

Aus der Klinik und Hochschulambulanz für
Psychosomatik, Psychotherapie, Naturheilkunde und Praxis für Allgemeinmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Vergleichende Untersuchungen zur Wirkung von serieller UV-Bestrahlung und
oralen Substitution von Cholecalciferol bei leichter essentieller Hypertonie

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Jeanette Dobberke

aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. M. Bühring
2. Prof. Dr. med. W. Zidek
3. Prof. Dr. med. T. Risler

Datum der Promotion: 14. Juni 2009

 Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	5
1.1 Einführung in die Thematik	5
1.2 Geschichte der Sonnenlichttherapie	6
1.3 UV-Strahlung und Vitamin D-Stoffwechsel	8
1.3.1 Spektren der UV-Strahlung	8
1.3.2 Wirkung von UV-Strahlung auf die Haut	10
1.3.3 Karzinoprotektive Wirkung von UV-Strahlung	10
1.3.4 Photobiologie der Vitamin D-Synthese und Vitamin D- Metabolismus	11
1.3.5 Extrarenale Vitamin D-Synthese	12
1.3.6 Vitamin D-Status	13
1.4 Pleiotrope Wirkungen von Vitamin D	13
1.4.1 „Klassische“ Wirkungen von Vitamin D	14
1.4.2 „Nicht-klassische“ Wirkungen von Vitamin D	14
1.5 Arterielle Hypertonie	14
1.5.1 Bedeutung der arteriellen Hypertonie als Risikofaktor	15
1.5.2 Einflussfaktoren bei der essentiellen Hypertonie	15
1.5.3 Behandlungsstrategien	16
1.6 Fragestellungen	
2. Probanden, Material und Methodik	17
2.1 Studiendesign	17
2.2 Probanden	19
2.3 Zeitlicher Ablauf	21
2.4 Studienablauf	21
2.4.1 Überblick über den Studienablauf	22
2.4.2 Methodik der UV-Bestrahlung	22
2.4.2.1 Gerätebeschreibung	26
2.4.2.2 Bestrahlungsablauf	27
2.4.3 Methodik der ambulanten 24-Stunden-Blutdruckmessung	28
2.4.4 Methodik der Laborbestimmungen	29
2.5 Statistik	29
2.5.1 Testverfahren	
3. Ergebnisse	30
3.1 UV-Bestrahlung	30
3.1.1 Bestrahlungszeit	30
3.1.2 Vitamin D- und Erythem-wirksame Bestrahlungsdosis in der UVB-Gruppe	31
3.1.3 Dosierung in der VitD-Gruppe	32
3.2 Ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessung	33
3.2.1 Ergebnisse der UVB-Gruppe	34
3.2.2 Ergebnisse der VitD-Gruppe	36
3.2.3 Gruppenvergleich	38

3.3	Vitamin D – Parathormon – Calcium	43
3.3.1	25-Hydroxy-Vitamin D ₃	45
3.3.2	Calcitriol (1,25-Dihydroxyvitamin D ₃)	47
3.3.3	Intaktes Parathormon	49
3.3.4	Calcium	
4.	Diskussion	51
4.1	UV-Strahlung und Blutdruck	51
4.2	Einfluss von Vitamin D auf die Blutdruckregulation	53
4.2.1	Vitamin D und Blutdruck	55
4.2.2	Calcium und Blutdruck	55
4.2.3	Vitamin D, Parathormon und Blutdruck	56
4.2.4	Vitamin D, Renin und Blutdruck	57
4.3	Eigene Ergebnisse	57
4.3.1	UV- und Vitamin D-wirksame Dosis	57
4.3.2	25-Hydroxyvitamin D ₃	58
4.3.3	Calcitriol	58
4.3.4	Parathormon und Calcium	58
4.3.5	24-Stunden-Blutdruckmessung	59
4.4	Vergleich der eigenen Ergebnisse mit der Literatur	60
4.4.1	Calcium und Parathormon	60
4.4.2	25-Hydroxyvitamin D ₃ und Calcitriol	61
4.4.3	Extrarenale Vitamin D-Synthese	63
4.5	Ausblick	
5.	Zusammenfassung	64
	Literaturverzeichnis	66
	Tabellenverzeichnis	80
	Abbildungsverzeichnis	82
	Abkürzungsverzeichnis	84
	Danksagung	86
	Lebenslauf	87
	Eidesstattliche Erklärung	88

1. Einleitung

1.1 Einführung in die Thematik

Das Leben des Menschen ist seit alters her vom Sonnenlicht abhängig, der jahres- und tageszeitliche Verlauf des Sonnenstands regelte den Alltag. Mit der Entwicklung künstlicher Lichtquellen, also der vermeintlichen Unabhängigkeit von der Sonne, änderte sich zwar das Alltagsleben der Menschen drastisch, dennoch erleben die meisten Menschen weiterhin das Sonnenlicht als wohltuend, als förderlich für Körper und Geist.

Erste wissenschaftliche Untersuchungen über die biologischen Wirkungen des Sonnenlichts wurden im 18. Jahrhundert begonnen. Ihre Ergebnisse führten zu einer wechselhaften Anschauung darüber, ob Sonnenlicht der Gesundheit mehr nutzt oder eher schadet.

Die vorliegende Arbeit gründet auf Forschungsergebnissen der 1980er Jahre, als Bühring et al. in Frankfurt die Wirkungen von UV-Strahlung auf Parameter des Herz-Kreislauf-Systems untersuchten [17, 19]. Es konnte damals nachgewiesen werden, dass serielle Bestrahlung mit einem sonnenähnlichen UV-Spektrum positive Wirkungen auf die Herzkreislaufregulation bei Gesunden hat. Es wurde dabei erstmals analysiert, welchen Spektralbereichen des Lichts diese Wirkungen zuzuordnen sind.

In den folgenden Jahren wurde von der nunmehr in Berlin ansässigen Arbeitsgruppe gezeigt, dass der positive Einfluss von UV(B)-haltiger Strahlung auf kardiovaskuläre Parameter auch bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und bei chronisch Nierenkranken mit Dialysepflichtigkeit nachweisbar ist [18, 64, 66, 62].

Die wichtigste Grundlage für die vorliegende Arbeit ist eine Untersuchung von 1998, in der nachgewiesen wurde, dass serielle Bestrahlung mit einem UV(B)-haltigen Spektrum den Blutdruck bei Patienten mit milder essentieller Hypertonie senken kann [65].

Ein wesentlicher Unterschied zwischen UV(A)- und UV(B)-haltiger Strahlung hinsichtlich der biologischen Wirkung ist die Induktion der Vitamin D-Synthese in der Haut, die nur durch die UV(B)-Strahlung möglich ist.

Die in dieser Arbeit beschriebene Untersuchung sollte überprüfen, ob sich eine Blutdrucksenkung durch alleinige Vitamin D-Substitution findet oder ob eine serielle

Bestrahlung mit einem UV(B)-haltigen Wellenspektrum eine über die Vitamin D-Induktion hinausgehende Wirkung hat.

1.2 Geschichte der Sonnenlichttherapie

Die therapeutische Anwendung von Sonnenlicht blickt auf eine lange Tradition zurück, denn bereits in der Antike wurde der Sonne eine besondere Heilkraft zugeschrieben.

In der griechischen Antike wurden Sonnenbäder unter anderem bei Atembeschwerden, der „Wassersucht“ und als „Umstimmungstherapie“ bei chronischen Krankheiten empfohlen. Die Olympiakämpfer des klassischen Altertums wurden angehalten, sich zur Leistungssteigerung der Sonne auszusetzen. Luft- und Lichtbehandlungen gehörten zum Heilrepertoire der alten Römer, die ihre Kranken zu einer Art Kuraufenthalt an Orte mit hoher Sonneneinwirkung verschickten. In der arabischen Heilkunde des beginnenden Mittelalters verordnete der damals wohl bekannteste Arzt Avicenna (980-1037) Sonnenbäder bei Erkrankungen der Atemwege oder des Herzens, bei orthopädischen Erkrankungen und bei „Frauenleiden“ [72].

Im Europa des Mittelalters und der frühen Neuzeit war der Heliotherapie keine wesentliche Bedeutung mehr beigemessen worden. Dies war vor allem kulturgeschichtlich bedingt durch die christlich-moralische Entwertung des positiv erlebten Körperlichen. Im ausgehenden 18. und im Laufe des 19. Jahrhunderts wandten sich jedoch verschiedene Wissenschaftler wieder der Lichttherapie zu, so schrieb Christoph Wilhelm Hufeland (1762-1836): „Oben an steht das Licht, ohnstreitig der nächste Freund und Verwandte des Lebens (...). Selbst der Mensch wird durch ein lichtloses Leben bleich, schlaff und stumpf, und verliert zuletzt die ganze Energie des Lebens (...)“ [51].

Medizinische Laien wie der Schweizer „Lichtarzt“ Arnold Rikli (1823-1906) und medizinische Außenseiter wie der Leipziger Heilpädagoge D.G. Moritz Schreber (1808-1861) verwendeten die Heliotherapie als effiziente und volksnahe medizinische Heilmethode. Ende des 19. Jahrhunderts griffen auch naturwissenschaftlich orientierte Kliniker wie Oscar Bernhard (1861-1939) in Davos und Auguste Rollier (1874-1954) in Leysin das heliotherapeutische Thema wieder auf und behandelten überwiegend Patienten mit Tuberkulose mit zum Teil beachtlichem Erfolg [72].

1903 erfuhr die Lichttherapie eine herausragende wissenschaftliche Würdigung durch die Verleihung des medizinischen Nobelpreises an Niels Ryberg Finsen (1860-1904), der in seinem Kopenhagener Lichtinstitut Patienten mit Lupus vulgaris sowohl mit natürlichem Sonnenlicht als auch mit erstmals eingesetzten künstlichen Lichtstrahlern (Sonnenbrenngläsern) behandelte [34].

Die Rachitis spielte in der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts in den Großstädten Nordeuropas eine bedeutende Rolle als Kindererkrankung und Störung der kindlichen (Knochen-) Entwicklung. 1919 konnte der Berliner Kinderarzt Kurt Huldshinsky (1883-1941) nachweisen, dass die Rachitis durch die Exposition unter Quecksilberbogenlampen geheilt werden kann [52]. Zur Erklärung wurde ein antirachitischer Faktor postuliert, der später von dem Göttinger Chemiker Adolf Windaus (1876-1959) identifiziert und mit „Vitamin D“ bezeichnet wurde, wofür ihm 1928 der Nobelpreis für Chemie zuerkannt wurde [116].

Bedingt durch die Fortschritte der wissenschaftlichen Hochschulmedizin in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts (u.a. Entwicklung von Antibiotika, synthetische Produktion von Vitamin D) verlor die klinisch und präventiv orientierte Heliotherapie an Bedeutung. Mit der technischen Verbesserung moderner Licht- und Phototherapiesysteme blieb sie lediglich in der Prophylaxe und Therapie von akuten und chronischen dermatologischen Erkrankungen (z.B. Psoriasis vulgaris, atopische Dermatitis, Akne vulgaris, kutanes T-Zell-Lymphom) in Anwendung.

Aufbauend auf einigen Veröffentlichungen, die den positiven Effekt von UV-Bestrahlung auf die allgemeine körperliche Leistungsfähigkeit bei Bergleuten [71], Schulkindern [59] und Sportstudenten [105] beschrieben, führten in den 1980er Jahren Bühring et al. Untersuchungen durch, die sich erneut mit den systemischen Effekten der UV-Strahlung befassten und mit der Frage, welchen Spektralbereichen die biopositiven Wirkungen zugrunde liegen. Hierbei konnte erstmals gezeigt werden, dass nur nach Exposition mit sonnenähnlichen UV-Spektren, also UV(B)-haltiger Strahlung leistungsfördernde Effekte zu beobachten waren. Der langwellige UV(A)-Anteil oder das sichtbare Licht riefen diese Wirkungen nicht hervor [17, 16].

In Fortsetzung dieser Ergebnisse wurde in mehreren Studien gezeigt, dass serielle Bestrahlung mit einem sonnenähnlichen UV-Spektrum positive Wirkungen auf die Herzkreislauf- und die Blutdruckregulation hat, nicht nur bei Gesunden, sondern auch bei Patienten mit koronarer

Herzkrankheit, bei chronisch Nierenkranken mit Dialysepflichtigkeit sowie bei Patienten mit milder essentieller Hypertonie [17, 18, 62, 64, 65, 66].

1.3 UV-Strahlung und Vitamin D-Stoffwechsel

1.3.1 Spektren der UV-Strahlung

Das solare Strahlungsspektrum reicht von der langwelligen Hochfrequenzstrahlung bis zur Röntgenstrahlung am kurzwelligen Ende. Auf die Erdoberfläche gelangen nur Strahlen mit einer Wellenlänge größer als 280 nm, die kürzerwelligen Strahlen werden von der Ozonschicht absorbiert.

Biologisch besonders bedeutsam sind der UV-Anteil (100-400 nm), das sichtbare Licht (400-760 nm) sowie die Wärmestrahlung (Infrarot) (>760 nm).

Die Ultraviolettstrahlung wird in drei Klassen unterteilt:

- das kurzwellige UV(C): 100-280 nm (erreicht die Erdoberfläche nicht)
- das mittelwellige UV(B): 280-320 nm
- das langwellige UV(A): 320-400 nm

Nur Strahlen, die in die Haut eindringen, können photochemische und somit biologische Reaktionen im Organismus auslösen. Von der Haut reflektiertes Licht ist biologisch unwirksam.

Die Eindringtiefe der UV-Strahlung in die Haut ist abhängig von der Wellenlänge und der Hautbeschaffenheit. UV(A) dringt tiefer in die Haut ein als UV(B). UV(B) wird zu 90 % bereits in der Epidermis absorbiert, wohingegen UV(A) noch zu 60 % die tiefer liegende Dermis und unter Umständen auch darunter liegendes Gewebe (Subkutis) erreicht [30].

1.3.2 Wirkungen von UV-Strahlung auf die Haut (einschließlich dermato-onkologischer Wirkungen)

Die offensichtlichste biologische Wirkung der UV-Strahlung ist die Erythem- bzw. Pigmentbildung der Haut.

Das Erythem ist eine entzündliche Rötung der Haut, die sich bildet, sobald eine Schwellendosis, die sogenannte minimale Erythemdosis (MED), überschritten wurde. Die MED ist definiert als die Energiemenge, die in einem Zeitraum von 24 Stunden nach einer Bestrahlung eine gerade wahrnehmbare Rötung der Haut erzeugt [106].

UV(B) besitzt eine etwa 1000fach größere erythemauslösende Wirkung als UV(A). UV(A) löst allenfalls ein geringes, rasch abklingendes Erythem aus, gefolgt von einer nach Minuten bis Stunden einsetzenden, auf der Oxidation in der Haut befindlicher Promelanine beruhenden Sofortpigmentierung. UV(B) führt dagegen erst nach 48-72 Stunden zu der sogenannten Spätpigmentierung, welche durch eine verstärkte Bildung von Melanin und ein verstärktes Wachstum der Melanozyten in der Haut gebildet wird. UV(B) regt gleichzeitig die Teilungsraten der in der Haut befindlichen Keratinozyten an, was zur Verdickung des Stratum corneum, also zur Ausbildung der sogenannten Lichtschwiele führt [4].

Lichtschwiele und Pigmentierung sind als natürliche Adaptationsprozesse der Haut an kontinuierliche Einwirkung von UV-Strahlung zu verstehen. Das Ausmaß der Pigmentierung hängt außerdem vom Hauttyp ab [35].

UV-Strahlung hat in der Haut eine generell immunsuppressive Wirkung sowohl im bestrahlten als auch im unbestrahlten Hautbezirk. UV-Strahlung unterdrückt das Immunsystem der Haut, indem sie die Präsentation von Antigenen inhibiert, die Freisetzung immunsuppressiver Zytokine (TNF-alpha, IL-10) stimuliert und T-Lymphozyten vom regulatorischen Typ induziert. Eine wesentliche molekulare Zielstruktur bei der UV-induzierten Immunsuppression ist der UV-induzierte DNA-Schaden [67].

Die wichtigsten UV(B)-induzierten DNA-Schäden sind Cyclobutan-Pyrimidin-Dimere und 6-4 Photoprodukte, die durch die Nukleotid-Exzisions-Reparatur entfernt werden können. Durch fehlerhafte Reparatur entstehen vorwiegend C- zu T- und CC- zu TT-Transitionen, welche als charakteristische UV-induzierte Mutationen identifiziert wurden. UV(A)-Strahlen können indirekt über die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies die DNA schädigen [4].

Keratinozyten mit hohem DNA-Schaden werden durch Apoptose eliminiert, Keratinozyten mit geringerem DNA-Defekt reparieren diese Schäden oder geben eine Mutation weiter. Die Kapazität der DNA-Reparatur-Systeme steigt mit fortgesetzter, niedrig dosierter UV-Exposition. Melanozyten hingegen werden nicht durch Apoptose eliminiert, ein durch starke UV-Exposition induzierter hoher DNA-Schaden in diesen Zellen führt somit mit sehr viel höherer Wahrscheinlichkeit zu einer Mutation. Niedrig dosierte UV-Exposition führt auch in den Melanozyten zu einer Verbesserung der DNA-Reparatur-Kapazität [39].

1.3.3 Karzinoprotektive Wirkung von UV-Strahlung

In den letzten Jahren haben mehrere epidemiologische Beobachtungen und Fall-Kontroll-Studien eine karzinoprotektive Wirkung von natürlicher UV-Strahlung bei Prostata-, Kolon- und Mammakarzinomen aufzeigen können [63]. Weitere Hinweise für eine inverse Korrelation zwischen natürlicher UV-Exposition und Inzidenz sowie Mortalität haben sich neuerdings auch für das Harnblasen- und Nierenzellkarzinom [10], Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphom [10, 32, 94, 41], Rektum-, Magen- und Dünndarmkarzinom ergeben [10].

1.3.4 Photobiologie der Vitamin D-Synthese und Vitamin D-Metabolismus

Der bekannteste und am besten untersuchte Effekt der UV(B)-Strahlung ist die Aktivierung des Vitamin D-Metabolismus.

Durch die Einwirkung von UV(B)-Strahlen im Wellenbereich von 290 – 320 nm wird das in der Haut befindliche 7-Dehydrocholesterol (7-DHC, auch Pro-Vitamin D) zu Prävitamin D₃ umgewandelt [49, 38, 97, 31, 14]. Die maximale Konversionsrate liegt bei Wellenlängen von 295-296 nm. Prävitamin D₃ wird temperaturabhängig ebenfalls in der Haut zu Vitamin D₃ (Cholecalciferol) isomerisiert [44, 49, 97]. Dieser Prozess läuft kontinuierlich ab und ist auch noch vier Tage nach einer einmaligen UV(B)-Exposition nachweisbar [97]. Bei wiederholten UV(B)-Einwirkungen kommt es zur Bildung von zwei weiteren Isomerisationsprodukten, Lumisterol und Tachysterol [97, 46, 48, 49]. Diese beiden Metaboliten sind biologisch nicht wirksam, durch ihre Bildung wird jedoch eine Vitamin-D-Intoxikation vermieden [97].

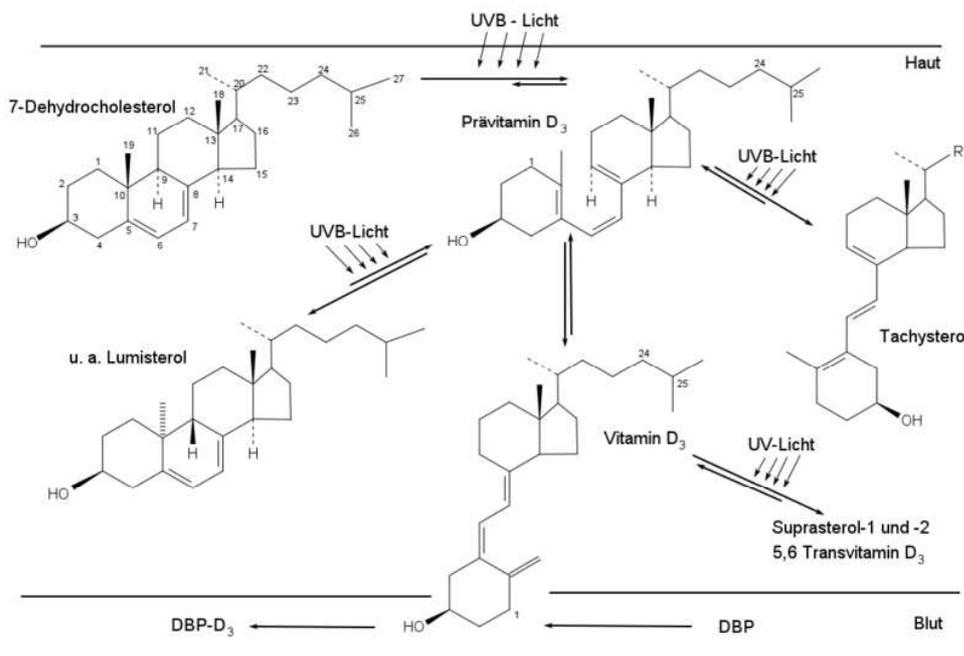


Abb. 1: Schema der kutanen Vitamin D-Syntheseschritte nach Holick [45]

Verschiedene Faktoren wie Hautbeschaffenheit, Alter und Umwelteinflüsse beeinflussen die Konversionsrate.

So kann eine starke Hautpigmentierung bereits zu einer erheblichen Abnahme der kutanen Vitamin D-Synthese führen [25, 88, 48, 45]. Die Synthesekapazität der Haut für 7-DHC nimmt außerdem mit zunehmendem Alter ab [83]. Der Anteil der solaren UV(B)-Strahlung, der nicht durch die Ozonschicht gefiltert wird und somit auf die Erde auftrifft, hängt wesentlich von der Tages- und Jahreszeit sowie dem Breitengrad ab. Somit kommt es mit zunehmender Entfernung vom Äquator zu einer reduzierten kutanen Vitamin D-Bildung vor allem im Winter. Untersuchungen aus Norwegen und Kanada zeigen eine nur geringe Sonnenlicht-induzierte Vitamin D-Synthese in den Monaten Oktober bis März, für die südliche Hemisphäre liegt der „Vitamin D-Winter“ in den Monaten April bis September [49, 47, 45].

Cholecalciferol wird über den Blutkreislauf, an das Vitamin D-bindende Protein (DBP) gekoppelt, in die Leber transportiert, wo es zu 25-Hydroxyvitamin D₃ (=25-OH-D₃) hydroxyliert wird [45, 97, 38, 14]. Die Bildung von 25-Hydroxyvitamin D₃ unterliegt keiner negativen Rückkopplung, sie steigt vielmehr proportional zum Substratangebot an [14, 119].

In den proximalen Tubuluszellen der Niere wird 25-Hydroxyvitamin D₃ hauptsächlich durch das Enzym 1-Alpha-Hydroxylase zu dem hormonell wirksamen 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ (= 1,25-OH₂-D₃=Calcitriol) metabolisiert [45, 38]. Die Aktivität der renalen 1-Alpha-Hydroxylase unterliegt engen Regulationsmechanismen über die Calcium-, Parathormon (PTH)- und Calcitriolserumspiegel [111, 31].

Die fehlenden negativen Rückkopplungsmechanismen machen 25-Hydroxyvitamin D₃ zum geeigneten Marker für den Vitamin D-Status des Körpers [123].

1.3.5 Extrarenale Vitamin D-Synthese

Seit Beginn der 80er Jahre fanden sich Hinweise, dass Calcitriol nicht nur in der Niere, sondern auch extrarenal gebildet werden kann [70, 37]. Mittlerweile wurde diese Vermutung durch den Nachweis des Enzyms 1-Alpha-Hydroxylase in der Haut und verschiedenen anderen „nicht-renalen“ Organen bestätigt [14, 30]. Die extrarenale Synthese beeinflusst jedoch unter physiologischen Bedingungen den Calcitriolserumspiegel nur gering, erst unter pathophysiologischen Umständen, z.B. bei niereninsuffizienten Patienten, wird durch die extrarenale Synthese der Calcitriolserumspiegel signifikant erhöht [14].

Die Funktion der extrarenalen Calcitriolbildung wird in ihrer autokrinen Wirkung auf zellulärer Ebene gesehen, wo Calcitriol zu einer Proliferationshemmung und Zelldifferenzierung führt [31].

Die Regulation der extrarenalen 1 α -Hydroxylase unterliegt vor allem lokalen Faktoren wie Cytokinen und Wachstumsfaktoren [31]. Die lokale Calcitriolbildung hängt außerdem vom 25-Hydroxyvitamin D₃-Spiegel ab [123].

1.3.6 Vitamin D-Status

1997 empfahl das Institute of Medicine for the National Academy of Sciences der USA nach einer Analyse der vorhandenen Literatur die tägliche Zufuhr von 200 – 600 I.E. Vitamin D (Cholecalciferol) pro Tag [45, 29], dabei ist jedoch einschränkend zu bemerken, dass Vitamin D natürlicherweise nur in sehr wenigen Lebensmitteln vorkommt [45] und somit eine Anreicherung der Lebensmittel mit synthetisch hergestelltem Vitamin D notwendig ist, um die empfohlene Menge aufzunehmen.

Bei ausreichender Sonnenlicht-Exposition ist keine Vitamin D-Aufnahme mit der Nahrung notwendig, denn durch die Photokonversion in der Haut kann der Vitamin-D-Bedarf des Menschen gedeckt werden [45].

Ein Konsensus bezüglich der optimalen Vitamin D-Versorgung besteht bislang nicht. Die meisten Autoren definieren einen Vitamin D-Mangel bei 25-Hydroxyvitamin D₃-Spiegeln unter 50 nmol/l [79, 8]. Bis zu einem 25-Hydroxyvitamin D₃-Spiegel von 75 – 100 nmol/l sind 25-OH-D₃ und Parathormon invers korreliert [50], daher wird neuerdings ein Spiegel von mindestens 75 nmol/l als suffizient empfohlen [50, 123, 109].

Status	25-Hydroxyvitamin D ₃ -Spiegel
Mangel	<50 nmol/l
Normal	50-250 nmol/l
Empfohlen	75-150 nmol/l
Intoxikation	>375 nmol/l

Tab. 1: Referenzbereich des Vitamin D nach Holick [50].

In mehreren in den letzten Jahren durchgeführten Studien zum Vitamin D-Status der Bevölkerung zeigte sich, dass in Nordamerika und Europa viele gesunde Erwachsene einen insuffizienten 25-Hydroxyvitamin D₃-Spiegel aufwiesen [50, 123]. Für Deutschland ergab eine Untersuchung von 2007, dass 17,0 % der Frauen und 15,6 % der Männer einen Vitamin D-Mangelzustand aufweisen, unabhängig von der Jahreszeit. Insgesamt 57,8 % der Frauen und 56,8 % der Männer hatten einen 25-Hydroxyvitamin D₃-Spiegel unter 50 nmol/l [43].

1.4 Pleiotrope Wirkungen von Vitamin D

1.4.1 „Klassische“ Vitamin D-Wirkungen

Der aktive Vitamin D-Metabolit Calcitriol wird zu den steroidähnlichen Hormonen gezählt [38, 45, 97]. Die genomischen Effekte des Calcitriols werden über den nukleären Vitamin D-Rezeptor (VDR) vermittelt [45, 89]. Eine Reihe von Wirkungen, z.B. die intrazelluläre Calciumerhöhung erfolgen jedoch zu schnell, um Gen-vermittelt zu sein, sie werden über zellmembranständige Rezeptoren entfaltet [14, 89].

Die „klassische“ Stoffwechselfunktion des Vitamin D, bzw. seines aktiven Metaboliten Calcitriol liegt in der Erhaltung der Calcium- und Phosphat-Homöostase.

Die folgende tabellarische Übersicht fasst die Wirkungen von Calcitriol auf die „klassischen“ Zielorgane zusammen. Diese Wirkungen stehen in der Regel im Zusammenhang mit einer Erhöhung des Calciumspiegels.

Zielorgan	Wirkung
Knochen	<ul style="list-style-type: none"> - Mobilisation von Calcium und Phosphat aus dem Knochen [111] - Förderung der Mineralisation neugebildeten Knochens [97, 5] - Förderung der Differenzierung von Osteoblasten [5]
Niere	<ul style="list-style-type: none"> - Calciumrückresorption im Tubulussystem [31, 14] - Hemmung der 1-Alpha-Hydroxylase [42, 14]
Dünndarm	<ul style="list-style-type: none"> - Stimulation der intestinalen Calcium- und Phosphatresorption [31, 97, 14]
Parathyreoidea	<ul style="list-style-type: none"> - Direkte (über den Vitamin D-Rezeptor vermittelte) und indirekte (durch Erhöhung des Calciumspiegels) Hemmung der Bildung und Freisetzung von Parathormon [5]

Tab. 2: Wirkungen von Calcitriol auf die „klassischen“ Zielorgane

1.4.2 „Nicht-klassische“ Vitamin D-Wirkungen

Der Vitamin D-Rezeptor wurde auch in vielen anderen, nicht an der Calcium-Regulation beteiligten Geweben nachgewiesen. Diese sogenannten „nicht-klassischen“ Zellen und Gewebe sind z.B. Haut, Lymphknoten, Makrophagen, Milz, Thymus, Ovar, Prostata, Hypophyse, Schilddrüse, Epithel des Gastrointestinaltrakts, Skelettmuskel, Leber und Betazellen des Pankreas [5, 111, 49, 50].

Für einen Einfluss des Vitamin D auf kardiovaskuläre Funktionen spricht der Nachweis des Vitamin D-Rezeptors im Herzmuskel [110], in der glatten Gefäßmuskulatur [60] sowie am Gefäßendothel [84, 85].

Darüber hinaus besitzen eine Vielzahl von Tumorzellen (Mammakarzinom, Kolonkarzinom, malignes Melanom, myeloische und lymphozytische Leukämie, Zervix- und Prostatakarzinom) Vitamin D-Rezeptoren [97, 5].

Generell entfaltet Calcitriol an diesen Geweben eine antiproliferative und differenzierungsfördernde Wirkung [89, 45, 31].

1.5 Arterielle Hypertonie

1.5.1 Bedeutung der arteriellen Hypertonie als Risikofaktor

Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems stellen in den westlichen Industrienationen die häufigsten Todesursachen dar. Der arteriellen Hypertonie kommt dabei eine besondere Bedeutung zu, da sie ein wesentlicher und behandelbarer Risikofaktor für kardio- und zerebrovaskuläre sowie renale Erkrankungen ist.

Die Prävalenz der Hypertonie ist von der untersuchten Populationszusammensetzung und von den benutzten Definitionskriterien abhängig. In Deutschland beträgt sie ca. 55 % bei Personen im Alter von 35 bis 64 und bei einem Grenzwert von 140/90 mmHg [118]. Nach Schätzungen der WHO sind weltweit 13 % aller Todesfälle auf die arterielle Hypertonie zurückzuführen [121].

Patienten mit einer arteriellen Hypertonie ohne definierbaren Grund haben eine essentielle Hypertonie. Davon abgegrenzt werden die sekundären Hypertonieformen, denen renale oder

endokrine Störungen zugrunde liegen. In der Allgemeinbevölkerung liegt der Anteil der sekundären Hypertonie bei 6-8 % [114].

1.5.2 Einflussfaktoren bei der essentiellen Hypertonie

Die Höhe des Blutdrucks wird durch verschiedene Faktoren reguliert. Genetische Faktoren wurden lange Zeit als wichtig in der Genese der Hypertonie angesehen, gestützt durch tierexperimentelle Studien und Untersuchungen am Menschen. Es wird vermutet, dass die Vererblichkeit wahrscheinlich multifaktoriell ist oder dass eine größere Zahl von verschiedenen genetischen Defekten Hypertonie als einen phänotypischen Ausdruck zeigen [114]. Ebenso wurde eine Vielzahl an sozioökonomischen Faktoren als bedeutsam bei der Entwicklung einer Hypertonie angesehen, dazu gehören Gewicht, Alkoholkonsum, körperliches Training und Ernährungsgewohnheiten, insbesondere der Kochsalzkonsum [114, 53].

Das Ansprechen auf eine Kochsalzrestriktion (Salzsensitivität) ist bei normotensiven und hypertensiven Individuen nicht einheitlich [113]. Das Ausmaß der Salzsensitivität steht möglicherweise im Zusammenhang mit dem Plasmanreninspiegel, der bei Hypertoniepatienten breiter gestreut ist als bei normotensiven Individuen [114].

1.5.3 Behandlungsrichtlinien

Die Beziehung zwischen Blutdruckhöhe und dem relativen Herzinfarkt- bzw. Schlaganfallrisiko ist nahezu linear, weswegen die Festlegung eines oberen Normalwertes als problematisch angesehen wird [107, 78].

In den aktuellen europäischen Leitlinien wird bei Erwachsenen ein systolischer Blutdruck von unter 120 mmHg und ein diastolischer Blutdruck von unter 80 mmHg als optimal bewertet. Von einer Hypertonie wird erst gesprochen, wenn die Werte 140 bzw. 90 mmHg übersteigen [120, 33]. Bei Vorliegen dieser Werte wird die Indikationsstellung einer spezifischen Therapie empfohlen. Unter Berücksichtigung des Schweregrades und des kardiovaskulären Gesamtrisikos finden dabei allgemeine, nicht-medikamentöse Maßnahmen sowie medikamentöse Maßnahmen Anwendung [122]. Die wichtigsten nicht-medikamentösen Maßnahmen sind Gewichtsreduktion, Kochsalzrestriktion, körperliche Bewegung, Verzicht auf Alkohol und Nikotin [28, 122].

1.6 Fragestellungen der vorliegenden Arbeit

- UV-Strahlung hat eine blutdrucksenkende Wirkung. Ist diese durch den Vitamin D-Stoffwechsel vermittelt oder gibt es eigenständige UV-Wirkungen, die den Blutdruck günstig beeinflussen?
- Wie verändern sich die Parameter des Vitamin D-Stoffwechsels durch UV(B)-Exposition bzw. durch Cholecalciferol-Substitution? Gibt es Unterschiede?
- Sollte ausreichende UV-Exposition zu den nicht-medikamentösen Therapiemaßnahmen der arteriellen Hypertonie hinzugefügt werden?

2. Probanden, Material und Methodik

Die Studie wurde von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin (jetzt: Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin) genehmigt. Alle Probanden wurden vor der ersten Untersuchung über den Studienablauf umfassend informiert und gaben ihr schriftliches Einverständnis.

2.1 Studiendesign

Es handelte sich um ein prospektives, randomisiertes, klinisches Studiendesign mit einfacher Verblindung. Hauptzielvariable war der diastolische Blutdruck am Tage, gemessen mittels ambulanter 24-Stunden-Blutdruckmessung (ABDM).

Tabelle 3 enthält die von der Deutschen Hochdruckliga in ihren Leitlinien angegebenen Definitionen und Klassifikationen der Blutdruckstufen [27]. Wenn die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte eines Patienten in verschiedene Kategorien fallen, dann gilt die höhere Kategorie.

Kategorie	Systolisch	Diastolisch
Optimal	< 120 mmHg	< 80 mmHg
Normal	120 – 129 mmHg	80 – 84 mmHg
Hoch normal	130 – 139 mmHg	85 – 89 mmHg
Leichte Hypertonie	140 – 159 mmHg	90 – 99 mmHg
Mittlere Hypertonie	160 – 179 mmHg	100 – 109 mmHg
Starke Hypertonie	≥ 180 mmHg	≥ 110 mmHg
Isolierte systolische Hypertonie	≥ 140 mmHg	< 90 mmHg

Tab. 3: Definition und Klassifikation der Blutdruckstufen nach [27].

Die angegebenen Grenzwerte beziehen sich auf die Gelegenheitsmessung des Blutdrucks. Der während der ambulanten 24-Stunden-Blutdruckmessung bestimmte Blutdruck ist niedriger als der in der Praxis oder in der Selbstmessung gemessene Blutdruck (siehe Tabelle 4, aus [27]). Die Definition Hypertonie ist durch das Überschreiten des Tagesmittelwertes festgelegt [26].

	Systolischer Blutdruck	Diastolischer Blutdruck
Praxis oder Klinik	140 mmHg	90 mmHg
24 Stunden (gesamt)	130 mmHg	80 mmHg
Tagphase	135 mmHg	85 mmHg
Nachtphase	120 mmHg	75 mmHg
Selbstmessung (zu Hause)	135 mmHg	85 mmHg

Tab. 4: Blutdruckgrenzen zur Definition von Hypertonie mit unterschiedlichen Messverfahren nach [27].

In die Studie eingeschlossen wurden die Probanden, deren diastolischer Tagesmittelwert nach einer 24-Stunden-Blutdruckmessung zwischen 85 und 104 mmHg lag. Zusätzlich wurden Probanden mit leichter isolierter systolischer Hypertonie eingeschlossen.

Außerdem wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt:

Einschlusskriterien:

- Vorliegen einer unbehandelten leichten bis mittleren essentiellen Hypertonie
- Mindestalter 18 Jahre
- Kaukasische Abstammung
- Freiwillige Teilnahme nach Aufklärung und schriftlicher Einwilligung

Ausschlusskriterien:

a) allgemein

- Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung innerhalb der letzten 30 Tage
- Unfähigkeit oder Unwille, die Kriterien des Prüfplanes zu erfüllen

b) Anamnese/Untersuchungsbefund

- Starke primäre arterielle Hypertonie (Tagesmittelwert des Blutdrucks nach ABDM systolisch >154 mmHg und/oder diastolisch >104 mm Hg)
- Sekundäre arterielle Hypertonie
- Vorliegen von Kontraindikationen für die Einnahme von Vitamin D-Präparaten
- Akute Infektionskrankheiten
- Dermatologische Erkrankungen, insbesondere Photodermatosen
- Hauttyp I nach Fitzpatrick [35]

- Vorliegen multipler (>50) Haut-Naevi
- c) medikamentös
- Einnahme von antihypertensiver Medikation in den letzten vier Wochen vor Studienbeginn
 - Einnahme von Vitamin D-Präparaten oder starke Sonnenexposition innerhalb der letzten drei Monate
 - Einnahme von potentiell photosensibilisierenden Pharmaka

Um eine vergleichbare Verteilung der Blutdruckwerte in den Versuchsgruppen zu erzielen, wurde eine geschichtete Randomisierung durchgeführt. Dazu wurden alle Teilnehmer in Anlehnung an die oben beschriebene Klassifikation zunächst in drei Subgruppen aufgeteilt:

- Randomgruppe 1: leicht erhöhter diastolischer Blutdruck: 85 – 89 mmHg (n=35)
- Randomgruppe 2: mittelgradig erhöhter diastolischer Blutdruck: 90 – 104 mmHg (n=23)
- Randomgruppe 3: leichte isolierte systolische Hypertonie: 135 - 154 mmHg (diastolisch < 85 mmHg) (n=14)

Danach erfolgte die zufällige Zuteilung der Patienten zu einer der beiden Studiengruppen.

Am Beginn der Studie bestand die erste Studiengruppe (Bestrahlung mit UV(B)-emittierendem Spektrum und orale Einnahme von Placebo, im folgenden genannt „UVB-Gruppe“) aus 35 Teilnehmern, die zweite Studiengruppe (Bestrahlung mit UV(A)-emittierendem Spektrum, orale Einnahme von Cholecalciferol, im folgenden genannt „VitD-Gruppe“) aus 37 Teilnehmern.

2.2 Probanden

In die Studie wurden 72 Probanden (30 Frauen, 42 Männer) mit unbehandelter leichter bis mittlerer essentieller Hypertonie eingeschlossen.

Acht Probanden schieden vorzeitig aus der Untersuchung aus und wurden nicht in die Auswertung miteinbezogen. Davon gaben fünf Probanden als Grund für ihr Ausscheiden terminliche Gründe an, zwei Teilnehmer klagten über einen sich unter der Bestrahlung entwickelnden Pruritus und wurden daher sicherheitshalber ausgeschlossen. Eine Probandin bedurfte während der Studienphase einer antihypertensiven Pharmakotherapie.

Die folgende Tabelle 5 fasst die anthropometrischen Daten der Studienteilnehmer, die die Studie beendet haben und in die Auswertung einbezogen wurden, zusammen.

	UVB-Gruppe (n=30)	VitD-Gruppe (n=34)
Randomgruppe 1		
Anzahl	14	16
Geschlecht [weiblich/männlich]	6/8	7/9
Alter [Jahre]	62,0 (47,8 – 64,0)	52,5 (44,5 – 61,8)
Größe [m]	1,70 (1,66 – 1,77)	1,71 (1,62 – 1,80)
Gewicht [kg]	75,0 (68,3 – 90,0)	78,5 (73,0 – 95,0)
BMI [kg/m ²]	25,9 (23,6 – 29,9)	28,6 (26,2 – 31,2)
Randomgruppe 2		
Anzahl	10	11
Geschlecht [weiblich/männlich]	4/6	2/9
Alter [Jahre]	46,5 (36,3 – 56,8)	57,0 (50,0 – 64,0)
Größe [m]	1,73 (1,70 – 1,76)	1,76 (1,72 – 1,85)
Gewicht [kg]	77,5 (64,3 – 86,0)	90,0 (83,0 – 95,0)
BMI [kg/m ²]	25,2 (22,9 – 27,6)	29,7 (25,7 – 32,9)
Randomgruppe 3		
Anzahl	6	7
Geschlecht [weiblich/männlich]	4/2	4/3
Alter [Jahre]	60,0 (57,5 – 64,8)	62,0 (42,0 – 68,0)
Größe [m]	1,66 (1,60 – 1,71)	1,73 (1,65 – 1,85)
Gewicht [kg]	73,8 (70,3 – 80,5)	92,0 (68,0 – 100,0)
BMI [kg/m ²]	27,4 (24,7 – 30,6)	28,4 (25,0 – 31,1)

Tab. 5: Anthropometrische Daten der zwei Studiengruppen, aufgeteilt nach Randomgruppen; Auflistung der Mediane, der 25. und 75. Perzentile (in Klammern).

2.3 Zeitlicher Ablauf

Die folgende Abbildung stellt schematisch die zeitliche Abfolge der Studie dar.

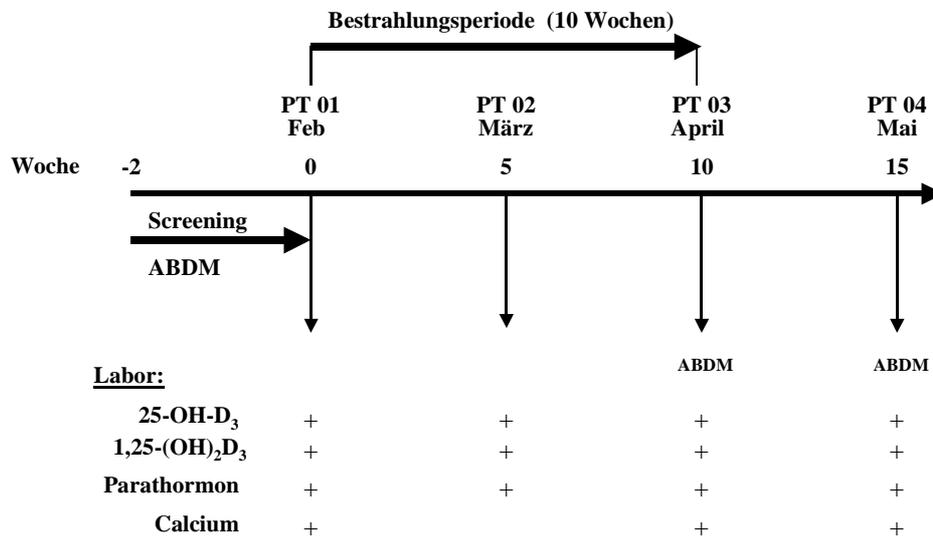


Abb 2.: Schematische Darstellung des zeitlichen Studienablaufs

In einer Screeningphase, die zwei Wochen vor dem Start der Interventionsphase begann, wurden die Teilnehmer der ersten ABDM unterzogen, um sie in eine der drei Randomgruppen einzuordnen. Die Prüftage kennzeichnen die Tage der Laboranalysen. Der erste Prüftag (PT 01) war der erste Interventionstag (= erster Bestahlungstag), der zweite Prüftag (PT 02) der zehnte und der dritte Prüftag (PT 03) der letzte Interventionstag. Der vierte Prüftag (PT 04) fand fünf Wochen nach Abschluss der Intervention statt.

2.4 Studienablauf

2.4.1 Überblick über den Studienablauf

Bei der Screeninguntersuchung wurde zunächst der Blutdruck kontrolliert. Diese erfolgte mit einem halbautomatischen Gerät der Firma bosco®.

Die Probanden befanden sich dazu in einem separaten Raum und lösten selbständig insgesamt sechsmal im Abstand von jeweils zwei Minuten eine Messung aus. Das Display mit der Ergebnisanzeige war verdeckt. Von den sechs Ergebnissen wurde am Ende der Mittelwert gebildet.

Bei Werten über 140 mmHg systolisch und/oder 90 mmHg diastolisch wurde bei den Teilnehmern die erste ABDM durchgeführt. Nach der Auswertung dieser Messung wurden, wenn sich das Vorliegen einer Hypertonie bestätigt hatte, eine allgemeine Anamnese erhoben, die Ein- und Ausschlusskriterien überprüft und eine gründliche körperliche Untersuchung durchgeführt. Bei Einschluss in die Studie erfolgte die Zuordnung zu einer der drei Randomgruppen und dann in eine der Studiengruppen.

Beide Studiengruppen (UVB- und VitD-Gruppe) wurden über einen Zeitraum von zehn Wochen zweimal wöchentlich ganzkörperbestrahlt. Den Teilnehmern war dabei nicht bekannt, mit welchem Wellenspektrum sie bestrahlt wurden. Die UVB-Gruppe wurde mit einem sonnenähnlichen, UV(B)-haltigen Wellenspektrum (siehe Tabelle 6), die VitD-Gruppe mit einem fast ausschließlich UV(A)-emittierenden Spektrum (siehe Tabelle 7) bestrahlt. Vor jeder Bestrahlung erhielten die Teilnehmer der VitD-Gruppe 10.000 I.E. (= 20.000 I.E. pro Woche) Cholecalciferol in Tablettenform und die der UVB-Gruppe eine Placebo(Glucose)-Tablette, die unter Aufsicht eingenommen wurden. Den Teilnehmern war nicht bekannt, welches Präparat sie einnahmen.

Die Blutdruckwerte wurden vor Beginn (Screening), direkt nach Abschluss und fünf Wochen nach Ende des Bestrahlungsintervalls mittels einer ambulanten 24-Stunden-Blutdruckmessung kontrolliert.

An den Prüftagen erfolgte eine Blutabnahme zur Bestimmung von 25-Hydroxyvitamin D₃ (PT01 – PT04), 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ (PT01 – PT04), Parathormon (PT01 – PT04) und Calcium (PT01, PT03, PT04).

2.4.2 Methodik der UV-Bestrahlung

2.4.2.1 Gerätebeschreibung

Die UV-Bestrahlungen erfolgten mit Ganzkörperbestrahlungsgeräten der Firma Philips® (siehe Abb. 3).



Abb. 3: Ganzkörperbestrahlungsgerät HB546 der Firma Philips®

Diese Geräte sind für die Bestrahlung in liegender Position konstruiert. Die Bestrahlung erfolgt durch jeweils zehn im Corpus und im „Himmel“ angeordnete Lampen gleichzeitig von oben und unten. Als Nutzebenen ergeben sich die Auflagefläche auf dem Liegenkörper für die Bestrahlung von unten und die Fläche in 25 cm Höhe über der Auflagefläche für die Bestrahlung von oben. Vor ihrem Einsatz wurden die Geräte mit den verwendeten UV-Strahlern im Institut für Lichttechnik der Technischen Universität Berlin (Leitung Prof. Dr. H. Kaase) spektralradiometrisch vermessen. Die spektralradiometrischen Messungen erfolgten mit einer cosinuskorrigierten Ulbricht'schen Kugel als Empfänger jeweils in den geometrischen Mittelpunkten der Nutzebenen. Das Messgerät wurde so betrieben, dass die Normale auf den Nutzflächen senkrecht und zentrisch zur jeweiligen Strahlungsausstrittsfläche war. Die Einbrennzeit der Lampen betrug 20 Minuten.

Es standen insgesamt vier baugleiche Geräte zur Verfügung, zwei für die UV(B)-Bestrahlung mit jeweils 20 Niederdruckstrahlern à 62 Watt (CLEO Natural®) und zwei für die UV(A)-Bestrahlung mit jeweils 20 Niederdruckstrahlern à 100 Watt (UVA MED®).

Zur photobiologischen Bewertung der Geräteeigenschaften wurden die folgenden Messgrößen erfasst:

- die spektrale Bestrahlungsstärke auf den Bestrahlungsflächen für den Spektralbereich von 250 nm bis 800 nm sowie die Teilbestrahlungsstärken auf den Nutzebenen in den Spektralbereichen UV(C) (250 – 280 nm), UV(B) (280 – 315 nm) und UV(A) (315 – 400 nm)

- die erythemwirksame Bestrahlungsstärke auf den Nutzebenen nach CIE sowie die Wirksamkeit zur Vitamin-D₃-Synthese

Die folgenden Tabellen enthalten die Beträge der Teilbestrahlungsstärken in den Spektralbereichen UV(C), UV(B) und UV(A) und den prozentualen Anteil der emittierten Strahlung unterhalb 340 nm für die verwendeten Bestrahlungsgeräte.

	UV(B)-Gerät 1		UV(B)-Gerät 2	
	oben	unten	oben	unten
UV(C) [Watt/m ²]	0,00031	0,00002	0,00113	0,00031
UV(B) [Watt/m ²]	3,928	3,295	2,922	3,306
UV(A) [Watt/m ²]	125,113	106,342	102,210	107,112
Erythemwirksames UV < 340 nm [%]	90,0	89,8	89,1	89,7

Tab. 6: Teilbestrahlungsstärken in den Spektralbereichen UV(C), UV(B) und UV(A), prozentualer Anteil der emittierten Strahlung unterhalb 340 nm (erythemwirksames UV) für die beiden verwendeten UV(B)-Geräte

	UV(A)-Gerät 1		UV(A)-Gerät 2	
	oben	unten	oben	unten
UV(C) [Watt/m ²]	0,00048	0,00025	0,00008	0,00031
UV(B) [Watt/m ²]	0,00136	0,00063	0,00059	0,00052
UV(A) [Watt/m ²]	108,649	131,224	107,954	131,860
Erythemwirksames UV < 340 nm [%]	3,4	1,4	0,7	1,5

Tab. 7: Teilbestrahlungsstärken in den Spektralbereichen UV(C), UV(B) und UV(A), prozentualer Anteil der emittierten Strahlung unterhalb 340 nm (erythemwirksames UV) für die beiden verwendeten UV(A)-Geräte

Für die Dosierung entscheidend ist die erythemwirksame UV-Bestrahlungsstärke (E_{er}), aus der die Zeit zum Erreichen einer minimal erythemwirksamen Dosis (T_e) abgeleitet wird.

Eine minimal erythemwirksame Dosis (MED) wird im biologischen Sinne als die Dosis an UV-Strahlung verstanden, die gerade eben ein Erythem auslöst. Nach DIN entspricht eine MED einer je nach Hauttyp definierten Energiemenge. Beim unbestrahlten Hauttyp II beträgt die MED (MED_{II}) 250 Joule/m^2 .

Die Vitamin-D₃-wirksame Bestrahlungsstärke (E_{vd}) ergibt sich aus dem Wirkungsspektrum der in Bezug auf die Vitamin-D₃-Synthese gewichteten und integrierten spektralen Bestrahlungsstärke.

In den folgenden Tabellen sind die Werte für die verwendeten Bestrahlungsgeräte aufgeführt.

	UV(B)-Gerät 1		UV(B)-Gerät 2	
	oben	unten	oben	unten
E_{vd} [Watt/m ²]	0,847	0,696	0,614	0,694
E_{er} [Watt/m ²]	0,488	0,405	0,366	0,405
T_e [Sekunden]	513	617	684	617

Tab. 8: Erythemgewichtete (E_{er}) und Vitamin-D₃-gewichtete (E_{vd}) Bestrahlungsstärke, sowie Zeit zum Erreichen einer MED_{II} (T_e) für die beiden verwendeten UV(B)-Geräte

	UV(A)-Gerät 1		UV(A)-Gerät 2	
	oben	unten	oben	unten
E_{vd} [Watt/m ²]	0,00087	0,00039	0,00019	0,00035
E_{er} [Watt/m ²]	0,0356	0,0421	0,0344	0,0422
T_e [Sekunden]	7027	5941	7275	5922

Tab. 9: Erythemgewichtete (E_{er}) und Vitamin-D₃-gewichtete (E_{vd}) Bestrahlungsstärke, sowie Zeit zum Erreichen einer MED_{II} (T_e) für die beiden verwendeten UV(A)-Geräte

Die erythemwirksame Bestrahlungsdosis H_{er} ist das Integral der erythemwirksamen Bestrahlungsstärke E_{er} über die Zeit t (t_{uv} : Dauer des Bestrahlungsvorganges):

$$H_{er} = \int_0^{t_{uv}} E_{er} dt \quad \text{Einheit: Joule/m}^2.$$

Die Vitamin D₃-gewichtete Bestrahlungsdosis H_{vd} errechnet sich entsprechend aus der Vitamin D₃-gewichteten Bestrahlungsstärke E_{vd} :

$$H_{vd} = \int_0^{t_{uv}} E_{vd} dt \quad \text{Einheit: Joule/m}^2.$$

2.4.2.2 Bestrahlungsablauf

Die UV-Exposition erfolgte als Ganzkörperbestrahlung zweimal wöchentlich, wobei zwischen zwei Expositionen mindestens 48 Stunden vergangen sein mussten. Die Probanden wurden mit Unterhosen bekleidet bestrahlt. Aus hygienischen Gründen wurde die Liegefläche mit einer UV-durchlässigen Schutzfolie bedeckt, die nach jeder Bestrahlung erneuert wurde. Zum Schutz der Augen trugen alle Teilnehmer eine UV-absorbierende Brille, zur Einhaltung der Bestrahlungszeit diente eine sekundengenaue digitale Weckuhr.

Für die gefahrlose UV-Bestrahlung ist der Hauttyp eines Menschen von großer Bedeutung. Entsprechend der Reaktion auf natürliche Sonnenbestrahlung werden die Hauttypen nach Fitzpatrick [35] folgendermaßen eingeteilt (festgelegt nach 30minütiger Exposition der ungeschützten Haut zur Mittagszeit an einem wolkenlosen Juni-Tag in Philadelphia):

Hauttyp I	immer Sonnenbrand, kaum Bräunung auch nach wiederholten Bestrahlungen
Hauttyp II	fast immer Sonnenbrand, mäßige Bräunung nach wiederholten Bestrahlungen
Hauttyp III	mäßig oft Sonnenbrand, fortschreitende Bräunung nach wiederholten Bestrahlungen
Hauttyp IV	selten Sonnenbrand, schnell einsetzende Bräunung

Tab. 10: Hauttypen nach Fitzpatrick [35]

Da Probanden mit Hauttyp I nicht in die Studie eingeschlossen wurden, bildete der Hauttyp II die Grundlage für die Dosisfindung. Um eine suberythematische Bestrahlung zu gewährleisten, lag die Anfangsdosis bei 70 % der spektralradiometrisch ermittelten MED_{II} , was 160,3 Joule/m² für das UV(B)-Gerät 1 und 166,5 Joule/m² für das UV(B)-Gerät 2 entspricht. Da für die beiden UV(A)-Geräte die Zeit zum Erreichen einer MED_{II} bei über 90 Minuten lag, wurden deren Bestrahlungszeiten denen des UV(B)-Geräts 2 gleich gesetzt, damit war die einfach verblindete Versuchsanordnung sichergestellt. Die Anfangsdosis für das UV(A)-Gerät 1 lag bei 16,8 Joule/m², für das UV(A)-Gerät 2 bei 18,3 Joule/m².

Wenn die Probanden Symptome einer erythemalen Hautreaktion (Spannungs- oder Kribbelgefühl, diskrete Rötung) nach einer Bestrahlung verspürten, wurde die Dosis bei der folgenden Bestrahlung nicht erhöht, bei Symptombefreiheit wurde um jeweils 10 % gesteigert. Im Fall einer länger als 24 Stunden andauernden Erythembildung hätte eine Bestrahlungspause bis zum Abklingen der Symptome eingehalten werden müssen, was aber im gesamten Studienverlauf nicht vorkam.

2.4.3 Methodik der ambulanten 24-Stunden-Blutdruckmessung

Die Langzeitblutdruckmessungen wurden bei der Screeninguntersuchung, im Anschluss an die letzte Bestrahlung sowie nach einem fünfwöchigen interventionsfreien Zeitraum durchgeführt. Die Messungen erfolgten zwischen der letzten Bestrahlung und der Messung am PT 03 in einem Zeitabstand von im Median 0 Tagen (range: 0 – 11 Tage), am PT 04 von im Median 33 Tagen (range: 23 – 51 Tage).

Zur 24-Stunden-Blutdruckmessung wurden oszillatorisch messende tragbare Automaten der Firma SpaceLabs®, Modell SpaceLabs 90202 (SpaceLabs Inc., Redmond, WA, USA) verwendet. Am Tage (06:00 bis 22:00 Uhr) erfolgten die Messungen viertelstündlich, in der Nacht (22:00 bis 06:00 Uhr) stündlich. Die Auswertung der Messungen erfolgte mit der von SpaceLabs® bereitgestellten spezifischen Software. Dabei wurden die Mittelwerte der Blutdruckmessungen über 24 Stunden, am Tage und in der Nacht errechnet.

2.4.4 Methodik der Laborbestimmungen

Die Laboranalysen wurden im Vitamin D, Skin, and Bone Research Laboratory, Boston University Medical Center, Boston, MA/USA (Prof. Dr. M.F. Holick) und in der Laborgemeinschaft Labor 28, Berlin/Deutschland (Prof. Dr. L. Röcker) durchgeführt.

Die Blutabnahmen erfolgten vormittags zwischen 08:00 und 12:00 Uhr. Die primäre Aufbewahrung erfolgte bei Kühlschranktemperatur (4°C). Material, das für die Analyse in Boston vorgesehen war, wurde nach dem Zentrifugieren tiefgefroren und am Ende der Studie versandt. Analysen im Labor 28 fanden am Tag der Abnahme statt.

25-Hydroxy-Vitamin D₃

Material: Serum

Methode: Silica Sep-Pak Cartridge Chromatography [23]

Referenzbereich: 20 – 200 nmol/l

Bestimmungsort: Boston

1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃

Material: Serum

Methode: Radio-Receptor Assay [22]

Referenzbereich: 40 – 160 pmol/l

Bestimmungsort: Boston

Intaktes Parathormon

Material: Plasma

Methode: Chemilumineszenz-Kit (Katalog-Nr. 60-4105) von Nichols Institute Diagnostics® (San Juan Capistrano, CA., USA)

Referenzbereich: 1,00 – 6,50 pmol/l

Bestimmungsort: Boston

Calcium

Material: Serum

Methode: Kresolphtalein-Komplex-Methode

Referenzbereich: 2,15 – 2,55 mmol/l

Bestimmungsort: Labor 28

2.5 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Biometrie am Universitätsklinikum Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin (jetzt: Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin). Die EDV-gestützten Berechnungen wurden mit der Software SPSS® 10.0 für Windows® (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt.

Die quantitativen Merkmale werden durch folgende Stichprobenparameter charakterisiert: Median, Mittelwert, 25. und 75. Perzentile, Minimum, Maximum. Die aus statistischen Testverfahren resultierenden p-Werte wurden deskriptiv interpretiert.

2.5.1 Testverfahren

Ein interindividueller Vergleich von Medianen der UVB- und der VitD-Gruppe erfolgte mit dem Mann-Whitney-Test für unverbundene Stichproben. Zum intraindividuellen Vergleich von Medianen innerhalb einer Gruppe wurde der Wilcoxon-Test für Paardifferenzen herangezogen, dabei wurde jeweils der erste Prüftag (PT01) mit dem dritten Prüftag (PT03 – nach zehn Wochen Intervention) bzw. mit dem letzten Prüftag (PT04 – fünf Wochen nach Interventionsende) verglichen. Das Signifikanzniveau wurde auf $2p < 0,05$ festgelegt. Das angegebene Signifikanzniveau ist nur im Sinne einer deskriptiven Statistik zu verstehen, es soll nur als Hinweis auf die Stärke der Veränderungen der untersuchten Parameter dienen.

3. Ergebnisse

3.1 UV-Bestrahlung

3.1.1 Bestrahlungszeit

Abbildung 4 zeigt den mittleren konsekutiven Anstieg der Bestrahlungszeiten der beiden Behandlungsgruppen.

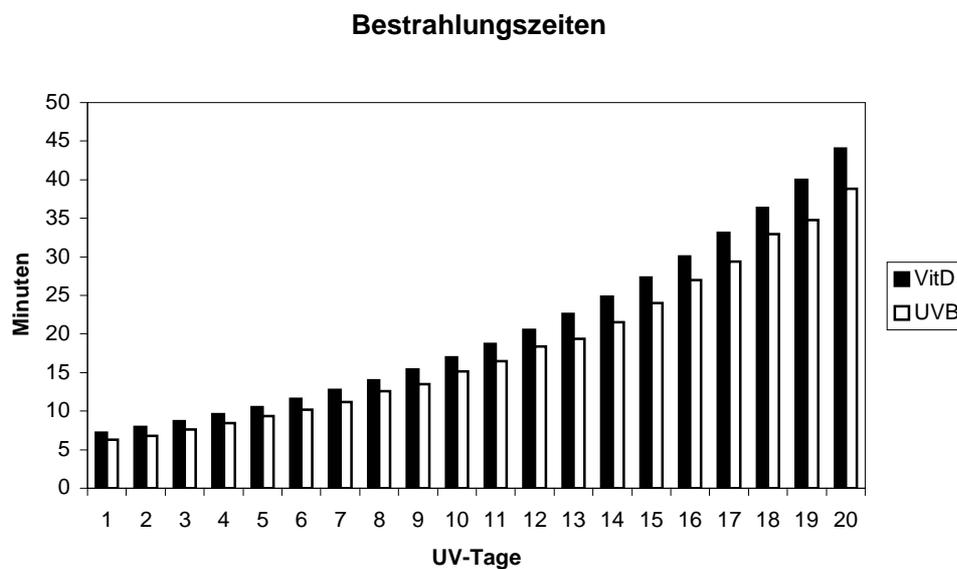


Abb. 4.: Mittelwerte der Bestrahlungszeiten

UV-Tage = Bestrahlungstage.

Für die UVB-Gruppe lag die Zeitdauer der ersten Bestrahlung bei 7 Minuten und 12 Sekunden auf dem UVB-Gerät 1 und bei 5 Minuten und 59 Sekunden auf dem UVB-Gerät 2. Die erste Bestrahlung für die VitD-Gruppe auf beiden UVA-Geräten hatte eine Dauer von 7 Minuten und 12 Sekunden. Die letzte Bestrahlung dauerte zwischen 33 Minuten und 17 Sekunden bis 44 Minuten und 01 Sekunde (Mittelwert 38 Minuten und 83 Sekunden) in der UVB-Gruppe bzw. 44 Minuten und 01 Sekunde in der VitD-Gruppe.

Die Bestrahlungszeiten variierten zwischen den einzelnen Teilnehmern aufgrund der guten Verträglichkeit der Bestrahlungen nur gering. Im Verlauf musste bei vier Teilnehmern der UVB-Gruppe (bei einem Teilnehmer zweimal, bei den anderen nur einmal) die geplante Dosiserhöhung ausgesetzt werden, konnte im Verlauf dann aber wieder plangemäß

aufgenommen werden. In der VitD-Gruppe war zu keinem Zeitpunkt eine Änderung des planmäßigen Bestrahlungsregimes notwendig.

Die kumulative Gesamtbestrahlungszeit nach zehn Wochen lag in der UVB-Gruppe bei 363,84 Minuten (entspricht 6,05 Stunden), in der VitD-Gruppe bei 412,28 Minuten (entspricht 6,87 Stunden).

3.1.2 Vitamin D₃- und erythemwirksame Bestrahlungsdosis in der UVB-Gruppe

Die mittlere Vitamin D₃-wirksame Bestrahlungsdosis (H_{vd}) lag in dieser Gruppe bei der letzten Bestrahlung bei 1.694,86 Joule/m², kumulativ wurden 15.926 Joule/m² erreicht. Die mittlere erythemwirksame Bestrahlungsdosis (H_{er}) erreichte bei der letzten Bestrahlung 987,00 Joule/m² (3,95 MED_{II}), kumulativ lag sie bei 9.271,64 Joule/m² (37,08 MED_{II}).

In Abbildung 5 werden die kumulativen Dosen für die Vitamin D₃- und erythemwirksame Bestrahlungsdosis in der UVB-Gruppe nach fünf und zehn Wochen dargestellt.

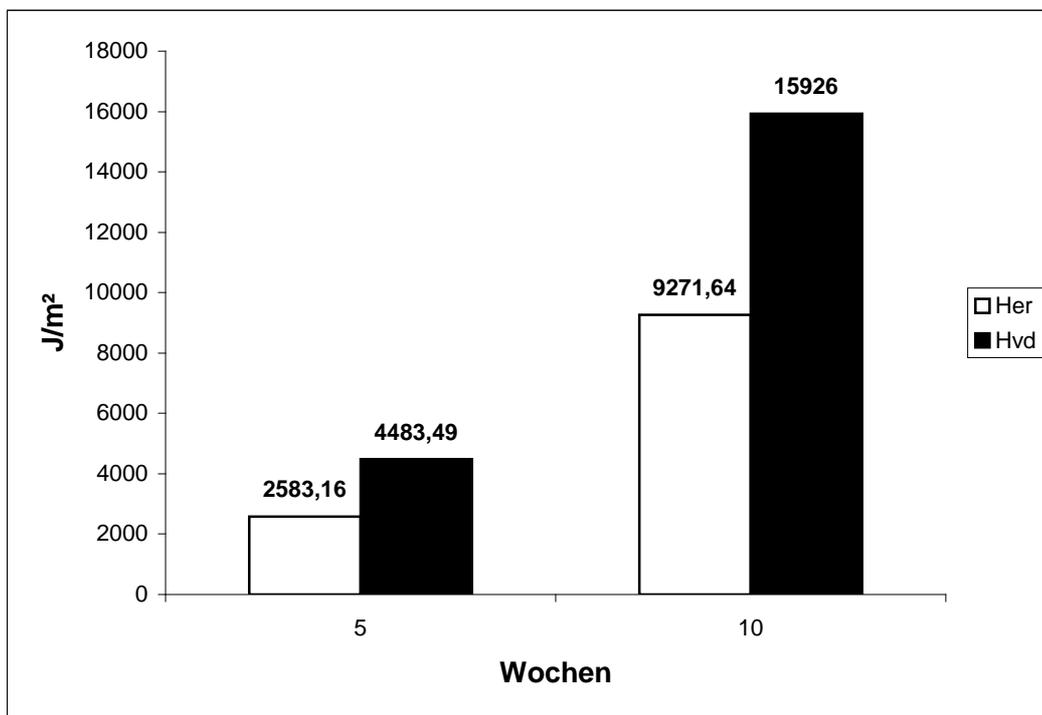


Abb. 5: Kumulative Dosen in der UVB-Gruppe

Her = erythemwirksame Bestrahlungsdosis,

Hvd = Vitamin D₃-wirksame Bestrahlungsdosis,

J/m² = Joule/m².

3.1.3 Dosierung in der VitD-Gruppe

Alle Teilnehmer dieser Gruppe hatten am Ende der Behandlungszeit eine orale Substitution von insgesamt 200.000 I.E. Cholecalciferol erhalten.

Die mittlere Vitamin D₃-wirksame Bestrahlungsdosis (H_{vd}) lag bei der letzten Bestrahlung bei 1,66 Joule/m², kumulativ wurden 15,58 Joule/m² erreicht. Die mittlere erythemwirksame Bestrahlungsdosis (H_{er}) erreichte maximal 102,60 Joule/m² (0,41 MED_{II}) bei der letzten Bestrahlung, kumulativ lag sie bei 3749,72 Joule/m² (15,00 MED_{II}).

In der folgenden Abbildung werden die kumulativen Dosen für die Substitution von Cholecalciferol, die Vitamin D₃- und erythemwirksame Bestrahlungsdosis in der VitD-Gruppe nach fünf und zehn Wochen dargestellt.

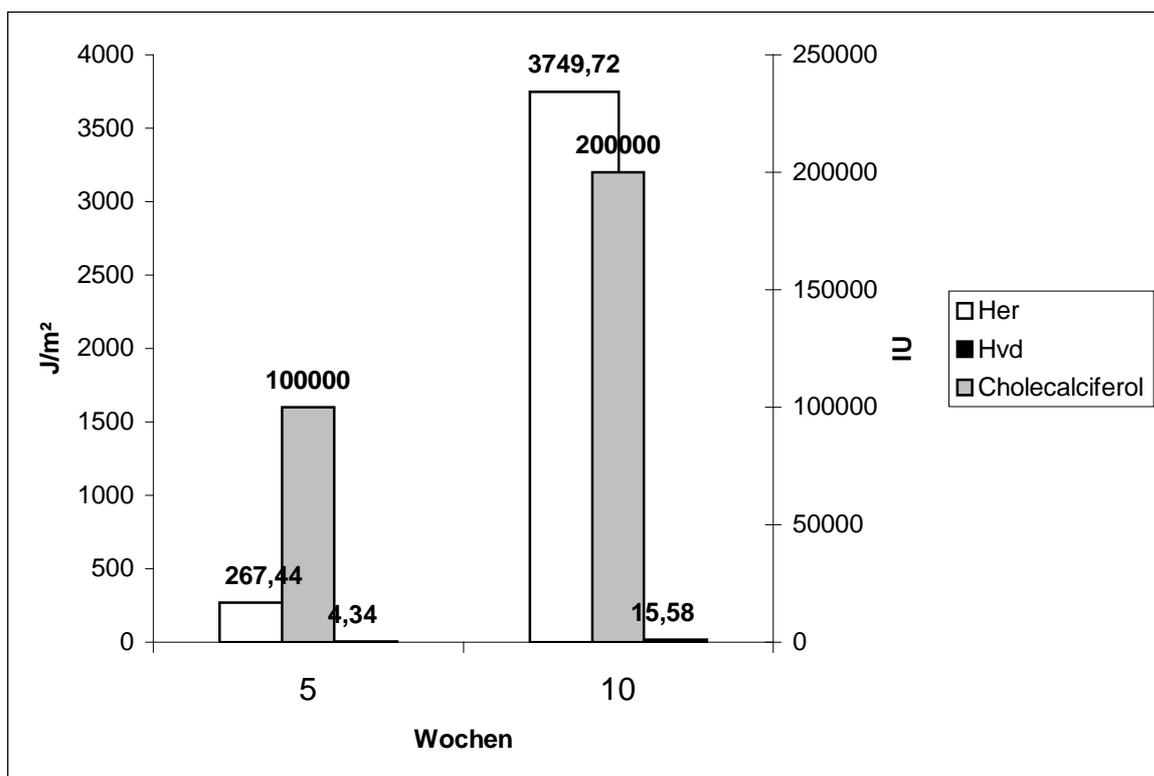


Abb. 6: Kumulative Dosen in der VitD-Gruppe

Her = erythemwirksame Bestrahlungsdosis,

Hvd = Vitamin D₃-wirksame Bestrahlungsdosis,

J/m² = Joule/m²

IU = Internationale Einheiten.

3.2 Ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessung

Die rechnergesteuerte Auswertung (Software der Firma SpaceLabs®) der ambulanten 24-Stunden-Blutdruckmessungen lieferte die Mittelwerte der Blutdruckmessungen eines jeden Patienten von jeweils drei Zeitabschnitten: über 24 Stunden, Tagesmessungen (06:00 – 22:00 Uhr) und Nachtmessungen (22:00 – 06:00 Uhr). Diese drei Mittelwerte wurden in die Analyse einbezogen, die Teststatistik wurde für die jeweiligen Differenzen ausgeführt. Die Angabe von Differenzen am dritten bzw. vierten Prüftag bezieht sich auf den Median der Einzeldifferenzen und ist jeweils im Vergleich mit der Ausgangsmessung zu sehen. Zum Gruppenvergleich wurde der Mann-Whitney-Test durchgeführt.

3.2.1 Ergebnisse der UVB-Gruppe

Der folgenden Tabelle 11 sind die Ergebnisse für den systolischen Blutdruck der drei durchgeführten ambulanten 24-Stunden-Blutdruck-Messungen in der UVB-Gruppe zu entnehmen.

Systolisch		PT 01	PT 03	PT 04
Gesamt	Median	140,00	135,00	135,00
	Mittelwert	139,63	136,69	135,83
	Minimum	130,00	124,00	121,00
	25. Perzentile	135,50	131,00	129,75
	75. Perzentile	144,00	141,50	142,50
	Maximum	150,00	153,00	152,00
Tag	Median	141,00	137,00	136,00
	Mittelwert	141,73	138,34	137,30
	Minimum	133,00	125,00	122,00
	25. Perzentile	136,75	133,00	132,50
	75. Perzentile	145,50	144,00	144,25
	Maximum	153,00	156,00	153,00
Nacht	Median	123,50	122,00	125,00
	Mittelwert	125,20	122,66	124,97
	Minimum	110,00	109,00	111,00
	25. Perzentile	117,75	114,00	116,75
	75. Perzentile	134,00	128,00	131,50
	Maximum	143,00	148,00	145,00

Tab. 11: Systolischer Blutdruck der ABDM in der UVB-Gruppe, aufgeteilt nach Gesamt-, Tages- und Nachtwerten.

Angabe in mmHg.

Wilcoxon-Test: Das Absinken des systolischen Blutdrucks war am PT 04 für die Gesamt- ($p = 0,037$) und die Tageswerte ($p = 0,034$) signifikant. Die Differenzen am PT 03 und alle Differenzen der Nachtwerte zeigten keine statistisch signifikante Veränderung.

Der folgenden Tabelle 12 sind die Ergebnisse für den diastolischen Blutdruck der drei durchgeführten ambulanten 24-Stunden-Blutdruck-Messungen in der UVB-Gruppe zu entnehmen.

Diastolisch		PT 01	PT 03	PT 04
Gesamt	Median	85,50	83,00	82,50
	Mittelwert	85,60	82,79	82,57
	Minimum	67,00	61,00	61,00
	25. Perzentile	83,50	78,00	78,75
	75. Perzentile	90,25	88,00	90,25
	Maximum	95,00	97,00	95,00
Tag	Median	88,00	84,00	84,50
	Mittelwert	87,47	84,31	84,03
	Minimum	69,00	62,00	62,00
	25. Perzentile	85,00	79,00	79,00
	75. Perzentile	93,00	90,00	91,25
	Maximum	98,00	99,00	96,00
Nacht	Median	75,00	74,00	73,00
	Mittelwert	72,80	71,72	72,03
	Minimum	49,00	52,00	56,00
	25. Perzentile	67,00	68,00	65,00
	75. Perzentile	78,00	76,00	77,25
	Maximum	89,00	83,00	86,00

Tab. 12: Diastolischer Blutdruck der ABDM in der UVB-Gruppe, aufgeteilt nach Gesamt-, Tages- und Nachtwerten.

Angabe in mmHg.

Das Absinken des diastolischen Blutdrucks war für die Gesamtwerte am PT 03 ($p = 0,009$) und am PT 04 ($p = 0,005$) und die Tageswerte am PT 03 ($p = 0,004$) als auch am PT 04 ($p = 0,003$) signifikant, keine statistisch signifikanten Änderungen zeigten die diastolischen Nachtwerte.

3.2.2 Ergebnisse der VitD-Gruppe

Der folgenden Tabelle 13 sind die Ergebnisse für den systolischen Blutdruck der drei durchgeführten ambulanten 24-Stunden-Blutdruck-Messungen in der VitD-Gruppe zu entnehmen.

Systolisch		PT 01	PT 03	PT 04
Gesamt	Median	143,00	145,00	143,50
	Mittelwert	143,58	144,12	144,00
	Minimum	123,00	118,00	120,00
	25. Perzentile	139,00	136,75	136,00
	75. Perzentile	150,50	150,50	152,25
	Maximum	157,00	162,00	165,00
<hr/>				
Tag	Median	145,00	146,50	145,50
	Mittelwert	145,48	145,62	145,88
	Minimum	125,00	119,00	123,00
	25. Perzentile	140,50	137,75	138,00
	75. Perzentile	151,00	152,25	153,25
	Maximum	161,00	165,00	164,00
<hr/>				
Nacht	Median	131,00	130,50	129,50
	Mittelwert	129,30	130,82	129,71
	Minimum	99,00	104,00	98,00
	25. Perzentile	120,00	125,50	122,75
	75. Perzentile	140,50	137,25	139,00
	Maximum	149,00	164,00	170,00

Tab. 13: Systolischer Blutdruck der ABDM in der VitD-Gruppe, aufgeteilt nach Gesamt-, Tages- und Nachtwerten.

Angabe in mmHg.

Wilcoxon-Test: Die Differenzen des systolischen Blutdrucks in der VitD-Gruppe waren zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikant.

Der folgenden Tabelle 14 sind die Ergebnisse für den diastolischen Blutdruck der drei durchgeführten ambulanten 24-Stunden-Blutdruck-Messungen in der VitD-Gruppe zu entnehmen.

Diastolisch		PT 01	PT 03	PT 04
Gesamt	Median	87,00	88,00	88,50
	Mittelwert	87,12	87,26	87,35
	Minimum	77,00	76,00	74,00
	25. Perzentile	82,50	81,00	81,50
	75. Perzentile	91,00	91,25	92,00
	Maximum	100,00	100,00	101,00
Tag	Median	88,00	89,00	89,50
	Mittelwert	88,79	88,65	88,88
	Minimum	79,00	76,00	74,00
	25. Perzentile	85,00	82,00	82,00
	75. Perzentile	92,00	93,25	94,25
	Maximum	101,00	102,00	102,00
Nacht	Median	75,00	75,00	76,00
	Mittelwert	74,76	74,79	74,97
	Minimum	60,00	58,00	58,00
	25. Perzentile	67,00	67,75	69,00
	75. Perzentile	81,50	82,25	82,25
	Maximum	93,00	88,00	92,00

Tab. 14: Diastolischer Blutdruck der ABDM in der VitD-Gruppe, aufgeteilt nach Gesamt-, Tages- und Nachtwerten.

Angabe in mmHg.

Auch die Differenzen des diastolischen Blutdrucks in der VitD-Gruppe waren zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikant.

3.2.3 Gruppenvergleich

Die Einzeldifferenzen (Tageswerte) vom PT 01 zum PT 03 aller Teilnehmer werden in den Abbildungen 7 (systolischer Blutdruck) und 8 (diastolischer Blutdruck) dargestellt. Die jeweils anschließenden Erläuterungen beziehen sich ebenfalls auf die Tagesmessperiode.

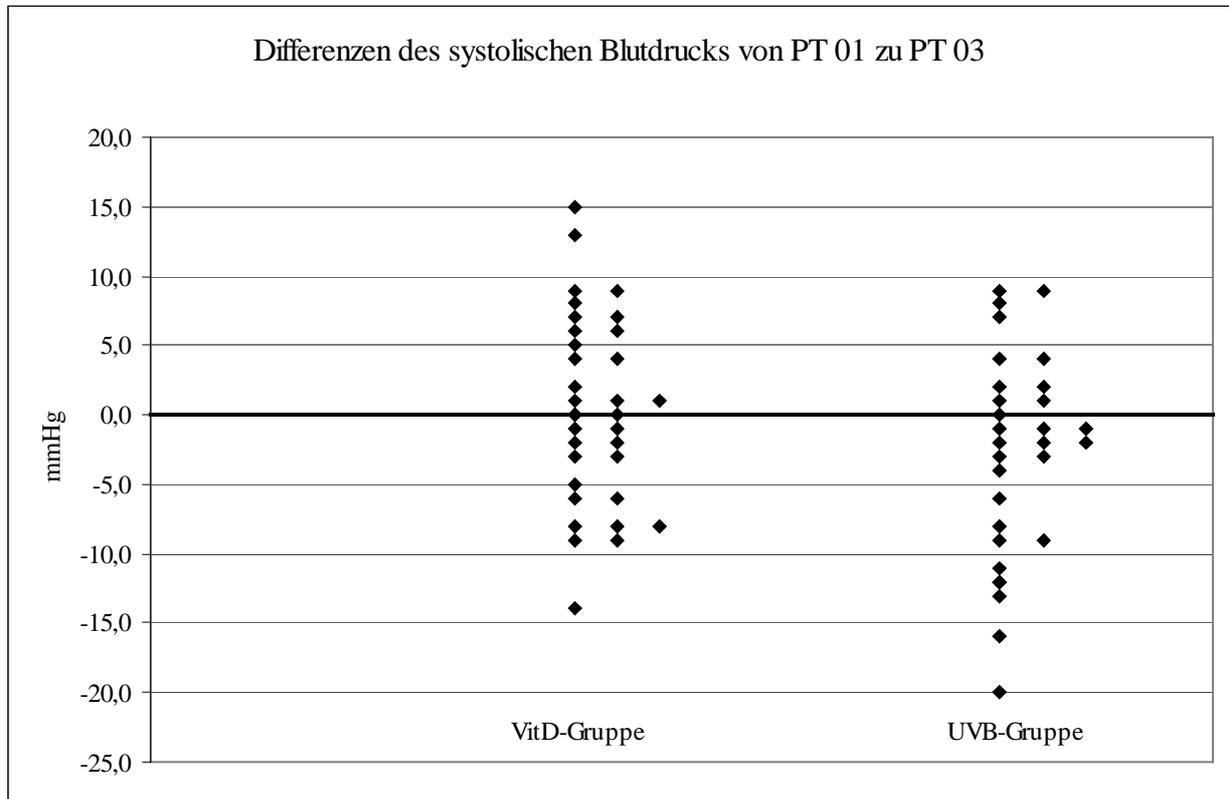


Abb. 7: Veränderungen des systolischen Blutdrucks (Tageswerte) aller Teilnehmer im Gruppenvergleich. Die Differenz bezieht sich auf den Unterschied der Messung am PT 03, also am Ende der zehnwöchigen Intervention, im Vergleich zur Ausgangsmessung am PT 01.

In der UVB-Gruppe zeigte sich bei 18 Teilnehmern ein Abfall des systolischen Blutdrucks direkt nach der zehnwöchigen Interventionsphase. Neun Teilnehmer zeigten einen Abfall zwischen 1 und 4 mmHg, vier Teilnehmer zeigten einen Abfall zwischen 6 und 9 mmHg, fünf Teilnehmer zeigten einen Abfall über 10 mmHg, die maximale Differenz lag bei 20 mmHg bei einem Teilnehmer.

Insgesamt zehn Teilnehmer wiesen einen Anstieg des systolischen Blutdrucks direkt nach der Interventionsperiode auf. Sechs zeigten einen Anstieg um 1 bis 4 mmHg und vier Teilnehmer zeigten einen Anstieg um 7 bis 9 mmHg.

In der VitD-Gruppe zeigte sich bei 15 Teilnehmern ein Abfall des systolischen Blutdrucks direkt nach dem Interventionsende. Bei sieben Teilnehmern fiel der systolische Blutdruck um 1 bis 5

mmHg, sieben Teilnehmer zeigten einen Abfall um 6 bis 9 mmHg, ein Teilnehmer zeigte eine Differenz von 14 mmHg.

Bei insgesamt 16 Teilnehmern stieg der systolische Blutdruck an. Bei sieben Probanden stieg der systolische Blutdruck um 1 bis 5 mmHg, bei weiteren sieben um 6 bis 9 mmHg, bei zwei weiteren um über 10 mmHg, maximal um 15 mmHg.

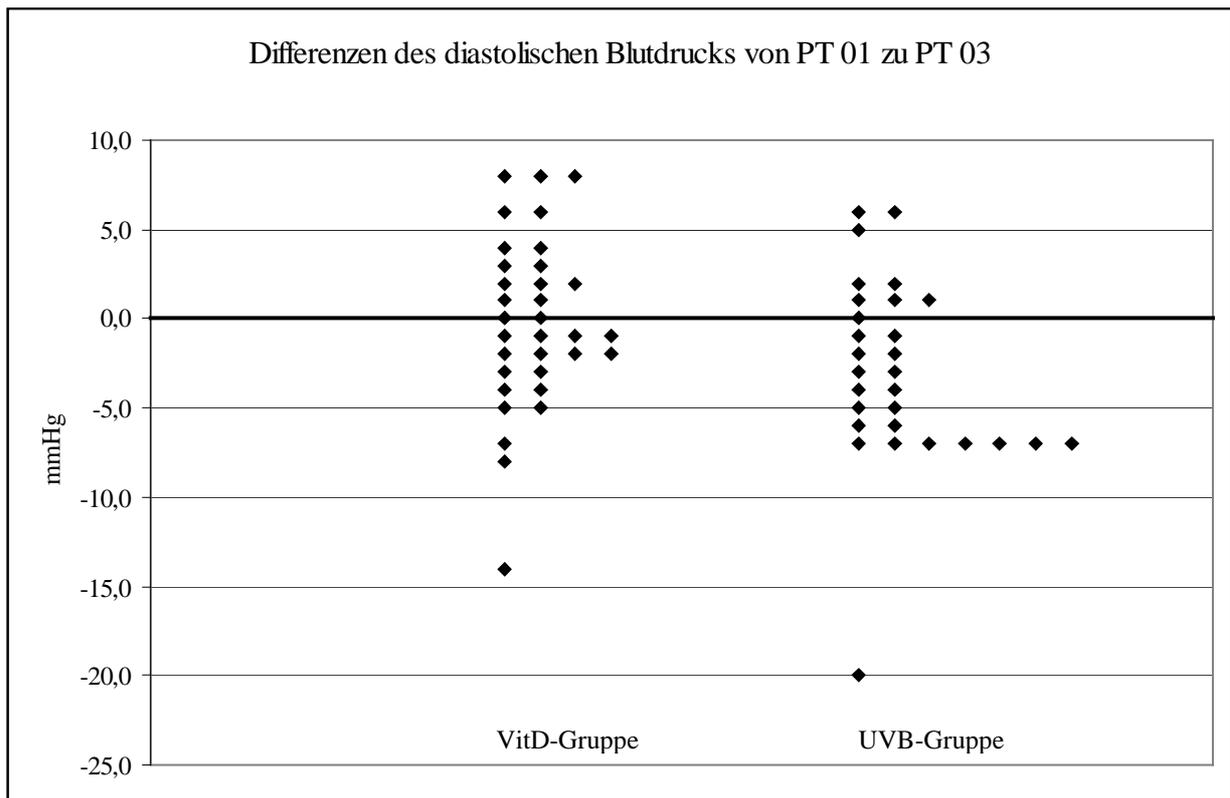


Abb. 8: Veränderungen des diastolischen Blutdrucks (Tageswerte) aller Teilnehmer im Gruppenvergleich. Die Differenz bezieht sich auf den Unterschied der Messung am PT 03, also am Ende der zehnwöchigen Intervention, im Vergleich zur Ausgangsmessung am PT 01.

In der UVB-Gruppe zeigte sich bei 20 Teilnehmern ein Abfall des diastolischen Blutdrucks direkt nach der zehnwöchigen Interventionsphase. Zehn Teilnehmer zeigten einen Abfall zwischen 1 und 5 mmHg, neun Teilnehmer zeigten einen Abfall zwischen 6 und 7 mmHg, ein Teilnehmer zeigte einen Abfall um 20 mmHg.

Insgesamt acht Teilnehmer wiesen einen Anstieg des diastolischen Blutdrucks direkt nach der Interventionsperiode auf. Sechs zeigten einen Anstieg um 1 bis 5 mmHg und zwei Teilnehmer zeigten einen Anstieg um 6 mmHg.

In der VitD-Gruppe zeigte sich bei 17 Teilnehmern ein Abfall des diastolischen Blutdrucks direkt nach dem Interventionsende. Bei 14 Teilnehmern fiel der diastolische Blutdruck um 1 bis 5 mmHg, zwei Teilnehmer zeigten einen Abfall von 7 bzw. 8 mmHg, bei einem Teilnehmer zeigte sich eine Differenz von 14 mmHg.

Bei insgesamt 15 Teilnehmern stieg der diastolische Blutdruck an. Bei neun Probanden stieg der diastolische Blutdruck um 1 bis 4 mmHg, bei weiteren fünf um 6 bzw. 8 mmHg.

Die Einzeldifferenzen (Tageswerte) vom PT 01 zum PT 04 aller Teilnehmer werden in den Abbildungen 9 (systolischer Blutdruck) und 10 (diastolischer Blutdruck) dargestellt. Die jeweils anschließenden Erläuterungen beziehen sich ebenfalls auf die Tagesmessperiode.

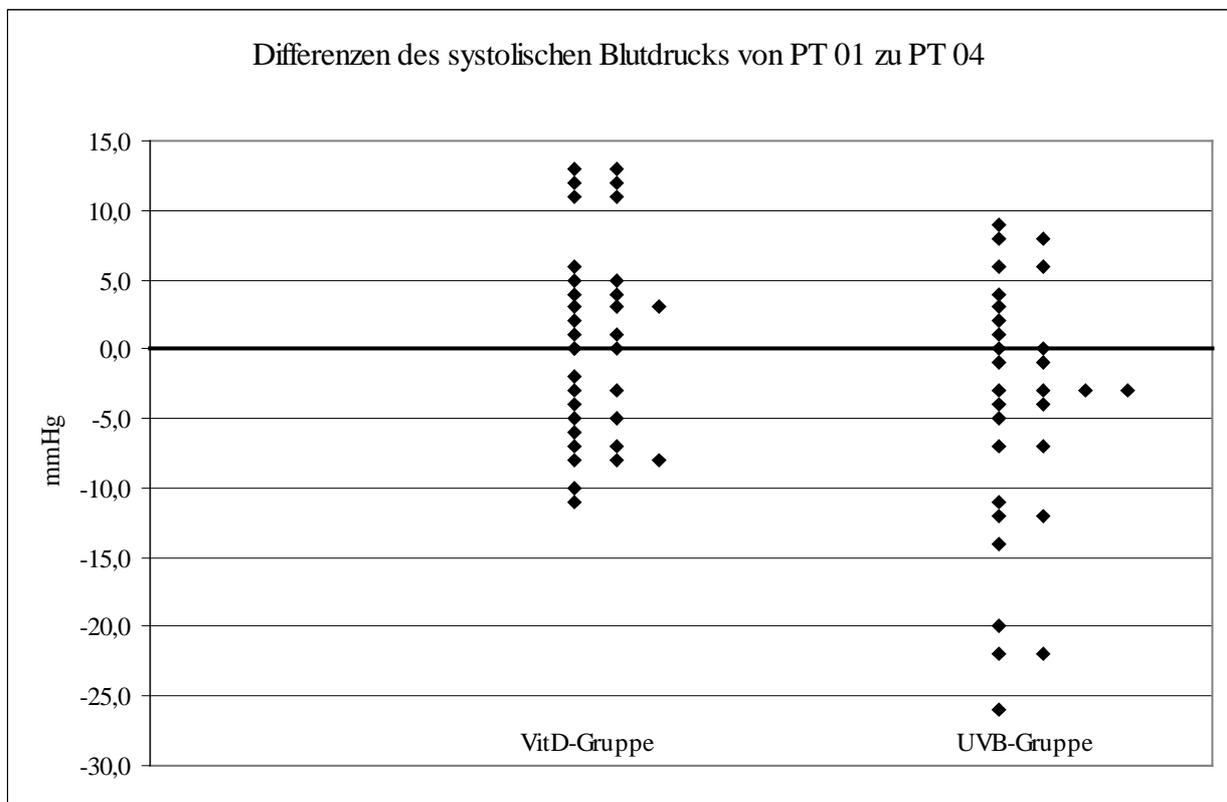


Abb. 9: Veränderungen des systolischen Blutdrucks (Tageswerte) aller Teilnehmer im Gruppenvergleich. Die Differenz bezieht sich auf den Unterschied der Messung am PT 04, also fünf Wochen nach Interventionsende im Vergleich zur Ausgangsmessung am PT 01.

In der UVB-Gruppe zeigte sich bei 19 Teilnehmern ein Abfall des systolischen Blutdrucks fünf Wochen nach Interventionsende. Neun Teilnehmer zeigten einen Abfall zwischen 1 und 5 mmHg, zwei Teilnehmer zeigten einen Abfall um 7 mmHg, acht Teilnehmer zeigten einen Abfall über 10 mmHg, die maximale Differenz lag bei 26 mmHg bei einem Teilnehmer.

Insgesamt neun Teilnehmer wiesen einen Anstieg des systolischen Blutdrucks fünf Wochen nach der Interventionsperiode auf. Vier zeigten einen Anstieg um 1 bis 4 mmHg und fünf Teilnehmer zeigten einen Anstieg um 6 bis 9 mmHg.

In der VitD-Gruppe zeigte sich bei 14 Teilnehmern ein Abfall des systolischen Blutdrucks fünf Wochen nach Interventionsende. Bei sechs Teilnehmern fiel der systolische Blutdruck um 3 bis 5 mmHg, sieben Teilnehmer zeigten einen Abfall um 6 bis 10 mmHg, ein Teilnehmer zeigte eine Differenz von 11 mmHg.

Bei insgesamt 17 Teilnehmern stieg der systolische Blutdruck an. Bei zehn Probanden stieg der systolische Blutdruck um 1 bis 5 mmHg, bei einem Teilnehmer um 6 mmHg, bei sechs weiteren um über 10 mmHg, maximal um 13 mmHg.

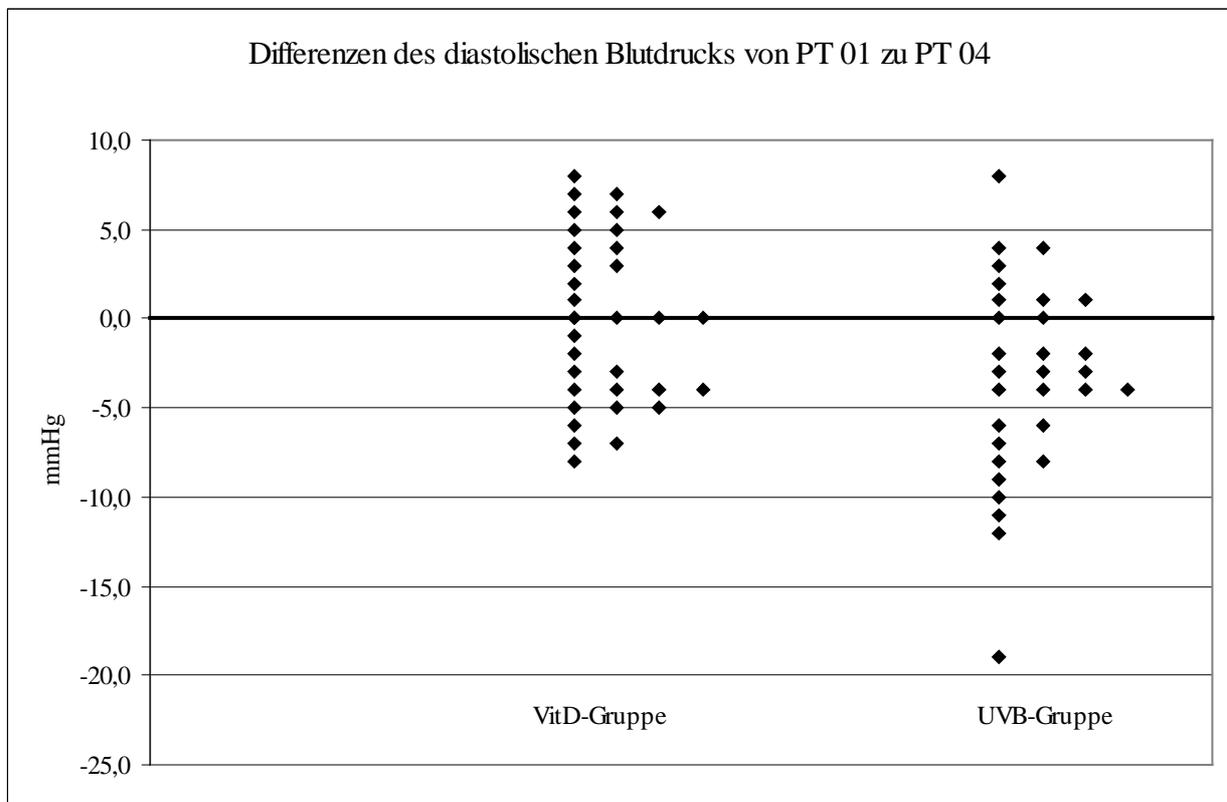


Abb. 10: Veränderungen des diastolischen Blutdrucks (Tageswerte) aller Teilnehmer im Gruppenvergleich. Die Differenz bezieht sich auf den Unterschied der Messung am PT 04, also fünf Wochen nach Interventionsende im Vergleich zur Ausgangsmessung am PT 01.

In der UVB-Gruppe zeigte sich bei 20 Teilnehmern ein Abfall des diastolischen Blutdrucks fünf Wochen nach Ende der Interventionsphase. Zehn Teilnehmer zeigten einen Abfall zwischen 1 und 4 mmHg, sieben Teilnehmer zeigten einen Abfall zwischen 6 und 10 mmHg, drei Teilnehmer zeigte einen Abfall über 10 mmHg, maximal um 19 mmHg.

Insgesamt acht Teilnehmer wiesen einen Anstieg des diastolischen Blutdrucks fünf Wochen nach der Interventionsperiode auf. Sieben zeigten einen Anstieg um 1 bis 4 mmHg und ein Teilnehmer zeigte einen Anstieg um 8 mmHg.

In der VitD-Gruppe zeigte sich bei 15 Teilnehmern ein Abfall des diastolischen Blutdrucks fünf Wochen nach dem Interventionsende. Bei 11 Teilnehmern fiel der diastolische Blutdruck um 1 bis 5 mmHg, vier Teilnehmer zeigten einen Abfall zwischen 6 und 8 mmHg.

Bei insgesamt 14 Teilnehmern stieg der diastolische Blutdruck an. Bei acht Probanden stieg der diastolische Blutdruck um 1 bis 5 mmHg, bei weiteren sechs zwischen 6 und 8 mmHg.

Mann-Whitney-Test für den Gruppenvergleich:

Der Vergleich der Differenzen des systolischen Blutdrucks zeigte keinen Unterschied zwischen der UVB- und der VitD-Gruppe, es zeigt sich jedoch für die Gesamt- und für die Tageswerte am Prüftag 04 ein Trend zugunsten der UVB-Gruppe.

Für die Differenzen des diastolischen Blutdrucks ließ sich in der Gesamt- und in der Tagesmessung ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied sowohl direkt nach Ende der Bestrahlungszeit (PT 03) als auch fünf Wochen nach Intervention (PT 04) nachweisen, die Nachtmessungen zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Mann-Whitney-Test		PT 01 → PT 03	PT 01 → PT 04
Systolische Differenzen	gesamt	p = 0,127	p = 0,070
	tags	p = 0,106	p = 0,066
	nachts	p = 0,175	p = 0,783
Diastolische Differenzen	gesamt	p = 0,031	p = 0,021
	tags	p = 0,025	p = 0,030
	nachts	p = 0,370	p = 0,495

Tab. 15: Teststatistik (Mann-Whitney-Test) für den Gruppenvergleich der Einzeldifferenzen des Blutdrucks, jeweils vom Prüftag 01 zum Prüftag 03 bzw. zum Prüftag 04. Aufteilung nach systolisch/diastolisch und nach den Messintervallen (gesamt/tags/nachts).

3.3 Vitamin D – Parathormon – Calcium

3.3.1 25-Hydroxyvitamin D₃

Ergebnisse der Analyse der Serumspiegel von 25-Hydroxyvitamin D₃:

UVB-Gruppe		PT 01	PT 02	PT 03	PT 04
	Median	70,80	99,60	112,80	96,00
	Mittelwert	72,00	103,36	110,70	95,84
	Minimum	12,00	60,00	38,40	28,80
	25. Perzentile	37,20	79,20	88,80	84,00
	75. Perzentile	97,80	124,80	129,60	111,00
	Maximum	168,00	187,20	165,60	139,20
VitD-Gruppe		PT 01	PT 02	PT 03	PT 04
	Median	63,60	105,60	108,00	100,80
	Mittelwert	67,98	107,79	107,22	98,47
	Minimum	12,00	69,60	60,00	60,00
	25. Perzentile	36,00	95,40	93,00	88,20
	75. Perzentile	90,60	123,00	122,40	110,40
	Maximum	240,00	151,20	146,40	144,00

Tab. 16: Ergebnisse der 25-Hydroxyvitamin D₃-Bestimmung in der UVB- und der VitD-Gruppe.

Auflistung der Mediane, Mittelwerte, 25. und 75. Perzentile
sowie Minimum und Maximum. Angabe von nmol/l.

Der maximale Anstieg lag mit +42,00 nmol/l (Median der Differenzen in der UVB-Gruppe) bzw. +44,40 nmol/l (Median der Differenzen in der VitD-Gruppe) für beide Gruppen am Prüftag 03, was einer Erhöhung des Ausgangswertes um den Faktor 1,59 bzw. 1,70 entspricht.

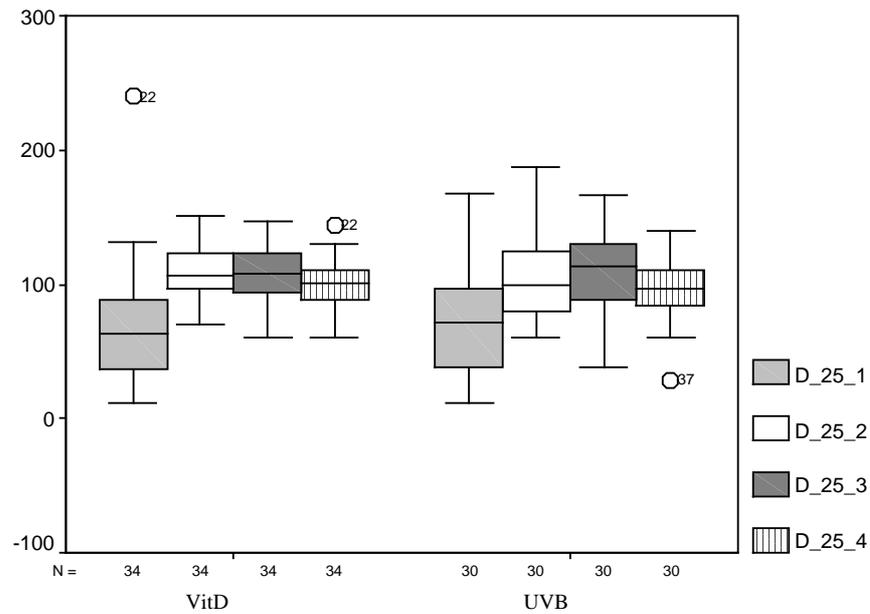


Abb. 11: Darstellung der Boxplots für die 25-Hydroxyvitamin D₃-Spiegel [nmol/l] in den beiden Versuchsgruppen (D_25_1 = 25-Hydroxyvitamin D₃-Spiegel am PT 01, D_25_2 = 25-Hydroxyvitamin D₃-Spiegel am PT 02, D_25_3 = 25-Hydroxyvitamin D₃-Spiegel am PT 03, D_25_4 = 25-Hydroxyvitamin D₃-Spiegel am PT 04).

Sowohl die serielle UVB-Bestrahlung als auch die orale Cholecalciferol-Substitution führten bereits nach fünf Wochen zu einem hochsignifikanten Anstieg der 25-Hydroxyvitamin D₃-Serumspiegel, der in beiden Gruppen auch in Woche 10 und 15 noch nachweisbar war (siehe Tabelle 17).

Der Mann-Whitney-Test für den Gruppenvergleich zeigte zu keinem Zeitpunkt einen Unterschied zwischen den Gruppen.

Wilcoxon-Test	UVB-Gruppe	VitD-Gruppe
Prüftag 01 → Prüftag 02	p = 0,000	p = 0,000
Prüftag 01 → Prüftag 03	p = 0,000	p = 0,000
Prüftag 01 → Prüftag 04	p = 0,001	p = 0,000

Tab. 17: Wilcoxon-Test zur Analyse der Veränderungen der 25-Hydroxyvitamin D₃-Spiegel innerhalb jeder Gruppe.

3.3.2 Calcitriol (1,25-Dihydroxyvitamin D₃)

Ergebnisse der Analyse der Serumspiegel von Calcitriol:

UVB-Gruppe		PT 01	PT 02	PT 03	PT 04
	Median	70,80	78,00	61,20	57,60
	Mittelwert	79,44	79,36	70,56	62,64
	Minimum	36,00	29,00	24,00	24,00
	25. Perzentile	60,00	64,20	43,20	42,60
	75. Perzentile	90,00	94,20	90,00	79,80
	Maximum	151,00	146,00	177,60	158,40
VitD-Gruppe		PT 01	PT 02	PT 03	PT 04
	Median	72,00	82,80	66,00	68,40
	Mittelwert	76,09	77,79	67,55	68,12
	Minimum	22,00	34,00	21,60	33,60
	25. Perzentile	59,40	55,80	47,40	52,20
	75. Perzentile	96,00	96,60	82,80	84,60
	Maximum	125,00	142,00	117,60	117,60

Tab. 18: Ergebnisse der Calcitriol-Bestimmung in der UVB- und der VitD-Gruppe.

Auflistung der Mediane, Mittelwerte, 25. und 75. Perzentile
sowie Minimum und Maximum. Angabe von pmol/l.

Die Maximalwerte wurden in beiden Gruppen am Prüftag 02 erreicht (Median der Differenzen zum ersten Prüftag in der UVB-Gruppe: +8,00 pmol/l; in der VitD-Gruppe: +10,80 pmol/l). Der Ausgangswert wurde dabei um den Faktor 1,1 bzw. 1,15 erhöht. An den Prüftagen 03 und 04 lagen die Werte unter dem Ausgangswert.

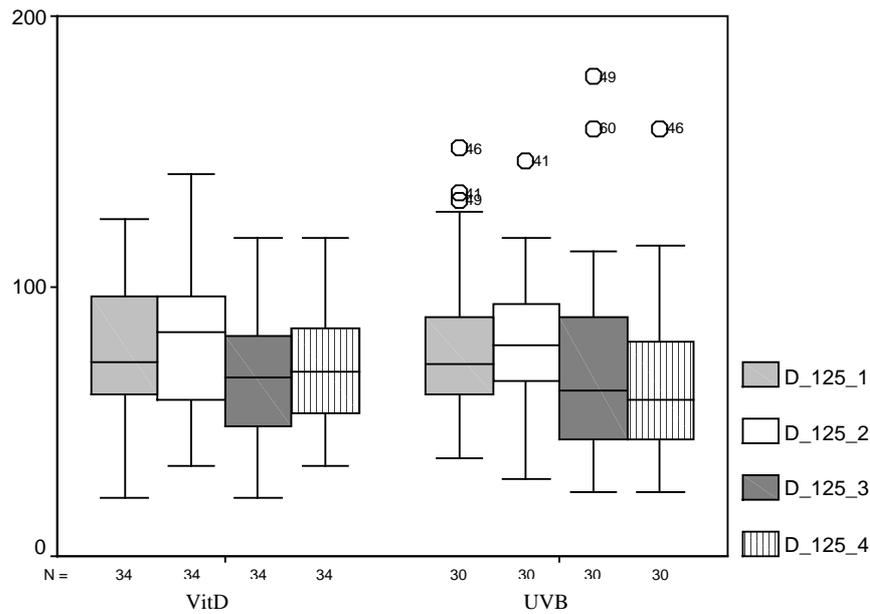


Abb. 12: Darstellung der Boxplots für die Calcitriol-Spiegel [pmol/l] in den beiden Versuchsgruppen (D_125_1 = Calcitriol-Spiegel am PT 01, D_125_2 = Calcitriol-Spiegel am PT 02, D_125_3 = Calcitriol-Spiegel am PT 03, D_125_4 = Calcitriol-Spiegel am PT 04).

Der Serumspiegel für Calcitriol zeigte in beiden Gruppen keinen statistisch signifikanten Anstieg. In der UVB-Gruppe kam es 5 Wochen nach Ende der Therapie sogar zu einem leicht signifikanten Abfall unter den Ausgangswert (siehe Tabelle 19).

Im Gruppenvergleich mit dem Mann-Whitney-Test gab es zu keinem Zeitpunkt Unterschiede zwischen den Gruppen.

Wilcoxon-Test	UVB-Gruppe	VitD-Gruppe
Prüftag 01 → Prüftag 02	p = 0,681	p = 0,736
Prüftag 01 → Prüftag 03	p = 0,217	p = 0,209
Prüftag 01 → Prüftag 04	p = 0,043	p = 0,231

Tab. 19: Wilcoxon-Test zur Analyse der Veränderungen der Calcitriol-Spiegel innerhalb jeder Gruppe.

3.3.3 Intaktes Parathormon

Ergebnisse der Analyse der Serumspiegel von intaktem Parathormon:

UVB-Gruppe		PT 01	PT 02	PT 03	PT 04
	Median	4,21	3,40	3,30	4,25
	Mittelwert	4,46	3,90	3,68	4,34
	Minimum	1,98	2,00	1,50	1,60
	25. Perzentile	3,18	2,93	2,73	2,48
	75. Perzentile	4,98	4,60	4,30	5,43
	Maximum	11,63	9,20	8,50	10,10
VitD-Gruppe		PT 01	PT 02	PT 03	PT 04
	Median	4,54	3,75	3,55	4,50
	Mittelwert	4,45	3,85	3,69	4,37
	Minimum	1,52	1,90	2,30	1,80
	25. Perzentile	2,89	3,18	2,90	3,15
	75. Perzentile	5,38	4,53	4,43	5,98
	Maximum	11,93	6,30	5,60	7,60

Tab. 20: Ergebnisse der Parathormon-Bestimmung in der UVB- und der VitD-Gruppe.

Auflistung der Mediane, Mittelwerte, 25. und 75. Perzentile
sowie Minimum und Maximum. Angabe von pmol/l.

Der Minimalwert wurde jeweils am PT 03 erreicht (Median der Differenzen zum ersten Prüftag in der UVB-Gruppe: -0,91 pmol/l; in der VitD-Gruppe: -0,99 pmol/l). Fünf Wochen nach Ende der Intervention lagen die Werte wieder in einem Bereich wie vor Beginn der Intervention.

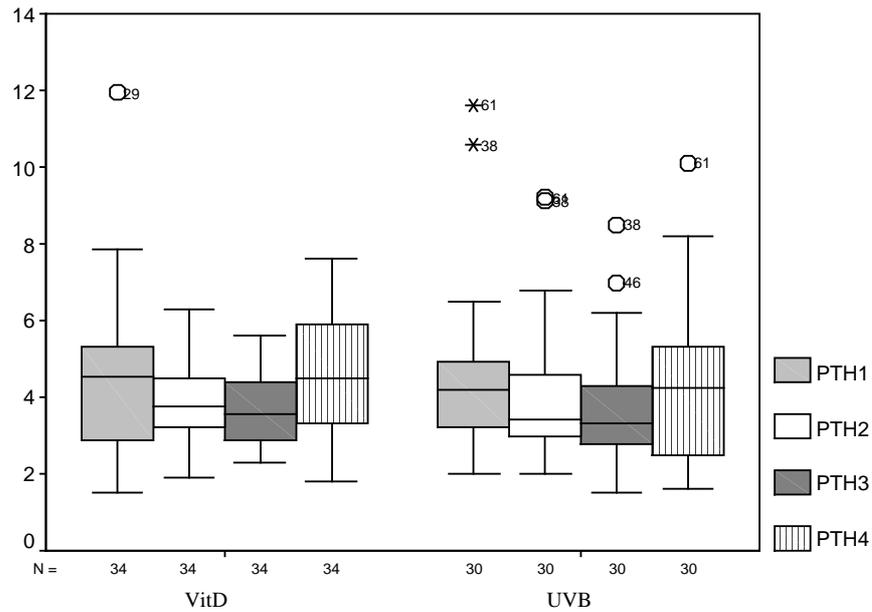


Abb. 13: Darstellung der Boxplots für die Parathormon-Spiegel [pmol/l] in den beiden Versuchsgruppen (PTH_1 = Parathormon am PT 01, PTH_2 = Parathormon am PT 02, PTH_3 = Parathormon am PT 03, PTH_4 = Parathormon am PT 04).

Sowohl bei der Ausgangsmessung als auch bei allen Untersuchungen im Verlauf zeigte sich im Mann-Whitney-Test kein Gruppenunterschied für die Plasmakonzentration an intaktem Parathormon. In beiden Gruppen wurden die Ausgangswerte am PT 02 und am PT 03 signifikant gesenkt, fünf Wochen nach Ende der Interventionsphase war kein signifikanter Unterschied mehr nachweisbar.

Wilcoxon-Test	UVB-Gruppe	VitD-Gruppe
Prüftag 01 → Prüftag 02	p = 0,047	p = 0,031
Prüftag 01 → Prüftag 03	p = 0,020	p = 0,035
Prüftag 01 → Prüftag 04	p = 0,472	p = 0,871

Tab. 21: Wilcoxon-Test zur Analyse der Veränderungen der Parathormon-Spiegel innerhalb jeder Gruppe.

3.3.4 Calcium

In der UVB-Gruppe zeigte sich der höchste Anstieg am PT 04, in der VitD-Gruppe bereits am PT 03.

Ergebnisse der Analyse der Serumspiegel von Calcium:

UVB-Gruppe		PT 01	PT 03	PT 04
	Median	2,36	2,40	2,41
	Mittelwert	2,37	2,41	2,40
	Minimum	2,22	2,25	2,09
	25. Perzentile	2,32	2,34	2,31
	75. Perzentile	2,44	2,50	2,51
	Maximum	2,54	2,54	2,63
VitD-Gruppe		PT 01	PT 03	PT 04
	Median	2,41	2,45	2,43
	Mittelwert	2,42	2,43	2,41
	Minimum	2,27	2,17	2,17
	25. Perzentile	2,35	2,37	2,33
	75. Perzentile	2,48	2,51	2,49
	Maximum	2,61	2,60	2,63

Tab. 22: Ergebnisse der Calcium-Bestimmung in der UVB- und der VitD-Gruppe.
 Auflistung der Mediane, Mittelwerte, 25. und 75. Perzentile
 sowie Minimum und Maximum. Angabe von mmol/l.

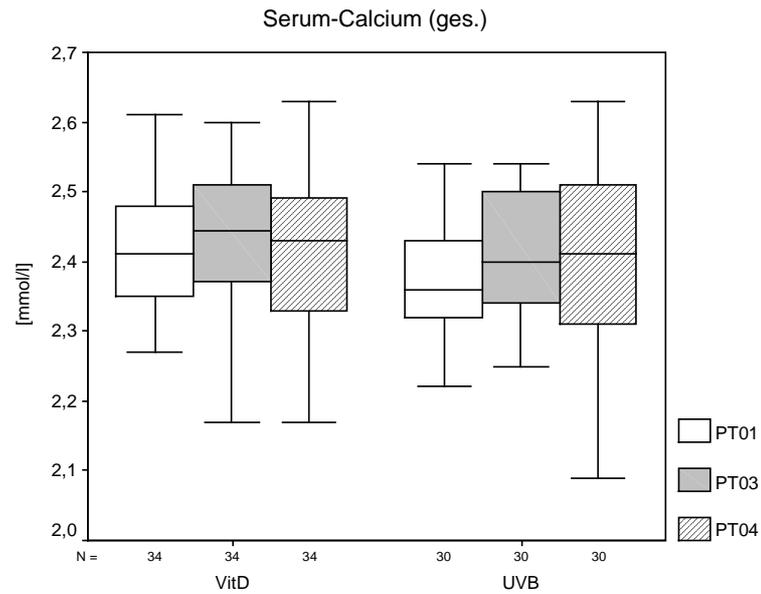


Abb. 14: Darstellung der Boxplots für die Calcium-Spiegel [mmol/l] in den beiden Versuchsgruppen an den Prüftagen 01,03 und 04.

Sowohl bei der Ausgangsmessung als auch bei allen Untersuchungen im Verlauf zeigte sich im Mann-Whitney-Test kein Gruppenunterschied für die Serumkonzentration an Calcium. Auch innerhalb der Gruppen (Wilcoxon-Test) kam es im gesamten Studienverlauf zu keinen signifikanten Veränderungen.

4. Diskussion

4.1 UV-Strahlung und Blutdruck

Verschiedene epidemiologische Untersuchungen der letzten Jahrzehnte geben Hinweise auf den Einfluss der Sonne und damit der UV-Strahlung auf Funktionen des Herz-Kreislauf-Systems.

Bereits 1961 wies Rose darauf hin, dass die Blutdruckwerte von Normotonikern im Sommer niedriger sind als im Winter [95]. Brennan et al. bestätigten diese Beobachtung 1982 bei behandelten und nicht behandelten Hypertonikern [11]. Inzwischen wurden bei gesunden Erwachsenen und Kindern [68, 92], bei Patienten mit Hypertonie [104, 86, 21], aber auch bei Dialysepatienten, Patienten nach Nierentransplantation und Schwangeren gleichartige saisonale Schwankungen des Blutdrucks nachgewiesen [2, 3, 93, 24, 1, 9].

1981 zogen erstmals Scragg et al. in Erwägung, dass möglicherweise die wechselnde Intensität der UV-Strahlung während des Jahres saisonale Unterschiede in der Herz-Kreislaufmortalität bedingt [103]. Denn zusätzlich zu dem Phänomen der saisonalen Abhängigkeiten gibt es außerdem deutliche geografische Verteilungsunterschiede bei der Höhe des Blutdrucks und der Herz-Kreislauf-Mortalität.

1997 wies Rostand, basierend auf Daten der INTERSALT-Studie, auf eine Zunahme der Hypertonie-Prävalenz mit zunehmender Entfernung des Wohnortes vom Äquator hin (siehe Abbildung 15) [96].

Neuere epidemiologische Daten (WHO-MONICA-Studie) zeigen eine weltweite, statistisch signifikant höhere Inzidenz für myokardiale Ischämien und plötzlichen Herztod in nördlich gelegenen Ländern [115].

Erklärt wird diese Abhängigkeit des Blutdruckes vom Breitengrad durch Unterschiede bei Natrium- und Kaliumkonsum und -ausscheidung [53], durch genetische Faktoren [61, 115] und durch erhöhte sozioökonomische Belastungen in industrialisierten Gesellschaften [115, 96]. Rostand hingegen schlägt erstmalig auch einen Zusammenhang mit dem Vitamin D- und Parathormon-Metabolismus vor [96].

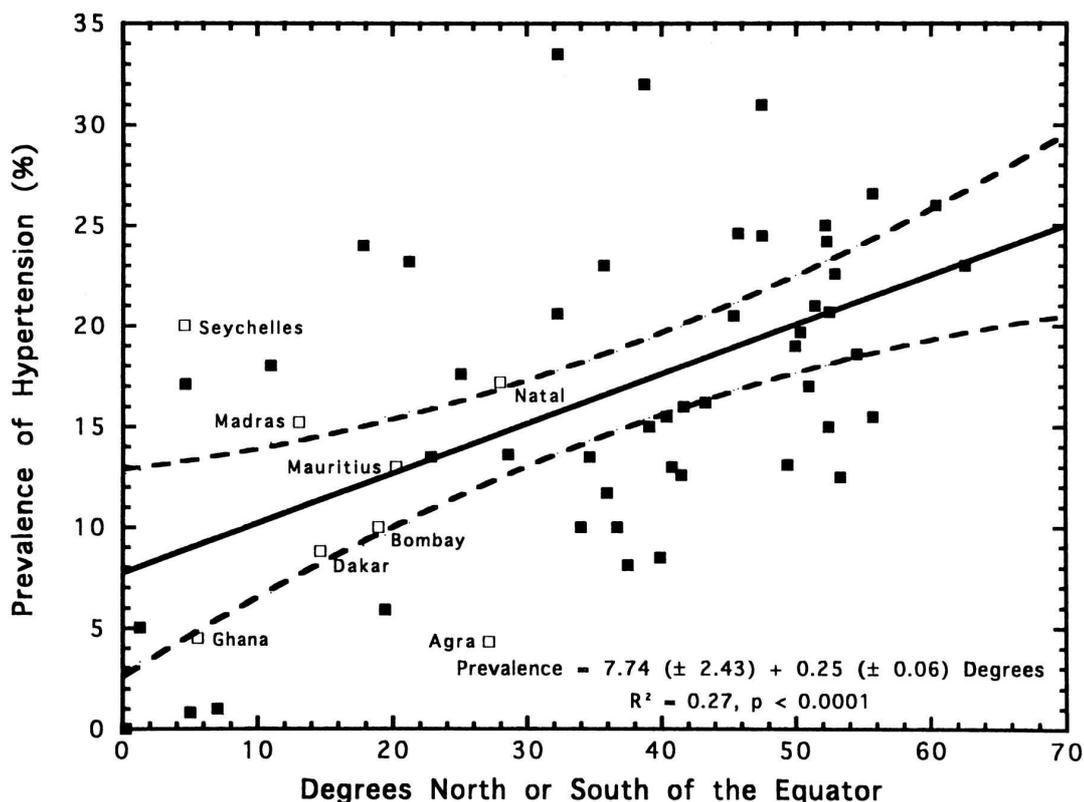


Abb. 15: Prävalenz der arteriellen Hypertonie in Abhängigkeit vom Breitengrad nördlich und südlich des Äquators nach Daten der INTERSALT-Studie [96].

Neben den Verteilungsunterschieden der Hypertonieprävalenz, die sich nach dem geografischen Breitengrad richten, gibt es auch Hinweise für eine inverse Abhängigkeit der kardiovaskulären Mortalität von der Höhe des Wohnortes über dem Meeresspiegel [108].

Um den möglichen Einfluss von UV-Strahlung auf kardiovaskuläre Parameter intensiver zu untersuchen, sind in den letzten Jahren nur wenige interventionelle Studien durchgeführt worden, deren Ergebnisse jedoch einheitlich für eine blutdrucksenkende Kapazität von UV(B)-Strahlung sprechen.

Winterfeld et al. zeigten bei 18 Probanden mit essentieller Hypertonie eine signifikante Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks sowie eine gebesserte periphere Mikrozirkulation und eine verminderte Plasmaviskosität nach vierwöchiger suberythematischer UV(B)-Bestrahlung [117].

Klamroth zeigte an Dialysepatienten nach serieller UV(B)-Bestrahlung (14 Wochen) eine signifikante Reduktion des Blutdrucks in Ruhe wie auch bei ergometrischer Belastung. Hierfür wurde hauptsächlich die Verbesserung des Vitamin D-Status mit konsekutivem Abfall der PTH-Spiegel verantwortlich gemacht [58].

Krause et al. gelang bei 18 Patienten mit milder essentieller Hypertonie, die randomisiert entweder eine serielle Bestrahlung mit einem UV(B)-haltigen Spektrum oder mit einem reinen UV(A)-Spektrum erhielten, eine signifikante Blutdrucksenkung nur in der Gruppe, die mit einem UV(B)-haltigen Spektrum bestrahlt wurde [65].

4.2 Einfluss von Vitamin D auf die Blutdruckregulation

4.2.1 Vitamin D und Blutdruck

Mit dem Nachweis von VDR sowohl im Herzmuskel als auch im Endothel und in der glatten Muskulatur der Gefäße, also Strukturen, die in der Blutdruckregulation eine wichtige Rolle spielen, begann eine intensive Forschungsarbeit über die möglichen Wirkungen von Vitamin D bzw. seinen Metaboliten auf die genannten Gewebe.

Im Folgenden werden die Ergebnisse einer Auswahl an epidemiologischen und interventionellen Studien am Menschen zusammengefasst, die sich mit dem Einfluss von Vitamin D auf den Blutdruck befassen haben.

Brickman et al. verglichen normo- und hypertensive Probanden und fanden signifikant höhere Spiegel von intrazellulärem Calcium, PTH, Calcitriol und 25-Dihydroxyvitamin D₃ bei den hypertensiven Teilnehmern. Das Serum-Calcium war dagegen signifikant erniedrigt [12].

Scragg et al. konnten bei hypertensiven Patienten zunächst keine Unterschiede der 25-Hydroxyvitamin D₃-Spiegel im Vergleich mit einer normotensiven Kontrollgruppe finden [100]. In einer großen Studie mit mehr als 12.000 Teilnehmern im Rahmen des Third US National Health and Nutrition Examination Survey wurde jedoch eine negative Korrelation von systolischem Blutdruck und 25-Hydroxyvitamin D₃-Serumspiegeln nachgewiesen [102].

Lind et al. zeigten 1995 eine inverse Korrelation von Calcitriol, nicht aber von 25-Dihydroxyvitamin D₃ und Blutdruck bei Männern mit diätetisch behandeltem Diabetes mellitus [77].

Kristal-Boneh et al. bestätigten die Untersuchungsergebnisse von Lind mit dem Nachweis einer negativen Korrelation von Calcitriol und Blutdruck auch bei sonst gesunden normotensiven Probanden, unabhängig von 25-Hydroxyvitamin D₃, Calcium und PTH [69].

Kürzlich zeigten Forman et al., dass die Serumspiegel von 25-Hydroxyvitamin D₃ invers mit dem Risiko für die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie assoziiert sind [36]. Wang et al. veröffentlichten im Jahr 2008 Ergebnisse einer fünfjährigen prospektiven Untersuchung an insgesamt 1739 hellhäutigen Teilnehmern. Sie konnten aufzeigen, dass ein 25-Hydroxyvitamin D₃-Spiegel unter 50 nmol/l mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen verknüpft war [112].

Lind et al. untersuchten den Effekt einer placebokontrollierten 12-wöchigen Therapie mit Alphacalcidol, einem synthetischen Analog zu 1-Alpha-Hydroxylase, bei Patienten mit gestörter Glucosetoleranz. Bei Personen, die zu Beginn der Studie einen erhöhten Blutdruck (>150/90 mmHg) hatten, gelang eine signifikante Blutdrucksenkung. Auch in der Gesamtgruppe zeigte sich eine Blutdrucksenkung, die jedoch nicht statistisch signifikant war [75].

In einer Folgestudie erhielten 14 normotensive Personen erneut Alphacalcidol, diesmal über 18 Monate. Vor Beginn der Einnahme zeigten Calcitriol und Blutdruck eine negative Korrelation. Durch die Einnahme von Alphacalcidol wurde der Blutdruck signifikant gesenkt [76].

Jespersen et al. befassten sich mit den akuten Effekten einer Bolus-Injektion von Calcitriol bei normo- und hypertensiven Patienten. Es kam zu einer kurzfristigen Verringerung des kardialen Auswurfvolumens und zu einem Blutdruckanstieg bei den hypertensiven Patienten, nicht aber bei den normotensiven. Es wurde geschlussfolgert, dass Calcitriol akut kurzfristig zu einer Erhöhung des peripheren Widerstands führt [54].

Orwoll et al. untersuchten 65 normotensive Probanden, die drei Jahre lang entweder eine Supplementierung von 1000 mg Calcium und 1000 I.E. Cholecalciferol täglich oder Placebo erhielten. Es konnte keine signifikante Veränderung der Blutdruckwerte festgestellt werden [90].

In einer placebokontrollierten Studie von Scragg et al. erhielten 95 Patienten aus allgemeinmedizinischen Praxen im Winter eine einmalige, hochdosierte Gabe von Cholecalciferol (100.000 I.E.). Ein signifikanter Einfluss auf den Blutdruck konnte nicht nachgewiesen werden [101].

Jorde et al. untersuchten die Ernährungsgewohnheiten von mehr als 15.000 Personen im Hinblick auf ihre Calcium- und Vitamin D-Einnahme und korrelierten sie mit der Höhe des

Blutdrucks. Während die Calciumeinnahme einen signifikanten blutdrucksenkenden Effekt zeigte, hatte die Vitamin D-Einnahme keinen Einfluss auf die Blutdruckhöhe [55].

Im Gegensatz dazu wurden in einer anderen Studie 148 ältere Frauen mit niedrigem 25-Dihydroxyvitamin D₃-Spiegel (<50 nmol/l) über acht Wochen mit Calcium (1200 mg/Tag) oder Calcium (1200 mg/Tag) und Cholecalciferol (800 I.E./Tag) behandelt. Beide Therapieformen führten zu einem signifikanten Absinken des Blutdrucks. Im Gruppenvergleich war die Kombinationstherapie beim Senken des systolischen Blutdrucks signifikant effektiver [91].

4.2.2 Calcium und Blutdruck

Bei einer großen epidemiologischen Studie in Belgien wurde gezeigt, dass der Blutdruck positiv mit den Calciumserumspiegeln, aber negativ mit der Calciumaufnahme mit der Nahrung korreliert ist [56, 57]. Ähnliche Ergebnisse finden McCarron et al. 1984, als in der NHANES I-Studie gezeigt wurde, dass die Calciumaufnahme signifikant negativ mit dem Blutdruck korreliert ist [80].

In der Folge wurden zahlreiche Untersuchungen zu der Fragestellung, welchen Einfluss die Calciumaufnahme auf den Blutdruck hat, durchgeführt. Eine Metaanalyse von 23 Studien zu diesem Thema von Capuccio et al. kam zu dem Ergebnis, dass es eine kleine, jedoch statistisch signifikante negative Korrelation von Calciumaufnahme und Blutdruck gibt [20]. Diese Metaanalyse wurde von Birkett et al. 1998 korrigiert mit dem Resultat, dass die beschriebene inverse Korrelation 30mal größer ist, als ursprünglich resümiert [7].

In über 60 Interventionsstudien, die den Effekt einer Calciumsupplementierung auf den Blutdruck untersuchten, zeigten sich heterogene Resultate, die zusätzliche Einnahme von Calcium hatte entweder einen positiven, negativen oder auch gar keinen Effekt [82]. Eine Metaanalyse von Bucher et al. 1996, in die 33 Studien einbezogen wurden, kam zu dem Ergebnis, dass eine Calciumsupplementierung den systolischen Blutdruck signifikant senken kann [15], während eine weitere Metaanalyse von Dickinson et al. keinen Einfluss einer zusätzlichen Calciumaufnahme auf die Höhe des Blutdrucks finden konnte [28].

4.2.3 Vitamin D, Parathormon und Blutdruck

Parathormon wird aus inaktiven Vorstufen in den Epithelkörperchen der Nebenschilddrüse gebildet. Das N-terminale Peptid mit der Aminosäuresequenz 1-34 ist der biologisch wirksame Anteil. Die Sekretion von PTH ist eng mit dem Serumcalciumspiegel verknüpft, ein Absinken

des Calciums steigert die PTH-Ausschüttung, umgekehrt hemmt ein höherer Calciumspiegel die PTH-Sekretion [98].

PTH entfaltet seine Wirkungen über den PTH/PTHrP-Rezeptor [98]. Es fördert die Freisetzung von Calcium und Phosphat aus dem Knochen und erhöht die renale tubuläre Calciumreabsorption. Außerdem stimuliert es die 1-Alpha-Hydroxylase, wodurch es zu einer vermehrten Bildung von Calcitriol kommt [55].

Neben den klassischen Zielorganen Knochen und Niere zeigen viele weitere Zellen eine Reaktivität auf PTH, insbesondere auch im kardiovaskulären System [98]. Dem Hormon wird eine vasorelaxierende Wirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur sowie eine Erhöhung der Kontraktilität von Kardiomyozyten zugesprochen [99].

Brickman et al. untersuchten 91 normotensive Probanden und fanden eine positive Korrelation von Parathormon mit dem mittleren arteriellen Blutdruck. [13]. In einer weiteren Untersuchung zeigten 19 Hypertoniepatienten im Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe signifikant höhere PTH-Spiegel [12].

Morfis et al. rekrutierten 123 ältere Probanden und unterteilten sie nach einer 24-Stunden-Blutdruckmessung in eine hypertensive und eine normotensive Vergleichsgruppe. In beiden Gruppen waren die Parathormonspiegel vergleichbar. Es zeigte sich jedoch jeweils eine positive Korrelation von PTH und Blutdruck [87].

Grobbee et al. fanden bei 90 jungen Patienten mit milder Hypertonie im Vergleich mit einer normotensiven Kontrollgruppe einen signifikant höheren PTH-Spiegel, der dennoch im Normalbereich lag. Parallel fand sich bei den Hypertoniepatienten auch ein niedrigerer Serumcalciumspiegel [40].

McCarron et al. untersuchten 34 hypertensive Patienten im Vergleich mit zwei normotensiven Kontrollgruppen. Sie fanden ebenfalls eine signifikante Erhöhung der PTH-Spiegel bei den hypertensiven Patienten. Auch hier lagen die Werte nicht in einem pathologischen Bereich [81].

4.2.4 Vitamin D, Renin und Blutdruck

Das Renin-Angiotensin-System (RAS) spielt eine wichtige Rolle in der Blutdruckregulation sowie der Elektrolyt- und Volumenhomöostase. 2002 konnten Li et al. nachweisen, dass Calcitriol an der Regulation des RAS beteiligt ist [73]. Sie untersuchten Mäuse, denen der Vitamin D-Rezeptor fehlte (VDR-knockout-Mäuse) und fanden eine deutlich erhöhte Reninexpression in der Niere sowie erhöhte Angiotensin II-Plasmaspiegel im Vergleich mit

Wildtypmäusen. Die VDR-knockout-Mäuse entwickelten eine arterielle Hypertonie, die durch die Gabe eines ACE-Hemmers wieder rückgebildet werden konnte. Durch die chemische Blockade der Calcitriolsynthese kam es auch bei den Wildtypmäusen zu einer deutlichen Erhöhung der Reninexpression in der Niere, die durch exogene Zufuhr von Calcitriol wieder sank. Durch die Gabe einer Calcium-reichen Diät konnten die potentiellen Einflüsse von Calcium und Parathormon ausgeschlossen werden. Es wurde geschlussfolgert, dass Calcitriol ein unabhängiger, negativer Regulator der Reninexpression ist [74].

4.3 Eigene Ergebnisse

4.3.1 UV- und Vitamin D-wirksame Dosis

UV(B) induziert in der Haut primär die Bildung von Cholecalciferol, somit ist die orale Einnahme des bereits aktiven Metaboliten Calcitriol nicht mit der UV(B)-Bestrahlung vergleichbar. Daher wurde in der vorliegenden Arbeit Cholecalciferol zur Substitution ausgewählt. Da eine MED_{II} der Bildung von etwa 10.000 I.E. Cholecalciferol entspricht [50], erhielt die UVB-Gruppe mit einer kumulativen MED_{II} von 37,08 insgesamt ein Äquivalent von ca. 370.000 I.E. Cholecalciferol. Die VitD-Gruppe erhielt eine kumulative orale Dosis von 200.000 I.E. Cholecalciferol plus der aus der Bestrahlung mit (kumulativ) 15,00 MED_{II} resultierenden 150.000 I.E. Cholecalciferol, insgesamt also 350.000 I.E. Cholecalciferol. Die Dosierungen sind somit in beiden Gruppen vergleichbar.

4.3.2 25-Hydroxyvitamin D₃

In beiden Gruppen lag der 25-Hydroxyvitamin-D₃-Spiegel zu Beginn der Studie im unteren Normalbereich. Die Untersuchung begann Mitte Januar, also im letzten Drittel des Winterhalbjahres. In der UVB-Gruppe lag der 25-Hydroxyvitamin D₃-Spiegel im Median bei 70,80 nmol/l, in der VitD-Gruppe bei 63,60 nmol/l. Der Unterschied zwischen den Gruppen war jedoch nicht statistisch signifikant.

Der 25-Hydroxyvitamin D₃-Spiegel stieg in beiden Gruppen hochsignifikant an. In der UVB-Gruppe wurde ein Anstieg um 60 %, in der VitD-Gruppe um 70 % erzielt. Es gab keinen statistischen Unterschied zwischen den Gruppen, beide Interventionsformen sind also im Hinblick auf eine effektive Erhöhung des 25-Hydroxyvitamin D₃-Spiegels vergleichbar.

4.3.3 Calcitriol

Der Calcitriolspiegel zeigte während der Interventionsperiode (PT 01 bis PT 03) keinen Unterschied zwischen den Gruppen. In beiden Gruppen stieg er in der ersten Hälfte um ca. 10 % an, danach fiel der Serumspiegel unter den Ausgangswert. Dies kann mit den engen systemischen Regulationsmechanismen, denen dieser Metabolit unterliegt, erklärt werden. Die Bildung des zirkulierenden Calcitriols hängt maßgeblich von der Aktivität der renalen 1-Alpha-Hydroxylase ab, die wiederum einem engen negativen feedback-Mechanismus vor allem durch Calcitriol selbst, aber auch durch den Calciumspiegel sowie durch andere Substanzen unterliegt [42]. Nur im Vitamin D-Mangelzustand kommt es zu einer signifikanten Steigerung der Aktivität der renalen 1-Alpha-Hydroxylase mit vermehrter Bildung von Calcitriol [42].

4.3.4 Parathormon und Calcium

Erwartungsgemäß sank das Parathormon in beiden Gruppen bereits nach fünfwöchiger Intervention signifikant ab und fiel am Interventionsende (PT 03) auf seinen Minimalwert. Fünf Wochen nach Ende der Interventionsperiode waren die Werte jedoch in beiden Gruppen bereits wieder auf den Ausgangswert angestiegen. Die Parathormonplasmaspiegel wiesen zu keinem Zeitpunkt einen Gruppenunterschied auf.

Die Calciumspiegel blieben während des gesamten Studienverlaufs konstant. Es zeigte sich dabei, dass die Applikation der in Deutschland zugelassenen Höchstdosis an Cholecalciferol nicht zu einer Hypercalcämie führte.

4.3.5 24-Stunden-Blutdruckmessung

Direkt nach Ende der Interventionsperiode, also am PT 03, war bei 44,8 % der UVB-Gruppe und bei 42,4 % der VitD-Gruppe ein Abfall des systolischen Blutdrucks in der Tagesmessperiode um bis zu 10 mmHg zu verzeichnen. Ein stärkerer Abfall um über 10 mmHg zeigte sich bei 17,2 % der UVB-Gruppe und nur bei 3,0 % der VitD-Gruppe.

Fünf Wochen nach Ende der Intervention, also am PT 04, wiesen 36,7 % der UVB-Gruppe und 36,4 % der VitD-Gruppe weiterhin einen Abfall des systolischen Blutdrucks in der Tagesmessperiode um bis zu 10 mmHg auf. Der Anteil der Teilnehmer, bei dem der systolische Blutdruck um mehr als 10 mmHg sank, vergrößerte sich in der UVB-Gruppe auf 26,7 %, während er in der VitD-Gruppe bei 3,0 % konstant blieb.

Einen Anstieg des systolischen Blutdrucks in der Tagesmessperiode um über 10 mmHg zeigte sich am PT 03 bei keinem Teilnehmer der UVB-Gruppe, doch immerhin bei 6,1 % der VitD-Gruppe. Am PT 04 wies weiterhin kein Teilnehmer der UVB-Gruppe einen Anstieg des

systolischen Tagesblutdrucks auf, während sich der Anteil in der VitD-Gruppe auf 18,2 % vergrößert hatte.

Im Mann-Whitney-Test zeigte der systolische Blutdruck am Ende der fünföchigen Nachbeobachtung (PT 04) in der Gesamt- und in der Tagesmessung einen Trend zugunsten der UVB-Gruppe.

Der diastolische Blutdruck in der Tagesmessung wies am PT 03 bei 34,5 % der UVB-Gruppe und bei 42,4 % der VitD-Gruppe einen Abfall um bis zu 5 mmHg auf. Am PT 04 blieb der Anteil in der UVB-Gruppe mit 33,3 % etwa konstant, während in der VitD-Gruppe nur noch 33,3 % einen Abfall um mehr als 5 mmHg aufwiesen. Einen Abfall um mehr als 5 mmHg zeigten am PT 03 34,5 % der UVB-Gruppe und 9,1 % der VitD-Gruppe. Auch am PT 04 war der Anteil der Teilnehmer mit einem Abfall des diastolischen Tagesblutdrucks um mehr als 5 mmHg in der UVB-Gruppe mit 33,3 % deutlich höher als in der VitD-Gruppe mit 12,1 %.

Einen Anstieg des diastolischen Blutdrucks in der Tagesmessperiode um über 5 mmHg zeigte sich am PT 03 bei 6,9 % der UVB-Gruppe und bei 15,2 % der VitD-Gruppe. Am PT 04 verringerte sich dieser Anteil in der UVB-Gruppe auf 3,3 %, während er in der VitD-Gruppe noch auf 18,2 % anstieg.

Im Mann-Whitney-Test waren die diastolischen Differenzen für die Gesamt- und die Tagesmessungen am PT 03 und am PT 04 signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Versuchsgruppen.

4.4 Vergleich der eigenen Ergebnisse mit der Literatur

Die eigenen Ergebnisse bestätigen die blutdrucksenkende Wirksamkeit von serieller UV(B)-Bestrahlung wie sie in den zitierten Studien von Winterfeld, Klamroth und Krause beschrieben wurde [117, 58, 65]. Möglicherweise besteht hier die Verbindung zu den epidemiologischen Beobachtungen, die saisonale und geografische Verteilungsunterschiede der arteriellen Hypertonie aufzeigen [1, 2, 3, 9, 11, 24, 92, 93, 95, 96, 103, 108, 115], und die sich mit dem wechselnden Einfluss des UV(B)- Anteils der Sonnenstrahlung gut erklären lassen.

4.4.1 Calcium und Parathormon

In beiden Gruppen zeigte sich ein geringer Anstieg des totalen Serumcalciumspiegels, der aber weder innerhalb noch zwischen den Gruppen Signifikanzniveau erreichte. In der Literatur finden sich beim Menschen vorwiegend Untersuchungen, die die Calciumaufnahme bzw. Calciumsupplementierung mit dem Blutdruck in Beziehung setzen, und die Ergebnisse sind heterogen [7, 18, 20, 28, 56, 57, 80, 82]. Aus den eigenen Ergebnissen kann geschlussfolgert werden, dass Calcium zumindest keine eigenständige Rolle für die UV- bzw. Vitamin D-assoziierte Blutdruckregulation spielt.

Beim Parathormonspiegel fand sich in beiden Gruppen ein mit dem Anstieg von 25-Hydroxyvitamin D₃ paralleler, signifikanter Abfall während der Interventionsperiode. Somit kann ein sowohl durch orale Substitution als auch durch UV(B)-Exposition verbesserter Vitamin D-Status einen begünstigenden, also negativ regulierenden Einfluss auf die Parathormonsynthese ausüben. In der Literatur sind höhere PTH-Spiegel mit einem höheren Blutdruck assoziiert worden [12, 13, 40, 81, 87]. Die in der eigenen Untersuchung erzielte Blutdrucksenkung scheint jedoch nicht direkt vom Parathormon abhängig zu sein.

4.4.2 25-Hydroxyvitamin D₃ und Calcitriol

In beiden Gruppen stiegen die Serumspiegel von 25-Hydroxyvitamin D₃ während der Interventionsperiode hochsignifikant an und blieben aufgrund der langen Halbwertszeit von 25-Hydroxyvitamin D₃ auch in der fünföchigen interventionsfreien Nachbeobachtungsperiode hochsignifikant über den Ausgangswerten. Somit hat der 25-Hydroxyvitamin D₃-Serumspiegel offenbar keinen eigenständigen Effekt auf die Blutdruckregulation. Dies bestätigt die Ergebnisse der meisten Korrelationsstudien in Bezug auf 25-Hydroxyvitamin D₃ und Blutdruck [12, 100, 77, 69].

Im Hinblick auf Interventionsstudien finden sich in der Literatur überwiegend Studien, in denen der Effekt einer kombinierten Cholecalciferol- und Calciumgabe untersucht wurde. Dabei konnte nur einmal ein positiver Effekt auf den Blutdruck nachgewiesen werden [91], in den anderen Studien zeigte sich kein blutdrucksenkender Effekt [90, 101, 55]. Die Dosierung von Cholecalciferol lag in allen zitierten Studien deutlich unterhalb der in der eigenen Untersuchung verabreichten Dosis.

Die Korrelationsstudien, die den aktiven Vitamin D-Metaboliten Calcitriol zum arteriellen Blutdruck in Beziehung setzten, kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Dreimal fand sich eine negative Korrelation [69, 76, 77], einmal eine positive Korrelation [12].

Die wenigen Interventionsstudien mit aktiven Vitamin D-Metaboliten zeigen, dass eine Calcitriolgabe beim Menschen kurzfristig einen Anstieg des Blutdrucks bei gleichzeitiger Minderung des kardialen Auswurfvolumens bewirkt [54]. Eine längerfristige Gabe der 1-Alpha-Hydroxylase hingegen kann den Blutdruck sogar senken [75, 76].

In der eigenen Untersuchung kam es zu keinerlei Veränderungen des Calcitriolspiegels im Serum, weder in der UVB- noch in der VitD-Gruppe.

Das zirkulierende Calcitriol hat nach den vorliegenden Ergebnissen also keinen Einfluss auf die Höhe des Blutdrucks. Wenn man jedoch neuere Forschungsergebnisse mit in Betracht zieht, bei denen nachgewiesen wurde, dass das Calcitriol auf lokaler Ebene – im Gegensatz zur systemischen Ebene – keinen negativen Rückkopplungsmechanismen unterworfen ist [31], muss davon ausgegangen werden, dass die Bestimmung des zirkulierenden Calcitriols nur von limitierter Aussagekraft ist.

4.4.3 Extrarenale Vitamin D-Synthese

Die extrarenale Synthese von autokrin wirksamem Calcitriol ist abhängig vom Substratangebot an 25-Hydroxyvitamin D₃. Vitamin D-Rezeptoren wurden an blutdruckwirksamen Lokalisationen wie der glatten Gefäßmuskulatur [60], in der Regulation der Reninsynthese [73, 74] sowie an den Nebenschilddrüsen [5] nachgewiesen. Außerdem hat die Haut die enzymatische Ausstattung für alle Syntheseschritte des Vitamin D-Metabolismus bis hin zur autokrinen Bildung von Calcitriol [6]. Da trotz nahezu identischer 25-Hydroxyvitamin D₃-Spiegel in beiden Probandengruppen eine Blutdrucksenkung nur in der UVB-Gruppe nachweisbar war, muss die UV-Strahlung zusätzliche Effekte haben. Als ein Effekt könnte eine über die autokrine Calcitriolsynthese der Haut vermittelte vasodilatatorische Wirkung auf die subkutanen Widerstandsgefäße eintreten. Darüber hinaus könnten Vitamin D-unabhängige UV-vermittelte Effekte auf den Zell- und Enzymstoffwechsel diskutiert werden. Beispielhaft sei hier die Beeinflussung des antioxidativen Systems mit einer NO-vermittelten Blutdrucksenkung genannt.

Ein Modellschema zum Einfluss von UV-Exposition auf die Blutdruckregulation mit Vitamin D-vermittelten und Vitamin D-unabhängigen Effekten ist in Abb. 16 dargestellt.

UV(B)-Exposition und Blutdruckregulation

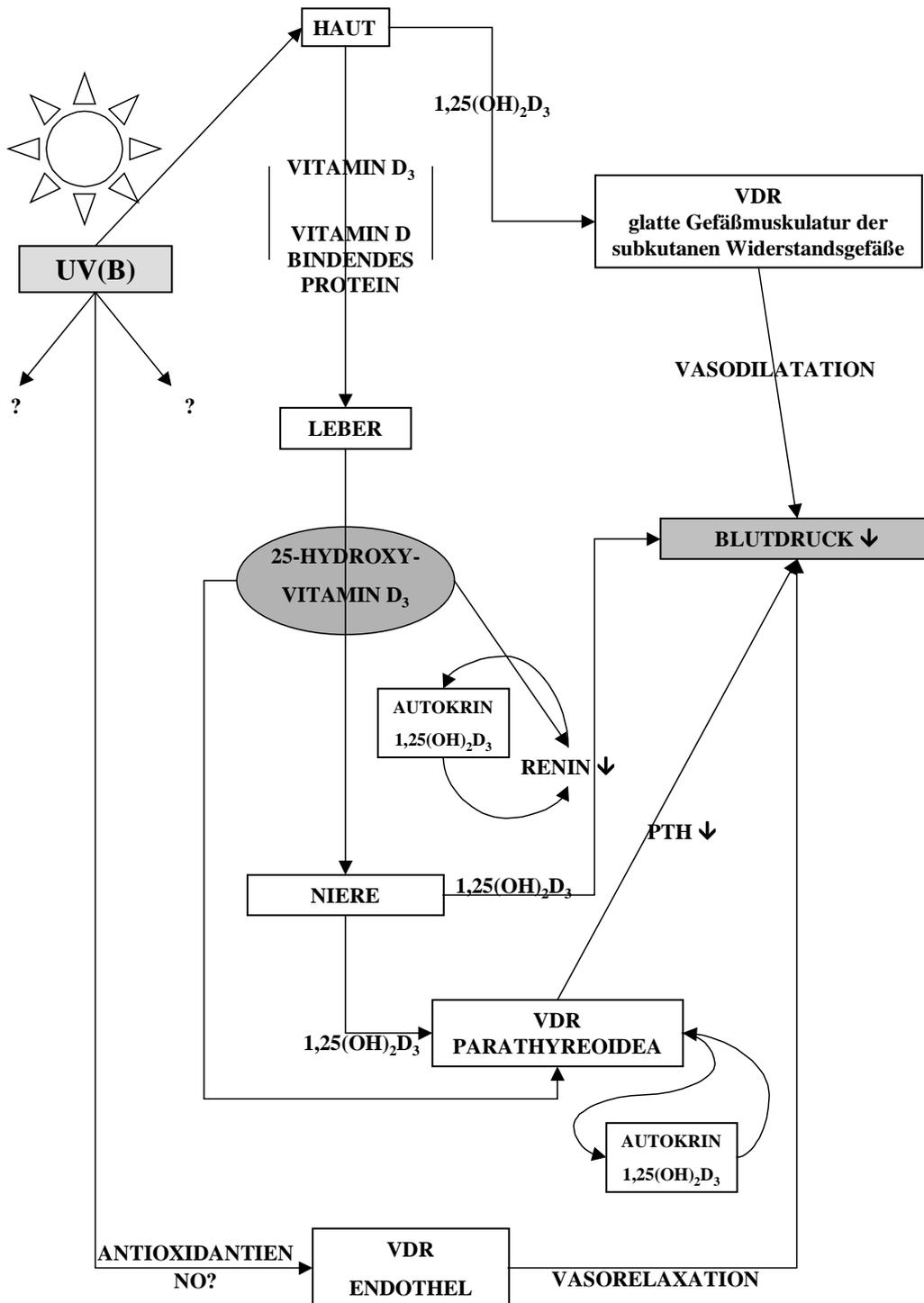


Abb. 16: Modellschema zum Einfluss von UV-Exposition auf die Blutdruckregulation
(Legendertext siehe Seite 63).

UV(B) übt über die Anregung der autokrinen Calcitriolsynthese in der Haut einen vasodilatierenden Einfluss auf die glatte Gefäßmuskulatur aus. Gleichzeitig wird die systemische Calcitriolbildung über Leber und Niere angeregt, welche über eine Drosselung der Renin- und PTH-Synthese blutdrucksenkend wirkt. Die Reninsynthese sowie die PTH-Synthese unterliegen außerdem über eine autokrine Calcitriolsynthese einem negativen Regulationsmechanismus, was den blutdrucksenkenden Effekt verstärkt. Darüberhinaus können eigenständige UV(B)-Wirkungen postuliert werden, zum Beispiel über einen vasorelaxierenden Effekt über NO.

4.5 Ausblick

UV(B)-Exposition hat offensichtlich einen über die alleinige Vitamin D-Aktivierung hinausgehenden positiven Einfluss auf die Blutdruckregulation und die Inzidenz der Hypertonie. Deshalb sollte unter die nicht-medikamentösen Maßnahmen der Bluthochdruckprävention und –therapie zusätzlich tägliche Sonnenlicht-Exposition von mindestens 20 Minuten in den Sommermonaten aufgenommen werden. Im Winterhalbjahr wären intermittierende suberythematöse UV(B)-Expositionen zu diskutieren.

Unterstützt wird dies durch Untersuchungen über den repräsentativen Vitamin D-Status der erwachsenen deutschen Bevölkerung [43], in denen deutlich wird, dass Freizeitsport von mehr als zwei Stunden pro Woche (der im Sommer in der Regel unter UV(B)-Exposition stattfindet) einen signifikanten positiven Einfluss auf den 25-Hydroxyvitamin D₃-Spiegel hat.

Deshalb wären retrospektive Longitudinalstudien von Hypertonikern oder besser prospektive Studien zur Hypertonie-Inzidenz unter Erfassung der individuellen UV(B)-Exposition, Messung der 25-Hydroxyvitamin D₃-Spiegel und wichtiger weiterer Marker für die Vitamin D-vermittelten Wirkungen (wie Parathormon und Renin) sowie für eigenständige UV-abhängige Effekte (wie Änderungen im antioxidativen System) zu empfehlen.

5. Zusammenfassung

In der Literatur gibt es umfangreiche Daten darüber, dass natürliche, aber auch künstliche UV(B)-Exposition die Blutdruckregulation positiv beeinflusst.

In der vorgelegten Arbeit sollte geprüft werden, inwieweit der Vitamin D-Status einen Einfluss auf die Blutdruckregulation bzw. die Senkung eines erhöhten Blutdrucks hat. Es sollte weiter geprüft werden, ob es Unterschiede gibt zwischen UV(B)-Exposition, hier in Form von serieller UV-Bestrahlung, und oraler Substitution von Cholecalciferol.

Dazu wurden in einer prospektiven, randomisierten, einfach verblindeten klinischen Studie 64 Teilnehmer mit leichter essentieller Hypertonie entweder mit einem sonnenähnlichen (3,5 % UV(B)-Anteil) UV-Spektrum oder mit einem fast reinen UV(A)-Spektrum (99,5 % UV(A)-Anteil) zweimal wöchentlich über insgesamt zehn Wochen ganzkörperbestrahlt. Die mit UV(B) bestrahlte Gruppe erhielt Placebotabletten, die mit UV(A) bestrahlte Gruppe zweimal wöchentlich je 10.000 I.E. Cholecalciferol-Tabletten.

Vor Beginn, nach zehn Wochen Intervention sowie fünf Wochen später ohne weitere Interventionen wurde jeweils eine 24-Stunden-Blutdruckmessung durchgeführt, außerdem wurden die Blutspiegel von 25-Hydroxyvitamin D₃, Calcitriol, Parathormon und Calcium gemessen.

In beiden Gruppen fanden sich hochsignifikante Anstiege von 25-Hydroxyvitamin D₃ und Calcitriol, jedoch mit etwas unterschiedlichem Zeitverlauf sowie eine (vorübergehende) Suppression der Parathormonspiegel bei konstantem Serumcalcium.

Da eine MED_{II} ca. 10.000 I.E. Cholecalciferol entspricht, ergaben sich für beide Gruppen äquivalente Dosierungen. Dennoch fand sich nur in der UV(B)-Gruppe sowohl am Ende des Interventionszeitraums nach zehn Wochen sowie fünf Wochen nach Ende der Intervention eine Senkung des Blutdrucks, die für den diastolischen Blutdrucks signifikant war und für den systolischen Blutdruck einen Trend zugunsten der UV(B)-Gruppe zeigte.

Dies entspricht den Publikationen über saisonale Blutdruckschwankungen mit niedrigeren Werten im Sommer, sowie den Beobachtungen, dass die Hochdruckprävalenz vom Äquator zu den Polen zunimmt. Es bestätigen sich auch die Daten der eigenen Arbeitsgruppe bezüglich des

Vergleichs von UV(B)- vs. UV(A)-Bestrahlung bei ebenfalls Patienten mit leichter essentieller Hypertonie.

Obwohl nachgewiesen ist, dass verschiedene Organe (wie die glatte Gefäßmuskulatur oder die Nebenschilddrüsen) und Zellen (wie im juxtaglomerulären Apparat (Renin)) über ortsständige Vitamin D-Rezeptoren verfügen, scheint für die Blutdrucksenkung die UV-Exposition noch zusätzliche Vorteile zu haben.

Die Vitamin D-Aktivierung erfolgt auf physiologischem Wege in der Haut. Die Haut besitzt ebenfalls Vitamin D-Rezeptoren sowie die komplette Enzymausstattung und Konversionskapazität, um direkt das hormonell wirksame Calcitriol zu bilden. Über die Widerstandsgefäße in der Subkutis kann bereits die Blutdruckregulation beeinflusst werden. Zusätzlich hat die UV-Strahlung möglicherweise noch eine Vitamin D-unabhängige vasorelaxierende Wirkung, die zum Beispiel über das antioxidative System vermittelt wird. Dies kann die sonstigen Vitamin D-vermittelten blutdrucksenkenden Mechanismen, wie Reduktion der Reninsekretion oder der PTH-Ausschüttung unterstützen.

Studien anderer Autoren, die eine Blutdrucksenkung durch Vitamin D-Substitution erzielten, verwendeten aktive Vitamin D-Präparate, also Calcitriol oder auch 1-Alpha-Hydroxylase.

Das Fazit der eigenen Untersuchung ist, dass auch die Vitamin D-vermittelten blutdrucksenkenden Wirkungen durch Sonnenlicht-simulierende UV-Exposition denen von basaler Vitamin D-Substitution überlegen sind. Vergleichbar wirksam scheinen nur die sogenannten aktiven Vitamin D-Derivate zu sein, deren Anwendung jedoch durch ihre (physiologischen) Nebenwirkungen der Hypercalcämie und Gefahr von Calciurie limitiert ist. Deshalb wären retrospektive oder besser prospektive Langzeitbeobachtungsstudien zu empfehlen, um - bei suffizientem Vitamin D-Status - den saisonalen Einfluss von UV-Exposition auf die Hypertonie-Inzidenz zu erfassen.

Literaturverzeichnis

- (1) Argani H, Javanshir MR: Seasonal variations of blood pressure in hemodialysis and renal transplant recipients. *Transplant. Proc.* 2004; 36: 148 – 149.
- (2) Argilés A, Mourad G, Mion C.: Seasonal changes in blood pressure in patients with end-stage renal disease treated with hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 1364 – 1370.
- (3) Argilés A, Lorho R, Serval MF, Chong G, Kerr PG, Mourad G: Seasonal modifications in blood pressure are mainly related to interdialytic bodyweight gain in dialysis patients. *Kidney Int.* 2004; 65: 1795 – 1801.
- (4) Berking C: Bedeutung von ultravioletter Strahlung beim malignen Melanom. *Hautarzt* 2005; 56: 687 – 697.
- (5) Bikle DD: Clinical counterpoint: Vitamin D: new actions, new analogs, new therapeutic potential. *Endocr. Rev.* 1992; 13: 765 – 784.
- (6) Bikle DD, Nemanic MK, Gee E, Elias P: 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ production by human keratinocytes. Kinetics and regulation. *J. Clin. Invest.* 1986; 78: 557 – 566.
- (7) Birkett NJ: Comments on a Meta-analysis of the Relation between Dietary Calcium Intake and Blood Pressure. *Am. J. Epidemiol.* 1998; 148: 223 – 228.
- (8) Bischoff-Ferrari, HA: Optimal serum 25-hydroxyvitamin D levels for multiple health outcomes. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2008; 624: 55 – 71.
- (9) Bodnar LM, Daftary A, Markovic N, Schatzman CL, Roberts JM: Seasonal variation in gestational blood pressure. *Hypertens. Pregnancy* 2006; 25: 271 – 283.

-
- (10) Boscoe FP, Schymura MJ: Solar ultraviolet-B exposure and cancer incidence and mortality in the United States, 1993 – 2002. *BMC Cancer* 2006; 6: 264.
- (11) Brennan PJ, Greenberg G, Miall WE, Thompson SG: Seasonal variation in arterial blood pressure. *Br. Med. J.* 1982; 285: 919 – 923.
- (12) Brickman AS, Nyby MD, von Hungen K, Eggena P, Tuck ML: Calcitropic hormones, platelet calcium, and blood pressure in essential hypertension. *Hypertension* 1990; 16: 515 – 522.
- (13) Brickman AS, Nyby MD, von Hungen K, Eggena P, Tuck ML: Parathyroid hormon, platelet calcium, and blood pressure in normotensive subjects. *Hypertension* 1991; 18: 176 – 182.
- (14) Brown AJ, Dusso A, Slatopolsky E: Vitamin D. *Am. J. Physiol.* 1999; 277: F157 – F175.
- (15) Bucher HC, Cook RJ, Guyatt GH, Lang JD, Cook DJ, Hatala R et al.: Effects of dietary calcium supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Am. Med. Ass.* 1996; 275: 1016 – 1022.
- (16) Bühring M: Kreislauf- und metabolische Effekte serieller UV-Expositionen. *Z. Phys. Med. Baln. Med. Klim.* 1986; 15: 170 – 172.
- (17) Bühring M, Bocionek P, Schulz-Amling W, Kemmerer K, Wolff F, Pirlet K: Unterschiedliche Effekte einer Bestrahlung mit UVA und mit UVB. Kreislauffunktionswerte und Vigilanz nach einmaliger und nach serieller Exposition. *Strahlentherapie* 1982; 158: 490 – 497.
- (18) Bühring M, Britzke K, Krause R, Boldt F, Klamroth R, Bocionek P et al.: Serielle UV-Exposition mit einem natürlichen Strahlenspektrum (UVA und UVB) verbessert die Kreislaufregulation und die aerobe Kapazität

- (Laktatstoffwechsel) bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung. *Phys. Rehab. Kur. Med.* 1996; 6: 16 – 18.
- (19) Bühring M: Kreislauf- und metabolische Effekte serieller UV-Expositionen. *Z. Phys. Med. Baln. Med. Klim.* 1988; 10: 170 – 172.
- (20) Cappuccio FP, Elliott P, Allender PS, Pryer J, Follman DA, Cutler JA: The epidemiological association between dietary calcium intake and blood pressure: a metaanalysis of published data. *Am. J. Epidemiol.* 1995; 142: 935 – 945.
- (21) Charach G, Rabinovich PD, Weintraub M: Seasonal changes in blood pressure and frequency of related complications in elderly Israeli patients with essential hypertension. *Gerontology* 2004; 50: 315 – 321.
- (22) Chen TC, Turner AK, Holick MF: A method for the determination of the circulating concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D. *J. Nutr. Biochem.* 1990; 1: 320 – 327.
- (23) Chen TC, Turner AK, Holick MF: Methods for the determination of the circulating concentration of 25-hydroxyvitamin D. *J. Nutr. Biochem.* 1990; 1: 315 – 319.
- (24) Cheung AK, Yan G, Greene T, Daugirdas JT, Dwyer JT, Levin NW et al. and the Hemodialysis Study Group: Seasonal variations in clinical and laboratory variables among chronic hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: 2345 – 2352.
- (25) Clemens TL, Henderson SL, Adams JS, Holick MF: Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesize vitamin D₃. *Lancet* 1982; Jan. 9: 74 – 76.
- (26) Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdrucks, Deutsche Hypertonie-Gesellschaft: Ambulante 24-Stunden Blutdruckmessung

- (ABDM). Dtsch. Med. Wschr. 1998; 123: 1426 – 1430.
- (27) Deutsche Hochdruckliga, Deutsche Hypertonie Gesellschaft: Leitlinien für die Prävention, Erkennung, Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie. Dtsch. Med. Wschr. 2001; 126: S 201 – S 238.
- (28) Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Cook JV et al.: Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J. Hypertension* 2006; 24: 215 – 233.
- (29) Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. Washington DC, Institute of Medicine, National Academy Press, 1999.
- (30) Diffey BL: Solar ultraviolet radiation effects on biological systems. *Phys. Med. Biol.* 1991; 36: 299 – 328.
- (31) Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E: Vitamin D. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2005; 289: F8 – F28.
- (32) Ekström-Smedby K, Hjalgrim H, Melbye M, Torrang A, Rostgaard K, Munksgaard L et al.: Ultraviolet radiation exposure and risk of malignant lymphomas. *J. Natl. Cancer Inst.* 2005; 97: 199 – 209.
- (33) European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertension* 2003; 21: 1011 – 1053.
- (34) Finsen NR, Forchhammer H: Resultate der Lichtbehandlung bei unseren ersten 800 Fällen von Lupus vulgaris. *Mitt. Fins.med.Lichtinst.* 1904; 5/6: 1-48.
- (35) Fitzpatrick TB: The validity and practicability of sun-reactive skin types I

- through VI. Arch. Dermatol. 1988; 124: 869 – 871.
- (36) Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, Bischoff-Ferrari HA, Tworoger SS, Willett WC et al.: Plasma 25-Hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. Hypertension 2007; 49: 1063 – 1069.
- (37) Fraher LJ, Adami S, Papapoulos E, Sudan LH, McGonigle RJ, Parsons V, O'Riordan JLH: Evidence for extrarenal metabolism of 25-hydroxyvitamin D₃ in man. Clinical Science 1986; 71: 89 – 95.
- (38) Fraser DR: Vitamin D. Lancet 1995 ; 345 : 104 – 107.
- (39) Gilchrist BA, Eller MS, Geller AC, Yaar M: The pathogenesis of melanoma induced by ultraviolet radiation. N. Engl. J. Med. 1999; 17: 1341 – 1348.
- (40) Grobbee DE, Hackeng WHL, Birkenhäger JC, Hofman A: Raised plasma intact parathyroid hormone concentrations in young people with mildly raised blood pressure. Br. Med. J. 1988; 296: 814 – 816.
- (41) Hartge P, Lim U, Freedman DM, Colt JS, Cerhan JR, Cozen W et al.: Ultraviolet radiation, dietary vitamin D, and risk of non-Hodgkin lymphoma (United States). Cancer Causes Control. 2006; 17: 1045 – 1052.
- (42) Hewison M, Zehnder D, Bland R, Stewart PM: 1 α -Hydroxylase and the action of vitamin D. J. Molecular Endocr. 2000; 25: 141–148.
- (43) Hintzpeter B, Mensink GBM, Thierfelder W, Müller MJ, Scheidt-Nave C: Vitamin D status and health correlates among German adults. Eur. J. Clin. Nutr. 2008; 62: 1079 – 1089.
- (44) Holick MF, Uskokovic M, Henley JW, MacLaughlin J, Holick SA, Potter JT: The photoproduction of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in skin. N. Engl. J. Med. 1980; 303: 349 – 354.

-
- (45) Holick MF: Calcium and Vitamin D. *Clin. Lab. Med.* 2000; 20: 569 – 590.
- (46) Holick MF: The cutaneous photosynthesis of previtamin D₃: a unique photoendocrine system. *J. Invest. Dermatol.* 1981; 77: 51 – 58.
- (47) Holick MF: Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *Am. J. Clin. Nutr.* 1995; 61(Suppl): 638 – 645.
- (48) Holick MF, MacLaughlin JA, Doppelt SH: Regulation of cutaneous previtamin D₃ photosynthesis in man: skin pigment is not an essential regulator. *Science* 1981; 211: 590 – 593.
- (49) Holick MF: McCollum Award Lecture, 1994: Vitamin D – new horizons for the 21st century. *Am. J. Clin. Nutr.* 1994; 60: 619 – 630.
- (50) Holick MF: Medical progress: vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 266 – 281.
- (51) Hufeland CW: Die Kunst das menschliche Leben zu verlängern. Akademische Buchhandlung Jena, 2. Aufl. 1798.
- (52) Huldshinsky K: Heilung von Rachitis durch künstliche Höhensonne. *Dtsch. Med. Wschr.* 1919; 26: 712 – 713.
- (53) Intersalt Cooperative Research Group: Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *Br. Med. J.* 1988; 297: 319 – 328.
- (54) Jespersen B; Randlov A; Abrahamsen J, Fogh-Andersen N; Olsen NV, Kanstrup Il: Acute cardiovascular effect of 1,25-dihydroxycholecalciferol in essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1998; 11: 659 – 666.
- (55) Jorde R, Bonna KH: Calcium from dairy products, vitamin D intake, and blood pressure: the Tromso study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 71: 1530 – 1535.

-
- (56) Kesteloot H, Joossens JV: Relationship of dietary sodium, potassium, calcium, and magnesium with blood pressure. Belgian Interuniversity Research on Nutrition and Health. *Hypertension* 1988; 12: 594 – 599.
- (57) Kesteloot H, Joossens JV: Relationship of serum sodium, potassium, calcium, and phosphorus with blood pressure. Belgian Interuniversity Research on Nutrition and Health. *Hypertension* 1988; 12: 589 – 593.
- (58) Klamroth R: Der Einfluß serieller UVB-Exposition auf die körperliche Leistungsfähigkeit ambulanter Hämodialyse-Patienten unter besonderer Berücksichtigung des Vitamin D-Stoffwechsels. Inaug. Diss. FB Humanmedizin Freie Universität Berlin, 1996.
- (59) Klein W, Weis V: Statistische Untersuchungen über die Steigerung der Leistungsfähigkeit durch Ultraviolettbestrahlung. *Arbeitsphys.* 1953; 15: 85 – 92.
- (60) Koh E, Morimoto S, Fukuo K, Itoh K, Hironaka T, Shiraishi T et al.: 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ binds specifically to rat vascular smooth muscle cells and stimulates their proliferation in vitro. *Life Sciences* 1988; 42: 215 – 223.
- (61) Kotchen TA, Kotchen JM: Regional variations of blood pressure: Environment or genes? *Circulation* 1997; 96: 1071 – 1073.
- (62) Krause R, Bennhold I, Britzke K, Klamroth R, Bühring M, Chen TC et al.: Reduction of cardiac risk factors in coronary and hemodialysis patients after UVB therapy. In: *Biologic Effects of Light 1995* (Eds. MF Holick, EG Jung) Pg. 70 – 72. de Gruyter, Berlin 1996.
- (63) Krause R, Matulla-Nolte B, Essers M, Brown A, Hopfenmüller W: UV radiation and cancer prevention: what is the evidence? *Anticancer Res.* 2006; 26: 2723 – 2728.

-
- (64) Krause R, Klamroth R, Bennhold I, Bühring M: Positive Beeinflussung von Blutdruckregulation und Myopathie bei Dialysepatienten durch serielle UV(B)-Bestrahlung. *Nieren Hochdruckkr.* 1995; 25: 510 (A).
- (65) Krause R, Bühring M, Hopfenmüller W, Holick MF, Sharma AM: Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet* 1998; 352: 709.
- (66) Krause R, Klamroth R, Bennhold I, Holick MF, Chen TC, Molzahn M: UV(B) irradiation reduces cardiac risk in hemodialysis (HD) patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1996; 7: 1452 – 1453.
- (67) Kripke ML: Ultraviolet radiation and immunology: something new under the sun – presidential address. *Cancer Research* 1994; 54: 6102 – 6105.
- (68) Kristal-Boneh E, Harari G, Green MS, Ribak J: Summer-winter variation in 24-h ambulatory blood pressure. *Blood Press. Monit.* 1996; 1: 87 – 94.
- (69) Kristal-Boneh E, Froom P, Harari G, Ribak J: Association of calcitriol and blood pressure in normotensive men. *Hypertension* 1997; 30: 1289 – 1294.
- (70) Lambert PW, Stern PH, Avioli RC, Brackett NC, Turner RT, Greene A et al.: Evidence for extrarenal production of $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D in man. *J. Clin. Invest.* 1982; 69: 722 – 725.
- (71) Lehmann G, Szakall A: Der Einfluß der Ultraviolettbestrahlung auf den Arbeitsstoffwechsel und die Arbeitsfähigkeit des Menschen. *Arbeitsphys* 1932; 5: 278 – 341.
- (72) Lentner A: Geschichte der Lichttherapie. Inaug. Diss. FB Humanmedizin der Universität Aachen (1992).
- (73) Li YC, Kong J, Wei M, Chen Z-F, Liu SQ, Cao L-P: $1,25$ -Dihydroxyvitamin D₃ is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J. Clin. Invest.* 2002; 110: 229 – 238.

-
- (74) Li YC: Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system. *J. Cell. Biochem.* 2003; 88: 327 – 331.
- (75) Lind L, Lithell H, Skarfors E, Wide L, Ljunghall S: Reduction of blood pressure by treatment with alphacalcidol. *Acta Med. Scand.* 1988; 223: 211 – 217.
- (76) Lind L, Pollare T, Hvarfner A, Lithell H, Sorensen OH, Ljunghall S: Long-term treatment with active vitamin D (alphacalcidol) in middle-aged men with impaired glucose tolerance. Effects on insulin secretion and sensitivity, glucose tolerance and blood pressure. *Diabetes Res.* 1989; 11: 141 – 147.
- (77) Lind L, Hänni A, Lithell H, Hvarfner A, Sörensen OH, Ljunghall S: Vitamin D is related to blood pressure and other cardiovascular risk factors in middle-aged men. *Am. J. Hypertension* 1995; 8: 894 – 901.
- (78) MacMahon S, Peto S, Cutler J, Rollins R, Sorlie P, Neaton J et al.: Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. *Lancet* 1990; 335: 765 – 774.
- (79) Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF: Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 1998; 351: 805-806.
- (80) McCarron DA, Morris CD, Henry HJ, Stanton JL: Blood pressure and nutrient intake in the United States. *Science* 1984; 224: 1392 – 1398.
- (81) McCarron DA, Pingree PA, Rubin RJ, Gaucher SM, Molitch M, Krutzik S: Enhanced parathyroid function in essential hypertension: a homeostatic response to a urinary calcium leak. *Hypertension* 1980; 2: 162 – 168.
- (82) McCarron DA, Reusser ME: Finding consensus in the dietary calcium-blood pressure debate. *J. Am. Coll. Nutr.* 1999; 18: 398S – 405S.
- (83) McLaughlin M, Fairney A, Lester E, Raggatt PR, Brown DJ, Wills MR:

- Seasonal variations in serum 25-hydroxycholecalciferol in healthy people.
Lancet 1994: 536 – 538.
- (84) Merke J, Hofmann W, Goldschmidt D, Ritz E: Demonstration of 1,25(OH)₂vitamin D₃ receptors and actions in vascular smooth muscle cells in vitro. *Calcif. Tissue Int.* 1987; 41: 111 – 114.
- (85) Merke J, Milde P, Hügel U, Klaus G, Mangelsdorf DJ, Haussler MR et al.: Identification and regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor activity and biosynthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *J. Clin. Invest.* 1989; 83: 1903 – 1915.
- (86) Minami J, Kawano Y, Ishimitsu T, Yoshimi H, Takishita S: Seasonal variations in office, home and 24 h ambulatory blood pressure in patients with essential hypertension. *J. Hypertens.* 1996; 14: 1421 – 1425.
- (87) Morfis L, Smerdely P, Howes LG: Relationship between serum parathyroid hormone levels in the elderly and 24 h ambulatory blood pressures. *J. Hypertension* 1997; 15: 1271 – 1276.
- (88) Norman AW: Sunlight, season, skin pigmentation, vitamin D, and 25-hydroxyvitamin D: integral components of the vitamin D endocrine system. *Am. J. Clin. Nutr.* 1998; 67: 1108 – 1110.
- (89) Norman PE, Powell JT: Vitamin D, shedding light on the development of disease in peripheral arteries. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005; 25: 39 – 46.
- (90) Orwoll ES, Oviatt S: Relationship of mineral metabolism and long-term calcium and cholecalciferol supplementation to blood pressure in normotensive men. *Am. J. Clin. Nutr.* 1990; 52: 717 – 721.
- (91) Pfeifer M, Bergerow, Minne HW, Nachtigall D, Hansen C: Effects of a

- short-term vitamin D₃ and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 1633 – 1637.
- (92) Polat M, Akil I, Yuksel H, Coskun S, Yilmaz D, Erguder I et al.: The effect of seasonal changes on blood pressure and urine specific gravity in children living in Mediterranean climate. *Med. Sci. Monit.* 2006; 12: CR186 – 190.
- (93) Prasad GV, Nash MM, Zaltzman JS: Seasonal variation in outpatient blood pressure in stable renal transplant recipients. *Transplantation.* 2001; 72: 1792 – 1794.
- (94) Purdue MP, Hartge P, Davis S, Cerhan JR, Colt JS, Cozen W et al.: Sun exposure, vitamin D receptor gene polymorphisms and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Causes Control.* 2007; 18: 989 – 999.
- (95) Rose G: Seasonal variation in blood pressure in man. *Nature* 1961; 4760: 235.
- (96) Rostand SG: Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. *Hypertension* 1997; 30: 150 – 156.
- (97) Saller R: Vitamin D. In: Bühring M, Jung EG (Hrsg.): *UV-Biologie und Heliotherapie.* Hippokrates-Verlag; Stuttgart 1992; 33 – 48.
- (98) Schlüter K-D, Piper HM: Cardiovascular actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. *Cardiovasc. Res.* 1998; 37: 34 – 41.
- (99) Schlüter K-D, Piper HM: Left ventricular hypertrophy and parathyroid hormone: a causal connection? *Cardiovasc. Res.* 1998; 39: 523.
- (100) Scragg R, Holdaway I, Singh V, Metcalf P, Baker J, Dryson E: Serum 25-

-
- hydroxycholecalciferol concentration in newly detected hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1995; 8: 429 – 432.
- (101) Scragg R, Khaw K T, Murphy S: Effect of winter oral vitamin D₃ supplementation on cardiovascular risk factor in elderly adults. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1995; 49: 640 – 646.
- (102) Scragg R, Sowers MF, Bell C: Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am. J. Hypertens.* 2007; 20: 713 – 719.
- (103) Scragg R: Seasonality of cardiovascular disease mortality and the possible protective effect of ultraviolet radiation. *Int. J. Epidemiol.* 1981; 10: 337 – 341.
- (104) Segà R, Cesana G, Bombelli M, Grassi G, Stella ML, Zanchetti A et al. : Seasonal variations in home and ambulatory blood pressure in the PAMELA population. *J Hypertens.* 1998; 16:1585 – 1592.
- (105) Spellerberg BAE: Sportliche Leistungssteigerung durch systematische UV-Bestrahlung. *Strahlentherapie* 1952; 88: 567 – 570.
- (106) Strahlenschutzkommission des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit: Schutz des Menschen vor solarer UV-Strahlung. Empfehlungen und Stellungnahmen der Strahlenschutzkommission 1995 – 1997. Informationen der Strahlenschutzkommission (SSK) des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit 1998; Nummer 4.
- (107) Trenkwalder P: Arterielle Hypertonie. Teil 1: Definition – Pathogenese – Diagnose. *Der Internist* 2000; 41: 41 – 55.
- (108) Voors AW, Johnston WD: Altitude and arteriosclerotic heart disease mortality in white residents of 99 of the 100 largest cities in the United

- States. J. Chron. Dis. 1979; 32: 157 – 162.
- (109) Wallis DE, Penckofer S, Sizemore GW: The „Sunshine Deficit“ and cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 118: 1476 – 1485.
- (110) Walters MR, Cuneo DL, Jamison AP: Possible significance of new target tissues for 1,25-Dihydroxyvitamin D₃. *J. Steroid Biochem.* 1983; 19: 913 – 920.
- (111) Walters MR: Newly identified actions of the vitamin D endocrine system. *Endocr. Rev.* 1992; 13: 719 – 764.
- (112) Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K et al.: Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117: 503 – 511.
- (113) Weinberger MH, Miller JZ, Luft FC, Grim CE, Fineberg NS: Definitions and characteristics of sodium sensitivity and blood pressure resistance. *Hypertension* 1986; 8: SII127 – SII134.
- (114) Williams GH: Hypertensive Gefäßerkrankung. In: *Harrisons Innere Medizin*. Dt. Ausgabe der 15. Aufl./in Zusammenarbeit mit der Charité. Hrsg. der deutschen Ausg. M Dietel. Berlin, Leiben: ABW Wissenschaftsverlag. 2003.
- (115) Willich SN, Löwel H, Mey W, Trautner C: Regionale Unterschiede der Herz-Kreislauf-Mortalität in Deutschland. *Dt. Ärzteblatt* 1999; 96: B-378 – B-383.
- (116) Windaus A, Schenck F, v. Werder F: Über das antirachitisch wirksame Bestrahlungsprodukt aus 7-Dehydro-cholesterin. *Hoppe-Seyler's Zeitschrift für Physiologische Chemie* 1936; 241: 100 – 103.
- (117) Winterfeld HJ, Siewert H, Aurisch R, Schulz P, Paulitschke M, Wagner S

- et al.: Mikrozirkulation und Plasmapviskosität bei hypertonen Regulationsstörungen – ohne und mit koronarer Herzkrankheit (KHK) – unter UVB-Bestrahlung. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 1995; 24: 660 – 661.
- (118) Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M et al.: Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *J. Am. Med. Ass.* 2003; 289: 2363 – 2369.
- (119) Wolpowitz D, Gilchrist BA: The vitamin D questions: how much do you need and how should you get it? *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006; 54: 301 – 317.
- (120) World Health Organization – International Society of Hypertension: Guidelines for the management of hypertension. Guidelines Subcommittee. *J. Hypertension* 1999; 17: 151 – 183.
- (121) WHO. *The World Health Report 2002: reducing risks, promoting healthy life.* Geneva: World Health Organization; 2002.
- (122) Zidek W: Behandlung der arteriellen Hypertonie. *Der Internist* 2007; 48: 613 – 624.
- (123) Zittermann A: Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006; 92: 39 – 48.

 Verzeichnis der Tabellen

	Seite	
Tabelle 1	Referenzbereich des Vitamin D nach Holick [50]	12
Tabelle 2	Wirkungen von Calcitriol auf die "klassischen" Zielorgane	13
Tabelle 3	Definition und Klassifikation der Blutdruckstufen nach den Leitlinien der Deutschen Hochdruckliga	17
Tabelle 4	Blutdruckgrenzen zur Definition von Hypertonie mit unterschiedlichen Messverfahren nach den Leitlinien der Deutschen Hochdruckliga	18
Tabelle 5	Anthropometrische Daten der zwei Studiengruppen, aufgeteilt nach Randomgruppen. Auflistung der Mediane, der 25. und 75. Perzentile.	20
Tabelle 6	Teilbestrahlungsstärken in den Spektralbereichen UV(C), UV(B) und UV(A), prozentualer Anteil der emittierten Strahlung unterhalb 340 nm (erythemwirksames UV) für die beiden verwendeten UV(B)-Geräte	24
Tabelle 7	Teilbestrahlungsstärken in den Spektralbereichen UV(C), UV(B) und UV(A), prozentualer Anteil der emittierten Strahlung unterhalb 340 nm (erythemwirksames UV) für die beiden verwendeten UV(A)-Geräte	24
Tabelle 8	Erythemgewichtete (E_{er}) und Vitamin-D ₃ -gewichtete (E_{vd}) Bestrahlungsstärke, sowie Zeit zum Erreichen einer MED _{II} (T_e) für die beiden verwendeten UV(B)-Geräte	25
Tabelle 9	Erythemgewichtete (E_{er}) und Vitamin-D ₃ -gewichtete (E_{vd}) Bestrahlungsstärke, sowie Zeit zum Erreichen einer MED _{II} (T_e) für die beiden verwendeten UV(A)-Geräte	25
Tabelle 10	Einteilung der Hauttypen nach Fitzpatrick [35]	26
Tabelle 11	Systolischer Blutdruck der ABDM in der UVB-Gruppe, aufgeteilt nach Gesamt-, Tages- und Nachtwerten. Angabe in mmHg	34
Tabelle 12	Diastolischer Blutdruck der ABDM in der UVB-Gruppe, aufgeteilt nach Gesamt-, Tages- und Nachtwerten. Angabe in mmHg	35

Tabelle 13	Systolischer Blutdruck der ABDM in der VitD-Gruppe, aufgeteilt nach Gesamt-, Tages- und Nachtwerten. Angabe in mmHg	36
Tabelle 14	Diastolischer Blutdruck der ABDM in der VitD-Gruppe, aufgeteilt nach Gesamt-, Tages- und Nachtwerten. Angabe in mmHg	37
Tabelle 15	Teststatistik (Mann-Whitney-Test) für den Gruppenvergleich der Einzeldifferenzen des Blutdrucks, jeweils vom Prüftag 01 zum Prüftag 03 bzw. zum Prüftag 04. Aufteilung nach systolisch/diastolisch und nach den Messintervallen (gesamt/tags/nachts)	42
Tabelle 16	Ergebnisse der 25-Hydroxyvitamin D ₃ -Bestimmung in der UVB- und der VitD-Gruppe. Auflistung der Mediane, Mittelwerte, 25. und 75. Perzentile sowie Minimum und Maximum. Angabe von nmol/l	43
Tabelle 17	Wilcoxon-Test zur Analyse der Veränderungen der 25-Hydroxyvitamin D ₃ -Spiegel innerhalb jeder Gruppe	44
Tabelle 18	Ergebnisse der Calcitriol-Bestimmung in der UVB- und der VitD-Gruppe. Auflistung der Mediane, Mittelwerte, 25. und 75. Perzentile sowie Minimum und Maximum. Angabe von pmol/l	45
Tabelle 19	Wilcoxon-Test zur Analyse der Veränderungen der Calcitriol-Spiegel innerhalb jeder Gruppe	46
Tabelle 20	Ergebnisse der Parathormon-Bestimmung in der UVB- und der VitD-Gruppe. Auflistung der Mediane, Mittelwerte, 25. und 75. Perzentile sowie Minimum und Maximum. Angabe von pmol/l	47
Tabelle 21	Wilcoxon-Test zur Analyse der Veränderungen der Parathormon-Spiegel innerhalb jeder Gruppe	48
Tabelle 22	Ergebnisse der Calcium-Bestimmung in der UVB- und der VitD-Gruppe. Auflistung der Mediane, Mittelwerte, 25. und 75. Perzentile sowie Minimum und Maximum. Angabe von mmol/l	49

Verzeichnis der Abbildungen

	Seite
Abbildung 1	Schema der kutanen Vitamin D-Syntheseschritte nach [45]. 10
Abbildung 2	Schematische Darstellung des zeitlichen Studienablaufs. 21
Abbildung 3	Ganzkörperbestrahlungsgerät HB546 der Firma Philips®. 23
Abbildung 4	Mittelwerte der Bestrahlungszeiten, UV-Tage = Bestrahlungstage. 30
Abbildung 5	Kumulative Dosen in der UVB-Gruppe. Her = erythemwirksame Bestrahlungsdosis, Hvd = Vitamin D ₃ -wirksame Bestrahlungsdosis, J/m ² = Joule/m ² . 31
Abbildung 6	Kumulative Dosen in der VitD-Gruppe. Her = erythemwirksame Bestrahlungsdosis, Hvd = Vitamin D ₃ -wirksame Bestrahlungsdosis, J/m ² = Joule/m ² . 32
Abbildung 7	Veränderungen des systolischen Blutdrucks (Tageswerte) aller Teilnehmer im Gruppenvergleich. Die Differenz bezieht sich auf den Unterschied der Messung am PT 03, also am Ende der zehnwöchigen Intervention, im Vergleich zur Ausgangsmessung am PT 01. 38
Abbildung 8	Veränderungen des diastolischen Blutdrucks (Tageswerte) aller Teilnehmer im Gruppenvergleich. Die Differenz bezieht sich auf den Unterschied der Messung am PT 03, also am Ende der zehnwöchigen Intervention, im Vergleich zur Ausgangsmessung am PT 01. 39
Abbildung 9	Veränderungen des systolischen Blutdrucks (Tageswerte) aller Teilnehmer im Gruppenvergleich. Angabe von mmHg. Die Differenz bezieht sich auf den Unterschied der Messung am PT 04, also 5 Wochen nach Interventionsende im Vergleich zur Ausgangsmessung am PT 01. 40
Abbildung 10	Veränderungen des diastolischen Blutdrucks (Tageswerte) aller Teilnehmer im Gruppenvergleich. Angabe von mmHg. Die Differenz bezieht sich auf den Unterschied der Messung am PT 04, also 5 Wochen nach Interventionsende im Vergleich zur Ausgangsmessung am PT 01. 41

Abbildung 11	<p>Darstellung der Boxplots für die 25-Hydroxyvitamin D₃-Spiegel [nmol/l] in den beiden Versuchsgruppen (D_25_1 = 25-Hydroxyvitamin D₃-Spiegel am PT 01, D_25_2 = 25-Hydroxyvitamin D₃-Spiegel am PT 02, D_25_3 = 25-Hydroxyvitamin D₃-Spiegel am PT 03, D_25_4 = 25-Hydroxyvitamin D₃-Spiegel am PT 04).</p>	44
Abbildung 12	<p>Darstellung der Boxplots für die Calcitriol-Spiegel [pmol/l] in den beiden Versuchsgruppen (D_125_1 = Calcitriol-Spiegel am PT 01, D_125_2 = Calcitriol-Spiegel am PT 02, D_125_3 = Calcitriol-Spiegel am PT 03, D_125_4 = Calcitriol-Spiegel am PT 04).</p>	46
Abbildung 13	<p>Darstellung der Boxplots für die Parathormon-Spiegel [pmol/l] in den beiden Versuchsgruppen (PTH_1 = Parathormon am PT 01, PTH_2 = Parathormon am PT 02, PTH_3 = Parathormon am PT 03, PTH_4 = Parathormon am PT 04).</p>	48
Abbildung 14	<p>Darstellung der Boxplots für die Calcium-Spiegel [mmol/l] in den beiden Versuchsgruppen an den Prüftagen 01, 03 und 04.</p>	50
Abbildung 15	<p>Prävalenz der arteriellen Hypertonie in Abhängigkeit vom Breitengrad nördlich und südlich des Äquators nach Daten der INTERSALT-Studie nach [96].</p>	52
Abbildung 16	<p>Schematische Darstellung der Wirkung von UV(B)-Exposition auf die Blutdruckregulation.</p>	62

Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
1,25-OH ₂ -D ₃	1,25-Dihydroxyvitamin D ₃ = Calcitriol
25-OH-D ₃	25-Hydroxyvitamin D ₃
7-DHC	7-Dehydrocholesterol
Abb.	Abbildung
ABDM	Ambulante Blutdruckmessung (über 24 Stunden)
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
CIE	Commission Internationale de l'Éclairage
cm	Zentimeter
DBP	Vitamin D-bindendes Protein
DIN	Deutsches Institut für Normung
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EDV	Elektronische Datenverarbeitung
E _{er}	Erythemgewichtete Bestrahlungsstärke
et al.	et alii
E _{vd}	Vitamin D ₃ -gewichtete Bestrahlungsstärke
H _{er}	Erythemgewichtete Bestrahlungsdosis
H _{vd}	Vitamin D ₃ -gewichtete Bestrahlungsdosis
I.E.	Internationale Einheiten
IL	Interleukin
m ²	Quadratmeter
MED	Minimal erythematöse Dosis
MED _{II}	Minimal erythematöse Dosis für den Hauttyp II
mg	Milligramm
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol/l	Millimol pro Liter
n	Anzahl
nm	Nanometer
nmol/l	Nanomol pro Liter
pmol/l	Picomol pro Liter
PT	Prüftag

PTH	Parathormon
PTHrP	Parathyroid hormone related peptide
RAS	Renin-Angiotensin-System
Tab.	Tabelle
T _e	Bestrahlungszeit zum Erreichen einer MED
TNF	Tumornekrosefaktor
t _{uv}	Bestrahlungszeit
u.a.	unter anderem
USA	United States of America
UV	Ultraviolett
VDR	Vitamin D-Rezeptor
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel

Danksagung

Bei Herrn Prof. Dr. med. Malte Bühring bedanke ich mich für die freundliche Überlassung des interessanten Themas und für die Möglichkeit, die Studie in der Klinik für Naturheilkunde der Freien Universität Berlin durchzuführen.

Mein größter Dank gebührt Herrn Dr. med. Rolfdieter Krause für die langjährige konstruktive Zusammenarbeit, die außerordentliche Unterstützung zu jeder Zeit und unermüdliche Motivationshilfe bei der Erstellung dieser Arbeit.

Ohne die tatkräftige Unterstützung von Frau Karin Backhaus wäre die Durchführung der Studie nicht möglich gewesen, ihr danke ich an dieser Stelle herzlich.

Den Probanden, die in außergewöhnlicher Diszipliniertheit und mit viel Engagement an der Studie teilgenommen haben, gilt mein besonderer Dank.

Für die Ausführung der Laboranalysen, aber vor allem für die stetige Inspiration danke ich Herrn Prof. Dr. Michael Holick und Herrn Prof. Dr. Tai Chen vom Vitamin D, Skin, and Bone Research Laboratory der Boston University School of Medicine.

Für die Unterstützung bei der Planung des Designs und der statistischen Auswertung der Studie sowie für kritische Diskussionen bedanke ich mich bei Herrn PD Dr. rer. nat. Dr. med. Werner Hopfenmüller.

Herrn Prof. Dr. Heinrich Kaase und seinen Mitarbeitern im Institut für Lichttechnik an der Technischen Universität Berlin danke ich für die gute Kooperation bei allen Fragen im Zusammenhang mit der Bestrahlungstechnik.

Als letztes möchte ich meiner Mutter danken, ohne deren Unterstützung diese Arbeit nicht zu einem Ende geführt worden wäre.

Lebenslauf

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

Erklärung

Ich, Jeanette Dobberke, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema „Vergleichende Untersuchungen zur Wirkung von serieller UV-Bestrahlung und oraler Substitution von Cholecalciferol bei leichter essentieller Hypertonie“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

01.12.2008

Jeanette Dobberke