

Medizinische Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin

aus der Klinik für
Allgemeinmedizin, Naturheilkunde, Psychosomatik, Psychotherapie
geschäftsführender Direktor Professor Dr. med. H.C. Deter
Abteilung für Naturheilkunde
Professor Dr. med. M. Bühring

DISSERTATION

**Serielle Teilkörper-Bestrahlung mit einem sonnenähnlichen
UV-Wellenspektrum zur kutanen Aktivierung
der Vitamin-D-Synthese während der Hämodialyse**

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

vorgelegt der Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin

von

Peter Theodor Winter

aus Gifhorn

Referent: Professor Dr. med. M. Bühring

Korreferent: Professor Dr. med. Ch. Erley

Gedruckt mit der Genehmigung der Charité - Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin

Promoviert am: 22.02.2008

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1 Geschichte der Heliotherapie	5
1.2 Grundlagen der Photobiologie.....	7
1.3 Wirkungen von UV-Strahlung auf die Haut	8
1.4 Adaptationsvorgänge der Haut auf UV-Strahlung	10
1.5 Vitamin D	12
1.5.1 Vitamin D-Synthese.....	13
1.5.1.1 Vitamin D-Synthese bei Gesunden	13
1.5.1.2 Vitamin D ₃ -Synthese bei chronischer Niereninsuffizienz	15
1.5.2 Klassische Wirkungen des Calcitriol auf den Organismus	16
1.5.3 Nicht-klassische Wirkungen von Vitamin D und UV-Strahlung	16
1.5.3.1 Essentielle Hypertonie	16
1.5.3.2 Muskulatur	17
1.5.3.3 Hauterkrankungen.....	18
1.5.3.4 Protektive Wirkung gegenüber Karzinomen	18
1.5.4 Risiken von Sonnenlicht und UV-Strahlen, Cancerogenese	18
1.5.4.1 Basaliom-Spinaliom.....	19
1.5.4.2 Malignes Melanom	19
2. Material und Methoden	21
2.1. Patienten	21
2.1.1. Einschlusskriterien.....	21
2.1.2. Ausschlusskriterien.....	21
2.1.3 Kriterien zur vorzeitigen Beendung der Studie	22
2.1.4 Vorzeitig ausgeschiedene Patienten	22
2.1.5. Antropometrische und klinisch nephrologische Daten.....	23

2.2. Während der Studie verabreichte Medikamente	24
2.2.1. Phosphatbinder und Calciumsubstitution	24
2.3. Studiendesign	24
2.3.1 Studienablauf	24
2.3.2. Bestrahlungsschemata und Zeiten	25
2.4. Kritik der Methodik	26
2.5. Dialyseregime	27
2.6. Bestrahlung	27
2.6.1. Bestrahlungstechnik	27
2.6.2 Bestrahlungsmodus	28
2.6.3 Bestrahlungsstärke und Dosis	29
2.7. Laborbestimmungsmethoden	32
2.7.1 Calcidiol	32
2.7.2 Calcitriol	32
2.7.3 Parathormon (PTH)	32
2.7.4 Calcium	33
2.7.5 Phosphat	33
2.8. Auswertung und Statistik, Kritik der Methodik	33
2.8.1. Statistische Berechnungen und Auswertungen	33
3. Ergebnisse	35
3.1. Vitamin D-wirksame UV-Dosis	36
3.2 Vitamin D-Metabolite	37
3.2.1 Calcidiol	37
3.2.2 Calcitriol	43
3.3 Parathormon (PTH)	47
3.4 Calcium und Phosphat	51
3.4.1 Calcium	51
3.4.2 Phosphat	54

4. Diskussion	58
4.1 Studiendesign	58
4.1.1 Serielle suberythematöse UV-Bestrahlung.....	58
4.1.2 Kritik der Methodik	60
4.2 Vitamin D	61
4.2.1 Calcidiol.....	61
4.2.2 Calcitriol	63
4.3 Parathormon	66
4.4 Calcium und Phosphat.....	68
4.5 UV-Bestrahlung vs. „konventionelle“ Therapie bei Dialysepatienten... 69	
5. Zusammenfassung.....	73
Danksagung	77
Literaturverzeichnis.....	78
Anhang	94
Tabellen	94
Abbildungsverzeichnis	105
Tabellenverzeichnis.....	106
Abkürzungen	108
Lebenslauf	110
Eidesstattliche Erklärung.....	112

1. Einleitung

Bei chronisch Nierenkranken, insbesondere bei Dialysepatienten, kommt es im Verlauf der Erkrankung zu typischen Veränderungen im Calcium- und Phosphatstoffwechsel infolge Vitamin D Mangels mit sekundärem Hyperparathyreoidismus und renaler Osteopathie.

Die als Therapie übliche Substitution von aktivem Vitamin ist durch die Nebenwirkungen Hypercalciämie und Hyperphosphatämie oft limitiert (1).

Ziel dieser Arbeit war es zu prüfen, ob eine serielle UV-Teilkörperbestrahlung der Beine (ca. 14 % der Körperoberfläche, siehe 3.6.3) den Vitamin D Mangel günstig beeinflussen kann und ob sich Auswirkungen auf die oben genannten Folgekrankheiten ergeben.

1.1 Geschichte der Heliotherapie

Heliotherapie bedeutet, dass Sonnenstrahlung zu therapeutischen Zwecken genutzt wird. Aufgrund der ständigen Verfügbarkeit, besseren Dosierbarkeit und der Möglichkeit mit einem selektiven Spektralbereich zu bestrahlen, werden seit Beginn des 20. Jahrhunderts auch künstliche Strahlungsquellen eingesetzt (Phototherapie).

Die Heliotherapie wurde schon im alten Ägypten und bei den Assyern angewandt (2).

In den Heiligtümern des Asklepius in Kos und Epidaurus nahm die Heliotherapie im Rahmen der Klimatherapie einen breiten Raum ein.

Im Römischen Reich fanden Bäderkultur und Solarien eine weite Verbreitung. Diese waren halbkreisartig angeordnet und folgten meist dem Lauf der Sonne (3). Indikationen waren Geschwüre, Schwellungen, Blasen- sowie Nierenerkrankungen. prophylaktische „Kräftigung des Fleisches“.

Der arabische Arzt und Philosoph Avicenna (980 – 1037 n.C.) griff die Tradition der griechisch-römischen Medizin auf. In seinem Hauptwerk „Kanon der Medizin“ gab er Erkrankungen der Atemwege und des Herzens sowie Lumboischalgien als Indikationen für die Heliotherapie an. Außerdem warnte er bereits vor zu langen Sonnenbädern, die den Körper austrocknen und die Haut verbrennen.

In Europa geriet die Heliotherapie im Mittelalter in Vergessenheit und erlebte erst Ende des 18. Jahrhunderts eine Renaissance, als Faure (1701-1785) erstmals *Ulceras crures* mittels Heliotherapie behandelte.

Mit der Entdeckung der ultravioletten Strahlung durch den Jenaer Physiker Ritter (1802 n.C.) und des Infrarots durch Herschel wurde die Erforschung der verschiedenen Spektralanteile möglich.

Der Leipziger Orthopäde Schreber (1808-1861, „Schrebergärten“) setzte die positive Wirkung von Sonnenexposition bei Kindern ein.

Der Schweizer A. Rikli (1823–1906) errichtete 1855 in den Alpen bei Bled die erste Heilstätte für die Anwendung von Licht- und Luftbädern.

Der Däne N. Finsen wendete erstmals 1899 natürliche und später auch künstliche UV-Bestrahlung zur Behandlung der Hauttuberkulose an. Hierfür erhielt er 1903 den Nobelpreis für Medizin. Mit der Entwicklung künstlicher Strahlenquellen wurde die sonnenunabhängige Lichtbehandlung, die Phototherapie, möglich. Neue medizinische Indikationen der Heliotherapie waren Psoriasis (Rollier 1874-1954), Rachitis (Huldschinski 1883-1941), Tuberkulose sowie allgemeine Abwehrschwäche, Krankheiten des Knochenstoffwechsels und Gelenkleiden.

Hauser und Vahle erarbeiteten 1922 die Erythemwirksamkeitskurve der Haut.

Anfang der 50er Jahre des 20. Jahrhunderts wurde entdeckt, dass UV-Strahlung maligne Hauttumore induzieren kann. Durch den Rückgang von Lichtmangelschäden und die Einführung von Antibiotika, Antibuberkulotika/Tuberkulostatika und synthetischen Vitamin-Präparaten in der 2. Hälfte des 20. Jahrhunderts verlor die Heliotherapie an Bedeutung.

Die therapeutische UV-Bestrahlung findet in nennenswertem Umfang seit den 50er des letzten Jahrhunderts nur noch in der Dermatologie Anwendung. Therapiert werden Krankheitsbilder wie Psoriasis, Akne vulgaris, seborrhoisches Ekzem,

Neurodermitis, Pyodermie, urämischer Pruritus, Pityriasis, Ichthyosis, Lichen ruber, Urticaria und Dishydrosis (4,5)

1.2 Grundlagen der Photobiologie

Das solare Strahlenspektrum enthält elektromagnetische Strahlung unterschiedlicher Wellenlängen. Diese werden in das UV-Spektrum (Wellenlänge 100 bis 400 nm), sichtbares Licht (400 bis 760 nm), und Infrarot (>760 nm) unterteilt. Aufgrund der Filterwirkung der Ozonschicht erreichen nur Strahlen mit einer Wellenlänge von >280 nm die Erdoberfläche.

Als ein wirksames Prinzip der Photobiologie wurde das Ultraviolett erkannt (5).

Nach DIN wird die UV-Strahlung in drei Spektralbereiche unterteilt.

kurzwelliges UVC (Wellenlänge 100 bis 280 nm)

mittelwelliges UVB (Wellenlänge 280 bis 320 nm)

langwelliges UVA (Wellenlänge 320 bis 400 nm)

Elektromagnetische Strahlen werden durch ein Quantenmodell, bei dem Lichtquanten als Photonen angesehen werden, beschrieben. Der Energiegehalt eines Photons wird mit folgender Gleichung ermittelt.

$$E = h \cdot c \cdot \lambda^{-1}$$

E = Energiegehalt

h = Plank'sches Wirkungsquantum

c = Lichtgeschwindigkeit

λ = Wellenlänge

Die Energie der Strahlung hängt somit maßgeblich von der Wellenlänge ab und ist umso größer, je kürzer die Wellenlänge ist. Durch die Übertragung der Energie eines Photons auf ein Atom oder Molekül gelangen dessen Elektronen auf ein höheres Energieniveau. Die so aufgenommene Energie ist entweder Auslöser für Folgereaktionen oder wird als Licht wieder abgegeben. Die Absorption eines Photons unterliegt dem „Alles oder Nichts Gesetz“.

Die Absorption der solaren elektromagnetischen Strahlung in der Atmosphäre hängt ebenfalls von der Wellenlänge ab. Die kurzwellige UVC-Strahlung erreicht, da sie von der Ozonschicht absorbiert wird, normalerweise nicht die Erdoberfläche. Die mittelwellige UVB- und die langwellige UVA-Strahlung erreichen die Erdoberfläche. UVB wird von normalem Fensterglas absorbiert während UVA es durchdringt. (6)

1.3 Wirkungen von UV-Strahlung auf die Haut

Eine wichtige Funktion der Haut ist die Regelung ihrer Durchlässigkeit und Lichtabweisung gegenüber der terrestrischen Strahlen. Nur Strahlung die in die Haut eindringt, kann photochemische und photobiologische Reaktionen auslösen. Von der Haut reflektierte Strahlung, beispielsweise durch aufgetragene Sonnenschutzmittel oder eine ausgeprägte Pigmentierung, ist biologisch unwirksam (7). Die Wellenlänge ist ebenfalls entscheidend für die Eindringtiefe

Dabei gilt:

je größer die Wellenlänge der Strahlen, umso größer die Eindringtiefe
je ausgeprägter die Pigmentierung, desto geringer die Eindringtiefe

Abbildung 1 zeigt einen schematischen Schnitt durch die Haut. Dargestellt ist die mittlere Eindringtiefe für UVC, UVB, UVA. (8)

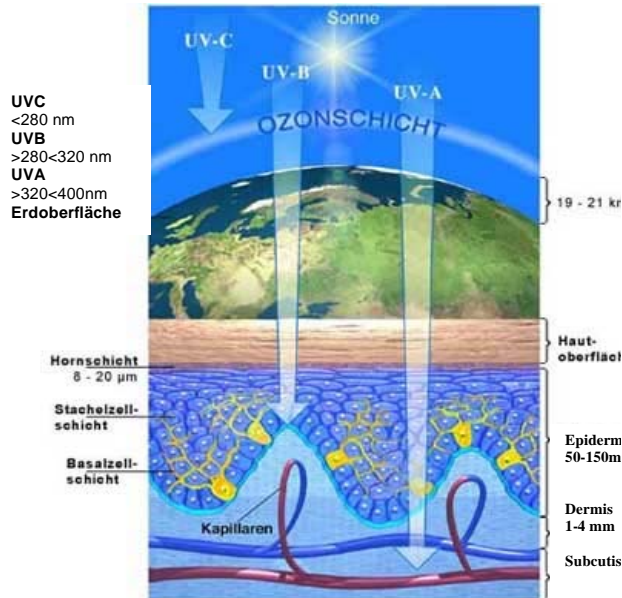


Abb. 1: Schematischer Schnitt durch die Dermis, nach GFS, Flugs

Die Epidermis enthält Keratinocyten, Melanozyten, Langerhanszellen und Lymphozyten. Die Dermis enthält Fibroblasten, Lymphozyten Mastzellen, Kapillaren und Lymphgefäße. UVC kann das Stratum Corneum nicht penetrieren, UVB wird zu ca. 80 bis 90 % in der Epidermis absorbiert, ca. 10 bis 20 % gelangen bis in die Dermis, UVA wird zu ca. 60 % in der Epidermis absorbiert, ca. 40% der UVA Strahlung gelangt bis in die Dermis. Das sichtbare Licht (400-700 nm) sowie das Infrarot wird nicht in der Epidermis absorbiert und gelangt zu 100% in die Dermis

Entscheidend für den Durchtritt von UV-Strahlung ist das Stratum corneum. Bei wiederholter Strahlenexposition reagiert die Haut mit zwei unterschiedlichen Mechanismen auf die verstärkte UV-Strahlung.

1.4 Adaptationsvorgänge der Haut auf UV-Strahlung

Die Haut kann auf eine verstärkte Strahleneinwirkung mit der Ausbildung einer Lichtschwiele und mit der verstärkten Bildung von Melanin reagieren. Je nach Wellenlänge der einwirkenden Strahlung ergeben sich hierbei charakteristische Reaktionen.

UVB hat eine 1000-fach höhere erythematöse Wirkung und ist somit biologisch aktiver als das energieärmere UVA. Es wird bis zu 90 % in der Epidermis absorbiert, führt zu einer verstärkten Melaninproduktion der dort ansässigen Melanozyten und regt diese zum Wachstum an.

Das Melanin legt sich kappenartig über die Zellkerne der basalen Keratinozyten. Dieser Prozeß beginnt 3 – 5 Tage nach Exposition und erreicht nach 5-7 Tagen das Maximum (sekundäre Pigmentierung) (9). Außerdem steigert sich die Teilungsrate der Zellen des Stratum basale mit konsekutiver Verdickung. Dies bezeichnet man auch als Lichtschwiele (3).

UVA dringt tiefer in die Haut ein und führt in den tiefen Schichten der Epidermis zu einer Oxidation des sich bereits in der Haut befindenden Promelanin zu Melanin. Dieser Prozeß dauert wenige Stunden und wird als Sofortpigmentierung bezeichnet. Es besteht kein Schutz der oberen Schichten der Epidermis (11). UVA löst nur ein geringes passageres Erythem aus und führt erst in sehr hohen Dosen zu einer sekundären Pigmentierung (12,13)

Die sogenannte Lichtschwiele bildet einen natürlichen Lichtschutzfaktor von bis zu 4 gegenüber der Bildung eines Erythems aus (6), die Pigmentierung der Haut einen von maximal 10. Bei guter Ausprägung bilden diese beiden Mechanismen zusammen einen natürlichen Lichtschutzfaktor von bis zu 40.

Ob diese Lichtschwiele gegenüber der Photokarzinogenese ebenfalls protektive Wirkung hat, ist nach dem Stand der aktuell verfügbaren Literatur (15,16,65) nicht eindeutig zu beurteilen.

Die Reaktion des Organismus auf UV-Strahlung ist interindividuell sehr unterschiedlich und hängt ab von:

Alter und Geschlecht

Hauttyp und Pigmentierungsverhalten

Jahreszeitliche Schwankung der Strahlensensibilität

Die individuelle minimale erythematöse Dosis (MED) kann mit Hilfe einer stufenweise gesteigerten Testexposition mit UV-Strahlung im Sinne einer Lichttreppe ermittelt werden (17). Unter 1 MED wird im biologischen Sinne die Dosis an UV-Strahlung verstanden, die gerade eben ein Erythem auslöst. Nach DIN und der Strahlenschutzkommission versteht man unter 1 MED eine je nach Hauttyp definierte Energiemenge; beim unbestrahlten Hauttyp II beträgt die MED nach DIN (MEDII) 250 Joule/m².

Die therapeutische Anwendung von UV-Strahlung sollte stets im suberythematösen Bereich erfolgen.

Tabelle 1: Hauttypen nach Proksch (6)

Pigment- ierungstyp	Beschreibung	Bräunung	Sonnenbrand
I	Haut auffallend hell, häufig Sommersprossen, rötliche Haare, grüne oder blaue Augen	Keine Bräunung, Haut schält sich	Immer schwer, schmerzhaft
II	Haut etwas dunkler als bei I, Sommersprossen, blonde Haare, grüne, blaue oder braune Augen	selten bis braune Haut schält sich	Meist schwer, schmerzhaft
III	Haut hell bis Hellbraun, Sommersprossen, dunkelbraune Haare, graue oder braune Augen	keine bis gute Bräunung	Selten, wenig schmerzhaft
IV	Haut braun, Sommersprossendunkelbraune schwarze Haare, dunkle Augen	keine bis schnelle tiefe Bräunung	Kaum
V	Dunkelhäutige Rassen	Kaum weitere Bräunung	Nie
VI	Farbige	Keine weitere Bräunung	Nie

1.5 Vitamin D

Calcitriol gehört zur Steroidhormonfamilie (21) und ist mit PTH und Calcitonin Bestandteil hormoneller Regelkreise. Es entfaltet seine Wirkung über die Bindung an den Vitamin D-Rezeptor (VDR), einem nukleären Transkriptionsfaktor mit sehr hoher Affinität zu Calcitriol. Neben der physiologischen nutritiven Zufuhr wird es auch endogen gebildet (21), erreicht über die Blutbahn seine Zielorgane, führt dort zu charakteristischen Veränderungen und unterliegt einer strengen physiologischen Kontrolle. Nur wenn der Körper aufgrund einer mangelnden UV-Exposition zu einer ausreichenden Synthese nicht in der Lage ist und auf eine exogene Zufuhr angewiesen ist, ist die Bezeichnung als Vitamin D korrekt (23).

1.5.1 Vitamin D-Synthese

1.5.1.1 Vitamin D-Synthese bei Gesunden

Die Synthese des Vitamin D beginnt in der Haut durch die photochemische Umwandlung von Provitamin D₃ (7 dehydrocholesterol) zu Previtamin D₃. Dabei wird die Ringstruktur des Provitamin D₃ zwischen den Atomen C₉ und C₁₀ aufgebrochen. Diese Reaktion ist von ultravioletter Strahlung der Wellenlängen 290 bis 320 nm abhängig und hat ihr Maximum bei 295 nm (24,25). Das thermolabile Previtamin D₃ wird zum thermostabilen Vitamin D₃ isomerisiert. Diese Reaktion hat eine Halbwertszeit von 24 bis 30 Stunden (21,27,28), ist thermisch induziert (ΔT) und findet in den basalen Zellen der Epidermis statt (21). Bei längerfristiger UVB-Einwirkung kommt es zur Bildung von zwei weiteren Isomerisationsprodukten, Lumisterol und Tachysterol, die biologisch nicht wirksam sind. Durch ihre Bildung und Verbleib in der Haut wird eine Vitamin D-Intoxikation vermieden (29).

Das Ausmaß der Vitamin D₃ Synthese hängt maßgeblich ab von der:

kutanen Konzentration des Provitamin D₃,
Effektivität des Konversionsmechanismus und
ausreichenden UV-Dosis.

Aufgrund vermehrter Pigmentierung sowie verminderter Sonnenexposition aufgrund geänderter Lebensgewohnheiten nimmt die Syntheseleistung der Haut im Alter auf ein Viertel des Ausgangswertes ab. (21,30). Das kutan synthetisierte/enteral resorbierte Vitamin D₂ wird an das Vitamin D-bindende Protein (DBP) gekoppelt und über den Blutkreislauf in die Leber transportiert. Dort wird es mittels Cytochrom P-450-abhängiger Oxidasen zu 25-hydroxy-VitaminD₃ (25-OH-D₃, Calcidiol) hydroxyliert (20). In der Niere wird Calcidiol durch das Enzym 1-alpha-Hydroxylase zu Calcitriol hydroxyliert (31). Neben der Niere als Hauptsynthesestelle von Calcitriol sind eine Vielzahl weiterer Organe und Zellen in der Lage Calcitriol zu

synthetisieren (32), z.B. Haut (33), Knochen (34), Makrophagen (35), Prostata (36) und Endothel (37) Neben Calcitriol, dem biologisch wirksamsten Vitamin D-Metabolit, wird Vitamin D3 noch zu weiteren di- und trihydroxilierten Vitamin D-Derivaten metabolisiert.

Untersuchungen von Lehmann et al (96) ergaben, dass in der Haut der komplette UVB-induzierte Syntheseweg vom 7-dehydrocholesterol bis zum Calcitriol stattfinden kann. Abbildung 2 zeigt die Vitamin D-Synthese bis zur Stufe des Calcitriols

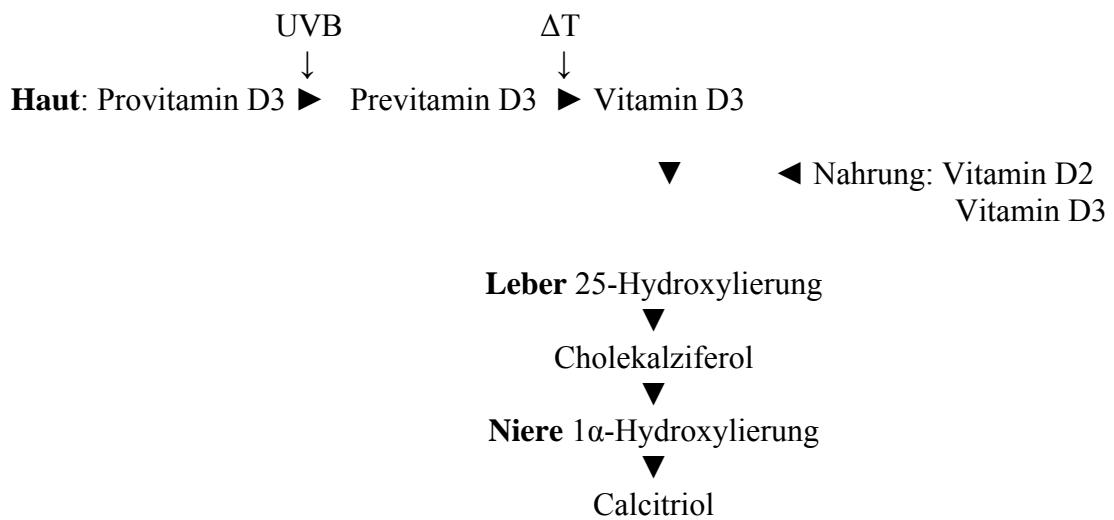


Abb. 2: Calcitriolsynthese

1.5.1.2 Vitamin D3-Synthese bei chronischer Niereninsuffizienz

Die Niere ist der Hauptort der 1α -Hydroxylierung des Calcidiol zu Calcitriol. Die chronische Niereninsuffizienz führt ab einer glomerulären Filtrationsrate <40 ml/min (38) zu einer Abnahme des im Blut zirkulierenden Calcitriols.

Ursächlich hierfür sind:

Verlust von Nephronmasse mit daraus resultierender Aktivitätsminderung der 1α -Hydroxylase und verminderter tubulärer Resorption des an das DBP gebundene Calcifediol (39)

Aktivitätsminderung der 1α -Hydroxylase durch die oft bestehende metabolische Azidose und die Hyperphosphatämie (40)

Außerdem liegt bei chronisch Niereninsuffizienten eine unzureichenden Verfügbarkeit von Synthesevorstufen des Calcitriols vor. Ursachen sind:

gestörte kutane Vitamin D3-Synthese aufgrund Xerosis cutis mit Erhöhung der Lichtschwiele

verminderte UV-Exposition

Mangel bzw. Fehlernährung

Das synthetisierte Calcitriol ist außerdem aufgrund einer verminderten Expression des VDR in den Zielorganen bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz (41) weniger wirksam.

1.5.2 Klassische Wirkungen des Calcitriol auf den Organismus

Calcitriol ist ein wichtiger Regulator der humoralen Calcium-Homöostase. Als solcher ist es in eng regulierte Regelkreise (PTH, Calcitonin, Calcium, Phosphat) eingebunden und beeinflusst den Nieren- Dünndarm- Nebenschilddrüsen- und Knochenstoffwechsel.

- Niere:
- Steigerung der Calciumrückresorption im Tubulussystem
 - Hemmung der 1α -Hydroxylase (42,43,44,45)
 - Aktivierung der 24-Hydroxylase(21,45)
- Dünndarm:
- Förderung der intestinalen Calciumaufnahme durch Aktivierung der Ca-Mg-ATPase (21,45)
 - Synthesesteigerung des Calcium-bindenden-Proteins(44,45)
 - Erhöhung der Phosphataufnahme aus dem Darm(46)
- Nebenschilddrüse:
- Hemmung der Transskription und damit Reduktion der mRNS für die Synthese von
 - Prä-Pro-Parathormon (47,48,49,50)
 - direkte Inhibition der Nebenschilddrüsenproliferation
 - Hemmung der Synthese und Inkretion des Parathormons (44) durch Erhöhung des Calciumspiegels.
- Knochen:
- Förderung der Mineralisation von Knochen (88)
 - Mobilisation von Calcium und Phosphat

1.5.3 Nicht-klassische Wirkungen von Vitamin D und UV-Strahlung

1.5.3.1 Essentielle Hypertonie

Aufgrund von epidemiologischen Daten ergeben sich Hinweise auf mögliche Zusammenhänge von Sonnenexposition, Vitamin D und essentieller Hypertonie.

Die Blutdruckwerte von Gesunden und Hypertonikern sind im Winter höher als im Sommer. (51)

Je weiter der Wohnort vom Äquator entfernt ist, umso höher sind die Blutdruckwerte und damit die Prävalenz der arteriellen Hypertonie. (52)

Die Häufigkeit von Herzinfarkten sowie die Mortalität an Herz-Kreislaufkrankungen ist im Winter höher (53)

Die Serumspiegel von Calcidiol und Calcitriol sind mit der Höhe des Blutdruckes negativ korreliert. (22)

Diese epidemiologischen Daten wurden durch Untersuchungen auf molekularer Ebene gestützt. Während der VDR in der glatten Gefäßmuskulatur und im Endothel bereits in den 1980 er Jahren nachgewiesen wurde (54, 55), zeigen neuere Untersuchungen eine 1α -Hydroxylase-Aktivität in Endothelzellen (37) und eine regulierende Wirkung von Calcitriol auf das Renin-Angiotensin-System im Sinne einer Supprimierung der Renin-Sekretion (86)

1.5.3.2 Muskulatur

Muskelschwäche ist ein Begleitsymptom von Rachitis und Osteomalazie und kann den Skelettveränderungen vorangehen (57). Der Verlust an Muskelkraft ist schleichend und uncharakteristisch, da Symptome wie Müdigkeit und diffuse Schmerzen im Vordergrund stehen. (57).

Durch einen schweren Vitamin D-Mangel sind vor allem die Muskulatur der unteren Extremitäten(57) und die Koordination betroffen (58).

Auch in der Skelettmuskulatur konnten Vitamin-Rezeptoren nachgewiesen werden (62). Durch die Vitamin D-Supplementierung bei älteren Vitamin D-insuffizienten Patienten konnte eine Zunahme der Muskelkraft und Laufstrecke erreicht werden (60).

1.5.3.3 Hauterkrankungen

UV-Strahlung wirkt mittelbar über die Bildung von Vitamin D und durch UVA immunsuppressiv.

Therapiert werden Krankheitsbilder wie Psoriasis, Akne vulgaris, seborrhoisches Ekzem, Pyodermie, Pityriasis, Ichthyosis, Lichen ruber, Urticaria und Dishydrosis.

Insbesondere Pruritus, aber auch z.B. Neurodermitis, werden durch UVB therapiert (4,5).

1.5.3.4 Protektive Wirkung gegenüber Karzinomen

Eine Vielzahl von Tumorzellen wie z.B. beim Prostata-, Mamma- und Colonkarzinom, Melanom, der Leukämie und dem Lymphom exprimieren Rezeptoren für Calcitriol (61,45)

Eine protektive Wirkung des Vitamin D ist in den letzten Jahren für das Colonkarzinoms (84,85), das malignen Melanoms (89), das Mammacarcinom (91) und das Prostatakarzinom beschrieben worden (87,90).

1.5.4 Risiken von Sonnenlicht und UV-Strahlen, Cancerogenese

Ob eine Erhöhung des UV-Eigenschutzes der Haut eine Verminderung des Risikos bezüglich Hautkrebs und Hautalterung nach sich zieht ist nicht bekannt (65).

Aufgrund dessen muss bei der Beurteilung dieser Risiken immer vom unbestrahlten Hauttyp II (nach DIN) ausgegangen werden (sofern kein Hauttyp I vorliegt).

Bei UV-Einwirkung oberhalb einer MED kommt es akut zunächst zu einem Erythem, dem nach zwei bis fünf Stunden typische Zeichen einer Entzündungsreaktion folgen. Der akute Strahlenschaden kann von einer leichten Rötung über Blasenbildung bis hin zu Hautnekrosen führen. Für die Erythembildung ist das energiereiche UVB, auch als klassisches Sonnenbrandspektrum bezeichnet,

hauptverantwortlich. Das energieärmere und 1000 mal weniger erythematöse UVA kann in hohen Dosen ebenfalls ein Erythem auslösen (6).

Als Folge chronischer Lichtexposition kann eine vorzeitige Hautalterung mit verstärkter Faltenbildung und Gefäßzeichnung, mangelnder Elastizität und Bildung von Pigmentflecken beobachtet werden. (19,13) Diese Folgen treten vor allem bei langzeitiger Einwirkung hoher UVA-Dosen auf.

1.5.4.1 Basaliom-Spinaliom

Die DNS ist in der Lage die Energie von UV-Strahlung zu absorbieren. Dadurch werden molekulare Veränderungen an der DNS bzw. an ihrer Struktur hervorgerufen, was Grundlage einer Schädigung der Erbinformation sein kann. Diese sogenannten Photoprodukte werden regulär durch zelluläre Reparatonsystem korrigiert.

Bei zu häufiger oder zu starker Beanspruchung dieses Systems können Fehlreparaturen auftreten, die zu Promotion (DNS Schädigung), Mutation (Aktivierung initiiertes Zellklone) und Konversion (Umwandlung von prämaligen in maligne Zellen) führen können.

Mit einer Latenz von Jahren bis Jahrzehnten kann es mittels des oben geschilderten Pathomechanismus zur Bildung von Hauttumoren wie Spinalomen und Basaliomen kommen. Diese sind die Folge der kumulativen UV-Exposition im Laufe des Lebens im Sinne einer Dosis-Wirkungs-Beziehung und treten demzufolge vorwiegend an sonnenexponierten Hautpartien im höheren Lebensalter auf.

1.5.4.2 Malignes Melanom

Das maligne Melanom tritt vor allem im 3. bis 4. Lebensjahrzehnt auf. Es findet sich hauptsächlich an bedeckten Körperstellen.

Entscheidend für das Risiko, an einem malignen Melanom zu erkranken sind

Anzahl der Naevi (>40-50) (65)

atypische Pigmentmale

die Anzahl der in der Kindheit erlittenen Sonnenbrände (66,69)s

Lentiginos

der Hauttyp I nach Proksch (71,72,73).

Sonnenbrände, die in der Kindheit erlitten wurden sind mit der Erhöhung der Anzahl erworbener Naevi korreliert (66-69). Eine intermittierende UV-Exposition erhöht, verbunden mit Sonnenbränden, die Anzahl der erworbenen Naevi und damit das Melanomrisiko. (66,67,68).

Bei Menschen mit mehr als 50 Naevi wurde eine Erhöhung des relativen Risikos für die Erkrankung an einem malignen Melanom um 5-15-fache beobachtet (65).

Ein kausaler Zusammenhang von UV-Strahlung mit dem Auftreten eines Malignen Melanoms ist trotz zahlreichster Untersuchungen nicht nachgewiesen worden.

2. Material und Methoden

2.1. Patienten

Im Rahmen einer prospektiven, offenen, klinischen Pilotstudie wurden insgesamt 22 ambulante, chronische Hämodialysepatienten eingeschlossen. Studienort war das Dialysezentrum Berlin- Moabit des Kuratoriums für Dialyse und Nierentransplantation e.v. (Neu-Isenburg).

Die Genehmigung der Studie erfolgte durch die Ethikkommission des Universitätsklinikums Benjamin Franklin der FU, jetzt Campus Benjamin Franklin der Charité Berlin.

Eine ausführliche Darstellung der Patientendaten findet sich im Tabellenanhang in Tabelle 1.

2.1.1. Einschlusskriterien

- Calcitriolspiegel < 35 ng/l (Normbereich 35 – 80ng/l)
- ambulante chronische Hämodialysepatienten
- Alter zwischen 18 und 85 Jahren
- freiwillige Teilnahme nach erfolgter schriftlicher Information und mündlicher Aufklärung über die Studieninhalte.

2.1.2. Ausschlusskriterien

- Teilnahme an einer klinischen Studie innerhalb der letzten 30 Tage
- Medikamentöse Vitamin D3 Substitution vier Wochen vor und während der Studie
- Alkohol oder Drogenabusus
- Photodermatosen

- akute Dermatosen, akute Infektionskrankheiten
- Immunsuppressive Pharmakotherapie
- Serum-Calciumspiegel $>2,75$ mmol/l
- UV-Exposition vier Monate vor und während des Studienzeitraums in der Form von Solarium, dermatologischer UV-Therapie oder ein Aufenthalt länger als 10 Minuten pro Tag in der Sonne
- Einnahme von Medikamenten mit photosensibilisierenden Nebenwirkungen (siehe Tabelle I des Tabellenanhangs).
- Hauttyp I oder IV – VI nach Proksch (6)
- Grund-Begleiterkrankungen bei denen eine Therapie mit UV-Bestrahlung kontraindiziert ist wie akute Hautentzündungen, Sonnenallergie, akute Infektionen, schwere Herz-Kreislauf-Erkrankungen und akute Arthritis

2.1.3 Kriterien zur vorzeitigen Beendigung der Studie

Die Teilnehmer beendeten die Studie frühzeitig, wenn eines der folgenden Ereignisse auftrat

- Hypercalcämie mit Serumcalciumspiegel $> 2,75$ mmol/l
- Mangelnde Compliance des Patienten bezüglich des Bestrahlungsregimes
- Verschlechterung des Gesundheitszustandes
- Einnahme von in Tabelle I des Tabellenanhangs aufgeführten Medikamenten
- Auftreten von nichttolerablen unerwünschten Wirkungen und/oder Laborwertveränderungen

2.1.4 Vorzeitig ausgeschiedene Patienten

Patientin 2 schied in Woche 8 aufgrund mangelnder Compliance bezüglich des Bestrahlungsregimes aus der Studie aus. Patient 8 und 22 beendeten aufgrund längerer Abwesenheit (Urlaub) die Studie in Woche 17.

2.1.5. Antropometrische und klinisch nephrologische Daten

Die Tabelle 1 zeigt die anthropometrischen und klinisch-nephrologischen Daten der Patienten (gemittelt mit Standardabweichung). Dargestellt sind die Werte beziehungsweise Daten für Geschlecht, Alter, Grösse, Gewicht, Serumkreatinin, Harnstoff, Zeit an Dialysebehandlung, Dauer der Dialyse pro Woche und Ursachen der terminalen Niereninsuffizienz. Eine Darstellung der Einzelwerte findet sich im Anhang in Tabelle II des Tabellenanhanges.

Tabelle 2: antropometrische und klinisch-nephrologische Daten. Dargestellt sind die Mittelwerte mit Standardabweichung

Geschlecht [w/m]	10/12
Alter [Jahre]	61,7 / +- 14,8
Grösse [cm]	171 / +- 9,3
Gewicht [kg]	68,4 / +- 11,2
Kreatinin [mg/dl]	14,1 / +- 2,8
Harnstoff [mmol/l]	8,6 / +- 2,2
Dialysedauer [Jahre]	3,6 / +- 1,8
Dialysestunden [Woche]	13,8 / +- 1,5

Die Grundleiden der terminalen Niereninsuffizienzen sind die in Tabelle 2 zusammengestellt. Häufigste Ursache einer terminalen Niereninsuffizienz waren eine hypertensive Nephropathie (n=7) und eine diabetische Nephropathie (n=6) gefolgt von chronischen Glomerulonephritiden sowie Zystennieren (jeweils n=3). Weitere Grunderkrankungen wie Analgetikanephropathie, interstitielle Nephritis und das hämolytisch-urämische Syndrom waren in Einzelfällen Ursache der terminalen Niereninsuffizienz. Eine patientenbezogene Darstellung der nephrologischen Grundkrankheit findet sich in Tabelle III im Tabellenanhang; Tabelle IV stellt die Komorbiditäten dar.

Tabelle 3: nephrologische Grunderkrankungen

Art der Erkrankung	Anzahl
hypertensive Nephropathie	7
diabetische Nephropathie	6
Zystenniere Erwachsener	3
chron. Glomerulonephritiden	3
Analgetikanephropathie	1
Nephritis interstitiell	1
Hämolytisch-Urämisches-Syndrom	1

2.2. Während der Studie verabreichte Medikamente

2.2.1. Phosphatbinder und Calciumsubstitution

Während des gesamten Studienzeitraumes blieb die Medikation der Patienten mit Phosphatbindern bzw. eine orale Calciumsubstitution unverändert. Eine Auflistung findet sich im Tabellenanhang in Tabelle V.

2.3. Studiendesign

2.3.1 Studienablauf

Die Studie war über den Zeitraum von 32 Wochen angelegt.

Geplant war eine 4-wöchige Auswaschphase der vorangegangenen Vitamin D-Substitution gefolgt von einer Bestrahlungsphase über 21 Wochen sowie eine follow-up von 7 Wochen.

Unter Berücksichtigung der Ein-und Ausschlusskriterien konnten 22 Patienten eingeschlossen werden.

Aufgrund von beruflich- bzw. urlaubsbedingten Abwesenheiten der Patienten, circadian vor allem ab Woche 21 bedingt, war eine Divergenz der geplanten und

tatsächlich erhaltenen kumulativen VitaminD3-wirksamen Bestrahlungsdosis zu verzeichnen.

Daher konnte ein zeitgleiche Nachuntersuchung der Laborparameter nicht durchgeführt werden.

Laborkontrollen für die Blutspiegel von Calcidiol, Calcitriol und PTH wurden in Woche 0, 2, 4, 6, 8, 10, 14, 17, 21, 24 und 28 bestimmt, Calcium und anorganisches Phosphat in Woche 0, 6, 14, 21 und 28.

Die Blutentnahmen erfolgten jeweils nach dem sogenannten langen (2-tägigem) dialysefreien Intervall.

Tabelle 4: Studiendesign

Woche	-4	0	2	4	6	8	10	14	17	21	28
Bestrahlung y		→yy									
Calcidiol		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Calcitriol		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
PTH		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Calcium						x		x		x	x
Phosphat						x		x		x	x

y: Stopp der vorangehenden Vitamin-Substitution, yy: Bestrahlungsende,
x: Blutentnahme

2.3.2. Bestrahlungsschemata und Zeiten

Die Studie wurde als Pilotstudie durchgeführt, alle Patienten wurden gemäss des Studienprotokolls im Rahmen einer seriellen Bestrahlung der unteren Extremitäten mit einem sonnenähnlichen UV-Spektrum bestrahlt. Die Bestrahlung erfolgte 3x pro Woche während der regulären Hämodialyse über den Zeitraum von 21 Wochen.

Gemäss der Strahlenschutzkommission, nach DIN 5050-1, beträgt die erythemwirksame Dosis für den Hauttyp II 250J/m²

Die Bestrahlung wurde mit suberythematösen Dosen (0,76 MED für den Hauttyps II nach DIN) begonnen. Bei einer im Median bestrahlten Fläche von 0,25m² wurden bei der ersten Bestrahlung 48 Joule appliziert (192 J/m²). Dies entsprach einer Bestrahlungszeit von 9,5 Minuten.

Pro Sitzung wurde die Bestrahlungszeit um eine halbe Minute gesteigert. Dies entsprach einer Dosissteigerung von 2,5J pro Sitzung. Bei einem Bestrahlungszeitraum von 21 Wochen ergab sich bei insgesamt 63 Sitzungen eine maximale kumulative Gesamtbestrahlungszeit von 1575 Minuten, entsprechend einer maximalen Gesamtdosis 7963 kJoule des bestrahlten Areals. Die maximale Dauer der Einzelbestrahlung betrug 40,5 Minuten.

2.4. Kritik der Methodik

Die geplanten Bestrahlungstermine konnten nicht bei allen Patienten dem Studienprotokoll entsprechend eingehalten werden. Zugrunde liegende Probleme waren:

- in erster Linie die Abwesenheit von Patienten aus beruflichen oder privaten Gründen.
- In Einzelfällen die Verkürzung der Bestrahlungszeit auf Wunsch des Patienten bei subjektiv empfundener Erwärmung des bestrahlten Areals. Dies trat (n=15) bei Bestrahlungszeiten über 35 Minuten auf.
- In zwei Fällen (Pat.8 und 13) geringe Compliance der Patientin gegenüber des Bestrahlungsregimes, da die Patientin bei kalter Witterung gelegentlich Strumpfhosen trug.

2.5. Dialyseregime

Alle Patienten wurden 3 mal wöchentlich hämodialysiert. Verwendet wurde das Dialysat BCK 425 der Firma MainoPharm, welches und enthielt die folgende Ionenkonzentration enthielt:

Natrium :138 mmol/l, Kalium: 2,00 mmol/l, Calcium: 1,75 mmol/l, Magnesium: ,50 mmol/l, Acetat: 3,00 mmol/l, Glucose wasserfrei: 1,0 g/l, Hydrogencarbonat: 32,0 mmol/l, Osmolarität: 292 mosm/l

2.6. Bestrahlung

2.6.1. Bestrahlungstechnik

Es wurden mobile Teilkörperbestrahlungsgeräte der Firma Cosmedico-Medizintechnik GmbH/Villingen-Schwenningen des Typs TK-8.verwendet. Es kamen drei baugleiche Geräte zum Einsatz. Die Größe der Geräte betrug 67/60/12 cm (Länge/Breite/Höhe) Die Bestrahlungsgeräte wurden so positioniert, dass die untere Hälfte der Oberschenkel, die Unterschenkel und die Füße von oben bestrahlt wurden. Mittels einer Abschirmung wurde eine Streustrahlung verhindert.(siehe Foto 1). Die Teilkörperbestrahlungsgeräte waren mit jeweils mit 8 x Arimed B®, Röhren (Spektralkurve siehe Abbildung 4) ausgestattet. Zudem waren die Geräte mit einem Ventilator und einer Zeitschaltuhr versehen.



Abb. 3: Teilkörperbestrahlungsgerät des Typs TK-8. 1: Zeitschaltuhr, 2: Ventilator, 3: Bestrahlungseinheit bestehend aus 8 x BT-12/Helarium Röhren, 4: Streulichtschutz. (Abb. mit freundlicher Genehmigung des Patienten.)

2.6.2 Bestrahlungsmodus

Bestrahlt wurde entsprechend der minimalen erythematösen Dosis (MED) dreimal wöchentlich während der Hämodialyse. Begonnen wurde mit 76% der MEDII (siehe 3.6.3). Dies entsprach einer Bestrahlungsdauer von 9,5 Minuten. Der Abstand der Strahlungsquelle zum Patienten betrug 42 cm. Um den natürlichen Adaptionsvorgängen der Haut entgegenzuwirken (siehe Einleitung 1.5) wurde die Bestrahlungsdauer pro Bestrahlung um eine halbe Minute gesteigert.

Bestrahlt wurden während der laufenden Dialysebehandlung die Ventralseiten der Füße, Unterschenkel und die distale Hälfte der Oberschenkel, also ca. 14% der Körperoberfläche. Dazu wurden die Körperteile von Hose bzw. Rock befreit, so dass das Bestrahlungsfeld frei war. Der Abstand des Strahlers zu dem zu bestrahlenden Körperareals wurde mittels höhenverstellbarer Betten auf 42 cm eingestellt. Anschließend wurde das Bestrahlungsgerät so positioniert (siehe Foto 1), dass Füße, Unterschenkel und die untere Hälfte der Oberschenkel im Bestrahlungsfeld lagen. Nach Justierung des Streulichtschutzes (Vorhang) wurde die entsprechende

Bestrahlungszeit mit Hilfe einer Zeitschaltuhr eingestellt. Der/die Patient/in konnte den Zeitpunkt der Bestrahlung im Verlauf seiner regulären Hämodialyse frei wählen, so dass ein Minimum an Beeinträchtigung entstand.

2.6.3 Bestrahlungsstärke und Dosis

Zur photobiologischen Bewertung wurden die Bestrahlungsgeräte an der Technischen Universität Berlin spektralradiometrisch im geometrischen Mittelpunkt im Abstand von 42 cm vermessen. Als Messapparatur wurde ein Spektralradiometer OL 754 (Optronic Inc Orlando, FL) mit vorgesetzter Ulbricht'schen Kugel sowie ein UV-Meter (Waldmann) verwendet.

Gemessen wurden die spektrale Bestrahlungsstärke für den Spektralbereich 260 nm bis 400 nm so wie die Teilbestrahlungsstärken in den Spektralbereichen UV-C (250-280 nm), UV-B (280- 320 nm) und UV-A (320-400 nm).

Zur Ermittlung der Vitamin-wirksamen Bestrahlungsdosis wurden die beschriebenen Bestrahlungsgeräte hinsichtlich ihrer spektralen Bestrahlungsstärken vermessen und mit dem Wirkungsspektrum für die Vitamin D₃-Synthese nach DIN 503-10 gewichtet. Die Vitamin D- wirksame Bestrahlungsstärke ergibt sich aus der mit dem Wirkungsspektrum der Vitamin D-Synthese gewichteten und integrierten spektralen Bestrahlungsstärke (64).

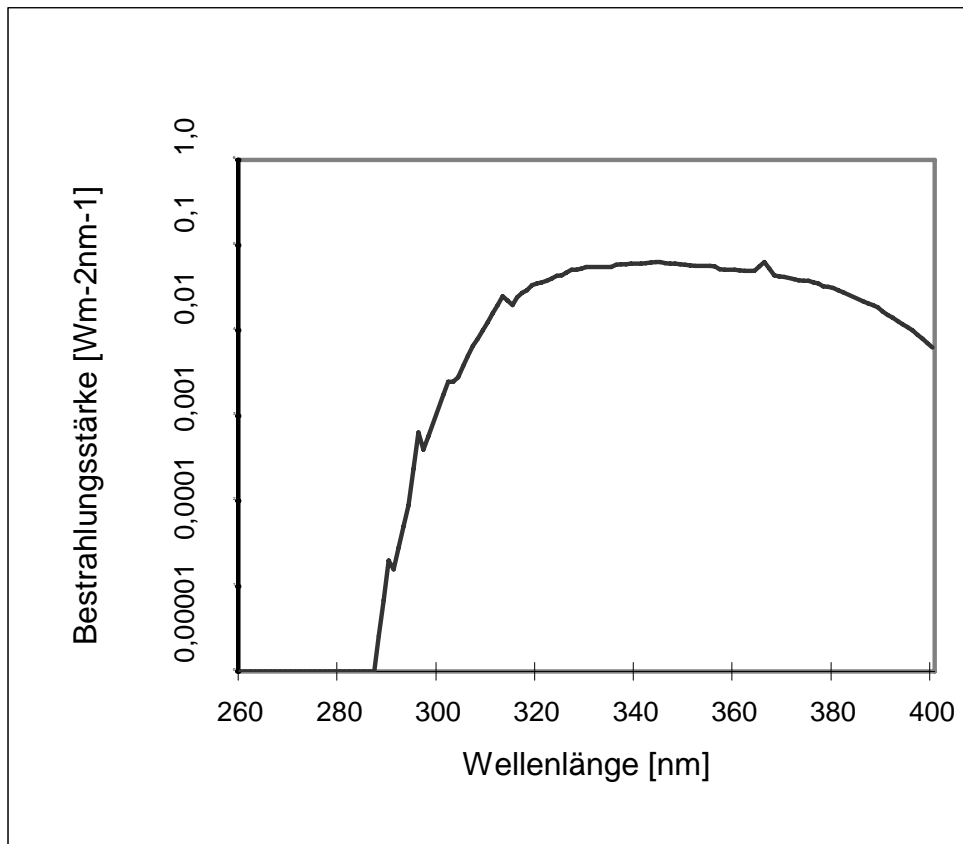


Abb. 4: Spektrale Bestrahlungsstärke der Geräte TK-8 Nummer 1-3 im Bereich 260 - 400 nm nach Messung der jeweiligen Nutzfläche.

Aus den gemessenen Werten wurden die erythemwirksame Bestrahlungsstärke nach CIE und die Wirksamkeit bezüglich der Vitamin D₃-Synthese errechnet

Tabelle 5 Beträge der Bestrahlungsstärken in den Spektralbereichen UV-C, UV-B und UV-A(E UV-C, EUV-B und EUV-A) sowie für die Erythemgewichtete (Eer) und für die Vitamin D₃ wirksame Strahlung (ED₃), gemessen bei einem Abstand von 42 cm. Schwellenbestrahlungszeit TER zum Erreichen der MED für den unbestrahlten Hauttyp II (DIN)

Tabelle 5: Beträge der Bestrahlungsstärken

	Gerät 1	Gerät 2	Gerät 3
$E_{UV-C} [W m^{-2}]$	$4 \cdot 10^{-5}$	$3 \cdot 10^{-5}$	$2 \cdot 10^{-5}$
$E_{UV-B} [W m^{-2}]$	1,491	1,503	1,495
$E_{UV-A} [W m^{-2}]$	39,35	39,30	39,71
$E_{er} [W m^{-2}]$	0,215	0,217	0,210
$T_{ER} [min,s]$	19,23	19,15	19,36
$E_{D_3} [W m^{-2}]$	0,339	0,342	0,331

Durch anwenden der Dubois-Formel ergibt sich die Größe des bestrahlten Hautareals in cm^2 .

Dubois-Formel:

Körperoberfläche = $0,007184 \times \text{Größe [cm]}^{0,725} \times \text{Gewicht [kg]}^{0,425}$

umgestellt ergibt sich:

$$\text{Körperoberfläche [m}^2\text{]} = \frac{\text{Gewicht}^{0,425} \text{ [kg]} * \text{Grösse}^{0,725} \text{ [cm]} * 71,84 \text{ [m}^2 \text{/kg} * \text{cm]}}{10000}$$

Durch Multiplikation der Werte der Vitamin-D-wirksame Bestrahlungsstärke mit denen der ermittelten bestrahlten Körperoberfläche kann die Bestrahlungsdosis ermittelt werden.

Eine genaue Darstellung der individuellen kumulativen Vitamin D-wirksamen Bestrahlungsdosen findet sich in Tabelle VI im Tabellenanhang.

2.7. Laborbestimmungsmethoden

2.7.1 Calcidiol

Material:	Serum
Analysemethode:	Flüssigextraktion mit Acetonitril; Kompetitive Proteinbindungsanalyse mit aus Kaninchenserum gewonnenem Bindungsprotein und ^3H - ^{25}H ydroxyvitamin D ₃ als Tracer (43)
Normalwerte:	10 – 60 $\mu\text{g/l}$

2.7.2 Calcitriol

Material:	Serum
Analysemethode:	Extraktion und Isolation mit einer Kombination aus Exrelut-1-minicolumns und Sep-Pak silica cartridges, Bestimmung, Bestimmung über Scintillation proximity assay (82)
Normalwerte:	35-80 ng/l

2.7.3 Parathormon (PTH)

Material:	gefrorenes EDTA
Analysemethode:	zweiseitiger Immunoradiometrischer Assay (Sandwich Verfahren) (83)
Normalwerte:	1,6 – 6,9 pmol/l

2.7.4 Calcium

Material:	Serum
Analysemethode:	Photometrische Messung (Hitachi 747, Boehringer Mannheim GmbH), Kresolphalein-Komplex-Methode
Normalwerte:	2,20 – 2,75 mmol/l

2.7.5 Phosphat

Material:	Serum
Analysemethode:	Photometrische Messung (Hitachi 747, Boehringer Mannheim GmbH), Ammoniummolybat-vanadat Methode
Normalwerte:	0,81 – 1,55 mmol/l

Bestimmungsorte: Calcidiol, Calcitriol und PTH; Laborgemeinschaft Dr. Limbach+ Prof. Schmidt-Gayk Heidelberg, Calcium und Phosphat Laborgemeinschaft „Labor 28“ Berlin

2.8. Auswertung und Statistik, Kritik der Methodik

2.8.1. Statistische Berechnungen und Auswertungen

Zur Darstellung der Ergebnisse wurde aufgrund kleiner Fallzahl und schiefer Verteilung der Einzelwerte die Mediane und die 25. und 75. Perzentile gewählt.

Zum Vergleich der Mediane wurde der Wilcoxon-Test für Paardifferenzen herangezogen, dabei wurde jeweils der erste Prüftag (Woche 0) mit den folgenden verglichen (Woche 2,4,6,8,10,14,17, und 21). Das Signifikantniveau wurde auf $2p < 0.05$ festgelegt und ist im Sinne einer deskriptiven Statistik zu sehen. Es sollte als

Hinweis auf die Stärke der unter serieller UVB-Teilkörperbestrahlung beobachteten Veränderungen der untersuchten Parameter verstanden werden.

Der im Studiendesign geplante follow-up wurde aufgrund einer zu geringen Fallzahl nicht in die Statistik einbezogen.

Als Nullhypothese wurde definiert: Im Verlauf der Studie kommt es unter serieller UVB-Teilkörperbestrahlung zu keiner signifikanten Änderung der Blutspiegel von Calcidiol, Calcitriol und Parathormon.

Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit der Abteilung für medizinische Statistik und Informationsverarbeitung des Universitätsklinikums Benjamin Franklin. Herzlichen Dank an Priv.-Doz.Dr.Dr. W.Hopfenmüller für die ausgezeichnete Zusammenarbeit und die Hilfe bei der Statistik.

3. Ergebnisse

In Abbildung 5 sind die Mediane der kumulativen Bestrahlungsdosis, die Calcidiol-, Calcitriol- und PTHspiegel aller Patienten dargestellt. Die korrespondierenden Zahlenwerte finden sie im Tabellenanhang in Tabelle VI, VII, VIII und IX.

Es fand sich eine Steigerung der Calcidiolwerte in Woche 8 auf das 1,53-fache des Ausgangswertes.

Die Calcitriolwerte stiegen in Woche 14 auf das 1,9-fache an.

Die PTH Werte stiegen bis in Woche 10 auf das 1,4-fache an und fielen in Woche 17 unterhalb des Ausgangswertes.

Die statistische Auswertung erfolgt in Abhängigkeit zu den Ausgangswerten des Calcidiols.

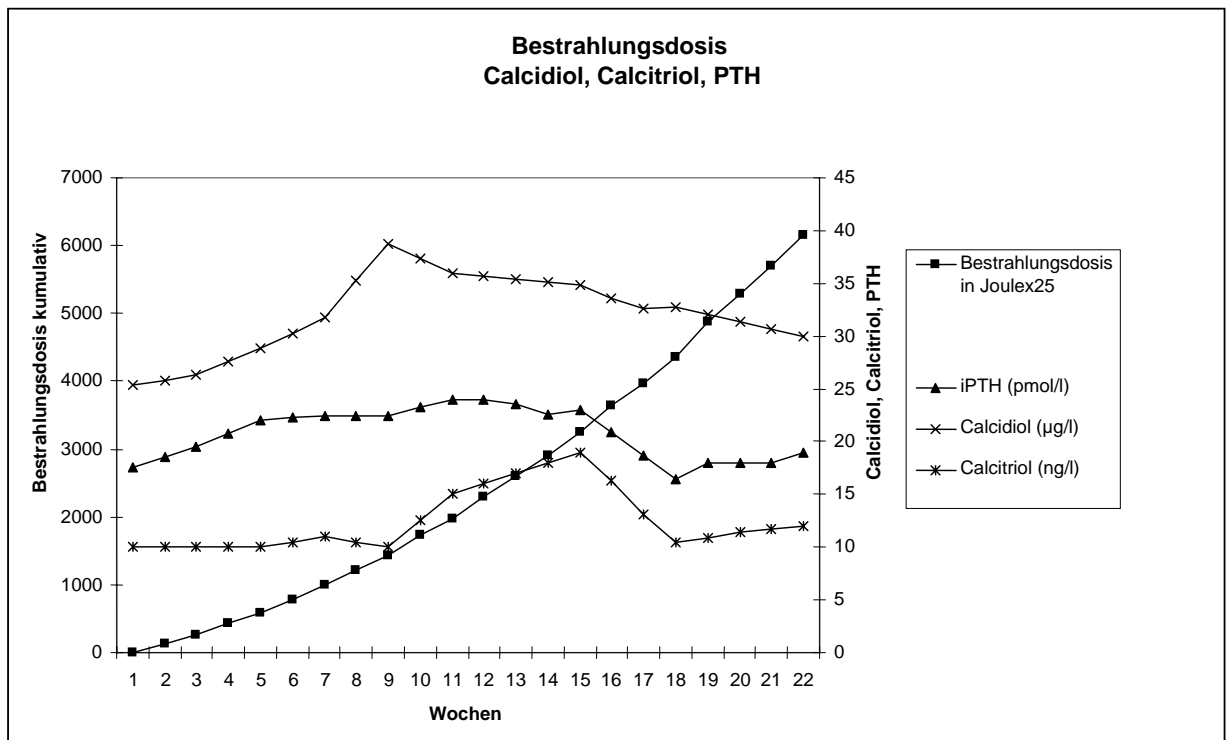


Abb. 5: Die Mediane der kumulativen Bestrahlungsdosis

3.1. Vitamin D-wirksame UV-Dosis

In Abbildung 6 ist die kumulative Vitamin D-wirksame UV-Dosis (Joule/m²) im Verlauf des 21-wöchigen Studienzeitraumes dargestellt. Abgebildet sind die Einzelverläufe sowie der Median (fett); die Zahlenwerte finden sich im Tabellenanhang in Tabelle VI des Tabellenanhanges.

Die effektive Initialdosis betrug 76% der für die Bestrahlungseinheit ermittelten MEDII nach DIN. Es erfolgte eine Steigerung der Bestrahlungsdauer pro Bestrahlung um jeweils eine halbe Minute, was im Median einer Steigerung von 2,4 Joule/bestrahlte Fläche entspricht. Bezogen auf den Anfangswert von 9,5 Minuten Bestrahlungsdauer (im Median 48,0 Joule/bestrahlte Körperoberfläche) lag initial eine Steigerung der Bestrahlungsdosis von > 5 % vor, die bis zur Woche 21 auf <1,25% abfiel (bezogen auf den jeweils vorangehende Bestrahlungsdosis)

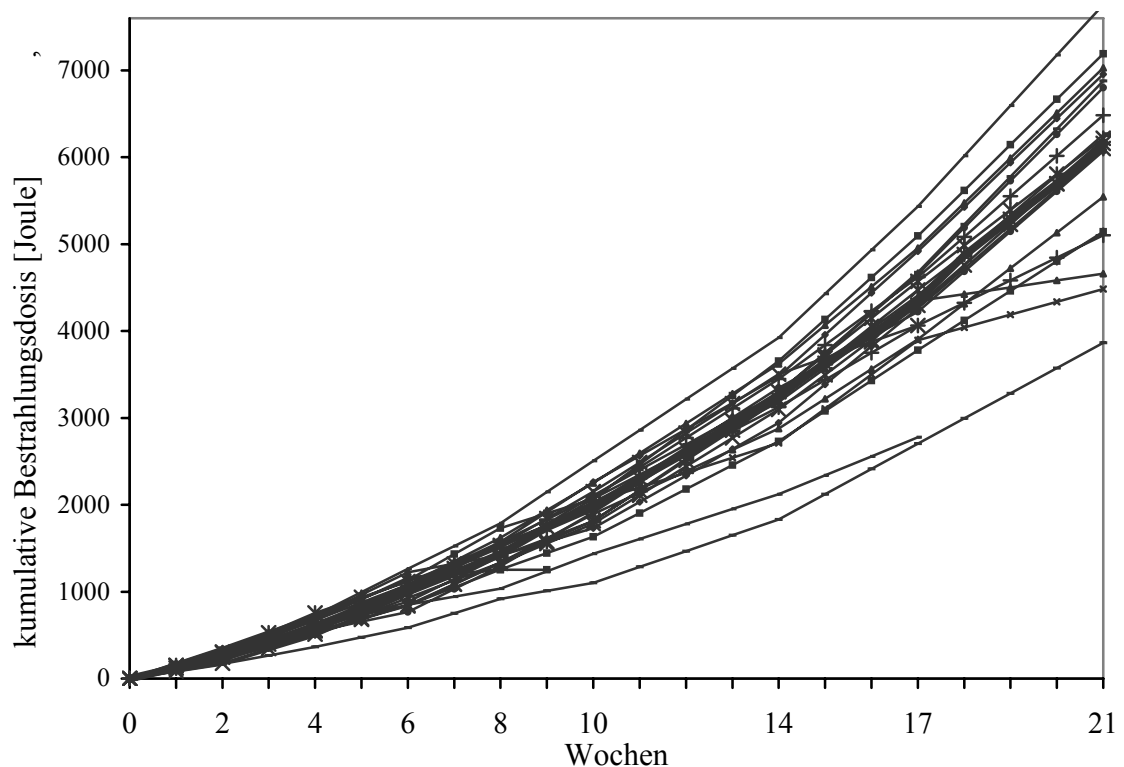


Abb. 6: Einzelverläufe und Median (fett) der kumulative Vitamin D-wirksame UV-Dosis (Joule/m²)

Die kumulative Vitamin D-wirksame UV-Dosis nahm im Verlauf der Studie annähernd linear zu. Im Durchschnitt stieg sie um 283,6 Joule pro Woche an. Nach 21 Wochen wurde im Median eine kumulative Vitamin D-wirksame UV-Dosis von 6161 Joule erreicht (Median).

Dies entspricht 99 MEDII, allerdings ausgehend vom unbestrahlten Hauttyp II nach DIN:

Tabelle 6: Median, 25.- und 75. Perzentile der kumulative Vitamin D-wirksamen UV-Dosis (Joule)

Woche	0	2	4	6	8	10	14	17	21
Median	0	251	582	999	1435	1973	3251	4346	6161
Perz 25	0	223	536	852	1317	1797	2912	3984	5143
Perz 75	0	301	669	1088	1555	2099	3463	4665	6877
MED II	0,0	4	9	16	23	32	52	70	99

3.2 Vitamin D-Metabolite

3.2.1 Calcidiol

Tabelle 7: Median, 25.- und 75. Perzentile und statistische Signifikanz der Calcidiolserumspiegel

Woche	0	2	4	6	8	10	14	17	21
Median	25,3	26,3	28,9	31,8	38,7	36,0	34,8	32,7	30,0
Perz 25	7,9	8,6	15,6	20,0	31,2	24,4	24,3	23,0	19,6
Perz 75	43,7	47,4	44,2	53,4	54,7	49,8	46,2	46,4	49,0

Die Synthese von Calcidiol ist im Sinne eines negativen Feedback Mechanismus ebenso wie die des Calcitriols unmittelbar von der Ausgangskonzentration des Calcidiols abhängig.

Daher erfolgt die Auswertung der Daten in Abhängigkeit der Calcidiol Ausgangswerte der Patienten in 3 Gruppen.

Die Einzelverläufe sind dementsprechend bezogen auf ihren Ausgangswert der Calcidiol Spiegel (Normalwerte: 10-60µg/l) dargestellt:

Subgruppe A: - unterer Normbereich 0-20 µg/l Patient Nr.: 2,3,4,6,8,9,10,12,14,19

Subgruppe B: - mittlerer Normbereich 20-40 µg/l Patient Nr.: 11,16,17,18,21

Subgruppe C: - oberer Normbereich >40 µg/l Patient Nr.: 1,5,7,13,15,20,22

Die korrespondierenden Zahlenwerte finden sich im Tabellenanhang in Tabelle VII.

Subgruppe A

Der Verlauf war hochsignifikant, bei allen Patienten kam es zu einem Anstieg der Calcidiol Spiegel.

Ab der vierten Bestrahlungswoche kam es zu einem signifikanten Anstieg; die Parameter blieben über den gesamten Verlauf der Bestrahlung signifikant erhöht.

In der achten Bestrahlungswoche erreichte der Median mit 31 µg/l sein Maximum, was einer signifikanten Steigerung (2p:0,008) auf das 4,19-fache des Ausgangsniveaus entspricht. Anschließend lagen die Werte im Bereich zwischen 22 µg/l (Wochen 14 und 17) und 19 µg/l (Woche 21) und blieben damit signifikant (2p=0,008 bzw. 2p:0,012) auf das 3,07-fache bzw. 2,64-fache erhöht (bezogen auf den Ausgangsmedian).

Die korrespondierenden Zahlenwerte finden sich in Tabelle VII des Tabellenanhangs.

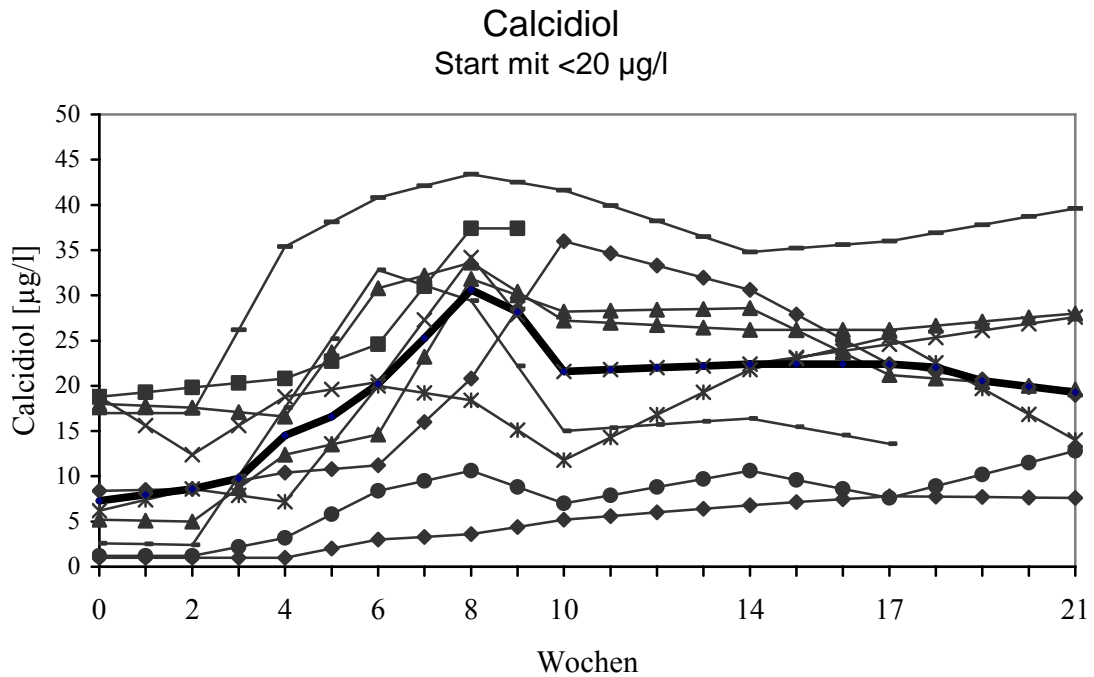


Abb. 7: Einzelverläufe und Median (fett) der 25-hydroxy Vitamin D3 Serumspiegel bei Patienten der Subgruppe A. (n=10/22)

Tabelle 8: Median, 25.- und 75. Perzentile und statistische Signifikanz der Calcidiolserumspiegel bei Patientin der Subgruppe A.

Woche	0	2	4	6	8	10	14	17	21
Median	7,3	8,6	14,5	20,2	30,6	21,6	22,4	22,4	19,3
Perz 25	2,3	2,1	6,2	10,5	16,5	9,4	13,5	10,7	13,1
Perz 75	18,2	17,2	19,3	31,3	35,0	32,1	29,6	25,8	27,9
2p gesamt		0,865	0,024	0,005	0,005	0,008	0,008	0,008	0,015

Subgruppe B:

Bei allen Patienten stiegen die Calcidiolspiegel bis zur Woche 8 bezogen auf den jeweiligen Ausgangswert an. Bis Woche 6 kam es zunächst zu einem statistisch nicht signifikanten Abfall der Calcidiolspiegel (von 32 µg/l auf 25,8 µg/l im Median; 2p:0,5).

In Woche 8 wurde ein Maximum von 40,6 µg/l erreicht, was einer signifikanten Steigerung (2p:0,043) auf das 1,17-fache des Ausgangsniveaus entspricht. Von Woche 10 bis 17 verblieb der Median auf diesem konstant hohen Niveau (keine Signifikanz, 2p zwischen 0,345 und 0,08 (alle Aussagen beziehen sich auf den Ausgangsmedian). In Woche 17 kam es zu einem Peak von 42,2, dieser war jedoch nicht signifikant (2p:0,08). Die Zahlenwerte finden sich im Tabellenanhang in Tabelle VII.

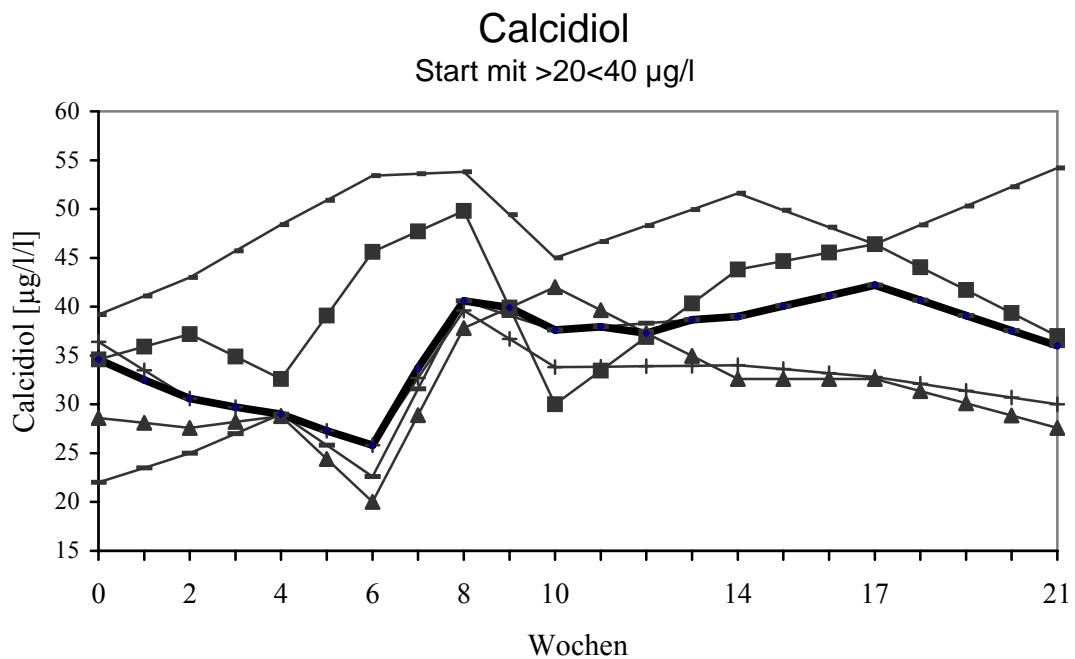


Abb. 8: Einzelverläufe und Median (fett) der Calcidiolserumspiegel bei Patienten der Subgruppe B (n=5/22)

Tabelle 9: Median, 25.- und 75. Perzentile und statistische Signifikanz der Calcidiolserumspiegel bei Patientin der Subgruppe B, statistische Signifikanz nach Wilcoxon

Woche	0	2	4	6	8	10	14	17	21
Median	34,6	30,6	29,0	25,8	40,6	37,6	39,0	42,2	36,0
Perz 25	25,3	26,3	28,8	21,3	38,7	31,9	33,3	32,7	28,8
Perz 75	37,8	40,1	40,5	59,5	51,8	43,5	47,7	46,4	45,6
2p gesamt		0,686	0,686	0,5	0,043	0,225	0,08	0,08	0,345

Subgruppe C:

Die Verläufe dieser Patienten war uneinheitlich. In der achten Bestrahlungswoche wurde ebenfalls ein Höchstwert von 59,4 µg/l erreicht (Median), was einer nicht signifikanten Steigerung (2p:0,075) auf das 1,15-fache des Ausgangsniveaus entspricht. Von Woche 10 bis 14 fiel der Median auf Werte (47 µg/l) unterhalb des Ausgangsniveaus ab, um in Woche 17 und 21 das Ausgangsniveau wieder nahezu zu erreichen (51 µg/l, alle Werte beziehen sich auf den Ausgangsmedian, keine Signifikanz).

Die Zahlenwerte finden sich in Tabelle VII im Tabellenanhang.

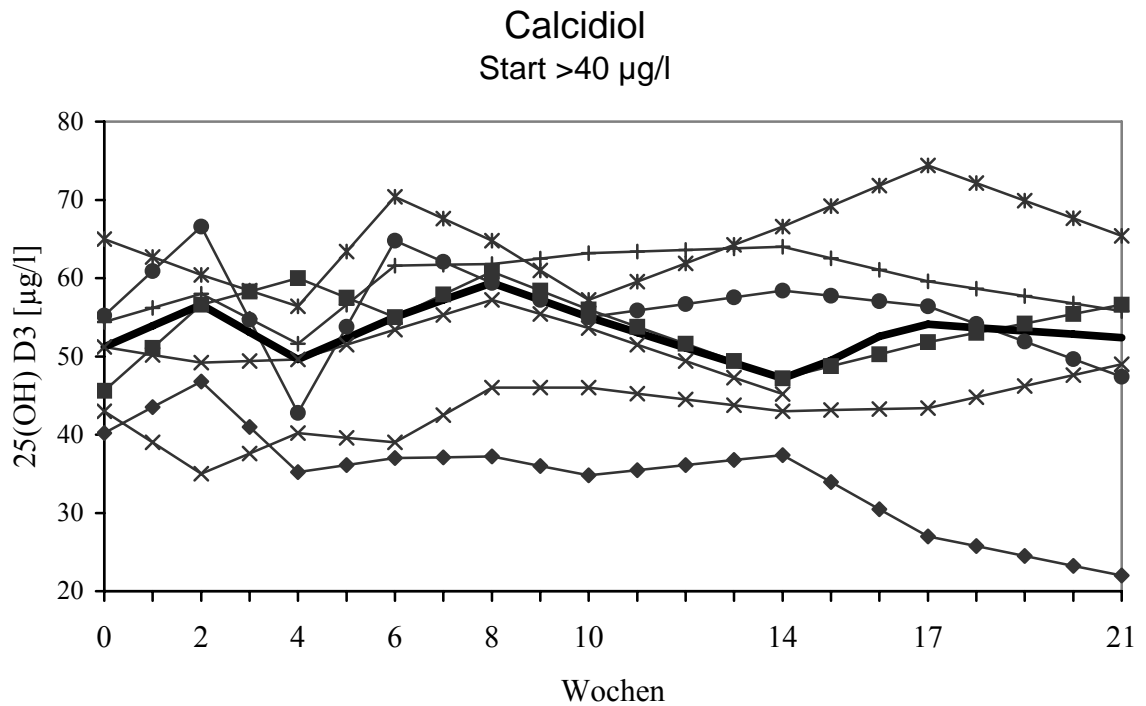


Abb. 9: Einzelverläufe und Median (fett) der Calcidiolspiegel bei Patienten der Subgruppe C (n=7/22)

Tabelle 10: Median, 25.- und 75. Perzentile und statistische Signifikanz der Calcidiolspiegel bei Patienten der Subgruppe C

Woche	0	2	4	6	8	10	14	17	21
Median	51,2	56,6	49,6	55,0	59,4	55,0	47,2	54,1	52,4
Perz 25	43,0	46,8	40,2	39,0	46,0	46,0	43,0	39,3	41,1
Perz 75	55,2	60,4	45,4	64,8	61,8	57,2	64,0	63,3	58,8
2p gesamt		0,398	0,236	0,128	0,075	0,499	0,599	0,345	0,917

In der vorliegenden Untersuchung konnte erstmals gezeigt werden, dass auch unter serieller Teilkörperbestrahlung mit ansteigender Dosierung eine signifikante Steigerung von 15-300%, je nach Ausgangsniveau, der Calcidiolwerte zu realisieren ist.

3.2.2 Calcitriol

Subgruppe A:

Für die Patienten der Subgruppe A sind in Abbildung 10 die Einzelverläufe der Calcitriolspiegel sowie der entsprechende Median (fett) dargestellt.

Die korrespondierenden Zahlenverläufe finden sich in Tabelle VIII im Tabellenanhang.

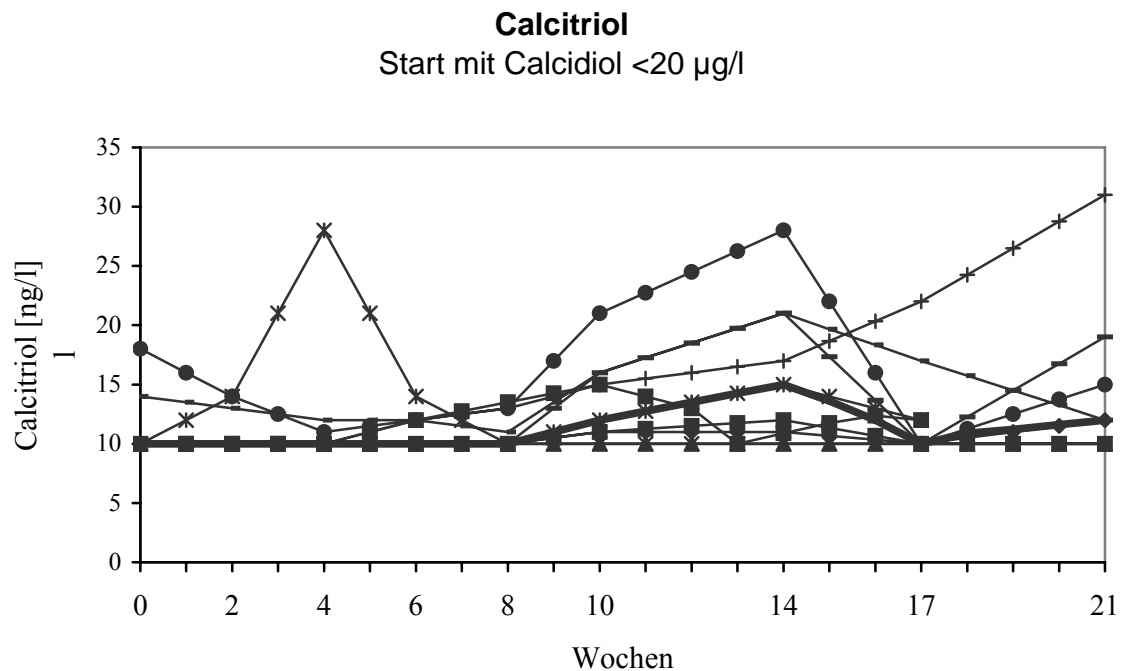


Abb. 10: Einzelverläufe und Median der Calcitriolspiegel bei Patienten der Subgruppe A

Bei 8 der 10 Patienten lagen die Calcitriolausgangswerte unterhalb der Labor-Nachweisgrenze von 10 ng/l. Bis einschließlich zur Woche 8 kam es im Median zu keinem messbaren Anstieg der 1,25-dihydroxy-Vitamin D₃-Spiegel. Ab Woche 10 stiegen bei 7 der 10 Patienten die Calcitriolspiegel an, um in Woche 14 als Höchstwert 15 ng/l zu erreichen (Median). Dies entsprach einer signifikanten Steigerung ($2p:0,018$) auf das 1,5-fache des Ausgangswertes. Da bei 8 der 10

Patienten die Calcitriol Ausgangswerte unterhalb der Labornachweisgrenze von 10 ng/l lagen, ist jedoch von einem höheren Steigerungsfaktor auszugehen. In Woche 17 und 21 fielen die Calcitriolspiegel auf das Ausgangsniveau bzw. auf das 1,2-fache des Ausgangsniveau ab.

Bei 3 Patienten kam es zu keinem nachweisbaren Anstieg der Calcitriolwerte. (Nr. 2,4,6). Patient 2 beendete die Studie in Woche 8, 6 Wochen vor dem Maximum der Calcitriolspiegel.

Tabelle 11: Median, 25.- und 75. Perzentile und statistische Signifikanz der Calcitriolspiegel bei Patienten der Subgruppe A

Woche	0	2	4	6	8	10	14	17	21
Median	10	10	10	10	10	12	15	10	12
Perz 25	10	10	10	10	10	10,5	10,5	10	10
Perz 75	11	13,3	11,3	12	11,5	16	21	14,5	18
2p		0,785	1,0	0,854	0,414	0,018	0,018	0,165	0,416

Subgruppe B:

Für die Patienten der Subgruppe B sind in Abbildung 11 die Einzelverläufe der Calcitriolspiegel und der Median (fett) dargestellt.

Die korrespondierenden Zahlenwerte finden sich in Tabelle VIII im Tabellenanhang

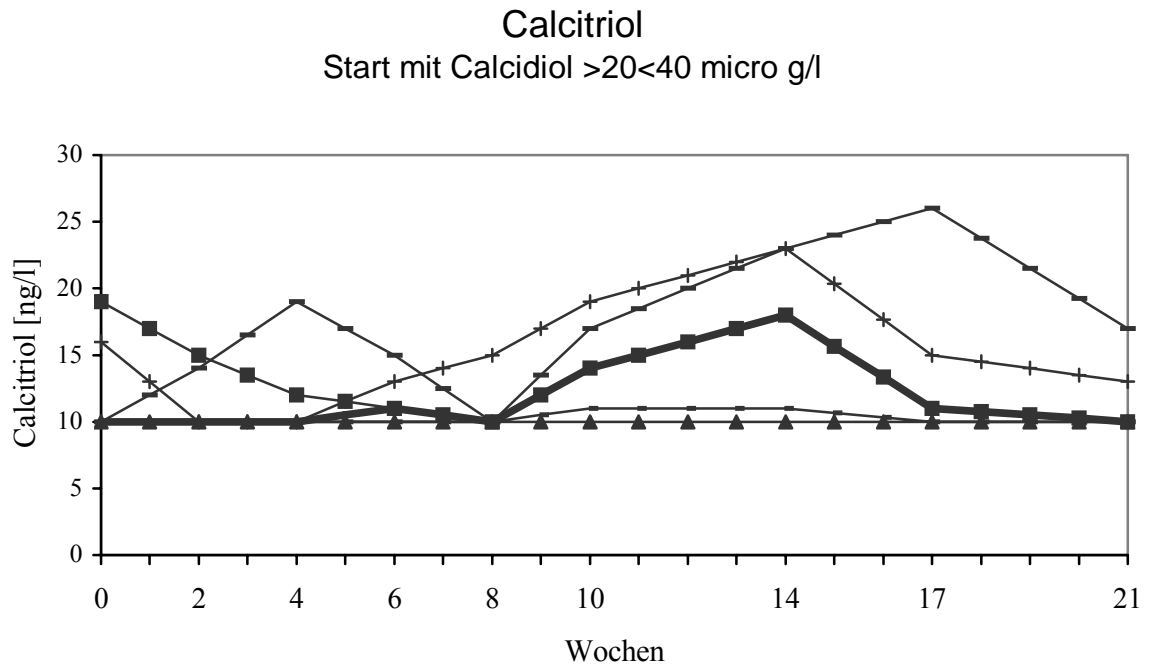


Abb. 11: Einzelverläufe und Median der Calcitriolspiegel bei Patienten der Subgruppe B

Bei drei der 5 Patienten lagen die Ausgangswerte ebenfalls unterhalb der Labornachweisgrenze von 10 ng/l. Bis einschliesslich Woche 8 kam es zu keinem Anstieg des Medians der Calcitriolspiegel. In Woche 10 war bei 4 von 5 Patienten ein Anstieg der Serumspiegel, im Median auf das 1,4-fache, zu verzeichnen. In Woche 14 erreichten sie mit einer nicht signifikanten Steigerung um das 1,8-fache ihr Maximum ($2p=0,197$). In Woche 17 und 21 fielen die Calcitriolspiegel auf das 1,1-fache bzw. auf ihren Ausgangswert.

Bei einem Patienten kam es zu höchstwahrscheinlich (aufgrund stetig fallender PTH Werte) zu einem deutlichen Anstieg der Calcitriolspiegel unterhalb der Labornachweisgrenze (Patient Nr. 21, siehe Abb. 15).

Tabelle 12: Median, 25.- und 75. Perzentile und statistische Signifikanz der Calcidiolspiegel bei Patienten der Subgruppe B

Woche	0	2	4	6	8	10	14	17	21
Median	10	10	10	11	10	14	18	11	10
Perz 25	10	10	10	10	10	10,5	10,5	10	10
Perz 75	17,5	14,5	15,5	14,0	12,5	18,0	23,0	20,5	15,0
2p		0,414	1,0	0,593	0,180	0,465	0,197	1,0	0,593

Subgruppe C:

Für die Patienten der Subgruppe C sind die Einzelverläufe der Calcitriolspiegel sowie der entsprechende Median (fett) in Abbildung 12 dargestellt.

Die korrespondierenden Zahlenwerte finden sich in Tabelle VIII im Tabellenanhang

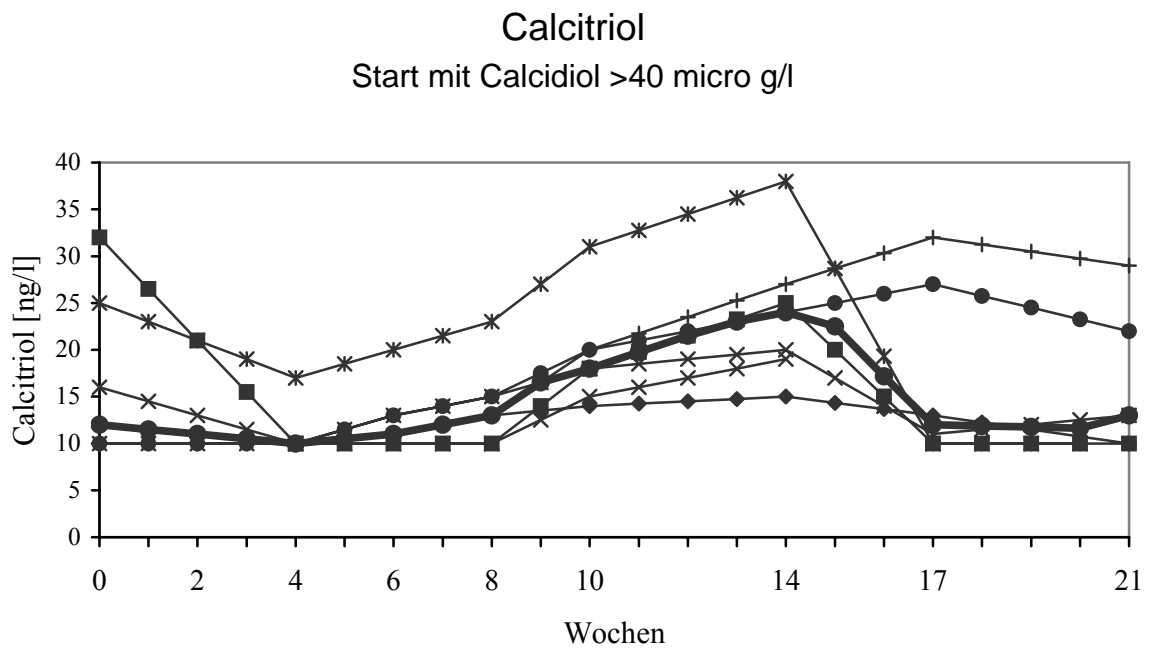


Abb. 12: Einzelverläufe und Median der Calcitriolspiegel bei Patienten der Subgruppe C

Tabelle 13: Median, 25.- und 75. Perzentile und statistische Signifikanz der Calcitriolspiegel bei Patienten der Subgruppe C

Woche	0	2	4	6	8	10	14	17	21
Median	12,0	11,0	10,0	11,0	13,0	18,0	24,0	12,0	13,0
Perz 25	10	10	10	10	10	15	19	10	10
Perz 75	25	21	10	13	15	20	27	28,3	25,5
2p		0,068	0,068	0,246	1,000	0,237	0,063	0,917	1,000

In dieser Gruppe konnte bei allen Patienten ein Anstieg der Calcitriolspiegel verzeichnet werden.

Auch hier lagen bei drei von sieben Patienten die individuellen Calcitriolspiegel initial unterhalb der Nachweisgrenze von 10ng/l nachzuweisen. Bis zur Woche 8 kam es zu keinem signifikanten Anstieg der Calcitriolspiegel. In Woche 10 war ein Anstieg der Serumspiegel aller Patienten, im Median auf das 1,7-fache, zu verzeichnen; in Woche 14 erreichten sie mit einer knapp nichtsignifikanten Steigerung um das 2,0-fache ihren Höchstwert ($p=0,063$). In Woche 17 und 21 fielen die Calcitriolspiegel wieder auf das Ausgangsniveau ab.

3.3 Parathormon (PTH)

Der Blutspiegel von PTH ist aufgrund des direkten negativen Rückkopplungsmechanismus von der Serumkonzentration des Calcitriols abhängig. Die Auswertung erfolgt daher Bezug nehmend auf die Calcitriol Ausgangswerte. (Calcitriol Ausgangswerte unterhalb von 10ng/l und >10ng/l) In Abbildung 12 sind die Einzelverläufe der Parathormonspiegel der Patienten mit Calcitriol Ausgangswerten unterhalb der Nachweisgrenze von 10 ng/l dargestellt. Der Median ist fett dargestellt, die korrespondierenden Zahlenwerte finden sich in Tabelle IX im Tabellenanhang.

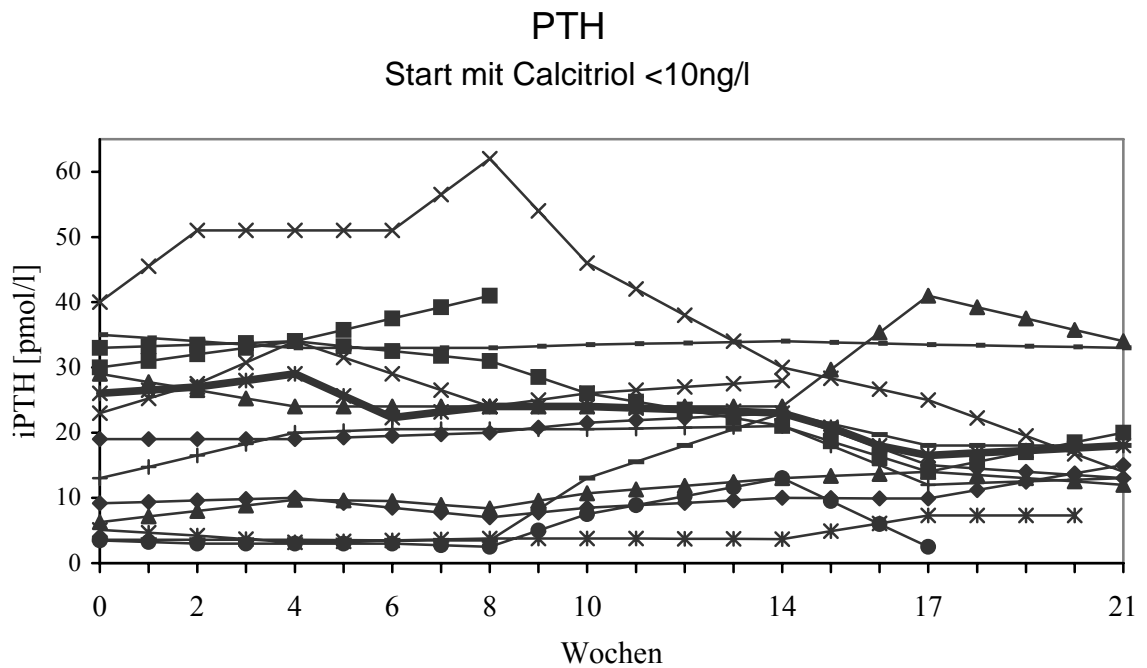


Abb. 13: Einzelverläufe und Median (fett) der Parathormonspiegel bei Patienten mit Calcitriol Ausgangswerten von unterhalb der Nachweisgrenze von 10 ng/l (n=14)

Tabelle 14: Median, 25.- und 75. Perzentile und statistische Signifikanz der Parathormonspiegel bei Patienten mit Calcitriol Ausgangswerten von unterhalb der Nachweisgrenze von 10 ng/l (n=14)

Woche	0	2	4	6	8	10	14	17	21
Median	26	27	29	22,3	24	24	23	16,5	18
Perz 25	8,5	9,2	10	9,3	8	11,9	17	12,5	13
Perz 75	35,8	35,1	35	37,9	40	37	32	39,1	34
2p gesamt		0,387	0,307	0,925	0,9	0,421	0,78	0,53	0,646

Die Parathormon-Spiegel der Patienten mit Calcitriol Ausgangswerten unterhalb der Nachweisgrenze von 10 ng/l stiegen in bis Woche 6 leicht an (von 26 pmol/l auf 29 pmol/l in Woche 6). Ab Woche 8 lagen sie konstant unterhalb des Ausgangswertes von 26pmol/l. In Woche 17 fielen sie nicht signifikant (2p:0,53)um ca. ein Drittel des

Ausgangsniveaus (im Median 16,5 pmol/l) um in Woche 21 wieder leicht auf das 0,7-fache des Ausgangsniveaus anzusteigen (18 pmol/l).

Die PTH Spiegel der Patientin 21 sind aufgrund extremer PTH Konzentrationen einzeln am Ende dieses Abschnittes in Abbildung 15 dargestellt.

In Abbildung 14 sind die Einzelverläufe der Parathormonspiegel der Patienten mit Calcitriol Ausgangswerten oberhalb der Nachweisgrenze von 10 ng/l dargestellt. Der Median ist fett dargestellt, die korrespondierenden Zahlenwerte finden sich in Tabelle IX im Tabellenanhang

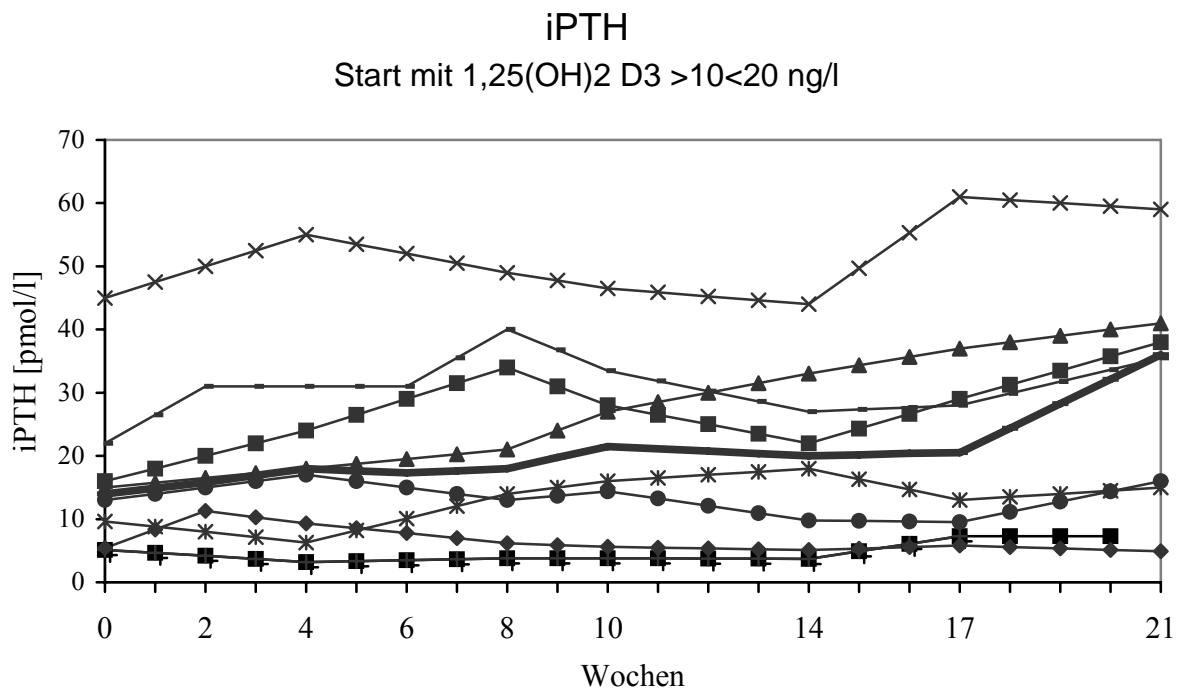


Abb. 14: Einzelverläufe und Median (fett) der Parathormonspiegel bei Patienten mit Calcitriol Ausgangswerte von >10 ng/l

Die Parathormonspiegel der Patienten mit Calcitriolausgangswerten >10 ng/l stiegen von initial 14 pmol/l (Median) auf Werte zwischen 14 und 21,5 pmol/l im Zeitraum von Woche 2 bis Woche 10 an (Signifikanz 2p:0,025) und verblieben auf diesem Niveau bis zur Woche 17.

In Woche 21 erreichten sie ihr Maximum von 36 pmol/l (Median).

Tabelle 15: Median, 25.- und 75. Perzentile und statistische Signifikanz der Parathormonspiegel bei Patienten mit Calcitriol Ausgangswerte von >10 ng/l nach Wilcoxon.

Woche	0	2	4	6	8	10	14	17	21
Median	14	15,8	18	17,3	18	21,5	20	20,5	36
Perz. 25	6,5	8,8	7	8,4	8	7,8	6	7,9	15
Perz.75	20,5	28,3	29	30,5	39	32,1	32	35	41
2p		0,05	0,05	0,025	0,042	0,025	0,263	0,050	0,028

In Abbildung 15 ist der Einzelverlauf der Parathormonspiegel der Patienten Nr. 21 dargestellt. Der Median ist fett dargestellt, die korrespondierenden Zahlenwerte finden sich in Tabelle IX im Tabellenanhang

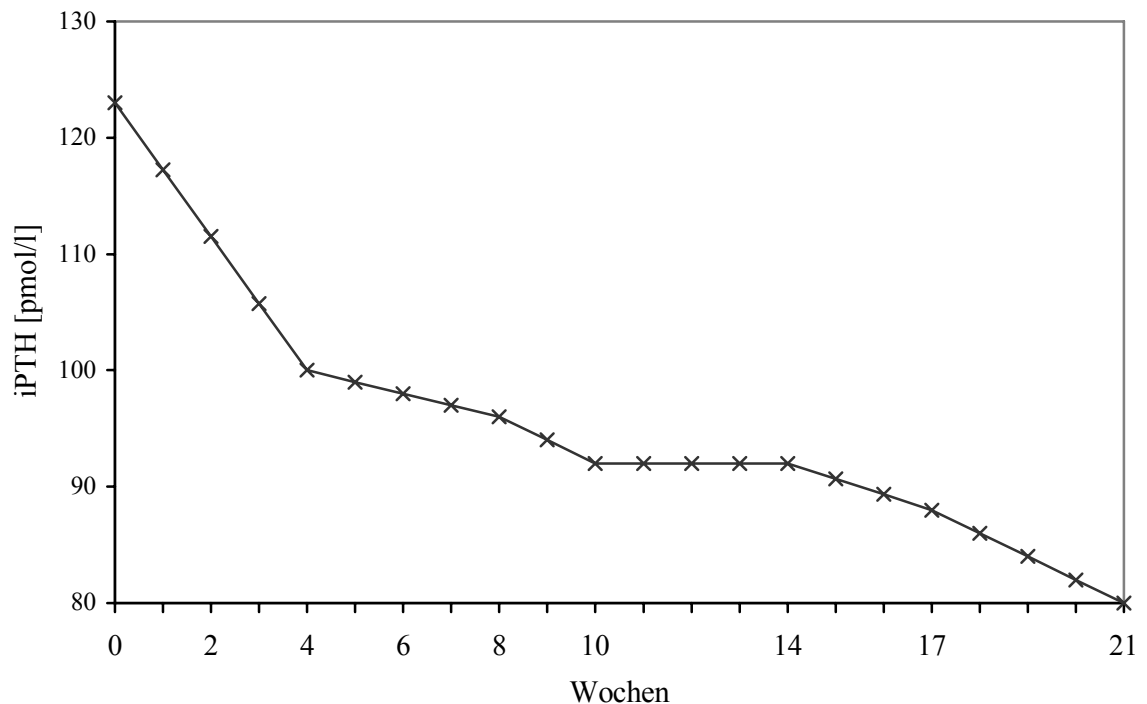


Abb. 15: PTH Spiegel des Patienten Nummer 21

Die Konzentration des zirkulierenden PTH fiel stetig signifikant von stark erhöhten Werten (123 pmol/l) auf das 0,66-fache des Ausgangsniveaus (82 pmol/l)

3.4 Calcium und Phosphat

3.4.1 Calcium

Die Serumkonzentrationen von Calcium wird massgeblich durch die Blutspiegel von Calcitriol beeinflusst. Daher erfolgt die Darstellung der Calciumspiegel abhängig von den Ausgangskonzentrationen des Calcitriols.

In Abbildung 16 sind die Einzelverläufe sowie der Median (fett) der Calciumspiegel der Patienten mit einem Calcitriolausgangswert von <10 ng/l dargestellt. Die korrespondierenden Zahlenwerte finden sich im Tabellenanhang in Tabelle X

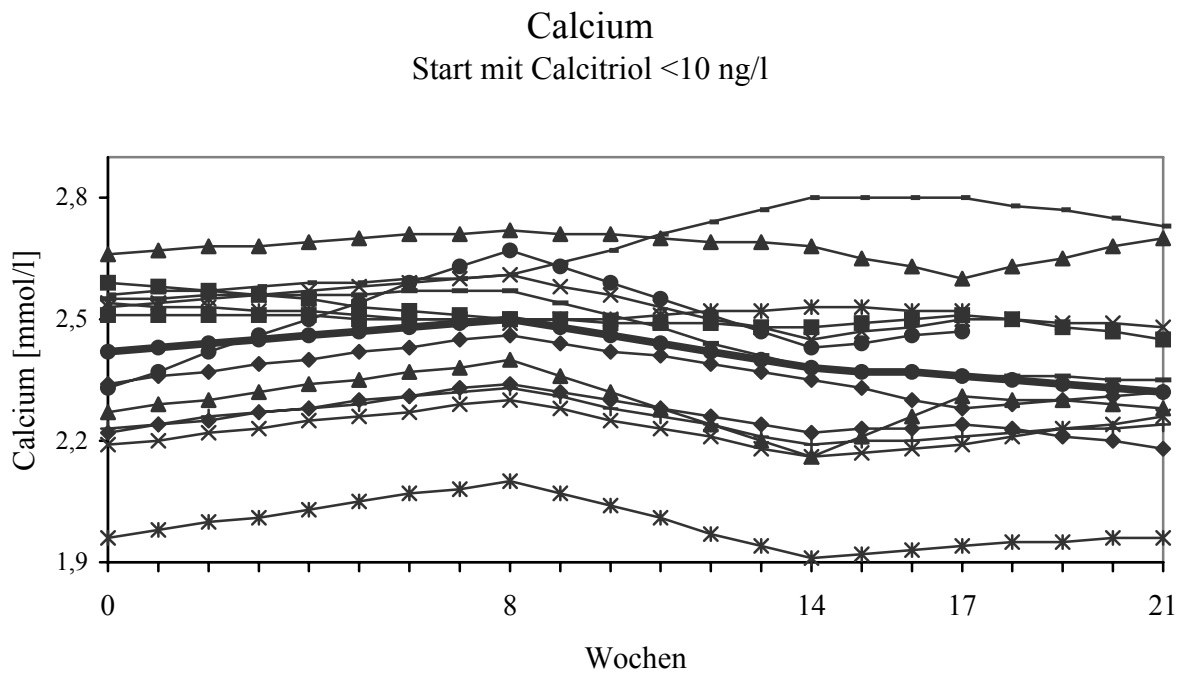


Abb. 16: Einzelverläufe und Median (fett) der Calciumspiegel der Patienten mit Calcitriol Ausgangswerten unterhalb der Nachweisgrenze von 10 ng/l

Bei ebenfalls konstanter Dosis an calciumhaltigen Phosphatbindern (Tabellenanhang Tabelle V) blieben die Calciumspiegel der Patienten mit einem Calcitriolausgangs-

wert von $<10\text{ng/l}$ ausgehend von $2,42\text{ mmol/l}$ in Woche 0 bis zur Woche 8 ($2,5\text{ mmol/l}$) auf einem annähernd konstanten Niveau (Median). Ab Woche 8 fielen sie stetig bis auf $2,32\text{ mmol}$ in Woche 21 (Median, nicht signifikant $2p:0,759$) Median).

Tabelle 16: Median, 25.- und 75. Perzentile und statistische Signifikanz der Calciumspiegel der Patienten mit Calcitriol Ausgangswerten unterhalb der Nachweisgrenze von 10 ng/l

Woche	0	8	14	17	21
Median	2,42	2,5	2,38	2,36	2,32
Perz 25	2,23	2,34	2,17	2,23	2,24
Perz 75	2,55	2,61	2,51	2,51	2,48
2p		0,01	0,289	0,687	0,759

In Abbildung 17 sind die Einzelverläufe sowie der Median (fett) der Calciumspiegel der Patienten mit einem Calcitriolausgangswert von $>10\text{ ng/l}$ dargestellt. Die korrespondierenden Zahlenwerte finden sich im Tabellenanhang in Tabelle X.

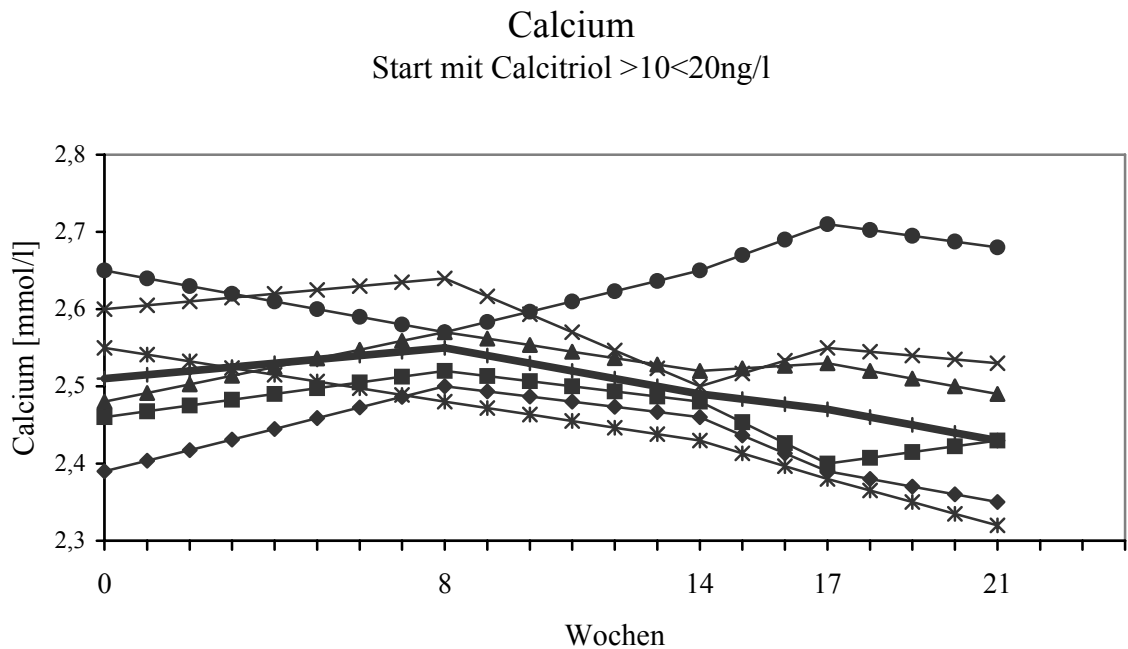


Abb. 17: Einzelverläufe und Median (fett) der Calciumspiegel der Patienten mit Calcitriol Ausgangswerten $>10 <20\text{ ng/l}$

Bei konstanter Dosis an calciumhaltigen Phosphatbindern (Tabellenanhang Tabelle V) blieben die Calciumspiegel der Patienten mit einem Calcitriol Ausgangswert von $>10 <20$ ng/l ausgehend von 2,51 mmol/l bis zur Woche 8 (2,55 mmol/l) auf einem annähernd konstanten Niveau (Median). Ab Woche 8 fiel der Median stetig bis hin zu 2,35 mmol/l in Woche 21 (nicht signifikant (2p: 0,293 Median)).

Tabelle 17: Median, 25.- und 75. Perzentile und statistische Signifikanz der Calciumspiegel der Patienten mit Calcitriol Ausgangswerten $>10 <20$ ng/l nach Wilcoxon

Woche	0	8	14	17	21
Median	2,51	2,55	2,49	2,47	2,43
Perz 25	2,41	2,49	2,44	2,38	2,33
Perz 75	2,64	2,62	2,57	2,55	2,52
2p		0,116	0,317	0,655	0,655

In Abbildung 18 sind die Einzelverläufe der Calciumspiegel der Patienten mit einem Calcitriol Ausgangswert von >20 ng/l dargestellt. Die korrespondierenden Zahlenwerte finden sich im Tabellenanhang in Tabelle X

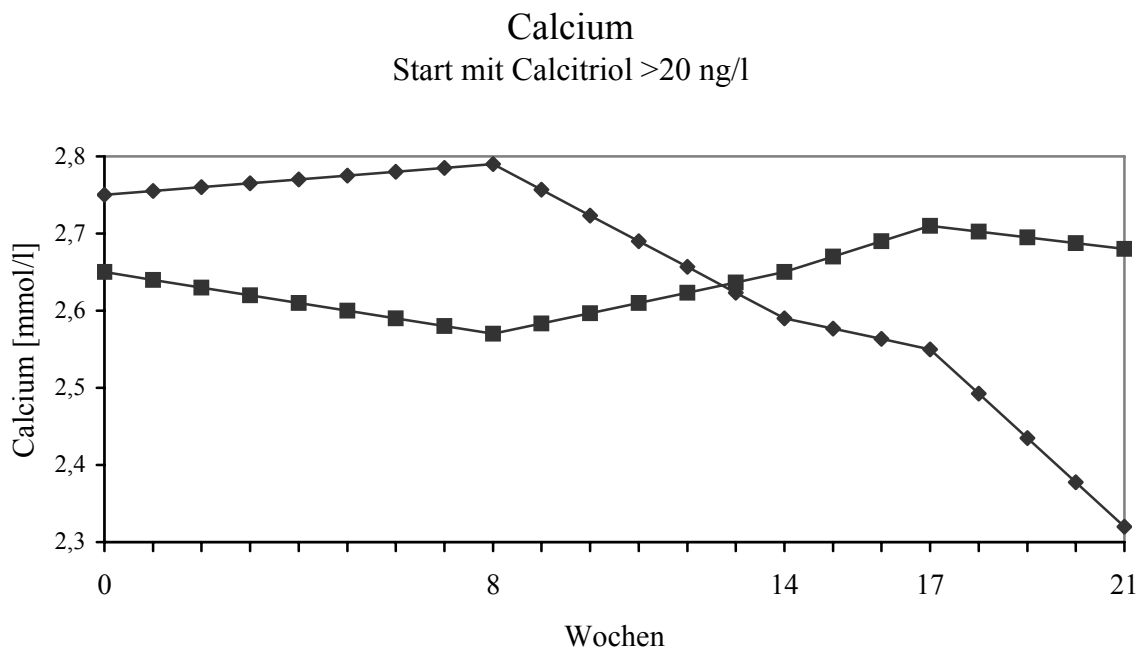


Abb. 18: Einzelverläufe der Calciumspiegel der Patienten mit Calcitriol Ausgangswerten >20 ng/l

Der Calciumspiegel des Patienten 5 fiel ab der Woche 8 kontinuierlich von einem Ausgangswert von 2,75 mmol/l auf 2,32 mmol/l in Woche 21. Patient 20 begann die Studie mit einem Calcitriolwert von 32 ng/l und erreichte diesen Höchstwert während der ganzen Studie nicht mehr. Die Calciumspiegel dieses Patienten blieben trotzdem deutlich unterhalb des als Ausschlusskriterium definierten Wertes von 2,75 mmol/l (nicht signifikant).

3.4.2 Phosphat

Die Serumkonzentration des Phosphats wird ist ebenso wie die des Calciums durch die Blutspiegel von Calcitriol beeinflusst. Daher erfolgt die Darstellung der Phosphatspiegel ebenfalls abhängig von den Ausgangskonzentrationen des Calcitriols.

Die Phosphatspiegel zeigten in ihrem Verlauf keine Abhängigkeit bezüglich der PTH-Spiegel.

In Abbildung 19 sind die Einzelverläufe sowie der Median (fett) der Phosphatspiegel der Patienten mit einem Ausgangswert von < 10 ng/l dargestellt. Die korrespondierenden Zahlenwerte finden sich im Tabellenanhang in Tabelle XI.

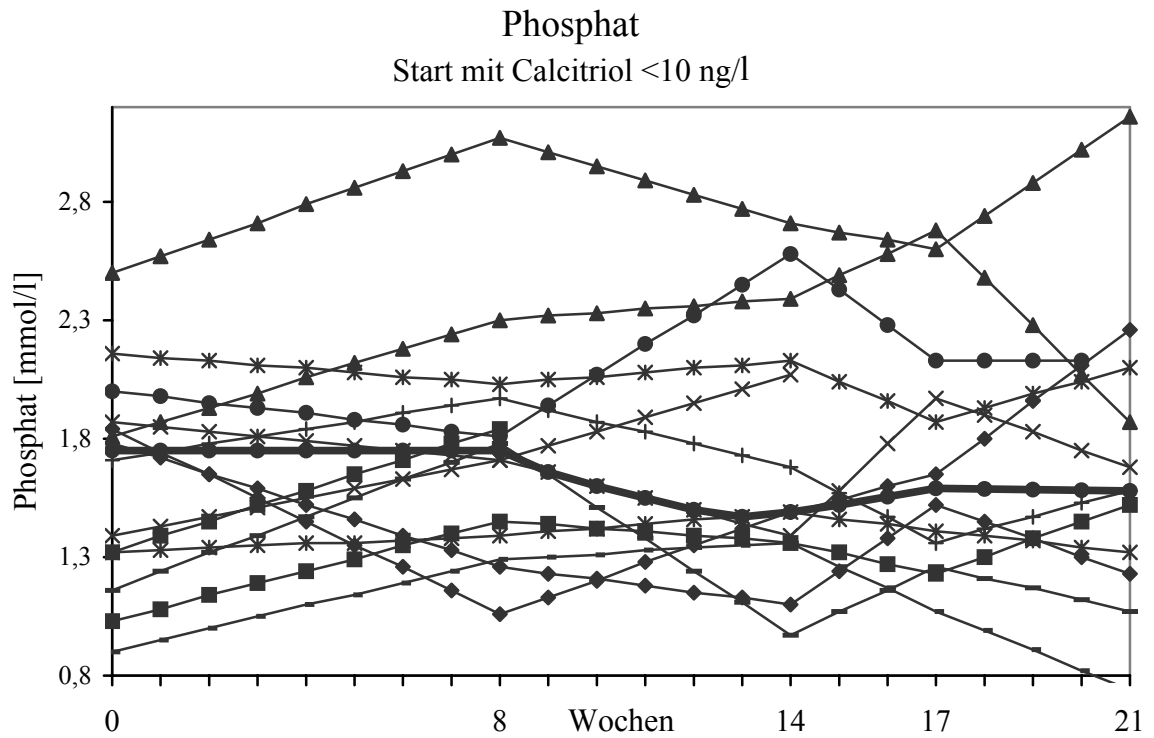


Abb. 19: Einzelverläufe und Median (fett) der Phosphatspiegel der Patienten mit Calcitriol Ausgangswerten <10 ng/l

Die Phosphatspiegel der Patienten mit Calcitriolausgangswerten unterhalb der Nachweisgrenze von 10ng/l fielen von initial 1,75 mmol/l (Median) auf das 0,85-fache des Ausgangswertes (=1,49 mmol/l im Median, nicht signifikant $2p:0,233$). In Woche 17 und 21 stiegen auf das 1,59 mmol/l an, blieben aber mit dem 0,9-fache des Ausgangswertes immer noch deutlich erniedrigt in Bezug auf den Ausgangswert.

Tabelle 18: Median, 25.- und 75. Perzentile und statistische Signifikanz der Phosphatspiegel der Patienten mit Calcitriol Ausgangswerten <10 ng/l nach Wilcoxon

Woche	0	8	14	17	21
Median	1,75	1,75	1,5	1,59	1,58
Perz. 25	1,28	1,37	1,4	1,29	1,23
Perz. 75	1,9	1,99	2,3	2,09	2,1
2p		0,233	0,346	0,638	0,610

In Abbildung 20 sind die Einzelverläufe sowie der Median (fett) der Phosphatspiegel der Patienten mit einem Ausgangswert von $>10<20$ ng/l dargestellt. Die korrespondierenden Zahlenwerte finden sich im Tabellenanhang in Tabelle XI.

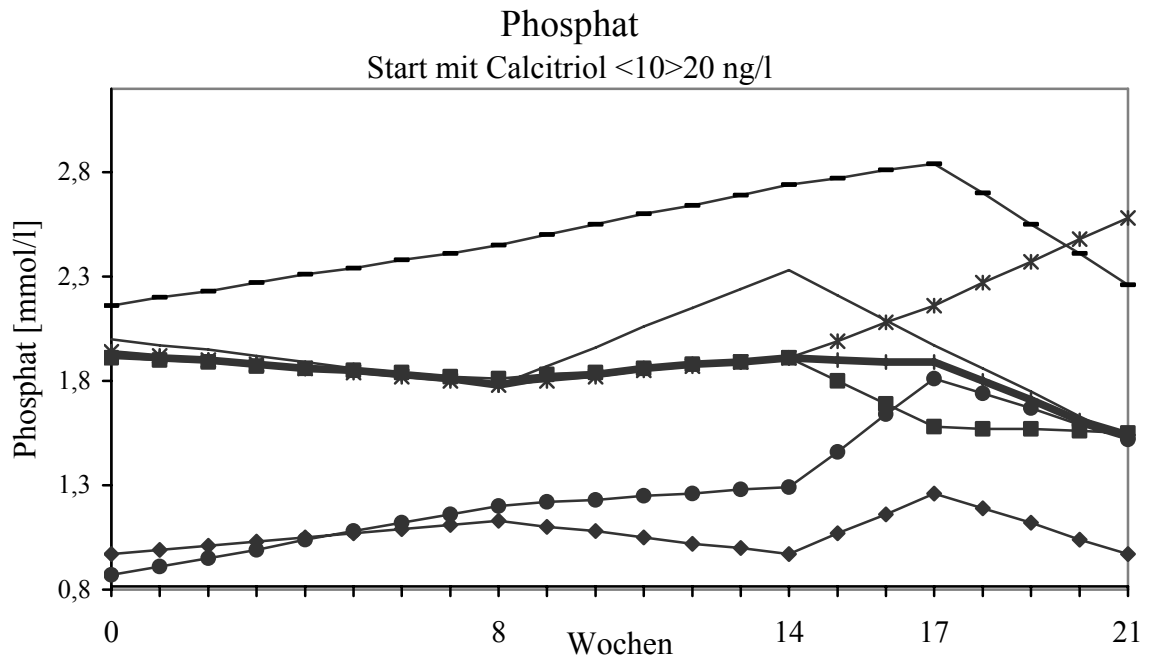


Abb. 20: Einzelverläufe und Median (fett) der Phosphatspiegel der Patienten mit Calcitriol Ausgangswerten >20 ng/l

Die Phosphatspiegel der Patienten mit Calcitriolausgangswerten $>10<20$ ng/l blieben im Median stets unterhalb des Ausgangsniveaus von 1,92 mmol/l. In Woche 21 erreichten sie ihr Minimum mit 1,54 mmol/l, dem 0,8-fachen des Ausgangsniveaus (nicht signifikant; $2p:0,5$)

Tabelle 19: Median, 25.- und 75. Perzentile und statistische Signifikanz der Phosphatspiegel der Patienten mit Calcitriol Ausgangswerten >20 ng/l nach Wilcoxon

Woche	0	8	14	17	21
Median	1,92	1,78	1,9	1,89	1,54
Perz. 25	0,95	1,18	1,2	1,5	1,38
Perz. 75	2,04	1,97	2,4	2,33	2,34
2p		0,528	0,144	0,249	0,5

In Abbildung 21 sind die Einzelverläufe sowie der Median (fett) der Phosphatspiegel der Patienten mit einem Ausgangswert von <10 >20 ng/l dargestellt. Die korrespondierenden Zahlenwerte finden sich im Tabellenanhang in Tabelle XI.

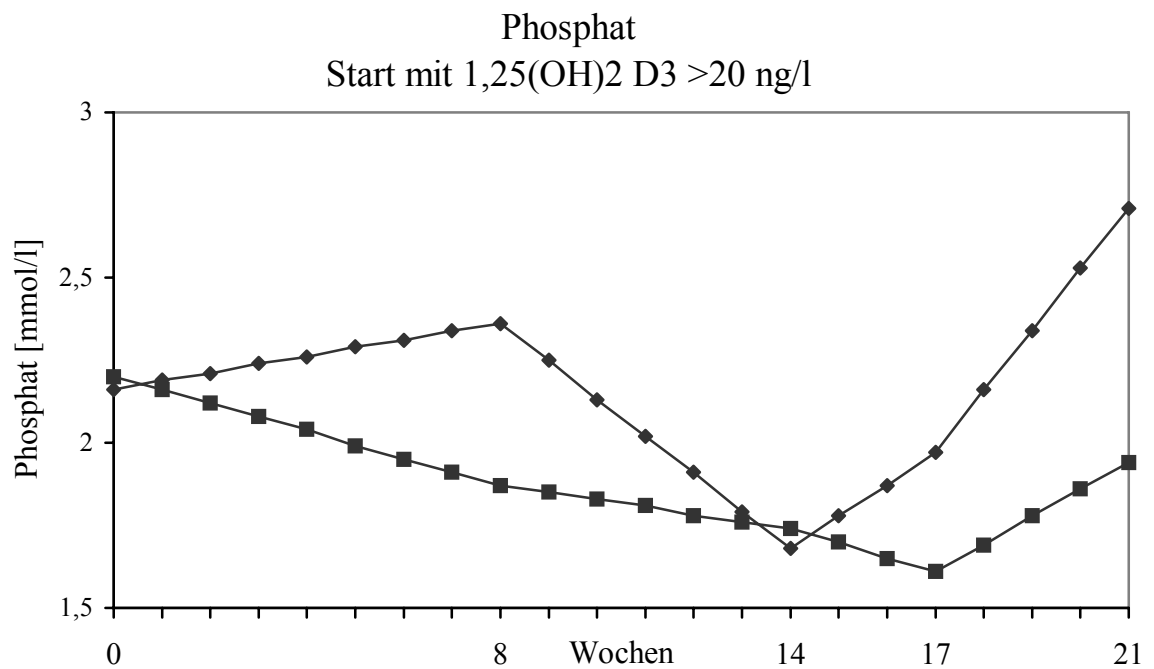


Abb. 21: Einzelverläufe und Median (fett) der Phosphatspiegel der Patienten mit Calcitriol Ausgangswerten >20 ng/l

Die Phosphatspiegel der Patienten mit Calcitriolausgangswerten von >20 ng/l fielen bis zur Woche 14 deutlich ab und stiegen dann in Woche 21 erneut (nicht signifikant).

4. Diskussion

4.1 Studiendesign

4.1.1 Serielle suberythematöse UV-Bestrahlung

Chronische Dialysepatienten haben infolge der terminalen Niereninsuffizienz eine verminderte renale 1-alpha-Hydroxylase-Kapazität mit konsekutivem Calcitriolmangel.

Bei gesunden Probanden zeigten Holick et al (29), dass sich nach topischer Applikation von 1-alpha-dihydroxy-7-Dehydrocholesterol und anschließender UV-Bestrahlung Calcitriol in der Haut nachweisen lässt. Eine kutane extrarenale Calcitriolsynthese ist somit bei Gesunden möglich. Bei beidseits nephrektomierten Hämodialysepatienten beschrieben Jongen et al (76) und Lambert et al (77) geringe Blutspiegel von Calcitriol, welches somit extrarenal gebildet sein musste. Eine extrarenale 1-alpha-Hydroxylaseaktivität konnte primär in Keratinozyten, Melanozyten (3), Monozyten und Granulozyten in Makrophagen bei Sarkoidosepatienten (4) sowie in Osteoblasten und Prostatazellen (36) nachgewiesen werden.

Aufgrund dieser Literaturdaten scheint eine extrarenale Calcitriolproduktion grundsätzlich auch bei chronischen Dialysepatienten möglich zu sein.

Die ersten Studien mit UV-Bestrahlung der Haut bei Dialysepatienten konnten diese Annahmen allerdings nicht bestätigen.

Sörensen et al exponierten eine Gruppe von chronischen Hämodialysepatienten über 3 Wochen 8-10 Stunden täglich der äquatornahen Sonne (Karibische Inseln). Es wurde ein geringer Anstieg des Calcidiols ohne Anstieg von Calcitriol gefunden (93)

Schulten et al führten bei chronischen Hämodialysepatienten eine serielle Teilkörperbestrahlung mit einem UV-B-haltigen Spektrum über 10 Monate durch.

Dabei kam es jedoch zu keiner signifikanten Steigerung der Calcidiol- bzw. Calcitriolspiegel (13)

Koall et al führten eine Ganzkörperbestrahlung bei chronischen Hämodialysepatienten über 30 Monate mit einem UVB-haltigen Spektrum durch. Es konnte ein Anstieg der Calcidiolspiegel auf niedrignormale bis leicht erhöhte Werte nachgewiesen werden (94,95). Die Calcitriolspiegel wurden nicht gemessen.

Matulla-Nolte jedoch konnte unter serieller Ganzkörperbestrahlung mit einem sonnenähnlichen UV-Spektrum erstmals bei chronischen Hämodialysepatienten eine Normalisierung der initial subnormalen Werte von Calcidiol und Calcitriol beschreiben. (75)

Die wesentlichen Unterschiede der letztgenannten Studie im Vergleich zu den drei erstgenannten waren:

- eine kontinuierliche Steigerung der dennoch stets suberythematos bleibenden Bestrahlungsdosis zur Kompensierung der physiologischen Schutzmechanismen der Haut
- die Verwendung eines UV-Spektrums mit einem Anteil von 13% UVB

Da diese Ganzkörperexposition im Stehen nur von gut rehabilitierten Patienten genutzt werden kann, war eine der Fragestellungen dieser Untersuchung die nach einer Methodik, die bei allen Dialysepatienten, sogar während der Hämodialysebehandlung, durchgeführt werden kann.

Nach Angaben von Holick et al. reicht bei Gesunden eine Exposition von Gesicht und Armen aus, um eine suffiziente Vitamin D-Bildung zu erzielen. Dies entspricht ca. 14% der kutanen Körperoberfläche.

Es wurde deshalb für diese Studie das Konzept einer Teilkörperbestrahlung der Beine gewählt (ventrale Unterschenkel sowie distale Hälfte der Oberschenkel).

Hauptfragestellung dieser Untersuchung war es zu ermitteln, ob sich bei chronischen Hämodialyspatienten mit Calcitriolmangel unter suberythematöser, langsam gesteigerter serieller UVB-Teilkörperbestrahlung der unteren Extremitäten Anstiege der zirkulierenden Vitamin D-Metaboliten Calcidiol und Calcitriol nachweisen lassen. Außerdem wurden die Parameter PTH, Calcium und das Phosphat kontrolliert.

Da keine Daten in der aktuellen Literatur in Bezug auf die Ausbildung der Lichtschwiele und Pigmentierung der Haut unter dreimal wöchentlich erfolgter serieller UVB-Teilkörperbestrahlung mit sonnenähnlichen Spektren vorlagen, wurde ein sehr risikoarmes Bestrahlungsregime gewählt. Um die biologisch wirksame UV-Dosis trotz Adaptationsvorgängen wie Pigmentierung (9) und Ausbildung einer Lichtschwiele (3) effektiv zu halten erfolgte eine Steigerung der Bestrahlungsdauer pro Bestrahlung um jeweils eine halbe Minute, was im Median einer Steigerung von 2,4 Joule/bestrahlte Fläche entspricht. Bezogen auf den Ausgangswert von 9,5 Minuten Bestrahlungsdauer (im Median 48,0 Joule/bestrahlte Körperoberfläche) lag initial eine Steigerung der Bestrahlungsdosis von > 5 % vor, die bis zur Woche 21 auf <1,25% fiel (bezogen auf den jeweils vorangehende Bestrahlungsdosis, siehe Tab.VI des Tabellenanhanges.)

4.1.2 Kritik der Methodik

Eine zusätzlich über die während der Dialyse verabreichte Vitamin D-wirksame UV-Exposition ist weitgehend auszuschließen, da sich die Patienten aufgrund ihrer Erkrankung und der entsprechenden Aufklärung kaum der Sonne aussetzten.

Ein medikamentöser Einfluss ist auszuschließen, da die vorangehende Substitutionstherapie mit Calcitriol acht Wochen vor Studienbeginn beendet wurde. Aufgrund der unteren Labornachweisgrenze für Calcitriol von 10 ng/l konnte eine Kinetik unterhalb dieser Schwelle nicht dargestellt werden.

Der Serumspiegel des Calcidiols sanken während der Washoutphase im Median um 10%. Dass es zu keinem deutlicheren Abfall der Calcidiolspiegel kam ist mit der langen biologischen Halbwertszeit von 25 Tage zu erklären.

4.2 Vitamin D

4.2.1 Calcidiol

Der Normbereich für Calcidiol für Gesunde liegt zwischen 10-60 µg/l.

Das Maximum der Anstiege der Calcidiolspiegel wurde in allen 3 Subgruppen A-C (A: Ausgangswert <20µg/l, B: >20<40µg/l, C: >40µg/l) unabhängig vom Ausgangswert jeweils acht Wochen nach dem Beginn der Bestrahlung erreicht.

Dies ist mit einer verzögerten Bildung von Vitamin D aufgrund der Verminderung der Lichtempfindlichkeit der urämischen Haut bei Melanosis Cutis (48) sowie Xerosis Cutis zu erklären.

Dabei wiesen die individuellen Anstiege der Calcidiolspiegel eine Abhängigkeit von der Ausgangskonzentration des Calcidiols auf. Die 3 Subgruppen zeigten unterschiedliche Steigerungsraten; der Maximalwert wurde dennoch bei allen Subgruppen nach 8 Wochen erreicht.

Subgruppe A:

Bei den Patienten der Subgruppe A stiegen die Calcidiolspiegel (mit nur einer Ausnahme) in den unteren Normbereich an. In Woche 8 wurde der Höchstwert erreicht. Dies entsprach einer hochsignifikanten ($2p:0,005$) Steigerung auf das 4,19-fache des Ausgangsniveaus (Median). Im Anschluss kam es zur Ausbildung einer Plateauphase; die Calcidiolspiegel verblieben signifikant ($2P = 0,008$ und kleiner) bis zum Studienende auf über dem 3-fachen des Ausgangsniveaus.

Subgruppe B:

Bei den Patienten der Subgruppe B fand sich initial ein Abfall der Calcidiolwerte, welcher mit der hohen Halbwertszeit im Sinne einer nicht kompletten Auswaschung der vorherigen Substitution erklärt werden kann. Von Wochen 6 zu Woche 8 kam es zu einem signifikanten ($p:0,043$) Anstieg der Calcidiolspiegel (1,11-fache des Ausgangsniveaus, 1,57-fache bezogen auf den vorhergehenden Wert). Von Woche 10-17 blieben die Calcidiolwerte stets oberhalb des Ausgangsniveaus erhöht, in Woche 21 war ein Rückgang auf das Ausgangsniveau zu verzeichnen.

Subgruppe C:

Bei den Patienten der Subgruppe C verblieben diese auf dem bestehenden hochnormalen Niveau bzw. stiegen auf hochnormale Werte an (Höchstwert in Woche 8 mit Steigerung auf das 1,16-fache im Median, keine Signifikanzen im Verlauf). Ab Woche 10 fielen die Calcidiolspiegel leicht ab, was sich mit der in der Literatur beschriebenen negativen Rückkopplung bei Calcidiolspiegeln im Normbereich erklären lässt.

Zusammenfassend lässt sich folgendes darstellen:

Je niedriger die Ausgangswerte des Calcidiols waren, umso höher fiel die Steigerungsrate aus.

Der Abfall der Calcidiolspiegel nach Woche 8 ist vor allem mit einer Abnahme der Steigerungsrate im Zusammenhang mit der Ausbildung einer Lichtschwiele sowie der zunehmenden Pigmentierung des bestrahlten Areals zu erklären. Bei Bestrahlungsbeginn betrug die prozentuale Steigerung der Bestrahlungsdosis über 5%, bei Bestrahlungsende waren es noch 1,25%.

Die beschriebenen Plateauphasen bzw. das Verbleiben der Werte auf hochnormalem Niveau lässt sich weiterhin mit der Halbwertszeit von Calcidiol (25 Tage) erklären.

Insgesamt weisen diese Ergebnisse darauf hin, dass auch bei urämischer Haut eine UV-Exposition von nur 14% der Oberfläche ausreicht, um über eine kutane

Aktivierung die Vitamin D-Synthese effektiv zu steigern und den Calcidiolblutspiegel sogar zu normalisieren.

Das Ausbleiben einer Steigerung der Calcidiolserumspiegel über den hochnormalen Normbereich kann folgendermaßen erklärt werden:

- Bei der kutanen Bildung von Vitamin D wird das noch nicht zu Vitamin D₃ umgewandelte Previtamin D₃ bei länger andauernder UVB-Exposition in inaktive Substanzen wie Tachysterol und Lumisterol umgewandelt (29)
- Abhängig von den Calcitriolspiegeln wird mittels eines negativen Rückkoppelungsmechanismus die 1- α -Konversion vermindert. So wird die Vitamin D-Synthese inhibiert und somit eine Intoxikation verhindert (29) (siehe 1.5.1.1).

Insgesamt konnte somit erstmals gezeigt werden, dass die Calcidiolserumspiegel auch bei Dialysepatienten unter serieller, suberythematischer UVB Teilkörperbestrahlung mit einem UVB-Anteil von 3,5% signifikant ansteigen. Unter ansteigend dosierter serieller Ganzkörperbestrahlung mit einem UVB-Anteil von 13% war bereits von Klamroth (74) sowie Matulla-Nolte (75) eine Normalisierung der Calcidiolspiegel beschrieben worden.

4.2.2 Calcitriol

Eine Normalisierung, auch der Calcitriolspiegel, unter ansteigend dosierter Ganzkörperbestrahlung war bei Dialysepatienten erstmals von Klamroth und Matulla-Nolte beschrieben worden (74,75). Im Gegensatz zu den eingangs zitierten Arbeiten wurden in der vorliegenden Studie nur ca. 14% der Körperoberfläche bestrahlt. Außerdem betrug in der vorliegenden Arbeit der Anteil des Ultraviolett nur 3,5% im Gegensatz zu 13% bei den Arbeiten von Klamroth und Matulla-Nolte. Die Bestrahlung wurde zudem während der Hämodialysebehandlung durchgeführt. Damit ist sie ohne zusätzlichen Zeitaufwand für alle Dialysepatienten anwendbar.

In der vorliegenden Studie konnte erstmals ein Ansteigen, auch der Calcitriolwerte, unter serieller suberythematöser UVB-Teilkörperbestrahlung beobachtet werden. Beim Vergleich der Calcitriolspiegel mit den Calcidiolspiegeln ist folgendes zu bemerken.

- Je höher die Ausgangswerte der Calcidiolspiegel am Beginn der Studie waren, desto höher lagen die Maxima der Calcitriolspiegel in Woche 14.
- Bei Patienten mit einem konstant hohen Substratpool von Calcidiol fanden sich die deutlichsten Steigerungen der Calcitriolspiegel.

Demzufolge fanden sich bei den Patienten im Median:

- Subgruppe A: eine signifikante Steigerung (2p: 0,018) der Calcitriolspiegel in Woche 14 auf das 1,5-fache
- Subgruppe B: ein nicht signifikanter Anstieg (2p:0,197) auf das 1,8-fache
- Subgruppe C: eine nicht signifikante Steigerung (2p:0,063) auf das 2,0-fache

Somit ist das Vorhandensein eines ausreichend hohen Substratpools an Calcidiol, wie schon von Bikle postuliert (78) als eine notwendige Voraussetzung für die extrarenale kutane Calcitriolsynthese zu werten.

Dabei ist zu berücksichtigen, dass bei den Calcitriolwerten, die bei Studienbeginn unterhalb der Nachweisgrenze lagen, die Steigerungsrate mit hoher Wahrscheinlichkeit deutlich höher liegt, als labortechnisch zu ermitteln war.

Bei 4 Patienten blieben die Calcitriolspiegel unterhalb der Labornachweisgrenze von 10 ng/l. Ob es hier zu einem nicht nachweisbaren Anstieg unterhalb der beschriebenen Nachweisgrenze kam, muss offen bleiben.

Da es bei einem dieser Patienten zu einem deutlichen Rückgang der PTH Spiegel auf das 0,66-fache des Ausgangswertes kam (von 123 pmol/l in Woche 0 auf 82 pmol in Woche 21), kann zumindest hier eine biologisch wirksame Steigerung der Calcitriolwerte auch unterhalb der Labornachweisgrenze postuliert werden.

Der Abfall der Calcitriolspiegel folgt, wie auch der Anstieg, um ca. 6 Wochen verzögert dem des Calcidiols (Halbwertszeit 25 Tage)

Ursachen für den Abfall der Calcitriolspiegel ab Woche 14 könnten sein:

- Absinken des Calcidiolspiegels aufgrund nicht ausreichender UV-Dosiserhöhung (siehe 4.1.1) bei Ausbildung der Lichtschwiele und zunehmender Pigmentierung (3)
- Die Aktivierung der kutanen 1- α -Hydroxylase unter UVB Bestrahlung benötigt eine Schwellen-UV-Dosis (78).

Der Verlauf der Calcitriol- und Calcidiolspiegel muss daher unter Berücksichtigung der oben geschilderten Adaptationsvorgänge betrachtet werden. Es kam infolgedessen wahrscheinlich ab Woche 17 (Steigerungsrate 1,25%) zu einer relativen Unterdosierung der Vitamin D-wirksamen Bestrahlungsdosis. Aufgrund der Halbwertszeit des Calcidiols von 25 Tagen setzt die Unterdosierung mit hoher Wahrscheinlichkeit bereits früher ein:

So sanken die Calcidiolspiegel ab Woche 10 stetig bis Woche 21, lagen zu diesem Zeitpunkt aber immer noch 18% über dem Ausgangswert (Median).

Diese Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit Untersuchungen von Bikle et al, der als Voraussetzung für die extrarenale Calcitriolsynthese einen hohen Substratpool von Calcidiol beschreibt (78). Eine vom Calcidiolspiegel abhängige residuale 1-alpha-Hydroxylase-Aktivität der Nieren dürfte ebenfalls von Bedeutung sein. Aufgrund der Literatur (74,75) kann bei serieller UVB-Bestrahlung von dialysepflichtigen Patienten ebenfalls von einer kutanen extrarenalen Vitamin D-Synthese ausgegangen werden.

Von entscheidender Bedeutung für den Anstieg von Calcidiol und Calcitriol unter Bestrahlung (siehe 4.1.1) ist das ansteigend dosierte Bestrahlungsregime, wobei ein UVB-Anteil von 3,5% offenbar ausreichte.

Der UVB-Anteil des natürlichen Sonnenlichtes beträgt mit 6% dagegen fast das Doppelte.

Die signifikante Steigerung der Vitamin D-Werte ist umso bemerkenswerter, wenn man die Besonderheiten der urämischen Haut berücksichtigt:

- Im Rahmen einer chronischen Niereninsuffizienz kann es durch einen Anstieg des β -Melanozytenstimulierenden Hormons zu einer konsekutiv verstärkten Melanosis Cutis kommen (48)
- Chronisch Niereninsuffiziente bilden häufig eine aktinische Degeneration mit Xerosis cutis und eine erhöhte Keratinbildung aus. (80)

4.3 Parathormon

Die EDTA Richtlinien und frühere Studienergebnisse von Ritz et al. (49) empfehlen eine frühe Substitution von Calcitriol bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz zur Prävention des sHPT. Ziel ist nach DOQI ein Parathormonspiegel zwischen 16,5-33pmol/l bei Dialysepatienten.

Bei den Patienten mit initialen Calcitriolspiegeln von <10ng/l kam es in den ersten 14 Wochen zu keiner Änderung der PTH-Spiegel, in Woche 17 fand sich dann ein Abfall um ein Drittel des Ausgangsniveaus. Am Ende der Studienzeit stiegen die PTH-Spiegel auf das Ausgangsniveau an. Dieser PTH-Verlauf verhielt sich damit spiegelbildlich um 3 Wochen verzögert zur Kurve der Calcitriolspiegel. Drei Wochen nach dem Erreichen des Calcitriolmaximums fand sich das Minimum der PTH-Werte.

Bei den Patienten mit Calcitriolausgangswerten von >10 ng/l war dieser Verlauf nicht zu beobachten. Nach einem PTH-Anstieg um das 0,5-fache blieben sie bis Woche 17 auf diesem Niveau und stiegen (nach Abfall der Calcidiol- und Calcitriolspiegel) nochmals um das 0,8-fache an.

Diese PTH-Verläufe weisen somit auf eine effektive Hemmung der erhöhten Nebenschilddrüsensekretion durch Calcitriol hin. Calcitriol bewirkt über den VDR eine Suppression der Zellproliferation der Nebenschilddrüsen und senkt durch eine

Hemmung der Hydroxylasen die Parathormonsynthese. Szabe et al (79) sowie Carling (59) et al zeigten dass der VDR in der Urämie vermindert exprimiert wird, Tokumoto et al (56) wiesen speziell bei der nodulären Hyperplasie der Nebenschilddrüsen eine verminderte Expression des VDR nach.

Daher ist die hemmende Wirkung über eine extrarenale autokrine Sekretion um so bemerkenswerter. Ein direkter Rückkopplungsmechanismus im Sinne einer calcitriolvermittelten sofortigen Senkung des PTH-Blutpiegels ist bisher nicht bekannt. Damit ist bei den Patienten mit Calcitriolausgangswerten von < 10 ng/l das Verbleiben der Parathormonspiegel auf einem Niveau bis zum Maximalwert der Calcitriolspiegel in Woche 14 sowie das um 3 Wochen dennoch festgestellte Absinken der PTH-Spiegel sowie der Wideranstieg in Woche 21 erklärbar.

Der Anstieg der PTH-Spiegel bei den Patienten mit Calcitriolausgangswerten von > 10 ng/l in Woche 21 kann als indirekter Hinweis auf eine zuvor bestehende Hemmung der Parathormonsynthese gewertet werden, welche bis zur Woche 17 noch wirksam war.

Es wäre auch zu diskutieren, ob nicht die prozentuale Änderung bzw. konstant hochnormalen Calcitriolspiegel (bezogen auf ihren Ausgangswert) entscheidender sind als die absolute Höhe der Calcitriolspiegel.

Insgesamt könnten die eigenen Ergebnisse die Bedeutung von konstant hohen Calcidiol- und Calcitriolspiegeln herausstellen, im Gegensatz zur kurzfristigen Spitzenwerten wie z.B. bei i.v. Bolusgabe.

Ein fehlender Abfall der PTH-Spiegel kann durch ein gestörtes Vitamin-D-Rezeptorverhalten, wie sie bei stärker ausgeprägten morphologischen Veränderung der Nebenschilddrüsen auftreten, erklärt werden.

Bei Calcitriolwerten unterhalb der Labornachweisgrenze von 10 nmo/l könnte die Steigerungsrate der Calcitriolspiegel wesentlich höher sein als bei Werten >10 nmol/l, da auch Anstiege zwischen 0 und 10 nmol/l anzunehmen sind (siehe Patient 21).

4.4 Calcium und Phosphat

Die Patienten erhielten über den gesamten Studienzeitraum konstant ein Dialysat mit einem ionisiertem Calciumanteil von 1,75 mmol/l, die Dosis der Phosphatbinder sowie der Calciumsubstitution (siehe Tabelle V des Tabellenanhangs) blieb konstant. Ein Einfluss dieser Parameter auf die ermittelten Serumcalciumspiegel kann somit ausgeschlossen werden.

Die Calciumspiegel der Patienten bezogen auf den Ausgangswert blieben konstant (mit Ausnahme des Patienten 14) bzw. fielen. Der Median fiel um 0,05 mmol/l und blieb im Verlauf der Studie stets innerhalb des Normbereichs von 2,25 bis 2,55 mmol.

Bei Patient 14 kam es zu in den Wochen 14-17 zu Calciumspiegeln von 2,8 mmol/l, die in Woche 17 auf 2,73 mmol/l rückläufig waren.

Die patientenbezogenen Zahlenwerte finden sich in Tabelle X des Tabellenanhangs. Eine Erklärung für das Ausbleiben von hypercalcämischen Episoden dürfte die, im Gegensatz zur oralen Substitutionstherapie, fehlende Anreicherung des Calcitriols in den Mucosazellen des Dünndarms mit konsekutiv erhöhter Calciumresorption (46) sein.

Bei den aktiven Vitamin D-Präparaten, ob oral oder als i.v. Substitution ist das Auftreten einer Hypercalciämie (81) eine häufige und oft die effektive Dosierung limitierende Nebenwirkung. Die Senkung der Calciumspiegel im Median um 0,05 mmol/l sowie der fehlende Nachweis einer Hypercalciämie $>2,8$ mmol/l ist somit ein entscheidender Vorteil der UV-Bestrahlung gegenüber der konventionellen Therapie.

Die Phosphatspiegel fielen im Median trotz individuell stark unterschiedlicher Verläufe unterhalb des Ausgangsniveaus von 1,83 mmol/l und blieben im Median stets unterhalb des Ausgangswertes von 1,83 mmol/l. Bei 8 der 19 Patienten, die die Studie beendetet, sanken die Serumphosphatspiegel trotz Anstiegs von Calcitriol und Calcidiol bis Woche 21, bei 2 der Patienten blieben sie in Höhe des Ausgangsniveaus.

Die einzelnen Zahlenwerte der Calciumspiegelfinden sich in Tabelle X, die der Phosphatspiegel in Tabelle XI Tabellenanhanges.

4.5 UV-Bestrahlung versus „konventionelle“ Therapie bei Dialysepatienten

In dieser Studie konnte zum ersten Mal gezeigt werden, dass unter einer suberythematösen seriellen Teilkörperbestrahlung von nur 14% der Körperoberfläche mit einem 3,5%-haltigem UVB-Anteil des Wellenspektrums eine signifikante Steigerung des Vitamin D-Stoffwechsels möglich ist.

Dabei erfolgte die Bestrahlung während der routinemäßigen Hämodialysebehandlung.

Dies ist bei den oft multimorbiden chronischen Dialysepatienten aufgrund des wesentlich vereinfachten Applikationsmethodik von großer praktischer Bedeutung.

Im Vergleich mit den in den Richtlinien empfohlenen Therapieschemata des sHPT oder der ROP mit aktiven Vitamin D-Metaboliten (Calcitriol oder 1-alpha-Calcidiol) ist die physiologische Aktivierung der Vitamin D-Synthese in der Haut mittels eines ausreichenden UVB-Spektrums (>3,5%) eine effektive und nebenwirkungsarme Therapieoption. Dabei trägt die extrarenale Synthese in der Haut sowie die zusätzlich möglicherweise auftretende komplexe Aktivierung des gesamten Vitamin D-Metabolismus mit über 30 potentiell ebenfalls hormonell wirksamen di- und trihydroxylierten Endprodukten zusätzlich zu den positiven Wirkungen bei.

Die UV-Bestrahlung entwickelt somit das breite Spektrum der physiologischen Metabolisierungswege (renal –residual und extrarenal)

Die Reduktion von Nebenwirkungen wie Hypercalciämie bzw. Hyperphosphatämie, die bei konventioneller oraler oder i.v. Substitution von Vitamin D oft limitierend wirken, wie auch die fehlende Vitamin D-Intoxikation können mit den natürlichen Stoffwechselregulationen des Körpers, im Sinne von Schutzmechanismen, erklärt werden

So ist die Bildung inerter Zwischenprodukte wie Lumisterol und Tachysterol aus Prävitamin D₃ (29) ein alternativer Stoffwechselweg bei entsprechend hohem Substratpool an Prävitamin D₃. Des Weiteren kann Vitamin D₃ durch UV-A- und/oder UV-B-Strahlung zu 5,6-trans-Vitamin D₃, Suprasterol 1 und Suprasterol 2 (21,92) konvertiert werden.

Eine erhöhte Melaninsynthese in der Haut, bedingt durch eine Stimulierung der Melanozyten, führt zu einer erhöhten Absorption von UV-Strahlung mit dementsprechend verringerter Strahlenwirkung (12,42,48)

Darüber hinaus traten in der vorliegenden Studie keine Anstiege der Calcidiolwerte oberhalb des Normbereichs auf. Die Calcitriolwert stiegen von unterhalb der Nachweisgrenze an; sie verblieben unterhalb des Normbereiches.

Die Calcium- und Phosphatspiegel fielen im Median während der Bestrahlung sogar leicht ab.

Dieser Abfall könnte bei Normalisierung des Vitamin D-Haushaltes als Hinweis auf einen Einbau in den Knochen gewertet werden.

Aufgrund der geschilderten Zusammenhänge zwischen den Calcitriol- und den Calcidiolspiegeln ist ein intermittierendes Bestrahlungsregime möglich, da es bei allen Patientengruppen bezüglich der Calcidiolspiegel zur Ausbildung einer Plateauphase kam.

Zur weiteren Senkung der Strahlenbelastung (MED_{II} nach DIN/Jahr) bietet sich aufgrund des Konzepts einer Teilkörperbestrahlung die intermittierende Bestrahlung unterschiedlicher Hautpartien an. So kann bei einer wechselnder Bestrahlung von z.B. 3 verschiedenen Hautarealen die jeweils 14% der Gesamtkörperoberfläche ausmachen die Bestrahlungsdosis auf ein Drittel gesenkt werden.

Eine Bestrahlungsdauer von 14 Wochen, gefolgt von einer Bestrahlungspause von 6 Wochen (bei einer Halbwertszeit des Calcidiols von 3 ½ Wochen) erscheint als ein durchführbares Bestrahlungsregime. Bei einer Gesamtdauer eines Bestrahlungszyklus von 22 Wochen würde pro Jahr eine Gesamtdosis von 175 MED appliziert werde. Die von der Strahlenschutzkommission empfohlene

Jahresgesamtdosis für Sonnen- bzw. UV-Exposition liegt bei 100 MED_{II} für den Hauttyp II und 140 MED_{II} für den Hauttyp III. Bei einem Wechsel der zu bestrahlenden Hautareale käme es bei 2 bestrahlten Hautarealen zu einer Gesamtdosis von 87,5 MED_{II} pro Jahr, bei 3 im Wechsel bestrahlten Hautarealen zu einer Gesamtdosis von 58,3 MED_{II} pro Jahr.

Diese Dosis überschreitet die von der Strahlenschutzkommission empfohlene Höchstzahl an MED_{II} nicht.

In weiteren Untersuchungen wäre zu prüfen, ob unter diesem Bestrahlungsregime eine konstante UV-Dosis-Wirkungsbeziehung für eine effektive kutane Vitamin D-Bildungsrate zu erreichen ist und der Entwicklung einer Lichtschwiele bzw. Pigmentierung der Haut optimal entgegengewirkt wird.

Weiterhin ist zu ermitteln, ob sich die beschriebene Vitamin D-Kinetik an größeren Fallzahlen bestätigen lassen.

Aufgrund der in 1.7 beschriebenen Problematik bezüglich UV-Bestrahlung und Cancerogenese ist unter Berücksichtigung der dort angegebenen Daten eine zurückhaltende Indikationsstellung bezüglich einer seriellen UV-Bestrahlung gegeben.

Der entscheidende diesbezügliche Vorteil der Teilkörperbestrahlung im Gegensatz zur Ganzkörperbestrahlung ist die Senkung der UV-Dosis pro bestrahltem Hautareal durch eine Bestrahlung von unterschiedlichen Hautpartien.

Der UVB-Anteil, welcher in den vorliegenden Studien als primärer Faktor für eine Cancerogenese angesehen wird, beträgt bei den verwandten Lampen nur 3.5% im Gegensatz zu 6% im normalen Sonnenlicht.

Zu weiteren Reduzierung des Risikos einer Cancerogenese wurden die folgenden Ausschusskriterien definiert:

- Ausschluss von Personen mit einem Hauttyp I nach Proksch (6)
- Ausschluss von Personen die im Kindesalter gehäuft Sonnenbrände erlitten haben
- akute Erkrankungen
- Neigung zu Lentigenis
- bei kutanen Präkanerosen und Kanzerosen
- nach Organtransplantation / Transplantationswartelist
- bei familiärem Auftreten eines Melanoms

5. Zusammenfassung

Bei chronischer Niereninsuffizienz kommt es im Verlauf der Erkrankung zu einem Verlust an Nephronmasse und einem konsekutivem Calcitriolmangel sowie ab einer glomerulären Filtrationsrate <40 ml/min (38)) zu einer verminderten Kapazität der renalen 1-alpha-Hydroxylase.

Aufgrund urämischer Hautbeschaffenheit, veränderter Lebensführung und verminderter Sonnenexposition nimmt die Syntheseleistung der Haut für Vitamin D auf ein Viertel des Ausgangswertes ab (21,30).

Als Folge des Calcitriolmangels kommt es zu typischen Veränderungen im Calcium- und Phosphatstoffwechsel, zum sekundärem Hyperparathyreoidismus und zur renaler Osteopathie.

Aufgrund der verminderten Expression des VDR in den Zielorganen bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz (41) ist Calcitriol zudem weniger wirksam. Die als Therapie empfohlene Substitution von aktivem Vitamin D ist durch die Nebenwirkungen Hypercalcämie und Hyperphosphatämie oft limitiert (1)

Ziel dieser Arbeit war es zu prüfen, ob serielle UV-Teilkörperbestrahlung der Beine (ca. 14 % der Körperoberfläche, siehe 3.6.3) den Vitamin D Mangel günstig beeinflussen kann und ob sich Auswirkungen auf die Serumspiegel von Calcium, Phosphat und PTH ergeben.

Es wurden 22 chronische Hämodialysepatienten eingeschlossen.

Die Bestrahlung erfolgte 3 mal pro Woche während der regulären Hämodialyse über den Zeitraum von 21 Wochen und wurde mit einer suberythematischen Dosis von $0,7$ MED_{II} des Hauttyps II nach DIN begonnen. Dies entsprache einer Bestrahlungszeit von 9,5 Minuten.

Pro Sitzung wurde die Bestrahlungszeit um eine halbe Minute gesteigert (entsprechend 2,5J). Es ergab sich bei insgesamt 63 Sitzungen eine maximale

kumulative Gesamtbestrahlungszeit von 1575 Minuten, entsprechend einer maximalen Gesamtdosis 7963 Joule. Die maximale Dauer einer Einzelbestrahlung betrug 40,5 Minuten. Laborkontrollen für Calcidiol, Calcitriol und PTH wurden in Woche 0, 2, 4, 6, 8, 10, 14, 17 und 21 bestimmt, Calcium und anorganisches Phosphat in Woche 0, 6, 14, und 21.

Als Ergebnisse fand sich folgendes:

Calcidiol:

- Je niedriger die Ausgangswerte des Calcidiols waren, umso höher verlief die Steigerungsrate bis zum Maximum in Woche 8 aus.
- Es kam zur Ausbildung einer Plateauphase der Calcidiolspiegel nach dem Maximum in Woche 8, dessen Höhe abhängig von dem Ausgangsniveau der Calcitriolspiegel war.
- Calcidiolwerte oberhalb 75 µg/l hochnormalen Bereichs traten nicht auf:

Calcitriol:

- Bei Patienten mit einem Substratpool von Calcidiol im oberen Normbereich (>40 µg/l) fanden sich die deutlichsten Steigerungen der Calcitriolspiegel.
- Die Calcitriolspiegel stiegen bis zur Woche 14 an und fielen ab Woche 17.
- Die Maxima der Calcitriolspiegel in Woche 14 lagen um so höher, je höher die Ausgangswerte der Calcidiolspiegel am Beginn der Studie waren
- Ursachen für den Abfall der Calcidiolspiegel ab Woche 14 könnten sein:
- Das Absinken der Calcidiolspiegel aufgrund nicht ausreichender UV-Dosiserhöhung (siehe 5.2.1) bei Ausbildung der Lichtschwiele und zunehmender Pigmentierung (3)

Die signifikante Steigerung der Vitamin D-Werte ist umso bemerkenswerter, wenn man die Besonderheiten der urämischen Haut berücksichtigt.

Die Parathormonspiegel der Patienten mit Calcitriolausgangswerten von kleiner 10 ng/l fielen um 30% in Woche 17 und stiegen dann wieder auf Ausgangsniveau an.

Bei Calcitriolausgangswerten von >10ng/l kam es bis Woche 17 zu keiner Änderung, in Woche 21 fand sich dann ein Anstieg ums 0,8-fache.

Die PTH-Verläufe bei Patienten mit einem ausgeprägten Calcitriolmangel von <10ng/l weisen somit auf eine effektive Hemmung der erhöhten Nebenschilddrüsensekretion durch Calcitriol hin.

Die Calciumspiegel fielen im Median während der Bestrahlung sogar leicht ab; es kam zu keinen hypercalcämischen Episoden.

Die Phosphatspiegel fielen im Median trotz individuell stark unterschiedlicher Verläufe unterhalb des Ausgangsniveaus von 1.83 mmol/l.

In der vorliegenden Pilotstudie konnte zum ersten Mal gezeigt werden, dass eine signifikante Steigerung der Calcidiol- und Calcitriolblutspiegel, auch unter einer suberythematösen seriellen Teilkörperbestrahlung von nur 14% der Körperoberfläche mit einem 3,5% UVB-haltigem, Vitamin D-wirksamen Wellenspektrum, möglich ist.

Dabei erfolgte die Bestrahlung während der routinemäßigen Hämodialysebehandlung.

Dies ist bei den oft multimorbiden chronischen Dialysepatienten aufgrund der wesentlich vereinfachten Applikationsmethodik von großer praktischer Bedeutung

Im Vergleich mit den in den Richtlinien empfohlenen Therapieschemata des sHPT oder der ROP mit aktiven Vitamin D-Metaboliten (Calcitriol oder 1,25-Analoga) scheint die physiologische Aktivierung der Vitamin D-Synthese in der Haut mittels eines ausreichenden UVB-Spektrums (3,5%) eine effektive und nebenwirkungsarme Therapieoption zu sein. Dabei dürfte die extrarenale Synthese in der Haut sowie die Aktivierung der residualen renalen 1-alpha Hydroxylase bei ausreichend und über längeren Zeitraum hohen Calcidiolblutspiegeln zu den positiven Wirkungen beitragen.

Die fehlende Vitamin D-Intoxikation sowie die Reduktion von Nebenwirkungen wie Hypercalciämie bzw. Hyperphosphatämie, die bei konventioneller oraler oder i.v. Substitution von Vitamin D oft limitierend wirken, können mit den natürlichen

Stoffwechselregulationen des Körpers mit Bildung von inerten Zwischenprodukten erklärt werden (29).

Aufgrund der langen Halbwertszeiten von Calcidiol und der Eingangs beschriebenen Calcitriolkinetik mit Ausbildung von Plateauphasen erscheint ein intermittierendes Bestrahlungsregime mit Bestrahlungszeiten von 14 Wochen und mit anschließender Bestrahlungspausen von bis zu 6 Wochen möglich.

Zur weiteren Senkung der Gesamtzahl der MED ist aufgrund des Konzepts einer Teilkörperbestrahlung selbstverständlich die intermittierende Bestrahlung unterschiedlicher Hautpartien möglich. Dies wirkt, im Zusammenspiel mit den erwähnten Bestrahlungspausen auch der Ausbildung einer Lichtschwiele mit konsekutiver Dosiserhöhung entgegen

Danksagung

An erster Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. med. M. Mühring sowie Herrn Dr. med. R. Krause für die interessante und klinisch orientierte Aufgabenstellung und die intensive Betreuung danken.

Insbesondere Herrn Dr. med. R. Krause möchte ich für sein außerordentliches Engagement, seine stetige Erreichbarkeit und für seine praktische Hilfe bei der Durchführung und Auswertung der Studie danken.

Des weiteren gilt mein Dank den Mitarbeitern des Kuratoriums für Hämodialyse Moabit, die an der praktischen Durchführung der Studie beteiligt waren, den Mitarbeitern der diagnostischen Labore sowie den an der Studie teilnehmenden Patienten.

Besonders bei Frau K. Mienert und Frau J. Dobberke möchte ich mich für die Unterstützung und Hilfe bedanken.

Vielen Dank auch an Herrn PD Dr. Hopfenmüller für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der erhobenen Daten sowie Herrn Conley für die redaktionelle Unterstützung.

Als letztes möchte ich meiner Familie und insbesondere meiner Mutter danken, ohne deren Hilfe diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Literaturverzeichnis

- 1 Malluche, HH.; Mawad, H.; Koszewski, NJ.:
Update on vitamin D and its newer analogues: Actions and rationale for
treatment in chronic renal failure.
Kidney Int 2002; 62: 367 – 374
- 2 Papyrus Ebers
- 3 Barth, J.:
Positive Effekte der UV-Strahlung auf den menschlichen Organismus UV-
Biologie und Heliotherapie, Hrsg. M. Bühring, E. Jung,
Hippokrates Verlag 1992, 19-31
- 4 Hölzle, E.:
Lichtbehandlung von Psoriasis und anderen Dermatosen in einer neuen UVB-
Bestrahlungskabine
Z. Hautkr. 55 (1980) 633-643
- 5 Schultze, E.-G., Jungmann, H.:
Praxis der Heliotherapie
In: Bühring, M., Jung, E.G.:
UV-Biologie und Heliotherapie Hippokrates, Stuttgart, 1992, 73-84
- 6 Proksch, E., Hausschild, A.:
Risiken der Sonnenexposition
Dtsch.Med.Wschr 119(1994) 1047-1052

- 7 Tronnier,H.,Schneider, W.:
Licht Therapie
In: Grobe,J.,StieveF.E.(Hrsg)
Handbuch der physikalischen Therapie, Band 1
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1966, 315-454)
- 8 Falkenbach, A.:
Systemisch Effekte ultravioletter Strahlen
Habilitationsschrift Frankfurt am Main, 1993
- 9 Hönigsmann, H.:
Physikalisch und chemische bedingte Hautkrankheiten
In: Czametzki, B., Kerl, H., Sterry, W., (Hrsg.)
Dermatologie und Venerologie
Walter de Gruyter Berlin 1992, 103-112
- 10 Walters, M.R.:
Newly identified actions of vitamin D endocrine system
Endocr. Rev. 13 (1992) 719-749
- 11 Lehmann, P., Melnik, B., Hölzle, E., Neumann, N., Plewig, G.:
Wirkungen von UV-A- und UV-B-Bestrahlungen auf die Hautbarriere
Hautarzt 43 (1992) 344-351
- 12 Breit, R.:
Pigmentierung durch UVA
Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr. 162, Suppl. (1993) 37

- 13 Schulten, K., Hümpfner, A., Held, C., Schmidt-Gayk, H., Schulz, W.:
Intermittend UV-B radiation in patients with osteoporosis and haemodialysis
In: Jung, E., Holick, M.F.:
Biologic Effects of Light 1993
Walter de Gruyter, Berlin - New York, 1994, 57-68

- 14 Bikle DD, Halloran BP, Riviere JE.
Production of 1,25 dihydroxyvitamin D3 by perfused pig skin
J Invest Dermatol. 1994 May;102(5):796-8

- 15 Holick, M.F.:
The Role of sunlight in Providing Vitamin D for Bone Health
In: Biologic effects of light 1995
Walter de Gruyter, Berlin, New York 1996, 3-12

- 16 Wiskemann, A.:
Zum Hautkrebsrisiko durch UV-Strahlung
In: UV-Biologie und Heliotherapie, Hrsg. M. Bühring, E. Jung
Hippokrates Verlag GmbH Stuttgart, 1992, 13-18

- 17 Wucherpfennig, V.:
Eine automatische Sektorentreppe zur genauen Bestimmung der
Erythemschwelle des UV
Strahlentherapie (1933), 48, 391-396

- 18 Fraser DR, Kodicek E:
Unique Biosynthesis by kidney of a biologically active Vitamin D metabolite.
Nature 1970; 228: 764 – 766

- 19 Diffey, B.L.:
Solar ultraviolet radiation effects on biological systems
Phys. Med. Biol. 36 (1991) 299-328

- 20 Brown AJ., Dusso A., Slatopolsky E:
Vitamin D
Am J Physiology-Renal Physiology 1999; 277: F157 – 175

- 21 Holick, M.F. et al.:
Vitamin D
In: Harrison, T.R., Schölmerich, J., Isselbacher, K.J.:
Harrisons Kompendium Innere Medizin, 13. Auflage
Blackwell Wissenschaftsverlag, Berlin, 1997, 2494-2499

- 22 Krause R, Buhring M, Hopfenmuller W, Holick MF, Sharma AM.
Ultraviolet B and blood pressure.
Lancet. 1998 Aug 29;352(9129):709-10.

- 23 Scharla, S.H., Ziegler, R.
Bedeutung des Vitamin D und seiner Metabolite in der Pathogenese und
Therapie der Osteoporose
Dtsche. med. Wschr. 119 (1994) 847-851

- 24 Holick, M.F.:
The photobiology of vitamin D and its consequences for humans Ann. NY.
Acad. Sci. 1 (1987) 5-17

- 25 MacLaughlin, J.A., Anderson, R.R., Holick, M.F.:
Spectral character of sunlight modulates the photosynthesis of previtamin D3
and its photoisomers in human skin
Science 216, 1001-1003 (1982)

- 26 Goodman, W.G., Coburn, J.W.:
The use of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in early renal failure
Annu. Rev. Med. 43 (1992) 227-237

- 27 Holick, M.F.:
Sunlight, vitamin D and human health
In: Jung, E.G., Holick, M.F.:
Biologic Effects of Light 1993
Walter de Gruyter, Berlin-New York, 1994, 3-15

- 28 Tian, X.Q., Chen, T.C., Matsouka, L.Y., Wortsman, J., Holick, M.F.:
Kinetic and thermodynamic studies of the conversion of previtamin D3 to
Vitamin D3 in human skin
J. Biol. Chem. 268 (1993) 14888-14892

- 29 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

- 30 MacLaughlin, J., Holick, M.F.:
Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3
J. Clin. Invest. 76 (1985) 1536-1538

- 31 Fraser DR, Kodicek E:
Unique Biosynthesis by kidney of a biologically active Vitamin D metabolite.
Nature 1970; 228: 764 – 766

- 32 Weisman Y, Vargas A, Duckett G, Reiter E, Root AW:
Synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in the nephrectomized pregnant rat.
Endocrinology 1978; 103: 1992 – 1996
- 33 Bikle DD, Nemanic MK, Whitney JO, Elias. PW:
Neonatal human foreskin keratinocytes produce 1,25-dihydroxyvitamin D₃
Biochem 1986; 25: 1545 – 1548
- 34 Howard GA, Turner RT, Sherrard DJ, Baylink DJ:
Human bone cells in culture metabolize 25-hydroxyvitamin D₃ to 1,25-
dihydroxyvitamin D₃ and 24,25-dihydroxyvitamin D₃.
J Biol Chem 1981; 256: 7738 – 7740
- 35 Adams JS, Singer FR, Gacad MA, Sharma OP, Hayes MJ, Vouros P, Holick
MF:
Isolation and structural identification of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ produced
by cultured alveolar macrophages in sarcoidosis.
J Clin Endocrinol Metab 1985; 60: 960 – 966
- 36 Schwartz GG, Whitlatch LW, Chen TC, Lokeshwar BL, Holick MF.:
Human prostate cells synthesize 1,25-dihydroxyvitamin D₃ from 25-
hydroxyvitamin D₃.
Cancer Epidemiol Biomark Prev 1998; 7: 391 – 395
- 37 Zehnder D, Bland R, Chana RS, Wheeler DC, Howie AJ, Williams MG,
Stewart PM, Hewison M:
Synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ by human endothelial cells is regulated
by inflammatory cytokines: A novel autocrine determinant of vascular cell
adhesion.
J Am Soc Nephrol 2002; 13: 621 – 629

- 38 Kanis, J.A., Cundy, T., Eamshaw, M., Henderson, R.G., Heynen, G., Naik, R., Russell, R.G.G., Smith, R., Woods, C.G.:
Treatment of renal bone disease with 1 α -Hydroxylated Derivates of Vitamin D₃
Quart. J. Med., New Series XLVIII, No 190, (1979), 289-322
- 39 Jehle PM:
Hyperparathyreoidismus.
In: Renale Osteopathie
Hrsg.: Jehle PM, Deuber HJ. Georg Thieme Verlag Stuttgart - New York,
2001, S. 7 – 10
- 40 Locatelli F, Cannata-Andia JB, Drüeke TB, Hörl WH, Fouque D, Heimburaer O, Ritz E:
Management of disturbances of calcium and phosphate metabolism in chronic renal insufficiency, with emphasis on the control of hyperphosphatemia.
Nephrol Dial Transplant 2002; 17: 723 – 731
- 41 Korkor AB: Reduced binding of [3H] 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in the parathyroid glands of patients with renal failure.
New Engl J Med 1987; 316: 1573 – 1577
- 42 Goodman, W.G., Coburn, J.W.:
The use of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in early renal failure
Annu. Rev. Med. 43 (1992) 227-237

- 43 Bothe, V., Schmidt-Gayk, H.:
Competitive protein-binding assays for the diagnosis of hyper- and hypovitaminosis D
In: Schmidt-Gayk, H., Armbuster, F.P., Bouillon, R.:
Calcium regulating hormones, vitamin D metabolites, and cyclic AMP-Assays and their clinical application
Springer, Berlin et als., 1990, 258-279
- 44 Saller, R.:
Vitamin D
In: Bühring, M., Jung, E.G.:
UV-Biologie und Heliotherapie
Hippokrates, Stuttgart, 1992, 33-47
- 45 Walters, M.R.:
Newly identified actions of vitamin D endocrine system
Endocr. Rev. 13 (1992) 719-749
- 46 Amiel, C., Bailly, C., Escoubet, B., Friedlander, G.:
Hypo- and hyperphosphataemia
Cameron, S., Davison, A.M., Grünfeld, J.-P., Kerr, D., Ritz, E.: Oxford
Textbook of Clinical Nephrology
Oxford University Press, Oxford - New York - Tokyo, 1992, 1782-1801
- 47 Delmez, J.A., Tindira, C., Grooms, P., Dusso, A., Windus, D.W., Slatopolsky, E.:
Parathyroid hormone suppression by intravenous 1,25-dihydroxy-vitamin D3. A role for increased sensitivity to calcium
J. Clin. Invest. 83 (1989) 1349-1355

- 48 Reichel, H., Drüeke, T., Ritz, E.:
Bony complications in chronic renal failure
Cameron, S., Davison, A.M., Grünfeld, J.-P., Kerr, D., Ritz, E.: Oxford
Textbook of Clinical Nephrology
Oxford University Press, Oxford - New York - Tokyo, 1992, 1365-1389
- 49 Ritz, E., Matthias, S., Seidel, A., Reichel, H., Szabo, A., Hörl, W.H:
Disturbed calcium metabolism in renal failure - Pathogenesis and therapeutic
strategies
Kidney Int. 38, Suppl. (1992) 37-42
- 50 Silver, J., Naweh-Many, T., Mayer, H., Schmeler, H.J., Popovtzer, M.M.:
Regulation of vitamin D metabolites of parathyroid hormone gene transcription
in vivo in the rat
J. Clin. Invest. 78 (1986) 1296-1301
- 51 Brennan PJ, Greenberg G, Miall WE, Tompson SG: Seasonal variation in
arterial blood pressure.
Br Med J 1982; 285: 919 - 923
- 52 Rostand SG:
Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure
differences.
Hypertension 1997; 30: 150 – 155
- 53 Scragg R:
Seasonality of cardiovascular disease mortality and the possible protective
effect of ultraviolet radiation.
Int J Epidemiol 1981; 10: 337 – 341

- 54 Merke J, Hofman W, Goldschmidt D, Ritz E:
Demonstration of 1,25 (OH)₂ vitamin D₃ receptors and actions in vascular smooth muscle cells in vitro.
Calcif Tissue Int 1987; 41: 112 – 114
- 55 Merke J, Milde P, Hügel U, Klaus G, Mangelsdorf DJ, Haussler MR, Rauterberg EW, Ritz E:
Identification and regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor activity and biosynthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D₃.
J Clin Invest 1989; 83: 1903 – 1915
- 56 Tokumoto M, Tsuruya K, Fukuda K, Kanai H, Kuroki S, Hirakata H, Iida M.
Parathyroid cell growth in patients with advanced secondary hyperparathyroidism: vitamin D receptor and cyclin-dependent kinase inhibitors, p21 and p27.
Departments of Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan.
- 57 Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Andersen H, Charles P, Eriksen EF:
Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement.
Calcif Tissue Int 2000; 66: 419 – 424
- 58 Pfeifer M, Begerow B, Minne HW:
Vitamin D and muscle.
Osteoporos Int 2002; 13: 187 – 194

- 59 Carling T, Rastad J, Szabo E, Westin G, Akerstrom G.
Reduced parathyroid vitamin D receptor messenger ribonucleic acid levels in
primary and secondary hyperparathyroidism.
J Clin Endocrinol Metab. 2000 May;85(5):2000-3.
- 60 Janssen HC, Samson MM, Verhaar HJ:
Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people.
Am J Clin Nutr 2002; 75: 611 – 615
- 61 Fraser, D.R.:
Vitamin D
Lancet 345 (1995) 104-107
- 62 Bischoff HA., Borchers M., Gudat F., Duermuller U., Theiler R., Stähelin HB.,
Dick W.:
In situ detection of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor in human skeleton
muscle tissue
Histochem J 2001; 33: 19-24
- 63 Bühring, M., Jung, E.G.:
UV-Biologie und Heliotherapie,
Hippokrates Verlag Stuttgart 1992, 82 -83
- 64 Kaase H. Problems of Spectroradiometrie
In: Biologic effects of light
1995 Walter de Gruyter, Berlin New York 1996, 117-125).
- 65 Strahlenschutzkommission:
Schutz des Menschen vor solarer UV-Strahlung.
Empfehlung der Strahlenschutzkommission, Bundesanzeiger 98, 3.06.1997

- 66 Augustsson, A.; Stiemer, U.; Rosdahl, I.; Suurkühla, M.:
Regional distribution of melanocytic naevi in relation to sun exposure and site specific counts predicting total number of naevi.
Acta Derm. Venereol. (Stockh), 72 123-127 (1992)
- 67 Gallagher, R.P., McLean, D.I., Yang, C.D., Coldman, A.J., Silver, H.K.D., Spinelli, J.J., Beagrie, M.:
Anatomic distribution of acquired melanocytic nevi in white children. A comparison with melanoma: the Vancouver mole study.
Arch. Dermatol., 1236, 466-471 (1990)
- 68 Dulon, M., Weichenthal, M., Breitbach, M., Hetzer, M., Greinert, R., Volkmer, B., Baumgart-Elms, N., Blettner, M. and Breitbart, E.W.:
Sunexposure and number of nevi in 5-6 year old European children.
Am J. Epidemiol., submitted (2001)
- 69 Augustson, A. : Nevi and initiation by sun.
In: *Skin cancer and UV Radiation* (Altmeyer, P., Hoffman, K., Stücker, M., Eds), Springer Verlag Berlin, Heidelberg, S. 589-594 (1997)
- 70 Osterlind, A. : Defining individual risk factors for skin melanoma.
In: *Skin Cancer and UV Radiation* (Altmeyer, P., Hoffman, K., Stücker, M., Eds.) Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, S. 564-570 (1997)
- 71 Elwood, J.m., Gallagher, R.p., Spinelli, J.J., Pearson, J.C.G., Threlfall, W.:
Pigmentation and skin reaction to sun as risk factors for cutaneous melanoma: Western Canada Melanoma Study. *BMJ*, 228, 99-102 (1984)

- 72 Elwood, J.M., Stapleton, P.J.:
Malignant melanoma in relations to moles, pigmentation and exposure to
fluorescent and other light sources.
Br. J. Cancer, 53, 65-74 (1986)
- 73 Elwood, J.M., Whitehead, S.M., Davison, J., Stewart, M., Galt, M.:
Malignant melanoma in England: risk associated with naevi, freckles, social
class, haircolor, and sunburn.
Int. J. Epidemiol., 19, 801-810 (1990)
- 74 Klamroth, R., Krause, R.D.
Serielle Ganzkörperbestrahlung mit UVB, Diss. FU-Berlin, 1996
- 75 Matulla-Nolte, A, Krause, R.D.
Serielle Ganzkörperbestrahlung mit UVB, Diss. FU-Berlin, 1999
- 76 Jongen, M.J., van der Vigh, W.J., Lips, P.
Measurement of vitamin D metabolites in anephric subjects
Nephron 36 (1984), 230-234
- 77 Lambert, P.W., Stem, P.H., Avioli, R.C., Brackett, N.C. Turner, R.T., Greene,
A., Fu, I.Y., Bell, N.H.
Evidence for extrarenal production of 1-alpha-25-dihydroxyvitamin D in man
J. Clin. Invest. (1989), 69, 722-725
- 78 Bikle DD, Halloran BP, Riviere JE.
Production of 1,25 dihydroxyvitamin D₃ by perfused pig skin
J Invest Dermatol. 1994 May;102(5):796-8

- 79 Szabo A, Schmutz A, Pesian S, Schmidt-Gayk H, Ritz E, Reichel H.
Regulation of intestinal vitamin D receptor expression in experimental
uraemia:
effects of parathyroidectomy and administration of PTH.
Nephro Dial Transplant. 1998 Feb;13 (2):340-9.
- 80 Tokumoto M, Tsuruya K, Fukuda K, Kanai H, Kuroki S, Hirakata H.
Reduced p21, p27 and vitamin D receptor in the nodular hyperplasia in patients
with advanced secondary hyperparathyroidism.
Kidney Int. 2002 Oct;62 (4):1472-3.
- 81 Herrmann P, Ritz E, Schmidt-Gayk H, Haas-Worle
Comparison of intermittent and continuous oral administration of calcitriol in
dialysis patients: a randomized prospective trial.
A.Nephron.1994;67(1):48-53.
- 82 Wildermut, S.,Dittrich, K., Schmidt-Gayk, H., Zahn, I., o` Riordan, J.L.H.:
Scintillation proximity assay for calcitriol in serum without high pressure
liquid chromatography
Clin. Chim. Acta. 220 (1993) 61-70
- 83 Roche Diagnostics:
Immunoassay für die quantitative Bestimmung von intaktem Parathormon in
Serum und EDTA-Plasma
Radioisotopic Assay, Gebrauchsanleitung (2002-02-21330910010306) 1-2
- 84 Martinez ME, Willett WC.
Calcium, vitamin D, and colorectal cancer: a review of the epidemiologic
evidence.
Cancer Epidemiol Biomarkers
Prev. 1998 Feb;7(2):163-8.

- 85 Slattery ML, Neuhausen SL, Hoffman M, Caan B, Curtin K, Ma KN, Samowitz W.
Dietary calcium, vitamin D, VDR genotypes and colorectal cancer.
Int J Cancer. 2004 Sep 20;111(5):750-6
- 86 Reinhart GA.
Vitamin D analogs: novel therapeutic agents for cardiovascular disease?
Curr Opin Investig Drugs. 2004 Sep;5(9):947-51. Review.
- 87 Grant
WB. Geographic variation of prostate cancer mortality rates in the United States: Implications for prostate cancer risk related to vitamin D.
Int J Cancer. 2004 Sep 1;111(3):470-1
- 88 Tangpricha V, Turner A, Spina C, Decastro S, Chen TC, Holick MF. Tanning is associated with optimal vitamin D status (serum 25-hydroxyvitamin D concentration) and higher bone mineral density.
Am J Clin Nutr. 2004 Dec;80(6):1645-9.
- 89 Osborne JE, Hutchinson PE
Br J Dermatol. 2002 Aug;147(2):197-213.
Vitamin D and systemic cancer: is this relevant to malignant melanoma?
- 90 Tuohimaa P, Lyakhovich A, Aksenov N, Ylikomi T.
Vitamin D and prostate cancer.
J Steroid Biochem Mol Biol. 2001
- 91 Wietzke JA, Ward EC, Schneider J, Welsh J.
Regulation of the human Vitamin D(3) receptor promoter in breast cancer cells is mediated through Sp1 sites.
Mol Cell Endocrinol. 2005.

- 92 Holick, M.F., S.M., Potts, J.T.
Calcium, phosphorus and bone metabolism: Calcium-regulating hormones.
In: Wilson et al (eds.)
Harrison´s Principles of Internal Medicine, 12th Ed.
Mc Graw-Hill, Inc., New York 1991, 1888-1902
- 93 Sörensen, O.H., Lund, B., Thode,J., Storm, T.L., Lund, Bi., Brahm, M.,
Friedberg,M., Holmegaard, S.N.
Effect of sunlight exposure on circulating 1,25-dihydroxyvitamin D in
hemodialyzed patients and of exogenous parathyroid hormone in anephric
patients.
Acta Med. Scand. 219 (1986) 567-570
- 94 Koall, W., Klette, H., Kokot, F., Hintner, I.Mampel, E.
Einfluss der ultravioletten Bestrahlung auf die renale Osteopathie bei Patienten
im chronischen Hämodialyseprogramm
Z. ges. Inn. Med. 37 805-809
- 95 Koall, W., Mampel, E., Hintner, I., Kokot, F.
Prophylaxe und Therapie des regulativen Hyperparathyreoidismus bei
Nierenkranken.
Z. ges. Inn. Med. 37 (1982) 197-201
- 96 Lehmann B, Meurer M.
Extrarenal sites of calcitriol synthesis: the particular role of the skin.
Department of Dermatology, Carl Gustav Carus Medical School, Dresden
University of Technology
Recent Results Cancer Res. 2003;164:135-45.

Anhang

Tabellen

Tabelle I: Photosensibilisierende Medikamente (63)

Antibiotika und Chemotherapeutika	Demeclocyclin, Doxycyclin, Griseofilvin, Methacyclin, Minocyclin, Nalidixinsäure, Oxytetracyclin, Sulfactin, Sulfadoxin-Pyrimethamin, Sulfamethazin, Sulfamethizol, Sulfamethoxazol, Sulfamethoxazol-Trimethoprim, Sulfasalazin, Sulfathiazol, Sulfisoxazol, Tetracyclin
Antidepressiva	Amitryptilin, Amoxapin, Dessimipramin, Doxepin, Imipramin, Isocarboxazid, Maprotilin, Nortriptylin, Protriptylin, Trimipramin
Anidiabetika	Acetohexamid, Chlorpropramid, Glibenclamid, Glipizid, Tolazamid, Tolbutamid,
Antihistaminika	Cyproheptadin, Diphenhydramin
Diuretika	Acetazolamid, Amilorid, Bendroflumethiazid, Benzthiaziddd, Chlorothiazid, Cyclothiazid, Furosemid,, Hydrochlorothiazid, Hydroflumethiazid,
Neuroleptika	Chlorpromazin. Chlorprootixen, Fluphenazin, Haloperidol Nichtsteroidale Antirheumatika Katoprofen, Naproxen, Phenylbutazon, Piroxicam, Sulindac,
Parasitenmittel	Bitionol, Pyrvinium-Pamoat, Chinin
Zytostatika	Dacarbazin, Fluorouracil, Methotrexat, Procarbazin, Vinblasti
Andere Pharmaka	Amiodaron, Ätherische Öle, Bergamotte Öle, Benzocain, Carbamazepin, Coumarinderivate, Disopyramid, Goldsalze, HexachlorophenIsotretinoin, 6-Methylcoumarin

Tabelle II: Antropometrischen und klinisch-nephrologischen Daten

Nr. Patient	Geschlecht [m/w]	Alter [Jahre]	Grösse [cm]	Gewicht [kg]	Dialyse seit [Jahre]	Dialysedauer [Stunden/Woche]	Kreatinin mg/dl	Harnstoff mmol/l
1	w	58	160	92,0	3,0	15	190	8,1
2	w	79	158	77,0	6,0	15	164	8,6
3	m	58	175	64,5	1,0	12	171	8,1
4	w	66	150	59,0	3,0	15	93	6,6
5	w	81	179	83,0	4,0	15	140	10,6
6	m	61	169	74,0	2,0	15	158	10,7
7	m	83	183	54,0	3,0	15	97	5,3
8	m	36	188	79,0	1,2	15	130	9,4
9	m	48	176	83,0	5,0	12	145	6,9
10	m	35	182	68,5	1,0	12	156	13,1
11	m	81	183	68,0	1,5	15	149	5,4
12	w	72	165	51,0	5,5	12	85	7,5
13	w	75	165	60,0	4,1	15	158	10,6
14	m	68	176	53,5	4,0	15	126	6,1
15	m	64	176	65,0	5,5	12	165	11,4
16	m	54	169	65,5	5,5	12	151	8,7
17	w	74	170	64,5	2,0	15	177	7,6
18	m	35	170	80,5	6,0	12	159	13,3
19	w	51	173	81,0	0,5	12	135	7,3
20	w	67	159	65,0	4,5	15	100	8,4
21	w	58	168	58,4	4,5	12	127	6,8
22	m	54	169	58,5	6,0	15	126,0	8,5

Tabelle III: Nephrologische Grunderkrankungen.

Patient	Nephrologische Grundkrankheit
1	Hypertensive Nephropathie
2	Diabetische (TYP II) Nephropathie
3	Analgetika Nephropathie
4	Diabetische (Typ II) Nephropathie
5	Zystenniere Erwachsener
6	Hypertensive Nephropathie
7	Diabetische (Typ II) Nephropathie
8	Glomerulonephritis (Typ II), membranproliferativ
9	Hämolytisch-Urämisches Syndrom
10	Fokal-Sklerosierende Glomerulonephritis
11	Diabetische (Typ II) Nephropathie
12	chronische Glomerulonephritis ohne nähere Angaben
13	Hypertensive Nephropathie
14	Hypertensive Nephropathie
15	Zystenniere Erwachsener
16	Hypertensive Nephropathie
17	Zystenniere Erwachsener
18	Hypertensive Nephropathie
19	Diabetische (Typ II) Nephropathie
20	Hypertensive Nephropathie
21	Diabetische (Typ II) Nephropathie
22	chron. Glomerulonephritiden ohne nähere Angaben

Tabelle IV: Komorbiditäten

Patient	Begleiterkrankung
1	Anämie renal, ROP, Hypertonie
2	Anämie renal, ROP, Hypertonie, HCV
3	HCV
4	Anämie renal, ROP, Nephrolithiasis
5	Anämie renal, ROP, Hypertonie, sekundärerHyperparathyreoidismus
6	Anämie renal, ROP, Hypertonie
7	Anämie renal, ROP, Hypertonie
8	Anämie renal, ROP, Hypertonie
9	Anämie renal, ROP, Hypertonie
10	Anämie renal, ROP, Hypertonie
11	Anämie renal, ROP, Vit-B-12 Mangelanämie
12	Anämie renal, ROP, Hypertonie , HCV
13	Anämie renal, ROP, Hypertonie
14	Anämie renal, ROP, Hypertonie
15	Anämie renal, ROP, Hypertonie , sek Hyperparathyreoidismus
16	Anämie renal, ROP, Hypertonie, β -Thalassämie ohne nähere Angaben
17	Anämie renal, ROP, Hypertonie, Nierenzellkarzinom
18	Anämie renal, ROP, Hypertonie
19	Anämie renal, ROP, Hypertonie
20	Anämie renal, Hypertonie, sekundärer Hyperparathyreoidismus
21	Anämie renal, ROP, Hypertonie, sekundärer Hyperparathyreoidismus
22	-

Tabelle V: Phosphatbindern- bzw. Calciumsubstitutionsdosis pro Tag über den gesamten Verlauf der Studie

Patient	Calciumcarbonat [mg/Tag]	Calciumacetat [mg/Tag]	Antiphosphat [mg/Tag]	Calcium Brausetablette [mg/Tag]
1		2000		
2				1000
3	3000			
4		3000		1000
5	3000		3600	
6		3000		
7	1500			
8	1500			
9		3000		
10			1800	
11				
12			1800	
13	3000			
14				
15	1500			
16		1500		
17				
18		3000		
19				
20		3000	3600	
21			5400	
22		500		

Tabelle VI: kumulative Vitamin D-wirksame Bestrahlungsdosis [Joule] der Patienten während der Studie.

Patient	Woche 0	Woche 2	Woche 4	Woche 6	Woche 8	Woche 10	Woche 14	Woche 17	Woche 21
1	0	355,2	726,9	1263,7	1786,8	2505,4	3923,4	5434,9	7755,8
2	0	326,3	667,8	1161,0	1252,1	0,0	0,0	0,0	
3	0	265,3	593,7	985,3	1440,1	2069,2	3183,3	4345,5	4661,3
4	0	178,4	511,2	848,4	1324,8	1781,6	3099,8	4294,1	6160,5
5	0	300,2	754,7	1114,9	1520,8	1972,5	3301,8	4571,1	6217,7
6	0	214,1	540,6	767,8	1292,7	1911,6	3290,5	4653,7	6800,3
7	0	254,1	638,8	1026,0	1570,5	2090,8	3448,3	4619,5	6482,8
8	0	304,6	522,1	852,8	1035,5	1435,8	2123,3	2776,0	0,0
9	0	169,4	364,3	584,5	917,8	1101,3	1832,7	2702,5	3865,9
10	0	344,0	704,0	1224,0	1418,7	1730,7	2944,0	4264,0	6090,6
11	0	280,2	704,6	1131,6	1732,1	2068,4	3653,8	5095,0	7192,8
12	0	230,1	514,9	929,0	1334,3	1893,0	2878,9	3904,3	5543,2
13	0	246,5	551,7	995,4	1429,7	2028,4	2711,6	3894,8	4481,7
14	0	246,0	550,6	836,5	1335,6	1815,9	3207,7	4473,0	6101,5
15	0	267,3	671,9	1079,2	1550,1	1972,6	3344,5	4222,6	6070,4
16	0	260,3	582,7	1051,3	1510,0	2030,7	3124,2	4063,9	5102,8
17	0	202,9	581,4	883,2	1410,1	1810,9	3250,7	4408,5	6259,0
18	0	163,1	489,3	970,4	1446,1	2106,6	3280,9	4675,3	6877,1
19	0	226,3	571,4	1076,5	1573,3	2260,6	3477,8	4918,6	6955,6
20	0	248,3	624,2	844,1	1257,9	1631,5	2731,0	3780,9	5142,9
21	0	246,9	620,8	1079,3	1622,4	2250,3	3621,1	4954,3	7028,2
22	0	304,9	555,4	1002,0	1533,7	2150,5	3502,3	4064,7	0,0

Darstellung der 25. und 75. Perzentile (25 bzw. 75) sowie des Medians der kumulativen Bestrahlungsdosis.

Median	0	251	582	999	1435	1973	3251	4346	6161
25	0	223	536	852	1317	1797	2912	3984	5143
75	0	301	669	1088	1555	2099	3463	4665	6877

Tabelle VII: Calcidiolspiegel (mmol/l) der Patienten während der Studie.)

Patient	Woche 0	Woche 2	Woche 4	Woche 6	Woche 8	Woche 10	Woche 14	Woche 17	Woche 21
1	40,2	46,8	35,2	37	37,2	34,8	37,4	27	22
2	18,8	19,8	20,8	24,6	37,4	0	0	0	0
3	5,2	5	12,4	14,6	31,8	28,2	28,6	21,2	19,6
4	18,8	12,4	18,8	20,4	34,2	21,6	22,4	24,6	27,6
5	65	60,4	56,4	70,4	64,8	57,2	66,6	74,4	65,4
6	1,2	1,2	3,2	8,4	10,6	7	10,6	7,6	12,8
7	54,4	58	51,6	61,6	61,8	63,2	64	59,6	55,8
8	2,6	2,4	17,6	32,8	29,4	15	16,4	13,6	0
9	17	17	35,4	40,8	43,4	41,6	34,8	36	39,6
10	8,4	8,6	10,4	11,2	20,8	36	30,6	22,4	19
11	34,6	37,2	32,6	45,6	49,8	30	43,8	46,4	37
12	18	17,6	16,6	30,8	33,6	27,2	26,2	26,2	28
13	43	35	40,2	39	46	46	43	43,4	49
14	6,2	8,6	7,2	20	18,4	11,8	21,8	25,4	14
15	55,2	66,6	42,8	64,8	59,4	55	58,4	56,4	47,4
16	36,4	30,6	28,8	25,8	39,6	33,8	34	32,8	30
17	39,2	43	48,4	53,4	53,8	45	51,6	46,4	54,2
18	22	25	29	22,6	40,6	37,6	39	42,2	36
19	1	1	1	3	3,6	5,2	6,8	7,8	7,6
20	45,6	56,6	60	55	60,8	56	47,2	51,8	56,6
21	28,6	27,6	28,8	20	37,8	42	32,6	32,6	27,6
22	51,2	49,2	49,6	53,4	57,2	53,6	45,2	0	0

Darstellung der 25. und 75. Perzentile (25 bzw. 75), der statistischen Signifikanz sowie des Medians der Calcidiolwerte bezogen auf den Ausgangswert (Woche 0).

Median	127	132	145	159	194	180	174	164	150
25	53	48	84	101	161	136	131	120	104
75	212	229	211	257	264	230	226	232	241

Tabelle VIII: Calcitriolspiegel [ng/l] der Patienten während der Studie.

Patient	Woche 0	Woche 2	Woche 4	Woche 6	Woche 8	Woche 10	Woche 14	Woche 17	Woche 21
1	10	10	10	11	13	14	15	13	10
2	10	10	10	10	10				
3	10	10	10	10	10	11	12	10	10
4	10	10	10	10	10	10	10	10	10
5	25	21	17	20	23	31	38	10	
6	10	10	10	10	10	10	10	10	10
7	12	11	10	11	13	20	27	32	29
8	10	14	28	14	10	12	15	12	
9	18	14	11	12	13	21	28	10	15
10	10	10	10	12	13	15	17	22	31
11	19	15	12	11	10	14	18	11	10
12	14	13	12	12	11	16	21	17	12
13	16	13	10	13	15	18	20	11	13
14	10	10	10	10	10	16	21	10	19
15	10	10	10	13	15	20	24	27	22
16	16	10	10	13	15	19	23	15	13
17	10	10	10	10	10	11	11	10	10
18	10	14	19	15	10	17	23	26	17
19	10	10	10	10	10	11	11	10	12
20	32	21	10	10	10	18	25	10	10
21	10	10	10	10	10	10	10	10	10
22	10	10	10	10	10	15	19		

Darstellung der 25. und 75. Perzentile (25 bzw. 75) sowie des Medians der Calcitriolwerte bezogen auf den Ausgangswert (Woche 0).

Median	10	10	10	11	10	15	19	11	12
25	10	10	10	10	10	11	12	10	10
75	16	14	11	13	13	18	23	16	17

Tabelle IX: Parathormonspiegel [pmol/l] der Patienten während der Studie.

Patient	Woche 0	Woche 2	Woche 4	Woche 6	Woche 8	Woche 10	Woche 14	Woche 17	Woche 21
1	9,2	9,6	10,0	8,5	7,0	8,5	10,0	9,9	15,0
2	30,0	32,0	34,0	37,5	41,0				
3	29,0	26,5	24,0	24,0	24,0	24,0	24,0	41,0	34,0
4	40,0	51,0	51,0	51,0	62,0	46,0	30,0	25,0	14,0
5	5,1	4,2	3,2	3,5	3,8	3,8	3,7	7,3	
6	38,0	38,5	39,0	39,0	39,0	40,5	42,0	46,0	45,0
7	5,4	11,3	9,3	7,8	6,2	5,6	5,1	5,8	4,9
8	3,5	3,0	3,0	3,0	2,5	7,5	13,0	2,5	
9	16,0	20,0	24,0	29,0	34,0	28,0	22,0	29,0	38,0
10	13,0	16,5	20,0	20,5	20,5	20,5	21,0	12,0	13,0
11	15,0	16,5	18,0	19,5	21,0	27,0	33,0	37,0	41,0
12	45,0	50,0	55,0	52,0	49,0	46,5	44,0	61,0	59,0
13	9,6	8,0	6,3	10,1	14,0	16,0	18,0	13,0	15,0
14	35,0	34,0	33,0	33,0	33,0	33,5	34,0	33,5	33,0
15	3,6	3,6	3,6	3,5	3,5	13,0	23,0	18,0	18,0
16	13,0	15,0	17,0	15,0	13,0	14,4	9,8	9,5	16,0
17	19,0	19,0	19,0	19,5	20,0	21,5	23,0	15,0	13,0
18	33,0	33,5	34,0	32,5	31,0	26,0	21,0	14,0	20,0
19	6,3	8,0	9,7	9,5	8,4	10,7	13,0	14,0	12,0
20	22,0	31,0	31,0	31,0	40,0	33,5	27,0	28,0	35,5
21	123,0	111,5	100,0	98,0	96,0	92,0	92,0	88,0	80,0
22	23,0	27,5	34,0	29,0	24,0	26,0	28,0		

Darstellung der 25. und 75. Perzentile (25 bzw. 75) sowie des Medians der Parathormonspiegel bezogen auf den Ausgangswert (Woche 0).

Median	25	75
17,5	9,3	32,3
19,5	10,0	33,1
22,0	9,8	34,0
22,3	9,7	32,9
22,5	9,6	37,8
24,0	13,0	33,5
23,0	13,0	30,0
16,5	11,5	34,4
19,0	14,3	37,4

Tabelle X: Calcium Plasmaspiegel [mmol/l] der Patienten während der Studie.

Patient	Woche 0	Woche 8	Woche 14	Woche 17	Woche 21
1	2,34	2,46	2,35	2,28	2,32
2	2,59	2,50			
3	2,27	2,40	2,16	2,31	2,28
4	2,19	2,30	2,16	2,19	2,26
5	2,75	2,79	2,59	2,55	2,32
6	1,96	2,10	1,91	1,94	1,96
7	2,39	2,50	2,46	2,39	2,35
8	2,33	2,67	2,43	2,47	
9	2,46	2,52	2,48	2,40	2,43
10	2,23	2,33	2,19	2,21	2,24
11	2,48	2,57	2,52	2,53	2,49
12	2,60	2,64	2,50	2,55	2,53
13	2,55	2,48	2,43	2,38	2,32
14	2,56	2,61	2,80	2,80	2,73
15	2,55	2,57	2,38	2,36	2,35
16	2,36	2,46	2,36	2,36	2,43
17	2,22	2,34	2,22	2,24	2,18
18	2,51	2,50	2,48	2,51	2,45
19	2,66	2,72	2,68	2,60	2,70
20	2,65	2,57	2,65	2,71	2,68
21	2,53	2,61	2,45	2,50	2,48
22	2,54	2,49	2,53	2,52	

Darstellung der 25. und 75. Perzentile (25 bzw. 75), der statistischen Signifikanz sowie des Medians der Calciumspiegel bezogen auf den Ausgangswert (Woche 0).

Median	2,50	2,50	2,43	2,37	2,34
25	2,33	2,46	2,35	2,31	2,30
75	2,56	2,60	2,52	2,53	2,49

Tabelle XI: Phosphatspiegel [mmol/l] der Patienten während der Studie. bezogen auf den Ausgangswert (Woche 0).

Patient	Woche 0	Woche 8	Woche 14	Woche 17	Woche 21
1	1,78	1,26	1,10	1,52	1,23
2	1,32	1,84			
3	1,81	2,30	2,39	2,68	1,87
4	1,39	1,71	1,39	1,97	1,68
5	2,16	2,36	1,68	1,97	2,71
6	2,16	2,03	2,13	1,87	2,10
7	0,97	1,13	0,97	1,26	0,97
8	2,00	1,81	2,58	2,13	
9	1,91	1,81	1,91	1,58	1,55
10	1,71	1,97	1,68	1,36	1,58
11	2,00	1,78	2,33	1,97	1,52
12	2,16	2,45	2,74	2,84	2,26
13	1,94	1,78	1,91	2,16	2,58
14	0,90	1,29	1,36	1,07	0,74
15	1,16	1,78	0,97	1,26	1,07
16	0,87	1,20	1,29	1,81	1,52
17	1,84	1,06	1,49	1,65	2,26
18	1,03	1,45	1,36	1,23	1,52
19	2,50	3,07	2,71	2,60	3,16
20	2,20	1,87	1,74	1,61	1,94
21	1,87	1,71	2,07		
22	1,32	1,39	1,49	1,41	1,32

Darstellung der 25. und 75. Perzentile (25 bzw. 75), der statistischen Signifikanz sowie des Medians der Phosphatspiegel bezogen auf den Ausgangswert (Woche 0).

Median	1,83	1,78	1,68	1,73	1,63
25	1,32	1,41	1,36	1,40	1,52
75	2,00	1,95	2,13	2,01	2,22

Verzeichnis der Abbildungen

Abb. 1: Schematischer Schnitt durch die Dermis, nach GFS, Flugs	9
Abb. 2: Calcitriolsynthese.....	14
Abb. 3: Teilkörperbestrahlungsgerät des Typs TK-8. 1: Zeitschaltuhr, 2: Ventilator, 3: Bestrahlungseinheit bestehend aus 8 x BT-12/Helarium Röhren, 4: Streulichtschutz. (Abb. mit freundlicher Genehmigung des Patienten.)	28
Abb. 4: Spektrale Bestrahlungsstärke der Geräte TK-8 Nummer 1-3 im Bereich 260 - 400 nm nach Messung der jeweiligen Nutzfläche.	30
Abb. 5: Die Mediane der kumulativen Bestrahlungsdosis	35
Abb. 6: Einzelverläufe und Median (fett) der kumulative Vitamin D-wirksame UV- Dosis (Joule/m ²)	36
Abb. 7: Einzelverläufe und Median (fett) der 25-hydroxy Vitamin D ₃ Serumspiegel bei Patienten der Subgruppe A. (n=10/22)	39
Abb. 8: Einzelverläufe und Median (fett) der Calcidiolserumspiegel bei Patienten der Subgruppe B (n=5/22)	40
Abb. 9: Einzelverläufe und Median (fett) der Calcidiolspiegel bei Patienten der Subgruppe C(n=7/22)	41
Abb. 10: Einzelverläufe und Median der Calcitriolspiegel bei Patienten der Subgruppe A	43
Abb. 11: Einzelverläufe und Median der Calcitriolspiegel bei Patienten der Subgruppe B	45
Abb. 12: Einzelverläufe und Median der Calcitriolspiegel bei Patienten der Subgruppe C	46
Abb. 13: Einzelverläufe und Median (fett) der Parathormonspiegel bei Patienten mit Calcitriol Ausgangswerten von unterhalb der Nachweisgrenze von 10 ng/l (n=14).....	48
Abb. 14: Einzelverläufe und Median (fett) der Parathormonspiegel bei Patienten mit Calcitriol Ausgangswerte von >10 ng/l	49
Abb. 15: PTH Spiegel des Patienten Nummer 21	50

Abb. 16: Einzelverläufe und Median (fett) der Calciumspiegel der Patienten mit Calcitriol Ausgangswerten unterhalb der Nachweisgrenze von 10 ng/l.....	51
Abb. 17: Einzelverläufe und Median (fett) der Calciumspiegel der Patienten mit Calcitriol Ausgangswerten >10 <20 ng/l.....	52
Abb. 18: Einzelverläufe der Calciumspiegel der Patienten mit Calcitriol Ausgangswerten >20 ng/l	53
Abb. 19: Einzelverläufe und Median (fett) der Phosphatspiegel der Patienten mit Calcitriol Ausgangswerten <10 ng/l	55
Abb. 20: Einzelverläufe und Median (fett) der Phosphatspiegel der Patienten mit Calcitriol Ausgangswerten >20 ng/l	56
Abb. 21: Einzelverläufe und Median (fett) der Phosphatspiegel der Patienten mit Calcitriol Ausgangswerten >20 ng/l	57

Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1: Hauttypen nach Proksch (6).....	12
Tabelle 2: antropometrische und klinisch-nephrologische Daten. Dargestellt sind die Mittelwerte mit Standardabweichung.....	23
Tabelle 3: nephrologische Grunderkrankungen.....	24
Tabelle 4: Studiendesign.....	25
Tabelle 5: Beträge der Bestrahlungsstärken	31
Tabelle 6: Median , 25.- und 75. Perzentile der kumulative Vitamin D-wirksamen UV-Dosis (Joule).....	37
Tabelle 7: Median, 25.- und 75. Perzentile und statistische Signifikanz der Calcidiolserumspiegel.....	37
Tabelle 8: Median, 25.- und 75. Perzentile und statistische Signifikanz der Calcidiolserumspiegel bei Patientin der Subgruppe A.	39

Tabelle 9: Median, 25.- und 75. Perzentile und statistische Signifikanz der Calcidiolserumspiegel bei Patientin der Subgruppe B, statistische Signifikanz nach Wilcoxon	40
Tabelle 10: Median, 25.- und 75. Perzentile und statistische Signifikanz der Calcidiolspiegel bei Patienten der Subgruppe C.....	42
Tabelle 11: Median, 25.- und 75. Perzentile und statistische Signifikanz der Calcitriolspiegel bei Patienten der Subgruppe A.....	44
Tabelle 12: Median, 25.- und 75. Perzentile und statistische Signifikanz der Calcidiolspiegel bei Patienten der Subgruppe B.....	46
Tabelle 13: Median, 25.- und 75. Perzentile und statistische Signifikanz der Calcitriolspiegel bei Patienten der Subgruppe C.....	47
Tabelle 14: Median, 25.- und 75. Perzentile und statistische Signifikanz der Calcitriolspiegel bei Patienten mit Calcitriol Ausgangswerten von unterhalb der Nachweisgrenze von 10 ng/l (n=14).....	48
Tabelle 15: Median, 25.- und 75. Perzentile und statistische Signifikanz der Parathormonspiegel bei Patienten mit Calcitriol Ausgangswerte von >10 ng/l nach Wilcoxon.....	50
Tabelle 16: Median, 25.- und 75. Perzentile und statistische Signifikanz der Calciumspiegel der Patienten mit Calcitriol Ausgangswerten unterhalb der Nachweisgrenze von 10 ng/l.....	52
Tabelle 17: Median, 25.- und 75. Perzentile und statistische Signifikanz der Calciumspiegel der Patienten mit Calcitriol Ausgangswerten >10 <20 ng/l nach Wilcoxon.....	53
Tabelle 18: Median, 25.- und 75. Perzentile und statistische Signifikanz der Phosphatspiegel der Patienten mit Calcitriol Ausgangswerten <10 ng/l nach Wilcoxon.....	55
Tabelle 19: Median, 25.- und 75. Perzentile und statistische Signifikanz der Phosphatspiegel der Patienten mit Calcitriol Ausgangswerten >20 ng/l nach Wilcoxon.....	57

Abkürzungen

Abb: Abbildung

bzw: beziehungsweise

CIE: Comission international de l'Éclairage

cm: centimeter

DBP: Vitamin-bindendes Protein

DIN: Deutsche Industrienorm

DNS: Desoxyribonukleinsäure

DOQI: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, National Kidney Foundation-
e.v.: eingetragener Verein

EDTA: Ethylendiamintetraessigsäure

GFS: Gesellschaft für Strahlenschutz

GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung

HCV: Hepatitis C Virus

i.v.: intravenös

iPTH: intaktes Parathormom

J: Joule

J/m²: Joule pro Quadratmeter

K: Kilo

kg: Kilogramm

kJ: Kilojoule

MED: minimale erythematöse Dosis

MED_{II}: mittlere erythematöse Dosis des Hauttyps II

mg/dl: milligramm/Deziliter

mmol: millimol

mosm/l: milliosmol/l

mRNA: messenger Ribonukleinsäure

n: Anzahl

n.C.: nach Christus

ng: Nanogramm

ng/l: Nanogramm pro Liter

Nm: Nanometer

nm: Nanometer

Nr.: Nummer

PD: Privatdozent

Perz25: fünfundzwanzigste Perzentiele

Perz75: fünfundsiebzigste Perzentiele

pmol/l: picomol pro Liter

PTH: Parathormon

ROP: renale Osteopathie

ROP: renale Osteopathie

sHPT: sekundärer Hyperparathyreoidismus

β : beta

SSK: Strahlenschutzkomision

UKBF: Universitätsklinikum Benjamin Franklin

UVA: Ultraviolette Strahlung der Kategorie A

UVB: Ultraviolette Strahlung der Kategorie B

UVC: Ultraviolette Strahlung der Kategorie C

VDR: Vitmain D Rezeptor

UV: Ultraviolett

α : alpha

$\mu\text{g/l}$: Microgramm pro Liter

Lebenslauf

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

Erklärung an Eides Statt

Hiermit erkläre ich, Peter Theodor Winter, geboren 04.06.1976 in Gifhorn, dass die vorliegende Dissertation „Serielle Teilkörper-Bestrahlung mit einem sonnenähnlichen UV-Wellenspektrum zur kutanen Aktivierung der Vitamin-D-Synthese während der Hämodialyse“ von mir selbst und ohne die Hilfe Dritter verfasst wurde. Sie stellt auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten dar; die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur sind vollständig angegeben.

Berlin den 15.01.2007

P. Winter