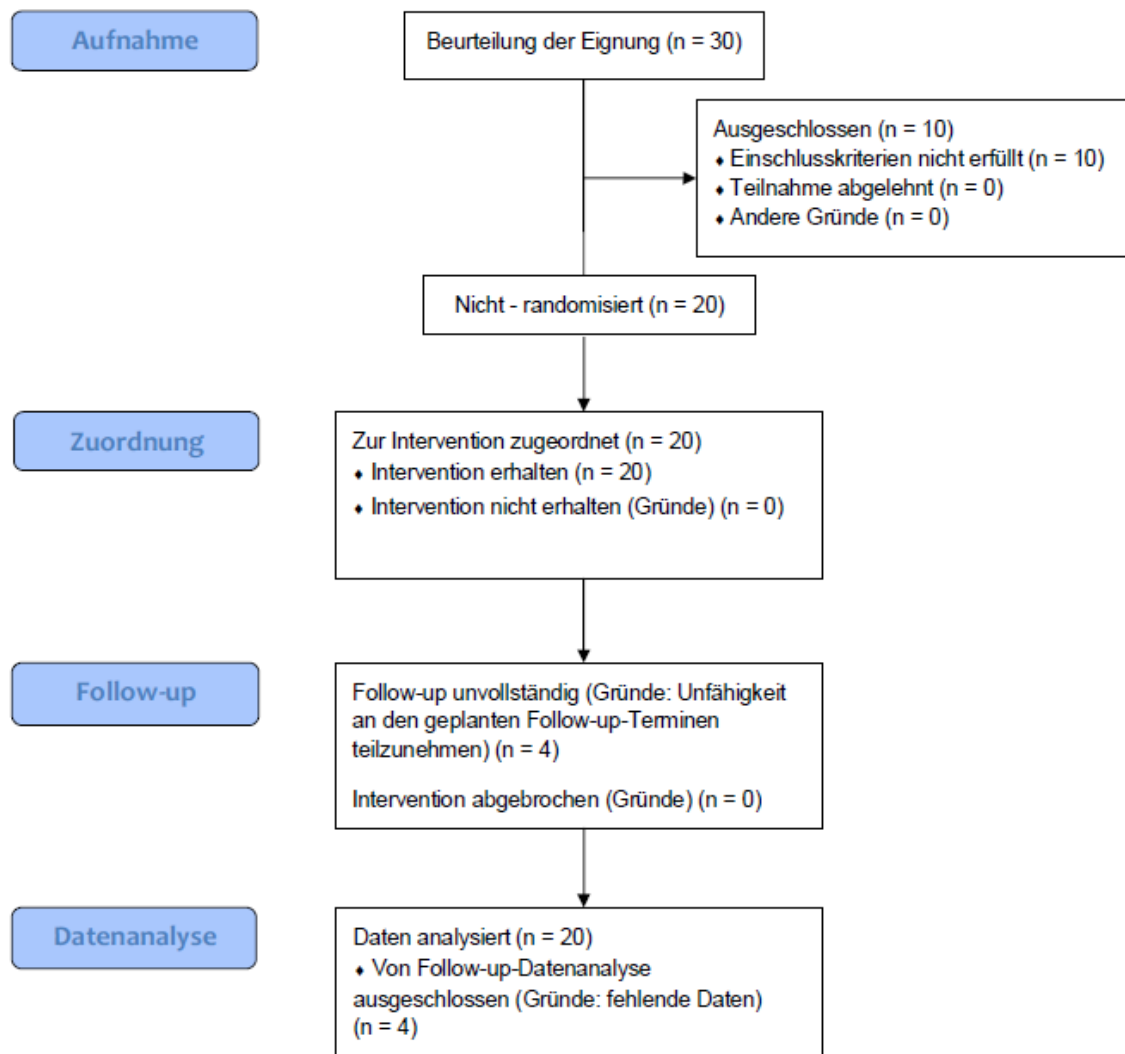
Studientag	Hauttyp I		Hauttyp II/III	
	Bestrahlungsdosis (J/m <sup>2</sup> )	Bestrahlungszeit (min : s)	Bestrahlungsdosis (J/m <sup>2</sup> )	Bestrahlungszeit (min : s)
1	80,0	3 : 36	100,0	4 : 30
3	120,0	5 : 24	150,0	6 : 45
5	150,0	6 : 45	187,5	8 : 27

Am Tag der Erstuntersuchung wurde von den Probandinnen ein Dokumentationsbogen ausgefüllt, welcher aus folgenden Teilen bestand: anamnestischer Fragebogen (Erhebung der Eigen- und Familienanamnese), Ernährungsfragebogen (zum Einschätzen der täglichen VitD-Einnahme) sowie ein Hauttypfragebogen.

Die Blutentnahme für die Bestimmung von VitD-Metaboliten, 25(OH)D und 1,25(OH)<sub>2</sub>D erfolgte vor der ersten Bestrahlung (Tag 1) sowie drei Tage nach der letzten Bestrahlung (Tag 8). An Tag 8 wurde ferner ein Fragebogen zur Erfassung der unerwünschten Nebenwirkungen erhoben. Die unerwünschten Ereignisse wurden ebenfalls an Tag 3 und Tag 5 erfasst (jeweils vor Beginn der Bestrahlung).

Vier und sechs Wochen nach der Intervention fand die Follow up-Blutuntersuchung statt. Die Blutentnahme zur Woche vier nach der Bestrahlung (Tag 36) wurde bei 17 Probandinnen durchgeführt. Drei Studienteilnehmerinnen haben die Untersuchung

aus persönlichen Gründen verweigert. Die Blutentnahme zur Woche sechs nach der Bestrahlung erfolgte bei 18 Studienteilnehmerinnen – zwei Probandinnen konnten für die Untersuchung zurückgewonnen werden, jedoch lehnte eine weitere Probandin die Untersuchung aus persönlichen Gründen ab. Abbildung 1 zeigt ein Flussdiagramm der ein- und ausgeschlossenen Teilnehmer im Verlauf der Studie (modifiziert nach dem CONSORT (englisch: Consolidated Statement of Reporting Trials, deutsch: Leitlinie für Veröffentlichungen von randomisierten Therapiestudien)-Flussdiagramm) [111].



**Abbildung 1** Flussdiagramm ein- und ausgeschlossener Teilnehmer

Die Blutentnahme erfolgte in ein zehn ml Serumröhrchen. Nach der Blutentnahme wurde das Serumröhrchen für die Koagulation ca. eine Stunde bei Raumtemperatur aufrecht stehen gelassen um danach zentrifugiert (zehn Minuten bei 3.500 U/min) zu werden. Die Blutprobe wurde bei -80°C gelagert. Nach Beendigung der Studie wurden

alle Blutproben analysiert. Die biochemische Analyse wurde durch das Labor Berlin – Charité Vivantes GmbH (Gesellschaft mit beschränkter Haftung), mit Hilfe von automatischen, chemilumineszenz-basierten Enzymimmunoassay (IDS-iSYS, Immunodiagnostic Systems Ltd, Boldon, UK), durchgeführt. Die Bestimmung von 25(OH)D erfolgte mit einem Elektrochemilumineszenz-Immunoassay mit Acridinium-markierten Antikörpern. Die Bestimmung von 1,25(OH)<sub>2</sub>D erfolgte durch Immunextraktion und eine nachfolgende Quantifizierung mittels Enzymimmunoassay. Der Messbereich beträgt 15 - 315 nmol/l für 25(OH)D und 18 - 504 pmol/l für 1,25(OH)<sub>2</sub>D (Herstellerinformation).

## **3.4. Endpunkte**

### **3.4.1. Änderung des Vitamin D-Spiegels**

Den primären Endpunkt dieser Studie stellte die Erfassung der Änderung des VitD-Spiegels nach der Intervention dar. Vor und nach der Intervention (Tag 1 und 8) erfolgte die Bestimmung beider VitD-Metaboliten im Serum: 25(OH)D und 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Die Bestimmung der VitD-Werte an Tag 8 diente der Erfassung des unmittelbaren Einflusses der durchgeführten Bestrahlung auf den VitD-Spiegel. Um den Einfluss der Bestrahlung auf den VitD-Spiegel auch im längeren Beobachtungszeitraum erfassen zu können, wurden die Probandinnen zu einer Follow up-Blutentnahme eingeladen. Diese Follow up-Blutentnahme erfolgte an Tag 36 und Tag 50.

### **3.4.2. Demographischer Teil**

Die Erfassung des Gesundheitszustands und der Anamnese der Probandinnen erfolgte mittels eines Fragebogens. Dieser Fragebogen wurde am Tag 1 erhoben und beinhaltete:

- Demographische Kennzahlen
- Gynäkologische Anamnese
- Medikamenten- und Nahrungsergänzungsmittelanamnese
- Eigenanamnese
- Familienanamnese
- Erhebung des Rauchverhaltens.

### **3.4.3. Ernährungsstatus**

Zur Erfassung des Ernährungsstatus diente ein Ernährungsfragebogen. Dieser basierte auf dem Deutschen Ernährungshäufigkeitsfragebogen (German Food Propensity Questionnaire, GFPQ) des Deutschen Instituts für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke (DifE) [112]. Der Fragebogen stellt eine deutsche Version des Europäischen Ernährungshäufigkeitsfragebogen (European Food Propensity Questionnaire, EFPQ) dar. Dieser wiederum wurde im Rahmen des IDAMES Projekts (Innovative Dietary Assessment Methods in Epidemiological Studies and Public Health) entwickelt und validiert [113]. Es wurden Fragen zu den VitD-haltigen Nahrungsmitteln ausgewählt. Die Probanden sollten die Häufigkeit der Nahrungsmittelaufnahme anhand der vorgegebenen Antwortmöglichkeiten bestimmen. Es wurde die Einnahme folgender Nahrungsmittel erfragt:

- Eier
- Fleisch und Wurstwaren
- Fisch
- Milch, Milchprodukte, Käse
- Gemüse
- Fette, Öle.

Die Ermittlung der Portionsgröße erfolgte mit Hilfe von der Portionsgrößen-Tabelle herausgegeben von aid infodienst Ernährung, Landwirtschaft, Verbraucherschutz e. V. [114]. Die Bestimmung des VitD-Gehalts der vorgegebenen Nahrungsmittel erfolgte mit Hilfe von einem Tabellenwerk der SOUCI-FACHMANN-KRAUT Datenbank sowie von einer interaktiven Nährwerttabelle [47, 115]. Im ersten Schritt erfolgte die Bestimmung der täglichen Zufuhr der vorgegebenen Nahrungsmittel in Gramm pro Tag. Im nächsten Schritt wurde die tägliche VitD-Aufnahme in Mikrogramm pro Tag ermittelt.

### **3.4.4. Erfassung unerwünschter Ereignisse**

Ein weiteres Zielkriterium der Arbeit stellten die Einschätzung der Sicherheit der Intervention sowie die Erfassung der möglichen unerwünschten Ereignisse dar. Ein unerwünschtes Ereignis ist eine ungünstige und unbeabsichtigte Veränderung,

Symptom oder Erkrankung, welches im zeitlichen Zusammenhang mit einer medizinischer Behandlung oder Intervention steht [116, 117]. Das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses muss nicht in kausalem Zusammenhang mit der medizinischen Behandlung oder Intervention stehen [116, 117]. Die Ermittlung der unerwünschten Ereignisse im Rahmen der Intervention erfolgte mittels eines Fragebogens. Dieser basierte auf den Allgemeinen Terminologiekriterien von Unerwünschten Ereignissen (CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events) entwickelt von dem Nationalen Krebsinstitut (National Cancer Institute) der USA [116].

Mit dem Fragebogen wurde das Auftreten, der Schweregrad, die Dauer und die Behandlung der unerwünschten Nebenwirkungen erfragt. Folgende unerwünschte Ereignisse wurden mit dem Fragebogen erfasst:

- Schwindel
- Hauttrockenheit
- Erythem
- Hautschmerzen, -atrophie
- Photosensibilität
- Pruritus
- Urtikaria
- Übelkeit.

Ein Auftreten von weiteren unerwünschten Ereignissen wurde mit einer zusätzlichen Frage erfasst. Beim Auftreten von unerwünschten Ereignissen sollten die Probandinnen den Schweregrad des Ereignisses bestimmen. Das Prinzip der Bestimmung des Schweregrades ist in Tabelle 7 zu sehen.

**Tabelle 7** Schweregradeinteilung der unerwünschten Ereignisse [116]

Grad 1	<u>Mild</u> ; asymptomatische oder milde Symptome; klinische oder diagnostische Beobachtung ausreichend; keine Intervention indiziert
Grad 2	<u>Moderat</u> ; minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention indiziert; Einschränkung von instrumentalen Aktivitäten des täglichen Lebens (wie Essensvorbereitung, Einkaufen, Telefonieren, etc.)
Grad 3	<u>Schwerwiegend</u> oder medizinisch signifikant, aber nicht direkt lebensbedrohend; Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes indiziert; behindernd; Einschränkung von selbstpflegerischen Aktivitäten des täglichen Lebens (wie Waschen, An- und Ausziehen, Essen, Toilettenbenutzung, Medikamenteneinnahme, keine Bettlägerigkeit)
Grad 4	<u>Lebensbedrohend</u> ; sofortige Intervention indiziert
Grad 5	<u>Tod</u> aufgrund des unerwünschten Ereignisses

Zu jedem unerwünschten Ereignis wurde, basierend auf dem CTCAE, eine eindeutige klinische Beschreibung des Schweregrades zugeordnet [116].

In dem Fragebogen wurden das genaue Datum des Auftretens sowie die Dauer von unerwünschten Ereignissen erfasst. Die Probandinnen sollten zudem die unternommenen Maßnahmen gegen das unerwünschte Ereignis angeben.

Zur Probandinnensicherheit wurde nach der erfolgten Bestrahlung und vor der Durchführung der nächsten Bestrahlung das Auftreten von unerwünschten Ereignissen ermittelt. Ein Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (ab Grad 3) hätte zum Abbruch der Studie geführt.

### **3.5. Dokumentation und statistische Analyse**

Die Daten wurden in einer pseudonymisierten Form erhoben und in einer Microsoft Excel 2007 Tabelle digital gespeichert. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS Statistics 18. Als erstes erfolgte eine Überprüfung aller Variablen bezüglich der Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk-Test. Für die Analyse der Änderung der Serumkonzentrationen von 25(OH)D und 1,25(OH)<sub>2</sub>D in vier verschiedenen Zeitabständen bei den gleichen Studienteilnehmerinnen wurde die einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung angewendet. Anschließend erfolgte die Mittelwertanalyse. Hierbei wurde die Bonferroni-Korrektur genutzt, um das Risiko des Alphafehlers zu minimieren. Für die sonstige Analyse der Mittelwertunterschiede



zwischen Variablengruppen erfolgte die einfaktorielle Varianzanalyse. Für die Analyse der Zusammenhänge zwischen normalverteilten Variablengruppen wurde die Korrelation nach Pearson und bei nicht normalverteilten Variablengruppen die Rangkorrelation nach Spearman berechnet. Als statistisch signifikant galt der P-Wert  $p < 0,05$ .

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Charakteristika der Studienteilnehmer

Tabelle 8 zeigt die Ergebnisse für die Charakterisierungsvariablen der Studienteilnehmerinnen.

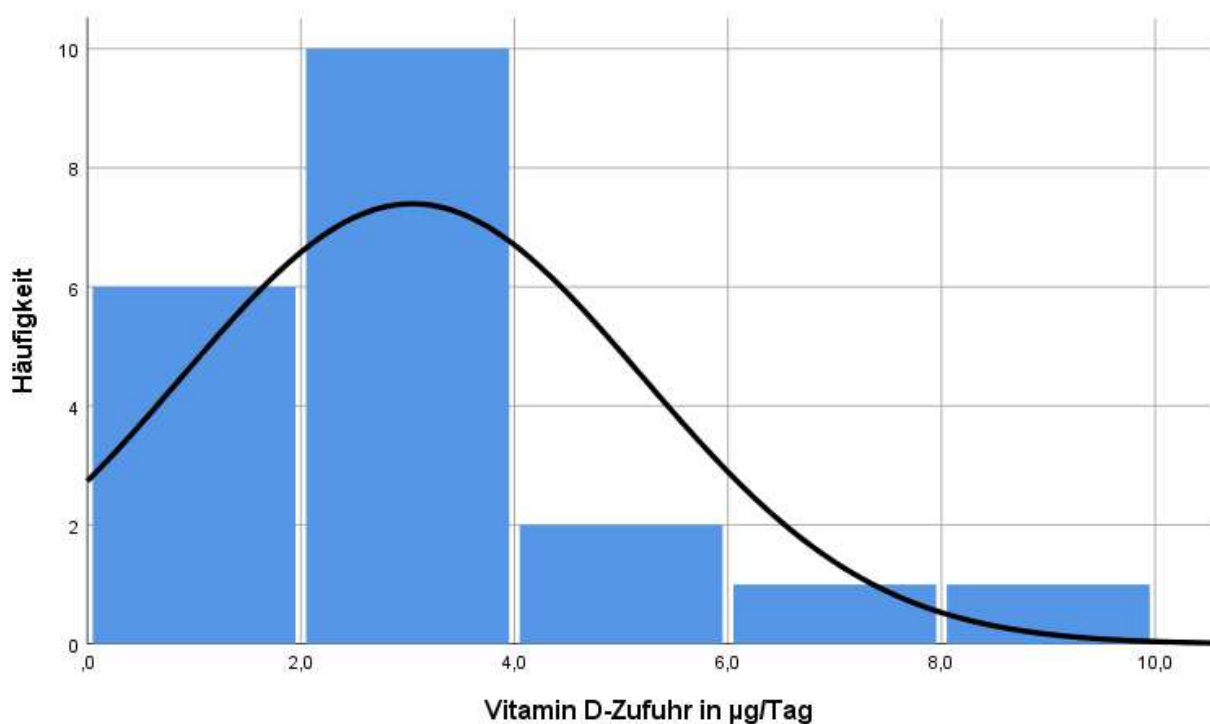
**Tabelle 8** Charakterisierungsvariablen der Studienteilnehmerinnen

Variable	
Geschlecht	
Weiblich, n (%)	20,0 (100,0 %)
Männlich, n (%)	0,0 (0,0 %)
Alter, Jahre (MW ± SD)	23,0 ± 1,2
Alter, Jahre (Median, Minimum - Maximum)	23,0 (21,0 – 25,0)
BMI, kg/m <sup>2</sup> (MW ± SD)	21,2 ± 2,6
BMI, kg/m <sup>2</sup> (Median, Minimum - Maximum)	21,2 (17,5 - 27,7)
BMI: Häufigkeiten	
< 18,5 (Untergewicht), n (%)	3,0 (15,0 %)
18,5 - 25 (Normalgewicht), n (%)	16,0 (80,0 %)
25 - 30 (Übergewicht), n (%)	1,0 (5,0 %)
Rauchverhalten	
Nicht-Raucher, n (%)	17,0 (85,0 %)
Ex-Raucher, n (%)	1,0 (5,0 %)
Raucher, n (%)	2,0 (10,0 %)
Einnahme hormoneller Kontrazeptiva	
ja, n (%)	12,0 (60,0 %)
nein, n (%)	8,0 (40,0 %)
Regelmäßige Medikamenteneinnahme	
ja, n (%)	2,0 (10,0 %)
nein, n (%)	18,0 (90,0 %)
Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln	
ja, n (%)	3,0 (15,0 %)
nein, n (%)	17,0 (85,0 %)
Hauttyp: Häufigkeiten	
Hauttyp I, n (%)	2,0 (10,0 %)
Hauttyp II, n (%)	6,0 (30,0 %)
Hauttyp III, n (%)	12,0 (60,0 %)
Erkrankungen	
ja, n (%)	2,0 (10,0 %)
nein, n (%)	18,0 (90,0 %)
Diagnostizierter Vitamin D-Mangel	
ja, n (%)	0,0 (0,0 %)
nein, n (%)	20,0 (100,0 %)
n = Anzahl; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; BMI = Body Mass Index	

Bei zwei Probandinnen waren Erkrankungen bekannt (Glaukom, reaktive Arthritis). Diese Erkrankungen stellten kein Ausschlusskriterium dar. Alle Studienteilnehmerinnen haben einen jemals diagnostizierten VitD-Mangel verneint.

## 4.2. Ergebnisse aus dem Ernährungsfragebogen

Tägliche VitD-Zufuhr war gemäß dem Shapiro-Wilk-Test nicht normalverteilt (Statistik = 0,82,  $p = 0,002$ ). Eine grafische Darstellung der Verteilung der Werte ist in Abbildung 2 dargestellt.



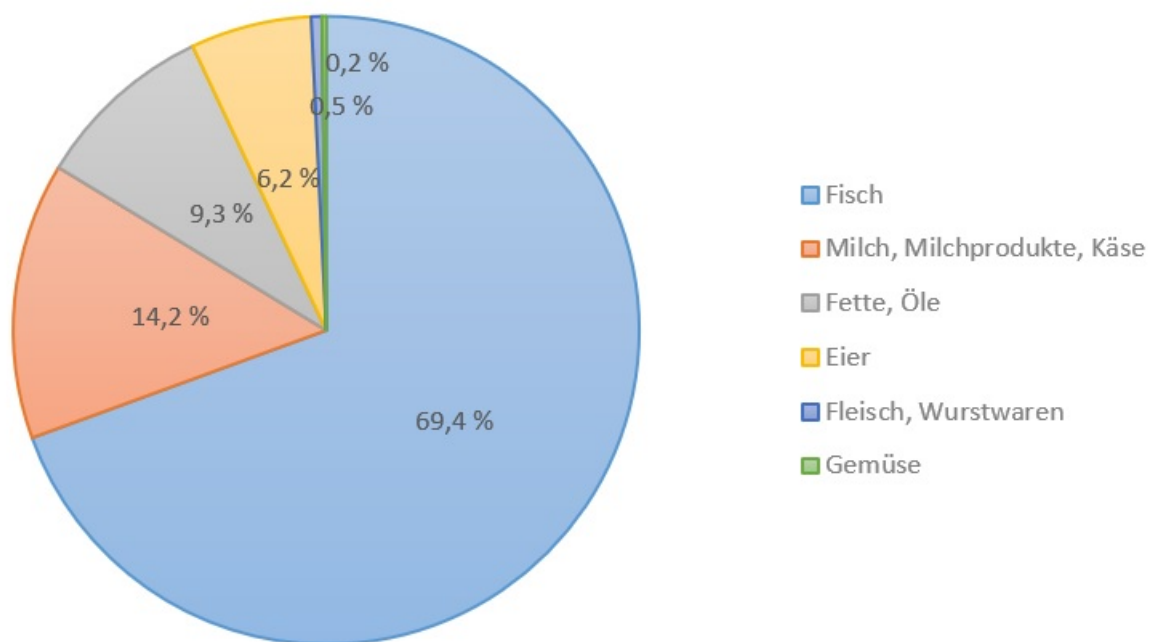
**Abbildung 2** Verteilung der Vitamin D-Zufuhr in µg/Tag als Histogramm

Tägliche VitD-Zufuhr über die Ernährung betrug  $3,0 \pm 2,2$  µg/Tag, was  $120,0 \pm 88,0$  IE/Tag entspricht (Umrechnungsfaktor:  $1 \mu\text{g} = 40 \text{ IE}$ ). Im Monat betrug die VitD-Zufuhr über die Ernährung geschätzt  $91,3 \pm 64,7$  µg ( $3652,0 \pm 2588,0$  IE). Die größte VitD-Quelle in der Nahrung stellten Fische dar ( $63,4$  µg/Monat). In einem geringeren Teil wurde VitD über Milch, Milchprodukte und Käse ( $13,0$  µg/Monat), Fette und Öle ( $8,5$  µg/Monat) sowie Eier ( $5,7$  µg/Monat) aufgenommen. Nur in einem sehr geringeren Teil wurde VitD über Fleisch und Wurstwaren ( $0,5$  µg/Monat) sowie Gemüse ( $0,2$  µg/Monat) aufgenommen. Tabelle 9 fasst die Ergebnisse für die geschätzte VitD-Aufnahme über die Ernährung zusammen. Abbildung 3 stellt die VitD-Hauptquellen in der Nahrung dar.

**Tabelle 9** Geschätzte Vitamin D-Zufuhr über die Ernährung

Vitamin D-Zufuhr (n = 20)	Täglich (µg)	Monatlich (µg)						
		Gesamt	Fisch	Milch, Milchprodukte, Käse	Fette, Öle	Eier	Fleisch, Wurstwaren	Gemüse
MW	3,0	91,3	63,4	13,0	8,5	5,7	0,5	0,2
SD	2,2	64,7	63,1	8,5	5,5	4,1	0,9	0,2
Minimum	0,7	19,9	0,0	2,4	0,0	0,0	0,0	0,1
Maximum	10,0	299,2	270,5	37,7	19,8	18,1	2,0	1,0

n = Anzahl; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; µg = Mikrogramm



**Abbildung 3** Prozentueller Anteil von Vitamin D-Quellen in der Nahrung (pro Monat)

### 4.3. Vitamin D-Werte vor der Intervention

Die VitD-Werte vor der Intervention sind in Tabelle 10 dargestellt.

**Tabelle 10** Vitamin D-Werte vor der Intervention

n = 20	Vitamin D-Werte vor der Intervention	
	25(OH)D in nmol/l	1,25(OH) <sub>2</sub> D in pmol/l
MW	54,4	130,9
SD	24,1	35,8
Minimum	12,5	71,0
Maximum	122,1	201,0

n = Anzahl; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

Nur bei einer Probandin entsprach die 25(OH)D-Serumkonzentration einer suffizienten Versorgung des Körpers mit VitD (25(OH)D > 75 nmol/l). Insgesamt bei 12 Studienteilnehmerinnen wurde eine 25(OH)D-Serumkonzentration bestimmt, die einer insuffizienten Versorgung entspricht (25(OH)D: 50 - 75 nmol/l). Bei sieben Probandinnen wurde eine 25(OH)D-Serumkonzentration von weniger als 50 nmol/l gemessen, was einer defizitären VitD-Versorgung entspricht. Tabelle 11 zeigt den VitD-Status vor der Intervention.

**Tabelle 11** Vitamin D-Status vor der Intervention

Vitamin D-Status	Anzahl (%)
Defizit < 50 nmol/l	7,0 (35,0 %)
Insuffizienz: 50 - 75 nmol/l	12,0 (60,0 %)
Suffizienz > 75 nmol/l	1,0 (5,0 %)

## 4.4. Vitamin D-Werte nach der Intervention

### 4.4.1. 25-Hydroxyvitamin D nach der Intervention

25(OH)D-Werte vor und nach der Intervention (Tag 1 und Tag 8) waren gemäß dem Shapiro-Wilk-Test normalverteilt,  $p > 0,05$  (Tabelle 12).

**Tabelle 12** Prüfung der Normalverteilungseigenschaft der 25-Hydroxyvitamin D-Werte vor und nach der Intervention mittels Shapiro-Wilk-Test

n = 20	25(OH)D	
	vor der Intervention (Tag 1)	nach der Intervention (Tag 8)
Statistik	0,92	0,92
p	0,08	0,10

n = Anzahl; 25(OH)D = 25-Hydroxyvitamin D

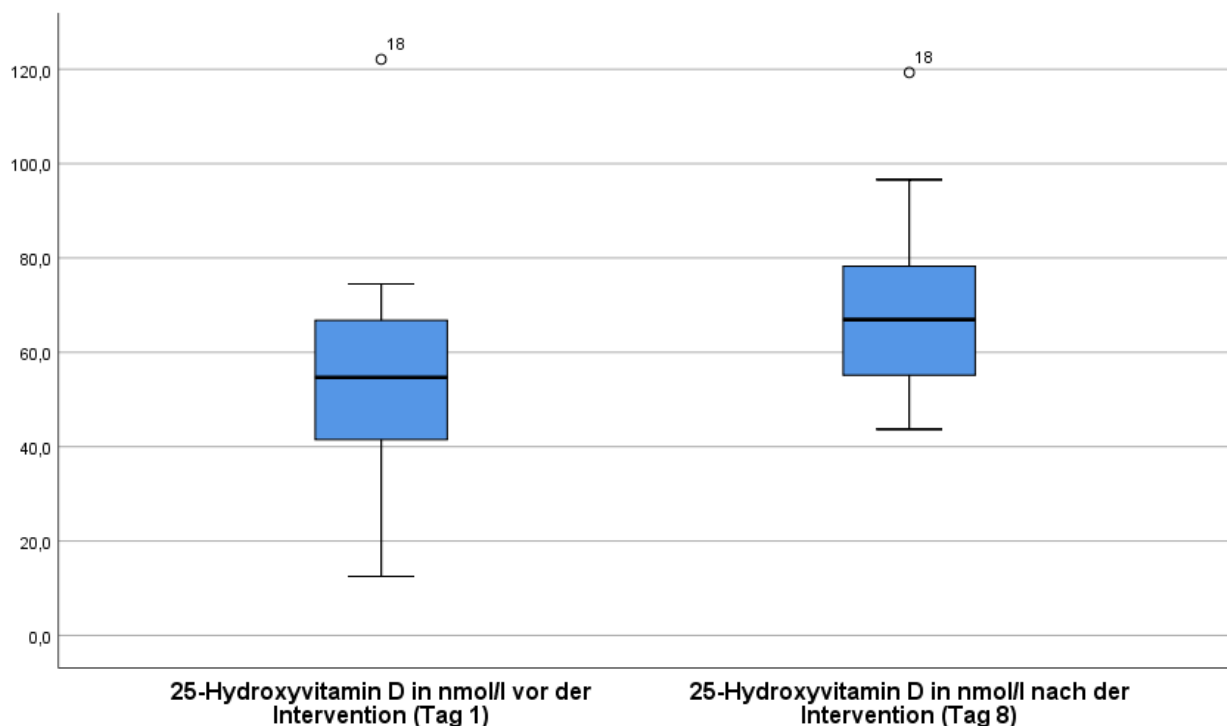
Drei Tage nach der Bestrahlungsserie zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Serumkonzentration von 25(OH)D vor und nach der Intervention ( $F = 42,49$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2 = 0,69$ ). Der Vergleich der Mittelwerte zeigte eine signifikant höhere Serumkonzentration von 25(OH)D nach der Bestrahlung ( $68,3 \pm 18,2$  nmol/l) im Vergleich zum Ausgangswert ( $54,4 \pm 24,1$  nmol/l). Der  $\eta^2$ -Wert besagt, dass 69 % der Varianz der 25(OH)D-Serumkonzentration durch die Zugehörigkeit zu einer der beiden

Gruppen (25(OH)D-Serumkonzentration vor und nach der Intervention) erklärt werden können. Der Vergleich der Ergebnisse für die 25(OH)D-Serumkonzentration vor und nach der Intervention fasst Tabelle 13 zusammen. Eine grafische Darstellung der Ergebnisse stellt Abbildung 4 dar.

**Tabelle 13** 25-Hydroxyvitamin D-Serumkonzentration vor und nach der Intervention

n = 20	25(OH)D	
	vor der Intervention (Tag 1)	nach der Intervention (Tag 8)
MW (nmol/l)	54,4	68,3
SD (nmol/l)	24,1	18,2
Minimum (nmol/l)	12,5	43,7
Maximum (nmol/l)	122,1	119,3
F	42,49	
p	< 0,001	
$\eta^2$	0,69	

n = Anzahl; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; 25(OH)D = 25-Hydroxyvitamin D



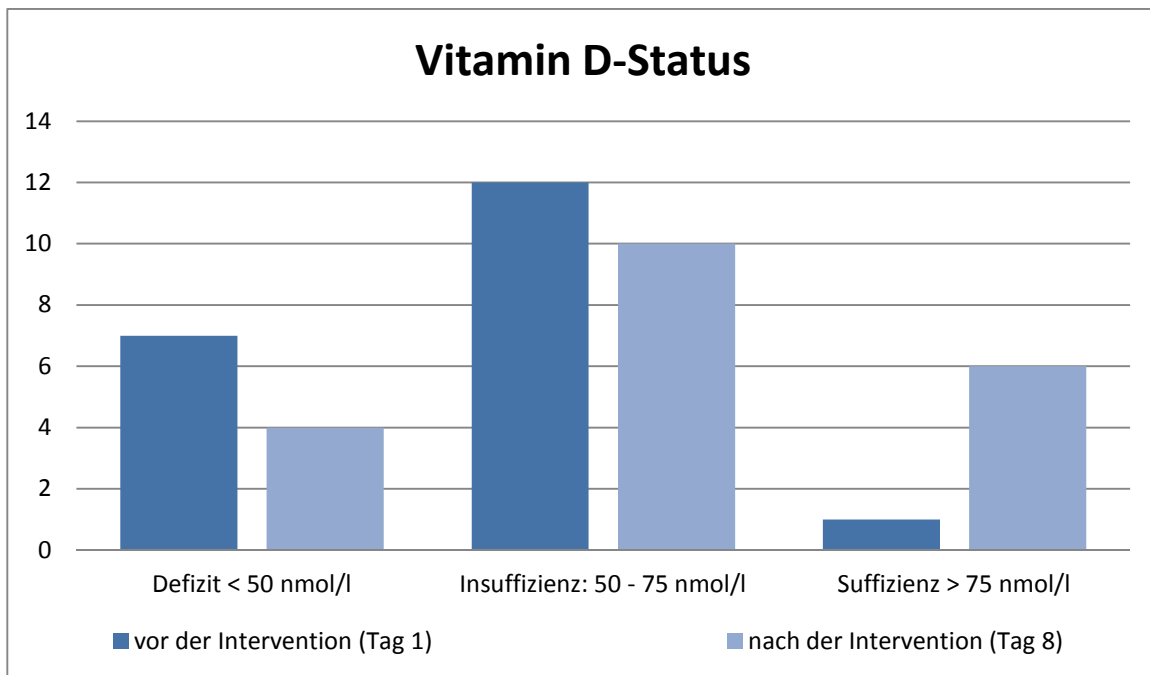
**Abbildung 4** 25-Hydroxyvitamin D-Serumkonzentration vor und nach der Intervention als Boxplot (für n = 20)

Nach der Intervention sank die Anzahl der Studienteilnehmerinnen mit einem defizitären VitD-Status von sieben auf vier. Weitere fünf Probandinnen erreichten nach der

Bestrahlung den optimalen VitD-Versorgungszustand. Diese Informationen sind in Tabelle 14 zusammengefasst und in Abbildung 5 grafisch dargestellt.

**Tabelle 14** Vitamin D-Versorgungsstatus vor und nach der Intervention

Vitamin D-Status	Anzahl (%)	
	vor der Intervention (Tag 1)	nach der Intervention (Tag 8)
Defizit < 50 nmol/l	7,0 (35,0 %)	4,0 (20,0 %)
Insuffizienz: 50 - 75 nmol/l	12,0 (60,0 %)	10,0 (50,0 %)
Suffizienz > 75 nmol/l	1,0 (5,0 %)	6,0 (30,0 %)



**Abbildung 5** Vitamin D-Versorgungsstatus vor und nach der Intervention als Balkendiagramm

Nur bei einer Probandin mit einem optimalen 25(OH)D-Ausgangswert (122,1 nmol/l) konnte kein Anstieg der 25(OH)D-Serumkonzentration nach der Bestrahlung beobachtet werden (25(OH)D an Tag 8: 119,3 nmol/l).

Es konnte eine signifikante, stark negative Korrelation zwischen dem 25(OH)D-Ausgangswert und der Änderung der 25(OH)D-Serumkonzentration nach der Intervention festgestellt werden ( $r = -0,74$ ;  $p < 0,001$ ). Das bedeutet, dass je niedriger der Ausgangswert von 25(OH)D war, desto stärker ist die 25(OH)D-Serumkonzentration nach der Bestrahlung angestiegen.

**Tabelle 15** Vergleich der 25-Hydroxyvitamin D-Änderung bei Probandinnen mit und ohne Vitamin D-Defizit

		25(OH)D vor der Intervention	
		< 50 nmol/l	> 50 nmol/l
n (%)		7,0 (35,0 %)	13,0 (65,0 %)
Δ 25(OH)D nach Intervention in nmol/l	MW	21,2	10,0
	SD	10,3	6,6
F		8,85	
p		< 0,05	
η <sup>2</sup>		0,33	
n = Anzahl; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; 25(OH)D = 25-Hydroxyvitamin D; Δ = Änderung			

Bei den Studienteilnehmerinnen mit einem defizitären VitD-Status (25(OH)D < 50 nmol/l) zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Antwort auf die erfolgte Bestrahlung im Vergleich zu den Studienteilnehmerinnen mit einer 25(OH)D-Serumkonzentration > 50 nmol/l ( $F = 8,85$ ;  $p < 0,05$ ;  $\eta^2 = 0,33$ ), siehe Tabelle 15. Bei den Probandinnen mit einem VitD-Defizit konnte eine signifikant höhere Antwort auf die Bestrahlung beobachtet werden ( $21,2 \pm 10,3$  nmol/l) als bei den übrigen Probandinnen ( $10,0 \pm 6,6$  nmol/l). Der Wert  $\eta^2 = 0,33$  besagt, dass es sich um einen starken Effekt handelte und dass die Zugehörigkeit zu einer der beiden Gruppen (VitD-Defizit oder nicht) 33 % der Varianz in der Antwort auf die Bestrahlung erklärte.

#### 4.4.2. 1,25-Dihydroxyvitamin D nach der Intervention

1,25(OH)<sub>2</sub>D-Werte vor und nach der Intervention (Tag 1 und Tag 8) waren gemäß dem Shapiro-Wilk-Test normalverteilt,  $p > 0,05$  (Tabelle 16).

**Tabelle 16** Prüfung der Normalverteilungseigenschaft der 1,25-Dihydroxyvitamin D-Werte vor und nach der Intervention mittels Shapiro-Wilk-Test

n = 20	1,25(OH) <sub>2</sub> D	
	vor der Intervention (Tag 1)	nach der Intervention (Tag 8)
Statistik	0,95	0,96
p	0,34	0,46
n = Anzahl; 1,25(OH) <sub>2</sub> D = 1,25-Dihydroxyvitamin D		



Drei Tage nach der Bestrahlungsserie zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Serumkonzentration von 1,25(OH)<sub>2</sub>D vor und nach der Intervention ( $F = 8,37$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2 = 0,31$ ). Der Vergleich der Mittelwerte zeigte eine signifikant höhere Serumkonzentration von 1,25(OH)<sub>2</sub>D nach der Bestrahlung ( $157,1 \pm 49,8$  pmol/l) im Vergleich zum Ausgangswert ( $130,9 \pm 35,8$  pmol/l). Der  $\eta^2$ -Wert besagt, dass 31 % der Varianz von 1,25(OH)<sub>2</sub>D-Serumkonzentration durch die Zugehörigkeit zu einer der beiden Gruppen (1,25(OH)<sub>2</sub>D-Serumkonzentration vor und nach der Intervention) erklärt werden kann. Den Vergleich der Ergebnisse für die 1,25(OH)<sub>2</sub>D-Serumkonzentration vor und nach der Intervention fasst Tabelle 17 zusammen.

**Tabelle 17** Serumkonzentration von 1,25-Dihydroxyvitamin D vor und nach der Intervention

n = 20	1,25(OH) <sub>2</sub> D	
	vor der Intervention (Tag 1)	nach der Intervention (Tag 8)
MW (pmol/l)	130,9	157,1
SD (pmol/l)	35,8	49,8
Minimum (pmol/l)	71,0	78,0
Maximum (pmol/l)	201,0	236,0
F	8,37	
p	< 0,001	
$\eta^2$	0,31	

n = Anzahl; 1,25(OH)<sub>2</sub>D = 1,25-Dihydroxyvitamin D; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

Es konnte keine Korrelation zwischen dem 1,25(OH)<sub>2</sub>D-Ausgangswert und der Änderung der 1,25(OH)<sub>2</sub>D-Serumkonzentration nach der Intervention festgestellt werden ( $r = -0,15$ ;  $p = 0,53$ ).

Bei den Studienteilnehmerinnen mit einem defizitären VitD-Status (25(OH)D < 50 nmol/l) zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Serumkonzentration von 1,25(OH)<sub>2</sub>D vor und nach der Intervention im Vergleich zu den Studienteilnehmerinnen mit einer 25(OH)D-Serumkonzentration > 50 nmol/l, siehe Tabelle 18.

**Tabelle 18** Vergleich der 1,25-Dihydroxyvitamin D-Serumkonzentration bei Probandinnen mit und ohne Vitamin D-Defizit

		25(OH)D vor der Intervention		F	p	$\eta^2$
		< 50 nmol/l	> 50 nmol/l			
n (%)		7,0 (35,0 %)	13,0 (65,0 %)			
1,25(OH) <sub>2</sub> D vor der Intervention (pmol/l)	MW	127,3	132,9	0,10	0,75	0,01
	SD	25,5	41,2			
1,25(OH) <sub>2</sub> D nach der Intervention (pmol/l)	MW	172,4	148,8	1,03	0,32	0,05
	SD	54,0	47,5			

n = Anzahl; 1,25(OH)<sub>2</sub>D = 1,25-Dihydroxyvitamin D; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

## 4.5. Follow up

Der Vergleich der Serumkonzentration von 25(OH)D und 1,25(OH)<sub>2</sub>D im Verlauf der Studie (Tag 1 und Tag 8) und im nachfolgenden Follow up (Tag 36 und Tag 50) erfolgte für 16 Studienteilnehmerinnen. Aufgrund fehlender Teilnahme im Follow up durch einige Probandinnen konnte der Vergleich nicht für die gesamte Studiengruppe durchgeführt werden.

### 4.5.1. 25-Hydroxyvitamin D im Follow up

25(OH)D-Werte vor und nach der Intervention (Tag 1 und Tag 8) und im Follow up (Tag 36 und Tag 50) waren gemäß dem Shapiro-Wilk-Test normalverteilt,  $p > 0,05$  (Tabelle 19).

**Tabelle 19** Prüfung der Normalverteilungseigenschaft der 25-Hydroxyvitamin D-Werte vor und nach der Intervention und im Follow up mittels Shapiro-Wilk-Test

n = 16	25(OH)D			
	vor der Intervention (Tag 1)	nach der Intervention (Tag 8)	Follow up (Tag 36)	Follow up (Tag 50)
Statistik	0,92	0,92	0,93	0,92
p	0,19	0,17	0,27	0,18

n = Anzahl; 25(OH)D = 25-Hydroxyvitamin D

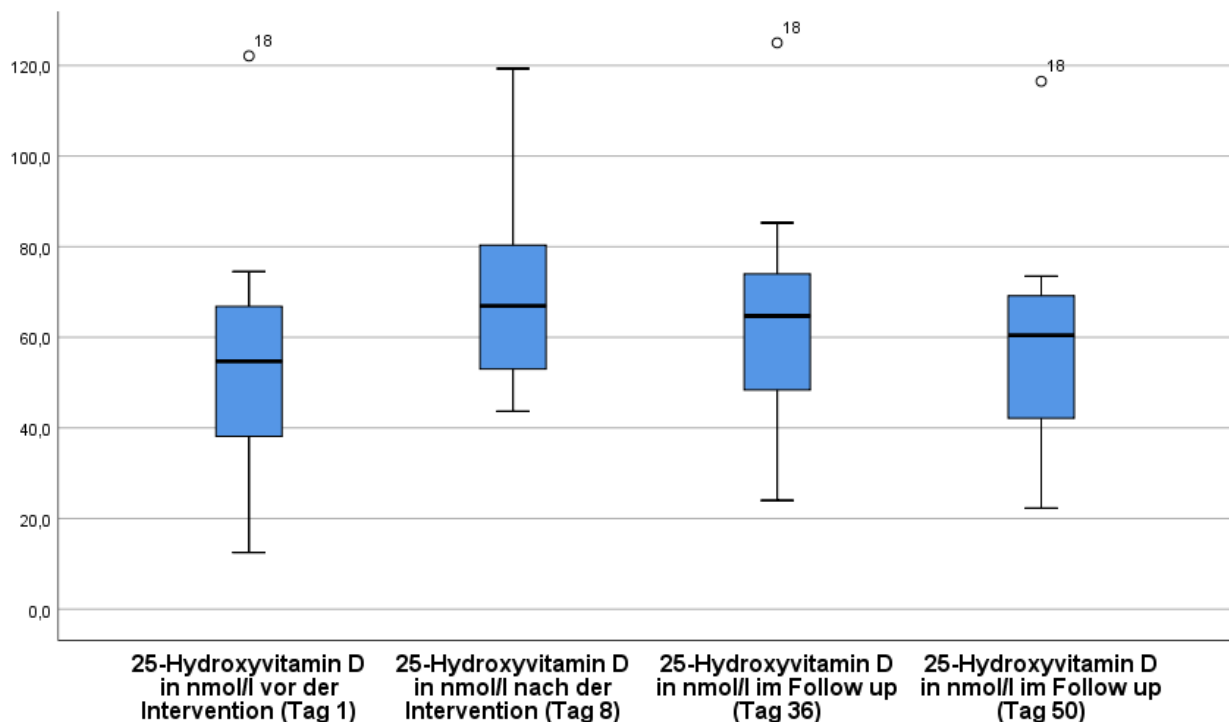
Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in den Mittelwerten der 25(OH)D-Serumkonzentration im Verlauf der Studie (Tag 1 und Tag 8) und im nachfolgenden Follow-up (Tag 36 und Tag 50) ( $F = 17,91$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2 = 0,54$ ).

**Tabelle 20** 25-Hydroxyvitamin D-Serumkonzentration im Zeitverlauf

n = 16	25(OH)D			
	vor der Intervention (Tag 1)	nach der Intervention (Tag 8)	Follow up (Tag 36)	Follow up (Tag 50)
MW (nmol/l)	53,7	69,0	63,0	58,4
SD (nmol/l)	26,6	19,8	23,2	22,0
F	17,91			
p	< 0,001			
$\eta^2$	0,54			

n = Anzahl; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; 25(OH)D = 25-Hydroxyvitamin D

Der Wert  $\eta^2 = 0,54$  besagt, dass es sich um einen starken Effekt handelt und dass der Zeitverlauf nach Bestrahlung 54 % der Varianz von 25(OH)D-Serumkonzentration erklärt. Tabelle 20 zeigt die Änderung der 25(OH)D-Serumkonzentration im Zeitverlauf. Eine grafische Darstellung der Ergebnisse stellt Abbildung 6 dar.



**Abbildung 6** 25-Hydroxyvitamin D-Serumkonzentration vor und nach der Intervention und im Follow up als Boxplot (für n = 16)

Die Serumkonzentration von 25(OH)D vor der Intervention (Tag 1) war signifikant niedriger als die Serumkonzentration drei Tage (Tag 8) und vier Wochen (Tag 36) nach der Bestrahlung. Die Serumkonzentration von 25(OH)D drei Tage (Tag 8) nach der

Bestrahlung war signifikant höher als die Serumkonzentration vier Wochen (Tag 36) und sechs Wochen (Tag 50) nach der Bestrahlung. Vier Wochen (Tag 36) nach Bestrahlung zeigte sich ebenfalls eine höhere Serumkonzentration von 25(OH)D als sechs Wochen (Tag 50) nach der Intervention. Dieser Unterschied zeigte eine statistische Tendenz ( $p = 0,06$ ). In Tabelle 21 ist die Mittelwertanalyse von 25(OH)D-Serumkonzentration an verschiedenen Studientagen dargestellt.

**Tabelle 21** Mittelwertanalyse von 25-Hydroxyvitamin D-Serumkonzentration an verschiedenen Studientagen

25(OH)D	MW	SD	25(OH)D	MW	SD	p
Tag 1	53,7	26,6	Tag 8	69,0	19,8	<0,001
			Tag 36	63,0	23,2	<0,01
			Tag 50	58,4	22,0	0,54
Tag 8	69,0	19,8	Tag 36	63,0	23,2	<0,05
			Tag 50	58,4	22,0	<0,001
Tag 36	63,0	23,2	Tag 50	58,4	22,0	0,06

MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; 25(OH)D = 25-Hydroxyvitamin D

#### 4.5.2. 1,25-Dihydroxyvitamin D im Follow up

1,25(OH)<sub>2</sub>D-Werte vor und nach der Intervention (Tag 1 und Tag 8) und im Follow up (Tag 36 und Tag 50) waren gemäß dem Shapiro-Wilk-Test normalverteilt,  $p > 0,05$  (Tabelle 22).

**Tabelle 22** Prüfung der Normalverteilungseigenschaft der 1,25-Dihydroxyvitamin D-Werte vor und nach der Intervention und im Follow up mittels Shapiro-Wilk-Test

n = 16	1,25(OH) <sub>2</sub> D			
	vor der Intervention (Tag 1)	nach der Intervention (Tag 8)	Follow up (Tag 36)	Follow up (Tag 50)
Statistik	0,94	0,96	0,98	0,90
p	0,36	0,73	0,97	0,07

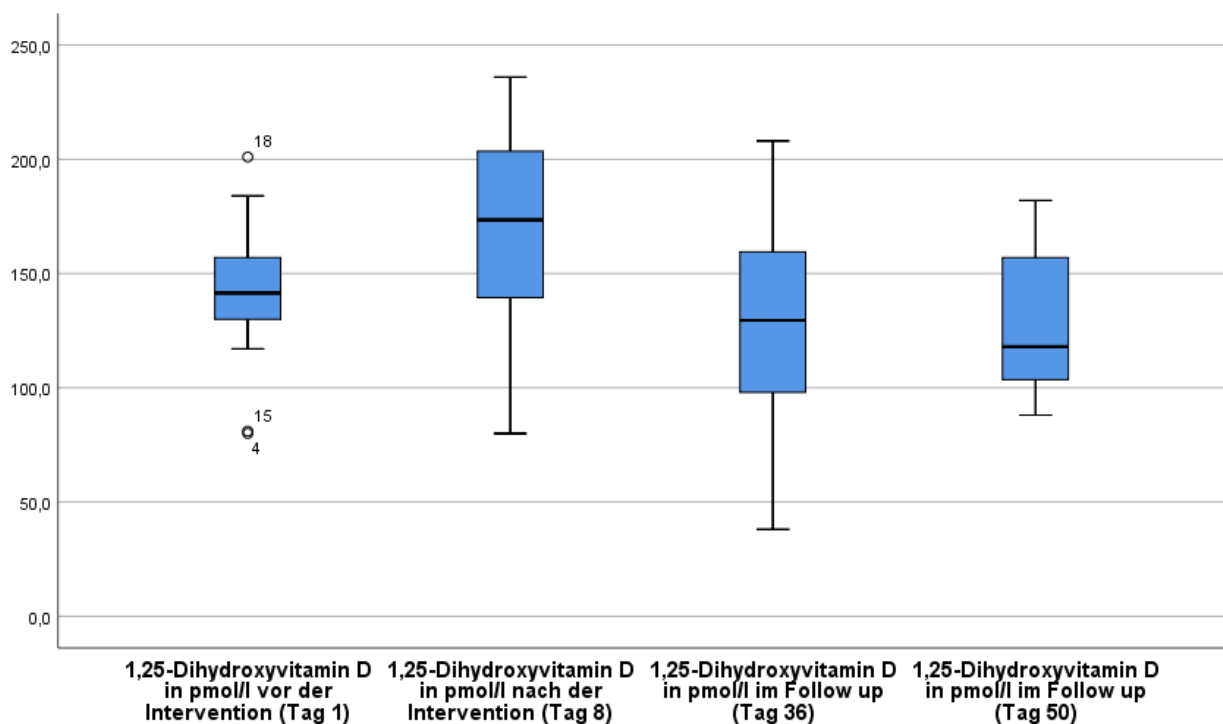
n = Anzahl; 1,25(OH)<sub>2</sub>D = 1,25-Dihydroxyvitamin D

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in den Mittelwerten der 1,25(OH)<sub>2</sub>D-Serumkonzentration im Verlauf der Studie (Tag 1 und Tag 8) und im nachfolgenden Follow up (Tag 36 und Tag 50) ( $F = 7,50$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2 = 0,33$ ). Der Wert  $\eta^2 = 0,33$  besagt, dass es sich um einen starken Effekt handelt und dass der Zeitverlauf nach

Bestrahlung 33 % der Varianz von 1,25(OH)<sub>2</sub>D-Serumkonzentration erklärt. Tabelle 23 zeigt die Änderung der 1,25(OH)<sub>2</sub>D-Serumkonzentration im Zeitverlauf. Eine grafische Darstellung der Ergebnisse stellt Abbildung 7 dar.

**Tabelle 23** 1,25-Dihydroxyvitamin D-Serumkonzentration im Zeitverlauf

n = 16	1,25(OH) <sub>2</sub> D			
	vor der Intervention (Tag 1)	nach der Intervention (Tag 8)	Follow up (Tag 36)	Follow up (Tag 50)
MW (pmol/l)	141,0	170,9	130,7	127,9
SD (pmol/l)	31,5	44,6	46,2	32,0
F	7,50			
p	< 0,001			
η <sup>2</sup>	0,33			
n = Anzahl; 1,25(OH) <sub>2</sub> D = 1,25-Dihydroxyvitamin D; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung				



**Abbildung 7** 1,25-Dihydroxyvitamin D-Serumkonzentration vor und nach der Intervention und im Follow up als Boxplot (für n = 16)

Die Serumkonzentration von 1,25(OH)<sub>2</sub>D vor der Intervention (Tag 1) war niedriger als die Serumkonzentration drei Tage (Tag 8) nach der Bestrahlung. Dieser Unterschied zeigte eine statistische Tendenz (p = 0,06). Die Serumkonzentration von 1,25(OH)<sub>2</sub>D drei Tage (Tag 8) nach der Bestrahlung war signifikant höher als die

Serumkonzentration vier Wochen (Tag 36) und sechs Wochen (Tag 50) nach der Bestrahlung. In Tabelle 24 ist die Mittelwertanalyse von 1,25(OH)<sub>2</sub>D-Serumkonzentration an verschiedenen Studientagen dargestellt.

**Tabelle 24** Mittelwertanalyse von 1,25-Dihydroxyvitamin D-Serumkonzentration an verschiedenen Studientagen

1,25(OH) <sub>2</sub> D	MW	SD	1,25(OH) <sub>2</sub> D	MW	SD	p
Tag 1	141,0	31,5	Tag 8	170,9	44,6	0,06
			Tag 36	130,7	46,2	1,00
			Tag 50	127,9	32,0	1,00
Tag 8	170,9	44,6	Tag 36	130,7	46,2	<0,01
			Tag 50	127,9	32,0	<0,05
Tag 36	130,7	46,2	Tag 50	127,9	32,0	1,00

1,25(OH)<sub>2</sub>D = 1,25-Dihydroxyvitamin D; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

## 4.6. Einflüsse auf den Vitamin D-Status

### 4.6.1. Einfluss der Ernährung auf Vitamin D-Ausgangswerte

Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der täglichen VitD-Aufnahme und den Ausgangswerten von 25(OH)D und 1,25(OH)<sub>2</sub>D im Serum. Tabelle 25 stellt die Ergebnisse der Korrelationsanalyse dar.

**Tabelle 25** Korrelation zwischen der täglichen Vitamin D-Aufnahme und den Ausgangswerten von 25-Hydroxyvitamin D und 1,25-Dihydroxyvitamin D im Serum

	25-Hydroxyvitamin D (Tag 1)		1,25-Dihydroxyvitamin D (Tag 1)	
	rho	p	rho	p
Tägliche Vitamin D-Aufnahme	0,23	0,33	0,36	0,11

### 4.6.2. Einfluss hormoneller Kontrazeptiva auf Vitamin D-Ausgangswerte

Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der Einnahme hormoneller Kontrazeptiva und dem Ausgangswert von 25(OH)D im Serum.

Zwischen der Einnahme hormoneller Kontrazeptiva und dem Ausgangswert von 1,25(OH)<sub>2</sub>D im Serum konnte ein signifikanter Zusammenhang beobachtet werden

( $F = 6,71$ ;  $p < 0,05$ ;  $\eta^2 = 0,27$ ). Bei Studienteilnehmerinnen, die keine hormonelle Kontrazeptiva eingenommen haben, zeigte sich ein signifikant niedrigerer Ausgangswert von  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  im Serum im Vergleich zu dem Ausgangswert von  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  im Serum der Studienteilnehmerinnen, die hormonelle Kontrazeptiva eingenommen haben. Der Wert  $\eta^2 = 0,27$  besagt, dass es sich um einen starken Effekt handelte und dass die Einnahme (oder fehlende Einnahme) hormoneller Kontrazeptiva 27 % der Varianz von  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -Serumkonzentration erklärte. Tabelle 26 zeigt die Varianzanalyse für den Einfluss der Einnahme hormoneller Kontrazeptiva auf die Ausgangswerte von  $25(\text{OH})\text{D}$  und  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  im Serum.

**Tabelle 26** Varianzanalyse für den Einfluss der Einnahme hormoneller Kontrazeptiva auf die Ausgangswerte von 25-Hydroxyvitamin D und 1,25-Dihydroxyvitamin D im Serum

	25(OH)D		1,25(OH) <sub>2</sub> D	
	hormonelle Kontrazeptiva		hormonelle Kontrazeptiva	
	ja	nein	ja	Nein
n (%)	12,0 (60,0 %)	8,0 (40,0 %)	12,0 (60,0 %)	8,0 (40,0 %)
MW	57,4 nmol/l	50,0 nmol/l	145,8 pmol/l	108,6 pmol/l
SD	27,4 nmol/l	18,8 nmol/l	31,6 pmol/l	31,1 pmol/l
F	0,44		6,71	
p	0,52		<0,05	
$\eta^2$	0,02		0,27	

25(OH)D = 25-Hydroxyvitamin D; 1,25(OH)<sub>2</sub>D = 1,25-Dihydroxyvitamin D; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; n = Anzahl

### 4.6.3. Einfluss des Hauttyps auf Vitamin D-Ausgangswerte

Die Varianzanalyse für den Einfluss des Hauttyps auf die Ausgangswerte von  $25(\text{OH})\text{D}$  und  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  im Serum erfolgte für die Studienteilnehmerinnen mit dem Hauttyp II und III. Die Anzahl der Probandinnen mit dem Hauttyp I ( $n = 2$ ) war zu gering, um in die Analyse einbezogen zu werden.

Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen dem Hauttyp und den Ausgangswerten von  $25(\text{OH})\text{D}$  und  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  im Serum. Tabelle 27 zeigt die Varianzanalyse für den Einfluss des Hauttyps auf die Ausgangswerte von  $25(\text{OH})\text{D}$  und  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  im Serum.

**Tabelle 27** Varianzanalyse für den Einfluss des Hauttyps auf die Ausgangswerte von 25-Hydroxyvitamin D und 1,25-Dihydroxyvitamin D im Serum

	25(OH)D		1,25(OH) <sub>2</sub> D	
	Hauttyp		Hauttyp	
	II	III	II	III
n (%)	6,0 (30,0 %)	12,0 (60,0 %)	6,0 (30,0 %)	12,0 (60,0 %)
MW	41,0 nmol/l	61,9 nmol/l	116,3 pmol/l	134,3 pmol/l
SD	19,7 nmol/l	25,2 nmol/l	29,2 pmol/l	37,9 pmol/l
F	3,13		1,02	
p	0,10		0,33	
$\eta^2$	0,16		0,06	

n = Anzahl; 25(OH)D = 25-Hydroxyvitamin D; 1,25(OH)<sub>2</sub>D = 1,25-Dihydroxyvitamin D; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

#### 4.6.4. Einfluss des Body Mass Indexes auf Vitamin D-Ausgangswerte

Der BMI-Wert war gemäß dem Shapiro-Wilk-Test normalverteilt,  $p > 0.05$  (Statistik = 0,95,  $p = 0,41$ ).

Es konnte ein Zusammenhang zwischen dem BMI-Wert und dem Ausgangswert von 25(OH)D im Serum beobachtet werden ( $r = -0,39$ ). Dieser Zusammenhang zeigte eine statistische Tendenz ( $p = 0,09$ ). Der Wert  $r = -0,39$  besagt, dass es sich um eine mittel starke negative Korrelation handelt. Dies bedeutet, dass je höher der BMI-Wert, desto niedriger war die Serumkonzentration von 25(OH)D.

Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen dem BMI-Wert und dem Ausgangswert von 1,25(OH)<sub>2</sub>D im Serum. Tabelle 28 stellt die Ergebnisse der Korrelationsanalyse dar.

**Tabelle 28** Korrelation zwischen dem Body Mass Index und den Ausgangswerten von 25-Hydroxyvitamin D und 1,25-Dihydroxyvitamin D im Serum

	25-Hydroxyvitamin D (Tag 1)		1,25-Dihydroxyvitamin D (Tag 1)	
	r	p	r	p
Body Mass Index	-0,39	0,09	0,09	0,70



## **4.7. Unerwünschte Nebenwirkungen**

Sowohl nach der ersten als auch nach der zweiten Bestrahlung beklagte keine Studienteilnehmerin das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen. Nach der dritten Bestrahlung beklagte eine Probandin das Auftreten von Hauttrockenheit, eine andere Probandin das Auftreten von Hautschmerzen, drei Studienteilnehmerinnen gaben das Auftreten von Hautrötung, im Sinne einer Photosensibilität, an. Diese unerwünschten Nebenwirkungen waren bei den Probandinnen leicht ausgeprägt (Grad 1). Zwei Studienteilnehmerinnen, die eine leichte Hautrötung angaben, hatten einen Hauttyp II, eine Studienteilnehmerin hatte einen Hauttyp I. Alle aufgetretenen unerwünschten Nebenwirkungen waren am gleichen Tag ohne Zuhilfenahme irgendwelcher Maßnahmen verschwunden.

## **5. Diskussion**

### **5.1. Einfluss der Bestrahlung auf Vitamin D-Werte**

Die primäre Zielstellung dieser Arbeit war zu untersuchen, welche kurz- und langfristige Wirkung drei Ganzkörperbestrahlungen (90 % der Körperoberfläche) mit sonnensimulierter UV-B-Strahlung innerhalb einer Woche im Winter auf die Serumkonzentration von 25(OH)D und 1,25(OH)<sub>2</sub>D bei jungen, gesunden Probandinnen kaukasischer Rasse haben. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen einen signifikanten Anstieg sowohl der Serumkonzentration von 25(OH)D als auch der Serumkonzentration von 1,25(OH)<sub>2</sub>D drei Tage nach der durchgeführten Intervention. Weiterhin zeigen die Ergebnisse eine signifikant höhere Serumkonzentration von 25(OH)D vier Wochen nach der letzten Bestrahlung. Ebenfalls sechs Wochen nach der letzten Bestrahlung konnte eine höhere Serumkonzentration von 25(OH)D als vor Beginn der Intervention gemessen werden.

Die angewandten Bestrahlungsdosen wurden aus Sicherheitsgründen separat für die Studienteilnehmerinnen mit dem Hauttyp I und dem Hauttyp II/III ausgewählt. Den Studienteilnehmerinnen mit dem Hauttyp I (n = 2) wurde eine Bestrahlungsdosis von insgesamt 3,5 SED appliziert (0,8 SED (Tag 1) – 1,2 SED (Tag 3) – 1,5 SED (Tag 5)). Die Studienteilnehmerinnen mit dem Hauttyp II und III (n = 18) bekamen eine

Bestrahlungsdosis von insgesamt 4,375 SED (1,0 SED (Tag 1) – 1,5 SED (Tag 3) – 1,875 SED (Tag 5)). Sowohl nach der ersten als auch nach der zweiten Bestrahlung beklagte keine Studienteilnehmerin das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen. Nach der dritten Bestrahlung beklagte eine Probandin das Auftreten von Hauttrockenheit, eine andere Probandin das Auftreten von Hautschmerzen, drei Studienteilnehmerinnen gaben das Auftreten von Hautrötung an. Alle aufgetretenen unerwünschten Nebenwirkungen waren am gleichen Tag ohne Zuhilfenahme irgendwelcher Maßnahmen verschwunden. Diese leicht ausgeprägte, kurzzeitig aufgetretene Hautrötung wurde nicht als ein UV-B-induziertes Erythem gewertet. Die Arbeit von Bogh und seinen Mitarbeitern (2011) zeigte, dass schon eine sehr niedrige UV-B-Dosis von insgesamt 1,5 SED (vier Bestrahlungen von 0,375 SED) einen signifikanten Anstieg der Serumkonzentration von 25(OH)D hervorrufen kann [87]. In der gleichen Studie wurde bei Studienteilnehmern, die eine Bestrahlungsdosis von 3,0 SED (pro Bestrahlung) erhielten, zwar der höchste Anstieg der Serumkonzentration von 25(OH)D gemessen, aber eine sehr hohe Rate (20 %) an UV-B-induziertem Erythem beobachtet [87]. Insgesamt lässt sich sagen, dass eine Bestrahlung mit einer maximalen Bestrahlungsdosis von 1,875 SED für den Hauttyp II und III eine sichere und effektive Option darstellt, um den 25(OH)D-Serumspiegel signifikant zu erhöhen.

Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen einen starken Zusammenhang zwischen dem Ausgangswert von 25(OH)D und der Änderung der 25(OH)D-Serumkonzentration nach der Bestrahlung. Es zeigte sich eine starke negative Korrelation ( $r = -0,74$ ;  $p < 0,001$ ), was bedeutet, dass je niedriger der Ausgangswert von 25(OH)D war, desto stärker ist die 25(OH)D-Serumkonzentration nach der Bestrahlung angestiegen. Dieser Zusammenhang wurde zuvor von mehreren Studien beschrieben [14, 86, 90, 94, 118]. Jedoch konnten nicht alle Autoren diesen Zusammenhang in ihren Studien erkennen [87, 104]. In dieser Arbeit zeigte sich bei den Studienteilnehmerinnen mit einem defizitären VitD-Status ( $25(OH)D < 50 \text{ nmol/l}$ ) eine signifikant höhere Antwort auf die Bestrahlung ( $21,2 \pm 10,3 \text{ nmol/l}$ ) im Vergleich zu den Studienteilnehmerinnen mit einer 25(OH)D-Serumkonzentration  $> 50 \text{ nmol/l}$  ( $10,0 \pm 6,6 \text{ nmol/l}$ ) ( $p < 0,05$ ).

Das Problem des optimalen VitD-Status bei gesunden jungen Frauen kaukasischer Rasse konnte durch dieses Pilotprojekt bestätigt werden. Große epidemiologische Untersuchungen zeigten einen hohen Anteil an VitD-Insuffizienz/-Defizit in der

Bevölkerung [5, 42]. In dieser Arbeit wurde bei 95 % der Studienteilnehmerinnen eine insuffiziente Serumkonzentration von 25(OH)D ( $25(\text{OH})\text{D} < 75 \text{ nmol/l}$ ) gemessen, 35 % der Studienteilnehmerinnen zeigten ein VitD-Defizit ( $25(\text{OH})\text{D} < 50 \text{ nmol/l}$ ). Nach der Bestrahlung zeigte sich weiterhin bei 70 % der Probandinnen eine VitD-Insuffizienz und bei 20 % ein VitD-Defizit, trotz des signifikanten Anstiegs der 25(OH)D-Serumkonzentration. Die durchgeführte Bestrahlungsserie war somit unzureichend, um einen empfohlenen VitD-Status (25(OH)D-Serumkonzentration  $> 75 \text{ nmol/l}$ ) bei den Studienteilnehmerinnen zu erreichen.

Rhodes (2010) untersuchte im Winter 120 Probanden kaukasischer Rasse, im Alter von 20 - 60 Jahren, Hauttyp I - IV, aus Greater Manchester, Großbritannien ( $53,5^\circ\text{N}$ ). Die Studienteilnehmer bekamen drei Mal pro Woche eine Bestrahlung von 1,3 SED von 35 % der Körperoberfläche über sechs Wochen, was eine kurzzeitige (13 Minuten) solare Exposition im Sommer simulieren sollte. Die Autoren beschreiben ebenfalls eine hohe Rate an VitD-Defizit (62,5 %) in der untersuchten Population im Winter. Nach der Intervention sank die Anzahl der Studienteilnehmer mit dem VitD-Defizit auf 10 %, aber ein optimaler Versorgungsstatus von 80 nmol/l (ermittelter Optimalwert der Studie) konnte nur bei 26,2 % der Studienteilnehmer erreicht werden. Bemerkenswert ist ein nur geringer Anstieg des 25(OH)D-Serumspiegels in den letzten zwei Wochen der Intervention, was ein Erreichen eines Plateaus suggeriert [118].

Das Erreichen eines Plateaus des Serumspiegels von 25(OH)D im Rahmen einer Bestrahlungsserie ist ebenfalls von Porojnicu (2008) und Thieden (2008) beschrieben worden [104, 105]. In beiden Studien wurde der Einfluss kommerzieller Sonnenbänke auf den VitD-Spiegel untersucht und es konnte ein signifikanter Anstieg des 25(OH)D-Serumspiegels gezeigt werden [104, 105]. Die Arbeitsgruppe um Thieden (2008) beschrieb aber eine sehr hohe Rate an unerwünschten Ereignissen (Erythem, Polymorphe Lichtdermatose) [105]. Bogh und seine Mitarbeiter (2011) konnten ebenfalls eine Tendenz zum Erreichen eines Plateaus der 25(OH)D-Serumkonzentration in deren 16-wöchigen Studie feststellen [14]. Im Rahmen dieser Studie zeigten die Autoren, dass eine Ganzkörperbestrahlung (88 % der Körperoberfläche) mit einer Bestrahlungsstärke von einer SED alle zwei Wochen ermöglicht, den im Sommer aufgebauten Serumspiegel von 25(OH)D beizubehalten [14]. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass weiterhin ein Forschungsbedarf

besteht, um ein angemessenes Bestrahlungsregime für die Therapie des VitD-Mangels zu finden.

Ein wichtiges Ziel dieser Arbeit war zu untersuchen, ob eine kurzzeitige Bestrahlungsserie von drei Ganzkörperbestrahlungen innerhalb einer Woche eine langfristige Wirkung auf den VitD-Spiegel hervorruft. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen eine signifikant höhere Serumkonzentration von 25(OH)D vier Wochen nach der Intervention im Vergleich zu dem Ausgangswert von 25(OH)D ( $53,7 \pm 26,6$  nmol/l (Tag 1) vs.  $63,0 \pm 23,2$  nmol/l (Tag 36),  $p < 0,01$ , für  $n = 16$ ). Die Serumkonzentration der aktiven Form des VitD zeigte sich im Langzeitverlauf signifikant niedriger als drei Tage nach der Intervention. Die langanhaltende Wirkung der Bestrahlung auf den Serumspiegel von 25(OH)D ist am ehesten durch seine Eigenschaften zu erklären – lange Halbwertszeit von ca. zwei bis drei Wochen, Fettlöslichkeit und begrenzte Regulationsmechanismen (durch VitD aus der oralen Zufuhr und aus der kutanen Synthese) [40]. Im Gegensatz dazu charakterisiert sich 1,25(OH)<sub>2</sub>D durch eine kurze Halbwertszeit (ca. vier bis sechs Stunden) und komplexe hormonelle Regulation. Hierdurch lässt sich der Abfall der 1,25(OH)<sub>2</sub>D-Serumkonzentration im Langzeitverlauf erklären [40]. Nur wenige Studien untersuchten langfristige Wirkungen einer Bestrahlung auf den VitD-Status [13, 99, 100, 104]. Armas und ihre Mitarbeiter (2007) beschreiben einen Abfall von 25(OH)D-Serumkonzentration vier Wochen nach Beendigung der Bestrahlung [13]. In der Untersuchung von Porojnicu und ihrer Mitarbeiter (2008) sank die Serumkonzentration von 25(OH)D innerhalb von acht Wochen nach Beendigung der Intervention auf das Ausgangsniveau [104]. In dieser Studie bekam die Hälfte der Studienteilnehmer nach Beendigung der Bestrahlung 200 IE VitD/Tag in Form einer Lebertrantablette [104]. Diese Dosis an VitD erzielte keinen Einfluss auf den VitD-Spiegel [104]. Die Arbeitsgruppe um Karppinen (2016) stellte einen signifikanten Abfall des Serumspiegels von 25(OH)D vier Wochen nach Beendigung der Bestrahlung fest [100]. Der Serumspiegel nach vier Wochen war vergleichbar mit dem Ausgangsniveau von 25(OH)D [100]. Die Untersuchung der Arbeitsgruppe um Ala-Houhala (2012) bestätigt wiederum die eigenen Ergebnisse [99]. Die Autoren beschreiben einen erhöhten Serumspiegel von 25(OH)D sogar zwei Monate nach Beendigung der Bestrahlungsserie im Vergleich zu dem Ausgangsniveau [99].

## **5.2. Einfluss des Lebensstils und individueller Faktoren auf Vitamin D-Werte**

### **5.2.1. Einfluss der Ernährung auf Vitamin D-Werte**

Die geschätzte tägliche VitD-Zufuhr über die Ernährung betrug bei den Teilnehmerinnen dieser Studie  $3,0 \pm 2,2 \mu\text{g}/\text{Tag}$ , was  $120,0 \pm 88,0 \text{ IE}/\text{Tag}$  entspricht (Umrechnungsfaktor:  $1 \mu\text{g} = 40 \text{ IE}$ ). Dieses Ergebnis spiegelt die Schätzungen für Deutschland (ca.  $2 - 4 \mu\text{g}/\text{Tag}$ ) wider [4]. In der Untersuchung der Arbeitsgruppe um Jungert (2014) einer älteren Population in Deutschland (235 Studienteilnehmer im Alter von 66 bis 96 Jahren) wurde ebenfalls eine tägliche VitD-Aufnahme über die Ernährung von  $3 \mu\text{g}/\text{Tag}$  bei Frauen bzw.  $3,2 \mu\text{g}/\text{Tag}$  bei Männern beschrieben [119]. In dieser Untersuchung wurde Fisch als Haupt-VitD-Quelle in der Nahrung beschrieben [119]. Auch in der vorliegenden Studie stellten Fische die größte VitD-Quelle in der Nahrung dar. In einem geringeren Teil wurde VitD über Milch, Milchprodukte und Käse, Fette und Öle, sowie Eier aufgenommen. Die eigenen Ergebnisse zeigen keinen Zusammenhang zwischen der täglichen VitD-Aufnahme über die Ernährung und den Ausgangswerten von  $25(\text{OH})\text{D}$  und  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  im Serum. Die Arbeitsgruppen um Rhodes (2010) und Jungert (2014) fanden gleichermaßen keinen Zusammenhang mit der täglichen VitD-Aufnahme über die Ernährung und dem Serumwert von  $25(\text{OH})\text{D}$  [118, 119]. Viele Studien zeigen jedoch einen positiven Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration von  $25(\text{OH})\text{D}$  und VitD-Aufnahme über die Ernährung [50, 90, 120-124]. Die schwedischen Studien an Frauen von Shirazi (2013) und Burgaz (2007) zeigten einen signifikant höheren  $25(\text{OH})\text{D}$ -Wert im Serum bei höherer VitD-Aufnahme über die Ernährung [50, 120]. Burgaz und ihre Mitarbeiter (2007) beschrieben eine doppelt so hohe tägliche VitD-Aufnahme ( $6 \mu\text{g}/\text{Tag}$ ) im Vergleich mit den Ergebnissen dieser Arbeit [120]. Auch in dieser Studie stammte VitD v. a. aus (fettem) Fisch [120]. Weiterhin zeigte die Arbeit von Brock (2010) aus den USA einen positiven Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration von  $25(\text{OH})\text{D}$  und VitD-Aufnahme über die Ernährung [122]. Die Autoren nannten Milch als eine wichtige VitD-Quelle [122]. Man sollte jedoch beachten, dass in den USA Milch mit VitD angereichert wird. In einer anderen Studie aus den USA von Nesby-O'Dell (2002) konnte ein positiver Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration von  $25(\text{OH})\text{D}$  und VitD-Aufnahme

über die Ernährung nur bei Afroamerikanern, aber nicht bei weißen Studienteilnehmern beobachtet werden [121]. In einer Untersuchung aus Holland zeigten sich höhere 25(OH)D-Werte im Serum bei erhöhtem Konsum von Margarine (mit VitD angereichert), fettem Fisch und rotem Fleisch [124]. Die Arbeitsgruppe um Brock (2010) beobachtete einen positiven Zusammenhang zwischen dem Konsum von Fisch und Geflügel und der Serumkonzentration von 25(OH)D in der finnischen Population [123]. Die Untersuchungen von Bogh (2010) zeigen einen positiven Zusammenhang zwischen dem Wert von 25(OH)D im Serum und der Anzahl von Fischmahlzeiten pro Woche [90]. Die Autoren fanden einen höheren Ausgangswert von 25(OH)D bei den Personen, die mehr als eine Fischmahlzeit pro Woche aßen [90]. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Ergebnisse dieser Arbeit und die Erkenntnisse aus der aktuellen Studienlage nahelegen, dass eine ausreichend hohe VitD-Zufuhr über die Ernährung den VitD-Status positiv beeinflussen kann.

## **5.2.2. Einfluss hormoneller Kontrazeptiva auf Vitamin D-Werte**

Ein positiver Zusammenhang zwischen der Einnahme hormoneller Kontrazeptiva und der Serumkonzentration von 25(OH)D wurde in der Literatur beschrieben [50, 121, 125-127]. Die Ergebnisse dieses Projektes konnten jedoch diesen Zusammenhang nicht bestätigen. Es zeigte sich aber ein positiver Zusammenhang zwischen der Einnahme hormoneller Kontrazeptiva und der Serumkonzentration von 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Bei Studienteilnehmerinnen, die keine hormonelle Kontrazeptiva eingenommen haben, zeigte sich ein signifikant niedrigerer Ausgangswert von 1,25(OH)<sub>2</sub>D im Vergleich zu dem Ausgangswert von 1,25(OH)<sub>2</sub>D im Serum bei den Studienteilnehmerinnen, die hormonelle Kontrazeptiva eingenommen haben. Die Untersuchungen von van Hoof (2001) und Møller (2013) bestätigen diese Ergebnisse [127, 128]. Die Autoren beschreiben zwar eine signifikant höhere Serumkonzentration von 1,25(OH)<sub>2</sub>D unter der Einnahme hormoneller Kontrazeptiva, aber die Konzentration von freiem 1,25(OH)<sub>2</sub>D zeigte keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zu Personen, die hormonelle Kontrazeptiva nicht eingenommen haben [127, 128]. Møller (2013) beschreibt weiterhin keinen signifikanten Unterschied bei den Markern der Kalziumhomöostase (Plasmakonzentrationen von Kalzium, PTH und Calcitonin) oder

des Knochenmetabolismus (Knochenspezifische Alkalische Phosphatase, Osteocalcin und des urinalen NTX (N-Terminales Telopeptid des Typ I Kollagens)/Kreatinin-Quotient) zwischen den untersuchten Gruppen (Einnahme hormoneller Kontrazeptiva oder nicht) [127]. Wobei unter der Einnahme hormoneller Kontrazeptiva eine signifikant höhere Serumkonzentration von 25(OH)D, 1,25(OH)<sub>2</sub>D und VDBP (VitD bindendes Protein) beschrieben wurde [127]. Dieses Ergebnis von Møller (2013) suggeriert, dass die Einnahme hormoneller Kontrazeptiva zwar die Serumkonzentration der VitD-Metaboliten erhöht, dies aber den Knochenstoffwechsel und die Kalziumhomöostase nicht beeinflusst [127]. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Einnahme hormoneller Kontrazeptiva bei der Interpretation der Serumkonzentration von 25(OH)D und 1,25(OH)<sub>2</sub>D berücksichtigt werden sollte.

### **5.2.3. Einfluss des Hauttyps auf Vitamin D-Werte**

In diesem Projekt haben Studienteilnehmerinnen mit dem Hauttyp I bis III teilgenommen. Die Anzahl der Personen mit dem Hauttyp I (n = 2) war zu gering, um in die statistische Analyse einbezogen zu werden. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen keinen Zusammenhang zwischen dem Hauttyp (Hauttyp II und III) und den Ausgangswerten von 25(OH)D und 1,25(OH)<sub>2</sub>D im Serum. Mehrere Studien beschreiben eine signifikant niedrigere Serumkonzentration von 25(OH)D bei Personen mit dunklerer Haut im Vergleich zu Personen mit hellerem Hauttyp [13, 121, 129, 130]. In diesen Studien wurden Personen aus verschiedenen ethnischen Gruppen in die Untersuchung einbezogen [13, 121, 129, 130]. Die Arbeitsgruppe um Glass (2008) untersuchte den Zusammenhang zwischen dem Hauttyp und der Serumkonzentration von 25(OH)D bei 1.414 Frauen kaukasischer Rasse mit dem Hauttyp I bis IV [131]. Die Autoren fanden im Gegensatz zu den anderen Studien eine niedrigere Konzentration von 25(OH)D im Serum bei Personen mit hellerem Hauttyp (Hauttyp I und II) als bei Personen mit dunklerem Hauttyp (Hauttyp III und IV) [131]. Die Untersuchung von Burgaz und ihren Mitarbeitern (2007) an 116 Frauen mit dem Hauttyp I bis IV zeigte wiederum keinen Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration von 25(OH)D und dem Hauttyp [120]. Die Arbeitsgruppe um Rockell (2008) zeigte, dass Sonnenbräune (sonneninduzierter Hauttyp gemessen an dem Unterarm) und nicht der natürliche Hauttyp (gemessen an der Innenseite des Oberarms) ein Indikator für die Serumkonzentration von 25(OH)D darstellt. Dies bedeutet, dass mehr Sonnenbräune

mit höheren 25(OH)D-Werten im Serum assoziiert war [130]. Unter Berücksichtigung der bisherigen Studienlage zeigt sich kein klarer Zusammenhang zwischen dem Hauttyp und der Serumkonzentration von 25(OH)D, v. a. bei Frauen kaukasischer Rasse bleibt die Rolle des Hauttyps in Determinierung der Konzentration von 25(OH)D im Serum umstritten.

#### **5.2.4. Einfluss des Body Mass Indexes auf Vitamin D-Werte**

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen keinen Zusammenhang zwischen dem BMI-Wert und dem Ausgangswert von 1,25(OH)<sub>2</sub>D im Serum. Es konnte aber in diesem Projekt ein negativer Zusammenhang zwischen dem BMI-Wert und dem Ausgangswert von 25(OH)D im Serum beobachtet werden. Dieser Zusammenhang war jedoch nicht statistisch signifikant ( $r = -39$ ,  $p = 0,09$ ). Der negative Zusammenhang bedeutet, dass je höher der BMI-Wert, desto niedriger die Serumkonzentration von 25(OH)D war. Die meisten Untersuchungen bestätigen die eigenen Ergebnisse und zeigen einen negativen Zusammenhang zwischen dem BMI-Wert und der Serumkonzentration von 25(OH)D [100, 121, 122, 126]. In der Untersuchung der Arbeitsgruppe um Bogh (2010) konnte dieser Zusammenhang jedoch nicht beobachtet werden [90].

#### **5.3. Einschränkungen der Studie**

Diese Studie stellte einen Teil eines größeren Forschungsprojektes, unter dem Namen „Vitamin-D<sub>3</sub>-Synthese in der Haut bei UV-Bestrahlungen unter unterschiedlichen Bedingungen (Spektrum, Bestrahlungsstärke, Dosis, Hautfläche), unter Berücksichtigung von Strahlenschutzanforderungen und bei Anwendung von Sonnenschutzmitteln“, dar. Die Studienteilnehmerinnen bildeten eine einheitliche Gruppe von jungen, gesunden Probandinnen kaukasischer Rasse im Alter von 21 bis 25 Jahren. Die relativ große Homogenität der Studiengruppe ermöglichte es, eventuelle Störfaktoren, hervorgerufen durch unterschiedliche soziodemografische Charakteristika, zu minimieren. Die Repräsentativität der Ergebnisse ist jedoch durch die homogene Probandinnengruppe deutlich eingeschränkt. Die Rekrutierung der Probandinnen fand mit Hilfe von ausgehängten Anzeigen in Berliner Universitäten statt. Alle Studienteilnehmerinnen verneinten im Rahmen der Eignungsuntersuchung eine VitD-Mangel-Diagnose jemals erhalten zu haben. Dennoch ist es durchaus möglich, dass



sich verstärkt zur Studienteilnahme Interessentinnen gemeldet haben, die bei sich einen VitD-Mangel vermutet haben.

Eine wichtige Limitation dieser Arbeit stellte das Fehlen einer Kontrollgruppe dar. Die vorliegende Pilotstudie wurde mit dem Ziel entworfen, die Durchführbarkeit der Methodik, den Effekt der Bestrahlungsserie auf die VitD-Werte sowie die Sicherheit der angewandten Bestrahlungsdosen zu untersuchen. In den nachfolgenden Projekten sollte das Studiendesign überdacht werden. Von Interesse wäre nicht nur eine Interventionsgruppe mit einer Kontrollgruppe ohne Intervention zu vergleichen, sondern auch eine Kontrollgruppe mit oraler VitD-Supplementation mit der Interventionsgruppe zu vergleichen.

Die Studie fand im Winter statt. Damit sollte die kutane VitD-Synthese unter dem Einfluss der solaren UV-Strahlung möglichst ausgeschlossen sein. Weiterhin waren die Studienteilnehmerinnen verpflichtet, während der Studie sowie im Follow up eine zusätzliche UV-Exposition zu meiden. Durch diese Maßnahmen sollte gewährleistet werden, dass eine sonstige kutane VitD-Synthese im Interventions- und Erfassungszeitraum nicht stattfindet. In Anbetracht dessen, dass die Ergebnisse dieser Arbeit keinen Zusammenhang mit der VitD-Aufnahme über die Ernährung und der Serumkonzentration von 25(OH)D zeigten, kann festgestellt werden, dass der 25(OH)D-Wert im Langzeitverlauf auf die während der Studie erfolgte Bestrahlung zurückzuführen ist. Eine eventuelle Beeinflussung der 25(OH)D-Serumkonzentration über die Ernährung kann jedoch nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Bei den Teilnehmerinnen dieser Studie wurde keine MED berechnet, sondern basierend auf der Hauttypbestimmung (mit Hilfe eines Fragebogens nach der Verordnung zum Schutz vor schädlichen Wirkungen künstlicher UV-Strahlung) wurden die Bestrahlungsdosen festgelegt. Die Probandinnen mit dem Hauttyp I bekamen aus Sicherheitsgründen eine niedrigere Bestrahlungsdosis als die Probandinnen mit dem Hauttyp II/III. Die applizierten Bestrahlungsdosen erwiesen sich nicht nur als suffizient in Erhöhung des VitD-Spiegels (25(OH)D und 1,25(OH)<sub>2</sub>D), sondern auch als sicher. Sowohl nach der ersten als auch nach der zweiten Bestrahlung beklagte keine Studienteilnehmerin das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen. Nur nach der dritten Bestrahlung traten unerwünschte Nebenwirkungen (Hauttrockenheit,

Hautschmerzen, Hautrötung) auf, welche am gleichen Tag ohne Zuhilfenahme irgendwelcher Maßnahmen verschwanden. Um die Sicherheit der Bestrahlung zu erhöhen, ist es empfehlenswert in den nachfolgenden Studien eine individuelle MED zu berechnen. Beachtenswert ist diesbezüglich die Untersuchung von Armas und ihren Mitarbeitern (2007), in welcher nur eine sehr schwache Korrelation zwischen dem festgestellten Hauttyp (basierend auf Selbstangaben) und der tatsächlich gemessenen Hautpigmentierung zu sehen war [13].

Eine weitere Einschränkung dieser Arbeit stellte die geringe Anzahl an Studienteilnehmerinnen mit dem Hauttyp I ( $n = 2$ ) dar. Aus diesem Grund war eine Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen dem Hauttyp und der Serumkonzentration von 25(OH)D und 1,25(OH)<sub>2</sub>D nicht für alle Hauttypen möglich. Dies muss bei der Interpretation dieser Ergebnisse berücksichtigt werden.

Obwohl die durchgeführte Bestrahlungsserie einen signifikanten Anstieg der 25(OH)D-Serumkonzentration bewirkte, war sie dennoch unzureichend, um einen optimalen VitD-Status (25(OH)D-Serumkonzentration  $> 75$  nmol/l) bei allen Studienteilnehmerinnen zu erreichen. Nur 30 % der Studienteilnehmerinnen erreichten nach der Bestrahlung eine Serumkonzentration von 25(OH)D von mehr als 75 nmol/l.

## **5.4. Ausblick**

Mit den Ergebnissen dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass nur drei Ganzkörperbestrahlungen (90 % der Körperoberfläche) mit sonnensimulierter UV-B-Strahlung innerhalb einer Woche im Winter ausreichend sind, um die Serumkonzentration von 25(OH)D und 1,25(OH)<sub>2</sub>D signifikant zu erhöhen. Weiterhin zeigen die Ergebnisse eine signifikant höhere Serumkonzentration von 25(OH)D noch vier Wochen nach der Bestrahlungsserie. Das durchgeführte Bestrahlungsregime erwies sich sowohl als effektiv als auch als sicher. Bei keiner Probandin zeigten sich relevante unerwünschte Nebenwirkungen (wie Erythem oder Polymorphe Lichtdermatose) nach der Bestrahlungsserie. Aufgrund der guten Durchführbarkeit der Methodik, der Effektivität in der Erhöhung der VitD-Werte sowie der Sicherheit der angewandten Bestrahlungsdosen kann das Bestrahlungsregime in den nachfolgenden Studien übernommen werden. Insbesondere bei Patienten mit Malabsorption von Fetten, bei denen die intestinale Aufnahme von oral zugeführtem VitD beeinträchtigt ist,

stellt eine derartige UV-B-Bestrahlung eine Behandlungsoption des VitD-Mangels dar. Es wären weitere Studien zu empfehlen, um das sicherste und effektivste Bestrahlungsregime für die Therapie des VitD-Mangels zu finden. Von Interesse wäre eine derartige Untersuchung an älteren Menschen, unter Anbetracht der Hautalterungsprozesse mit Reduktion von 7-Dehydrocholesterol in der Haut und somit einer reduzierten kutanen VitD-Synthese [1].

Diese Pilotstudie konnte nur wenige Faktoren identifizieren, welche die VitD-Werte beeinflussen. Es zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen der Einnahme hormoneller Kontrazeptiva und der Serumkonzentration von  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . Møller (2013) sah eine signifikant höhere Serumkonzentration von  $25(\text{OH})\text{D}$ ,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  und VDBP unter der Einnahme hormoneller Kontrazeptiva [127]. Die Konzentration von freiem  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  sowie die Marker des Knochenstoffwechsels und der Kalziumhomöostase zeigten jedoch keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zu Personen, die hormonelle Kontrazeptiva nicht eingenommen haben [127]. In Anbetracht des Ergebnisses von Møller (2013) wäre eine Untersuchung vom freien  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  und  $25(\text{OH})\text{D}$  sowie der Marker des Knochenstoffwechsels und der Kalziumhomöostase in den nachfolgenden Projekten zu empfehlen. Weiterhin konnte in diesem Projekt ein negativer, jedoch nicht statistisch signifikanter, Zusammenhang zwischen dem BMI-Wert und dem Ausgangswert von  $25(\text{OH})\text{D}$  im Serum beobachtet werden. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten keinen Zusammenhang weder zwischen der VitD-Aufnahme über die Ernährung noch zwischen dem Hauttyp und der Serumkonzentration von  $25(\text{OH})\text{D}$  und  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . Für die zukünftigen Studien wäre es von Interesse weitere Faktoren zu identifizieren, welche einen Einfluss auf die Serumkonzentration der VitD-Parameter haben können, um wiederum weitere Möglichkeiten der Behandlung des VitD-Mangels zu bestimmen.

Die systematischen Reviews von Bjelakovic vom Jahr 2014 befassten sich mit dem Thema VitD und Prävention von Krebs und Sterblichkeit bei Erwachsenen [132, 133]. Diese Reviews ergaben Hinweise, dass eine Supplementierung mit VitD3 sowohl die Gesamtsterblichkeit als auch die krebsbedingte Sterblichkeit senken kann [132, 133]. Beachtenswert ist jedoch die Bemängelung der Qualität der Evidenz, der in die Reviews eingeschlossenen Studien [132, 133]. Insbesondere eine hohe Rate an Teilnehmer, die die Studien vor dem Abschluss beendeten, wirft Zweifel an der Validität der Ergebnisse

auf [132, 133]. Aufgrund von unzureichender Evidenz der aktuellen Studienlage können keine eindeutigen Empfehlungen bezüglich der Substitution (oral und/oder mittels einer Bestrahlung) mit VitD herausgegeben werden. Viele Themen um das VitD und dessen Rolle und Wichtigkeit für die Gesundheit sind noch unklar. Das erfordert weitere v.a. randomisierte klinische Studien zum Thema VitD.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *New England Journal of Medicine*, 2007. 357(3): S. 266-281.
2. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum*, 2004. 50(1): S. 72-77.
3. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, Hernan MA, Olek MJ, Willett WC, Ascherio A. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology*, 2004. 62(1): S. 60-65.
4. German Nutrition Society. New reference values for vitamin D. *Ann Nutr Metab*, 2012. 60(4): S. 241-246.
5. Rabenberg M, Scheidt-Nave C, Busch MA, Rieckmann N, Hintzpeter B, Mensink GB. Vitamin D status among adults in Germany--results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *BMC Public Health*, 2015. 15: S. 641.
6. Ausgewählte Fragen und Antworten zu Vitamin D, Gemeinsame FAQ des BfR, der DGE und des MRI vom 22. Oktober 2012 herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e.V. 2012 [abgerufen am 07.02.2017]; <https://www.dge.de/wissenschaft/weitere-publikationen/faqs/vitamin-d/>.
7. Chel VGM, 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 and Ageing*, 2011. 40(2): S. 211-214.
8. Chel VGM, Ooms ME, Popp-Snijders C, Pavel S, Schothorst AA, Meulemans CCE, Lips P. Ultraviolet Irradiation Corrects Vitamin D Deficiency and Suppresses Secondary Hyperparathyroidism in the Elderly. *Journal of Bone and Mineral Research*, 1998. 13(8): S. 1238-1242.
9. Corless D, Gupta SP, Switala S, Barragry JM, Boucher BJ, Cohen RD, Diffey BL. Response of plasma-25-hydroxyvitamin D to ultraviolet irradiation in long-stay geriatric patients. *The Lancet*, 1978. 312(8091): S. 649-651.
10. Chuck A, Todd J, Diffey B. Subliminal ultraviolet-B irradiation for the prevention of vitamin D deficiency in the elderly: a feasibility study. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*, 2001. 17(4): S. 168-171.
11. Snell AP, MacLennan WJ, Hamilton JC. Ultra-violet irradiation and 25-hydroxy-vitamin D levels in sick old people. *Age Ageing*, 1978. 7(4): S. 225-228.
12. Chandra P, Wolfenden LL, Ziegler TR, Tian J, Luo M, Stecenko AA, Chen TC, Holick MF, Tangpricha V. Treatment of vitamin D deficiency with UV light in patients with malabsorption syndromes: a case series. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2007. 23(5): S. 179-185.

13. Armas LA, Dowell S, Akhter M, Duthuluru S, Huerter C, Hollis BW, Lund R, Heaney RP. Ultraviolet-B radiation increases serum 25-hydroxyvitamin D levels: the effect of UVB dose and skin color. *J Am Acad Dermatol*, 2007. 57(4): S. 588-593.
14. Bogh MK, Schmedes AV, Philipsen PA, Thieden E, Wulf HC. A small suberythral ultraviolet B dose every second week is sufficient to maintain summer vitamin D levels: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*, 2012. 166(2): S. 430-433.
15. Heaney RP. Vitamin D in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008. 3(5): S. 1535-1541.
16. Hewison M, Burke F, Evans KN, Lammas DA, Sansom DM, Liu P, Modlin RL, Adams JS. Extra-renal 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in human health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2007. 103(3-5): S. 316-321.
17. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2005. 289(1): S. F8-28.
18. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic and consequences for nonskeletal health: mechanisms of action. *Mol Aspects Med*, 2008. 29(6): S. 361-368.
19. Mizwicki MT, Norman AW. The vitamin D sterol-vitamin D receptor ensemble model offers unique insights into both genomic and rapid-response signaling. *Sci Signal*, 2009. 2(75): S. re4.
20. Wu W, Beilhartz G, Roy Y, Richard CL, Curtin M, Brown L, Cadieux D, Coppolino M, Farach-Carson MC, Nemere I, Meckling KA. Nuclear translocation of the 1,25D3-MARRS (membrane associated rapid response to steroids) receptor protein and NFkappaB in differentiating NB4 leukemia cells. *Exp Cell Res*, 2010. 316(7): S. 1101-1108.
21. Bikle DD. Clinical counterpoint: vitamin D: new actions, new analogs, new therapeutic potential. *Endocr Rev*, 1992. 13(4): S. 765-784.
22. Holick MF. Vitamin D: a d-lightful solution for health. *J Investig Med*, 2011. 59(6): S. 872-880.
23. Szodoray P, Nakken B, Gaal J, Jonsson R, Szegedi A, Zold E, Szegedi G, Brun JG, Gesztelyi R, Zeher M, Bodolay E. The complex role of vitamin D in autoimmune diseases. *Scand J Immunol*, 2008. 68(3): S. 261-269.
24. Blaney GP, Albert PJ, Proal AD. Vitamin D metabolites as clinical markers in autoimmune and chronic disease. *Ann N Y Acad Sci*, 2009. 1173: S. 384-390.
25. Vieth R. How to optimize vitamin D supplementation to prevent cancer, based on cellular adaptation and hydroxylase enzymology. *Anticancer Res*, 2009. 29(9): S. 3675-3684.
26. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Grant WB, Mohr SB, Lipkin M, Newmark HL, Giovannucci E, Wei M, Holick MF. Vitamin D and prevention of colorectal cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2005. 97(1-2): S. 179-194.

27. Giovannucci E. The epidemiology of vitamin D and colorectal cancer: recent findings. *Curr Opin Gastroenterol*, 2006. 22(1): S. 24-29.
28. Abbas S, Linseisen J, Slinger T, Kropp S, Mutschelknauss EJ, Flesch-Janys D, Chang-Claude J. Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of post-menopausal breast cancer--results of a large case-control study. *Carcinogenesis*, 2008. 29(1): S. 93-99.
29. Ginanjar E, Sumariyono, Setiati S, Setiyohadi B. Vitamin D and autoimmune disease. *Acta Med Indones*, 2007. 39(3): S. 133-141.
30. Schwalfenberg GK. A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency. *Mol Nutr Food Res*, 2011. 55(1): S. 96-108.
31. Cantorna MT. Vitamin D and autoimmunity: is vitamin D status an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence? *Proc Soc Exp Biol Med*, 2000. 223(3): S. 230-233.
32. Ascherio A, Munger K. Epidemiology of multiple sclerosis: from risk factors to prevention. *Semin Neurol*, 2008. 28(1): S. 17-28.
33. Bisgard C. Seasonal variation in disseminated sclerosis. *Ugeskr Laeger*, 1990. 152(16): S. 1160-1161.
34. Chun RF, Adams JS, Hewison M. Back to the future: a new look at 'old' vitamin D. *J Endocrinol*, 2008. 198(2): S. 261-269.
35. Nadir MA, Szwejkowski BR, Witham MD. Vitamin D and cardiovascular prevention. *Cardiovasc Ther*, 2010. 28(4): S. e5-12.
36. Kidd PM. Vitamins D and K as pleiotropic nutrients: clinical importance to the skeletal and cardiovascular systems and preliminary evidence for synergy. *Altern Med Rev*, 2010. 15(3): S. 199-222.
37. Witham MD, Nadir MA, Struthers AD. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*, 2009. 27(10): S. 1948-1954.
38. Michos ED, Melamed ML. Vitamin D and cardiovascular disease risk. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2008. 11(1): S. 7-12.
39. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int*, 2005. 16(7): S. 713-716.
40. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol*, 2009. 19(2): S. 73-78.
41. Bischoff-Ferrari HA. Optimal serum 25-hydroxyvitamin D levels for multiple health outcomes. *Adv Exp Med Biol*, 2014. 810: S. 500-525.
42. Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA, Pierroz DD, Weber P, Hoffmann K. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr*, 2014. 111(1): S. 23-45.

43. Bischoff-Ferrari H. Vitamin D: what is an adequate vitamin D level and how much supplementation is necessary? *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2009. 23(6): S. 789-795.
44. Hintzpeter B, Mensink GB, Thierfelder W, Muller MJ, Scheidt-Nave C. Vitamin D status and health correlates among German adults. *Eur J Clin Nutr*, 2008. 62(9): S. 1079-1089.
45. Brown J, Ignatius A, Amling M, Barvencik F. New perspectives on vitamin D sources in Germany based on a novel mathematical bottom-up model of 25(OH)D serum concentrations. *Eur J Nutr*, 2013. 52(7): S. 1733-1742.
46. Schmid A, Walther B. Natural vitamin D content in animal products. *Adv Nutr*, 2013. 4(4): S. 453-462.
47. SOUCI-FACHMANN-KRAUT, Die Zusammensetzung der Lebensmittel, Nährwert-Tabellen, Medpharm Online Datenbank, herausgegeben von der Deutschen Forschungsanstalt für Lebensmittelchemie, Freising. [abgerufen am 01.08.2012]; <https://www.sfk.online/#/home>.
48. Kuhn T, Kaaks R, Teucher B, Hirche F, Dierkes J, Weikert C, Katzke V, Boeing H, Stangl GI, Buijsse B. Dietary, lifestyle, and genetic determinants of vitamin D status: a cross-sectional analysis from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Germany study. *Eur J Nutr*, 2014. 53(3): S. 731-741.
49. Skaaby T, Husemoen LL, Thuesen BH, Pisinger C, Hannemann A, Jorgensen T, Linneberg A. Longitudinal associations between lifestyle and vitamin D: A general population study with repeated vitamin D measurements. *Endocrine*, 2016. 51(2): S. 342-350.
50. Shirazi L, Almquist M, Malm J, Wirfalt E, Manjer J. Determinants of serum levels of vitamin D: a study of life-style, menopausal status, dietary intake, serum calcium, and PTH. *BMC Womens Health*, 2013. 13: S. 33.
51. McDonagh AF. Phototherapy: from ancient Egypt to the new millennium. *J Perinatol*, 2001. 21 Suppl 1: S. S7-S12.
52. Grzybowski A, Sak J, Pawlikowski J. A brief report on the history of phototherapy. *Clin Dermatol*, 2016. 34(5): S. 532-537.
53. Jarrett P, Scragg R. A short history of phototherapy, vitamin D and skin disease. *Photochem Photobiol Sci*, 2016. 16(3): S. 283-290.
54. Diffey BL. Solar ultraviolet radiation effects on biological systems. *Phys Med Biol*, 1991. 36(3): S. 299-328.
55. World Health Organization, World Meteorological Organization, United Nations Environment Programme & International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. *Global Solar UV Index: A Practical Guide*. 2002 [abgerufen am 02.02.2017]; <http://www.who.int/iris/handle/10665/42459>.
56. Battie C, Verschoore M. Cutaneous solar ultraviolet exposure and clinical aspects of photodamage. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2012. 78 Suppl 1: S. S9-S14.



57. Osmola-Mankowska A, Silny W, Danczak-Pazdrowska A, Olek-Hrab K, Mankowski B, Osmola K, Hojan-Jeziarska D, Kubisz L. The sun--our friend or foe? *Ann Agric Environ Med*, 2012. 19(4): S. 805-809.
58. Holick MF. Sunlight, UV-radiation, vitamin D and skin cancer: how much sunlight do we need? *Adv Exp Med Biol*, 2008. 624: S. 1-15.
59. Krause R, Matulla-Nolte B, Essers M, Brown A, Hopfenmuller W. UV radiation and cancer prevention: what is the evidence? *Anticancer Res*, 2006. 26(4A): S. 2723-2727.
60. Urbach F, Forbes PD, Davies RE, Berger D. Cutaneous photobiology: past, present and future. *J Invest Dermatol*, 1976. 67(1): S. 209-224.
61. Schutz des Menschen vor den Gefahren der UV-Strahlung in Solarien herausgegeben von der Geschäftsstelle der Strahlenschutzkommission. 2001 [abgerufen am 02.02.2017];  
[https://www.ssk.de/SharedDocs/Veroeffentlichungen\\_PDF/InformationenderSSK/Info06.html;jsessionid=A10B036A491D741052904DBC93946B93.2\\_cid349?nn=2231872](https://www.ssk.de/SharedDocs/Veroeffentlichungen_PDF/InformationenderSSK/Info06.html;jsessionid=A10B036A491D741052904DBC93946B93.2_cid349?nn=2231872).
62. Baron ED, Stern RS, Taylor CR. Correlating skin type and minimum erythema dose. *Arch Dermatol*, 1999. 135(10): S. 1278-1279.
63. Kollias N, Malallah YH, al-Ajmi H, Baqer A, Johnson BE, Gonzalez S. Erythema and melanogenesis action spectra in heavily pigmented individuals as compared to fair-skinned Caucasians. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 1996. 12(5): S. 183-188.
64. Gallagher RP, Lee TK. Adverse effects of ultraviolet radiation: a brief review. *Prog Biophys Mol Biol*, 2006. 92(1): S. 119-131.
65. Falkenbach A, Sedlmeyer A, Unkelbach U. UVB radiation and its role in the treatment of postmenopausal women with osteoporosis. *Int J Biometeorol*, 1998. 41(3): S. 128-131.
66. Toss G, Andersson R, Diffey BL, Fall PA, Larko O, Larsson L. Oral vitamin D and ultraviolet radiation for the prevention of vitamin D deficiency in the elderly. *Acta Med Scand*, 1982. 212(3): S. 157-161.
67. Micic I, Jeon IH, Park SH, Hwa SS, Chun JM, Stojiljkovic P. The effect of short-term low-energy ultraviolet B irradiation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized single-blinded controlled clinical trial. *Srp Arh Celok Lek*, 2013. 141(9-10): S. 615-622.
68. Davie M, Lawson DE. Assessment of plasma 25-hydroxyvitamin D response to ultraviolet irradiation over a controlled area in young and elderly subjects. *Clin Sci (Lond)*, 1980. 58(3): S. 235-242.
69. Gronowitz E, Larko O, Gilljam M, Hollsing A, Lindblad A, Mellstrom D, Strandvik B. Ultraviolet B radiation improves serum levels of vitamin D in patients with cystic fibrosis. *Acta Paediatr*, 2005. 94(5): S. 547-552.
70. Koutkia P, Lu Z, Chen TC, Holick MF. Treatment of vitamin D deficiency due to Crohn's disease with tanning bed ultraviolet B radiation. *Gastroenterology*, 2001. 121(6): S. 1485-1488.

71. Marcinowska-Suchowierska E, Lorenc R, Brzozowski R. Vitamin D deficiency in patients with chronic gastrointestinal disorders: response to UVB exposure. *Mater Med Pol*, 1994. 26(2): S. 59-63.
72. Bang UC, Matzen P, Benfield T, Beck Jensen JE. Oral cholecalciferol versus ultraviolet radiation B: effect on vitamin D metabolites in patients with chronic pancreatitis and fat malabsorption - a randomized clinical trial. *Pancreatology*, 2011. 11(4): S. 376-382.
73. Khazai NB, Judd SE, Jeng L, Wolfenden LL, Stecenko A, Ziegler TR, Tangpricha V. Treatment and prevention of vitamin D insufficiency in cystic fibrosis patients: comparative efficacy of ergocalciferol, cholecalciferol, and UV light. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009. 94(6): S. 2037-2043.
74. Yesudian PD, Berry JL, Wiles S, Hoyle S, Young DB, Haylett AK, Rhodes LE, Davies P. The effect of ultraviolet B-induced vitamin D levels on host resistance to *Mycobacterium tuberculosis*: a pilot study in immigrant Asian adults living in the United Kingdom. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2008. 24(2): S. 97-98.
75. Lemke E. The influence of UV irradiation on vitamin D metabolism in children with chronic renal diseases. *Int Urol Nephrol*, 1993. 25(6): S. 595-601.
76. Ala-Houhala MJ, Vahavihu K, Snellman E, Hasan T, Kautiainen H, Karisola P, Dombrowski Y, Schaubert J, Saha H, Reunala T. A narrow-band ultraviolet B course improves vitamin D balance and alters cutaneous CYP27A1 and CYP27B1 mRNA expression levels in haemodialysis patients supplemented with oral vitamin D. *Nephron Clin Pract*, 2013. 124(1-2): S. 17-22.
77. Racz E, Prens EP. Phototherapy and photochemotherapy for psoriasis. *Dermatol Clin*, 2015. 33(1): S. 79-89.
78. Guilhou JJ, Colette C, Monpoint S, Lancrenon E, Guillot B, Monnier L. Vitamin D metabolism in psoriasis before and after phototherapy. *Acta Derm Venereol*, 1990. 70(4): S. 351-354.
79. Lesiak A, Narbutt J, Pawlaczyk M, Sysa-Jedrzejowska A, Krzyscin J. Vitamin D serum level changes in psoriatic patients treated with narrowband ultraviolet B phototherapy are related to the season of the irradiation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2011. 27(6): S. 304-310.
80. Osmancevic A, Landin-Wilhelmsen K, Larko O, Krogstad AL. Vitamin D status in psoriasis patients during different treatments with phototherapy. *J Photochem Photobiol B*, 2010. 101(2): S. 117-123.
81. Prystowsky JH, Muzio PJ, Sevrans S, Clemens TL. Effect of UVB phototherapy and oral calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>) on vitamin D photosynthesis in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 1996. 35(5 Pt 1): S. 690-695.
82. Ryan C, Moran B, McKenna MJ, Murray BF, Brady J, Collins P, Rogers S, Kirby B. The effect of narrowband UV-B treatment for psoriasis on vitamin D status during wintertime in Ireland. *Arch Dermatol*, 2010. 146(8): S. 836-842.
83. Ala-Houhala MJ, Karppinen T, Vahavihu K, Kautiainen H, Dombrowski Y, Snellman E, Schaubert J, Reunala T. Narrow-band ultraviolet B treatment boosts serum 25-

- hydroxyvitamin D in patients with psoriasis on oral vitamin D supplementation. *Acta Derm Venereol*, 2014. 94(2): S. 146-151.
84. Franken SM, Witte B, Pavel S, Rustemeyer T. Psoriasis and daily low-emission phototherapy: effects on disease and vitamin D level. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2015. 31(2): S. 83-89.
  85. Cicarma E, Mork C, Porojnicu AC, Juzeniene A, Tam TT, Dahlback A, Moan J. Influence of narrowband UVB phototherapy on vitamin D and folate status. *Exp Dermatol*, 2010. 19(8): S. e67-72.
  86. Bogh MK, Schmedes AV, Philipsen PA, Thieden E, Wulf HC. Interdependence between body surface area and ultraviolet B dose in vitamin D production: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*, 2011. 164(1): S. 163-169.
  87. 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): S. 14-18.
  88. Farrar MD, Webb AR, Kift R, Durkin MT, Allan D, Herbert A, Berry JL, Rhodes LE. Efficacy of a dose range of simulated sunlight exposures in raising vitamin D status in South Asian adults: implications for targeted guidance on sun exposure. *Am J Clin Nutr*, 2013. 97(6): S. 1210-1216.
  89. Osmancevic A, Sandstrom K, Gillstedt M, Landin-Wilhelmsen K, Larko O, Wennberg Larko AM, M FH, Krogstad AL. Vitamin D production after UVB exposure - a comparison of exposed skin regions. *J Photochem Photobiol B*, 2015. 143: S. 38-43.
  90. Bogh MK, Schmedes AV, Philipsen PA, Thieden E, Wulf HC. Vitamin D production after UVB exposure depends on baseline vitamin D and total cholesterol but not on skin pigmentation. *J Invest Dermatol*, 2010. 130(2): S. 546-553.
  91. 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): S. 1165-1168.
  92. Matsuoka LY, Wortsman J, Hollis BW. Use of topical sunscreen for the evaluation of regional synthesis of vitamin D<sub>3</sub>. *J Am Acad Dermatol*, 1990. 22(5 Pt 1): S. 772-775.
  93. Faurschou A, Beyer DM, Schmedes A, Bogh MK, Philipsen PA, Wulf HC. The relation between sunscreen layer thickness and vitamin D production after ultraviolet B exposure: a randomized clinical trial. *Br J Dermatol*, 2012. 167(2): S. 391-395.
  94. Carbone LD, Rosenberg EW, Tolley EA, Holick MF, Hughes TA, Watsky MA, Barrow KD, Chen TC, Wilkin NK, Bhattacharya SK, Dowdy JC, Sayre RM, Weber KT. 25-Hydroxyvitamin D, cholesterol, and ultraviolet irradiation. *Metabolism*, 2008. 57(6): S. 741-748.
  95. Juzeniene A, Baturaite Z, Lagunova Z, Grigalavicius M, Porojnicu AC, Bruland OS, Moan J. Influence of multiple UV exposures on serum cobalamin and vitamin D levels in healthy females. *Scand J Public Health*, 2015. 43(3): S. 324-330.
  96. Matsuoka LY, Wortsman J, Haddad JG, Hollis BW. In vivo threshold for cutaneous synthesis of vitamin D<sub>3</sub>. *J Lab Clin Med*, 1989. 114(3): S. 301-305.

97. Bogh MK, Gullstrand J, Svensson A, Ljunggren B, Dorkhan M. Narrowband ultraviolet B three times per week is more effective in treating vitamin D deficiency than 1600 IU oral vitamin D(3) per day: a randomized clinical trial. *Br J Dermatol*, 2012. 167(3): S. 625-630.
98. de Grujil FR, Pavel S. The effects of a mid-winter 8-week course of sub-sunburn sunbed exposures on tanning, vitamin D status and colds. *Photochem Photobiol Sci*, 2012. 11(12): S. 1848-1854.
99. Ala-Houhala MJ, Vahavihu K, Hasan T, Kautiainen H, Ylianttila L, Viljakainen HT, Snellman E, Reunala T. Comparison of narrowband ultraviolet B exposure and oral vitamin D substitution on serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *Br J Dermatol*, 2012. 167(1): S. 160-164.
100. Karppinen T, Ala-Houhala M, Ylianttila L, Kautiainen H, Viljakainen H, Reunala T, Snellman E. Narrowband Ultraviolet B Exposures Maintain Vitamin D Levels During Winter: A Randomized Controlled Trial. *Acta Derm Venereol*, 2016. 96(4): S. 490-493.
101. Standard Erythema Dose, a Review. 1997 [abgerufen am 31.07.2018]; <http://www.cie.co.at/publications/standard-erythema-dose-review>.
102. Lagunova Z, Porojnicu AC, Aksnes L, Holick MF, Iani V, Bruland OS, Moan J. Effect of vitamin D supplementation and ultraviolet B exposure on serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in healthy volunteers: a randomized, crossover clinical trial. *Br J Dermatol*, 2013. 169(2): S. 434-440.
103. Tangpricha V, Turner A, Spina C, Decastro S, Chen TC, Holick MF. Tanning is associated with optimal vitamin D status (serum 25-hydroxyvitamin D concentration) and higher bone mineral density. *Am J Clin Nutr*, 2004. 80(6): S. 1645-1649.
104. Porojnicu AC, Bruland OS, Aksnes L, Grant WB, Moan J. Sun beds and cod liver oil as vitamin D sources. *J Photochem Photobiol B*, 2008. 91(2-3): S. 125-131.
105. Thieden E, Jorgensen HL, Jorgensen NR, Philipsen PA, Wulf HC. Sunbed radiation provokes cutaneous vitamin D synthesis in humans--a randomized controlled trial. *Photochem Photobiol*, 2008. 84(6): S. 1487-1492.
106. Langdahl JH, Schierbeck LL, Bang UC, Jensen JE. Changes in serum 25-hydroxyvitamin D and cholecalciferol after one whole-body exposure in a commercial tanning bed: a randomized study. *Endocrine*, 2012. 42(2): S. 430-435.
107. Devgun MS, Cruickshank AJ, Johnson BE, Paterson CR. Commercially available sun lamps and vitamin D formation. *Postgrad Med J*, 1981. 57(665): S. 159-163.
108. Edstrom 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): S. 403-409.
109. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*, 2013. 310(20): S. 2191-2194.
110. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Archives of Dermatology*, 1988. 124(6): S. 3.

111. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*, 2010. 340: S. c332.
112. Deutscher Ernährungshäufigkeitsfragebogen (GFPQ) herausgegeben vom Deutschen Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke (DIfE). 2008 19.03.2015 [abgerufen am 19.03.2015]; <https://efbo.dife.de/gfpq/page//de>.
113. Boeing H, A.-K. I, K. W, H. W, D. E, E. R, D. P. IDAMES (Innovative Dietary Assessment Methods for Epidemiology and Public Health), an EU funded project., in International Conference on Dietary Assessment Methods (ICDAM)2009: Washington DC, USA.
114. Die aid Ernährungspyramide - Richtig essen lehren und lernen in aid-Heft herausgegeben vom Bundeszentrum für Ernährung. aid-Heft 2012 [abgerufen am 23.03.2015]; URL: [http://www.aid.de/downloads/pyramide\\_tabelle\\_portionsgroesse.pdf](http://www.aid.de/downloads/pyramide_tabelle_portionsgroesse.pdf).
115. Nährwertrechner. [abgerufen am 23.03.2015]; <http://www.naehrwertrechner.de/>.
116. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.03 herausgegeben von U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, National Institute of Health, National Cancer Institute. 2010 [abgerufen am 01.03.2015]; <http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>.
117. Ioannidis JPA, Evans SJW, Gøtzsche PC, O'Neill RT, Altman DG, Schulz K, Moher D. Better Reporting of Harms in Randomized Trials: An Extension of the CONSORT Statement. *Annals of Internal Medicine*, 2004. 141(10): S. 781-788.
118. Rhodes LE, Webb AR, Fraser HI, Kift R, Durkin MT, Allan D, O'Brien SJ, Vail A, Berry JL. Recommended summer sunlight exposure levels can produce sufficient (> or ng ml(-1)) but not the proposed optimal (> or =32 ng ml(-1)) 25(OH)D levels at UK latitudes. *J Invest Dermatol*, 2010. 130(5): S. 1411-1418.
119. Jungert A, Spinneker A, Nagel A, Neuhauser-Berthold M. Dietary intake and main food sources of vitamin D as a function of age, sex, vitamin D status, body composition, and income in an elderly German cohort. *Food Nutr Res*, 2014. 58.
120. Burgaz A, Akesson A, Oster A, Michaelsson K, Wolk A. Associations of diet, supplement use, and ultraviolet B radiation exposure with vitamin D status in Swedish women during winter. *Am J Clin Nutr*, 2007. 86(5): S. 1399-1404.
121. Nesby-O'Dell S, Scanlon KS, Cogswell ME, Gillespie C, Hollis BW, Looker AC, Allen C, Dougherty C, Gunter EW, Bowman BA. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Clin Nutr*, 2002. 76(1): S. 187-192.
122. Brock K, Huang WY, Fraser DR, Ke L, Tseng M, Stolzenberg-Solomon R, Peters U, Ahn J, Purdue M, Mason RS, McCarty C, Ziegler RG, Graubard B. Low vitamin D status is associated with physical inactivity, obesity and low vitamin D intake in a large US sample of healthy middle-aged men and women. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2010. 121(1-2): S. 462-466.

123. Brock KE, Graubard BI, Fraser DR, Weinstein SJ, Stolzenberg-Solomon RZ, Lim U, Tangrea JA, Virtamo J, Ke L, Snyder K, Albanes D. Predictors of vitamin D biochemical status in a large sample of middle-aged male smokers in Finland. *Eur J Clin Nutr*, 2010. 64(3): S. 280-288.
124. van Dam RM, Snijder MB, Dekker JM, Stehouwer CD, Bouter LM, Heine RJ, Lips P. Potentially modifiable determinants of vitamin D status in an older population in the Netherlands: the Hoorn Study. *Am J Clin Nutr*, 2007. 85(3): S. 755-761.
125. Harris SS, Dawson-Hughes B. The association of oral contraceptive use with plasma 25-hydroxyvitamin D levels. *J Am Coll Nutr*, 1998. 17(3): S. 282-284.
126. Gagnon C, Baillargeon JP, Desmarais G, Fink GD. Prevalence and predictors of vitamin D insufficiency in women of reproductive age living in northern latitude. *Eur J Endocrinol*, 2010. 163(5): S. 819-824.
127. Moller UK, Streym S, Jensen LT, Mosekilde L, Schoenmakers I, Nigdikar S, Rejnmark L. Increased plasma concentrations of vitamin D metabolites and vitamin D binding protein in women using hormonal contraceptives: a cross-sectional study. *Nutrients*, 2013. 5(9): S. 3470-3480.
128. van Hoof HJ, de Sevaux RG, van Baelen H, Swinkels LM, Klipping C, Ross HA, Sweep CG. Relationship between free and total 1,25-dihydroxyvitamin D in conditions of modified binding. *Eur J Endocrinol*, 2001. 144(4): S. 391-396.
129. Egan KM, Signorello LB, Munro HM, Hargreaves MK, Hollis BW, Blot WJ. Vitamin D insufficiency among African-Americans in the southeastern United States: implications for cancer disparities (United States). *Cancer Causes Control*, 2008. 19(5): S. 527-535.
130. Rockell JE, Skeaff CM, Williams SM, Green TJ. Association between quantitative measures of skin color and plasma 25-hydroxyvitamin D. *Osteoporos Int*, 2008. 19(11): S. 1639-1642.
131. Glass D, Lens M, Swaminathan R, Spector TD, Bataille V. Pigmentation and vitamin D metabolism in Caucasians: low vitamin D serum levels in fair skin types in the UK. *PLoS One*, 2009. 4(8): S. e6477.
132. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Krstic G, Wetterslev J, Gluud C. Vitamin D supplementation for prevention of cancer in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 6. Art. No.: CD007469. DOI: 10.1002/14651858.CD007469.pub2.
133. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Wetterslev J, Simonetti RG, Bjelakovic M, Gluud C. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 1. Art. No.: CD007470. DOI: 10.1002/14651858.CD007470.pub3.

## VII. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Małgorzata Hajdukiewicz, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einfluss des Lebensstils, individueller Faktoren und einer erythemunterschwelligigen UV-B-Bestrahlung auf die Vitamin D-Werte“ 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 der Betreuerin, 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

## **Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen**

Małgorzata Hajdukiewicz hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Biersack MG, Hajdukiewicz M, Uebelhack R, Franke L, Piazena H, Klaus P, Höhne-Zimmer V, Braun T, Buttgerit F, Burmester GR, 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, 11(7)

Beitrag im Einzelnen: Mitwirkung bei der Erhebung des Primärdatensatzes, dazu gehörte unter anderem: Probandenrekrutierung, Entwicklung und Erhebung des Dokumentationsbogens, Durchführung der Bestrahlung. Mitwirkung bei der Datenerfassung. Mitwirkung bei der Auswertung und Analyse der erhobenen Daten.

---

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin



## **VIII. Lebenslauf**

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



## IX. Publikationsliste

### Publikationen:

- Biersack MG, Hajdukiewicz M, Uebelhack R, Franke L, Piazena H, Klaus P, Höhne-Zimmer V, Braun T, Buttgereit F, Burmester GR, 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, 11(7)

### Posterpräsentationen:

- Majer M, Biersack M, Piazena H, Braun T, Höhne-Zimmer V, Burmester GR, Buttgereit F, Uebelhack R, Detert J. Änderung des Vitamin D-Spiegels durch erythemunterschwellige UVB-Bestrahlung im Zusammenhang mit der Ernährung. 40. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh), 2012, Bochum
- Biersack M\*, Majer M\*, Piazena H, Braun T, Höhne-Zimmer V, Burmester GR, Buttgereit F, Uebelhack R, Detert J. Eine dreimalige UVB - Bestrahlung bessert den Vitamin D - Spiegel und die Stimmungslage gesunder junger Probandinnen. Konferenz Vitamin D Update, 2013, Berlin

### Preise:

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

## **X. Danksagung**

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Ralf Uebelhack und Prof. Dr. med. Gerd-Rüdiger Burmester für die Bereitstellung des Themas und die Betreuung dieser Arbeit.

Besonders danken möchte ich Frau PD Dr. med. Jacqueline Detert für ihre wissenschaftliche Betreuung, motivierende Unterstützung und konstruktive Kritik.

Danken möchte ich außerdem allen Probandinnen für ihre Teilnahme an der Studie.

Ein besonderer Dank gilt Frau Dr. med. Maria Biersack für die Zusammenarbeit, Unterstützung und Freundschaft.

Herrn Jan Grottke möchte ich meinen herzlichen Dank für seine Hilfsbereitschaft und die intensiven Korrekturhinweise aussprechen.

Nicht zuletzt danke ich meinem Mann, Daniel Hajdukiewicz, sowie meiner Familie, die mich zu jeder Zeit unterstützt haben.