Aus dem Klinikum Berchtesgadener Land
Chefarzt Innere Medizin: Priv. Doz. Dr. St. Scharla

Wirkung von künstlicher UV-Strahlung auf den Knochenstoffwechsel bei Altersheimbewohnern

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Dietrich Barth

aus Leipzig

2006

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Priv. Doz. Dr. St. Scharla
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. R Bartl
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	
Dekan:	Prof. Dr. med. D. Reinhardt
Tag der mündlichen Prüfung:	06.07.2006

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	**Einleitung und Zielstellung der Arbeit**	6
2.	**Theoretische Grundlagen**	
2.1.	Vitamin D	9
2.1.1.	Vitamin-D-Stoffwechsel	11
2.1.2.	Vitamin-D-Rezeptoren	15
2.1.3.	Sonnenstrahlung, UV-Strahlung und Vitamin D	17
2.1.4.	Vitamin-D-Status im Alter	20
2.1.5.	Vitamin D und Knochenstoffwechsel	22
2.1.6.	Vitamin D und Niere	23
2.1.7.	Vitamin D und Nebenschilddrüse	24
2.1.8.	Vitamin D und sonstige Organfunktionen	24
2.1.8.1.	Vitamin D und Haut	24
2.1.8.2.	Vitamin D und Gastrointestinal-Trakt	25
2.1.8.3.	Vitamin-D-Wirkung und Muskelapparat	26
2.1.8.4.	Vitamin D und Nervensystem sowie Endokrinium	26
2.1.8.5.	Vitamin D und Herz-Kreislauf-Wirkungen	27
2.1.8.6.	Vitamin D und Immunsystem sowie Autoimmunerkrankungen	28
2.1.9.	Vitamin D und Krebs	28
2.2.	Folgen des Vitamin-D-Mangels auf den Knochenstoffwechsel	30
2.2.1.	Rachitis und Osteomalazie	30
2.2.2.	Osteoporose	31
2.3.	Bisherige therapeutische Erfahrungen bei oraler oder parenteraler Vitamin-D-Substitution älterer Menschen	32
2.4.	Bisherige therapeutische Erfahrungen bei aktinisch vermittelter Vitamin-D-Substitution älterer Menschen	34
3.	**Methoden und Probanden**	
3.1.	UV-Bestrahlungsgeräte	36
3.1.1.	Solarienstrahler nach Euronorm	36
3.1.2.	Verwendete Bestrahlungsgeräte	37
3.2.	Laborparameter	40
3.3.	Nachweismethoden	40
3.3.1.	25-Hydroxycholecalciferol	40
3.3.2.	1,25-Dihydroxycholecalciferol	41
3.3.3.	NTx – quervernetzte N-Telopeptide des Kollagens Typ I	41
3.4.	Auswahl und Zusammensetzung der Probanden	43
3.5.	Versuchsdurchführung – Allgemeine Bedingungen	44
3.5.1.	Probengewinnung und -verarbeitung	45
3.5.2.	Bestrahlungsregime	46
3.5.3.	Erfassung klinischer Parameter	47
3.6.	Statistische Auswertung	47
4.	**Ergebnisse**	
4.1.	Ausgangswerte	48
4.2.	Werte unter und nach Bestrahlung	49
4.2.1.	Ergebnisse - Gruppe 1 - Laborbefunde	49
4.2.2.	Ergebnisse - Gruppe 2 - Laborbefunde	49
4.2.3.	Ergebnisse - Gruppe 3 - Laborbefunde	50

4.3. Klinische Befunde und Probandinnenbefragung 52
4.3.1. Erfassung klinischer Befunde und des Mobilitätsverhaltens 52
4.3.2. Probandinnenbefragung 53
4.4. Vergleichende Darstellung der Ergebnisse 55

5. Diskussion

5.1. Allgemeine Betrachtungen 57
5.2. Laborparameter 59
5.2.1. Werte vor Bestrahlungsbeginn 59
5.2.1.1. Vitamin D 59
5.2.1.2. Knochenabbaumarker und -produkte 62
5.2.1.3. Weitere Laborparameter 63
5.2.2. Werte unter und nach Bestrahlung 63
5.2.2.1. Vitamin D 63
5.2.2.2. Knochenabbauparameter 65
5.2.2.3. Weitere Laborparameter 67
5.3. UV-Bestrahlungsgeräte 67
5.4. Studiendesign und Methoden 69
5.5. Vergleich der Möglichkeiten zur Verbesserung des Vitamin-D-Status und der Knochenfestigkeit 71
5.6. Schlussfolgerungen 76

6. Zusammenfassung 78

7. Literaturverzeichnis 81

Anhang

Danksagung

Lebenslauf

Abkürzungsverzeichnis

D_2	-	Vitamin D_2 (Ergocalciferol)
D_3	-	Vitamin D_3 (Cholecalciferol)
$25(OH)D_3$	-	25-Hydroxyvitamin D_3 (Calcidiol/Calcifediol)
$1,25(OH)_2D_3$	-	1,25-Dihydroxyvitamin D_3 (Calcitriol)
$24,25(OH)_2D_3$	-	24,25-Dihydroxyvitamin D_3
$1,24,25(OH)_3D_3$	-	1,24,25-Trihydroxyvitamin D_3
AP	-	Alkalische Phosphatase
Aqua dest.	-	Aqua destillata
CaBP	-	Calcium-bindendes Protein
7-DHC	-	7-Dehydrocholesterin
DNA	-	Desoxyribonukleinsäure
HPLC	-	Hochleistungs-Flüssig-Chromatographie
HRT	-	Hormonersatz-Therapie
HWZ	-	Halbwertszeit
IFN-γ	-	Interferon γ
IL	-	Interleukin
IU	-	Internationale Einheiten (International Units)
LIA	-	Chemilumineszenz-Immunoassay
MED	-	Minimale Erythemdosis
NAF	-	Nuclear Accessory Factor
NTx	-	Quervernetzte N-Telopeptide des Kollagens Typ I
PTH	-	Parathormon
r	-	Umdrehungen pro Minute
RRA	-	Radio-Rezeptor-Assay
RXR-α	-	Retinoid-X-Rezeptor-α
s.	-	siehe
SUP	-	Selektive UV – Phototherapie
TNF	-	Tumor-Nekrose-Faktor
UV-Strahlung	-	Ultraviolette Strahlung
UVA	-	Strahlung mit Wellenlängen von 320 - 400 nm
UVA_1	-	Strahlung mit Wellenlängen von 340 - 400 nm
UVA_2	-	Strahlung mit Wellenlängen von 320 - 340 nm
UVB	-	Strahlung mit Wellenlängen von 280 - 320 nm
UVC	-	Strahlung mit Wellenlängen von 200 - 280 nm
VDBP	-	Vitamin D-bindendes Protein
VDR	-	Vitamin-D-Rezeptor
VDRE	-	Vitamin D Response Elements

1. Einleitung und Zielstellung der Arbeit

In den vergangenen Jahrzehnten wurde eine wachsende Zahl von Untersuchungen zu den gesundheitlichen Problemen und Besonderheiten älterer Menschen durchgeführt. Die demographische Entwicklung v. a. in den Industrieländern machte diese Untersuchungen so bedeutsam. Die veränderten Morbiditäts- und Mortalitätsursachen und die gestiegene Lebenserwartung waren und sind zunehmende Herausforderungen - auch an die Medizin.

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts lag die Lebenserwartung in Deutschland für Frauen bei etwa 49 Jahren und für Männer bei 45 Jahren (Zankl, 2002), inzwischen ist sie für Frauen auf 81 Jahre und für Männer auf 74,5 Jahre gestiegen (Statistisches Jahrbuch der Bundesrepublik Deutschland, 2001). Inzidenz und Ausprägung der im Alter auftretenden Krankheitsbilder unterscheiden sich von den in jüngeren Jahren dominierenden Erkrankungen. Dies betrifft z. B. Erkrankungen des Stütz- und Bewegungsapparates, Stoffwechselerkrankungen - aufgrund der Funktions-Einschränkungen endokriner und exokriner Drüsen, verschiedene Tumorarten sowie neurologisch-psychiatrische Erkrankungen. Aus der Inneren Medizin entstand das Fach Geriatrie, um den veränderten Anforderungen bei Diagnostik und Therapie gerecht zu werden.

Eine Erkrankung, die im Alter eine zunehmende Rolle spielt, ist die Osteoporose. Die verringerte Knochenfestigkeit bei Osteoporose erhöht das Risiko von Frakturen u. a. der Wirbelkörper, des distalen Unterarms und des proximalen Femurs. Sie gehört lt. WHO zu den zehn häufigsten Erkrankungen weltweit, hat erhebliche Auswirkungen auf die Lebensqualität (chronische Schmerzen, eingeschränkte Selbstversorgung, Pflegebedürftigkeit) und stellt ein signifikantes sozial-medizinisches und gesellschaftliches Problem dar (Zuckerman, 1996). Jede dritte bis vierte hellhäutige Frau hat im Alter von 70 Jahren mindestens eine Osteoporose-bedingte Fraktur erlitten. In unseren geographischen Breitengraden erleidet jährlich etwa ein Prozent der Menschen über 70 Jahre eine proximale Femur-Fraktur. Dabei sind Frauen häufiger als Männer betroffen. Die Mortalität einer proximalen Femur-Fraktur beträgt bis zu 20 Prozent (Holick, 1985; Melton et al., 1989).

In den letzten Jahrzehnten ist teilweise ein exponentieller Anstieg der Inzidenz von Hüftfrakturen im Lebensjahres-Vergleich bei hochbetagten Patienten ohne Prophylaxe beobachtet worden (Cöster et al., 1994; Chapuy et al., 2002). Die Folgen der steigenden Zahl hüftnaher Femur-Frakturen trugen u. a. zur Kosten-Erhöhung im Gesundheitswesen bei. Da der Anstieg der Fraktur-Inzidenz die zu erwartenden Raten übersteigt, müssen ursächlich Verschlechterungen im Risikoprofil der Betroffenen unterstellt werden.

Wichtige Faktoren mit Einfluss auf das Fraktur-Risiko sind die Verringerung der Knochendichte und -masse und der Anstieg der Fallneigung im Alter (Boyce et al., 1985; Kiel et al., 1987; Nydegger et al., 1991; Chapuy et al., 1992; Minne, 1999). Die Abnahme der Knochendichte wird mit zunehmender Immobilität, eingeschränkter Vitamin-D-Aufnahme und Synthesefähigkeit und der Verringerung der Sonnenaufenthaltsdauer im Alter in Zusammenhang gebracht. Der Abfall der Vitamin-D-Konzentration im Serum führt zu einer verringerten intestinalen Calcium-Aufnahme und konsekutiv zu einer Erhöhung des Parathormons (PTH). PTH aktiviert zur

Aufrechterhaltung physiologischer Serum-Calcium-Spiegel Osteoklasten, die vermehrt Calcium aus dem Knochen mobilisieren. Bereits ein subklinischer Vitamin D-Mangel, der noch nicht zur offensichtlichen Osteomalazie führt, verschlechtert die neuromuskuläre Koordination und führt infolge eines sekundären Anstiegs des PTH zum gesteigerten Knochenabbau und zur Osteoporose (Scharla et al., 1996; Chapuy et al., 1996; Pfeifer et al., 2001). Dadurch nimmt die Knochen-Dichte und -Festigkeit ab. Das Calcium-Defizit bei älteren Menschen wird darüber hinaus oft durch die unzureichende Aufnahme Calcium-haltiger und Vitamin-D-haltiger Nahrungsmittel verstärkt.

Der Knochen und das Knochenskelett gehören durch die stützenden, trennenden und schützenden Eigenschaften zum straffen Bindegewebe des Organismus. Man unterscheidet lockeres Bindegewebe mit Halte- und Schutzfunktion, z. B. zur Einbettung von Organen, von straffem Bindegewebe mit Stützfunktion für den Organismus und teilweisen Schutzfunktionen. Das Bindegewebe leitet sich vom Mesenchym ab. Es wird von Fibroblasten oder Fibroblasten-ähnlichen Zellen, Chondroblasten, Osteoblasten, Odontoblasten, den Muskelzellen der Arterien oder den Fibrocyten der Lederhaut gebildet.

Obwohl die individuelle Knochenmasse und die Knochenfestigkeit und damit das Frakturrisiko im Alter von vielen Faktoren abhängen (Bonjour et al., 1994; Oliveri et al., 2000), die im Laufe des Lebens auf das Skelett eingewirkt haben, sind für die primäre Osteoporose folgende pathogenetische Teilfaktoren bedeutsam (modifiziert nach Reichel, 1998):

- niedrige orale Calcium-Zufuhr,
- relativer Vitamin-D-Mangel im Serum
- reduzierte Metabolisierung in der Niere zum aktiven 1,25-Dihydroxycholecalciferol.

Bei der postmenopausalen Osteoporose, die überwiegend bei Frauen auftritt, spielt darüber hinaus die Abnahme des Östrogenspiegels eine wichtige Rolle.

Die Vitamin-D-Synthese ist erheblich von der natürlichen Sonnenstrahlung abhängig. Die Wirkungen des Sonnenlichtes und der Ultraviolett-Strahlung (UV-Strahlung) auf die verschiedensten Lebensbereiche wurden bereits seit den Dynastien der ägyptischen Hochkultur genutzt. Seit den Arbeiten Arnold Riklis (1823 - 1906) und Niels Ryberg Finsens (1860 - 1904) nutzt man die Wirkungen dieser Strahlung gezielt für die Heilung bzw. Linderung bestimmter Krankheiten (Lentner, 1992). Heute werden folgende positive Effekte der UV-Strahlung herausgestellt (Scragg, 1981; Stumpf et al., 1989; Barth, 1991; Krause et al., 2002; Holick, 2005):

1. Stimulierung der Vitamin-D-Synthese und infolgedessen Regulierung des Calcium-Haushaltes und des Knochenstoffwechsels
2. Modulierung der Immunabwehr, Vorbeugung bestimmter Krebsarten
3. Verbesserung der unspezifischen Abwehr
4. Erhöhung der körperlichen Leistungsfähigkeit

5. Kreislaufökonomisierung und Blutdrucksenkung, u. a. durch Verbesserung der Blutviskosität und Verringerung des Thromboserisikos
6. Blutdrucknormalisierung
7. Verbesserung der O_2-Utilisation der Erythrozyten
8. Einfluss auf endokrinologische Funktionen, insbesondere von Schilddrüse und Nebenniere
9. Verbesserung des psychischen Wohlbefindens, u. a. durch Regulierung vegetativer Parameter
10. Vielfältige Anwendungsmöglichkeiten bei Hauterkrankungen (u. a. Psoriasis vulgaris, Neurodermitis).

In West- und Mitteleuropa ist ein Mangel an Vitamin D häufig bei älteren Menschen zu finden (Barth et al., 1993; Ooms et al., 1994; Flade, 1996; Chel et al., 1998). In dieser Untersuchung soll der Zustand des Vitamin-D-, Calcium- und Knochenstoffwechsels - u. a. anhand der Bestimmung quervernetzter N-Telopeptide des Kollagens Typ I (NTx) und der Alkalischen Phosphatase (AP) - bei Bewohnerinnen eines Seniorenheims in Mitteldeutschland im Winterhalbjahr evaluiert werden und anschließend verfolgt werden, inwieweit nach Bestrahlungen mit allgemein zugänglichen und primär nicht für medizinische Zwecke gedachten UV-Strahlern verschiedener Wellenlängen Verbesserungen der Vitamin-D-Synthese und resultierend des Calcium- und Knochenstoffwechsels zu erreichen sind. Hieraus sollen Präventivstrategien zur Verhinderung von Frakturen bei älteren Menschen abgeleitet werden.

Vor, während und nach der Bestrahlungsserie wurden hierfür laborchemische Parameter erhoben und gegenübergestellt. Wichtig war neben den erhofften biologischen Wirkungen der Bestrahlungen auch die Akzeptanz durch die hochbetagten Probandinnen und eine Betrachtung der Vorteile einer Bestrahlungstherapie gegenüber einer oralen oder parenteralen Vitamin-D-Substitution.

Folgende Fragen sollen mit dieser Arbeit beantwortet werden:

1. Wie ist der Vitamin-D-Status bei hochbetagten Seniorenheimbewohnerinnen in Mitteldeutschland (51° n. Br./12° ö. L.) im Winterhalbjahr?
2. Kann man im Sinne einer Prävention vor Osteoporose und Frakturen den Vitamin-D-Status alter Menschen durch UV-Bestrahlungen verbessern? Ändern sich unter der Bestrahlung Serum-Laborparameter und bestimmte im Urin nachzuweisende Knochenabbaumarker?
3. Eignen sich für Präventiv-Bestrahlungen allgemein zugängliche, primär nicht für medizinische Zwecke gedachte UV-Strahler verschiedener Wellenlängen wie sie z. B. in Solarien verwendet werden?
4. Welche Bestrahlungsbedingungen sind für alte Menschen zumutbar und wirksam? Wie werden sie subjektiv beurteilt und objektiv toleriert?

2. Theoretische Grundlagen

2.1. Vitamin D

Bereits im Jahre 1911 prägte Kasimir Funk den Begriff „Vitamin“. Dieser sollte die Verbindung einer NH_2-Gruppen enthaltenden organischen Verbindung (Amin) mit dem Leben (lateinisch – Vita) symbolisieren. Jedoch gehört nur ein kleiner Teil der Vitamine zu den Aminen (z. B. Vitamin B_1 - Thiamin), während die Mehrzahl anderen Verbindungsklassen der organischen Chemie zuzuordnen ist.

Im Laufe der Jahrzehnte erfuhr der Begriff eine Wandlung. Heute versteht man unter Vitaminen Stoffe einer chemisch verschiedenartigen Substanzgruppe, die für den menschlichen Organismus essentielle organische Verbindungen darstellen, für die meisten Pflanzen, Tiere und niederen Lebewesen sind sie hingegen Produkte der eigenen Biosynthese. Da fast alle Vitamine nicht durch den menschlichen Organismus synthetisiert werden können, müssen sie zugeführt werden. Das einzige nicht-essentielle, d. h. vom humanen Organismus synthetisierbare Vitamin, ist Vitamin D.

Neben den Vitaminen A (Retinol), E und K gehört Vitamin D (Cholecalciferol) zu den fettlöslichen Vitaminen. Fettlösliche Vitamine können über längere Zeiträume gespeichert werden und kumulieren. Als mögliche Konsequenzen können schwer behandelbare Hypervitaminosen, wie sie bei den Vitaminen A und D bekannt sind, auftreten. Eine Vitamin-A-Hypervitaminose bei Polarkreisbewohnern oder -reisenden nach dem Verzehr von Eisbären- oder Walfischleber kann z. B. tödlich enden.
Demgegenüber sind die Vitamine B_1 (Thiamin), B_2-Komplex (Riboflavin, Nicotinamid, Pantothensäure, Folsäure), B_6 (Pyridoxin), B_{12} (Cobalamin) und C (Ascorbinsäure) als Coenzyme wie Vitamin H (Biotin) wasserlöslich und werden deshalb bei Überdosierung schnell mit dem Urin ausgeschieden.

Noch vor wenigen Jahrzehnten wurde Vitamin D fast ausschließlich als Regulator der Calcium-Homöostase angesehen. Deshalb galten nur die klassischen Zielorgane der calcämischen Wirkung des Vitamins - Gastrointestinal-Trakt, Knochenskelett und Niere - als Vitamin-D-Rezeptor-(VDR)-tragende Gewebe und somit als Angriffs-punkte des Vitamins. Mit zunehmendem Interesse an anderen Wirkungen - z. B. den immunstimulierenden - trat auch die Frage nach weiteren VDR-tragenden Geweben in den Vordergrund. Vor allem auf immunologisch relevanten Zellsystemen konnten VDR nachgewiesen werden. Dies trifft u. a. auf Monozyten (Anregung der Phagozytose, Expression von FC-Rezeptoren und heat-shock-Proteinen) und makrophagen-ähnliche Zellen (Differenzierung) zu (Milde, 1991; Schilli et al., 1994; Bühring, 1997).
Vitamin D wirkt außerdem auf die Hypophyse, die Insulinsekretion, auf die endokrinen Funktionen von Hoden und Ovar, die Herzmuskulatur (Zittermann, 2003; Zittermann et al., 2003), die quergestreifte und glatte Muskulatur (Gefäße) und Epidermiszellen (Merke et al., 1986). Auch eine Wirkung auf den Tag/Nachtrhythmus über die Vermittlung der Lichtreaktion ist beschrieben worden (Saller, 1992).

Derzeit sind über 40 verschiedene natürliche Metabolite des Vitamins bekannt und identifiziert. Die Anzahl der chemisch synthetisierten Vitamin-D-Analoga, die sich in calcämischen, immunsuppressiven, zellproliferativen, zelldifferenzierenden, tumorhemmenden und parathyreoidalen Wirkungen unterscheiden, überschreitet die Zahl 400. Sie setzen sich aus A- und B-Ring- sowie C/D-Ring-Analoga und seitenkettenveränderten Analoga zusammen. Meist wird dabei die Seitenkette verändert (Mehta et al., 2002).
Die unterschiedliche Wirkung der Analoga lässt sich allein mit verschiedenen VDR erklären. Andere Modelle beinhalten die unterschiedliche Affinität zum Vitamin-D-bindenden Protein (VDBP), die Bindung an andere Trägerproteine, z. B. Lipoproteine, Art und Geschwindigkeit der Aufnahme in die Zielzelle, des Stoffwechsels im Körper und die Kumulation biologisch aktiver Tochter-Metabolite sowie die Art und Geschwindigkeit der Inaktivierung des Vitamins bzw. der Metabolite.

Da die Hauptwirkform des Vitamin D_3, das Calcitriol (1,25-Dihydroxy-Vitamin D) beispielsweise einen langen Zeitraum (bis zu zwei Monate) von den ersten Syntheseschritten bis zum Wirkungseintritt benötigt (Bouillon et al., 1987; Rapuri et al., 2002), sollten langwirkende Metabolite fettlöslicher Vitamine entsprechend sorgfältig verabreicht werden, um kumulative Effekte und Hypervitaminosen zu vermeiden.
Reichel betont (1998), dass aufgrund ihrer Wirkung und der Kumulationsgefahr „alle Vitamin-D-Verbindungen toxische Substanzen mit geringer therapeutischer Breite sind“. Die Hypercalcämie ist die augenscheinlichste unerwünschte Wirkung bei hohen Vitamin-D-Serum-Spiegeln. Sie kann vom asymptomatischen Anstieg des Serum-Calciums bis hin zur lebensbedrohlichen hypercalcämischen Krise (etwa ab einer Serumkonzentration von 3,8 mmol/l) mit Polydipsie, Polyurie, Übelkeit, gastrointestinalen Symptomen wie Obstipation und paralytischem Ileus, mit gesteigerter Glycosidempfindlichkeit, akutem Nierenversagen, neurologisch-psychatrischen Störungen und Herzrhythmusstörungen reichen. Da der Hypercalcämie oft eine Hypercalcurie vorausgeht, sollte bei pharmakologischen Vitamin-D-Therapien neben Serum-Calcium und Serum-Phosphat auch die Calcium-Ausscheidung kontrolliert werden.
Bei einer längerfristigen Vitamin-D-Hypervitaminose wird Calcium - mit den entsprechenden Folgen - in Blutgefäßwände, in Haut, in bradytrophe Gewebe und in die Nieren (Nierensteinbildung) eingelagert sowie mit Phosphat verstärkt über den Harn ausgeschieden. Durch Sonnenlicht oder künstliche UV-Strahlung konnte bisher kein nachweisbarer Fall einer Vitamin-D-Hypervitaminose bzw. Intoxikation verursacht worden (Holick, 1996).

Die in der Haut unter UV-Einfluss stattfindende Vitamin-D-Synthese ist im Alter stark eingeschränkt (MacLaughlin und Holick, 1985). Darüber hinaus führt auch die unzureichende orale Aufnahme des Vitamins - v. a. in Form von Milchprodukten, Seefisch, Eiern und Leber - im Alter zu einer Reduzierung des Serum-Spiegels.
Für die vorliegende Arbeit sind sowohl die Vitamin-D-Spiegel als auch die Wirkung des Vitamins auf den Knochenstoffwechsel unter Betrachtung der Calcium-Konzentration im Serum Untersuchungsgegenstand. Hinweise auf die Stoffwechselverhältnisse liefern neben Calcium auch Parathormon (PTH), die Alkalische Phosphatase (AP) und der Knochenabbaumarker NTx, die durch die Vitamin-D-Verhältnisse im Organismus beeinflusst werden.

2.1.1. Vitamin-D-Stoffwechsel

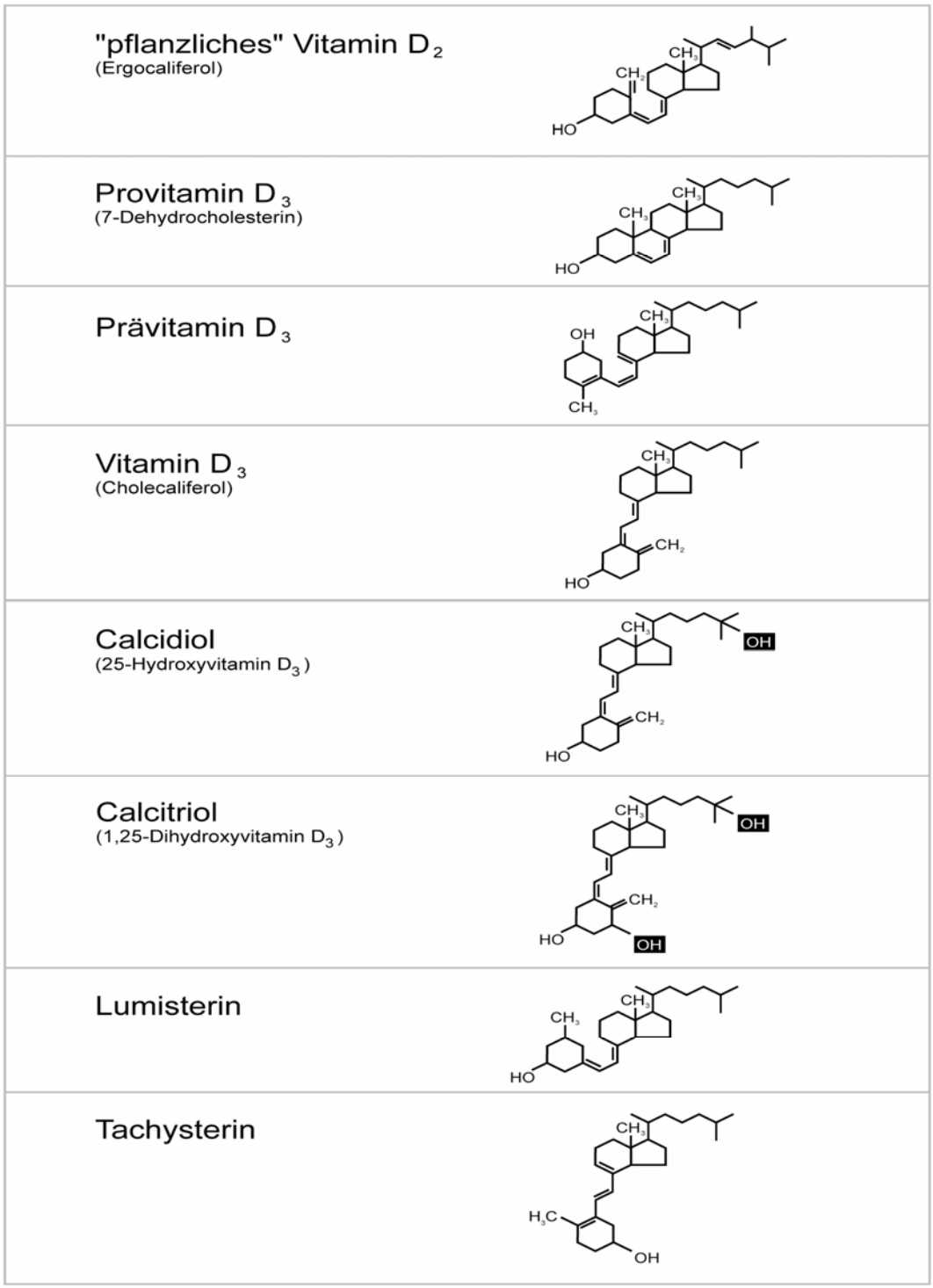
Vitamin D_3 (Cholecalciferol; Abbildung 1) wird dem Körper zu 80 bis 90 % (Stanbury et al., 1980) durch die kutane Vitamin-D-Synthese bereitgestellt und nur zu einem kleinen Teil (15 bis 20 %) nutritiv aus Leber, Fischlebertran, Tierfetten, Milch oder Milchprodukten zugeführt (Omdahl et al., 1982; Fraser, 1995). Bei der nutritiven Aufnahme muss das Vitamin in die biologisch aktiven Metabolite umgewandelt werden. Das aus Pflanzen stammende Vitamin D_2 (Ergocalciferol), dessen Bedeutung weitaus geringer als die des Vitamin D_3 ist, wird ebenfalls im menschlichen Organismus metabolisiert und zu den biologisch aktiven Substanzen verstoffwechselt. Die jeweiligen Schritte entsprechen dabei denen der Metabolisierung von Vitamin D_3.

Bei der Synthese im Organismus entsteht in der Leber durch die Cholesterin-Dehydrogenase als ein Derivat der Cholesterin-Biosynthese aus Cholesterin das D_3-Provitamin (7-Dehydrocholesterin), der Basis-Metabolit der Vitamin-D-Synthese. Nach dem Transport in die Haut und der Anreicherung des D_3-Provitamins im Stratum basale und im Stratum spinosum wird im Cytoplasma der Keratinozyten durch UV-Strahlung aus dem D_3-Provitamin unter Aufspaltung der Doppelbindung des B-Ringes im Sterangerüst das thermolabile Prävitamin D_3 (Präcalciferol) gebildet. Melanin und D_3-Provitamin konkurrieren hierbei um UV-Photonen mit einem Optimum zwischen 295 und 305 nm (UVB-Strahlung) (Thorington, 1985). Dadurch besteht in sonnenärmeren Gegenden bei stark pigmentierten Menschen ein höheres Vitamin-D-Mangel-Risiko.

Unter Wärmeeinfluss wird das entstandene Prävitamin D_3 durch die Verschiebung der Doppelbindung zum thermostabilen Vitamin D_3 (Cholecalciferol) umgewandelt. Diese Reaktion kann jedoch nach initialer UV-Bestrahlung aufgrund der Wärmeabhängigkeit auch einige Tage im Dunkeln verlaufen (Holick, 1988).
Um bei längerer UV-Bestrahlung eine Vitamin-D-Hypervitaminose zu vermeiden, wird Prävitamin D_3 durch photochemische Isomerisation in die beiden biologisch inerten Metabolite Lumisterin und Tachysterin überführt. Das ebenfalls UV-sensitive Cholecalciferol kann bei weiterer intensiver UV-Bestrahlung der Haut partiell in Suprasterol I/II und in 5,6-Trans-Vitamin D_3 transfomiert werden. Bei der natürlichen Bildung von Vitamin D mit Hilfe der UV-Strahlung werden insgesamt über 20 verschiedene Metabolite gebildet, die bei einer pharmakologischen Monotherapie mit 25-Hydroxycholecalciferol oder 1,25-Dihydroxycholecalciferol nicht entstehen könnten, aber möglicherweise ebenfalls biologisch bedeutsam sind.
Das gebildete Cholecalciferol verlässt über einen nicht vollständig geklärten Mechanismus die epidermalen Zellen, wird in den dermalen Kapillaren an das Vitamin-D-bindende Protein (VDBP) angelagert und gelangt mit dem Blutkreislauf zur Leber, VDBP hat eine höhere Affinität zu Cholecalciferol als zu am Anfang des Stoff-wechsels stehenden Metaboliten.
In der Leber erfolgt durch die 25-Hydroxylase, ein mikrosomales Cytochrom P_{450}-Enzym, die Hydroxylierung zum 25-Hydroxycholecalciferol (Calcidiol), das die Haupt-zirkulations- und Speicherform des Vitamins im Körper darstellt. Dieser Schritt unterliegt einer geringen regulatorischen Kontrolle und ist in hohem Maße substrat-abhängig, so dass die Calcidiol-Konzentration im Serum ein guter Indikator für die

Vitamin-D-Versorgung des Organismus ist (Dhesi et al., 2002). Die Wirkung der hepatischen 25-Hydroxylase kann durch sehr hohe 1,25-Dihydroxycholecalciferol-Konzentrationen inhibiert werden (Bell et al., 1984). Auch bei schweren Leberparenchymschäden ist mit einer Einschränkung dieses Teilschrittes der Vitamin-D-Synthese zu rechnen (Skinner et al., 1977; Rotzsch et al., 1996).

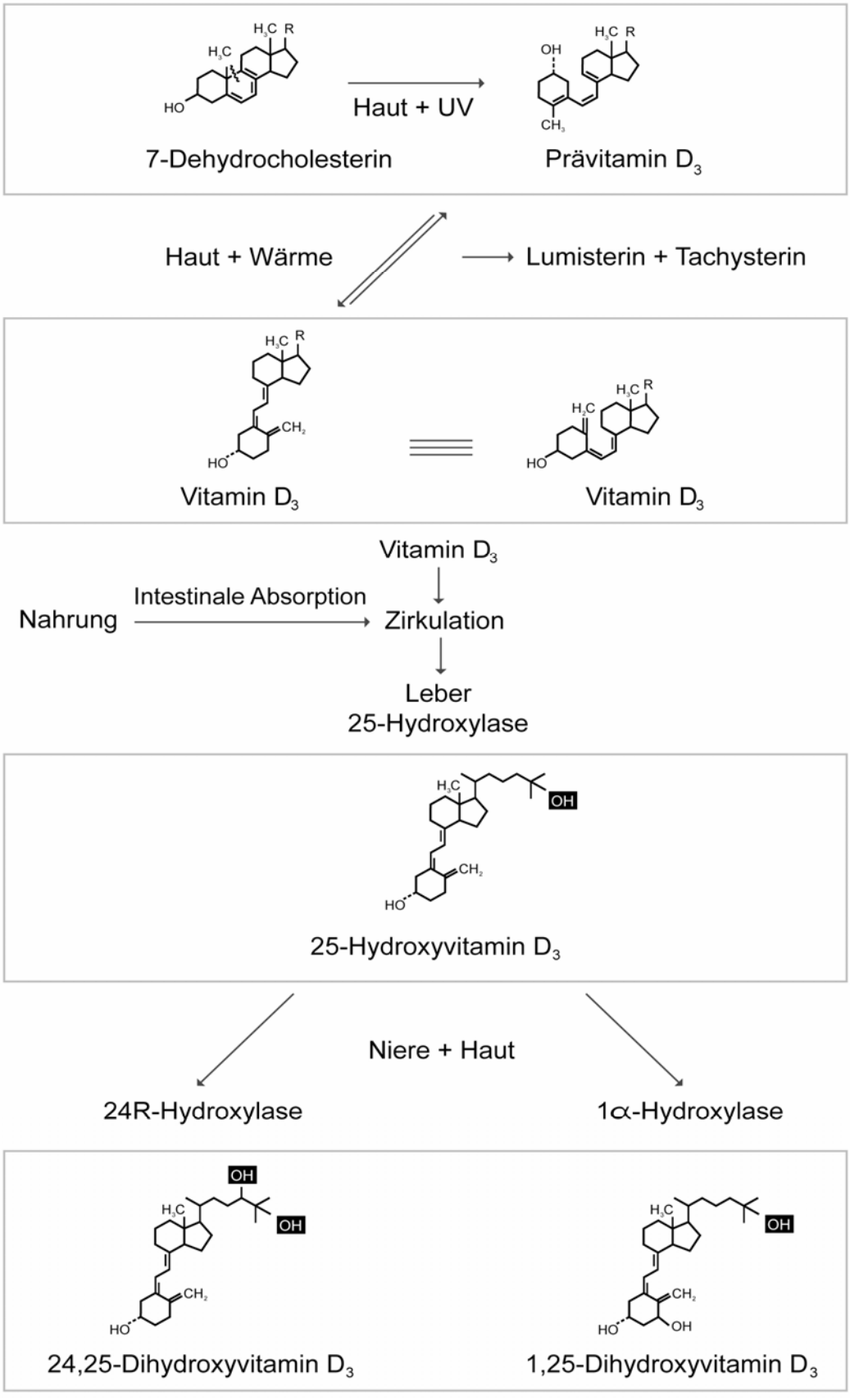
Abbildung 1: Wichtige Strukturformeln



Anschließend wird 25-Hydroxycholecalciferol aus dem glomerulären Filtrat in die renalen Tubuluszellen der Niere durch Bildung eines Komplexes aus dem endocytischen Rezeptor (LRP)-2/Megalin (Low density lipoprotein receptor-related protein) und VDBP aufgenommen und dort durch die 1α-Hydroxylase zum biologisch aktiven 1,25-Dihydroxycholecalciferol (Calcitriol) umgewandelt (Nykjaer et al., 1999; Segersten et al., 2002). Das bei diesem Schritt entstehende Calcitriol ist am Vitamin-D-Rezeptor (VDR) etwa 500 bis 1000fach biologisch aktiver als Calcidiol.
Die Bildung von Calcitriol ist bei gesunden Erwachsenen nicht substratabhängig, die Geschwindigkeit dieses Syntheseschrittes wird kurzfristig durch die Aktivität und langfristig über die Konzentration des mitochondrialen Schrittmacherenzyms der Calcitriol-Synthese - der 1α-Hydroxylase - gesteuert. Das bedeutet relativ gleichbleibende Calcitriol-Konzentrationen auch in den sonnenarmen Wintermonaten (Lips, 1994). Die Bedeutung des alternativ ebenfalls durch Hydroxylierung entstehenden 24,25-Dihydroxycholecalciferol konnte bisher nicht vollständig geklärt werden, jedoch wird auch hier ein Zusammenhang mit dem Knochenstoffwechsel vermutet (Norman et al., 1982; Holick et al., 1987; Chen und Holick, 2002).
Die Serum-Spiegel des Calcitriols hemmen durch negativen Feedback die 1α-Hydroxylase. Zugleich wirken Calcium, PTH und Phosphat direkt und einige Hormone, die mit dem Wachstum, dem Knochenstoffwechsel oder der Calcium-Homöostase vergesellschaftet sind (z. B. Somatotropin, Prolactin u. a.) indirekt auf die Calcitriol-Synthese (Castillo et al., 1977; Henry et al., 1984) (Abbildung 2).
Möchte man ein aussagekräftiges Abbild des Vitamin-D-Status im Organismus und der Vitamin-D-Synthese der Haut erhalten, eignet sich hierfür - bei intakter Leberfunktion - Calcidiol (Scharla et al., 1996). Seine Konzentration bildet die realen Stoffwechselverhältnisse im Organismus gut ab und seine Synthese ist unabhängig von der Aktivität eines Enzyms oder von einem Feedback-Mechanimus.

Bei Einschränkungen der Nierenfunktion nimmt im Laufe der Zeit die Fähigkeit ab, die Calcitriol-Syntheserate bei Bedarf unter PTH-Einfluss zu erhöhen bzw. verringert sich die Cacitriol-Syntheserate. Das führt aufgrund fehlender Rückkopplung zu einem latenten Hyperparathyreoidismus durch unzureichende Calcitriol-Synthese.
Noch vor wenigen Jahren ging man davon aus, dass nur in den Tubuluszellen der Niere eine 1α-Hydroxylase zu finden ist, die die Hydroxylierung zu Calcitriol ermöglicht. Es gelang aber, auch bei nierenlosen Patienten über längere Zeiträume geringe Calcitriol-Konzentrationen nachzuweisen. Bei weiteren Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass sich extrarenale 1α-Hydroxylase-Aktivitäten in Keratinozyten, Fibroblasten, Melanomzellen, aktivierten Makrophagen, Plazenta-(in der Schwangerschaft) und Deziduazellen, normalen T-Lymphozyten sowie Non-Hodgkin und Hodgkin-Lymphomen und bei der T-Zell-Leukämie finden. Der Anstieg des Calcitriols bei Sarkoidose wird durch die 1α-Hydroxylaseaktivität der Makrophagen in den Granulomen erklärt (Bikkle et al., 1993; Holick, 1991). Die Aktivität der extrarenalen 1α-Hydroxylasen scheint hierbei im Gegensatz zum renalen Enzym substratabhängig zu sein (Krause et al., 2003).

Abbildung 2: Vitamin-D-Stoffwechsel



Es wurde bereits erwähnt, dass bei UV-induzierter Eigensynthese offensichtlich nicht von der Gefahr einer Hypervitaminose aufgrund der kompetitiven Hemmung und des negativen Feedback-Mechanismus auszugehen ist. Dementsprechend weisen Untersuchungen bei Dialysepatienten darauf hin, dass es bei serieller Sonnenbestrahlung nicht zu den unter oraler Vitamin-D-Substitution möglichen charakteristischen Störungen des Calcium- und Phosphat-Haushaltes kommt (Krause et al., 2002).

2.1.2. Vitamin-D-Rezeptoren

Die zumeist intranukleär gelegenen Vitamin-D-Rezeptoren (VDR) wurden in zahlreichen Geweben gefunden. Die Lipophilie des Vitamins ist hierbei Voraussetzung, um die Zellmembranen fast ungehindert durchwandern zu können. Die Expression des Rezeptors scheint gewebeabhängig zu sein und unterscheidet sich durch den Differenzierungsgrad der jeweiligen Zellen. Sowohl die unterschiedlichen Bindungsarten für Calcitriol als auch die Umverteilung innerhalb der Zellkompartimente reguliert die VDR-Expression.
VDR konnten in benignen und malignen Gewebestrukturen nachgewiesen werden. Sie sind in vielen Zellen des Immunsystems zu finden. Makrophagen und Monozyten exprimieren VDR konstitutionell, T- und B-Lymphozyten hingegen zeigen sie erst nach ihrer Aktivierung. Das erklärt möglicherweise, warum Calcitriol auch ein wirksamer Immunmodulator ist. So fördert es z. B. die Makrophagen-vermittelte Infektabwehr, während es immunsuppressiv durch die Hemmung der Zytokinsekretion von Monozyten und T-Lymphozyten wirkt.
In der Haut konnten VDR in Keratinozyten, Fibroblasten und Melanomzellen gefunden werden. Keratinozyten sind nicht nur in der Lage Calcitriol zu produzieren, sondern sie exprimieren auch VDR. Die Haut ist sowohl Synthese- als auch Zielorgan für Calcitriol. Immunkompetente Zellen psoriatischer Haut exprimieren ebenfalls VDR (Morimoto et al., 1985; Clemens et al., 1986; Saggese et al., 1993).
Die nachfolgende Tabelle (modifiziert nach Bühring, 1997) gibt einen Überblick über Gewebe, in denen VDR exprimiert werden. Eine Sensibilität der genannten Zellen gegenüber 1,25-Dihydroxycholecalciferol ist aufgrund der VDR anzunehmen.

Tabelle 1: Gewebe und Zellen mit Nachweis von Vitamin-D-Rezeptoren

Gesundes Gewebe bzw. gesunde Zellen	**Tumorgewebe bzw. Tumorzellen**
Dünn- und Dickdarm	Colon-Carcinom
Knochen (Osteoblasten)	Fibrosarkom
Haut (Melanozyten, Basalzellen, Fibroblasten, Endothel- und Langerhanszellen)	Melanom
Skelettmuskulatur (Myoblasten)	Myeoloische Leukämien

Herzmuskulatur	Übergangs-Carcinom der Harnblase
glatte Muskulatur (Blutgefäße)	Adeno-Carcinom des Pankreas
Brustdrüse, Uterus	Mamma-Carcinom, Cervix-Carcinom
Zahlreiche endokrine Organsysteme	Medulläres Schilddrüsen-Carcinom
Zirkulierende aktivierte Lymphozyten	Lymphozytische Leukämien
Monozyten, Makrophagen	

Der VDR gehört zur Gruppe der nukleären Steroidhormon-Rezeptoren, die zu einer Familie genregulatorischer DNS-Bindungsproteine, der auch Östrogen-, Progesteron-, Gluko-Corticoid-, Mineralo-Corticoid-, Thyroxin(T3)- und Vitamin-A-Säure-Rezeptoren angehören, zuzuordnen sind (Baker et al., 1988; Milde, 1991).
Vor allem durch die Bindung an den nukleären VDR wird die Wirkung von Calcitriol vermittelt. Der VDR wird phosphoryliert und erhöht seine Affinität zur DNS des Zellkerns. Der gebildete Calcitriol-Rezeptorkomplex interagiert im Zellkern mit "Vitamin D Response elements" (VDRE) Calcitriol-sensibler Gene. Für über 50 Gene ist die Wirkung Calcitriols auf die Transkription belegt (Norman et al., 1992; Reichel et al., 1998). Bekannt ist z. B. die Beeinflussung der Synthese von Proteo-glykanen, TNF, PTH, Osteocalcin, Osteopontin, Osteonectin und Osteoklastenintegrin.
Im Gegensatz zu den Corticosteroid-Rezeptoren, bei denen die Wirkung auf die DNS nach der spezifischen Bindung des Hormons an den Rezeptor direkt über die "Response elements" ausgeübt werden kann, wirken bei den Rezeptoren für Calcitriol oder Schilddrüsenhormone zusätzliche Hilfsfaktoren - Nuclear Accessory Factors (NAF). Dadurch wird die Wirkung von Calcitriol verstärkt und verlängert (Bugge et al., 1992; Green et al., 1993). Durch die Fähigkeit der VDR, mit Liganden und NAF zu interagieren, können mittels gemeinsamer Bindungsstellen verschiedener Liganden wie z. B. Retinoide, SH-Hormone und Vitamin D "cross-talks" ablaufen, wie dies beispielsweise beim Übertritt von Keratinozyten aus dem Proliferationspool in die Phase der terminalen Differenzierung der Fall ist (Blumenberg et al., 1992; Green et al., 1993; Bikkle et al., 1993). Die Wirkungsweise der "cross-talks" erklärt, warum ein Hormon unterschiedliche Wirkungen im gleichen Gewebe entfalten kann.

Vitamin D kann gleichzeitig an verschiedenen Zellorganellen sowie nichtgenomischen Signalwegen angreifen. Mit der genomischen Wirkung sind die zeitintensiven Wirkungen erklärt. Die Frühphase der Zielzellenstimulation hingegen erfolgt durch eine Aktivierung von Signaltransduktionsmechanismen, bei denen über einen membranständigen Rezeptor nicht-genomisch und dosisabhängig eine Steigerung der Zellwandpermeabilität und ein vermehrter Calciumeinstrom erreicht wird. Die Erhöhung des cytoplasmatischen Calcium-Spiegels als "Second-messenger" gilt als wichtigstes Signal zur terminalen Differenzierung auch humaner Keratinozyten ("calcium switch") (Menon et al., 1991; de Boland et al., 1992; Bikkle et al., 1993).

2.1.3. Sonnenstrahlung, UV-Strahlung und Vitamin D

Die natürliche Sonnenstrahlung setzt sich aus vielen Strahlungsarten mit unterschiedlichen Eigenschaften und biologischen Wirkungen zusammen. Ob es sich dabei um positive oder negative Effekte handelt, ist u. a. von der Wellenlänge, der Strahlungsdauer und der Strahlungsintensität abhängig. Nur ein Teil der Sonnenstrahlung gelangt auf die Erdoberfläche. Durch das Magnetfeld der Erde und die Ozonschicht wird der größte Teil der lebensfeindlichen ionisierenden Strahlung und kurzwelligen UV-Strahlung am Eintritt in die Erdatmosphäre gehindert.

Im Spektrum des Sonnenlichtes spielen neben dem sichtbaren Licht (ca. 400 - 760 nm Wellenlänge) auch die langwellige Infrarot-Strahlung und die kurzwellige UV-Strahlung eine wichtige Rolle. Die UV-Strahlung ist der Bereich elektromagnetischer Strahlung zwischen 200 – 400 nm Wellenlänge. Sie ist Bestandteil der natürlichen Globalstrahlung und grenzt an den blau-violetten unteren Wellenlängenbereich des sichtbaren Lichts. Größere Wellenlängen als die des sichtbaren Lichts gehören dem Infrarotbereich (770 nm – 1 mm) an. Dieser Bereich ist ebenso wie die UV-Strahlung dreigeteilt (IRA, IRB, IRC) und für die Wärmestrahlung verantwortlich. Unterhalb der UV-Strahlung (< 200 nm) schließt sich die ionisierende Strahlung an.

Die UV-Strahlung wird entsprechend ihrer Wellenlänge in die folgenden drei Bereiche unterteilt:

UVA - 320 bis 400 nm
UVB - 280 bis 320 nm
UVC - 200 bis 280 nm.

Diese Einteilung beruht auf den unterschiedlichen biologischen Wirkungen dieser Strahlungs-Bereiche. Die verschiedenen UV-Anteile unterscheiden sich u. a. durch ihren Energiegehalt und durch ihre Eindringtiefe in die Haut.

Die **UVA-Strahlung** wird nach biologischen Aspekten und therapeutischen Einsatzmöglichkeiten in die energieärmere UVA_1-Strahlung (340 - 400 nm) und die energiereichere UVA_2-Strahlung (320 - 340 nm) unterteilt. Sie führt in Abhängigkeit vom Hauttyp und in Abhängigkeit von der Strahlungsintensität zur Sofortpigmentierung und zum Früherythem. Die Sofortpigmentierung beruht nicht auf der Melaninneubildung, sondern auf der Oxidation von Promelaninen. Die UVA_1-Strahlung eignet sich durch die Beeinflussung der Zytokinproduktion (IFN-γ, IL-1, IL-6 und IL-10) u. a. für die Therapie des Atopischen Ekzems und der Zirkumskripten Sklerodermie (Krutmann und Hönigsmann, 1997) und wird bei der Psoralen-Phototherapie angewendet.

Die energiereichere **UVB-Strahlung** hat eine geringere Eindringtiefe in die Haut als die UVA-Strahlung. Sie führt nach 24 Stunden bei Einstrahlung entsprechender Dosen zu einem Erythem. Außerdem bewirkt sie drei bis vier Tage nach der Exposition die Melanin-Neubildung (indirekte Pigmentierung). Melanin ist der wichtigste natürliche Schutzmechanismus der Haut der UV-Strahlung. Im Wellenlängen-Bereich der UVB-

Strahlung liegt auch das Maximum der Vitamin-D-Synthese. Es konzentriert sich auf den Bereich zwischen 295 und 300 nm Wellenlänge mit Maximum bei etwa 297 nm. Die UVB- und UVA-Strahlung sind Auslöser unerwünschter Wirkungen an Haut und Augen. Sie spielen eine wichtige Rolle bei der Hautalterung und der Entstehung von Hautkrebs und können am Auge als Langzeiteffekte Katarakte bzw. bei aphakischen Personen Retina-Schäden verursachen (Parrish et al., 1978).

Die **UVC-Strahlung** hat bei intakter Ozonschicht keine Bedeutung auf der Erdoberfläche. Obwohl das Absorptionsmaximum der DNS bei 260 nm liegt, wird durch die Schutzwirkung der Ozonschicht die UVC-Strahlung und die kurzwellige UVB-Strahlung unterhalb von 295 nm Wellenlänge nahezu vollständig in der oberen Erdatmosphäre absorbiert. Im Bereich der UV-Strahlung zwischen 295 und 340 nm bewirkt der Ozonschicht einen Intensitätsrückgang bis zum 10^{-5}-fachen.

Die Stärke der auf der Erdoberfläche auftreffenden UV-Strahlung wird neben der Tageszeit und der Wirkung der Ozonschicht auch durch verschiedene andere Faktoren beeinflusst. So ist die Luft-Verschmutzung z. B. durch Schwefeldioxid ein wichtiger Grund für die verminderte UVB-Einstrahlung in dem Bereich, der besonders wichtig für die Synthese von Vitamin D ist (Clemens et al., 1980; Gorham et al., 1989). Bei hohem Sonnenstand wie im Sommer ist der Weg, den die UV-Strahlung durch die Atmosphäre zurücklegen muss, deutlich kürzer als bei niedrigem Sonnenstand. Bei einem flachen Einstrahlungswinkel der Sonne hingegen, wie im Winterhalbjahr, wird die UV-Strahlung oberhalb von 295 nm stärker absorbiert. Die UV-Strahlungsintensität wird wesentlich von der geographischen Lage (südliche bzw. nördliche Breite), der Höhenlage, verschiedenen klimatologischen Faktoren und der Bewölkung beeinflusst (Sherman et al., 1990; Rapuri et al., 2002). Für Edmonton in Kanada, das wie Berlin auf etwa 52° n. Br. liegt, wurde festgestellt, dass zwischen Mitte Oktober und Mitte März die UVB-Strahlung so stark absorbiert wird, dass die Vitamin-D-Synthese vollkommen zum Erliegen kommt. In Boston (42° n. Br.) wurde im Vergleich zu Los Angeles (34° n. Br.) und San Juan (18° n. Br.) ebenfalls eine Reduzierung der Vitamin-D-Photosynthese nachgewiesen, die von November bis Februar praktisch gegen Null tendiert (Webb et al., 1988). Auch für die Südhalbkugel wurden Unterschiede bei der Umwandlung von Provitamin D_3 zu Prävitamin D_3 zwischen dem 55° s. Br. und dem 38° s. Br. festgestellt (Oliveri et al., 2000). Man kann daher auch von einem "Vitamin-D-Winter" sprechen (Ladizesky et al., 1995).

Erwünschte Wirkungen der UV-Strahlung

Nach der Bestrahlung mit künstlichen UV-Strahlern wird ein positiver psychischer und physischer Effekt von vielen Exponierten beschrieben. Positive Effekte sind z. B. Stimmungsaufhellung und Leistungsverbesserung sowie die Reduzierung von Muskelkater, von Verletzungsraten und von Erkältungen. Die UV-Strahlung wirkt u. a. positiv bei Schizophrenie (Kendell et al., 2002), Depressionen (Gambichler et al., 2002) oder Diabetes mellitus (Norris, 2001).
Viele Erkrankungen, die mit veränderten Zellteilungsraten in Zusammenhang stehen, werden durch die natürliche UV-Strahlung und die resultierende Vitamin-D-Synthese

beeinflusst. So wiesen Gorham et al. (1990) eine inverse Korrelation der Mamma-Carcinom-Rate mit der Sonnenstrahlung in der früheren Sowjetunion nach.
Hanchette und Schwartz (1992) fanden in den USA beim Nord-Süd-Vergleich im Süden ein signifikant geringeres Risiko, an einem Prostata-Carcinom zu erkranken als im Norden. Dieses Risiko war ebenfalls invers mit der UV-Strahlung korreliert. Die Abnahme entsprechend der geographischen Ausrichtung ist nach Ansicht der Autoren nur durch die Sonnenlichtexposition erklärbar (s. 2.1.9.).
Epidemiologische Untersuchungen in den USA machen darüber hinaus deutlich, dass Besonnungsdefizite zu einem vermehrten Auftreten von Mamma-, Colon-, Ovarial-, Prostata-Carzinomen und Non-Hodgkin-Lymphomen führen. Darüber hinaus fanden sich Anhaltspunkte dafür, dass die Rate von Blasen-, Ösophagus-, Nieren-, Lungen-, Pankreas-, Rectum-, Magen- und Corpus-Uteri-Carcinomen invers mit der UVB-Exposition korreliert ist (Grant, 2002).

Die UV-Strahlung bewirkt eine Verbesserung der Kreislauf-, Blutdruck- und Fett-Stoffwechelparameter. Experimentell konnte nachgewiesen werden, dass künstliche serielle UV-Bestrahlungen eine Kreislaufökonomisierung durch die Verringerung von Herzfrequenz und Blutdruck bewirken. Zudem konnte die Wirkung auf die Kreislauf-ökonomosierung auch anhand der geographischen Verteilung der Sonnen- und der UV-Strahlung bestätigt werden. In den vergangenen Jahrzehnten wurde in mehreren Studien gezeigt, dass die erhöhte alimentäre Aufnahme von Vitamin D zu einer Verringerung des Risikos coronarer Herzerkrankungen führen kann. Da die kutane Synthese bei Erwachsenen für die Versorgung des Organismus am bedeutendsten ist, wird gleichzeitig die große Bedeutung der UV-Strahlung unterstrichen (Scragg, 1981; Roediger et al., 1984; Bühring et al., 1990; Rummel et al., 1990; Bühring et al., 1992; Barth et al., 1994).
In Studien aus England, Wales, den USA und Mitteleuropa und bei einem Vergleich von äquatorfernen mit äquatornahen Ländern konnte eine Reduzierung der Rate cardio-vasculärer Ereignisse gezeigt werden. Das korrelierte mit dem Sonnenverhalten und der UV-Strahlungsmenge je Zeiteinheit (Rostand et al., 1997; Willich et al.,1999).
Eine mögliche Erklärung für die geringere Rate an Gefäßerkrankungen unter dem Einfluss von Vitamin D ist die Verbesserung der rheologischen Eigenschaften des Blutes und die dadurch verringerte Thrombenbildungsrate (Bäumler et al., 1985).

In der hautärztlichen Praxis wird die UV-Strahlung bei der Therapie zahlreicher Erkrankungen genutzt. Dies trifft z. B. für verschiedene Psoriasis- und Parapsoriasis-Formen, Pruritus oder die Vitiligo zu. Hierbei wird vor allem UVB-Strahlung genutzt, wobei für bestimmte Krankheitsbilder auch genaue Aktionsspektren bekannt sind.
Bei der Atopischen Dermatitis, der Zirkumskripten Sklerodermie, der Polymorphen Lichtdermatose und der Lichturtikaria (Light-Hardening) bzw. beim Kutanen T-Zell-Lymphom kommt hingegen vorwiegend UVA-Strahlung zum Einsatz.

Unerwünschte Wirkungen der UV-Strahlung

Die UV-Strahlung hat jedoch auch negative Aspekte. Diese werden derzeit, auch bedingt durch die Abnahme der Ozonschicht z. B. über Australien oder den Polkappen, intensiv und kontrovers diskutiert. Durch die Abnahme der Ozonschicht kann

ein größerer Anteil kurzwelliger UV-Strahlung mit entsprechenden Konsequenzen für Fauna und Flora in die Erdatmosphäre eindringen und auf der Erdoberfläche auftreffen.
Die häufigsten akuten Bestrahlungsfolgen für den Menschen sind hierbei das Erythema solare der Haut sowie die Photokonjunktivitis bzw. Photokeratitis am Auge.
Die Kumulation der Sonnenstrahlung kann über Jahre zu chronischen Lichtschäden der Haut wie vermehrter Faltenbildung, aktinischen Keratosen, Nicht-Melanom-Hautkrebsen und Lentigo maligna Melanomen führen. Die anderen Melanom-Formen hingegen werden wahrscheinlich vorrangig durch intermittierende hohe UV-Dosen schon in der Kindheit und Jugend verursacht. Die UV-Strahlung inaktiviert immunologische Abwehrmechanismen zur Vermeidung von Tumoren wie z. B. das Tumorsuppressor-Gen p53 und beeinträchtigt die tumorspezifische immunologische Abwehr.
In den letzten Jahrzehnten lässt sich eine Zunahme der Hautkrebsinzidenz beobachten. Hierbei scheinen einerseits die vermehrte Arbeit in geschlossenen Räumen und das Verhalten in der Industriegesellschaft mit überfallartiger Sonnenlichtexposition und andererseits die gestiegene Aufmerksamkeit gegenüber auffälligen Hautveränderungen durch Ärzte und Patienten eine Rolle zu spielen (Braun-Falco, 1987).

Die negativen Wirkungen der UV-Strahlung sind auch bei therapeutischer Anwendung zu bedenken, es müssen entsprechende Schutzmaßnahmen eingehalten werden. Dies bedeutet beispielsweise das Tragen einer UV-Schutzbrille, das Abdecken nicht befallener oder besonders lichtempfindlicher Körperpartien und die strikte Befolgung des vorgegebenen Bestrahlungsregimes.

2.1.4. Vitamin-D-Status im Alter

Es gibt eine Reihe von Untersuchungen, die belegen, dass im Alter ein relativer bzw. absoluter Vitamin-D-Mangel häufig ist (Chapuy et al, 1992; Barth et al., 1993; Lips et al., 1996; Flade, 1996; Dawson-Hughes et al., 1997; Harris et al., 2000) und das Alter auf den Vitamin-D-Status großen Einfluss hat.

Drei Ursachen sind hauptsächlich für diesen Mangel anzuschulden:

- Geringere Sonnenbestrahlung der Haut
- Verminderte nutritive Aufnahme und/oder Resorption von Vitamin D
- Mangelnde Fähigkeit der Haut und der Niere, die beschriebenen Syntheseschritte in ausreichendem Maße zu vollziehen

So wurde bei Seniorenheimbewohnern in den Niederlanden festgestellt, dass sie nur die Hälfte der Sonnenstrahlungs-Dosis von Personen mit Arbeitsplatz in geschlossenen Räumen erhielten (Chel et al., 1998). Barth et al. (1993) zeigten bei Seniorenheimbewohnern anhand der Bestimmung von UV-Strahlungsdosen mittels Polysulphonfolien-Dosimetrie, dass selbst mobile Seniorenheimbewohner weniger als die Hälfte der Strahlung einer erwachsenen Person mit normaler Tages- und Freizeitaktivität aufnehmen. Zudem ist in Nord-Europa die UV-Strahlung durch den flachen Eintritts-

winkel des Sonnenlichtes von Oktober bis März so gering, dass in dieser Zeit auch bei gesunden Erwachsenen die Vitamin-D-Synthese eingestellt ist (McKenna, 1992).
Bei jüngeren Erwachsenen stellt die Hauptquelle (bis zu 90 %) des Vitamin D die körpereigene Synthese in der Haut mittels Sonnenstrahlung dar. Sie sind in der Lage - bei Ganzkörperexposition mit einer MED Sonnenlicht - einen Vitamin-D-Anstieg zu erreichen, der etwa einer oralen Zufuhr von 10.000 IU Vitamin D_3 (= 250 µg) entspricht. Im Gegensatz dazu verlagert sich dies bei alten Menschen in Richtung der nutritiven Aufnahme von Milchprodukten, Eiern oder Fisch wie Hering, Makrele oder Lachs (Lips et al., 1996).
Oft wird Vitamin D auch über den Verdauungstrakt, bedingt durch Obstipationen bzw. Verdauungsstörungen z. B. im Rahmen einer chronischen Pankreatitis oder einer Zöliakie oder durch die verringerte Bereitstellung von Verdauungsenzymen, unzureichend aufgenommen. Patienten mit Krankheiten wie Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa, die zu Malabsorptionssyndromen führen, weisen ebenfalls häufig einen Vitamin-D-Mangel auf (Bernstein et al., 2000). In Studien von Lamy et al. (1995) nahmen Probandinnen in Seniorenheimen durchschnittlich nur 136 IU Vitamin D_3 über die Nahrung auf. Notwendig wäre aber mindestens die dreifache Menge.

Durch die Abnahme der Syntheseleitungen entspricht die Vitamin-D-Syntheserate im Alter von etwa 80 Jahren nur noch etwa einem Viertel der Syntheserate im Alter von 20 Jahren (Holick, 1990). Weiterhin konnte Holick nachweisen, dass bei 20- bis 30-Jährigen die Vitamin-D-Synthese-Fähigkeit generell vier- bis fünfmal höher ist als bei 50-jährigen Personen. Lips et al. (1996) machen dafür u. a. die Dickenabnahme der Haut verantwortlich. Darüber hinaus gibt es Untersuchungen von MacLaughlin et al. (1985), die den Abfall des 7-Dehydrocholesterins (Provitamin D_3) als Ausgangssubstanz der Vitamin-D-Synthese mit zunehmenden Alter dokumentieren:

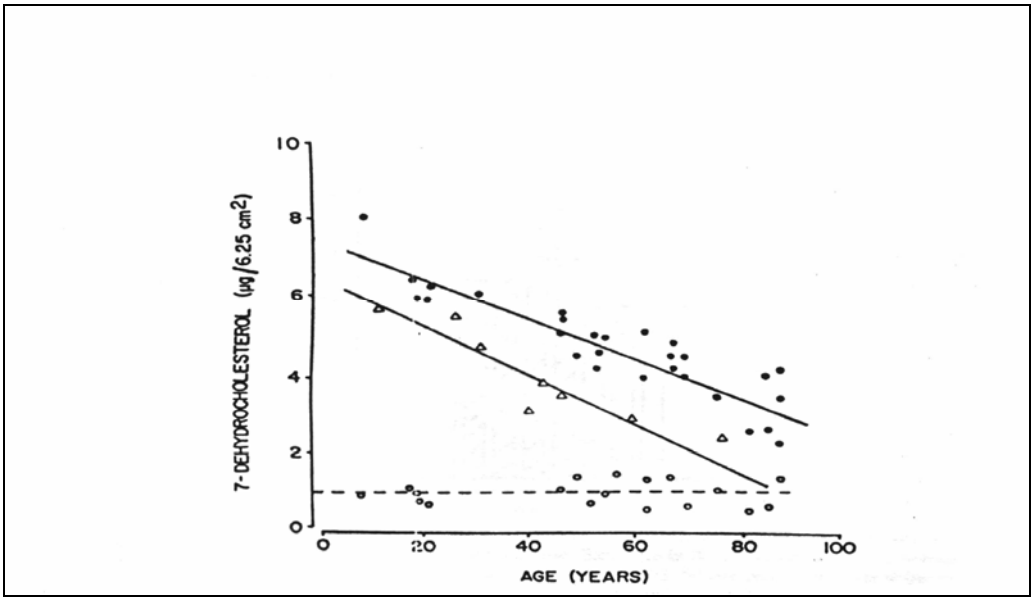


Abbildung 3: Abnahme der 7-Dehydrocholesterin-Konzentration der Haut im Alter
(● - menschliche Epidermis, Δ - Stratum basale, o - Dermis)
(MacLaughlin et al., 1985)

Die geringere Vitamin-D-Wirkung im Alter ist auch auf die Abnahme der Syntheseleistungen der Niere mit verminderter 1α-Hydroxylierung zurückzuführen. Dies ist z. B. bei dialysepflichtigen Patienten zu beobachten, die zur Erhaltung des Calcitriol-Spiegels mit 1α-hydroxylierten Vitamin-D-Analoga therapiert werden müssen. Zudem scheint mit höherem Lebensalter die Stimulierbarkeit der 1α-Hydroxylase durch PTH abzunehmen, was zu einem weiteren Risiko für Schenkelhalsfrakturen wird (Tsai et al., 1984; Eastell et al., 1986). Im Gegensatz zur verringerten Synthese der Niere scheint die altersentsprechende Abnahme der Leberfunktion die Calcitriol-Spiegel nicht zu beeinflussen (Lips, 1996).
Auch für gesunde Erwachsene konnte gezeigt werden, dass die Vitamin-D-Versorgung in den gemäßigten Breitengraden Nord- und Südamerikas oder Mitteleuropas durch Eigensynthese und nutritive Versorgung nicht ganzjährig optimal ist. Es ergaben sich große Unterschiede zwischen den Jahreszeiten und zwischen der Arbeit im Freien und in geschlossenen Räumen (Webb et al., 1988; Barth et al., 1993; Oliveri et al., 2000).
Schon ein subklinischer Vitamin-D-Mangel führt zu einer Erhöhung der PTH-Konzentration im Serum und des Osteoporoserisikos. Andererseits ist aber nicht bei allen Osteoporose-Patienten ein Vitamin-D-Mangel feststellbar (Scharla et al., 1996). Die Osteoporose ist zuerst durch den Verlust der trabekulären (Wirbelkörper) und der spongiösen Knochenstrukturen (distaler Unterarm) und bei längerer Dauer auch der corticalen Strukturen mit den daraus resultierenden Frakturen und den sich ergebenden Komplikationen, v. a. bei älteren Menschen, gekennzeichnet.

2.1.5. Vitamin D und Knochenstoffwechsel

Vitamin D spielt auf unterschiedliche Weise bei Krankheiten des Bewegungsapparates und des Knochenskeletts eine wichtige Rolle. Am Knochenskelett stimuliert Calcitriol die Mineralisation sowie die Knochenzelldifferenzierung und damit die Neubildung. Andererseits kann es in sehr hohen Konzentrationen monozytische Stammzellen aus dem Knochenmark zu Osteoklasten umwandeln, die wiederum Calcium aus der Knochenmatrix mobilisieren und dadurch zu einer Erhöhung des Serum-Calcium-Spiegels führen. Reife Osteoklasten besitzen keine VDR, daher kann auf diese Zellen keine direkte Wirkung ausgeübt werden (Merke et al., 1986; Scharla et al., 1994).
Auch auf Osteoblasten wirkt Calcitriol über genomische Mechanismen (Holick et al., 1995). Es stimuliert osteoblastenähnliche Zellen zur Produktion von AP, von Osteopontin, Osteocalcin, zur Sekretion von Kollagen-Typ I, Wachstumsfaktoren und von Zytokinen. Calcitriol-Konzentrationen zwischen 10^{-8} mol/l - 10^{-12} mol/l hemmen die Osteoblasten-Vorläuferproliferation und stimulieren die Osteoblasten-Differenzierung.

Obwohl man heute weiß, dass Calcitriol neben anderen Vitamin-D-Metaboliten in physiologischer Konzentration die Calciumbilanz und die Knochenmineralisation positiv beeinflusst, gibt es noch nicht genügend Anhaltspunkte für eine direkte Beteiligung an der Mineralisation. Sicher fördert es über die schon erwähnten Mechanismen die Senkung von PTH und die Mineralisation des Osteoids über einen Einbau von Calcium-Hydroxylapatit in die Knochenmatrix durch die Osteoblasten.

Darüber hinaus stimuliert es die Osteoblasten direkt zur Bildung von „insulin-like growth factor" (IGF)-Bindungsproteinen.

Bedeutsam für diese Arbeit ist die Wirkung von Vitamin D auf den Knochenstoffwechsel unter Berücksichtigung des Calcium- und Phosphatgehaltes des Blutes. Hinweise auf die Wirksamkeit oder Nichtwirkung des Vitamin D gibt u. a. der Knochenabbaumarker NTx (s. 3.2.3.).

2.1.6. Vitamin D und Niere

Vitamin D und die Nierenfunktion stehen in einem engen Zusammenhang, da ein wichtiger Teilschritt der Hormonform des Vitamin D, die Umwandlung von Calcidiol zu Calcitriol in der Niere, durch die 1α-Hydroxylase reguliert wird. Hierbei inhibiert Calcitriol direkt über einen negativen Feedback-Mechanismus die 1α-Hydroxylase und damit seine eigene Synthese. Andererseits wirkt Calcitriol positiv auf die Calcium- und Phosphat-Rückresorption.
Beim Menschen wird die Calcitriol-Synthese in der Niere durch PTH anregt und durch hohe Phosphat-Spiegel verringert (Lips, 1996). Auch die Serum-Calcium-Konzentration hat einen direkten regulatorischen Einfluss auf die 1α-Hydroxylase.

Renale Osteopathie

Die renale Osteopathie ist häufig Folge einer chronischen Nierenfunktionseinschränkung (u. a. Analgetikanephropathie, nephrotisches Syndrom) mit teilweise schweren klinischen Komplikationen. Hierbei kommt es zu Einschränkungen der Stoffwechselleistungen und zur Verringerung wichtiger Syntheseleistungen wie z. B. der Bildung von Erythropoetin und der Umwandlung von Calcidiol zu Calcitriol, mit der Folge eines renalen sekundären Hyperparathyreoidismus.
Schon frühzeitig ist durch die renale Funktionsstörung die Calcitriol-Synthese eingeschränkt. Die renale Osteopathie ist gekennzeichnet durch einen relativen bis absoluten Calcitriol-Mangel, sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) und Resistenz des Skeletts gegenüber der calcämischen Wirkung des PTH. Exogene Faktoren, wie die Akkumulation von Aluminium im Knochen können zusätzlich zur Osteopathie beitragen (Henning, 1992).
Zur Behandlung der renalen Osteopathie werden 1α-hydroxylierte Vitamin-D-Metabolite eingesetzt (Calcitriol, Alphacalcidol). So kann beispielsweise im Anschluss an die Hämodialyse ein- bis zweimal Mal pro Woche eine i.v.-Bolustherapie mit Alphacalcidol durchgeführt werden. Auch die ein- bzw. zweimalige Calcitriol-Gabe ist wirksam. Die Halbwertzeit von Calcitriol beträgt zwar nur einige Stunden, die Wirkung auf die Epithelkörperchen der Nebenschilddrüsen hält jedoch vier Tage an. Im Vergleich mit den traditionellen Vitamin-D-Therapieschemata mit gleichmäßigen Serumspiegeln scheint die i.v.-Puls-Therapie darüber hinaus besser vertragen zu werden (Reichel, 1998).

2.1.7. Vitamin D und Nebenschilddrüse

Vitamin D und das aus den Nebenschilddrüsen sezernierte PTH stehen in einem engen Zusammenhang. Beide sind wichtige Einflussgrößen auf den Calcium-Haushalt des Körpers und damit auf die verschiedenen Funktionen, die Calcium bei der Signaltransduktion, der Muskelkontraktion, beim Knochenaufbau und der Blutgerinnung hat.

Vitamin D entfaltet seine Wirkung auf die Nebenschilddrüsen als Calcitriol über drei verschiedene Wege:

1. über die Hemmung der PTH-Synthese auf genomischer Ebene
2. durch die Hemmung der Parathyreoideaproliferation
3. durch die Erhöhung der Calcium-Empfindlichkeit der Nebenschilddrüsenzellen

Sekundärer Hyperparathyreoidismus

Die Verringerung der Vitamin-D-Konzentration und die damit einhergehende reduzierte Calcium-Konzentration im Serum, die vor allem durch die Abnahme der intestinalen Calcium-Resorption verursacht wird, führen zu einer Steigerung der PTH-Sekretion, zur Proliferation der Nebenschilddrüsen und zur Abnahme der Calcium-Sensibilität der Nebenschilddrüsenzellen. Für diese ist es das Signal zur weiteren Steigerung der PTH-Ausschüttung, um den Calciumhaushalt zu normalisieren. Auch chronische Niereninsuffizienz oder Malabsorbtionssyndrome können reaktiv zu einem sekundären Hyperparathyreoidismus, oft ebenfalls mit Vergrößerung der Epithelkörperchen, führen.
Die Folgen des Hyperparathyreoidismus, in diesem Falle eines sekundären Hyperparathyreoidismus, sind die Verminderung der Knochenfestigkeit - vor allem der mineralischen Knochenmatrix - durch vermehrte Calcium-Mobilisierung aus dem Knochen mittels gesteigerter Knochenresorption, die gesteigerte Calcium-Resorption im Gastro-Intestinal-Trakt, die erhöhte Calcium-Rückresorption im proximalen Nierentubulus und konsekutiv eine Hypophosphatämie sowie Phosphaturie durch Hemmung der Phosphatrückresorption, ebenfalls im proximalen Nierentubulus. Mögliche Folgen sind beispielsweise Osteoporose und Osteomalazie.
PTH regt in den Tubuluszellen der Niere durch die Aktivierung der 1α-Hydroxylase direkt die vermehrte Synthese des biologisch aktiven Calcitriols aus Calcidiol an (Norman et al., 1982; Henry et al., 1984; Kann, 1994).

2.1.8. Vitamin D und sonstige Organfunktionen

2.1.8.1. Vitamin D und Haut

Vitamin D und seine Metabolite bewirken in der Haut eine Verminderung der Zellproliferation, eine Verstärkung der Zelldifferenzierung und beeinflussen immunlogische Faktoren im Sinne einer Immunmodulation. Topische Vitamin-D-Analoga werden aufgrund dieser Erkenntnisse erfolgreich bei verschiedenen

Hauterkrankungen angewendet. Bei der Therapie der Psoriasis werden z. B. Calcipotriol, Tacalcitol oder Calcitriol eingesetzt, da diese Analoga bzw. Metabolite antiproliferativ wirken und die terminale Differenzierung fördern (Morimoto et al., 1985; Bikkle, 1997; Reichel, 1998).
Die therapeutische Wirksamkeit von Calcitriol und anderen Vitamin-D-Metaboliten bei Hauterkrankungen kann in vitro mittels folgender Mechanismen nachvollzogen werden (Reichel, 1998):

- Hemmung der Proliferation von Keratinozyten
- Förderung der epidermalen Differenzierung
- Förderung des Calcium-Einstroms in die Keratinozyten
- Aktivierung von Protein-Kinase C und Transglutamin (Förderung der Keratinisierung)
- Hemmung der HLA-DR Expression
- Hemmung inflammatorischer Reaktionen.

Vitamin D_3 bewirkt in der menschlichen Haut eine dosisabhängige Abnahme der Zellproliferation und eine Zunahme der Zelldifferenzierung der Keratinozyten. Die Zahl der Basal-Zellen verringert sich unter seinem Einfluss, wohingegen sich die Anzahl der Korneozyten erhöht (Kitano et al., 1991).
Bei der Verwendung von Sonnencremes wird zwar das Hautkrebs-Risiko gesenkt, gleichzeitig aber die Vitamin-D-Synthese stark eingeschränkt, da die UV-Strahlung nicht in der Lage ist, bis zu den Keratinozyten zu gelangen und die Synthese von Vitamin D_3 (Cholecalciferol) anzuregen.
Deshalb entwickeln Bewohner südlicher Breitengrade - besonders Schwarzafrikaner - aufgrund der fehlenden Anpassungsmöglichkeit ihrer starken natürlichen Pigmentierung an die UV-Strahlungsverhältnisse der gemäßigten Breiten häufig ein Vitamin-D-Defizit, da aufgrund ihrer starken Pigmentierung nur die intensive UV-Strahlung ihrer Heimatländer zur Synthese von Vitamin D in der Lage ist (s. 2.1.1.). Der Schutz der Haut durch die Haut-Pigmentierung vor UV-Strahlen wird damit zu einem Hindernis für die natürliche Vitamin-D-Synthese. Eine Folge ist die sogenannte Immigranten-Osteomalazie, gekennzeichnet durch diffusen Knochenschmerz, Muskelschwäche, Antriebslosigkeit und Looser-Zonen (Cohn, 1998; Cöster et al., 2000).

2.1.8.2. Vitamin D und Gastrointestinal-Trakt

Die dominierende Funktion von Calcitriol bei der Aufrechterhaltung der Calcium-Homöostase ist die Stimulation der Calcium-Resorption im Gastrointestinal-Trakt. Die Biosynthese des Calcium-spezifischen Transportproteins der Darmmukosa kann nur in Gegenwart von Calcitriol stattfinden (Holick, 1996). Desweiteren wird auch die Resorption von Phosphat durch Calcitriol positiv beeinflusst. Calcium und Phosphat können im gesamten Darm-Trakt aufgenommen werden. Während Calcium v. a. im Duodenum absorbiert wird, erfolgt die Aufnahme von Phosphat überwiegend im Jejunum und Ileum.
Spezielle nukleäre VDR werden in den Zellen des gesamten Dünndarms mit der

höchsten Dichte im Duodenum gefunden. Calcitriol fördert sowohl die Calcium-Aufnahme durch die Zellmembran der Enterozyten als auch den Calcium-Transport durch das Zellplasma und den Durchtritt durch die Basalmembran in den Blutkreislauf. Obwohl die Mechanismen, mit denen Calcitriol den Transport beeinflusst, noch nicht vollständig geklärt sind, erhöht oder ermöglicht es im Dünndarm offensichtlich die Synthese und die Aktivität von verschiedenen Proteinen wie dem Calcium-bindenden Protein (CaBP), der Alkalischen Phosphatase (AP), der niedrig affinen ATPase, von Brush border actin, Calmodulin und anderen Brush-border Proteinen mit einer Größe von etwa 80-90 KDa. CaBP ist eines der Hauptproteine, die für den Durchtritt des Calciums durch die Duodenal-Wand verantwortlich sind.
In Tierexperimenten ließ sich nach der einmaligen i.v.-Gabe von Calcitriol bei Vitamin-D-defizienten Tieren eine zweigipflige Reaktion der Calcium-Serumkonzentration beobachten. Es erfolgten eine schnelle Reaktion mit Beginn innerhalb von zwei Stunden nach Calcitriol-Gabe und einem Gipfel nach sechs Stunden, sowie eine „verzögerte“ Reaktion mit Beginn nach zwölf Stunden und einem Gipfel nach 24 Stunden. Das lässt vermuten, dass verschiedene Mechanismen auf den Calcium-Stoffwechsel einwirken und beispielsweise neben verzögerten genomischen Mechanismen auch nichtgenomische Mechanismen (z. B. bei Frühreaktionen) eine Rolle spielen (Normann et al., 1992; Bikkle et al., 1993).
Darüber hinaus gelang es beispielsweise in Untersuchungen an Ratten die direkte Stimulierung der Insulin-Sekretion mittels Calcitriol nachzuweisen (Faure et al., 1991).

2.1.8.3. Vitamin-D-Wirkung und Muskelapparat

Einhergehend mit der Wirkung des Vitamin D auf das Knochenskelett muss auch die Wirkung auf die Muskulatur im Stütz- und Bewegungsapparat betrachtet werden. Offensichtlich verbessern sich durch Vitamin D v. a. bei älteren Menschen die Koordinationsfähigkeit, die Muskelkraft (Dhesi et al., 2002 und 2003; Bischoff-Ferrari et al., 2003) und die Gangstabilität und es reduziert sich die Anzahl der Stürze und der durch Stürze verursachten Frakturen (Glerup et al., 2000; Pfeifer et al., 2001). Da die Muskelkraft zunimmt und die Schwankungs- und Sturzneigung nachlassen, kann man von einer verbesserten Koordinationsfähigkeit und Reflexfunktion ausgehen (Verhaar et al., 2000). Interventionsstudien haben gezeigt, dass orale Vitamin-D-Supplemente die neuromuskuläre Koordination verbessern und die Sturzhäufigkeit senken können (Pfeifer et al., 2000). Das deckt sich teilweise mit den Aussagen von Heikinheimo et al. (1992), nach denen die Wirkung von Vitamin D auf die Muskulatur und das Nervensystem besonders im Alter bedeutsam für die Reduzierung der Fallneigung und die Funktionsfähigkeit der unteren Extremitäten ist (Sharkey et al. 2003).

2.1.8.4. Vitamin D und Nervensystem sowie Endokrinium

Dass Licht und UV-Strahlung einen positiven Effekt auf die Psyche ausüben, ist schon seit vielen Jahrzehnten, wenn nicht sogar Jahrhunderten bekannt (Maderthaner et al.,

1980; Lam et al., 1991). Die Lichttherapie sowohl mit Sonnenstrahlung, UV-haltiger Strahlung und auch nahezu UV-loser Strahlung, wie bei Lichtkästen, kann vorbeugend bzw. zur Behandlung von Depressionen genutzt werden (Gambichler et al., 2002; Holick, 2005). Die Ursachen für altersbezogene Depressionen durch Vitamin-D-Mangel scheinen nicht unmittelbar auf der Hand zu liegen. In Untersuchungen von Leidig et al. (2002) jedoch konnte bei durch Vitamin-D-Mangel induzierter Osteoporose eine Korrelation zwischen dem Beschwerdescore (nach Zerssen) und dem Depressionsscore (nach der CES-S-Skala) ermittelt werden. Gloth et al. (1999) stellten eine nachweisbare Verbesserung des Depressionsscores durch eine Therapie mit Vitamin D bei Vitamin-D-defizienten Patienten mit Affektstörungen fest. In Zusammenhang mit der psycho-stimulierenden Wirkung der Sonnenstrahlung scheint Vitamin D auch einen deutlich antidepressiven Effekt aufzuweisen. Zudem soll auf den Einfluss des Vitamins auf die Hypophyse und das Pinealis-System hingewiesen werden, wodurch ebenfalls ein antidepressiver Effekt bewirkt werden kann.

2.1.8.5. Vitamin D und Herz-Kreislauf-Wirkungen

Von verschiedenen Autoren wird herausgestellt, dass in den Sommermonaten eine Senkung der Herz-Kreislauf-Mortalität zu registrieren ist. Das ist wahrscheinlich auf die vermehrte Synthese des Vitamin D in dieser Jahreszeit zurückzuführen. Scragg (1981, 1990, 1995) sowie Krause et al. (1998) leiten daraus ab, dass Vitamin D offenbar eine kardioprotektive Potenz hat. Dafür spricht auch die geographische Verteilung kardiovaskulärer Ereignisse. So wird im Süden der Bundesrepublik Deutschland eine geringere Mortalität durch koronare Herzerkrankungen und zerebrovaskuläre Ereignisse registriert, als im Norden des Landes (Willich et al., 1999). Dies lässt sich auch für die globale Ausrichtung der Herz-Kreislauf-Morbidität und -Mortalität bestätigen. So ist in Äquatornähe die Rate von Herz-Kreislauf-Erkrankungen signifikant geringer als in den gemäßigten Klimazonen (Rostand et al., 1997). Bedeutsam ist hierbei die nutritive Komponente der Vitamin-D-Versorgung.
Krause et al. (1998) konnten aufzeigen, dass ein optimaler Vitamin-D-Spiegel eine antihypertensive Wirkung bei Patienten mit Grenzwerthypertonie hat. Durch normale Vitamin-D-Spiegel wird beispielsweise die Viskosität des Blutes herabgesetzt, dies führt zu verminderter Thrombenbildung v. a. im Bereich der Arteriolen und Kapillaren und senkt dadurch den Blutdruck in der Endstrombahn. Der Einfluss einer normalen Vitamin-D-Versorgung des Organismus für die Senkung des Blutdrucks, die Verminderung kardiovaskulärer Risikofaktoren und die Verbesserung der rheologischen Eigenschaften des Blutes wird von anderen Arbeitsgruppen nachdrücklich bestätigt (Bäumler et al., 1985; Lind et al., 1989 und 1995).

Ein Mangel an Vitamin D wird zudem mit der Herzinsuffizienz assoziiert. So konnte in Experimenten an Hühnern durch Vitamin-D-Mangel eine Herzinsuffizienz hervorgerufen werden, die jedoch regredient war, sobald mit dem Futter Vitamin D zugeführt wurde. Dies wird dadurch untermauert, dass bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ein deutlicher Vitamin-D-Mangel festgestellt werden konnte (Zittermann et al., 2003).

2.1.8.6. Vitamin D und Immunsystem sowie Autoimmunerkrankungen

Auch auf das Immunsystem hat Vitamin D verschiedene positive Einflüsse. Niedrige Vitamin-D-Spiegel sind mit einem höheren Tuberkulose-Risiko assoziiert (Wilkinson et al., 2000). Bei symptomatischen HIV-Patienten wurde im Vergleich zu HIV-Patienten ohne klinische Symptome und zu HIV-negativen Personen ein signifikant niedrigerer 25-Hydroxycholecalciferol-Status nachgewiesen. Darüber hinaus war der Calcidiol-Spiegel auch direkt mit der Überlebenszeit und mit der Zahl der CD 4+ Lymphozyten korreliert (Haug et al., 1994). Außerdem verändern Vitamin D und seine Metabolite die HIV-Virusreplikation in Monozyten und monozytischen Zelllinien (Connor et al., 1991). Durch unzureichende Vitamin-D-Spiegel steigt die Wahrscheinlichkeit an Multipler Sklerose zu erkranken, auch hier spielen möglicherweise die auf immunologisch bedeutsame Zellen wirkenden Vitamin-D-Wirkungen eine wichtige Rolle (Hayes et al., 1997). Der Einfluss auf die zelluläre Abwehr zeigt sich, indem bei Infektionen (z. B. mit Mykobakterien) optimale Calcidiol-Spiegel die Abwehrmechanismen unterstützen und die Abwehrleistung verbessern (Crowle et al., 1992).
Weitere Arbeiten berichten von einer Verringerung des Risikos an Diabetes Typ I zu erkranken, wenn in der Kindheit ausreichend Vitamin D aufgenommen wurde (Mathieu et al., 1994; Hypponen et al., 2001; Norris, 2001).

2.1.9. Vitamin D und Krebs

Vitamin D wirkt sowohl auf die Zellteilung als auch auf die Zelldifferenzierung. So reduzieren normale Calcitriol-Spiegel die Zellteilung und fördern die terminale Zelldifferenzierung. Die renale 1α-Hydroxylase ist substratunabhängig und reguliert die Calcitriol-Konzentration auch bei einem Calcidiol-Mangel in relativ engen Grenzen. Die extrarenale und substratabhängige 1α-Hydroxylase, die in vielen Geweben - auch neoplasmatischen - vorhanden ist, führt hingegen bei niedrigen Calcidiol-Spiegeln in den entsprechenden Geweben auch zu niedrigen Calcitriol-Spiegeln. Das ist eine mögliche Ursache für die erhöhte Tumorrate bei defizitären Vitamin-D-Spiegeln. Die hemmende Wirkung auf die Zellteilung fehlt, während die Zelldifferenzierung vermindert ist. Beispielsweise hemmt es in vitro die Keratinozyten-Proliferation und fördert eine stärkere Differenzierung. Dies wurde in vitro (Melanomzellen, Colon-Carcinom-Zellen und Leukämiezellen) und in vivo (Nebenschilddrüse) (Segersten et al., 2002) für unterschiedliche Zelllinien beschrieben. Weitere Erklärungsansätze heben die inhibierende Wirkung von Vitamin D auf das Zellwachstum durch Beeinflussung der Angiogenese, der Apoptose, der Zell-Zyklus-Regulierung und der Metastasierung hervor (van den Bernd et al., 2002). Forscher der John-Hopkins-Universität zeigten im Tierversuch, dass sich sowohl die Inzidenz von Krebserkrankungen um 26 % als auch die Zahl der Tumore um 63 % bei der Anwendung bestimmter Vitamin-D-Analoga senken ließ (Posner et al., 1999).

Weltweit wurde die Rate von Neoplasmen in Abhängigkeit von der UV-Exposition und den Vitamin-D-Spiegeln untersucht. Hierbei kristallisierte sich heraus, dass ein ausreichender bis optimaler Vitamin-D-Spiegel eine hemmende Wirkung auf eine Vielzahl neoplasmatischer Neubildungen hat (z. B. Mamma-, Colon-, Ovarial-, Prostata-Carcinome und Non-Hodgkin-Lymphome) (Garland et al., 1980, 1990, 1997; Giovannucci, 1998; Luscombe et al., 2001; Grant et al., 2002). So legen epidemiologische Untersuchungen in den USA nahe, dass Besonnungsdefizite zu einem vermehrten Auftreten von Mamma-, Colon- und Ovarial-Carcinomen führen (Garland et al., 1990; Gorham et al., 1998), so dass Risikogruppen von UV-Bestrahlungen und der konsekutiven Erhöhung des Vitamin-D-Spiegels profitieren können. In einer Studie von Freedman et al. (2002) konnte die Schutzwirkung von UVB-Bestrahlungen gegenüber Mamma-, Colon- und Ovarial-Carcinomen bestätigt werden.
Garland et al. (1980) berichten**,** dass im Süden der USA das Risiko, an Colon- oder Rectum-Carcinomen zu erkranken, wesentlich geringer ist, als in den nördlichen Landesteilen. Gorham et al. (1989) beobachteten bei eingeschränkter Sonnenstrahlung durch die Verschmutzung der Atmosphäre mit Schwefeldioxid eine Erhöhung der Colon- und Mamma-Carcinom-Rate. Ein konsekutiv verringerter Calciumspiegel bei der Entstehung von Colon-Carcinomen (Garland et al., 1986; Slattery et al., 1988) sowie ein verringerter Vitamin-D-Spiegel bei der Entstehung von Colon- und Mamma-Carcinomen (Garland et al., 1994) scheinen hierfür ein wichtiger Grund zu sein. Ein positiver Effekt kann dagegen durch die natürliche Besonnung erreicht werden.
Bei Untersuchungen in der früheren Sowjetunion wurde festgestellt, dass die Häufigkeit der Erkrankung an Mamma-Carcinomen bei Bewohnerinnen der südlichen Breitengrade deutlich geringer war als bei Bewohnerinnen aus dem Norden. Eine enge Korrelation mit der verminderten Vitamin-D-Konzentration im Norden bzw. der relativ höheren Konzentration im Süden konnte hier ebenfalls nachgewiesen werden (Gorham et al., 1990). Janowski et al. (1999) zeigten, dass Frauen mit einer hohen Vitamin-D-Serumkonzentration nur etwa 20 Prozent des Brustkrebs-Risikos von Frauen mit niedrigen Vitamin-D-Spiegeln haben.

Garland et al. (1980) konstatierten weiterhin, dass die Zahl der Ovarial-Carcinome in südlichen Breitengraden verringert ist. Hierzu untersuchten sie die Ovarial-Carcinom-Fälle von Emigrantinnen in High-Risk-Gebieten wie New York bzw. der Ostküste der USA im Vergleich zu Florida und stellten fest, dass die Rate der Ovarial-Carcinom-Fälle sowohl mit der Rate der Mamma-Carcinome als auch der Colorectal-Carcinome korreliert. Das legt nahe, dass durch die tägliche Prophylaxe z. B. mit 400 I.E. Vitamin D oder einem Analogon und 1000 mg Calcium die Rate der Erkrankungen zu senken wäre (Garland et al., 1994).
Für Prostata-Carcinome konnte gezeigt werden, dass die Carcinom-Inzidenz invers mit der Konzentration an Vitamin D korreliert (Konety et al., 1999). Das erklärt auch, warum bei gleichem Breitengrad die Inzidenz der Prostata-Carzinome bei Afro-Amerikanern doppelt so hoch ist wie bei Weißen, denn durch die stark pigmentierte Haut ist die UVB-Wirkung auf die Vitamin D synthetisierenden Keratinozyten eingeschränkt. Luscombe et al. (2001) fanden eine deutliche Schutzwirkung gegen Prostata-Carcinome als Folge der Wirkungen der UVB-Strahlung. In vitro konnte die Wachstumsreduzierung der Prostata-Carcinom-Zellen unter 1,25-Dihydroxy-cholecalciferol gezeigt werden. Zurückgeführt wird dies neben der Wirkung des

Vitamin D auch auf die Calcium-Konzentration (Giovannucci, 1998). Intraluminale Calcium-Ionen scheinen darüber hinaus im Colon die carcinogene Wirkung von freien Fettsäuren und Gallensäuren durch die Bildung von unlösbaren Kalkseifen zu reduzieren (Garland et al., 1985; Slattery et al., 1988).

Bei einer Studie an Patienten mit Myelodysplastischem Syndrom, die mit 2 µg Calcitriol täglich behandelt wurden, konnte jedoch keine signifikante Verbesserung der Hämatopoese festgestellt werden (Koeffler et al., 1985). Ebenso haben weitere therapeutische Versuche mit Vitamin-D-Gaben bei myeloproliferativen Erkrankungen, z. B. bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lyphomen, nicht zu befriedigenden Ergebnissen geführt (Cunningham et al., 1985; Wieslander et al., 1987).

2.2. Folgen des Vitamin-D-Mangels auf den Knochenstoffwechsel

In Anbetracht der Häufigkeit niedriger Vitamin-D-Spiegel bei älteren Menschen, tritt die mit erniedrigten Vitamin-D-Werten assoziierte Osteomalazie (gekennzeichnet durch Knochenschmerzen, Muskelschwäche, Frakturen, Pseudofrakturen sowie radiologisch diagnostizierbare Looser-Umbauzonen) relativ selten auf. Die auf dem gleichen Pathomechanismus beruhende Rachitis war jedoch in der Vergangenheit ein häufiger Grund für Wachstumsstörungen im Kindesalter. Auch heutzutage kann man bei Kindern rachitische Knochenveränderungen finden, hauptsächlich jedoch in Gebieten mit Mangelernährung oder wenn durch geographische, klimatische oder soziale Verhältnisse nicht genügend Vitamin D synthetisiert werden kann bzw. zugeführt wird (Dent et al., 1973; Preece et al., 1975).
Eine weitere bedeutsame Erkrankung des Knochenskeletts, die besonders im Alter zunehmend an Bedeutung gewinnt und der prophylaktisch bzw. therapeutisch durch eine Optimierung des Vitamin-D-Spiegels begegnet werden kann, ist die Osteoporose.

2.2.1. Rachitis und Osteomalazie

Besonders lang anhaltender Vitamin-D-Mangel führt nach Parfitt et al. (1982) zu Osteomalazie - einer Krankheit, die die Symptome einer Skelett- und Muskelerkrankung aufweist und bis hin zur Bewegungsunfähigkeit mit Spontanfrakturen führen kann. Bei dieser Erkrankung kommt es aufgrund des Vitamin-D-Mangels zu einer gestörten bzw. verminderten Mineralisation des Osteoids und zur Vermehrung des nicht-calcifizierten Knochenanteils mit Verringerung der Festigkeit (Kruse, 1991; Jacques et al., 1997; Scharla et al., 1997).
Ursachen des Vitamin-D-Mangels können beispielsweise UV-Strahlungs-Defizite oder eine verminderte intestinale Vitamin-D-Resorption z. B. bei Erkrankungen mit Malabsorption wie Pankreasinsuffizienz, chronischen Darmerkrankungen, bei Steatorrhoe und bei Cholestase oder nach Gastrektomien bzw. bei Einnahme $Al(OH)_3$-haltiger Antazida sein (Henning, 1992).

Aber auch erworbene oder angeborene Vitamin-D-Stoffwechselstörungen z. B. bei chronischer Niereninsuffizienz oder tubulärer Nierenfunktionsstörung mit 1α-Hydroxylase-Mangel, beim hereditären Defekt der renalen Hydroxylierung oder bei chronischer Azidose sind mögliche Ursachen (Rotzsch et al., 1996).
Darüber hinaus sind weitere Ursachen für Mineralisationsstörungen u. a. die Vitamin-D-resistente Rachitis Typ II oder die Hypophosphatämie beim Fanconi-Syndrom (Schilli et al., 1994; Reichel, 1998).

Während bei Erwachsenen die Skelettdeformitäten gering sein können und schnell übersehen werden - bei ihnen stehen besonders die Knochen- und Druckschmerzen sowie die verstärkten Muskelschmerzen mit beginnenden Schonbewegungen im Vordergrund - wirkt sich bei Kindern der Vitamin-D- Mangel durch die Beeinflussung der Knochenentwicklung meist viel dramatischer aus.

Bei ihnen stehen enchondrale Ossifikationsstörungen und damit einhergehend schwere Wachstumsbeeinträchtigungen im Vordergrund. Bekannt ist der rachitische Rosenkranz, die Auftreibung der Knochen-Knorpelgrenzen der Rippen. Andere Störungen sind Thoraxdeformationen, Erweichungen oder Verbiegungen der Extremitäten oder des auflagernden Hinterkopfes sowie ein genereller Wachstumsstillstand. Diese Veränderungen können ebenfalls mit starken Schmerzen einhergehen (Dent et al., 1973; Preece et al., 1975; Jacques et al., 1997).

2.2.2. Osteoporose

Die Osteoporose gehört laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) weltweit zu den zehn häufigsten Erkrankungen. Unter Osteoporose versteht man die Verminderung der Knochenmasse auf Werte, die für die mechanische Belastung nicht mehr ausreichen. Beim ständigen Umbau des Knochens überwiegt dabei die Resorption gegenüber der Knochenneubildung. Hinzu kommen Störungen in der Knochen-Architektur, z. B. der Trabekelstruktur. Besonders Wirbelkörper, Schenkelhals, Hüftknochen, Tibia, Humerus und Ellbogen sind hiervon betroffen. Entscheidend für das spätere Osteoporose-Risiko - besonders von Frauen - ist die bis etwa zum 30. bis 35. Lebensjahr erreichte größte Knochenmasse (peak-bone-mass), da hierdurch u. a. die Knochendichte nach Beendigung des postmenopausalen high-turnover bestimmt wird (Ross, 1996).

Die **Osteoporose Typ I** – ist der häufigste Osteoporose-Typ (> 90 %), er kommt überwiegend bei Frauen vor und ist ätiologisch auf den postmenopausal (zwischen 40. und 60. Lebensjahr) einsetzenden Östrogenmangel zurückzuführen. Durch den disproportionalen Verlust der Trabekel treten häufig Frakturen des Unterarms und der Wirbelkörper auf.
Die **Osteoporose Typ II** tritt bei Männern und Frauen über 75 Jahren u. a. aufgrund medikamentöser, gastro-intestinaler oder angeborener Ursachen auf. Immobilität, aber auch der Vitamin-D- oder Calcium-Mangel können hierbei eine wichtige Rolle

spielen. Im Vordergrund stehen Frakturen des Schenkelhalses, des proximalen Humerus, der proximalen Tibia und des Beckens (Lu et al., 2001; Melton et al., 2001).

Der Wirbelkörperzusammenbruch tritt vor allem im unteren thorakalen und lumbalen Wirbelsäulenbereich nach plötzlichen Bewegungen wie Springen, Heben, Bücken etc. auf. Der Schmerz lässt meist nach einigen Tagen nach. Teilweise sind diese Wirbelkörperfrakturen auch vollkommen schmerzlos.
Ein Kollaps ohne begleitenden Schmerz kann durch die dorsale Kyphose sowie eine ausgeprägte zervikale Lordose einen so genannten Witwenbuckel verursachen.

Auch wenn die Blutspiegel von Calcium, AP und Phosphat noch im Normbereich sind, kann die Osteoporose durch eine geringgradige Hypercalcurie schon frühzeitig auffällig werden (Reichel, 1998).

2.3. Bisherige therapeutische Erfahrungen bei oraler oder parenteraler Vitamin-D-Substitution älterer Menschen

Der für den Organismus benötigte Vitamin-D-Spiegel wird bei Jugendlichen und Erwachsenen zu etwa 80 bis 90 % durch die UV-induzierte Vitamin-D-Synthese der Haut gedeckt (Stanbury et al., 1980). Im Laufe der Jahre verringert sich aber die Fähigkeit, das Vitamin auf diesem Wege zu synthetisieren. Durch die im Alter ebenfalls abnehmende Resorptionsfähigkeit des Magen-Darm-Traktes für Calcium und Vitamin D ist jedoch eine alimentäre Kompensation nur begrenzt möglich. Lips et al. (1988) berichten aber, dass in ihrer Untersuchung mit älteren Personen (Durchschnittsalter zwischen 81 und 84 Jahre) die intestinale Resorption bei Gabe von 400 IU Vitamin D_3 ausreichend war, um die Konzentration von 25-Hydroxycholecalciferol signifikant zu erhöhen. Sie schlossen daraus, dass auch im fortgeschrittenen Alter die Resorptionskapazitäten des Magen-Darm-Traktes adäquat sind. Durch oral aufgenommene Vitamin-D-Präparate kann jedoch nicht nur der Vitamin-D-Spiegel normalisiert, sondern zugleich auch die PTH-Konzentration beeinflusst und dadurch die Knochenresorption verringert werden (Krall et al., 1989; Dawson-Hughes et al., 1991). Allerdings sind ältere Menschen oft nicht in der Lage, bedingt u. a. durch einen Mangel an verschiedenen Verdauungsenzymen (z. B. Lactase), typische Calcium- oder Vitamin-D-enthaltende Nahrungsmittel zu sich zu nehmen. Insgesamt nimmt der Anteil und damit die Bedeutung des mit der Nahrung aufgenommen Vitamin D im höheren Lebensalter prozentual zu (Lips et al., 1987).
Die orale oder parenterale Substitution von Vitamin D kann bei unzureichender Synthese oder mangelnder Zufuhr auf verschiedenen Wegen erfolgen. So besteht beispielsweise die Möglichkeit, Vitamin D_3 täglich in kleinen Dosen (400 bis 1000 IU) oder in größeren Zeitintervallen in sehr hohen Dosen (100.000 IU) oral zuzuführen, es in der Nahrung angereichert aufzunehmen oder es als Depot intramuskulär zu injizieren.

Die bisher am häufigsten praktizierte Form der oralen Vitamin-D-Aufnahme ist die tägliche Gabe von 400 oder 800 IU Vitamin D_3. Jedoch unterscheiden sich die Ergeb-

nisse der Wirkung auf den Vitamin-D-Haushalt und auf andere Stoffwechselparameter wie den Knochenstoffwechsel. Lips et al. (1988) fanden unter der Gabe von 400 IU Vitamin D_3 bereits signifikante Steigerungen der 25-Hydroxycholecalciferol-Konzentrationen. Ooms et al. (1995) konnten in ihren Studien mit Frauen über 70 Jahren bei täglicher Gabe von 400 IU Vitamin D über einen Zeitraum von zwei Jahren zeigen, dass sich unabhängig von den Vitamin-D-Ausgangswerten eine Erhöhung der Knochendichte des Femurschaftes, eine geringe Erhöhung des 1,25-Dihydroxycholecalciferols und eine Verringerung des PTH, aber keine Erhöhung der Knochendichte der Trochanterregion und des distalen Radius feststellen ließ. Ähnlich ermutigende Ergebnisse konnten Chapuy et al. in ihren beiden Studien (1992 und 2002) zeigen. Andererseits meinen Lips et al. (1996), dass eine Verbesserung der Frakturrate bei dieser Dosierung nicht zu erreichen ist. Chapuy et al. (1992) konnten hingegen bei älteren Frauen (Durchschnittsalter: 84 Jahre) unter täglicher Gabe von 800 IU Vitamin D_3 und 1,2 mg Calcium über 18 Monate eine Verbesserung der Vitamin-D-Spiegel um 162 %, eine Verringerung des PTH um 44 % und eine Reduzierung der Hüftfrakturen um 43 % sowie der nonvertebralen Frakturen um 32 % erreichen. Trivedi et al. (2003) konnten ebenso bei der oralen Gabe von 100.000 IU Vitamin D_3 aller vier Monate zeigen, dass auch unter dieser Therapieform eine bei Reduzierung der Frakturraten zu erzielen ist.

Eine weitere interessante Möglichkeit der Vitamin-D-Substitution sind i.m.-Injektionen von z. B. 150.000 bis 300.000 IU Ergocalciferol, da dadurch die 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel mindestens für sechs Monate angehoben werden und die Anzahl von Frakturen v. a. der oberen Gliedmaßen gesenkt werden kann (Heikinheimo et al., 1992). Dies ist besonders für ältere Frauen, die in höheren Breitengraden (z. B. Skandinavien) leben, bedeutsam. Deutlich wird in der genannten Studie auch, dass die Vitamin-D-Substitution in ausreichenden Dosen zu einer Verringerung der Alkalischen Phosphatase (AP) als Marker des Knochenumbaus führt.

Ein Therapie-Vergleich von einer täglichen oralen Vitamin-D_3-Gabe von 400 IU über zwölf Wochen mit 3 x wöchentlicher UVB-Bestrahlung des Rückens bei älteren Menschen im gleichen Zeitraum zeigte, das unter beiden Therapieformen das 25-Hydroxycholecalciferol im Serum fast linear anstieg, während PTH jeweils um 30 % abfiel. Der Abfall ist aber auch abhängig vom Ausgangszustand der PTH-Konzentration vor Beginn der Therapie. 1,25-Dihydroxycholecalciferol und Calcium stiegen unter beiden Therapienformen fast gleich an, so dass man daraus ableiten kann, dass sich deren Ergebnisse gleichen (Chel et al., 1998). Diese Untersuchung belegt zudem, dass auch die Haut älterer Menschen in der Lage ist, ausreichend Vitamin auf natürlichem Wege zu produzieren.

Vor dem Beginn einer oralen Therapie mit Vitamin-D-Präparaten, speziell bei älteren Menschen, sollten bestimmte Vorsichtsmaßnahmen zur Verhinderung der erwähnten Nebenwirkungen, z. B. der metastatischen Weichteilverkalkung bzw. der Nephrocalcinose, eingehalten werden. Henning (1992) empfiehlt deshalb v. a. bei stoffwechselinaktiveren älteren Patienten auf eine regelmäßige Kontrolle durch den Arzt und eine gute Compliance durch den Patienten zu achten. Auch bei M. Boeck und bei einer niedrig dosierten Vitamin-D-Therapie sollte bei Aluminiumüberladung des

Skeletts an regelmäßige Serum-Calcium- und Serum-Phosphat-Kontrollen sowie die Calcium-Bestimmung im Urin und die Überwachung der Nierenfunktion gedacht werden. Andere Untersucher meinen hingegen, das bis zu einer Tagesdosis von 2000 IU Vitamin D_3 nicht mit der Gefahr einer Hypervitaminose zu rechnen ist bzw. ein Monitoring des Vitamin-D- und Calcium-Spiegels nicht notwendig ist, sondern dies erst bei symptomatischen Erscheinungen Anwendung finden muss (Vieth et al., 2004). Dabei sind jedoch immer die Einschränkungen des Stoffwechsels bei älteren Menschen zu beachten (Allain et al., 2003).

Ein wichtiger Ansatzpunkt zur Regulierung des Vitamin-D-Haushaltes ist auch bei älteren Dialysepatienten gegeben. Seit einigen Jahren steht in Deutschland mit dem 1α-hydroxylierten Alphacalcidol ein Präparat zur i.v.-Therapie zur Verfügung, das am Ende der jeweiligen Dialyse-Therapie etwa 2 bis 3 Mal wöchentlich in höheren Dosen (meist 1 - 3 μg) verabreicht wird. Der Vorteil besteht darin, dass einerseits kurzzeitig verabreichte hohe Vitamin-D-Dosen zur Unterdrückung des Hyperparathyreoidismus führen und andererseits die intestinalen Epithelzellen umgangen werden (Fournier et al., 1995; Reichel, 1998).

2.4. Bisherige therapeutische Erfahrungen bei aktinisch vermittelter Vitamin-D-Substitution älterer Menschen

Zahlreiche Arbeitsgruppen haben sich in der Vergangenheit mit der Regulation des Vitamin-D-Haushaltes über die natürlich vorgegebenen Stoffwechselwege beschäftigt, da die Gefahr der toxischen Kumulation der entstehenden Substanzen oder ihrer Stoffwechselzwischenstufen gering ist (z. B. Corless et al., 1978; Chel et al., 1998; Falkenbach et al., 1998). Jedoch nimmt im Alter - wie bereits erwähnt - die Fähigkeit der Haut zur Vitamin-D-Synthese ab (Holick et al., 1990).

Schon Ende der 70er und Anfang der 80er Jahre des 20. Jahrhunderts gab es umfassende Untersuchungen über den Einfluss der Sonnen- und UV-Strahlung auf die Vitamin-D-Synthese bei Seniorenheimbewohnern einhergehend mit Lösungsvorschlägen, um eventuelle Probleme bei der oralen Vitamin-D-Zufuhr zu umgehen (Corless et al., 1978;: Lawson et al., 1979). Dabei wurde festgestellt, dass die Probandinnen durch die auf der Erde auftreffenden Anteile der UV-Strahlung des Sonnenlichtes bei regelmäßigem Aufenthalt im Freien in der Lage waren, genügend 25-Hydroxycholecalciferol zu synthetisieren. Selbst bei hochbetagten Personen, die eine höhere UV-Dosis als jüngere Menschen zur Initiierung der Vitamin-D-Synthese benötigen (McLaughlin und Holick, 1985), sind hierfür nur suberythemale UV-Dosen notwendig (Corless et al., 1978). Auch mit suberythemalen Dosen über mehrere Stunden täglich wurde bei ihnen eine nachweisliche Verbesserung der Stoffwechselsituation erreicht. Toss et al. (1982) berichteten sogar, dass eine adäquate Vitamin-D-Versorgung auch mit einmal wöchentlicher UV-Bestrahlung erreicht werden kann.

Da aufgrund des reduzierten Allgemeinbefindens vieler älterer Menschen ein regelmäßiger Aufenthalt im Freien nicht möglich ist, wurde vorgeschlagen, eine Lichtquelle

zu installieren, die die Strahlungsverhältnisse des Sonnenlichtes auf einem niedrigeren Niveau widerspiegelt (Scharla et al., 1999).

In der Untersuchung von Flade (1996) konnte gezeigt werden, dass bei großflächiger Bestrahlung (Ganzkörper oder Oberkörper) mit einem UVB-Strahler (3 x wöchentlich über vier Wochen) mit 30 % MED eine signifikante Verbesserung der 25-Hydroxycholecalciferol-Konzentration erreicht wurde.
In Studien an Osteoporose-kranken Frauen nach der Menopause konnte festgestellt werden, dass sie im Winter unter wöchentlich zweimaliger künstlicher UVB-Bestrahlung über vier Wochen einen Anstieg von 25-Hydroxycholecalciferol zeigten. PTH konnte nicht beeinflusst werden und auch Osteocalcin fiel unter der Bestrahlung nicht ab, während es ohne Bestrahlung sank (Falkenbach et al., 1998).
Auch Chel et al. (1998) wiesen bei UVB-Bestrahlungen des unteren Rückens bei älteren Frauen (Durchschnittsalter 85 Jahre) mit 50 % der MED über 12 Wochen (3 x wöchentlich) eine signifikante Verbesserung der Calcidiol- und der Calcitriol-Werte sowie der Calcium-Konzentration nach. Das PTH fiel bei dieser Untersuchung ebenfalls signifikant um 30 % ab.

Trotz dieser Erfolge der aktinisch vermittelten Vitamin-D-Substitution bleibt die Frage, ob sie gegenüber der oralen oder parenteralen Vitaminzufuhr Vorteile besitzt, umstritten. Die Vor- und Nachteile der verschiedenen Therapieformen werden im Kapitel 5.5. vertiefend erörtert.

3. Methoden und Probanden

3.1. UV-Bestrahlungsgeräte

3.1.1. Solarienstrahler nach Euronorm (EN 60 335-2-27:2001)

Für die Bestrahlungen wurden drei unterschiedliche Lampentypen verwendet, die nach der Euronorm dem UV-Typ 3 (Gerät 1 und 2) und dem UV-Typ 4 (Gerät 3) zuzuordnen sind. Dabei ähnelt Gerät 2 in seiner Emissionscharakteristik dem Euronorm UV-Typ 2, ist also deutlich UVA-betonter als Gerät 3. Diese Typisierung wurde 1989 im Europäischen Komitee für Elektrotechnische Normung (Comité Européen de Normalisation Electrotechnique, CENELEC) ratifiziert und ist Teil der Europäischen Norm EN 60335-1, „Sicherheit elektrischer Geräte für den Hausgebrauch und ähnliche Zwecke“. Im Teil 2 sind die besonderen Anforderungen an Hautbehandlungsgeräte mit UV- und IR-Strahlung festgelegt (EN 60335-2-27:2001). Die Mitglieder von CENELEC, zu denen alle mittel- und westeuropäischen Staaten gehören, sind angehalten, die harmonisierten europäischen Normen in ihren Ländern umzusetzen und als nationale Normen zu übernehmen (DIN EN 60336-2-27:2001).

Die Einteilung der UV-Geräte basiert auf folgenden Definitionen:

UV-Typ 1 Gerät mit einem UV-Strahler, dessen biologische Wirkung durch Strahlung mit Wellenlängen über 320 nm hervorgerufen wird und das durch eine relativ hohe Bestrahlungsstärke im Bereich von 320 – 400 nm gekennzeichnet ist.

UV-Typ 2 Gerät mit einem UV-Strahler, dessen biologische Wirkung durch Strahlung mit Wellenlängen sowohl unter als auch über 320 nm hervorgerufen wird und das durch eine relativ hohe Bestrahlungsstärke im Bereich von 320 – 400 nm gekennzeichnet ist.

UV-Typ 3 Gerät mit einem UV-Strahler, dessen biologische Wirkung durch Strahlung mit Wellenlängen sowohl unter als auch über 320 nm hervorgerufen wird und das durch begrenzte Bestrahlungsstärken über das gesamte Bestrahlungsband gekennzeichnet ist.

UV-Typ 4 Gerät mit einem UV-Strahler, dessen biologische Wirkung durch Strahlung mit Wellenlängen unter 320 nm hervorgerufen wird.

In den Anwendungsvorschriften dieser Bestrahlungsgeräte wird festgelegt, dass die UV-Typen 1 und 2 für den Einsatz in Bräunungsstudios, Schönheitssalons und ähnlichen Einrichtungen unter Aufsicht ausgebildeter Personen zugelassen sind. Geräte des UV-Typs 3 sind vorwiegend für die private Nutzung gedacht. Geräte des UV-Typs 4 sind vorgesehen, nach ärztlicher Beratung angewandt zu werden und müssen dementsprechend gekennzeichnet sein. Es handelt sich aber nicht um

medizinische Geräte, da diese Norm nicht für Geräte dieser Art gilt. Daher gibt es derzeit Bestrebungen, den Hinweis auf medizinische Beratung zu streichen.

Vom biologisch besonders aktiven UVC- bzw. UVB-Anteil (250–320 nm) dürfen die Geräte der UV-Typen 2 und 3 bis höchstens 0,15 W/m^2 erythemwirksame Bestrahlungsstärke emittieren, während bei Geräten des UV-Typs 4 dieser Wert überschritten werden darf. Der UVA-Anteil (320–400 nm) ist bei Geräten der UV-Typen 3 und 4 ebenfalls auf maximal 0,15 W/m^2 erythemwirksame Bestrahlungsdosis zu beschränken, bei Geräten der UV-Typen 1 und 2 hingegen darf er überschritten werden.
Als weitere Einschränkung wird darauf hingewiesen, dass die erste Bestrahlung ungebräunter Haut den Wert von 100 J/m^2, der deutlich unter den für die einzelnen Hauttypen ausgewiesenen Erythemschwellenwerten liegt, nicht über- schreiten sollte, es sei denn, es wird zunächst eine Probebestrahlung an einer begrenzten Hautfläche durchgeführt, die die Dosisverträglichkeit ausweist. Bezogen auf die genannte wirksame Grenzdosis darf jedoch die erste Bestrahlung nicht kürzer als eine Minute sein.

Die Schwelle für die MED zu Beginn einer Bestrahlung der Haut ohne vorhandene natürliche Schutzmechanismen wie Pigmentierung oder Lichtschwiele liegen für die in Mitteleuropa am häufigsten vorkommenden Hauttypen II und III nach Fitzpatrick (s. 3.4.) bei folgenden Werten:

Hauttyp II	**Hauttyp III**
250 J/m²	350 J/m²

Inzwischen gibt es Bestrebungen, die Einteilung der UV-Gerätetypen gemäß Vorschlag IEC/MT vom 16. Oktober 2002 auf fünf UV-Typen auszudehnen. Als Bewertungsgrundlage wird hierbei allerdings nicht mehr das Wirkungsspektrum auf das UV-Erythem sondern das Non-Melanoma-Skin-Cancer-Spektrum (NMSC-Spektrum) der CIE (Commission Internationale de L'Éclairage) vorgeschlagen.

3.1.2. Verwendete Bestrahlungsgeräte

Zur Bestrahlung wurden die folgenden Bestrahlungsgeräte verwendet, die vor Beginn der Untersuchungen dankenswerterweise im Prüflabor der Cosmedico Licht GmbH, Stuttgart, spektralradiometrisch vermessen wurden.

Strahler 1: Dr. Kern UVA HT 420
Teilkörperbestrahlungsgerät
Hersteller: Dr. Kern GmbH
Adolf-Weiß-Str. 43
D-35759 Driedorf

Es handelt sich um ein Tischgerät, das vorwiegend für die Bestrahlung des Gesichts und des Dekolletés gedacht ist. Abweichend von der Originalbestückung ist das Gerät mit einer Halogen-Metalldampflampe (Hg-Hochdruckstrahler) vom Typ Cosmedico Cosmostar HP Special 400 W R7s (Hersteller: Cosmedico Licht GmbH) versehen, die hinter einer 3 mm dicken Uvisol-Filterglasscheibe betrieben wird.

Das Emissionsspektrum dieses Gerätes ist in Abbildung 4 (Anhang) dargestellt. Es emittiert nur eine vernachlässigbar geringe UVC-Strahlung. Die UVB-Bestrahlungsstärke beträgt 0,21 Wm^{-2}, die UVA-Bestrahlungsstärke liegt bei 235,6 Wm^{-2} und die erythemwirksame Bestrahlungsstärke (250 - 400 nm) bei 0,103 Wm^{-2}.

Die erythemwirksame Schwellenbestrahlungsdauer (250 - 400 nm) ergibt für:

Hauttyp II 40,3 min (für die erythemwirksame Dosis von 250 Jm^{2})

Hauttyp III 56,4 min (für die erythemwirksame Dosis von 350 Jm^{-2})

Hauttyp IV 72,6 min (für die erythemwirksame Dosis von 450 Jm^{-2})

Bestrahlungsgerät 1 ist dem Euronorm UV-Typ 3 zuzuordnen, wobei allerdings die erzeugte erythemwirksame Bestrahlungsstärke zu 86,5 % auf den Bereich oberhalb von 320 nm zurückzuführen ist.

Strahler 2: Cosmedico Phototherapiegerät TK-8
Teilkörperbestrahlungsgerät
Hersteller: Cosmedico Licht GmbH
Kölnerstraße 8
D-70376 Stuttgart

Es handelt sich um ein schwenkbares, an einem fahrbaren Stativ angebrachtes Lampenensemble, das für Teilkörperbestrahlung geeignet ist. Das Gerät ist mit acht Fluoreszenzlampen - Cosmedico Cosmolux RA plus (40 W) ausgestattet.
Das Emissionsspektrum dieses Gerätes ist in Abbildung 5 (Anhang) dargestellt. Es emittiert einen vernachlässigbar geringen UVC-Anteil. Die UVB-Bestrahlungsstärke beträgt 0,50 Wm^{-2}, die UVA-Bestrahlungsstärke 79,6 Wm^{-2} und die erythemwirksame Bestrahlungsstärke (250 - 400 nm) 0,103 Wm^{-2}, d. h. sie ist nahezu identisch mit der Bestrahlungsstärke beim Gerät 1.

Die erythemwirksame Schwellenbestrahlungsdauer (250 - 400 nm) ergibt für:

Hauttyp II 40,44 min (für die erythemwirksame Dosis von 250 Jm^{2})

Hauttyp III 56,62 min (für die erythemwirksame Dosis von 350 Jm^{-2})

Hauttyp VI 72,79 min (für die erythemwirksame Dosis von 450 Jm^{-2})

Auch Bestrahlungsgerät 2 entspricht dem Euronorm UV-Typ 3, die erzeugte erythemwirksame Bestrahlungsstärke basiert jeweils nahezu zur Hälfte auf dem Bereich zwischen 250 - 320 nm und dem Bereich zwischen 321 - 400 nm.

Strahler 3: Cosmedico Phototherapiegerät TK-8
Teilkörperbestrahlungsgerät
Hersteller: Cosmedico Licht GmbH
Kölnerstraße 8
D-70376 Stuttgart

Auch bei diesem Gerät ist der schwenkbare Lampenteil an einem fahrbaren Stativ angebracht, so dass der Körper bzw. Teile des Körpers in sitzender wie liegender Position exponiert werden können. Das Gerät ist mit acht Fluoreszenzlampen à 40 Watt vom Typ Cosmedico Helarium 40 W ausgestattet.

Das Emissionsspektrum dieses Gerätes ist in Abbildung 6 (Anhang) dargestellt. Auch dieses Gerät emmitiert eine vernachlässigbar geringe UVC-Strahlung. Die Bestrahlungsstärke im UVB-Bereich beträgt 1,37 Wm^{-2} und im UVA-Bereich 37,0 Wm^{-2}. Die erythemwirksame Bestrahlungsstärke (250 - 400 nm) liegt bei 0,20 $Wm^{-2.}$.
Die erythemwirksame Schwellenbestrahlungsdauer (250-400 nm) ergibt für:

Hauttyp II 20,88 min (für die erythemwirksame Dosis von 250 Jm^{-2})

Hauttyp III 29,23 min (für die erythemwirksame Dosis von 350 Jm^{-2})

Hauttyp IV 37,58 min (für die erythemwirksame Dosis von 450 Jm^{-2})

Das Gerät 3 ist dem Euronorm UV-Typ 4 zuzuordnen, wobei rund 83 % der erzeugten erythemwirksamen Bestrahlungsstärke unter 320 nm liegen.

Die vergleichenden Darstellungen der spektralen und der erythemwirksamen Bestrahlungsstärken der Strahler finden sich in Abbildung 7 und 8 (Anhang).

3.2. Laborparameter

Laborchemisch wurden im Labor des Klinikums Berchtesgadener Land in Schönau am Königssee (zertifiziert nach DIN ISO 9001) die folgenden Parameter aus dem Serum bestimmt[1]:

25-Hydroxycholecalciferol (Calcidiol)	(Normwert: 35 - 200 nmol/l)
Parathormon (PTH)	(Normwert: < 65 pg/ml)
Alkalische Phosphatase (AP)	(Normwert: 65 - 170 U/l)
Calcium	(Normwert: 2,10 - 2,60 mmol/l)
Natrium	(Normwert: 136 -145 mmol/l)
Kalium	(Normwert: 3,5 - 5,0 mmol/l)
Anorganisches Phosphat	(Normwert: 3,0 - 4,5 mg/dl)
Protein	(Normwert: 55 - 80 g/l)

Die **Alkalische Phosphatase**, **Calcium**, **Natrium**, **Kalium**, **Anorganisches Phosphat** und **Serum-Protein** wurden mittels vollautomatischer Routine-Methoden bestimmt.

Die Bestimmung der Serumkonzentration des **1,25-Dihydroxycholecalciferols** (Calcitriol)(Normwert: 30 - 70 pg/ml) erfolgte durch die Firma Immundiagnostik GmbH (Bensheim), die Bestimmungsmethode wird nachfolgend dargestellt.

Im Labor des Klinikums Berchtesgadener Land in Schönau am Königssee wurden zudem aus dem Morgenurin der Probandinnen **Creatinin** (Normwert für Frauen: 2,47 - 19,2 mmol/l) und der Knochenabbaumarker **NTx** – quervernetzte N-Telopeptide des Kollagens Typ I (Normwert: 5 - 65 nmol BCE/mmol Creatinin) bestimmt. Auch die Bestimmungsmethode des NTx wird nachfolgend beschrieben.

3.3. Nachweismethoden

3.3.1. 25-Hydroxycholecalciferol

Der wichtigste Marker des Vitamin-D-Haushaltes wurde mittels eines **Enzym-Bindungs-Protein-Assays** (EBPA) bestimmt. Hierbei wird die Konzentration des Vitamin D mittels Bindung an das VDBP, das mit Meerrettich-Peroxidase markiert wurde, ermittelt. Die Methode wurde 1974 von Nakane und Kawaoi entwickelt und von Hawa et al. (1999) modifiziert.
Zunächst werden 25 - 50 µl Plasma oder Serum zum Ausfällen der Proteine mit der vierfachen Menge Ethanol versetzt und anschließend 30 Minuten bei – 20 °C inkubiert und für fünf Minuten bei 3000 r zentrifugiert. Danach werden 20 µl der Probe zusammen mit dem Peroxidase-markierten VDBP für zwei bis vier Stunden in Calcidiol-

[1] Für die laborchemischen Untersuchungen und die statistische Auswertung der Daten möchte ich mich an dieser Stelle bei den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Labors des Klinikums Berchtesgadener Land in Schönau am Königssee bedanken.

beschichtete Mikrovertiefungen gegeben. Das festphasengebundene Calcidiol und das Calcidiol der Probe konkurrieren um die Bindungsstellen des VDBP. Die Menge an VDBP, die an das Calcidiol der Mikrovertiefungen gebunden wird, ist hierbei umgekehrt proportional der Menge des Calcidiols in der Probe. Zum Schluss wird die Probe zur Ermittlung der gebundenen VDBP-Menge mit Tetramethylbenzidin inkubiert und die Reaktion nach 20 Minuten durch Zugabe von 50 µl 0,1 NAH_2SO_4 gestoppt.
Die untere Nachweisgrenze des Assays lag bei 3,25 nmol/l Calcidiol.

Die Normwerte des Calcidiols liegen zwischen 35 und 200 nmol/l. Ein schwerer Calcidiol-Mangel liegt je nach Untersuchung bei Konzentrationen unter 15 nmol/l bzw. bei unter 12,5 nmol/l vor.

3.3.2. 1,25-Dihydroxycholecalciferol

Das 1,25-Dihydroxycholecalciferol (Calcitriol) wurde mittels eines **Radio-Rezeptor-Assays** (RRA) bestimmt. Für die Messungen wurde jeweils 1 ml Serum benötigt. Nach Festphasenextraktion mit Kieselgel und anschließender Hochdruckflüssigkeits-Chromatographie wurden die Proben 60 Minuten mit einem sensitiven 1,25-Dihydroxycholecalciferol-bindenden Rezeptorprotein inkubiert und anschließend wurde Tritium-markiertes 1,25-Dihydroxycholecalciferol hinzugegeben. Nach einer Stunde wurde eine Dextran/Aktivkohlesuspension zugeführt, um die gebundene von der freien Phase zu trennen. Nach einer weiteren Inkubationszeit von 30 Minuten bei etwa 6° C wurden die Proben mit 1500 r jeweils 20 Minuten zentrifugiert. Die entstehenden Überstände wurden in Szintillationsgefäße gegeben. Nach Vermischen des Überstandes mit 10 ml Szintillationsflüssigkeit (Ready-Protein der Firma Beckman) wurde die Radioaktivität des rezeptorgebundenen ^{3}H-1,25-Dihydroxy-cholecalciferol in einem Flüssigszintillationszähler (Beckman LL 6000) gemessen. Die Konzentration des 1,25-Dihydroxycholecalciferols im Serum wurde durch die Verwendung einer Kurve, die mittels externer Standards von 1,25-Dihydroxy-cholecalciferol erstellt wurde, ermittelt. Die Empfindlichkeit des Assays liegt nach Angaben des Herstellers (Nichols Institut/Berlin) bei etwa 2 pg.

Die Angabe der Werte erfolgte in pg/ml, wobei der Normbereich zwischen 30 und 70 pg/ml liegt.

3.3.3. NTx – quervernetzte N-Telopeptide des Kollagens Typ I

Das Eiweiß Kollagen ist der wichtigste Bestandteil des menschlichen Bindegewebes. Es wird wie das Elastin des elastischen Knorpels und wie das Keratin der Haut zu den Skleroproteinen (Gerüstproteinen) gerechnet. Der menschliche Körper besteht zu etwa 20 % aus Kollagen, welches sich u. a. durch eine sehr hohe Zugfestigkeit auszeichnet. Es ist die organische Grundsubstanz des straffen Bindegewebes, der Knorpel, der Knochen und verschiedener anderer Bindegewebe.

Es gibt mindestens elf Arten von Kollagenen, die in verschiedenen Geweben zu finden sind und sich im Aufbau der Kollagenmoleküle durch unterschiedliche Aminosäuresequenzen der verschiedenen α-Ketten unterscheiden. Drei α-Ketten lagern sich zu einer Trippelhelix zusammen. Die Trippelhelices wiederum formieren sich zu Kollagenfibrillen, die wie die Trippelhelices ebenfalls quervernetzt sein können. Die quervernetzenden Moleküle im Knochenkollagen sind hauptsächlich Hydroxylysylpiridinolin und Lysylpiridinolin. Die Pyridinolin-haltigen Quervernetzungen werden in freier und Peptid-gebundener Form mit dem Urin ausgeschieden. Ein Maß für den Kollagenumsatz im Knochen ist deshalb die Ausscheidung von niedermolekularen hydroxypiridinolinhaltigen Peptiden bzw. von freiem Hydroxyprolin im Harn, da nur Kollagen Hydroxyprolin enthält. Das Hydroxyprolin ist im proteingebundenen Zustand nur im Knochenkollagen zu finden und es entsteht durch die Hydroxylierung von Prolin. Etwa 60 – 80 % der organischen Knochenmatrix bestehen aus Kollagen Typ I, einem an den N- und C-ständigen Enden des Moleküls quervernetzten Protein, welches in den Osteoblasten gebildet wird. Es stellt aufgrund seines hohen Anteils an der organischen Knochenmatrix einen guten Marker für Knochenumbauvorgänge dar.

In den Untersuchungen wurde als Indikator der Knochenresorption ein Analyseverfahren zur quantitativen **Bestimmung von quervernetzten N-Telopeptiden des Kollagens Typ I (NTx)** im Urin der Firma Ostex International, Inc., Seattle, verwendet. Bei NTx handelt es sich durch die Aminosäurefrequenz und die Orientierung der quervernetzten α-2 N-Telopeptide um spezifische hochsensible Abbauprodukte der humanen Knochenmatrix, für deren Bildung die Osteoklasten verantwortlich sind und die als Endprodukt mit dem Urin ausgeschieden werden (Ebeling, 1993; Garnero et al., 1994 & 1995; Hall et al., 1994; Campodarve et al., 1995).

Das Osteomark® genannte Verfahren ist ein Enzymimmunoassay auf ELISA-Basis mit kompetitiver Inhibition. Hierbei konkurrieren das NTx der zugegebenen Probe mit dem festphasengebundenen NTx der jeweiligen Mikrovertiefung um Bindungsstellen an monoklonalen, mit Meerrettichperoxidase markierten Antikörpern. Die Konzentration der festphasengebundenen Antikörper ist hierbei umgekehrt proportional der Menge des NTx der Probe. Je mehr Knochen also resorbiert wurde, desto mehr NTx liegt in der Probe vor und desto weniger Antikörper können von dem festphasengebundenen NTx der Mikrovertiefung gebunden werden.

Nach der Farbreaktion, katalysiert durch die Peroxidase des Antikörpers, wird die Probe photometrisch bei 450 nm bestimmt und mittels einer Standardkalibrierungskurve die NTx-Konzentration berechnet. Die Analysewerte werden mit der Creatinin-Bestimmung des Urins um den Urinverdünnungsfaktor korrigiert und in Nanomol bovines Knochenkollagenäquivalent pro Liter (nmol BCE) pro Millimol Creatinin pro Liter (mmol Creatinin) angegeben (NTx = ... nmol BCE/mmol Creatinin).

Die Normalwerte für NTx liegen zwischen 5 - 65 nmol BCE/mmol Creatinin.

3.4. Auswahl und Zusammensetzung der Probanden

Die Untersuchungen wurden an 36 freiwillig partizipierenden Bewohnerinnen eines Seniorenheimes in Brandis nahe Leipzig/Sachsen durchgeführt. Alle Probandinnen erteilten nach vorangegangener ausführlicher Aufklärung ihr Einverständnis zur Teilnahme an den Untersuchungen. Die Untersuchungen fanden von Anfang Februar bis Mitte April statt. Während dieser Zeit war für alle Probandinnen saison- und witterungsbedingt die natürliche Sonnenlichtexposition vernachlässigbar gering. Eine Stimulierung der Vitamin-D-Synthese durch die natürliche Strahlung war in dieser Zeit nicht zu erwarten. Von Mitte Oktober bis Mitte März ist auf der Nordhalbkugel schon auf der Höhe von Boston (42,2° n. Br.) die UV-Strahlung für die Bildung von Vitamin D unzureichend, noch ausgeprägter sind diese Werte auf der Höhe von Edmonton/ Kanada (53,5° n. Br.), das ungefähr der Lage Mitteldeutschlands (51° n. Br.) entspricht (Webb et al., 1988 und 1989; Holick und Raab, 1990).
Bei der Auswahl der Probandinnen wurde durch die für das Seniorenheim zuständige Ärztin darauf geachtet, dass ihr physischer und psychischer Zustand die mit den Bestrahlungen und Materialentnahmen verbundenen Belastungen zuließ. Probandinnen, die an lichtbedingtem Hautkrebs, anderen aktinischen Schäden, Lichtdermatosen oder floriden Hautkrankheiten litten, nahmen nicht an den Untersuchungen teil. Ebenso wurde ausgeschlossen, dass die Probandinnen während der Untersuchungen photosensibilisierende oder den Vitamin-D- bzw. den Calcium- und Knochenstoffwechsel beeinträchtigende Medikamente einnahmen oder entsprechende Externa verwendeten.

Um eine möglichst große Homogenität der Probandinnen zu erreichen und geschlechtsspezifische Einflüsse auf die Untersuchungsergebnisse auszuschließen, wurden von vornherein nur Frauen für die Untersuchungen ausgewählt.

Die Probandinnen wurden randomisiert in drei Gruppen zu je 12 Personen eingeteilt, die jeweils mit einem der drei Strahler bestrahlt wurden. Das Durchschnittsalter der drei Gruppen vor Beginn der Bestrahlungen war vergleichbar (Anhang, Abbildung 9):

	Mittelwert	**Standardabweichung**
Gruppe 1	**78,1 Jahre**	**± 6,7**
Gruppe 2	**86,6 Jahre**	**± 13,6**
Gruppe 3	**84,3 Jahre**	**± 8,7**

Das mittlere Alter aller drei Gruppen vor Bestrahlungsbeginn lag bei 83 Jahren (± 10).

Hinsichtlich der Ernährungsgewohnheiten, der vorausgegangenen Erkrankungen und der Medikamenteneinnahmen gab es keine auffälligen Unterschiede zwischen den Gruppen (s. – 3.5.2.), wohl aber hinsichtlich der körperlichen Aktivität. Während in Gruppe 1 alle Probandinnen mobil waren und sich auch selbständig im Freien bewegen konnten, war dies den Probandinnen der Gruppe 3 nicht möglich. Die Gruppe 2 nahm mit sechs immobilen Probandinnen eine Mittelstellung ein (s. 5.2.1.1.).

Folgende Verteilung der Hauttypen (nach Fitzpatrick) ergab sich in den einzelnen Bestrahlungsgruppen:

	Hauttyp I	**Hauttyp II**	**Hauttyp III**	**Hauttyp IV**
Gruppe 1	**-**	**3**	**9**	**-**
Gruppe 2	**-**	**9**	**3**	**-**
Gruppe 3	**-**	**8**	**4**	**-**

Hauttypen nach Fitzpatrick sind:

Typ I – bräunt nie, immer Sonnenbrand, rotblond – „keltischer Typ“
Typ II – bräunt schlecht, immer Sonnebrand, blond – „germanischer Typ“
Typ III – bräunt gut, selten Sonnenbrand, braunhaarig, mittelstark pigmentiert
Typ IV – bräunt sehr gut, sehr selten Sonnenbrand, dunkelhaarig – „mediterraner Typ“

Während der Untersuchungen verschied eine Probandin der Gruppe 1 im letzten Untersuchungsabschnitt an akutem Herzversagen. Eine weitere Probandin aus der gleichen Gruppe musste wegen eines grippalen Infektes stationär behandelt werden und fiel deshalb aus dem Untersuchungskollektiv heraus.
In Gruppe 2 verstarb im mittleren Untersuchungsabschnitt eine Probandin an einem Apoplex, ein gleiches Ereignis trat in Gruppe 3 nach Beendigung der Bestrahlungen vor der letzten Blutentnahme ein.
Dies bedeutet, dass die Endauswertungen auf insgesamt 32 Probandinnen (Gruppe 1 - n = 10, Gruppe 2 - n = 11, Gruppe 3 - n = 11) bezogen wurden.

3.5. Studien-Durchführung – Allgemeine Bedingungen

Die Probandinnen wurden erstmalig Anfang Februar - eine Woche nach der ersten Blutentnahme und Uringewinnung zur Ermittlung der Basisparameter - bestrahlt. Je nach Gesundheitszustand und Beweglichkeit konnten die Bestrahlungen bei den Strahlern 2 und 3 im Liegen oder Sitzen durchgeführt werden. Bei Strahler 1 war die Bestrahlung aus technischen Gründen nur im Sitzen möglich. In den folgenden sechs Wochen bis zur zweiten Märzhälfte wurden die Probandinnen drei Mal/Woche - also insgesamt 18 Mal - bestrahlt. Während der Bestrahlung war immer eine in die Benutzung der Geräte eingewiesene medizinische Fachkraft anwesend.

Zu Beginn der Untersuchungen bestand jede Gruppe aus 12 Probandinnen. Gemessen am Untersuchungszeitpunkt veränderte sich die Anzahl der bestrahlten Gruppenmitglieder während der Durchführung folgendermaßen (Tabelle 2):

Tabelle 2 – Anzahl der Probandinnen je Gruppe im Untersuchungszeitraum

Zeitpunkt **Strahler**	Zeitpunkt I - 1 Woche vor Bestrahlungs-beginn	Zeitpunkt II - 3 Wochen nach Bestrahlungs-beginn	Zeitpunkt III - 6 Wochen nach Bestrahlungs-beginn	Zeitpunkt IV – 4 Wochen nach Ende der Bestrahlungen
Strahler 1	12	12	12	10
Strahler 2	12	12	11	11
Strahler 3	12	12	12	11

Die Zuordnung der Geräte zu den einzelnen Gruppen erfolgte nach dem Zufallsprinzip. Dabei wussten sowohl die Probandinnen als auch das Personal lediglich, dass es sich um UV-Bestrahlungen handelte und dass dementsprechend die erforderlichen Sicherheitsmaßnahmen einzuhalten waren. Die Bestrahlungsdosen wurden dem ausführenden Personal jeweils vor den Bestrahlungen vorgegeben (s. 3.5.2.).

3.5.1. Probengewinnung und –verarbeitung

Eine Woche vor Beginn der Bestrahlungen (Zeitpunkt I) sowie drei und sechs Wochen nach Bestrahlungsbeginn (Zeitpunkt II und III) sowie vier Wochen nach Abschluss der Bestrahlungen (Zeitpunkt IV) wurde allen Probandinnen am Morgen in nüchternem Zustand 10 ml Blut aus der Cubitalvene entnommen. Die Serummonovetten wurden unmittelbar nach der Blutentnahme leicht geschüttelt, in eine Transportkühltasche gelegt und spätestens nach zwei Stunden zentrifugiert. Die Zentrifugation erfolgte über fünf Minuten bei 3300 r.
Die so gewonnenen etwa 3 - 4 ml Serum wurden bei -20°C tiefgefroren und unter Lichtabschluss - auf zwei verschließbare Minikuvetten mit je 1,5 - 2,0 ml Serum aufgeteilt - bis zur weiteren Verarbeitung aufbewahrt.

Am Tag der Probenentnahme wurde von den Probandinnen außerdem der erste Morgenurin gewonnen, der dann in zwei jeweils 10 ml große Transport- und Aufbewahrungsröhrchen gegeben wurde. Da einige der Seniorenheimbewohnerinnen inkontinent waren, wurde bei diesen Probandinnen der Urin, wenn sie katheterisiert waren, über den Katheter gewonnen.

Wie bei dem entnommenen Blut erfolgten anschließend die Lagerung und der Transport unter Lichtabschluss in einer Kühltasche, bevor der Urin spätestens zwei Stunden nach der Entnahme bei – 20° C bis zur weiteren Verarbeitung tiefgekühlt wurde.

3.5.2. Bestrahlungsregime

In Anlehnung an die Untersuchungen von Flade (1996) wurde ein Bestrahlungsregime gewählt, das die persönliche Integrität der Probandinnen möglichst wenig berührte und die physische und psychische Belastung so gering wie möglich hielt. Deshalb wurde nach dem Anlegen einer Schutzbrille nur eine Bestrahlung des Gesichtes, der Hände und des Dekolletébereiches vorgenommen. Die Probandinnen wurden in den sechs Wochen des Bestrahlungszeitraumes dreimal pro Woche unter Aufsicht des für diese Aufgabe geschulten medizinischen Personals bestrahlt

Eine Woche nach der initialen Blutentnahme und Uringewinnung zur Ermittlung der Ausgangslage des Stoffwechsels der Probandinnen durch Bestimmung der laborchemischen Parameter, wurde mit den Bestrahlungen begonnen. Die Anfangsdosen für die einzelnen Gruppen waren - entsprechend dem Hauttyp nach Fitzpatrick - wie folgt:

Bestrahlungszeiten je Sitzung

	Hauttyp II	**Hauttyp III**
Strahler 1	16 min (= 100 J/m^2)	16 min (= 100 J/ m^2)
Strahler 2	16 min (= 100 J/ m^2)	16 min (= 100 J/ m^2)
Strahler 3	8 min (= 100 J/ m^2)	10 min (= 100 J/ m^2)

Diese Werte entsprechen in etwa einem Drittel bis der Hälfte der von den Herstellern für die Strahler angegebenen minimalen Erythemschwellendosen (MED). Sie liegen damit in einem Bereich, der die Gefahr der Entstehung eines Sonnenbrandes mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschließt. Im Bemühen, die Sicherheit der Probandinnen innerhalb des Bestrahlungsregimes so hoch wie möglich zu halten, wurde auf eine Dosissteigerung während des Bestrahlungszeitraumes verzichtet, so dass eingedenk der sich ausbildenden UV-Schutzmechanismen der Haut (Melaninbildung, Lichtschwiele) die applizierten Dosen weiter unter die MED absanken.
Der Abstand zwischen der Strahleroberfläche und der Hautoberfläche der Probandinnen betrug 30 cm. Trotz dieses relativ geringen Abstandes kam es weder zu einer Wärmebelastung noch zu einer psychischen Beeinträchtigung der Probandinnen (s. 4.3.2. Probandinnenbefragung).
Weiterhin wurde darauf geachtet, dass die Probandinnen vor den Bestrahlungen im Bestrahlungsbereich keine Externa wie Hautcremes, Kosmetika etc. anwendeten.

3.5.3. Erfassung klinischer Parameter

Vor, während und nach den Bestrahlungen wurden verschiedene klinische und anamnestische Parameter erhoben. Es sollte damit vermieden werden, dass Probandinnen, die nicht in der Lage waren, die mit den Bestrahlungen, den

Materialentnahmen und den Befragungen verbundenen Belastungen zu absolvieren, in die Untersuchungen eingeschlossen bzw. rechtzeitig von der Weiterführung der Untersuchungen ausgeschlossen wurden.
Hierzu wurde mit dem Einverständnis der Probandinnen und mit Unterstützung der für das Seniorenheim zuständigen Ärztin ein Datenblatt angelegt, in welchem die Vorerkrankungen, die Krankenhausaufenthalte seit der Aufnahme in das Seniorenheim und die derzeit verwendeten Medikamente mit Menge und Dosierung aufgeführt waren. Des Weiteren wurde zu Beginn der Untersuchung bei jeder Probandin zur Bestimmung der anfänglichen Bestrahlungszeit eine Bestimmung des Hauttyps (nach Fitzpatrick) durchgeführt (s. 3.4.) und der Bräunungsgrad mittels einer Farbschablone ermittelt. Die Bestimmung des Bräunungsgrades wurde zum Abschluss der Bestrahlungsserie wiederholt. Deutliche Änderungen der Pigmentierung konnten bei den meisten Probandinnen bereits während der Bestrahlungen beobachtet werden.

Vor und nach jeder Bestrahlung wurden die Probandinnen über mögliche Nebenwirkungen befragt, um im Bedarfsfall entsprechende Maßnahmen einleiten zu können. Die jeweiligen Kommentare wurden ebenfalls in das bereits erwähnte Datenblatt aufgenommen. Am Ende der Untersuchungen wurde von den Probandinnen eine subjektive Einschätzung der Bestrahlungen und den Auswirkungen auf die persönliche Integrität und das Wohlbefinden erbeten und folgende Fragen gestellt:

1) Gab es subjektive Beschwerden oder Probleme durch die Bestrahlungen?
2) Wurden die Bestrahlungen als körperlich/geistig anstrengend empfunden?
3) War die Bestrahlungszeit zu lang?
4) Waren die Bestrahlungsbedingungen angenehm?
5) Gab es einen Nutzen für das persönliche Wohlbefinden?
6) Würden Sie die Bestrahlungen wiederholen?

3.6. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Laborbefunde wurde mit Hilfe des Computer-basierten Statistik-Programms STATVIEW (für MacIntosh-Rechner) vorgenommen, Unterschiede zwischen den Gruppen und Änderungen während des Studienverlaufs wurden mit folgenden Methoden evaluiert:

- Gepaarter t-Test
- Multivariante Varianzanalyse mit Messwiederholungen (ANOVA-Table)
- Regressions-Summe zweier Messwerte[2]

[2] Die statistische Auswertung wurde mit freundlicher Unterstützung von Dr. rer. nat. U.G. Lempert durchgeführt (Wiss. Mitarbeiterin am Klinikum Berchtesgadener Land).

4. Ergebnisse
4.1. Ausgangswerte

Die Ergebnisse der Blutentnahmen eine Woche vor Bestrahlungsbeginn zeigten, dass in Mitteldeutschland in den Wintermonaten ein Großteil der Seniorenheim-bewohnerinnen ein **25-Hydroxycholecalciferol**-Defizit mit Konzentrationen unter 30 nmol/l hat. In der vorliegenden Untersuchung traf das auf 89 % aller Probandinnen zu. Bei 72 % der Probandinnen lag die Calcidiol-Konzentration sogar unter 12,5 nmol/l, hierbei kann man bereits von einem schweren Vitamin-D-Mangel ausgehen (Anhang, Abbildung 10).

Dieses Defizit war zu Beginn der Untersuchungen in Gruppe 3 mit durchschnittlich 6,89 nmol/l (Median - 2,95 nmol/l; Min. - 1,0 nmol/l; Max. - 31,6 nmol/l) am deutlichsten. Gruppe 1 zeigte mit 16,51 nmol/l (Med. - 8,5 nmol/l; Min. - 1,0 nmol/l; Max. - 49,8 nmol/l) den günstigsten Ausgangswert. Gruppe 2 hatte zu Untersuchungs-beginn gegenüber Gruppe 3 nur einen geringfügig besseren Ausgangswert von 8,02 nmol/l (Med. - 1,0 nmol/l; Min. - 1,0 nmol/l; Max - 33,8 nmol/l).

Demgegenüber lagen die Werte des **1,25-Dihydroxycholecalciferol**s in allen Gruppen zu Untersuchungsbeginn im Normbereich (18 bis 62 pg/ml). Mit 36 pg/ml (SD ± 8) in Gruppe 1 bzw. 39 pg/ml (SD ± 16) in Gruppe 2 lagen die Werte etwa im Mittelfeld des Normbereiches. In Gruppe 3 waren hingegen die Werte im unteren Normbereich (22 pg/ml; SD ± 8) angesiedelt (Anhang, Abbildung 10).

Dies trifft teilweise auch für Serum-**Calcium** in den Gruppen 1 und 2 zu, das im mittleren Normbereich (2,10 - 2,60 mmol/l) lag, wobei die Werte für Gruppe 2 etwas höher waren als für Gruppe 1. In Gruppe 3 lagen die Calciumwerte zu Untersuchungsbeginn mit 2,15 mmol/l (SD ± 0,25) wiederum im unteren Normbereich (Anhang, Abbildung 10).

Sowohl **AP** (Normbereich: 65 - 170 U/l) als auch **Anorganisches Phosphat** (Norm-bereich: 3,0 - 4,5 mg/dl) lagen zu Untersuchungsbeginn in allen Gruppen im Norm-bereich. Es zeigten sich keine auffälligen Abweichungen (Anhang, Abbildung 11).

Das durchschnittliche **Parathormon** war in der einzelnen Gruppen nicht erhöht (Normwert: < 65 pg/ml), allerdings zeigten 16 % aller Probandinnen zu Untersuchungs-beginn einen erhöhten intakten PTH-Wert (Anhang, Abbildung 11).

Die Werte des Knochenabbaumarkers **NTx** im Urin lagen in allen Gruppen deutlich über dem Normwert (< 65 nM BCE/mM Creatinin) und zeigten damit erhöhte Knochenresorption. Dabei war der Mittelwert in Gruppe 1 geringer erhöht als in den anderen Gruppen. Insgesamt hatten 77 % aller Probandinnen zu Untersuchungsbeginn einen erhöhten NTx-Wert und damit eine erhöhte Knochenresorption (Anhang, Abbildung 12).

4.2. Werte unter und nach Bestrahlung

4.2.1. Ergebnisse - Gruppe 1 - Laborbefunde

Die Bestrahlungen der Probandinnen der Gruppe 1 bewirkten im Vergleich zu den Ausgangswerten während der Bestrahlungen - gemessen drei und sechs Wochen nach Bestrahlungsbeginn - sowie vier Wochen nach dem Ende der Bestrahlungen keine signifikanten Änderungen des **25-Hydroxycholecaliferols** (Anhang, Abbildung 13):

Zeitpunkt	Mittelwert	Median	Min.	Max.
I	16,51 nmol/l	8,5 nmol/l	1,0 nmol/l	49,8 nmol/l
II	13,38 nmol/l	6,3 nmol/l	1,0 nmol/l	54,5 nmol/l
III	15,12 nmol/l	8,5 nmol/l	1,0 nmol/l	48,4 nmol/l
IV	11,52 nmol/l	4,4 nmol/l	1,0 nmol/l	33,9 nmol/l

Obwohl bereits zu Anfang der Untersuchungen ein Vitamin-D-Mangel vorlag, sank das 25-Hydroxycholecaliferol im Verlauf der Untersuchungen tendenziell weiter, so dass am Ende des 11-wöchigen Untersuchungszeitraumes die niedrigste 25-Hydroxy-cholecaliferol-Konzentration zu verzeichnen war.

Die Werte des **1,25-Dihydroxycholecalciferols** lagen demgegenüber sowohl zu Beginn (35 pg/ml ± 8) als auch am Ende (36 pg/ml ± 8) der Untersuchungen im Norm-bereich (18 – 62 pg/ml)(Anhang, Abbildung 13).

Der Knochenabbaumarker **NTx** war im Urin vom Beginn (117,3 nmol BCE/ mmol Creatinin) bis zum Ende der Untersuchungen (124,8 nmol BCE/mmol Creatinin) deutlich erhöht (Normwert: 5 – 65 nmol BCE/mmol Creatinin)(Anhang, Abbildung 15). Signifikante Änderungen während des Untersuchungszeitraumes gab es nicht.

Die anderen **Laborparameter** zeigten weder im noch nach dem Bestrahlungszyklus signifikante bzw. deutlich tendenzielle Änderungen (Anhang, Abbildungen 13 bis 15).

4.2.2. Ergebnisse - Gruppe 2 - Laborbefunde

Auch in Gruppe 2 zeigte sich keine signifikante Verbesserung des initialen **25-Hydroxycholecalciferol**-Defizits (Anhang, Abbildung 16):

Zeitpunkt	Mittelwert	Median	Min	Max.
I	8,02 nmol/l	1,0 nmol/l	1,0 nmol/l	33,8 nmol/l
II	5,24 nmol/l	1,0 nmol/l	0,8 nmol/l	16,2 nmol/l
III	5,18 nmol/l	1,0 nmol/l	1,0 nmol/l	21,3 nmol/l
IV	7,20 nmol/l	1,0 nmol/l	1,0 nmol/l	33,2 nmol/l

Im weiteren Verlauf der Bestrahlungen ergaben sich keine statistisch signifikanten Änderungen der 25-Hydroxycholecalciferol-Konzentrationen, zudem wiesen in Gruppe 2 alle Werte auf ein deutliches Vitamin-D-Defizit (< 12,5 nmol/l) hin.

Die Betrachtung der Werte des **1,25-Dihydroxycholecalciferols** (Calcitriol) vom Anfang bis zum Ende der Untersuchungen zeigte einen leichten tendenziellen Abfall von 39 pg/ml auf 34 pg/ml im Normbereich (18 – 62 pg/ml)(Anhang, Abbildung 16).

Des Weiteren kam es in dieser Gruppe vom Zeitpunkt II zum Zeitpunkt III zu einem grenzwertig signifikanten Abfall des ionisierten Serum-**Calciums** von 2,44 mmol/l auf 2,40 mmol/l ($p<0,067$), der sich jedoch im mittleren Normbereich (2,10 - 2,60 mmol/l) bewegte (Anhang, Abbildung 16).

Die **PTH**-Konzentration im Serum erhöhte sich von der ersten Untersuchung (eine Woche vor Bestrahlungsbeginn) zur vierten Blutentnahme signifikant von 48,7 pg/ml auf 57,2 pg/ml ($p < 0,006$; Normwert: < 65 pg/ml). Die übrigen **Serum- und Urinparamter** blieben unverändert bzw. zeigten keine statistisch verwertbaren Abweichungen von der Norm (Anhang, Abbildungen 16 bis 18).

NTx war auch in dieser Gruppe über den gesamten Untersuchungszeitraum erhöht (Normwert: 5 - 65 nmol BCE/mmol Creatinin). Vor den Bestrahlungen lag der Wert im Mittel bei 142,9 nmol BCE/mmol Creatinin und nach sechs Wochen Bestrahlungen sogar bei 186,7 nmol BCE/mmol Creatinin ($p < 0,09$). Am Schluss der Untersuchungen fiel NTx wieder auf 159 nmol BCE/mmol Creatinin ab (Anhang, Abbildung 18).

4.2.3. Ergebnisse - Gruppe 3 - Laborbefunde

In Gruppe 3 ließ sich ebenfalls keine signifikante Verbesserung des **25-Hydroxycholecaliferol**-Spiegels nachweisen. Die folgenden Werte, die Ausdruck eines schweren Vitamin-D-Mangels sind (< 12,5 nmol/l), zeigen den Verlauf während der Untersuchungen (Anhang, Abbildung 19):

Zeitpunkt	Mittelwert	Median	Min	Max.
I	6,89 nmol/l	2,9 nmol/l	1,0 nmol/l	31,6 nmol/l
II	7,45 nmol/l	4,4 nmol/l	1,0 nmol/l	28,1 nmol/l
III	8,84 nmol/l	2,3 nmol/l	1,0 nmol/l	27,9 nmol/l
IV	7,99 nmol/l	2,6 nmol/l	1,0 nmol/l	23,8 nmol/l

Das **1,25-Dihydroxycholecalciferol** änderte sich vom Beginn der Untersuchung bis zum Abschluß im Mittel nur tendenziell von 22 pg/ml auf 26 pg/ml. Es lag damit im Gegensatz zu den Gruppen 1 und 2 sowohl zu Beginn als auch am Ende der Untersuchungen unterhalb des Normbereiches (30 - 70 pg/ml)(Anhang, Abbildung 19).

Serum-**Calcium** lag im Gegensatz zu den Werten der Gruppen 1 und 2 im gesamten Studienzeitraum im unteren Normbereich (2,10 - 2,60 mmol/l)(Anhang, Abbildung 19).

PTH veränderte sich vom Zeitpunkt II zum Zeitpunkt III dergestalt, dass es eine signifikante Erhöhung aufwies ($p < 0,012$), die aber im Vergleich von Zeitpunkt I und IV bzw. Zeitpunkt II und IV keine Entsprechung fand (Normwert: < 65 pg/ml (Anhang, Abbildung 20):

Zeitpunkt	Mittelwert	Median	Min	Max.
I	51,0 pg/ml	54 pg/ml	21,1 pg/ml	80,1 pg/ml
II	48,2 pg/ml	47 pg/ml	17,1 pg/ml	78,1 pg/ml
III	54,3 pg/ml	57 pg/ml	28,1 pg/ml	75,8 pg/ml
IV	48,3 pg/ml	42 pg/ml	18,6 pg/ml	88,7 pg/ml

Die **AP** als ein weiterer Marker des Knochenumbaus zeigte keine signifikanten Veränderungen im Untersuchungszeitraum. Allerdings läßt sich eine Tendenz zu niedrigeren Werten erkennen (Anhang, Abbildung 20).

Zeitpunkt	Mittelwert	SD-Standardabweichung
I	112,8 U/l	± 53
II	109,3 U/l	± 42
III	105,0 U/l	± 42
IV	102,9 U/l	± 35

Es ließ sich im Zeitverlauf eine statistisch signifikante ($p < 0,04$) Reduzierung des **NTx** nachweisen (Anhang, Abbildung 21).

Zeitpunkt	Mittelwert	SD-Standardabweichung
I	258,1 nmol BCE/mmol Creatinin	± 138
II	369,6 nmol BCE/mmol Creatinin	± 214
III	288,8 nmol BCE/mmol Creatinin	± 121
IV	174,0 nmol BCE/mmol Creatinin	± 110

Sämtliche anderen **Laborparameter** wiesen keine Abweichungen von den Ausgangswerten oder auffällige Veränderungen auf (Anhang, Abbildungen 19 bis 21).

4.3. Klinische Befunde und Probandinnenbefragung
4.3.1. Erfassung klinischer Befunde und des Mobilitätsverhaltens

Im Rahmen der in Kapitel 3.5.3. (Erfassung klinischer Parameter) beschriebenen Vor- und Abschlussuntersuchungen und mit Hilfe des für das Seniorenheim zuständigen Arztes konnten folgende pathologische **klinische Befunde** in den drei Gruppen erhoben werden:

Gruppe 1

Diabetes mellitus Typ II - 3
Schenkelhalsfraktur - 1
Spondylarthrose der gesamten Wirbelsäule - 1
Cox-/Gonarthrose/Osteoporose/Spondylarthrose - 1
Osteomyelitis - 1
Herzklappenersatz - 1

Gruppe 2

Diabetes mellitus Typ II - 5
Degenerative Wirbelsäulenerkrankung - 2
Gonarthrose bds. - 3
Niereninsuffizienz - 1

Gruppe 3

Diabetes mellitus Typ II - 2
Schenkelhalsfraktur - 2
Knöchelfraktur (US) - 1
Degenerative Wirbelsäulenerkrankung - 1
Gonarthrose bds. - 1
Coxarthrose - 1
Chronische Verdauungsinsuffizienz – 2

Dem hohen Altersdurchschnitt der Probandinnen entsprechend zeigten sich erwartungsgemäß zahlreiche Krankheiten an den verschiedenen Organen bzw. Organsystemen, die hier zusammengefasst sind und keine Auswirkung auf die Untersuchungen hatten, jedoch teilweise durch die dargestellten Stoffwechselverhältnisse mitverursacht wurden. Auffällig war aber, dass in Gruppe 3 die höchste Zahl immobiler Probandinnen zu erheben war.

Nach Abschluss der Bestrahlungen konnte im Vergleich zum Ausgangswert unter Zuhilfenahme einer Farbskala eine vermehrte Hautbräunung bei der überwiegenden Zahl der Probandinnen festgestellt werden. In den jeweiligen Gruppen waren dies:

Gruppe 1	10 von 10
Gruppe 2	10 von 11
Gruppe 3	10 von 11

Bei der Analyse des **Mobilitätsverhaltens** der Probandinnen stellte sich heraus, dass Gruppe 3 trotz randomisierter Auswahl die größte Zahl immobiler Probandinnen in sich vereinte.

Anzahl immobiler Probandinnen in den Gruppen 1 – 3

Gruppe 1	0
Gruppe 2	6
Gruppe 3	12

4.3.2. Probandinnenbefragung

Die Bestrahlungen wurden objektiv und subjektiv gut vertragen. Nur bei vier Probandinnen kam es lediglich jeweils einmalig im Verlauf der Bestrahlungen zu leichten Erythemen der Wangen. Eine Probandin berichtete von Herzrasen während einer Bestrahlung und eine Probandin musste trotz der Verwendung einer UV-Schutzbrille aufgrund einer Konjunktivitis behandelt werden.

Zur Feststellung der Akzeptanz und Verträglichkeit der Bestrahlungen bei den Probandinnen wurden ihnen nach Abschluss der Bestrahlungen die in Kapitel 3.5.3. genannten Fragen gestellt. Die Befragungsergebnisse finden sich in den Tabellen 3 - 6.

Tabelle 3 - Strahler 1 (n = 10), zwei Probandinnen mit leichtem Gesichtserythem

Antworten **Fragen**	*JA*	*NEIN*	*WEISS NICHT*
Beschwerden oder Probleme?	-	10	-
Behandlung anstrengend?	-	10	-
Behandlungsdauer zu lange?	-	10	-
Bedingungen angenehm?	10	-	-
Nutzen für das Wohlbefinden?	3	-	7
Wiederholung möglich?	8	-	2

Tabelle 4 - Strahler 2 (n = 11), keine Besonderheiten

Antworten **Fragen**	*JA*	*NEIN*	*WEISS NICHT*
Beschwerden oder Probleme?	-	11	-
Behandlung anstrengend?	-	11	-
Behandlungsdauer zu lange?	-	11	-
Bedingungen angenehm?	11	-	-
Nutzen für das Wohlbefinden?	10	-	1
Wiederholung möglich?	11	-	-

Tabelle 5 - Strahler 3 (n = 11), zwei Probandinnen mit leichtem Gesichtserythem, je eine Probandin mit Konjunktivitisverdacht und mit einmaliger Episode von Herzrasen

Antworten **Fragen**	*JA*	*NEIN*	*WEISS NICHT*
Beschwerden oder Probleme?	2	9	-
Behandlung anstrengend?	-	11	-
Behandlungsdauer zu lange?	-	11	-
Bedingungen angenehm?	11	-	-
Nutzen für das Wohlbefinden?	5	-	6
Wiederholung möglich?	11	-	-

Tabelle 6 - alle Probandinnen (n = 32)

Antworten **Fragen**	*JA*	*NEIN*	*WEISS NICHT*
Beschwerden oder Probleme?	2	30	-
Behandlung anstrengend?	-	32	-
Behandlungsdauer zu lange?	-	32	-
Bedingungen angenehm?	32	-	-
Nutzen für das Wohlbefinden?	18	-	14
Wiederholung möglich?	30	-	2

Der größte Teil der Probandinnen hatte keine Probleme mit den Bestrahlungen und den Bestrahlungsbedingungen einschließlich der Bestrahlungsdauer, sondern erlebte im Gegenteil die Bestrahlungen als angenehm und für das Wohlbefinden förderlich. Dies erklärt auch die hohe Zahl wiederholungswilliger Probandinnen.

4.4. Vergleichende Darstellung der Ergebnisse

Die Untersuchungen zeigten, dass im Mittel keine der Gruppe während der Untersuchungen den Normwert (35 - 200 nmol/l) des **25-Hydroxycholecalciferol** erreichte. Es gab bereits initial Unterschiede in der Ausprägung des Defizits. So zeigte sich zu Untersuchungsbeginn in den Gruppen 2 und 3 ein schwerer Vitamin-D-Mangel (<12,5 nmol/l), wohingegen in Gruppe 1 das Calcidiol erst während der Untersuchungen so weit abfiel, dass aus dem moderaten Vitamin-D-Defizit (< 30 nmol/l) ein schwerer Vitamin-D-Mangel wurde (Anhang, Abbildung 10).
Auch bei der Betrachtung des hauptsächlich wirkenden Vitamin-D-Metaboliten **1,25-Dihydroxycholecalciferol** gab es keine signifikanten Veränderungen in den einzelnen Gruppen, die auf eine Verbesserung der Stoffwechsellage aufgrund der Bestrahlungen schließen ließen. Lagen hier jedoch die Werte der Gruppen 1 und 2 noch im Normbereich (30 - 70 pg/ml), so waren die Calcitriol-Spiegel in Gruppe 3 bereits unterhalb des Normbereiches einzuordnen (Anhang, Abbildung 10).

Die **Calcium**-Konzentrationen änderten sich während der Untersuchungen weder signifikant noch tendenziell. Jedoch erreichten die Calcium-Konzentrationen in Gruppe 3 im Gegensatz zu den Gruppen 1 und 2 nur knapp den Normwert (2,10 – 2,60 mmol/l)(Anhang, Abbildung 10).

Bei der Betrachtung der **Parathormon**-Werte fiel auf, dass zwar zu keinem Zeitpunkt im Mittel die obere Normgrenze (65 pg/ml) überschritten wurde, allerdings änderte sich in Gruppe 2 das PTH dahingehend, dass es sich über den gesamten Untersuchungszeitraum signifikant erhöhte (von 48,7 pg/ml auf 57,2 pg/ml; $p < 0,006$). In Gruppe 3 ließ sich lediglich zwischen Zeitpunkt II und III eine signifikante Erhöhung der Werte nachweisen. Ansonsten waren die PTH-Werte in den Gruppen 1 und 3 nicht auffällig (Anhang, Abbildung 11).

Die Werte der **Alkalischen Phosphatase** lagen zu allen Zeitpunkten in allen Gruppen im Normbereich, es gab keine signifikanten Veränderungen oder Abweichungen im Verlauf der Untersuchungen. Allerdings lag die AP in Gruppe 3 durchgängig tendenziell unterhalb der vergleichbaren AP-Werte der Gruppen 1 und 2. Darüber hinaus war über den gesamten Untersuchungszeitraum in Gruppe 3 auch ein tendenzieller Abfall der AP-Werte zu beobachten (Anhang, Abbildung 11).

Der Knochenabbaumarker **NTx** lag in allen drei Gruppen und zu allen Messzeitpunkten weit oberhalb des Normbereichs (5 - 65 nM BCE/mM Creatinin), jedoch konnte in Gruppe 3 eine signifikante Abnahme der NTx-Ausscheidungsrate von Zeitpunkt II zu Zeitpunkt IV beobachtet werden. In den beiden anderen Gruppen änderten sich die NTx-Werte weder signifikant noch tendenziell (Anhang, Abbildung 12).

Folgende Korrelationen konnten innerhalb der Untersuchungen ermittelt werden:

Intaktes **NTx korrelierte positiv** mit **PTH** ($r = 0,21$; $r^2 = 0,046$; $p < 0,026$)(Anhang, Abbildung 22), ein hoher Spiegel zeigte sich beim NTx und teilweise Spiegel im hohen Normbereich (Gruppen 2 und 3) auch beim Parathormon. **NTx korrelierte** auch mit **AP** ($r = 0,37$; $r^2 = 0,135$; $p < 0,002$). Demgegenüber **korrelierten NTx** und Serum-**Calcium negativ** miteinander ($r = - 0,24$; $r^2 = 0,057$; $p < 0,02$)(Anhang, Abbildung 23).

Zwischen **NTx und 25-Hydroxycholecalciferol** ($r = - 0,021$; $p = 0,83$) bestand keine Korrelation (Anhang, Abbildung 24), und auch zwischen **25-Hydroxycholecalciferol** und **AP** ($r = - 0,04$; $r^2 = 0,002$; $p = 0,65$) konnte **keine Korrelation** festgestellt werden. Es zeigte sich aber eine **negative Korrelation** zwischen **25-Hydroxycholecalciferol** und **PTH** ($r = - 0,19$; $r^2 = 0,036$; $p < 0,03$), d. h. niedrige Calcidiol-Werte waren mit erhöhten PTH-Werten assoziiert (Anhang, Abbildung 25). Interessant erscheint, dass sich eine **positive Korrelation** zwischen zwischen **PTH** und **Calcium** ergab ($r = 0,24$; $r^2 = 0,058$; $p < 0,02$)(Anhang, Abbildung 26), wobei 9 von 139 Messungen eine Kombination von grenzwertig hohen oder erhöhten Calcium-Werten (> 2,6 mmol/l) und einem hohen PTH-Wert aufwiesen.

5. Diskussion
5.1. Allgemeine Betrachtungen

Es besteht heutzutage kein Zweifel daran, dass ältere Menschen eine schlechte Vitamin-D-Versorgung haben und häufiger und ausgeprägter unter Vitamin-D-Defiziten leiden als jüngere Personen (Corless et al., 1975; Lund et al., 1979; MacLaughlin und Holick, 1985; Lips, 1994; Krexner et al., 1996; Scharla et al., 2000; Allain et al., 2003). Die altersbedingte Abnahme vieler Stoffwechselschritte sowie Malabsorptionssyndrome mit Mangel- und Fehlernährung verursachen eine Einschränkung der Vitamin-D-Versorgung (Ooms et al., 1995).
Einerseits ist die natürliche Synthese von der Haut bis hin zur Niere reduziert (MacLaughlin et al. 1985; Lips et al., 1996). So wird in der Niere - aufgrund altersbedingt zunehmender Insuffizienz - weniger Vitamin D in den aktiven Metaboliten umgewandelt. Zudem spielen Erkrankungen, die im höheren Lebensalter häufiger auftreten und Einfluss auf die Synthesefähigkeit haben, bei der Regulation der Vitamin-D-Konzentration im Alter eine zunehmende Rolle (Gallagher et al., 1979; Juttman et al., 1981; de Sevaux et al., 2002). Auch ist bei älteren Menschen die UV-Dosis zur kutanen Vitamin-D-Synthese infolge geringerer Aufenthaltsdauer im Freien (Barth et al., 1993) v. a. in den Wintermonaten vermindert.
Andererseits wird dieses Defizit durch die verminderte orale Aufnahme Vitamin-D-haltiger Lebensmittel im Alter noch verstärkt. Ältere Menschen nehmen häufig nur unzureichende Quantitäten an Milcherzeugnissen bzw. Milch zu sich, beide sind sowohl bedeutende Vitamin-D-Ressourcen als auch die wichtigste Calciumquelle. Oft erachten sie den Milchkonsum als unnötig oder empfinden die z. B. durch Lactase-Mangel bedingten gastrointestinalen Probleme als unangenehm und schränken daher ihren Milchkonsum ein. Darüber hinaus verringert sich im Alter die enterale Resorption Vitamin-D- (und Calcium-)haltiger Nahrungsbestandteile. Die Resorption von Calcium durch die Magen-Darm-Schleimhaut bzw. seine Wirkung im Organismus können v. a. im Alter durch die Einschränkung der Transportmechanismen, Hypochlorhydrie (Kassarjian et al., 1989), intestinale Vitamin-D-Resistenz (Wood et al., 1989; Pattanaungkul et al., 2000), genetische Varianz der Calciumrezeptoren (Eckstein et al., 2002) gestört oder vermindert sein.
Eine weitere Ursache für ein Vitamin-D-Defizit bei Frauen in der Postmenopause ist der Abfall der Östrogen-Konzentration (Heanney et al., 1978). Dies führt zu vermehrter Knochenresorption, was einen zeitweiligen Anstieg des Serum-Calciums zur Folge hat, der allerdings meist im Normbereich bleibt. Daraufhin wird die PTH-Sekretion der Nebenschilddrüsen verringert. Die verringerten PTH- und Östrogen-Spiegel beeinträchtigen die Aktivität der 1α-Hydroxylase und führen zur Verringerung der Calcitriol-Synthese in der Niere (Castillo et al., 1977; Gallagher et al., 1980).
Frauen sind etwa 10-fach häufiger von Osteoporose (Ringe, 1994) und Knochenstoffwechselkrankheiten betroffen als Männer. Deshalb sind Frakturen bei Frauen nach dem 35. Lebensjahr doppelt so häufig wie bei Männern. Etwa 70 % aller Frakturen nach dem 45. Lebensjahr sind osteoporotisch bedingt. Dies zeigt, dass eine hohe Korrelation zwischen Knochendichte und Frakturrate besteht, allerdings haben auch andere Risikofaktoren eine prognostische Bedeutung. Während die meisten Frauen unter 50 Jahren eine normale Knochendichte der Fraktur-gefährdeten

Lokalisationen aufweisen, sinkt der Anteil bei Frauen ab 80 Jahren auf 3 % (Marshall et al., 2001; Friedrich et al., 2002).
Die Vitamin-D-Defizite verstärken sich bei Mobilitätseinschränkungen bzw. Immobilität (Webb et al., 1990). Die Folge ist eine Reduzierung des Serum-Calciums und die Erhöhung von PTH. Dies führt durch die Calcium-Mobilisierung zur Abnahme der Knochenfestigkeit bzw. zur Zunahme des Frakturrisikos (Chapuy et al., 1992; Sahota et al., 1999; Bandeira et al., 2002; Serhan et al., 2002). Die Marker des Knochenumbaus, beispielsweise NTx oder die knochenspezifische AP, steigen in dem Maße an, wie die Mobilisierung des Calciums aus der Knochenmatrix zunimmt. Es lassen sich zusammenfassend folgende Ursachen für die verminderte Knochenstabilität im Alter anführen:

1. Physische Inaktivität bis hin zur Immobilität
2. Eingeschränkte orale Aufnahme und resorptive Leistung
3. Verringerte Hautsyntheseleistungen für Vitamin D
4. Verminderte Konzentrations- und Synthesefähigkeit der Niere
5. Reduzierung der Östrogenkonzentration in der Menopause.

Um eine ausreichende Vitamin-D- und Serum-Calcium-Versorgung auch im Alter (ab 65 Jahren) zu gewährleisten, empfiehlt das britische Gesundheitsministerium die Aufnahme von mindestens 400 IU Vitamin D täglich („recommended daily allowance“), in den USA ist die adäquate tägliche Aufnahme des Vitamins ebenfalls mit mindestens 400 IU angegeben (Allain et al., 2003). Das „Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine” der USA propagiert darüber hinaus seit 1997 die tägliche Zufuhr von mindestens 1200 mg Calcium bei Personen über 51 Jahren. Durch die eingeschränkte Aufnahme von Milchprodukten im Alter werden die empfohlenen Werte jedoch meist weit unterschritten (Looker et al., 1993). So beträgt nach Lips et al. (1987) die orale Vitamin-D-Aufnahme eines Seniorenheimbewohners nur 115 IU. Zudem sind die empfohlenen Gaben von täglich 400 IU Vitamin D unzureichend für eine Senkung der Frakturrisikos (Lips et al., 1994). Deshalb empfiehlt der Dachverband Osteologie (DVO) neben 500 - 1000 mg Calcium als Basistherapie die tägliche Aufnahme von 400 - 800 IU Vitamin D_3
Nach Minne (1999) könnten durch entsprechende Therapieformen die Frakturraten um bis zu 50 % gesenkt werden (Minne, 1994). Khaw et al. (1992) postulieren, dass ein Anstieg des Calcidiol-Spiegels von 20 nmol/l auf 60 nmol/l osteoporotische Frakturen um 20 % reduzieren würde. Auch wenn diese Schätzungen optimistisch sind, zeigen Chapuy et al. (1992), dass mit entsprechenden Therapieformen die Frakturraten gesenkt werden können. Dies würde nicht nur die Lebensqualität der Betroffenen verbessern, sondern hätte auch eine Verminderung der Letalität aufgrund osteporotischer Frakturen zur Folge. Die Ergebnisse der Arbeit sollen in diesem Kontext diskutiert werden.

5.2. Laborparameter
5.2.1. Werte vor Bestrahlungsbeginn
5.2.1.1. Vitamin D

Die Werte des Vitamin-D-Metaboliten **25-Hydroxycholecalciferol** lagen zu Beginn der Untersuchungen in allen drei Gruppen unterhalb des Normbereiches (35 – 200 nmol/l) (Anhang, Abbildung 10). Insgesamt zeigten 89 % aller Probandinnen ein Vitamin-D-Defizit (< 30 nmol/l) und 72 % aller Probandinnen sogar einen schweren Vitamin-D-Mangel (< 12,5 nmol/l). Dies belegt einen generelles und teilweise ausgeprägtes Vitamin-D-Defizit bei hochbetagten Seniorenheimbewohnerinnen in Mitteleuropa zumindest im Winterhalbjahr und deckt sich mit zahlreichen Untersuchungen zum Vitamin-D-Status älterer Menschen in den gemäßigten Breitengraden (Coreless et al., 1979; Webb et al., 1990; Chapuy et al., 1992; Barth et al., 1993; Ooms et al., 1995; van der Wielen et al., 1995; Flade, 1996; Scharla et al., 1996). In der Untersuchung von van der Wielen et al. (1995), wurde sogar in Südeuropa ein Vitamin-D-Mangel bei Personen zwischen 71 und 74 Jahren gefunden. Vitamin-D-Defizite treten in Mittel- und Süd-Europa jedoch nicht nur bei älteren Personen sondern sogar bei jungen Menschen auf (Docio et al., 1998; Oliveri et al., 2000).

In einigen der genannten Untersuchungen wird herausgestellt, dass bei immobilen bzw. bettlägerigen Personen die Vitamin-D-Werte noch ungünstiger sind (Doppelt et al., 1983; Webb et al., 1988 und 1990; Barth et al., 1993; Lips, 1994) und das Fraktur-Risiko sowohl durch den zur Hyperparathyreose führenden Vitamin-D-Mangel als auch durch den Bewegungsmangel und fehlende körperliche Aktivität hoch ist.
Barth et al. stellten beispielsweise 1993 bei Seniorenheimbewohnern in Dresden/ Mitteldeutschland einen deutlichen Vitamin-D-Mangel (5,1 ± 2,5 ng/ml; Normbereich: > 10 ng/ml) im Winterhalbjahr im Vergleich zum Sommerhalbjahr fest (13,6 ± 6,1 ng/ml; $p<0,01$). Auch im Sommerhalbjahr lagen die Vitamin-D-Werte der Probandinnen teilweise noch deutlich unterhalb des Normbereiches. Besonders defizitäre Werte wiesen bettlägerige Probandinnen auf. Durch ein parallel durchgeführtes UV-Monitoring mit Polysulfon-Folien konnte belegt werden, dass eine Korrelation zwischen reduzierter UV-Exposition und erniedrigten Vitamin-D-Serumspiegeln bestand (Barth et al., 1993).
In einer Studie von Chel et al. (1998) aus den Niederlanden zeigten 42 von 45 Probandinnen (93 %) aus einem Seniorenheim mit einem Durchschnittsalter von 85 Jahren ein Vitamin-D-Defizit (< 30 nmol/l) und 60 % einen schweren Vitamin-D-Mangel (hier < 20 nmol/l). In einer anderen niederländischen Studie von Ooms et al. (1995) wurde festgestellt, dass von 330 untersuchten Frauen mit einem Alter von mindestens 70 Jahren 65 % ein Vitamin-D-Defizit (< 30 nmol/l) hatten und 35 % einen schweren Vitamin-D-Mangel (hier < 20 nmol/l) zeigten. In der gleichen Studie wurde darüber hinaus deutlich, dass selbst im Sommerhalbjahr 50 % der Probandinnen ein Vitamin-D-Defizit (< 30 nmol/l) aufwiesen, während dies im Winterhalbjahr sogar 83 % der Probandinnen betraf.
Diese und weitere Untersuchungen (u. a. Chapuy et al., 1992) bestätigen, dass besonders in der sonnenarmen Jahreszeit in Mittel- und Westeuropa ein deutlicher Vitamin-D-Mangel bei Seniorenheimbewohnerinnen aber auch generell bei älteren

Menschen zu beobachten ist. Doppelt et al. (1983) sprechen deshalb in diesem Zusammenhang von einer „unbemerkten Epidemie, die Aufmerksamkeit verlangt“.

Unterschiede gab es bei der Ausprägung des Vitamin-D-Defizits in den drei für diese Arbeit untersuchten Gruppen. Während die Gruppe 1 mit den meisten mobilen Probandinnen zu Untersuchungsbeginn nur ein mäßigradiges Defizit (< 30 nmol/l) von im Mittel 16,5 nmol/l (Median 8,5 ± 16,7) zeigte, lagen schwere Vitamin-D-Mängel (< 12,5 nmol/l) in Gruppe 2 mit 8,0 nmol/l (Median 1,0 ± 11,9) und in Gruppe 3 mit 6,9 nmol/l (Median 2,9 ± 10,3) vor.

Bei der Analyse des Mobilitätsverhaltens der Probandinnen stellte sich heraus, dass die Gruppe 3 trotz randomisierter Auswahl die größte Zahl immobiler Probandinnen in sich vereinte (s. 4.3.1. - Erfassung klinischer Befunde und des Mobilitätsverhaltens).
Hierin ist vermutlich der Hauptgrund für die sehr niedrigen Calcidiol-Werte der Gruppe 3 aber teilweise auch der Gruppe 2 zu sehen. Hinzu kommt, dass der im Sommerhalbjahr mögliche Aufenthalt der bettlägerigen Probandinnen im Freien (Veranda) im Winterhalbjahr nicht gegeben ist. Mangelnde Bewegung, unzureichende Zufuhr Vitamin-D- und Calcium-haltiger Nahrung, Verdauungsstörungen und Einschränkungen der Synthese- bzw. der Resorptionfähigkeit sind Faktoren, die zu dieser ungünstigen Stoffwechselsituation führen.

Hierdurch konnten zwei auch in anderen Untersuchungen beobachtete Sachverhalte nachgewiesen werden:

1. Bei hochbetagten Menschen - insbesondere Seniorenheimbewohnern - liegt in den gemäßigten Breiten Mitteleuropas und Nordamerikas v. a. im Winter häufig ein Vitamin-D-Defizit vor (Barth et al., 1993; van der Wielen et al., 1995; Chapuy et al., 1996; Flade, 1996).

2. Dieses Vitamin-D-Defizit ist umso ausgeprägter je immobiler die Probandinnen sind (Corless et al., 1975; Gloth et al., 1993; Komar et al., 1993; Kipen et al., 1995; Stein et al., 1999).

Die Werte des biologisch aktivsten Vitamin-D-Metaboliten **1,25-Dihydroxycholecalciferol** lagen in den Gruppen 1 und 2 zu Beginn der Untersuchungen im Normbereich (30 - 70 pg /ml). In Gruppe 3 lagen die Werte zu Beginn jedoch unterhalb des Normbereiches, was nachfolgende Zahlen zeigen:

Vor Bestrahlungsbeginn

Gruppe 1	35 ± 8 pg/ml
Gruppe 2	39 ± 16 pg/ml
Gruppe 3	22 ± 8 pg/ml

Wiederum scheint der hohe Anteil immobiler Probandinnen auch den Calcitriol-Status ungünstig zu beeinflussen. Die Immobilität führt zur vermehrten Calcium-

Mobilisierung aus dem Knochen und der dadurch bedingte Anstieg der Serum-Calcium-Konzentration hemmt die PTH-Sekretion und die 1α-Hydroxylase in den Nierentubuli und führt zur Verringerung der Calcitriol-Synthese. Während die Regulation der Calcitriol-Konzentrationen bei jüngeren Personen mit physiologischen Spiegeln sehr engmaschig ist (Falkenbach et al., 1998), nimmt im Alter die Synthesefähigkeit der Nieren und die Aktivität der 1α-Hydroxylase ab (Fraser, 1995). Das führt dazu, dass bei extremem Calcidiol-Mangel im Alter optimale Calcitriol-Spiegel nur unzureichend aufrechterhalten werden. Boullion et al. (1987) beobachteten, dass bei jungen Menschen die Calcitriol-Spiegel in der jahreszeitlichen Verteilung konstant sind, während sie eine signifikante Erhöhung bei älteren Menschen im Sommer fanden. Des Weiteren vermuteten sie, je niedriger Calcidiol-Spiegel sind, desto mehr wird die Calcitriol-Konzentration durch Schwankungen des Calcidiols beeinflusst.

In einigen anderen Untersuchungen konnten ebenfalls Änderungen der Konzentration des 1,25-Dihydroxycholecalciferols nachgewiesen werden, auch wenn diese nur gering bzw. nicht signifikant waren. So berichten Rapuri et al. (2002) aus Nebraska (41° n.Br.), dass sie bei 251 Seniorenheimbewohnerinnen im Alter zwischen 65 – 77 Jahren im Winter (Dezember bis März) parallel zu den signifikant ($p < 0,05$) niedrigeren 25-Hydroxycholecaliferol-Werten auch geringere 1,25-Dihydroxycholecalciferol-Werte fanden als im Sommer (Juni – September), die Änderungen waren aber zu gering, um als signifikant gelten zu können. Die sehr engmaschige Kontrolle des 1,25-Dihydroxycholecalciferols wies bei dieser Untersuchung nur geringe Schwankungsbreiten auf.

Während die Hydroxylierung zu 25-Hydroxycholecalciferol in der Leber durch ein mikrosomales P-450-Enzym vom Substratangebot an Cholecalciferol abhängt, ist die Umwandlung von Calcidiol zu Calcitriol nicht substratabhängig. Jedoch wird die 1α-Hydroxylase der Nieren-Tubuluszellen von einer Vielzahl anderer Faktoren beeinflusst (s. 2.1.1.). Wenn die Calcidiol-Spiegel - wie in dieser Studie - extrem niedrig sind, dann können Calcidiol und Calcitriol positiv miteinander korreliert sein (Lips et al., 1982; Falkenbach et al., 1998). Auch wenn keine eindeutige Korrelation zwischen den beiden Vitamin-D-Metaboliten zu erheben war, kann man vermuten, dass die niedrigen Calcidiol-Spiegel die Ursache für Calcitriol-Spiegel (22 pg/mol ± 8) unterhalb des Normbereiches (30 und 70 pg/ml) waren.

Auf den ersten Blick erscheint unklar, warum niedrige Calcidiol-Spiegel mit erhöhten Raten an Mamma-, Colon- oder Prostata-Karzinomen korreliert sind, wenn die Schwankungsbreite des Calcitriols recht gering ist und der recht stabile Calcitriol-Spiegel die Häufigkeit von Malignomen nur in geringem Maße beeinflussen dürfte. Eine Erklärung hierfür besteht darin, dass gesunde Körperzellen und Tumorzellen eine eigene extrarenale 1α-Hydroxylase besitzen, die als Typ I P_{450}-Enzym an der inneren Membran der Mitochondrien lokalisiert ist und im Gegensatz zur renalen 1α-Hydroxylase substratabhängig ist (s. 2.1.9.). In diesen Geweben führt folgerichtig ein niedriges Substratangebot auch zu niedrigen Caclitriol-Spiegeln und die erwähnte antineoplastische und antiproliferative Wirkung kommt nicht zur Entfaltung. Beweise von extrarenaler 1α-Hydroxylase-Aktivität in Mamma-, Colon- und Prostatagewebe untermauern diese These (Chen und Holick, 2002; Segersten et al., 2002).

5.2.1.2. Knochenabbaumarker und -produkte

Bei insgesamt 16 % aller Probandinnen waren die Ausgangswerte des **Parathormons** erhöht (Normwert: < 65 pg/ml). Dabei lagen die Durchschnittswerte der drei Gruppen im Normbereich. Es fiel jedoch auf, dass der PTH-Wert in Gruppe 1 durchschnittlich nur 39 pg/ml betrug (SD ± 16), während in den Gruppen 2 und 3 die Konzentrationen mit 49 pg/ml (SD ± 19) bzw. 51 pg/ml (SD ± 19) deutlich höher lagen (Anhang, Abbildung 11). Die höheren PTH-Werte können, wenngleich sie noch im Normbereich lagen, als Hinweis auf ungünstigere Stoffwechselverhältnisse in den beiden Gruppen gewertet werden (Krall et al., 1989; Woitge et al., 1998; Erem et al., 2002). Ein Zusammenhang zwischen niedrigen Calcidiol-Spiegeln und erhöhtem PTH wird auch durch die inverse Korrelation beider Parameter bekräftigt (Anhang, Abbildung 25).

Bei der mit dem Knochenstoffwechsel ebenfalls eng verknüpften **Alkalischen Phosphatase** kam es weder bei den Ausgangs- noch bei den Verlaufswerten zu Normabweichungen oder auffälligen Veränderungen (Anhang, Abbildung 11). Die Normwerte (65 - 170 U/l) wurden in keiner Gruppe über- oder unterschritten.

Nach dem vorliegenden Kenntnisstand wurde in dieser Untersuchung erstmals zur Ermittlung des Einflusses therapeutischer UV-Bestrahlungen auf den Vitamin-D-Stoffwechsel und des Knochenstoffwechsel neben den gebräuchlichen Knochenstoffwechsel-Parametern (AP, PTH, Calcium, Phosphat) der hochsensible Knochenabbaumarker **NTx** (quervernetzte N-Telopeptide des Kollagens Typ I) bestimmt.
Einhergehend mit erniedrigten Calcidiol-Serumspiegeln und erhöhten PTH-Spiegeln zu Beginn der Untersuchungen wiesen 77 % aller Probandinnen erhöhte NTx-Werte (Normwert: 5 - 65 nM BCE/mM Creatinin) im Urin auf. Durch seine Spezifität für die Aminosäuresequenz des humanen Knochenkollagens ist NTx ein hochsensibler Marker für die Resorption humaner Knochenmatrix (Ebeling et al., 1993; Garnero et al., 1994 und 1995).
Die schon bei 25-Hydroxycholecalciferol beobachtete Stoffwechselsituation zeigte sich auch bei der NTx-Bestimmung. In Gruppe 1 (117 ± 71 nM BCE/ mM Creatinin) herrschten zu Beginn die günstigsten Stoffwechselbedingungen, Gruppe 2 ergab ein gemischtes Bild (143 ± 81 nM BCE/mM Creatinin), während in Gruppe 3 mit Abstand die ungünstigsten Ausgangsbedingungen vorlagen (258 ± 253 nM BCE/ mM Creatinin) (Anhang, Abbildung 12). Der stark erhöhte NTx-Wert ist wie die sehr geringen Vitamin-D-Spiegel ein aussagekräftiger Marker für die ungünstigen Knochenstoffwechselverhältnisse in Gruppe 3. Wahrscheinlich spielte auch hier die große Zahl immobiler Probandinnen eine wichtige Rolle, da Bewegungseinschränkungen einen Abfall der Vitamin-D-Konzentration und der Knochendichte - erkennbar an der entsprechenden Änderung des NTx oder des noch sensibleren Markers CTx - verursachen (Schmidt-Gayk, persönliche Mitteilung; Christgau, 2000).
Obwohl in Gruppe 2 ebenfalls sechs Probandinnen immobil waren und diese Gruppe den höchsten Altersdurchschnitt aufwies (Anhang, Abbildung 9), verhinderte der relativ normale 1,25-Dihydroxycholecalciferol-Spiegel hier offensichtlich eine ebenso deutliche Beeinflussung des Knochenabbaus wie in Gruppe 3.

5.2.1.3. Weitere Laborparameter

Die **Calcium**-Konzentrationen lagen bei den Gruppen 1 und 2 zu Beginn der Untersuchungen mit 2,34 mmol/l (SD ± 0,14) bzw. 2,44 mmol/l (SD ± 0,15) im Normbereich (Anhang, Abbildung 10). In Gruppe 3 lagen jedoch mit durchschnittlich 2,15 mmol/l (SD ± 0,25) viele Probandinnen im unteren Normbereich (2,10 – 2,60 mmol/l). Dies ist ebenfalls als Hinweis auf die ungünstige Knochenstoffwechsellage dieser Gruppe zu werten. Hierbei spielt wahrscheinlich die niedrige 25-Hydroxycholecalciferol-Konzentration die entscheidende Rolle, da sie zu verringerten Calcium-Werten und vermutlich auch zu erniedrigten 1,25-Dihydroxcholecalciferol-Werten führt. Da niedrige Calcium-Werte die Synthese und Sekretion von PTH stimulieren, kam es in dieser Gruppe unter dem zunehmenden Einfluss des PTH vermutlich zu einer vermehrten Mobilisierung des Knochencalciums und damit zu einer Erniedrigung der Knochendichte (Scharla et al., 1996; Chapuy et al., 1998).

Die Gruppe 3 mit den meisten immobilen Probandinnen ist also gemessen an den Vitamin-D-Werten, den Calcium-Werten und am Knochenabbaumarker NTx die Gruppe mit der defizitärsten Ausgangslage. Wie in anderen Untersuchungen wurden die Auswirkungen der Immobilität oder der eingeschränkten Mobilität auf den Vitamin-D-Haushalt und den PTH-Spiegel auch hier beobachtet (Barth et al., 1993; Holick, 1995; Boonen et al., 1996; Chel et al., 1998; Harris et al., 2000).

Das **Anorganische Phosphat** im Serum zeigte zu Untersuchungsbeginn keine Auffälligkeiten. Die Werte lagen alle im Normbereich (3.0 - 4,5 mg/dl). Abweichungen gab es nur dahingehend, dass die Werte in Gruppe 1 im Durchschnitt mit 3,39 mg/dl tendenziell niedriger waren als in den Gruppen 2 und 3 mit jeweils 3,58 mg/dl (SD-Gruppe 2 - ± 0,61; Gruppe 3 - ± 0,47)(Anhang, Abbildung 11).

5.2.2. Werte unter und nach Bestrahlung

5.2.2.1. Vitamin D

Zunächst muss konstatiert werden, dass keine signifikanten Veränderungen der Vitamin-D-Werte unter und nach den Bestrahlungen in den drei Bestrahlungsgruppen zu erheben waren. Das traf sowohl für 25-Hydroxycholecaliferol als auch für 1,25-Dihydroxycholecalciferol zu. Bei den **25-Hydroxycholecaliferol**-Werten in den Gruppen 1 und 2 konnte auch keine positive Tendenz zu einer Veränderung der Stoffwechsellage beobachtet werden. In diesen beiden Gruppen verschlechterten sich im Gegenteil tendenziell die Mittelwerte - in Gruppe 1 von 16,5 nmol/l (SD ± 16,7) auf 11,5 nmol/l (SD ± 12,9) und in Gruppe 2 von 8,0 nmol/l (SD ± 11,9) auf 7,2 nmol/l (SD ± 11,0)(Anhang, Abbildungen 10 und 27). In Gruppe 3 war tendenziell eine leichte Verbesserung der Calcidiol-Konzentration erkennbar, obwohl im Vergleich die Werte zweier Messzeitpunkte der Untersuchung im gepaarten t-Test nicht signifikant waren. Die Mittelwerte des Calcidiols verbesserten sich in Gruppe 3 von 6,9 nmol/l (SD ± 10,3) auf 8,0 nmol/l (SD ± 9,2).

Für das geringe Ansprechverhalten der Vitamin-D-Werte auf die Bestrahlungen gibt es mehrere Erklärungsmöglichkeiten:

1. Die Ausgangswerte des Calcidiols waren so niedrig, dass mit den verwendeten Bestimmungsmethoden und unter den gewählten Bedingungen eine signifikante Anhebung nicht nachgewiesen werden konnte.
2. Calcidiol wurde sofort nach der Synthese in der Niere hydroxyliert oder für Aufgaben im Vitamin-D-defizitären Organismus metabolisiert, seine Erhöhung war deshalb nicht nachweisbar.
3. Das verwendete Bestrahlungsregime (bestrahlte Fläche, Intensität, Häufigkeit, Anzahl und Dauer der Bestrahlungen) war zur Beeinflussung des Vitamin-D-Status ungeeignet.
4. Die verwendeten Strahler waren durch ihr Strahlungsspektrum, die Strahlungsstärke oder die Strahlerfläche nicht oder nicht in auseichendem Maße geeignet, signifikante Veränderungen der Vitamin-D-Konzentrationen zu bewirken.

Die Mittelwerte des **1,25-Dihydroxycholecalciferols** lagen in allen Gruppen sowohl vor Beginn der Bestrahlungen als auch 4 Wochen nach dem Ende der Bestrahlungen nur in den Gruppen 1 und 2 im Normbereich (30 – 70 pg/ml)(Anhang, Abbildung 10), was nachfolgende Gegenüberstellung beweist:

	Vor Bestrahlung	**4 Wochen nach Bestrahlung**
Gruppe 1	35 ± 8	36 ± 8
Gruppe 2	39 ± 16	34 ± 8
Gruppe 3	22 ± 8	26 ± 9

Während sich die Mittelwerte in Gruppe 1 kaum änderten, konnte in Gruppe 2 eine tendenzielle Verringerung der Calcitriol-Konzentration beobachtet werden (39 pg/ml ± 16 auf 34 pg/ml ± 8). In Gruppe 3 zeigte sich demgegenüber eine Tendenz zur Verbesserung der Calcitriol-Konzentration über den gesamten Untersuchungszeitraum (22 pg/ml SD ± 8 auf 26 pg/ml SD ± 9). Dies legt nahe, dass die Bestrahlungsbedingungen der Gruppe 3 trotz schlechtester Ausgangslage am ehesten geeignet waren, einen schweren Vitamin-D-Mangel bzw. ein Vitamin-D-Defizit zu verringern, wohingegen in den Gruppen 1 und 2 keine derartigen Tendenzen erkennbar waren.

Rapuri et al. (2002) konnten in ihrer Untersuchung eine Zeitverzögerung von zwei Monaten bei der Betrachtung des Calcitriol-Status (Minimum – April, Maximum – Oktober) im Vergleich zu den Calcidiol-Maxima (Minimum – Februar, Maximum – August) beobachten. Das könnte für die hier vorliegende Untersuchung bedeuten, dass im gewählten Untersuchungszeitraum bis vier Wochen nach der letzten Bestrahlung die Wirkung der UV-Strahlung auf die Calcitriol-Konzentration durch die Zeitverzögerung nicht ausreichend belegt werden konnte. Gleichzeitig beweist die genannte Arbeit aber auch, dass erst nach einer deutlichen Änderung des 25-Hydroxycholecalciferol eine moderate Änderung des 1,25-Dihydroxycholecalciferol erfolgt. Dies trifft auch auf eine Untersuchung von Falkenbach et al. (1993) zu, die die

deutlichsten Änderungen bei der Verminderung des Knochenabbaus erst vier Wochen nach Beendigung der Bestrahlungsserie ausweist. Nach Meinung der Autoren ist in dieser Zeitverzögerung eine Substratabhängigkeit der Calcitriol-Bildung vom Calcidiol-Status bei Seniorenheimbewohnern erkennbar (s. 2.1.1.).

In der vorliegenden Untersuchung wäre am ehesten der hohe UVB-Anteil bei Strahler 3 in der Lage gewesen, eine positive biologische Wirkung auf die Vitamin-D-Synthese auszuüben. Schon 1978 zeigten Coreless et al., dass suberythematöse UVB-Strahlungsdosen in der Lage sind, ein Vitamin-D-Defizit zu korrigieren. Auch andere Arbeitsgruppen konnten in ihren Untersuchungen eine positive Beeinflussung des Vitamin-D-Haushaltes durch entsprechende Bestrahlungsregime erzielen (Toss et al., 1982; Chel et al., 1998; Tangpricha et al., 2004). Hierbei wurde beispielsweise in der Untersuchung von Chel et al. (1998) eine Bestrahlungsstärke verwendet, die bei den Probanden teilweise zu leichten Erythemen führte.

Falkenbach et al. (1993) bestrahlten jeweils 12 Probanden mit zwei UVB-Strahlern unterschiedlicher Strahlungsintensität und Strahlungsverteilung. Strahler 1 mit einer insgesamt größeren Strahlungsintensität aber einem geringeren Strahlungsanteil im Bereich der kurzwelligen UVB-Strahlung unterhalb von 300 nm erwies sich Strahler 2 in Bezug auf die signifikante Erhöhung des Calcidiols und die signifikante Erniedrigung des Serum-Calcium jedoch ebenbürtig (beide Gruppen mit jeweils 10 Bestrahlungen innerhalb von 12 Tagen, mit 10 %-iger Steigerung unterhalb der Erythemschwelle). Allerdings hielt die Erhöhung des Calcidiols in der Gruppe 2 länger an als in Gruppe 1 und PTH verringerte sich nur in Gruppe 2 signifikant.

In der hiesigen Untersuchung konnte keine signifikante Konzentrationsverbesserung der Hauptwirkform des Vitamin D - des 1,25-Dihydroxycholecalciferols - und seines wichtigsten Metaboliten - des 25-Hydroxycholecaliferol nachgewiesen werden. Trotzdem zeigen die beobachteten Tendenzen, dass der UVB-betonte Strahler der Gruppe 3 den größten Effekt auf die Parameter des Knochenstoffwechsels hatte. Besonders bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, dass die Effekte in der Gruppe mit den schlechtesten Vitamin-D-Ausgangswerten erzielt wurden.

5.2.2.2. Knochenabbaumarker und -produkte

Bei den Probandinnen der Gruppen 1 und 3 veränderten sich über den gesamten Untersuchungszeitraum die **PTH**-Werte nicht wesentlich (Anhang, Abbildung 11). In Gruppe 2 zeigte sich jedoch über den gesamten Untersuchungszeitraum eine signifikante Erhöhung ($p < 0,006$) des PTH-Mittelwertes von 48,7 pg/ml auf 57,2 pg/ml. Das legt nahe, dass der in Gruppe 2 verwendete Strahler keinen Effekt auf den Vitamin-D- und PTH-Stoffwechsel und vermutlich auch der Stoffwechselsituation am Knochen hatte und deckt sich mit der tendenziellen (bzw. zwischen Zeitpunkt II und III signifikanten) Abnahme der Calcium-Werte in dieser Gruppe. Da die Calcium-Verringerung nicht korrigiert wurde und mit einer Erhöhung des PTH einherging, um die sinkenden Calcium-Spiegel im Normbereich zu halten, kann davon ausgegangen

werden, dass die durch PTH induzierte Steigerung der Hydroxylierung des Calcidiols in der Niere (s. 3.2.2. Parathormon) nicht ausreichend für eine stärkere Calcium-Resorption an der Darmschleimhaut war. Eine weitere Erklärung könnte in der geringen oralen Aufnahme Calcium-haltiger Lebensmittel liegen. Die Gründe für die steigenden PTH-Werte in Gruppe 2 sind neben den relativ vielen bettlägerigen Probandinnen auch im hohen Altersdurchschnitt dieser Gruppe zu suchen. In der Gruppe 3 zeigte sich wie auch in Gruppe 2 ein im Vergleich zu Gruppe 1 deutlicher Hyperparathyreoidismus.
Intaktes PTH und NTx waren bei den Probandinnen positiv miteinander korreliert ($r = 0{,}21$; $r^2 = 0{,}046$; $p < 0{,}026$), was bedeutet, dass eine Verschlechterung des Knochenstoffwechsels durch die Erhöhung beider Parameter nachweisbar ist.
Entgegen den Erwartungen korrelierten auch PTH und Calcium positiv miteinander ($r = 0{,}2$; $p < 0{,}02$)(Anhang, Abbildung 26). Hohe Calciumwerte gingen bei einigen Probandinnen mit hohen PTH-Spiegeln einher ($r = 0{,}24$; $r^2 = 0{,}058$; $p < 0{,}02$)(Anhang, Abbildung 26). Dies könnte als Hinweis auf eine mögliche Autonomisierung der PTH-Sekretion aufgefasst werden, die zum tertiären Hyperparathyreoidismus führt.

Alle Werte der **Alkalischen Phosphatase** lagen in den drei Gruppen stets im Normbereich (65 - 170 U/l) und zeigten keinerlei signifikante Veränderungen (Anhang, Abbildung 11). Allerdings lässt sich tendenziell ein Abfall der AP-Werte in Gruppe 3 im Verlauf der Bestrahlungen beobachten (Anhang, Abbildungen 11 und 20), was ein weiterer Anhaltspunkt für die Verbesserung der Stoffwechsellage sein könnte, da die knochenspezifische AP ein wichtiger Laborparameter des Knochen-stoffwechsels ist. In der Korrelationsanalyse aller Probandinnen waren darüber hinaus die NTx-Werte mit den AP-Werten positiv assoziiert ($r = 0{,}37$; $r^2 = 0{,}135$; $p < 0{,}002$).
Diese Korrelation findet zumindest in Gruppe 3 durch den tendenziellen Abfall der AP und die signifikante Verringerung des NTx ihre Entsprechung. Gleichzeitig sind beide Veränderungen auch ein Hinweis für Verbesserungen der Stoffwechsellage in Gruppe 3 durch das gewählte Bestrahlungsregime.

Wie bereits erwähnt, wurde in dieser Untersuchung erstmalig der Knochenabbau-marker **NTx** zum Nachweis der Wirksamkeit einer UV-Therapie verwendet. Er erwies sich als empfindlicher Marker des Knochenabbaus (Gertz et al., 1994; Garnero et al., 1994 et 1995; Campodarve et al., 1995; Ulrich et al., 1995), der sich in Gruppe 3 schon vor der Erhöhung des Zielparameters (Vitamin D_3) signifikant änderte.
Während die Gruppen 1 und 2 im Verlauf der Untersuchungen keine signifikanten Änderungen der NTx-Werte aufwiesen, konnte in Gruppe 3 eine Reduzierung der NTx-Konzentration vom Zeitpunkt II zum Zeitpunkt IV im Urin ermittelt werden ($p < 0{,}044$)(Anhang, Abbildungen 12 und 21). Das kann als Beleg für die Verbesserung der Stoffwechsellage gewertet werden (Campodarve et al., 1995; Garnero et al., 1994 et 1995; Ulrich et al., 1995). Möglicherweise zeigt NTx die Reduzierung der Knochenresorption deutlicher als Vitamin D an, welches durch seine Anwesenheit erst die Voraussetzung schafft, um die Resorption des Knochens zu verlangsamen bzw. den Knochen zu remineralisieren. Das beweisen auch Vergleichsstudien zur radiologischen Messung der Knochendichte, die eine hohe Validität des NTx zeigten (Hall et al., 1994). Dagegen scheint eine direkte Wirkung

der UV-Strahlung auf die Knochenmatrix eingedenk der geringen Eindringtiefe wenig wahrscheinlich.
Die NTx-Werte der Gruppe 3 lagen zu Beginn der Untersuchungen und teilweise auch noch während der Bestrahlungen beim dreifachen Wert der NTx-Konzentrationen der Gruppe 1. Auch wenn der Absolutwert des NTx in Gruppe 3 zu jedem Zeitpunkt größer war als in den Gruppen 1 oder 2, so kann doch nur in dieser Gruppe ein signifikanter Abfall des NTx festgestellt werden.

5.2.2.3. Werte unter und nach Bestrahlung – weitere Laborparameter

Die **Calcium**-Konzentrationen lagen bei allen Gruppen zu Beginn der Untersuchungen im Normbereich (2,1 - 2,6 mmol/l)(Anhang, Abbildung 10). Das trifft auch auf alle Werte im Verlauf der Bestrahlungen zu. Es gab keine signifikanten Veränderungen zu verzeichnen. Lediglich in Gruppe 2 konnte ein tendenzieller Abfall der Calcium-Konzentration zwischen zwei unmittelbar aufeinander folgenden Messzeitpunkten während der Bestrahlungen festgestellt werden. Unwahrscheinlich ist hierbei aber eine Verbesserung des Vitamin-D-Stoffwechsels, denn dieser würde durch verstärkte intestinale Calcium-Resorption und Rückresorption in der Niere auffällig.

Das **Anorganische Phosphat** zeigte zu Untersuchungsbeginn keine Auffälligkeiten. Im Verlauf der Untersuchungen war eine Tendenz zur Reduzierung in den Gruppen 2 und 3 und in Gruppe 1 eine leichte Zunahme zu beobachten (Anhang, Abbildung 11). Alle Werte lagen aber durchgehend im Normbereich (3.0 - 4,5 mg/dl).

Bei der Betrachtung des **Gesamtproteins** fällt auf, dass in Gruppe 3 die Werte bereits im unteren Normbereich (6.6 – 8,7 g/dl) lagen, während in den beiden anderen Gruppen keine diesbezüglichen Auffälligkeiten zu beobachten waren (Anhang, Abbildung 12). Das ist ein weiterer Hinweis auf den stark reduzierten Allgemeinzustand der Probandinnen dieser Kohorte.

Während die **Creatininwerte** (Anhang, Abbildung 12) bei den drei Gruppen offenbar altersbedingt deutlich oberhalb der Normwerte lagen, waren bei den Werten der darüber hinaus bestimmten Elektrolyte **Kalium** und **Natrium** keine Abweichungen festzustellen.

5.3. UV-Bestrahlungsgeräte

Es gibt zahlreiche Effekte sowohl natürlicher wie auch künstlicher UV-Strahlung auf Physis und Psyche, wobei die für den Knochenstoffwechsel relevanten Einflüsse auf den Vitamin-D- bzw. Calcium-Stoffwechsel besonders hervorzuheben sind (s. 2.1.2.).

In der vorliegenden Arbeit wurde in Anlehnung an die Studien von Flade (1996) und Barth et al. (1993) die Wirkung drei verschiedener kommerziell erhältlicher Solarienstrahler mit unterschiedlichen UVA/UVB-Spektren auf den Vitamin-D-Haushalt und den Knochenstoffwechsel betagter Probandinnen untersucht. Vereinfacht könnte man

diese Strahler als UVA-betont (Gerät 1), mit etwa gleichmäßiger UVA/UVB-Intensität (Gerät 2) und als UVB-betont (Gerät 3) charakterisieren (Anhang, Abbildung 4 bis 6).

In Anlehnung an die Untersuchungen von Flade (1996) wurde die Bestrahlungsserie mit einem Drittel der MED in einem sicheren Dosisbereich begonnen. Dabei traten keine unerwünschten Folgereaktionen durch die Strahlung auf, zumal die Haut unter UV-Bestrahlung auch eigene Schutzmechanismen entwickelt.
Die Auswahl physiologisch wirksamer Strahler und eines wirksamen Strahlungsregimes zeigte sich daran, dass in der Abschlussuntersuchung der überwiegende Teil der Probandinnen (30 von 32) eine verstärkte Pigmentierung aufwies, die trotz unterschiedlicher Spektren bei entsprechender Strahlungsdauer in allen Gruppen zu erheben war (s. 4.3.).

In **Gruppe 1** (UVA-betont) und **Gruppe 2** (etwa gleiche UVA/UVB-Intensität) konnte mit den verwendeten Strahlern keine signifikante Verbesserung der Vitamin-D- und Knochenstoffwechsel-Parameter erzielt werden. In Gruppe 2 führte im Gegenteil die signifikante Erhöhung des PTH ($p < 0{,}0006$) zu der Annahme, dass sich die von vornherein ungünstige Situation des Calcium- sowie des Knochen-Stoffwechsels weiter verschlechterte. Das deckt sich mit anderen Untersuchungen, die die erwähnten Einschränkungen der Vitamin-D-Synthese durch unzureichende Sonnenstrahlung und die damit verbundene Verschlechterung des Knochenstoffwechsels im Winterhalbjahr auf der Nordhalbkugel bis teilweise in die zweite Hälfte des Monats April hinein ebenfalls nachwiesen (Webb et al., 1988; Rosen et al., 1994; Ladizesky et al., 1995; Rapuri et al., 2002). In beiden Gruppen ließ sich sogar ein tendenzieller Abfall der Vitamin-D-Konzentrationen ermitteln.

Auch bei **Gruppe 3** (UVB-betont) konnte keine signifikante Verbesserung der Vitamin-D-Stoffwechsellage nachgewiesen werden. Obwohl sich im UV-Spektrum dieses Strahlers das Maximum (295 nm) der kutanen Vitamin-D-Synthese befindet, änderten sich die Vitamin-D- und Calcium-Werte nicht signifikant. Der signifikante NTx-Abfall ($p < 0{,}043$) von Zeitpunkt II zu Zeitpunkt IV im Verlauf der Bestrahlungen kann aber ein Anhalt dafür sein, dass Strahler 3 mit seiner UVB-Betonung in der Lage ist, eine Verbesserung der Stoffwechselsituation am Knochen herbeizuführen. Dieser Effekt könnte zur Optimierung der Bestrahlungsergebnisse im Sinne der Knochengesundheit ausgebaut werden.
Aus den Beobachtungen lässt sich ableiten, dass die in Deutschland in Solarien verfügbaren Strahler (Strahler 1 und 2 - Euronorm UV-Typ 3) bei der gewählten Bestrahlungsfläche und der gewählten Bestrahlungszeit sowie –häufigkeit nicht in der Lage sind, den Vitamin-D-Status und die Stoffwechselsituation am Knochenskelett bei hochbetagten Menschen zu verbessern. Nur der nicht-medizinische und kommerziell erhältlich Strahler 3 (Euronorm UV-Typ 4), der jedoch unter medizinischer Aufsicht angewendet werden soll, kann zu einer Verbesserung bestimmter Knochenstoffwechsel-Parameter führen. Es muss konstatiert werden, dass in dieser Untersuchung der UVB-Anteil bei keinem Strahler ausreichend war, um mit dem gewählten Bestrahlungsregime eine signifikante Erhöhung der Vitamin-D-Synthese zu erreichen. Demgegenüber konnten bei Untersuchungen von Tangpricha et al. (2004), mit Strahlern die ebenfalls eine deutliche UVB-Betonung aufwiesen, bereits bei

wöchentlich einmaliger Anwendung positive Effekte auf den Vitamin-D-Spiegel nachgewiesen werden. Jedoch lagen in dieser Untersuchung die Vitamin-D-Ausgangswerte auch der Nicht-Solariumsnutzer von vornherein im Normbereich (60,3 ± 3,0 nmol/l) und die untersuchten Personen waren gesunde Erwachsene unterschiedlichen Alters und Geschlechts.
Es ist davon auszugehen, dass in Gruppe 3 bei der Optimierung der Bestrahlungsbedingungen der positive Effekt deutlicher ausgefallen wäre. Jedoch muss man betonen, dass dies unter Berücksichtigung der psychischen und physischen Integrität der Probandinnen geschehen sollte. Es ist abzuwägen, ob den Probandinnen am ehesten eine längere Bestrahlungsdauer, eine Zunahme der Bestrahlungshäufigkeit, eine größere Bestrahlungsfläche über Gesicht, Unterarme/Hände und Dekolleté hinaus oder eine intensivere Strahlungsquelle zuzumuten ist.
Sowohl die Verlängerung der Bestrahlungszeit als auch die Erhöhung der Bestrahlungsstärke bergen das Risiko, die MED zu überschreiten und erhöhen die Gefahr akuter Bestrahlungsreaktionen. Die mit den Bestrahlungen verbundenen Belastungen für die Probandinnen sollten jedoch so gering wie möglich gehalten werden. In der vorliegenden Untersuchung wurden die Bestrahlungen unter den gewählten Bedingungen von den Probandinnen sehr gut vertragen und die deutliche Mehrheit würde sich einer solchen Bestrahlungsserie schon aus psychischen Gründen gerne wieder unterziehen (s. 4.3.2.).
Die zur Wahrung der persönlichen Integrität der Probandinnen auferlegten Beschränkungen betreffs der Bestrahlungsfläche sind möglicherweise ein Grund für ausbleibende deutlicher Effekte. Auf die Bedeutung der Größe des bestrahlten Areals für die Vitamin-D-Synthese hat bereits Flade (1996) hingewiesen. Flade konnte feststellen, dass bei vier vergleichbaren Gruppen von Seniorenheimbewohnern bei einseitiger Ganzkörperbestrahlung bzw. Oberkörperbestrahlung die Calcitriol die deutlichsten Veränderungen zeigte, während bei ausschließlicher Bestrahlung der Arme oder des Gesichtes die Steigerungen wesentlich geringer ausfielen. Eine Vergrößerung des Bestrahlungsareals dürfte demnach zumindest in Gruppe 3 zu einem nachhaltigeren Effekt auf den Vitamin-D-Stoffwechsel führen.
Die hier vorgestellten und diskutierten Ergebnisse lassen somit den Schluss zu, dass bestimmte kommerziell erhältliche UV-Strahler zumindest eine Verminderung der Knochenresorption bei betagten Frauen bewirken können, was bei dem vorgestellten Bestrahlungsregime jedoch nur anhand des Abfalls des Knochenabbaumarkers NTx nachweisbar ist.

5.4. Studiendesign und Methoden

In die Untersuchung wurden 36 zufällig ausgewählte Frauen mit einem Altersdurchschnitt von 83 Jahren aufgenommen, die in einem Seniorenheim in der Nähe von Leipzig (51° n. Br./12° ö. L.) leben. Die ausgewählten Frauen wurden randomisiert in drei Gruppen zu je 12 Probandinnen eingeteilt. Trotzdem kam es zu einer differenten Ausgangssituation, die sich besonders durch die große Zahl immobiler Probandinnen in Gruppe 2 und vor allem in Gruppe 3 zeigte. Wahrscheinlich ist dies eine wichtige Ursache für die sehr niedrigen Vitamin-D-Ausgangswerte in Gruppe 3. Gruppe 2 zeigte ebenfalls sehr niedrige Vitamin-D-Spiegel, die sich z. B. durch den hohen

Altersdurchschnitt dieser Gruppe erklären lassen (86,6 Jahre ± 13,6). Sie waren jedoch nicht so niedrig wie in Gruppe 3. Die differierende Gruppenkonstellation war bei der Auswertung und der Betrachtung der Bestrahlungsergebnisse zu berücksichtigen.
Die jeweilige Knochendichte ist neben dem Resorptionsgrad von einer Vielzahl anderer Faktoren, u. a. der maximalen Knochenmasse (peak-bone-mass), abhängig.
Frauen sind häufiger von Osteoporose betroffen als Männer (Castillo et al., 1977; Gallagher et al., 1980; Ringe, 1994). Hinzu kommt, dass aus verschiedenen Gründen sowohl die Anzahl der Stürze als auch die Frakturrate im Alter bei Frauen deutlich höher ist als bei Männern (de Boland et al., 1992). Deshalb wurden in diese Untersuchung nur weibliche Probandinnen eingeschlossen, um geschlechtsspezifische Einflüsse auf den Knochenstoffwechsel oder den Vitamin-D-Status auszuschließen.

In der Untersuchung sollte die Eignung kommerziell verwendeter Solarienstrahler für den Ausgleich eines Vitamin-D-Defizits und zur Beeinflussung des Knochenstoffwechsels bei Seniorenheimbewohnerinnen beobachtet werden. Dabei wurden Strahler unterschiedlichen Spektren hinsichtlich ihrer Wirkung untersucht. Da auf der Erdoberfläche nur Strahlung oberhalb von 295 nm auftrifft, wurden drei UV-Strahler ausgewählt, die diesen Spektralbereich repräsentieren (s. 3.1.2.). Dabei war der Bereich mit dem Vitamin-D-Synthesemaximum (295 – 300 nm) von besonderem Interesse. Die Zuteilung der Strahler auf die drei Gruppen erfolgte zufällig, weder die Probandinnen noch das medizinische Personal kannten die jeweiligen Strahlungsbereiche. Es wurde nur mitgeteilt, dass es sich um UV-Strahler handelt und bestimmte Vorsichtsmaßnahmen (UV-Schutzbrille, Bestrahlungszeit, keine Externa vor Bestrahlung, keine photosensibilisierenden Medikamente) einzuhalten sind. Die zu applizierenden Bestrahlungsdosen wurden dem Hauttyp der Probandinnen entsprechend vorgegeben.
Die Untersuchungen erstreckten sich über einen Zeitraum von elf Wochen im Zeitraum von Anfang Februar bis April. Damit wurde eine Beeinflussung der zu untersuchenden Parameter durch die natürliche UV-Strahlung verhindert (Webb et al., 1988 und 1989; Holick und Raab, 1990).
Die Erfahrungen von Falkenbach et al. (1993) und Rapuri et al. (2002) zeigen, dass Veränderungen einiger Zielparameter (z. B. Calcitriol) erst mit einer Verzögerung von über vier Wochen beobachtbar sind. Es hätte sicherlich einer Verlängerung des Untersuchungszeitraumes bedurft, wenn durch die Veränderung des Calcidiols die Vermutung einer Beeinflussung des Calcitriol-Spiegels bestanden hätte. Da keine Änderungen des Calcidiol- und damit vermutlich auch keine Änderung des Calcitriol-Spiegels erfolgte, wurde die Studie vier Wochen nach der letzten Bestrahlung beendet.

5.5. Vergleich der Möglichkeiten zur Verbesserung des Vitamin-D-Status und der Knochenfestigkeit

Ziel aller hier beschriebenen Therapieformen ist die Verringerung der Frakturraten u. a. durch Erhöhung der Knochendichte und Reduzierung der Sturzhäufigkeit. Vitamin D kommt hierbei eine entscheidende Rolle zu. Andere wichtige Faktoren mit teilweise jahrzehntelangem Einfluss auf die Frakturraten sind Lebensstil und Ernährungsgewohnheiten, die Versorgung des Organismus mit Calcium und die Zufuhr weiterer Mineralien und Spurenelemente (z. B. Fluor), die peak-bone-mass, das Geschlecht, der Hormonhaushalt, Grunderkrankungen, Medikamentennutzung sowie die Mobilität.

Auf dem natürlichen Stoffwechselweg basiert die Heliotherapie der Vitamin-D-Synthese durch natürliches Sonnenlicht (Reid et al., 1985; Hollick et al., 1990; Barth et al., 1993; Rapuri et al., 2002) bzw. in Abwandlung durch die UV-Therapie mit künstlichen UV-Strahlern (Chel et al., 1998; Falkenbach et al., 1998; Tangpricha et al., 2004). Dabei kann das Strahlungsmedium sowohl kurzzeitig als auch über viele Stunden täglich (Corless et al., 1978; Heikinheimo et al., 1992) eingesetzt werden. Über das mit letzterer Therapieform verbundene Risiko für Augen und Haut bisher jedoch wenig bekannt.
Die kutane Vitamin-D-Synthese wird neben dem Alter und der Synthesefähigkeit der Haut von vielen äußeren Faktoren beeinflusst, z. B. vom Breitengrad, der Tageszeit, der Luftverschmutzung, der Aufenthaltsdauer und -häufigkeit im Freien, der Jahreszeit, der Größe der bestrahlten Körperoberfläche und der Verwendung von Sonnenschutzmitteln. So sind die Strahlungsverhältnisse bei Breitengraden unterhalb von 35° ganzjährig geeignet, eine kutane Synthese von Vitamin D zu gewährleisten, während in mitteleuropäischen Breitengraden (51° n. Br.) von Mitte Oktober bis Mitte März keine ausreichende UV-Strahlungsintensität die Erdoberfläche erreicht (Webb et al., 1988; Chen, 1999). Obwohl die Fähigkeit zur Bildung von Vitamin D in der Haut im Alter auf bis zu 20 % des Ausgangswertes abnimmt, wäre die Haut auch mit 80 Jahren noch in der Lage, von Mitte März bis Mitte Oktober in Mitteleuropa genügend Vitamin D zu synthetisieren, selbst wenn die Aufenthaltsdauer an der Sonne nur dreimal in der Woche jeweils 10 – 15 Minuten beträgt (Reid et al., 1985). Ein adäquates Ergebnis könnte man jedoch auch bei Applikation geeigneter Wellenlängen mit einmaliger UV-Bestrahlung pro Woche ereichen (Toss et al., 1982).

Neben der kutanen Vitamin-D-Synthese, die beim gesunden Erwachsenen etwa 90 % des gesamten Vitamin-D-Haushaltes abdeckt, im Alter aber durch die Abnahme der Hautdicke und die Verringerung der 7-Dehydrocholesterin-Konzentration (Mac-Laughlin et al., 1985) stark eingeschränkt ist, wird Vitamin D auf natürlichem Wege mit der Nahrung (Fisch, Eier, Leber) aufgenommen oder kann auf alimentärem Wege artifiziell angereichert zugeführt werden. So wird beispielsweise in den USA und in Kanada Milch (400 IU Vitamin D in 1100 ml) und in Großbritannien und den Niederlanden Butter und Margarine (3 IU/g) Vitamin D zugesetzt. Jedoch können trotz der angereicherten Nahrung selten mehr als 50 - 100 IU Vitamin D_3/Tag zusätzlich aufgenommen werden, der tägliche Vitamin-D-Bedarf wird also nur ergänzt.

Bei der Nutzung anderer als der natürlichen Substitutionsmechanismen erhöht sich das Hypervitaminose-Risiko, intestinale Einflüsse können Einschränkungen der Vitamin-D-Resorption verursachen und möglicherweise notwendige weitere Vitamin-D-Metabolite werden nicht synthetisiert (s. 2.1.1.). Zudem ist die mit einer künstlichen UV-Bestrahlung einhergehende Patientenzuwendung zu bedenken und der bei manchen Patienten vorhandenen Abneigung z. B. gegen die Einnahme von Tabletten wird durch Bestrahlungen ebenfalls Rechnung getragen (Falkenbach et al., 1998).

Andererseits bietet die orale Vitamin-D-Aufnahme durch ihre unkomplizierte Handhabung und den moderaten Preis von wenigen Cent (ca. 15 bis 40 Cent) bei täglicher oraler Zufuhr von 400 – 500 IU Cholecalciferol (bzw. nur 20 Cent je Monat bei Dekristol® 20.000 Kapseln) eine Reihe von Vorteilen, auch wenn gerade im Alter oder bei eingeschränkter Magen-Darm-Funktion (z. B. bei M. Crohn) eine Verringerung der Resorption des Vitamins um bis zu 80 % im Duodenum und Jejunum möglich ist (Barragry et al., 1978; Clemens et al., 1986; Hollick, 1989; Heaney et al., 1990; van den Berg, 1997).
Die Vor- und Nachteile der beiden hier diskutierten Substitutionsformen des Vitamin D - der UV-Bestrahlung und der oralen Substitution - fasst Tabelle 7 zusammen:

Tabelle 7 – Vergleich von aktinischer und oraler Vitamin-D-Substitution

Aktinische Vitamin-D-Substitution mittels UV-Strahler	**Orale Vitamin-D-Substitution mittels Tablettengabe**
<u>Vorteile</u> - Nutzung des natürlichen Stoffwechselweges zur Vitamin-D-Bildung - keine Hypervitaminosen durch Feedbackmechanismen - zusätzliche Bildung von stoffwechselaktiven Vitamin-D-Metaboliten - Umgehung des M-D-Traktes - Zuwendung durch das Bestrahlungspersonal - wird gut toleriert und als angenehm empfunden	- einfache Anwendung - Kombination von Vitamin D und Calcium möglich - preiswert (wenige Cent für 400 - 500 IU Cholecalciferol täglich)
<u>Nachteile</u> - zeitaufwendig - kostenintensiver - Gefahr von akuten Bestrahlungsschäden - Gefahr der Bildung von Hauttumoren durch kumulierende UV-Strahlung (bei alten Menschen relativ gering)	- Einflüsse des Magen-Darm-Traktes wie Laktoseintoleranz bei Milchaufnahme, M. Crohn oder verminderte Vitamin-D-Resorption - bestimmte Metabolite können nicht gebildet werden - Gefahr der Hypervitaminose - weniger soziale Zuwendung

Eine orale Vitamin-D-Therapie mit einer D_3-Tagesdosis von 400 - 800 IU führt v. a. zur Verringerung des sekundären Hyperparathyreoidismus, aber selten zu einer Verringerung der Frakturrate (Lips, 1996; Meyer et al., 2002). Nebenwirkungen sind eher selten, deshalb eignet sie sich auch für immobile Patienten (Lips, 1987). Erst bei einer Kombination von 800 IU Vitamin D_3 mit Calcium ist eine eindeutige Senkung der Frakturraten zu beobachten (Chapuy et al., 1992 und 2002; Dawson Hughes et al., 1997).

Es sind daher Zweifel daran angebracht, ob die vom britischen Gesundheitsministerium für Personen über 65 Jahre und dem amerikanischen NIH für Personen zwischen 50 und 70 Jahre empfohlene tägliche Vitamin-D-Aufnahme von 400 IU (10 µg) für eine Reduzierung der Frakturraten ausreichend ist (Lips et al., 1996). Vieth (2004) berichtet, aufgrund verschiedener Untersuchungen sei die Gabe von mindestens 800 IU (20 µg) Vitamin D_3 täglich bei Erwachsenen zu empfehlen und befürwortet deshalb eine entsprechende Empfehlung der Kanadischen Osteoporose Gesellschaft (Osteoporosis Society of Canada). Ooms et al. (1995) konnten mit täglich 400 IU Vitamin D_3 oral über einen Zeitraum von zwei Jahren bei über 70-jährigen Frauen zeigen, dass trotz unterschiedlicher Ausgangswerte eine geringe Erhöhung von 1,25-Dihydroxycholecalciferol, eine Reduzierung des PTH, eine Erhöhung der Knochendichte des Femurschaftes jedoch keine Erhöhung der Knochendichte der Trochanterregion und des distalen Radius zu erzielen war.

In verschiedenen Studien wurde die tägliche Maximaldosis einer oralen Vitamin D_3-Therapie ohne Entwicklung einer Hypercalcämie untersucht. Johnson et al. (1980) berichteten, dass sich in ihrer Studie mit 63 älteren Probanden unter täglicher Gabe von 2000 IU Vitamin D_3 zwei Probanden eine Hypercalcämie entwickelten. Narang et al. (1984) beobachteten bei der täglichen Gabe von 3800 IU (95 µg) Vitamin D über drei Monate bei 6 gesunden Probanden abnorm hohe Serum-Calcium-Konzentrationen. Adams et al. (1997) berichteten von vier Patienten, die aus verschiedenen Gründen Vitamin D-Präparate zu sich nahmen und unter dieser Therapie zumindest eine Hypercalciurie entwickelten. Diese klang jedoch nach dem Verzicht der Präparate ab. Die Tages-Dosis eines der vier Patienten war mit nur 1200 IU schon in einem relativ niedrigen Bereich. Demgegenüber meint Vieth (1999), dass erst bei einer Calcitriol-Konzentration von über 200 nmol/l mit einer Vitamin-D-Intoxikation zu rechnen ist. Das bedeutet die Aufnahme von täglich 10.000 IU - 40.000 IU Vitamin D. In Untersuchungen von 2001 fand er (Vieth et al., 2001) zumindest unter der Gabe von 4000 IU Vitamin D täglich keine Zeichen einer Vitamin-D-Intoxikation bzw. einer Hypercalcämie.

Um die Wirkung der Vitamin D-Gabe auf den Knochenstoffwechsel zu optimieren sollte als Basistherapie zusätzlich zur oralen Gabe von 400 - 800 IU Vitamin D_3 bis zu 1200 mg Calcium gegeben werden.

Eine weitere Substitutionsmöglichkeit ist die Gabe von hochdosiertem Cholecalciferol (100.000 IU) in Kapselform alle vier Monate oder einmal im halben Jahr (Trivedi et al., 2003). Schmidt-Gayk empfiehlt die monatliche Einnahme von 10.000 IU Vitamin D_3 zur Prävention eines Vitamin-Mangels v. a. in den Wintermonaten (Schmidt-Gayk,

eigene Mitteilungen). Als parenterale Substitutionsform können halbjährlich oder jährlich intramuskuläre Vitamin-D-Injektionen mit 150.000 - 600.000 IU Ergocalciferol verabreicht werden. Durch die Injektionen werden mögliche Malabsorptionsprobleme bei älteren Menschen umgangen und diese Gabe führt zu einer Erhöhung von 25-Hydroxycholecalciferol und von 24,25-Dihydroxycholecalciferol, während sich 1,25-Dihydroxycholecalciferol nicht signifikant ändert. Selbst bei intramuskulären Injektionen von 300.000 IU (Heikinheimo et al., 1992) oder 400.000 IU (Coles et al., 1985) bzw. 600.000 IU Vitamin D_3 (Dhesi et al., 2003) waren keine der möglichen toxischen Effekte einer Hypervitaminose beobachtbar. In der finnischen Studie von Heikinheimo et al. (1992) war interessant, dass sowohl Seniorenheimbewohner als auch im eigenen Haushalt lebende Personen deutlich von den Injektionen durch eine Erhöhung der Vitamin-D-Parameter profitierten. Eine signifikante Verminderung der Knochenbrüche war jedoch nur an den oberen Extremitäten und den Rippen zu verzeichnen, wobei die erzielten Effekte bei Frauen deutlicher als bei Männern waren. Auch stellen die Autoren die vermuteten oder statistisch bewiesenen Vorteile einer gleichmäßigen Vitamin-D-Zufuhr der relativ diskontinuierlichen Vitamin-D-Substitution ihres Therapieansatzes gegenüber (Heikinheimo et al., 1992). Der Vorteil dieser Therapieform besteht in ihrer relativen Compliance-Unabhängigkeit und in der Umgehung des Magen-Darm-Traktes, Nachteile sind mögliche Hypervitaminosen und die unkonstanten Calcidiol-Spiegel (Barragry et al., 1978; Schaafsma, 1992).

Über die Therapie mit Vitamin-D-Präparaten hinaus gibt es weitere Therapieoptionen zur Verbesserung der Knochenfestigkeit bei Osteoporose und zur Senkung der Frakturraten, die beispielsweise den Calcium-Einbau in das Knochenskelett fördern oder den sekundären Hyperparathyreoidismus, der der Calcium-Resorption oft vorausgeht, reduzieren. Die zur Verringerung der Frakturraten allgemein verwendeten Pharmakotherapeutika reichen von der oralen und parenteralen Gabe von Calcium und Vitamin D, auch in Kombination (Dawson-Hughes et al., 1991; Chapuy et al., 2002) über die Gabe von Bisphosphonaten (Hein, 2002), Thiazid-Diuretika, Fluorpräparaten bis zu Calcitonin oder zur Gabe von Hormonersatzpräparaten und von Östrogenrezeptorenblockern wie Raloxifen - v. a. bei Frauen in der frühen Postmenopause. Ihr Wirkprinzip ist entweder durch die Hemmung der Osteoklastentätigkeit oder die Aktivierung der Osteoblasten bzw. durch den Einbau bestimmter Ionen oder Moleküle zur Verfestigung der mineralischen Knochenmatrix gekennzeichnet. So werden Calcium-Ionen aber auch Fluorid-Ionen oder Bisphosphonat-Moleküle in die Knochenmatrix integriert. Andererseits kann die Resorption durch die Einschränkung der Osteoklastentätigkeit gezielt verringert (Fluor) bzw. die Osteoblasten-Wirkung unterstützt werden (Friedrich et al., 2002).

Eine verringerte Östrogenkonzentration im Blut, wie sie beispielsweise in der Postmenopause auftritt, scheint einem vermehrten Knochenabbau Vorschub zu leisten und ist deshalb das Einsatzgebiet der Hormonersatz-Therapie (HRT). Eine normale Östrogenkonzentration hingegen reduziert die Geschwindigkeit des Knochenabbaus. Die Indikation für den Einsatz von Östrogenen als HRT bei Osteoporose ist aufgrund der in letzter Zeit häufig beobachteten Nebenwirkungen (erhöhte Zahl cardiovasculärer Ereignisse, Schlaganfälle, Tumorraten bestimmter Tumorarten) nur

bei erheblichen Beschwerden durch Östrogenmangel gegeben (Minne, 2001). Jedoch scheinen - transdermal als Pflaster appliziert - schon relativ geringe Mengen von täglich 14 - 25 µg Östradiol eine positive Wirkung auf die Knochendichte durch die Verzögerung der Knochenresorption bei geringem Nebenwirkungsspektrum wie z. B. cardiovaskulären Ereignissen zu erzielen (Schmidt-Gayk, persönliche Mitteilung).

Einige Autoren weisen darauf hin, dass der Anzahl der Sturzereignisse oftmals eine größere Bedeutung für die Frakturinzidenz beizumessen ist, als der Erhöhung der Knochenmasse. Während in der STOP-IT Studie von Gallagher et al. (2002) unter Placebo und HRT keine signifikanten Unterschiede in der Anzahl der Sturzereignisse festzustellen waren, gab es in der Vitamin-D-Gruppe bereits nach einem Jahr deutlich seltener Sturzereignisse als in allen anderen Therapieformen. Nach drei Jahren war die Sturzrate in der Vitamin-D-Gruppe sogar um 30 % niedriger als in der mit Placebo vergleichbaren HRT-Gruppe. Diese Aussagen decken sich mit denen von Minne (2001), der berichtet, dass bei einer Untersuchung an 148 Frauen im Alter von 70 Jahren und älter in der Untersuchungsgruppe mit Vitamin D (800 IU) und Calcium (1200 mg) die Sturzneigung und die Frakturrate wesentlich geringer waren als in der Behandlungsgruppe mit reiner Calcium-Substitution (1200 mg). Diese Verringerung der Fraktur- und Sturzrate ist möglicherweise auf eine erhöhte Koordinationsfähigkeit unter Vitamin-D-Gabe zurückzuführen, was die weit über den Knochenstoffwechsel hinausgehenden Wirkungen des Vitamin D verdeutlicht.

Bisphosphonate tragen durch ihren Einbau in die Knochenmatrix und ihre Bindungsaffinität zu Hydroxyapatitkristallen und über die Hemmung der Osteoklasten zur Verbesserung der Festigkeit der mineralischen Knochenmatrix und zur Verringerung typischer osteoporotischer Frakturen bei. Bei über 80 % aller Patienten kann ein Effekt durch Bisphosphonate nachgewiesen werden. Sie stellen damit die wirksamste Therapie zur Frakturverminderung dar. Obwohl sie relativ teuer sind, ist eine positive Kosten-Nutzen-Relation vor allem bei Patienten im fortgeschrittenen Alter und mit hohem Frakturrisiko belegt. Mittel der ersten Wahl zur Fraktur-Prophylaxe nach den Leitlinien des Dachverbandes Osteologie sind die Bisphosphonate Alendronat und Risedronat sowie der Östrogen-Rezeptorenblocker Raloxifen (DVO, 2005).

Zumindest bei einer etablierten vertebralen Osteoporose ist auch die Therapie mit Fluor möglich. Es wirkt dabei besonders auf die Knochenneubildung und sollte deshalb immer gemeinsam mit einer Calcium-Substitution erfolgen. Neben der geringen therapeutischen Breite - eine Überdosierung kann zu Osteosklerose führen - steht als weiterer limitierender Faktor einer Fluor-Therapie der nur geringe Effekt auf die Frakturhäufigkeit trotz deutliche Erhöhung der Knochendichte (Friedrich et al., 2002). In einigen Studien wurde zudem unter einer Therapie mit Fluor eine Erhöhung der Hüftfraktur-Inzidenz festgestellt (Schölmerich et al., 1997).

5.6. Schlussfolgerungen

In der vorliegenden Arbeit interessierte hauptsächlich die Wirkung künstlicher UV-Strahlung unterschiedlicher Wellenlängen und -verteilung auf den Vitamin-D-Haushalt und daraus resultierend auf den Calcium- und Knochen-Stoffwechsel bei hochbetagten Seniorenheimbewohnerinnen. Im höheren Lebensalter nehmen sowohl die Fähigkeit zur kutanen Vitamin-D-Synthese als auch die weitere Metabolisierung/Hydroxylierung - v. a. in der Niere - ab. Zudem wird von vielen älteren Menschen Vitamin-D-haltige Nahrung nur unzureichend aufgenommen und es verringert sich die intestinale Resorption des Vitamins.

Besonders bei Frauen kommt es im Alter durch die Verminderung der Östrogenspiegel und -wirkungen auf den Knochenaufbau und durch die im Vergleich zu Männern doppelte Sturz-Rate (Prudham et al, 1981; de Boland et al., 1992) zu einer Erhöhung der Frakturinzidenz. Diesen Fakten muss durch entsprechende prophylaktische oder therapeutische Maßnahmen Rechnung getragen werden.

Neben der recht kostengünstigen oralen Prophylaxe und Therapie des Vitamin-D-Mangels - beispielsweise mit täglich mindestens 400 IU D_3 wahlweise ergänzt mit 1200 mg Calcium gibt es zahlreiche weitere Möglichkeiten der Vitamin-D-Substitution. Dabei sollte unter physiologischen Gesichtspunkten der UV-induzierten Vitamin-D-Synthese als dem natürlichen Syntheseweg vor einer oralen oder parenteralen Substitution der Vorrang gegeben werden, da hierdurch eine Hypervitaminose vermieden werden kann, gastrointestinale Probleme umgangen werden, komplexe Synthesevorgänge einschließlich der Entstehung zahlreicher Metabolite eingeleitet werden, die für den Zellstoffwechsel Bedeutung haben könnten (Holick et al., 1985 und 1989) und die soziale Integration im Rahmen der Bestrahlungen gefördert wird.

Die Untersuchungen belegen, dass es ohne wesentliche Probleme und Belastungen möglich ist, UV-Bestrahlungen bei Seniorenheimbewohnern mit dem Ziel der Verbesserung des Vitamin-D-Status und der Knochendichte durchzuführen. Von den hochbetagten Probandinnen wird die mit den Bestrahlungen verbundene Zuwendung als angenehm empfunden.

Das gewählte Studiendesign, das von vornherein auf eine minimale zeitliche und physische Belastung bei Respektierung der persönlichen Integrität der Probandinnen abzielte, führte jedoch in keiner der drei Gruppen zu einer signifikanten Anhebung des 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegels. Auch weitere - mit dem Knochenstoffwechsel in Zusammenhang stehende Serum-Laborparameter - die in dieser Arbeit untersucht wurden, zeigten keine signifikanten Änderungen durch die Bestrahlungen.
Nur bei Gruppe 3 konnte mit einem UVB-betonten Strahler (s. 3.1.2.) mit dem gewählten Bestrahlungsregime ein signifikanter Abfall des Knochenabbaumarkers NTx erreicht werden, was als Nachweis eines positiven Bestrahlungseffektes anzusehen ist und einen Weg zur Verbesserung der Knochendichte und -festigkeit weisen könnte.

Dieses Ergebnis ist zu verbessern, indem man entweder die Bestrahlungsdauer verlängert, die Bestrahlungsstärke oder die Bestrahlungsfrequenz erhöht oder indem man die Bestrahlungsfläche vergrößert. Da sowohl die physische als auch die psychische Integrität der Probandinnen zu beachten ist, muss genau abgewogen werden, welche Parameter angemessen verändert werden können.

Hierfür wäre u. a. eine UVB-betonte Lichtquelle mit den Eigenschaften des in Gruppe 3 verwendeten Strahlers bei Ausweitung der Bestrahlungsareale evtl. in Form einer Halbkörperbestrahlung geeignet (Flade, 1996; Chel et al., 1998; Falkenbach et al., 1998; Tanpricha et al., 2004).

Wenn man bedenkt, dass sich die Zahl proximaler Femurfrakturen von 1956 bis 1983 verdoppelt hat (Boyce et al., 1985), dass Hüftfrakturen von 1951 bis 1991 im Lebensjahresvergleich bis zum 10-fachen gestiegen sind (Chapuy et al., 2002), dass sich die Zahl der Hüftfrakturen weltweit statistisch von 1,26 Millionen im Jahre 1990 auf 4,5 Millionen im Jahre 2050 erhöht haben wird (Pfeiffer et al., 1999), bzw. dass sich die Hüftfraktur-Rate in den nächsten 30 Jahren vervierfachen wird und im Jahr 2050 voraussichtlich 6 Millionen Hüftfrakturen jährlich zu versorgen sind (Cooper et al., 1992), dann erschließt sich die Notwendigkeit präventiver Maßnahmen.

Ob durch regelmäßige, stoffwechselwirksame UV-Bestrahlungen älterer Menschen die Frakturraten wirksam zu senken wären, müsste durch Langzeituntersuchungen, eventuell auch mit einem veränderten bzw. intensivierten Bestrahlungsregime, evaluiert werden. In anderen Studien, die gesunde Erwachsene unterschiedlichen Alters und beiderlei Geschlechts einschlossen, konnte schon bei wöchentlich einmaliger Bestrahlung mit einem Solarienstrahler eine Verbesserung der Vitamin-D-Versorgung, eine Senkung der PTH-Konzentration und eine Verbesserung der Knochendichte erzielt werden (Tangpricha et al., 2004). Auch die Vergrößerung der Bestrahlungsfläche brachte eine signifikante Verbesserung der Vitamin-D-Werte bei einem mit der dieser Studie vergleichbaren Probandinnenkollektiv (Flade, 1996).

Die in der vorliegenden Studie verwendeten Strahler waren jedoch offensichtlich unter den Anwendungsbedingungen des Seniorenheimes nicht ausreichend effektiv und die Nachbeobachtungszeit v. a. des Calcitriols war möglicherweise zu kurz (Falkenbach et al., 1993; Rapuri et al., 2002).

6. Zusammenfassung

Von 36 freiwillig partizipierenden, randomisiert in drei Gruppen zu je 12 Personen aufgeteilten Bewohnerinnen eines Seniorenheimes in der Nähe von Leipzig/Sachsen (Mitteldeutschland – 51° n. Br. / 12° ö. L.) wurden in einem Zeitraum von 11 Wochen - im Februar und März - vor, während und nach einer definierten UV-Bestrahlungsserie mit kommerziell erhältlichen Bestrahlungsgeräten (Solarienbestrahlungsgeräte) verschiedene für den Knochenstoffwechsel relevante Labor-Parameter aus dem Serum und dem Urin gewonnen und bestimmt.

Dabei sollten vor allem folgende Fragen beantwortet werden:

1. Wie ist der Vitamin-D-Status bei hochbetagten Seniorenheimbewohnerinnen mit einem Durchschnittsalter von 83 Jahren in Mitteldeutschland (51° n. Br./12° ö. L.) im sonnenarmen Winterhalbjahr?

2. Kann man im Sinne einer Prävention vor Osteoporose, Knochenbrüchigkeit und Frakturen den Vitamin-D-Status sowie weitere Knochenstoffwechselparameter der Seniorinnen durch die Bestrahlungen mit kommerziell erhältlichen UV-Bestrahlungsgeräten positiv beeinflussen? Ändern sich unter der Bestrahlung Serum-Laborparameter und bestimmte im Urin nachzuweisende Knochenabbaumarker?

3. Eignen sich für Präventiv- bzw. Substitutionsbestrahlungen allgemein zugängliche, primär nicht für medizinische Zwecke gedachte UV-Strahler verschiedener Wellenlängen wie sie z. B. in Solarien verwendet werden?

4. Welche Bestrahlungsbedingungen sind - für alte Menschen zumutbar - einzuhalten und eignet sich das Bestrahlungsprocedere als Präventivmaßnahme für eine Verbesserung der Knochendichte und Knochenstabilität bei alten Menschen? Wie werden sie von den alten Menschen subjektiv beurteilt und objektiv toleriert?

Der Untersuchungszeitraum lag in der sonnenarmen Jahreszeit von Anfang Februar bis Mitte April, um einen Einfluss der natürlichen UV-Strahlung auf die Ergebnisse auszuschließen. In die Untersuchungen wurden, aufgrund der höheren Frakturrate und der größeren Osteoporose-Häufigkeit im Vergleich zu Männern und zum Ausschluss geschlechtsspezifischer Einflüsse, nur weibliche Probandinnen integriert.
Die eigentliche Bestrahlungsserie wurde nach einer intialen Blutentnahme zur Ermittlung der Stoffwechselausgangslage Anfang Februar über einen Zeitraum von sechs Wochen bis Ende März mit wöchentlich drei Bestrahlungen durchgeführt.
Um die persönliche Integrität der Probandinnen nicht zu verletzen, wurden lediglich die überwiegend unbedeckten Körperpartien (Gesicht, Dekolleté und Arme) bestrahlt, wobei ein Ausgangswert von etwa einem Drittel der für den jeweiligen Hauttyp beim jeweils verwendeten Strahler angegebenen minimalen Erythemdosen (MED) gewählt wurde. Im Bemühen um eine höchstmögliche Sicherheit vor unerwünschten Akut-

folgen der Bestrahlungen wurde auf eine Dosissteigerung im Verlauf der Bestrahlungsserie verzichtet.
Insgesamt wurden vier Blut- und Urinentnahmen zur Bestimmung der Parameter durchgeführt. Diese Entnahmen erfolgten eine Woche vor sowie drei und sechs Wochen nach Bestrahlungsbeginn und vier Wochen nach der letzten Bestrahlung.

Mit den Blutentnahmen wurden die Serumparametern von 25-Hydroxycholecalciferol, Calcium, Parathormon, Alkalischer Phosphathase, Anorganischem Phosphat, Kalium, Natrium und Gesamtprotein sowie zweimalig zu Beginn und am Ende des Untersuchungszeitraumes von 1,25-Dihydroxycholecalciferol bestimmt.

Aus dem Urin wurden der Knochenabbaumarker NTx und Creatinin ermittelt.

Darüber hinaus wurden mit einem Fragebogen die subjektiven Befindlichkeiten der Probandinnen im Anschluss an die Bestrahlungsserie erfasst und während der Bestrahlungsserie ein Protokoll über eventuelle Nebenwirkungen oder Probleme geführt.

Es zeigte sich, dass die untersuchten Probandinnen teilweise einen extrem niedrigen 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel aufwiesen und somit in Höhe des 51. Grades n.Br. für diesen Personenkreis wahrscheinlich ein hohes Knochenfragilitätsrisiko besteht. Besonders ausgeprägt war das Defizit in der Gruppe (Gruppe 3) mit dem höchsten Anteil an immobilen bettlägerigen Probandinnen.

Die UV-Bestrahlungen konnten unter den gewählten Bestrahlungsbedingungen in keiner Gruppe zu einem signifikanten Anstieg des Vitamin-D-Serumspiegels führen.
In Gruppe 2 stieg die PTH-Konzentration im Verlauf der Bestrahlungen vom ersten zum vierten Messzeitpunkt signifikant an ($p<0,007$).
In der Gruppe mit den niedrigsten Vitamin-D-Ausgangswerten (Gruppe 3) kam es im Verlauf der Bestrahlungsserie zu einer signifikanten Senkung des Knochenabbaumarkers NTx ($p<0,05$), was auf eine Verbesserung der Knochenfestigkeit oder zumindest auf eine Verminderung der Knochenresorption schließen lässt. Dies wird durch die positive Korrelation ($p<0,03$) von NTx und PTH unterstrichen.

Es kann konstatiert werden, dass mit dem am stärksten UVB-emittierenden kommerziell erhältlichen UV-Strahler Bedingungen erreicht wurden, die möglicherweise zu einer Verbesserung der Knochenstoffwechselsituation bei alten Menschen führen können. Das bedeutet, dass bestimmte nicht-medizinische Strahler in der Lage sind, einen Präventiveffekt auf das erhöhte Fraktur-Risiko alter Menschen auszuüben. Bei einer weiteren Intensivierung der präventiven Effekte, könnten die Bestrahlungen in Seniorenwohnheimen in einem größeren Umfang genutzt werden, wobei sie von geschultem Personal unter ärztlicher Verantwortung durchgeführt werden sollten.

Die in dieser Studie verwendeten Bestrahlungsgeräte hatten unter den gewählten Bedingungen nur einen geringen Effekt auf den Knochenstoffwechsel, wobei Gruppe 3 positiv herausragt und vornehmlich der UVB-Anteil von Bedeutung war. Für einen Ausbau des beobachteten Effektes wäre eine Dosiserhöhung entweder in Form einer Verlängerung der Bestrahlungszeit, einer Erhöhung des UVB-Anteils, einer Erhöhung

der UVB-Bestrahlungsstärke oder einer Vergrößerung der Bestrahlungsfläche erforderlich. Hierfür dürften sich die beiden UVA-betonteren Strahler aufgrund ihrer geringen Wirkung bei der Bildung des für den Knochenstoffwechsel sehr bedeutsamen Vitamin D allerdings nur bedingt eignen. Außerdem sollte bei einer Änderung der Bestrahlungsbedingungen ein dem Alter der Probandinnen angemessenes Procedere gewählt werden und die persönliche Integrität gewahrt bleiben. Das bisherige Bestrahlungsprocedere wurde jedoch von den Probandinnen als angenehm, nicht strapaziös und die persönliche Integrität wahrend empfunden.

Die eingangs gestellten Fragen können somit wie folgt beantwortet werden:

1. Hochbetagte Seniorenheimbewohnerinnen weisen im Spätwinter in Mitteldeutschland (51° n. Br./12° ö. L.) teilweise extrem niedrige 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel auf. Durch Immobilität wird dieser Zustand noch verschlechtert.

2. Die in dieser Untersuchung verwendeten Strahler waren unter dem gewählten Bestrahlungsregime nicht in der Lage, den Vitamin-D-Status zu verbessern und den Knochenstoffwechsel ausreichend positiv zu beeinflussen. Es konnten im Gegensatz zu Untersuchungen mit Probandenkollektiven anderer Zusammensetzung bei den hier untersuchten hochbetagten Probandinnen keine signifikanten Effekte auf den Vitamin-D-Haushalt bzw. den Knochenstoffwechsel nachgewiesen werden.

3. Die in Deutschland in Solarien verwendbaren Strahler entsprechen dem Euronorm UV-Typen 1 - 3 (Strahler 1 und 2 entsprechen Euronorm UV-Typ 3). Die verwendeten Strahler können Strahlungen sowohl unterhalb als auch oberhalb von 320 nm Wellenlänge emittieren und weisen teilweise eine begrenzte Bestrahlungsstärke über das gesamte Bestrahlungsband auf. Der in dieser Untersuchung ebenfalls verwendete nicht-medizinische Strahler vom Euronorm UV-Typ 4 (Strahler 3) konnte trotz seines größeren UVB-Anteils keine signifikante Verbesserung der Zielparameter bewirken. Keiner der Strahler war unter den gewählten Bedienungen in der Lage den Vitamin-D- und Knochenstoffwechsel nachhaltig zu verbessern.

4. Die auf die besonderen Gegebenheiten der alten Menschen eingehenden Bestrahlungsbedingungen wurden von den Probandinnen als angenehm und nicht belastend empfunden. Sie führten bei der überwiegenden Zahl der Probandinnen zu einer Verbesserung des subjektiven Wohlbefindens, was sowohl den psychostimulierenden Effekten der UV-Strahlung bzw. des Vitamin D per se als auch der erhöhten Zuwendung durch das Personal zugeschrieben werden kann. Das Bestrahlungsregime führte bei der überwiegenden Zahl der Probandinnen zu einer Pigmentierung, ohne jedoch vermehrt unerwünschte Nebenwirkungen hervorzurufen.

7. Literaturverzeichnis

Adams JS, Lee G (1997) Gains in bone mineral density with resolution of vitamin D intoxication. Ann Intern Med. 127: 203-206

Allain JA, Dhesi J (2003): Hypovitaminosis D in older adults. Gerontology. 49: 273-278

Bäumler H, Scherf HP, Meffert H, Lerche D, Thümmler N (1985): Einfluss der Ultraviolett-Ganzkörperbestrahlung auf Fliesseigenschaften des Blutes. Dermatol Monatsschr. 171: 366-371

Baker AR, McDonnell DP, Hughes M, Crisp TM, Mangelsdorf DJ, Haussler MR, Pike JW, Shine J, O'Malley BW (1988): Cloning and expression of full-length cDNA encoding human vitamin D receptor. Proc Natl Acad Sci U S A. 85(10): 3294-8.

Bandeira F, Caldas G, Freese E, Griz L, Faria M, Bandeira C (2002): Relationship between serum vitamin d status and clinical manifestations of primary hyperparathyroidism. Endocr Pract. 8(4): 266-70

Barragry JM, France MW, Corless D (1978): Intestinal cholecalciferol absorption in the elderly and in young adults. Clin Sci Mol Med. 55: 213-220

Barth J (1991): Welche positiven Wirkungen hat die UV-Strahlung auf den menschlichen Organismus? Parfümerie und Kosmetik. 73(3): 134-144

Barth J, Gerlach B, Knuschke P, Lehmann B (1993): Serum 25(OH)D_3 and ultraviolet exposure of residents in an old people's home in Germany. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 9(5): 229-231

Barth J, Kohl V, Hanefeld M (1994): Untersuchungen zum Verhalten von Lipiden, weiteren Serumparametern sowie Kreislauffunktionen unter UV-Einwirkung. Hautarzt. 45(10): 702-7

Bell NH, Shaw S, Turner RT (1984): Evidence that 1,25-dihydroxyvitamin D_3 inhibits the hepatic production of 25-hydroxyvitmain D in man. J Clin Invest. 74: 1540-1544

Bernstein CN et al. (2000): The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease. Ann Intern Med. 133:795-799

Bischoff-Ferrari HA, Conzelamnn M, Dick W, Theiler R, Stahelin HB (2003): Effect of vitamin D on muscle strength and relevance in regard to osteoporosis prevention. Zeitschr. f. Rheumatologie. 62(6):518-521

Bikkle DD, Pillai S (1993): Vitamin D, Calcium and epidermal differentiation. Endocrine Reviews. 14: 3-19

Bikkle DD (1997): Vitamin D: a calciotropic hormone regulating calcium-induced keratinocyte differentiation. J Am Acad Dermatol. 37: 42-52

Blumenberg M, Connolly DM, Freedberg IM (1992): Regulation of keratin gene expression: the role of the nuclear receptors for retinoic acid, thyroid hormone, and vitamin D_3. J Invest Dermatol. 98(6 Suppl): 42S-49S

Bonjour JP, Theintz G, Law F, Slosman D, Rizzoli R (1994): Peak bone mass. Osteoporosis Int (suppl). 1: S7-S13

Boonen S, Aerssens J, Dequeker J (1996): Age-related endocrine deficiency and fractures of the proximal femur: implications of vitamin D deficiency in the elderly. J Endocrinol. 149: 13-17

Boyce WJ, Vessey MP (1985): Rising incidence of fracture of the proximal femur. Lancet. 1(8421): 150-1

Boyce RW, Weisbrode SE, Kindig O (1985): Ultrastructural development of hyperosteoidosis in 1,25$(OH)_2D_3$-treated rats fed high levels of dietary calcium. Bone. 6(3): 165-72

Braun-Falco (1987): Große Melanome sind heute selten: Erfolg durch Aufklärung, in Schneider H, Zimmer D (1987) Haut und Licht/Deutsche Ärztezeitung, 127-128

Buillon RA, Auwerx JH, Lissens WD, Pelemans WK (1987): Vitamin D status in the elderly: seasonal substrate deficiency causes 1,25-dihydrycholecalciferol deficiency. Am J Clin Nutr. 45: 755-763

Bühring M., Rummel M, Althoff P, Falkenbach A (1990): Influence of UV-irradiation on the gonado- and thyreotropic function in healthy volunteers. In: Schmidt-Keiner N, Merke J, Wolff F; Jung EG (Hrsg.) Biopositive effects of the optical radiation on man. TW-Taschenbuch Medizin – Dermatologie, Bd. 28. Braun, Karlsruhe

Bühring M, Abel U (1992): Naturheilverfahren und unkonventionelle medizinische Richtungen: Grundlage, Methoden, Nachweissituationen. Springer, 1992

Bühring M, Barth J (1992): Naturheilkunde. Stuttgart: Hippokrates-Verl.., 1992, 98 S.: III., graph. Darstell

Bühring M (1997): Naturheilkunde. München: Beck, 1997, 135 S. Beck'sche Reihe; 2079 : C. H. Beck Wissen

Bugge TH, Pohl J, Lonnoy O, Stunnenberg HG (1992): RXR alpha, a promiscuous partner of retinoic acid and thyroid hormone receptors. EMBO J. 11(4): 1409-18

Campodarve I, Ulrich U, Bell N, Clark G, Drinkwater B, English S, Johnston C, Notelovitz M, Rosen C, Mallinak N, Cain D, Flessland K, Chessnut C (1995): Urinary N-telopetide of type I collagen monitors bone resorption and may predict change in bone mass of the spine in response to hormone replacement therapy. J Bone Miner Research. 10:182

Castillo L, Tanaka Y, DeLuca HF, Sunde ML (1977): The stimulation of 25-hydroxyvitamin D 1-alphahydroxylase by oestrogen. Arch Biochem Biophys. 197: 211-217

Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, Delmas PD, Meunier PJ (1992): Vitamin D_3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. N Engl J Med. 327(23): 1636-1642

Chapuy MC, Schott AM, Garnero P, Hans D, Delmas PD, Meunier PJ (1996): Healthy elderly French women living at home have secondary hyperparathyroidism and high bone turnover in winter. J Clin Endocrinol Metab. 81: 1129-1133

Chapuy MC, Meunier PJ (1998): Pathophysiology and prevention of hip fractures in elderly people. In: Meunier PJ (ed.). Osteoporosis: diagnosis and managment. London: Martin Dunitz. 191-209

Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, Kempf C, Schlichting M, Arnaud S, Garnero P, Meunier PJ (2002): Combined calcium and vitamin D_3 supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: the Decalyos II study. Osteoporos Int. 13(3): 257-64

Chel VJ, Ooms ME, Popp-Snijders C, et al. (1998): Ultraviolet irradiation corrects vitamin D deficiency and suppresses secondary hyperparathyroidism in the elderly. J Bone Miner Res. 13: 1238-42

Chen TC (1999): Functional metabolism and molecular biology of vitamin D in action. In: M.F. Hollick (ed), Vitmain D: Physiology, Molecular biology, and Clinical Applications. Human Press, Totowa, NJ, 30-56

Chen TC, Hollick MF (2002): Vitamin D autocrine system and cancer. In Biologic Effects of Light 2001. Kluwer Academic Publishers. 231-243

Christgau S (2000): Circadian variation in serum cross-laps concentration is reduced in fasting individuals. Clin Chem. 46: 431

Clemens JA, Shaar CJ, Smalstig EB (1980): Dopamine, PIF, and other regulators of prolactin secretion. Fed Proc. 39(11): 2907-11

Clemens TL, Zhou XY, Myles M et al. (1986): Serum vitamin D_2 and vitamin D_3 metabolite concentrations and absorption of vitamin D_2 in elderly subjscts. J Clin Endocrinol Metab. 63: 656-660

Coester C, Kreuter J, von Briesen H, Langer K (2000): Preparation of avidin-labelled gelatin nanoparticles as carriers for biotinylated peptide nucleic acid (PNA). Int J Pharm. 196(2): 147-9

Cohn BA (1998): Sweating, calcium, and osteoporosis. J Am Acad Dermatol. 39(6):1038-1039

Coles J, Hamdy R, Bocquet H, Stepehenson L, Downey L (1985): The treatment of biochemical osteomalacia (abstracts). XIII Intl Congr Gerontology. New York. S. 147

Connor RI, Rigby WF (1991): 1-α25-dihydroxyvitamin D_3 inhibits productive infection of human monocytes by HIV-I. Biochem Biophys Res Commun. 176: 852-859

Cooper C, Campion G, Melton LJ (1992): Hip fractures in the elderly; a world-wide projection. Osteoporos Int. 2: 285-289

Corless D, Boucher BJ, Cohen RD, Beer M, Gupta SP (1975): Vitamin D status in long-stay geriatric patients. Lancet (1975). 1404-1406

Corless D, Gupta SP, Switala S, Boucher BJ, Barragry JM, Cohen RD, Diffey BL (1978): Response of Plasma-25- Hydroxyvitamin D to Ultraviolet Irradiation in Long-stay Geriatric Patients. Lancet 1978. 10:649-651

Corless D, Gupta SP, Sattar DA, Switala S, Boucher BJ (1979): Vitamin D status of residents of an old people's home and long-stay patients. Gerontology. 25(6):350-5

Cöster A, Haberkamp M, Allolio B (1996): Inzidenz von Schenkelhalsfrakturen in der Bundesrepublik Deutschland im internationalen Vergleich. Soz. Präventivmed. 39:287-292

Crowle AJ, Ross ER, Cohn DL, Gilden J, May MH (1992): Comparison of the abilities of Mycobacterium avium and Mycobacterium intracellulare to infect and multiply in cultured human macrophages from normal and human immunodeficiency virus-infected subjects. Infect Immun. 60: 3697-3703

Cunningham D, Gilchrist NL, Cowan RA, Forrest GJ, McArdle C, Sukop M (1985): Alphacalcidol as a modulator of growth of low grade non-Hodgkin's lymphoma. Br Med J. 291: 1153-1155

Dachverband Deutschsprachiger Wissenschaftlicher Gesellschaften für Osteologie (2005) Leitlinienentwurf des DVO zur postmenopausalen Osteoporose und Osteoporose des älteren Menschen. http://www.lutherhaus.de/osteo/leitlinien-dvo

Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, Harris S, Sokoll LJ, Falconer G (1991): Effect of vitamin D supplementation on wintertime and overall bone loss in healthy postmenopausal women. Ann Intern Med. 115: 505-512

Dawson-Hughes B, Harris SS, Dallal GE (1997): Plasma calcidiol, season, and serum parathyroid hormone concentration in healthy elderly men and women. Am J Clin Nutr. 65:67-71

Dent CE, Round JM, Rowe DJF, Stamp TCB (1973): Effect of Chapattis and ultraviolet irradiation on nutritional Rickets in an Indian Immigrant. Lancet. 1282-1284

de Boland AR, Nemere I (1992): Rapid actions of vitamin D compounds. J Cell Biochem. 49(1): 32-6

de Sevaux RG, Hoitsma AJ, Corstens FH, Wetzels JF (2002): Treatment with vitamin D and calcium reduces bone loss after renal transplantation: a randomized study. J Am Soc Nephrol. 13(6): 1608-14

Dhesi J, Bearne L, Hurley M, Moniz C, Allain TJ (2002): Neuromuscular and psychomotor functions in elderly subjects who fall and the relationship with vitamin D status. J Bone Miner Res. 17:891-897

Dhesi J, Jackson SHD, Moniz C, Bearne L, Hurley M, Swift CG, et al (2003): Vitamin D supplementation improves neuromuscular function in older people who fall. Unpublished data

Docio S, Riancho JA, Pérez A, Olmos JM, Amado JA, González Macias J (1998): Seasonal deficiency of vitamin D in children: a potential target for osteoporosis-preventing strategies? J Bone Miner Res. 13: 544-548

Doppelt SH, Neer RM, Daly M, Bourvet L, Schiller A et al. (1983): Vitamin D deficiency and osteomalacia in patients with hip fractures. Orthop Trans. 7: 512-513

Eastell R, Kennedy NSJ, Smith MA, Tothill P, Woodwards CRW (1986): Changes in total body calcium following surgery for primary hyperparathyroidism. Bone. 7: 269-272

Ebeling P (1993): Sensitivity of type I collagen N-telopeptide cross-links in detecting early menopause changes in bone turnover. Australia & New Zealand Bone & Mineral Society Meeting

Eckstein M, Vered I, Ish-Shalom S, Shlomo AB, Shtriker A, Koren-Morag N, Friedman E (2002): Vitamin D and calcium-sensing receptor genotypes in men and premenopausal women with low bone mineral density. Isr Med Assoc J. 4(5): 340-4

Erem C, Tanakol R, Alagol F, Omer B, Cetin O (2002): Relationship of bone turnover parameters, endogenous hormones and vitamin D deficiency to hip fracture in elderly postmenopausal women. Int J Clin Pract. 56(5): 333-7

Fahrleitner A, Dobnig H, Obernosterer A, Pilger E, Leb G, Weber K, Kudlacek S, Obermayer-Pietsch BM (2002): Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism are common complications in patients with peripheral arterial disease. J Gen Intern Med. 17(9): 663-9

Falkenbach A, Unkelbach U, Boehm BO, Regeniter A, Stein J, Seiffert UB, Wendt T (1993): Bone metabolism before and after irradiation with ultraviolett light. Eur J Appl Physiol. 66: 55-59

Falkenbach A, Sedlmeyer A, Unkelbach U (1998): UVB radiation and its role in the treatment of postmenopausal women with osteoporosis. Int J Biometeorol. 41: 128-131

Faure A, Sutter BC, Billaudel B (1991): Is 1,25-dihydroxyvitamin D_3 the specific vitamin D_3 metabolite active on insulin release and calcium handling by islets from vitamin D_3 – deprived rats? Diabetes Metab. 17: 271-278

Flade A (1996): Möglichkeiten des Ausgleichs eines Vitamin-D-Defizits bei Pflege- und Altersheimbewohnern. Dissertation

Fournier A, Moriniere P, Oprisiu R, Yverneau-Hardy P, Westeel PF, Mazouz H et al. (1995): 1-Alpha-hydroxyvitamin D_3 derivatives in the treatment of renal bone diseases: Justification and optimal modalities of administration. Nephron. 71: 254-283

Fraser DR (1995): Vitamin D. Lancet. 345: 104-107

Freedman DM, Dosemeci M, McGlynn K (2002): Sunlight and mortality from breast, ovarian, colon, prostate, and non-melanoma skin cancer: a composition death certificate based case-control study. Occup Environ Med. 59: 257-262

Friedrich C, Pientka L (2002): Osteoporose älterer Patienten. Ther Umsch. 59: 345-50

Gallagher JC, Riggs BL, Eismann J, Hamstra A, Arnaud SB, DeLuca HF (1979): Intestinal calcium absorption and serum vitamin D metabolites in normal subjects and osteoporotic patients. J Clin Invest. 64: 729-736

Gallagher JC, Riggs BL, DeLuca HF (1980): Effect of estrogen, calcium absorption and serum vitamin D metabolites in postmenopausal osteoporosis. J Clin Endocr. 51: 1359-1360

Gallagher JC, Rapuri PB, Haynatzki G, Detter JR (2002): Effect of discontinuation of estrogen, calcitriol, and the combination of both on bone density and bone markers. J Clin Endocrinol Metab. 87(11): 4914-23

Gambichler T, et al (2002): Impact of UVA exposure on psychological parameters and circulating serotonin and mealtonin. Dermatology. 2(1):6

Garland CF, Garland FC (1980): Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of Colon Cancer ? Intern J Epidemiol. 9(3):227-231

Garland C, Shekelle RB, Barrett-Connor E, Criqui MH, Rossof AH, Paul O (1985): Dietary vitamin D and calcium and risk of colorectal cancer: a 19-year prospective study in men. Lancet. 1:307-309

Garland CF, Garland FC (1986): Calcium and Colon Cancer. Clinical Nutrition: 1986:161-166

Garland CF, Garland FC, Gorham ED, Young JF (1990): Geographic variation in breast cancer mortality in the United States: A hypothesis involving exposure to solar radiation. Preventive Med. 19: 614-622

Garland FC, Garland CF, Gorham ED (1994): The correlation of ovarian cancer with breast and colon cancer: clues to a common vitamin D related etiology. In - Biologic effects of light 1993 (edd. by Holick and Jung). 509-516

Garland CF, Garland FC, Gorham ED (1997): Etiology, epidemiology, and potential prevention of gastrointestinal cancer. Surgery for Gastrointetinal Cancer: A Multidisciplinary Approach (edd. by Wanebo HJ). 3-21

Garnero P, Shih WJ, Ginetys E, Karpf DB, Delmas PD (1994): Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to aledronate treatment. J C E M. 79: 1693-1700

Garnero P, Ginetys E, Arbault P, Christiansen C, Delmas PD (1995): Different effects of bisphosphonate and estrogen therapy on free and peptide bound bone cross-links excretion. J Bone Miner Research. 10: 641-649

Gertz BJ, Shao P, Hanson DA, Quan H, Harris ST, Genant HK, Chesnut CH, Eyre DR (1994): Monitoring bone resorption in early postmenopausal women by an immunoassay for cross-linked collagen peptides in urine. J Bone Miner Research. 9: 135-142

Giovannucci E (1998): Dietary influences of $1,25(OH)_2$ vitamin D in relation to prostate cancer: a hypothesis. Cancer Causes Control. 9(6): 567-82

Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L et al. (2000): Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. Calcif Tissue Int. 66: 419-424

Gloth FM 3rd, Hollis BW, Tobin JD, Smith EC (1993): The prevalence of vitmain D deficiency in homebound elderly: Community versus nursing home. J Am Geriatr Soc. 41S:SA11

Gloth FM 3rd, Smith EC, Hollis BW, Tobin JD (1999): Functional improvement with vitamin D replenishment in a cohort of frail vitamin D deficient older people. J Am Geriatr Soc. 43: 1269-1271

Gorham ED, Garland CF, Garland FC (1989): Physical activity and colon cancer risk. Int J Epidemiol. 18(3): 728-9

Gorham ED, Garland CF, Garland FC (1989): Acid haze air pollution and breast and colon cancer mortality in 20 Canadian cities. Can J Public Health. 80(2): 96-100

Gorham ED, Garland FC, Garland CF (1990): Sunlight and breast cancer incidence in the USSR. Intern J Epidemiol. 19(4): 820-824

Gorham ED, Garland CF, Garland FC (1998): Acid haze air pollution and breast and colon cancer mortality in 20 Canadian cities. Canadian Journal of Public Health. 80: 96-100

Grant WB (2002): An ecologic study of dietary and solar ultraviolet-B links to breast carcinoma mortality rates. Cancer. 94(1): 272-81

Grant WB (2002): An estimate of premature cancer mortality in the U.S. due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. Cancer. 94(6): 1867-75

Grant WB (2002): Calcium, Lycopene, Vitamin D and Prostate Cancer. The Prostate. 42(3): 243

Grant WB, Garland CF (2002): Evidence supporting the role of vitamin D in reducing the risk of cancer. J Intern Med. 252:178-179

Green J, Luong KV, Kleeman CR, Ye LH, Chaimovitz C (1993): 1,25-Dihydroxyvitamin D_3 inhibits Na(+)-dependent phosphate transport in osteoblastic cells. Am J Physiol. 264(2 Pt 1): C287-95

Hall GM, Spector TD, Ritter I, Keen RW, Garnero P, Sagnier PP, Delmas PD (1994): Long-term variations in biochemical markers reflect changes in bone mass. J Bone Miner Research. 10:182

Hanchette CL, Schwartz GG (1992): Geographic patterns of prostate cancer mortality. Evidence for a protective effect of ultraviolet radiation. Cancer. 70(12): 2861-9

Harris SS, Soteriades E, Coolidge JA, Mudgal S, Dawson-Hughes B (2000): Vitamin D insufficiency and hyperpara- thyroidism in a low income, multiracial, elderly population. J Clin Endocrinol Metab. 85: 4125-30

Haug C, Müller F, Aukrust P, Frland SS (1994): Subnormal serum concentration of 1,25-vitamin din human immuno- deficiency virus infection: correlation with degree of immune deficiency and survival. J Infect Dis. 169: 893-897

Hayes C, Cantorna MT, DeLuca HF (1997): Vitamin D and multiple sclerosis. Proc. of the Soc. for Exp. Biolog. and Med.. 216:21-27

Hawa G, Eichinger B, Friedl S, Missbichler A, Armbruster FP, Scharla S, Woloszczuk W (1999): Enzyme Binding Protein Assay for 25-Hydroxyvitamin D. Clin Lab. 45:611-615

Heaney RP, Recker RR, Saville PD (1978): Menopausal changes in bone remodeling. J Lab Clin Med. 92(6):964-70

Heaney RP, Recker RR, Saville PD (1978): Menopausal changes in calcium balance performance. J Lab Clin Med. 92(6):953-63

Heaney RP, Recker RR, Weaver CM (1990): Absorbability of calcium sources: the limited role of solubility. Calcif Tissue Int. 46: 300-304

Heikinheimo RJ, Inkovaara JA, Harju EJ, Haavisto MV, Kaarela RH, Kataja JM, Kokko AM, Kolho LA, Rajala SA (1992): Annual injection of vitamin D and fractures of aged bones. Calcif Tissue Int. 51(2): 105-10

Hein G (2002): Vorgänge des Knochenabbaus und Therapieempfehlungen. in Jatros – Fromm & Fromm GmbH, Med. Fachverlag, Hrsg. Jenapharm GmbH & Co. KG

Henry HL, Normann AW (1984): Vitamin D: Metabolism and biological actions. Ann Rev Nutr. 4: 493-520

Henning HV (1992): Vitamin D und D-Hormone. Internist. 33: 838-842

Holick MF (1985): The photobiology of vitamin D and its consequences for humans. Ann N.Y. Acad. Sci. 453: 1-13

Holick MF, Krane SM, Potts JT (1987): Vitamin D. in Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS (eds) Harrison's principles of internal medicine. McGrawe-hill, New York, pp 1860-1865

Holick MF (1988): Skin: site of the synthesis of vitamin D and a target tissue for the active form, 1,25-dihydroxyvitamin D_3. Ann N Y Acad Sci. 548:14-26

Holick MF (1989): Vitamin D: Biosynthesis, metabolism and mode of action. In: De Grot LJ (ed). Endocrinology. Grune and Stratton, New York. 902-926

Holick MF (1990): Vitamin D and the skin: photobiology, phisiology and therapeutic efficacy for psoriasis. In Heersche JNM, Knis JA, eds. Bone and Mineral Research. Elsevier, 7:313-366

Holick MF, Raab W (1990): Vitamin-D-Mangel durch medizinisch indizierten Sonnenschutz. TW. Dermatologie. 20:427-485

Holick MF (1991): Photobiology, physiology and clinical application for vitamin D. In Physiology, biochemistry and molecular biology of the skin (ed. by Goldsmith LA). Oxford University Press, New York

Holick MF (1995): Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. Am J Med. 61:638-45

Holick MF (1996): Vitamin D and bone health. J Nutr. 126(4 Suppl): 1159S-64S

Holick MF, Jenkins M (2005): Schützendes Sonnenlicht – die heilsamen Kräfte der Sonne. Karl F. Haug Verlag in MVS Medizinverlage, Stuttgart

Hypponen E, Laara E, Reunanaen A, Jarvelin MR, Virtanen SM (2001): Intake of vitamin D and risk of type I diabetes: A birth-cohort study. Lancet. 358: 1500-1503

Jacques PF, Felson DT, Tucker KL, Mahnken B, Wilson PW, Rosenberg IH, RushD (1997): Plasma 25-hydroxy- vitamin D and its determinants in an elderly population sample. Am J Clin Nutr. 66(4): 929-36

Janowski EC, Lester GE, Weinberg CR et al. (1999): Association between low levels of 1.25-dihydroxyvitamin D and breast cancer risk. Public Health Nutr. 2: 283-291

Johnson KR, Jobber J, Stonawski BJ (1980): Prophylactic vitamin D in the elderly. Age Ageing. 9(2): 121-7

Juttman JR, Buurman CJ, de Kam E, Visser TJ, Birkenhäger JC (1981): Serum concentrations of metabolites vitamin D in patients with chronic renal failure. Clin Endocrinol. 14: 225-236

Kassarjian Z, Russell RM (1989): Hypochlorhydria: a factor in nutrition. Annu Rev Nutr. 9: 271-85

Kann P (1994): Vitamin D und Osteoporose. Dtsch Med Wschr. 119: 1479-1485

Kendell RE, Adams W (2002): Exposure to sunlight, vitamin D an schizophrenia. Schizophrenia Research. 54(3):193-198

Khaw KT, Sneyd MJ, Compston J (1992): Bone density parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D concentration in middle aged women. Brit Med J. 305: 273-277

Kiel DP, Felson DT, Anderson JJ, Wilson PW, Moskowitz MA (1987): Hip fracture and the use of estrogens in postmenopausal women. The Framingham Study. N Engl J Med. 317(19): 1169-74

Kipen E. Helme RD, Wark JD, Flicker L (1995): Bone density, vitamin D nutrition and parathyroid hormone levels in women dementia. J Am Geriatr Soc. 43: 1088—1091

KitanoY, Ikeda N, Okano M (1991): Suppression of proliferation of human keratinoctes by 1,24 dihydroxyvitamin D_3. Eur J Clin Invest. 21: 53-58

Kleerekopper M, Scheun JR (2001): Comparative safety of bone remodeling agents with a focus on osteoporosis therapies. J Clin Pharmacol. 41: 239-50

Koeffler HP, Hirij K, Itri L (1985): 1,25-Dihydroxyvitamin D_3 In vivo and in vitro effects on human preleukemic and leukemic cells. Cancer Treatm Rep. 69: 1399-1406

Komar L. Nieves J, Cosman F, Rubin A, Shen V, Lindsav R (1993): Calcium homeostasis of an elderly population upon admission to a nursing home. J Am Geriatr Soc, 41: 1057—1064

Konety BR, Johnson CS, Trump DL, Getzenberg RH (1999): Vitamin D in the prevention and treatment of prostate cancer. Semin Urol Oncol. 17(2):77-84

Krall EA, Sahyoun N, Tannenbaum S, Dallal GE, Dawson-Hughes B (1989): Effect of vitamin D intake on seasonal variations in parathyroid hormone secretion in postmenopausal women. New Engl J Med. 321: 1777-1783

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

Krause et al (2002): in Holick und Jung (Ed.) Biologic Effects of Light 2001, S. 219-229

Krause R, Matulla-Nolte B, Dobberke JA, Bühring M (2003): UV irradiation is superior to vitamin D supplementation due to extrarenal synthesis of calcitriol. Nephr Dialysis Transpl. 18:145

Krexner E, Resch H, Pietschmann P, Bernecker P, Woloscuk W, Vukovich T, Geyer G, Willvonseder R (1996) Vitamin D status in residents of a long-term-care geriatric hospital in Vienna. Osteologie. 5: 13-18

Kruse HP (1991): Osteomalazie. Internist. 32: 90-99

Krutmann J, Hönigsmann H (Hrsg.) (1997): Handbuch der dermatologischen Phototherapie und Photodiagnostik. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg

Ladizesky M, Lu Z, Oliveri B, San Roman N, Diaz S, Holick MF, Mautalen C (1995): Solar ultraviolet B radiation and photoproduction of vitamin D_3 in central and southern areas of Argentina. J Bone Miner Res. 10(4): 545-9

Lam RW , Buchanan A, Clark CM, Remick RA (1991): Ultraviolet vs. non-ultraviolet light therapy for seasonal affective disorder. Clin Psych. 52(5): 213-216

Lamy O, Burckhardt P, Thiebaud D (1995): The treatment of established osteoporosis. Rev Med Suisse Romande. 115(2): 97-102

Lawson CEM, Paul AA, Black AWE, Cole TJ, Mandell AR, Davie M (1979): Relative contribution of diet and sunlight to vitamin D state in the elderly. Br Med J. II: 303-305

Leidig P, Haas G, Delling G, Krakamp B (2002): 30-year-old patient with progressive bone pain and muscle weakness. Adult form of phosphate diabetes with secondary hyperparathyroidism. Internist. 43(5): 661-664

Lentner (1992): Geschichte der Lichttherapie. Von der Heliotherapie der Antike zur modernen Ultraviolett-Phototherapie, Aachen, 1992

Lind L, Wengle B, Wide L, Ljunghall S (1989): Reduction of blood pressure during long-term treatmetn with active vitamin D (α-calcidol) is dependent on plasma renin activity and calcium status: A double blind placebo-controlled study. Am J Hypertens. 2: 20-25

Lind L, Hanni A, Lithell H, Hvarfner A, Sorrensen OH, Ljunghall S (1995): Vitamin d is related to blood pressure and other cardiovascular risk factors in middle-aged men. Am J Hypertnes. 8: 894-901

Lips P, Netelenbos JC, Jongen MJM et al. (1982): Histomorphometric profile and vitamin D status in patients with femoral neck fracture. Metab Bone Dis Rel Res. 4. 85-93

Lips P, van Ginkel FC, Jongen MJM, Rubertus A, van der Vijgh WJF, Netelenbos JC (1987): Determinants if Vitamin D status in patients with hip fractures and elderly control subjects. Am J Clin Nutr. 46: 1005-1010

Lips P, Wiesinga A, Van Ginkel FC, Jongen MJM, Netelenbons JC, Kackeng WHL, Delmas PD, An der Vijgh WJF (1988): The effect if vitamin D supplementation on vitamin D status and parathyroid function in elderly subjects. J Clin Endocrin Metabol. 67(4):644-650

Lips P (1994): Suboptimal vitamin D status: a risk factor for osteoporosis? Adv Nutr Res. 9: 151-66

Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, Bezemer PD, Bouter LM (1994): The effect of vitamin D supplementation on the incidence of hip fractures in elderly people. J Bone Mineral Res. 9: 148 (abstract)

Lips P (1996): Vitamin D deficiency and osteoporosis: the role of vitamin D deficiency and treatment with vitamin D and analogues in the prevention of osteoporosis-related fractures. Europ J Clin Invest. 26: 436-442

Lips P (1996): Prevention of hip fractures: drug therapy. Bone. 18: 159-163

Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, Bezemer PD, Bouter LM (1996): Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons : A randomised, placebo-controlled clinical trial. Ann Intern Med. 1254: 400-406

Looker AC, Harris TB, Madans JH, Sempos CT (1993): Dietary calcium and hip fracture risk: the NHANES I Epidemiologic Follow-Up Study. Osteoporos Int. 3(4): 177-84

Lu Y, Genant HK, Shepherd J et al (2001): Classification of osteoporosis based on bone mineral densities. J Bone Mineral Res. 16: 901-10

Lund B, Sorenson OH (1979): Measurement of 25-hydroxyvitamin D in serum and its relation to sunshine, age and vitamin D intake in the Danish population. Scand J Clin Lab Invest. 53: 251-254

Luscombe ND, Noakes M, Clifton PM (1999): Diets high and low in glycemic index versus high monounsaturated fat diets: effects on glucose and lipid metabolism in NIDDM. Eur J Clin Nutr. 53(6): 473-8

Luscombe CJ, Fryer AA, French ME et al. (2001): Exposure to ultraviolet radiation: association with susceptibility and age at presentation with prostate cancer. Lancet. 358: 641-642

MacLaughlin J, Hollick MF (1985): Ageing decreases the capacity of human skin to produce vitamin D_3. J Clin Invest. 76: 1536-8

Maderthaner H, Bauer H, Guttmann G, Greiter D (1980): The influence of erythemogenic and non-erythemogenic light on some psychological parameters. Poster . Internationaler Photobiologiekongress, Strasbourgh - 1980

Marshall D, Johnell O, Wedel H (2001): Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. Br Med J. 312: 1254-59

Matthey M, Graf H, Richter GH, Flachowsky G (1989): Methodologic recommendations for the determination of 25-OH vitamin D_3 in plasma using HPLC. Nahrung. 33(6): 503-7

Mathieu C, Waer M, Laureys J, Rutgeerts, Bouillon R (1994): Prevention of autoimmune diabetes in NOD mice by 1,25 dihydroxyvitamin D_3. Diabetologia. 37:552-558

McKenna MJ (1992): Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. Am J Med. 93(1): 69-77

Mehta RG, Mehta RR (2002): Vitamin D and cancer. J Nutr Biochem. 2002 13(5): 252-264

Melton III, LJ, Kan SH, Frye MA, Whner HW, O'Fallon WM, Riggs BL (1989): Epidemiology of vertebral fractures in women. Amer J Epidemiol. 129: 1000-1011

Melton LJ, Orwoll ES, Wasnich RD (2001): Does bone density predict fractures comparably in men and women? Osteoporos Int. 4: 368-81

Menon MG (1990): Coping with global environmental change -- role of science and democracy. Yojana. 34(16): 15-20

Menon GK, Elias PM (1991): Ultrastructural localization of calcium in psoriatic and normal human epidermis. Arch Dermatol. 127(1):57-63.

Merke J, Ritz E, Schettler G (1986): New viewpoints on the role of vitamin D. Current knowledge and outlook. Dtsch Med Wochenschr. 111(9): 345-9

Merke J, Klaus G, Hügel U, Waldherr R, Ritz E (1986): No 1,25-dihydroxyvitamin D_3 receptors on osteoclasts of calcium deficient chicken despite demonstrable receptors on circulating monocytes. J Clin Invest. 77: 312-314

Meyer HE, Smedshaug GB, Kvaaik E, Falch JA, Tverdal A, Pedersen JI (12002): Can Vitamin D supplementation reduce the risk of fracture in the elderly? A randomized controlled trial. J Bone Miner Res. 17: 709-715

Milde P (1991): Vitamin D und die Haut: neue Aspekte und Perspektiven. Hautarzt. 42: 671-676

Minne HW (1994): Osteoporose: Krankheitsfolgen und therapeutische Möglichkeiten: Spektrum der Pharmakotherapie - körperliches Training im Alter. Fortschr. Med. 17: 241-242

Minne HW, Pollhane W, Karpf DB (1999): The effects of alendronate on stature and the spine deformity index. Int J Clin Pract Suppl. 101: 36-9

Minne HW (2001): Geriatric prevention. Bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. Pharm Unserer Zeit. 30(6): 512-7

Morimoto S, Kumahara Y (1985): A patient with psoriasis cured by 1α-hydroxyvitamin D_3 . Med J Osaka Univ. 35:51

Narang NK, Gupta RC, Jain MK, Aaronson K (1984) Role of vitamin D in pulmonary tuberculosis. J Assoc Physicians India. 32: 185-186

Norman AW, Roth J, Orci L (1982): The vitamin D endocrine system: steroid metabolism, hormon receptors, and biological response (calcium binding proteins). Endocr Rev. 3: 331-366

Normann AW, Nemere T, Zhou LX, Bishop JE, Lowe KE, Mayiar AC, Collins ED, Takoa T, Sergeev I, Farach-Carson MC (1992): 1,25 D_3: a steroid hormone that produces biologic effects via both genomis and nongenomic pathways. J Steroid Biochem Mol Biol. 41: 231-240

Norris JM (2001): Can the sunshine vitamin shed light on type 1 diabetes? Lancet. 358(9292): 1476-1478

Nydegger V, Rizzoli R, Rapin CH, Vasey H, Bonjour JP (1991): Epidemiology of fractures of the proximal femur in Geneva: incidence, clinical and social aspects. Osteoporos Int. 2(1): 42-7

Nykjaer A, Dragun D, Walther D, Vorum H, Jacobsen C, Herz J, Melsen F, Christensen EI, Willnow TE (1999): An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH) vitamin D_3. Cell. 96(4): 507-15

Oliveri MB, Wittich A, Mautalen C, Chaperon A, Kizlansky A (2000): Peripheral Bone mass is not affected by Winter Vitamin D Deficiency in Children and Young Adults from Ushuaia. Calcif Tissue Int. 67: 220-224

Omdahl JL, Garry PJ, Hunsaker LA, Hunt WC, Goodwin JS (1982): Nutritional status in a healthy elderly population: vitamin D. Am J Clin Nutr. 36: 1225-1233

Ooms ME, Vlasman P, Lips P, Nauta J, Bouter LM, Valkenburg HA (1994): The incidence of hip fractures in independent and institutionalized elderly people. Osteoporos Int. 1994 Jan; 4(1): 6-10

Ooms ME, Roos JC, Bezemer PD, van der Vijgh WJF, Bouter LM, Lips P (1995): Prevention of Bone Loss by Vitamin D Supplementation in Elderly Women: A Randomized Double-Blind Trial. J Endocrin & Meta. 80(4):1052-1058

Ooms ME, Lips P, Roos JC, van der Vijgh WJF, Popp-Snijders C, Bezemer PD, Bouter LM (1995): Vitamin D Status and Sex Hormone Binding Globulin: Determinants of Bone Turnover and Bone Mineral Density in Elderly Women. J Bone Mineral Res. 10(8):1177-1184

Parrish JA, Anderson RR, Urbach F, Pitts D (1978): UVA – Biological effects of ultraviolet radiation with emphasis on human responses to long-wave ultraviolet. John Wiley & Sons, Chichester, New York, Brisbane, Toronto

Parfitt AM, Gallagher JC, Heaney RP, Johnston CC, Neer R, Whedon GD (1982): Vitamin D and bone health in the elderly. Am J Clin Nutr. 36: 1014-1031

Pattanaungkul S, Riggs BL, Yergey AL, Vieira NE, O'Fallon WM, Khosla S. (2000): Relationship of intestinal calcium absorption to 1,25-dihydroxyvitamin D [1,25$(OH)_2$D] levels in young versus elderly women: evidence for age-related intestinal resistance to 1,25(OH)2D action. J Clin Endocrinol Metab. 85(11): 4023-7

Pfeifer M, Minne HW (1999): Vitamin D and Hip Fracture. Trends Endocrinol Metab. 10(10): 417-420

Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Abrams C, Nachtigall D, Hansen C (2000) Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyreoidism in elderly women. J Bone Miner Res. 15: 1113-1118

Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Schlotthauer T, Pospeschill M, Scholz M, Lazarescu AD, Pollahne W (2001): Vitamin D status, trunk muscle strength, body sway, falls, and fractures among 237 postmenopausal women with osteoporosis. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 109(2): 87-92

Posner GH, Wang Q, Han G, Lee JK, Crawford K, Zand S, Brem H, Peleg S, Dolan P, Kensler TW (1999) : Conceptually new sulfone analogues of the hormone 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D(3): synthesis and preliminary biological evaluation. J Med Chem. 42(18): 3425-35

Preece MA, Tomlinson S, Ribot CA, Pietrek J, Korn HT, Davies DM, Ford JA, Dunnigan MG, Riordan JLH (1975): Studies of Vitamin D Deficiency in Man. Quart J Med. 176: 575-589

Prestwood KM, Pilbeam CC, Burleson JA, Woodiel FN, Delmas PD, Deftos LJ, Raisz LG (1994): The short term effectw of conjugated estrogen on bone turnover in older women. J Clin E M. 79: 366-371

Prudham D, Evans JG (1981): Factors associated with falls in the elderly: A community study. Age Aging. 10:141-146.

Rapuri PB, Kinyamu HK, Gallagher JC, Haynatzka V (2002): Seasonal changes in calciotropic hormones, bone markers, and bone mineral density in elderly women. J Clin Endocrinol Metab. 87(5): 2024-32

Reichel H (1998): Vitamin D und D-Hormone. Internist. 39: 657-667

Reid IR, Gallagher DJA, Bosworth J (1985): Prophylaxis against vitamin D deficiency in the elderly by regular sunlight exposure. Age Aging. 15: 35-40

Ringe JD, (1994): Osteoporose bei Männern ? Dtsch Med Wschr. 119: 80-82

Roediger WE, Rigol G, Rae D (1984): Sodium absorption with bacterial fatty acids and bile salts in the proximal and distal colon as a guide to colonic resection. Dis Colon Rectum. 27(1): 1-5

Rosen CJ, Morrison A, Zhou H, Storm D, Hunter SJ, Musgrave K, Chen T, wei W, Holick MF (1994): Elderly women in northern England exhibit seasonal changes in bone mineral density and calciotropic hormones. Bone Miner. 25: 83-92

Ross PD (1996): Osteoporosis. Frequency, consequences, and risk factors. Arch Intern Med. 156: 1399-411

Rostand SG (1997): Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. Hypertension. 30(2 Pt 1): 150-6

Rotzsch W, Remke H, Richter V (Hrsg.) (1996): Pathobiochemie und Klinische Chemie. Kompendium. Verlag Wissen-schaftliche Scripten. 2: 61-62

Rummel M, Bühring M, Wolff F (1990): Change of physical conditions under serial exposures to UV-B. In: Schmidt-Keiner N, Merke J, Wolff F; Jung EG (Hrsg.) Biopositive effects of the optical radiation on man. TW-Taschenbuch Medizin – Dermatologie, Bd. 28. Braun, Karlsruhe

Saggese G, Federico G, Battini R. (1993): Topical application of 1,25-dihydroxyvitamin D_3 (calcitriol) is an effective and reliable therapy to cure skin lesions in psoriatic children. Eur J Pediatr. 152(5): 389-92

Sahota O, Masud T, San P, Hosking DJ (1999): Vitamin D insufficiency increases bone turnover markers and enhances bone loss at the hip in patients with established vertebral osteoporosis. Clin Endocrinol. 51: 217-21

Sahota O, Masud T (1999): Osteoporosis: fact, fiction, fallacy and the future. Age Ageing. 28(5): 425-8

Sahota O, Masud T, San P, Hosking DJ (1999): Vitamin D insufficiency increases bone turnover markers and enhances bone loss at the hip in patients with established vertebral osteoporosis. Clin Endocrinol (Oxf). 51(2): 217-21

Saller DN Jr, Canick JA, Schwartz S, Blitzer MG (1992): Multiple-marker screening in pregnancies with hydropic and nonhydropic Turner syndrome. Am J Obstet Gynecol. 167(4 Pt 1): 1021-4

Schaafsma G (1992): The scientific basis of recommended dietary allowance for calcium. J Intern Med. 231(2): 187-194

Scharla SH, Ziegler R (1994): Bedeutung des Vitamin D und seiner Metaboliten in der Pathogenese und Therapie der Osteoporose. Dtsch. Med. Wschr. 119: 847-851

Scharla SH, Scheidt-Nave C, Leidig G, Woitge H, Wüster C, Seibel MJ, Ziegler R (1996) Lower serum 25-hydroxyvitamin D is associated with increased bone resorption markers and lower bone density at the proximal femur in normal females: A population-based study. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 104: 289-292

Scharla SH, Scheidt-Nave C (1996): Referenzbereich für die Serumkonzentration von 25-Hydroxy-Vitamin D in Deutschland. Clin Lab. 42: 475-477

Scharla SH, Wolf S, Düll R, Lempert UG (1997): Osteopenie und andere Risikofaktoren bei Patienten mit proximaler Femurfraktur: Hinweis auf unterschiedliche Frakturschwelle bei Männern und Frauen. Osteologie. Suppl. 1, Bd. 6: 94

Scharla SH, Barth D, Bocionek P, Lempert UG (1999): Ist künstliche UV-Licht-Bestrahlung geeignet zur Behandlung von Vitamin-D-Mangel und Knochen- stoffwechselstörungen bei älteren Frauen? Osteologie. suppl. 1, Bd. 8: 70

Schilli MB, Paus R, Czarnetzki BM, Reichrath J. (1994): Vitamin D_3 and its analogs as multifunctional steroid hormones. Molecular and clinical aspects from the dermatologic viewpoint. Hautarzt. 45(7): 445-52

Schmidt-Gayk H, persönliche Mitteilungen

Schölmerich J (Hrsg.), Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL (1997): Harrisons Kompendium: Innere Medizin. Blackwell Wissenschafts-Verlag Berlin/Wien

Scragg R (1981): Seasonality of Cardiovascular Disease Mortality and the Possible Protective Effect of Ultra-violet Radiation. Intern J Epidemiol. 10(4): 337-341

Scragg R, Jackson R, Holdaway IM, Lim T, Beaglehole R (1990): Myocardial infarction is inversely associated with plasma 25-hydroxyvitamin D_3 levels: a community-based study. Int J Epidemiol. 19(3): 559-63

Scragg R, Khaw KT, Murphy S (1995): Effect of winter oral vitamin D_3 supplementation on cardiovascular risk factors in elderly adults. Eur J Clin Nutr. 49(9): 640-6

Segersten U, Correa P, Hewison M, Hellman P, Dralle H, Carling T, Akerstrom G, Westin G (2002): 25-hydroxyvitamin D(3)-1alpha-hydroxylase expression in normal and pathological parathyroid glands. J Clin Endocrinol Metab. 87(6): 2967-72

Serhan E, Holland MR (2002): Relationship of hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism with bone mineral density among UK resident Indo-Asians. Ann Rheum Dis. 61(5): 456-8

Sharkey JR, Giuliani C, Haines PS, Branch LG, Busby-Whitehead J, Zohoori N (2003): Summary measure of dietary musculoskeletal nutrient (calcium, vitamin D, magnesium, and phosphorus) intakes is associated with lower-extremity physical performance in homebound elderly men and women. Am J Clin Nutr. 77(4): 847-56

Shermann SS, Hollis BW, Tobin JD (1990): Vitamin d status and related parameters in a healthy population: the effects of age, sex and season. J Clin Endicrinol Metab. 71: 405-413

Skinner RK, Wills MR (1977): Serum 25-hydroxyvitamin D assay. Evaluation of chromatographic and non-chromatographic procedures. Clin Chim Acta. 80(3): 543-54

Skinner RK, Long RG, Sherlock S, Wills MR (1981): 25-Hydroxilation of vitamin D in primary biliary cirrhosis. Lancet 1: 720-721

Slattery ML, Sorenson AW, Ford MH (1988): Dietary calcium intake as a mitigating factor in colon cancer. Am J Epidemiol. 128(3): 504-14

Stanbury SW, Mawer EB, Taylor CM, DeSilva P (1980): The skin, vitamin D and control of its hydroxylation. Miner Alactrolyte Metab. 5: 51-60

Stein MS, Wark JD, Scherer SC, Walton SL, Chick P, Di Carlantonio M, et al. (1999): Falls relate to vitamin D and parathyroid hormone in an Australian nursing home and hostel. J Am Geriatr Soc, 47: 1195—l201

Stumpf WE, Privette TH (1989): Light, vitamin D and psychiatry. Role of 1,25 dihydroxyvitamin D_3 (soltriol) in etiology and therapy of seasonal affective disorder and other mental processes. Psychopharmacology (Berl). 97(3): 285-94

Tangpricha V, Turner A, Spina C, Decastro S, Chen TC, Holick M (2004): Tanning is associated with optimal vitamin D status (serum 25-hydroxyvitamin D concntration) ad higher bone mineral density. Am J Clin Nutr. 80:1645-1649

Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaew AC, Deraska DJ, Kitch BT, et al. (1998): Hypovitaminosis D in medical inpatients. N Engl J Med. 338: 777-783

Thorington L (1985): Spectral, irradiance, and temporal aspects of natural and artificial light. Ann N Y Acad Sci. 453: 28-54

Toss G, Andersson R, Diffey BL, Fall PA, Larkö O, Larsson L (1982): Oral vitamin D and ultraviolet radiation for the prevention of vitamin D deficiency in the elderly. Acta Med Scand. 212: 157-161

Trivedi DP, Doll R, Khaw KT (2003): Effect of fourmonthly oral vitamin D_3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: Randomised, double-blind controlled trial. BMJ. 326: 469-472

Tsai KS, Heath H III, Kumar R, Riggs BL (1984): Impaired vitamin D metabolism with aging in women. J Clin Invest. 73: 1668-1672

Ulrich U, Ramos J, Dmowski WP, Flessland K, Cain D, Mallinak N, Chesnut C (1995): The relationship between NTx excretion and bone mineral density in women treated with GnRH-agonist. J Bone Mineral Res. 10: 152

van den Bernd GJ, Chang GT (2002): Vitamin D and vitamin D analoges in cancer treatment. Curr Drug Targets. 3: 85-94

van den Berg H (1997): Bioavaibility of vitamin D. Eur J Clin Nutr. 51(Suppl 1): 76-79

van der Wielen RPJ, Lowik MRH, van den Berg H, de Groot LCPGM, Haller J, Morieras O, et al. (1995): Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. Lancet. 346: 207-210

Verhaar HJ, Samson MM, Jansen PA, de Vreede PL, Manten JW, Duursma SA (2000): Muscle strength, functional mobility and vitamin D in older women. Aging. 12:455-460

Vieth R (1999) Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations and safety. Am J Clin Nutr. 69: 842-856

Vieth R, Chan PCR, MacFarlane GD (2001) Efficacy and safety of vitamin D intake exceeding the lowest observed adverse effect level. Am J Clin Nutr. 73: 288-294

Vieth R, Kimball1 S, Hu1 A, Walfish PG (2004) Randomized comparison of the effects of the vitamin D3 adequate intake versus 100 mcg (4000 IU) per day on biochemical responses and the wellbeing of patients. Nutr J. 3: 8

Webb AR, Holick MF (1988): The role of sunlight in the cutaneous production of vitamin D_3. Ann Rev Nutr. 8: 375-399

Webb AR, Kline LW, Holick MF (1988): Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D_3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D_3 synthesis in human skin. J Clin Endocr Metab. 67: 337-338

Webb AR, DeCosta BR, Holick MF (1989): Sunlight regulates the cutaneous production of vitamin D_3 by causing its photodegradation. J Clin Endocr Metab. 68: 882-887

Webb AR, Pilbeam C, Hanafin N, Hollick MF (1990): An evaluation of the relative contributions of exposure to sunlight and of diet to the circulating concentrations of 25-hydroxyvitmamin D in an elderly nursing home population in Boston. Am J Clin Nutr. 51: 1075-81

Wieslander SB, Mortensen BT, Binderup L, Nissen NI (1987): $1\alpha(OH)D_3$ Treatment and receptor studies in 16 patients with chronic myeloproliferative disorders. Eur J Haematol. 39: 35-38

Wilkinson RJ, Llewelyn M, Toossi Z, Patel P, Pasvol G, Lalvani A et al. (2000): Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis among Gujarati Asians in west London: A case-control study. Lancet. 355: 618.621

Willich SN (1999): Circadian variation and triggering of cardiovascular events. Vasc Med. 4(1): 41-9. Review

Willich SN (1999): Cardiac risk: theme con variations. Am Heart J. 137(3): 384-5

Woitge HW, Scheidt-Nave C, Kissling C, Leidig-Bruckner G, Meyer K, Grauer A, Scharla SH, Zeigler R, Seibel MJ (1998): Seasonal variation of biochemical indexes of bone turnover: results of a population-based study. J Clin Endocrinol Metab. 83: 68-75

Wood RD (1989): Repair of pyrimidine dimer ultraviolet light photoproducts by human cell extracts. Biochemistry. 28(21): 8287-92

Zankl H (2002): – Vorlesungen zur Gesundheitslehre

Zittermann A (2003): [German physicians discover a possible correlation. Heart failure caused by vitamin D deficiency? (interview by Dr. Kirsten Westphal)] MMW Fortschr Med. 145(5): 18

Zittermann A, Schleithoff SS, Tenderich G, Berthold HK, Korfer R, Stehle P (2003): Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? J Am Coll Cardiol. 41(1): 105-12

Zuckerman JD (1996) Hip fracture. N Engl J Med. 334: 1519-1525

Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Institute of Medicine, Food and Nutrition Board (1997): Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride. Washington, DC: National Academy Press

Statistisches Bundesamt Deutschland (Hrsg.) (2002): Statistisches Jahrbuch 2001 für die Bundesrepublik Deutschland, Wiesbaden,

Anhang

Abbildung 4 - Spektrale Bestrahlungsstärken - Strahler 1 (Cosmedico Cosmostar 400 W)

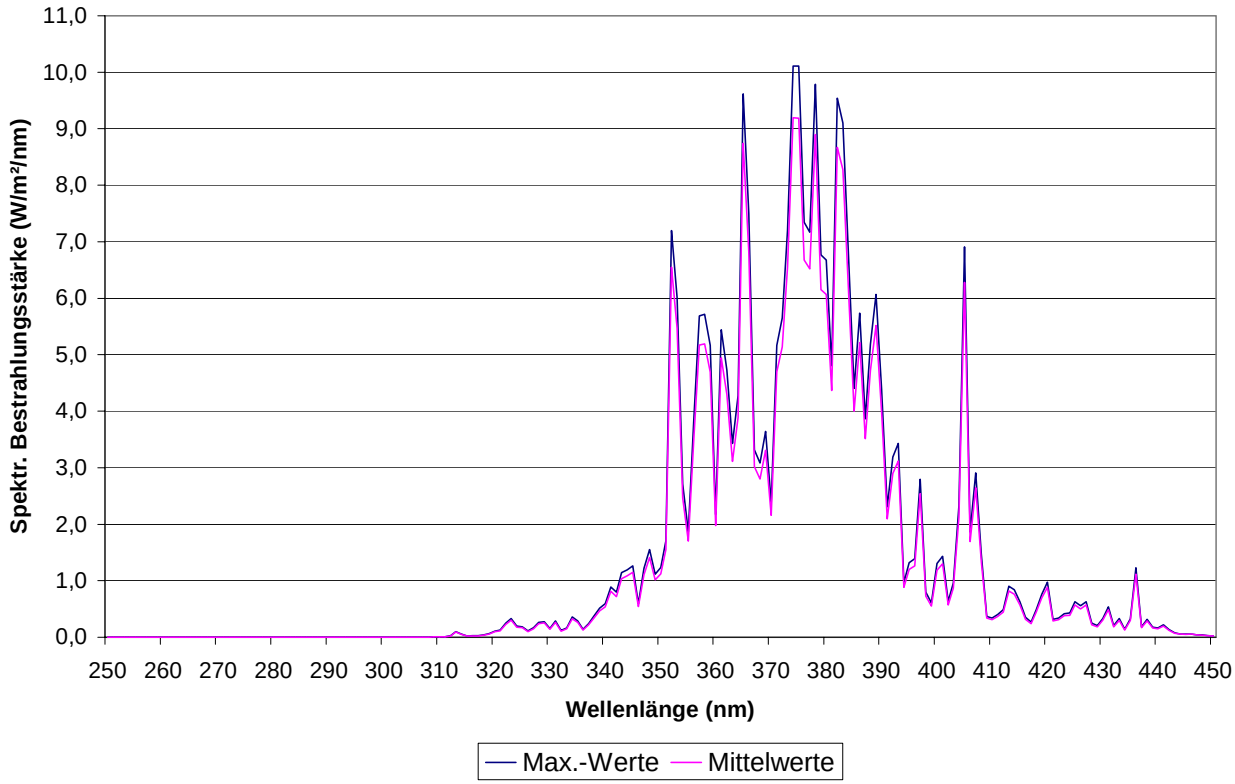


Abbildung 5 - Spektrale Bestrahlungsstärken - Strahler 2 (Cosmedico Cosmolux RA plus)

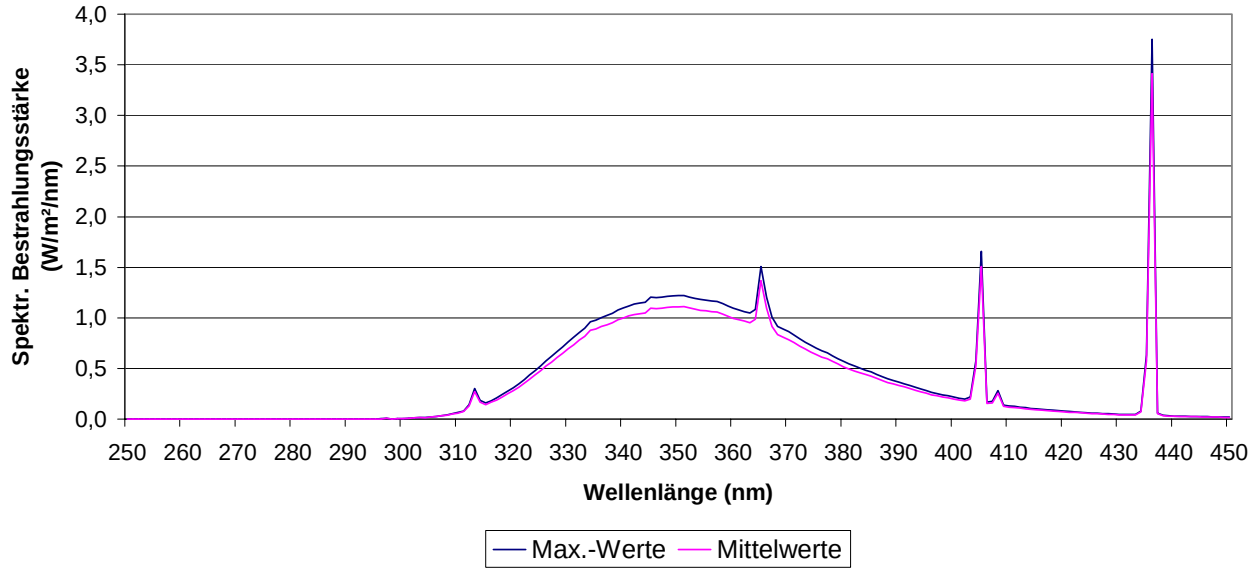


Abbildung 6 - Spektrale Bestrahlungsstärken
- Strahler 3 (Cosmedico Helarium 40 W)

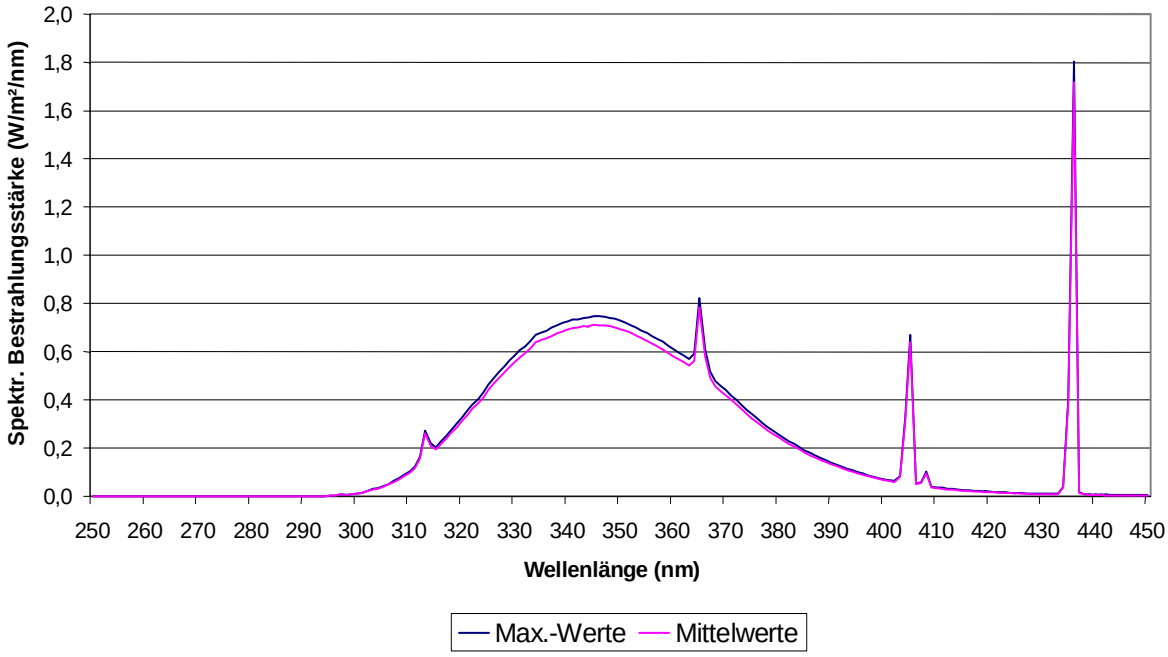


Abbildung 7 - Spektrale Bestrahlungsstärken
aller Strahler im Vergleich

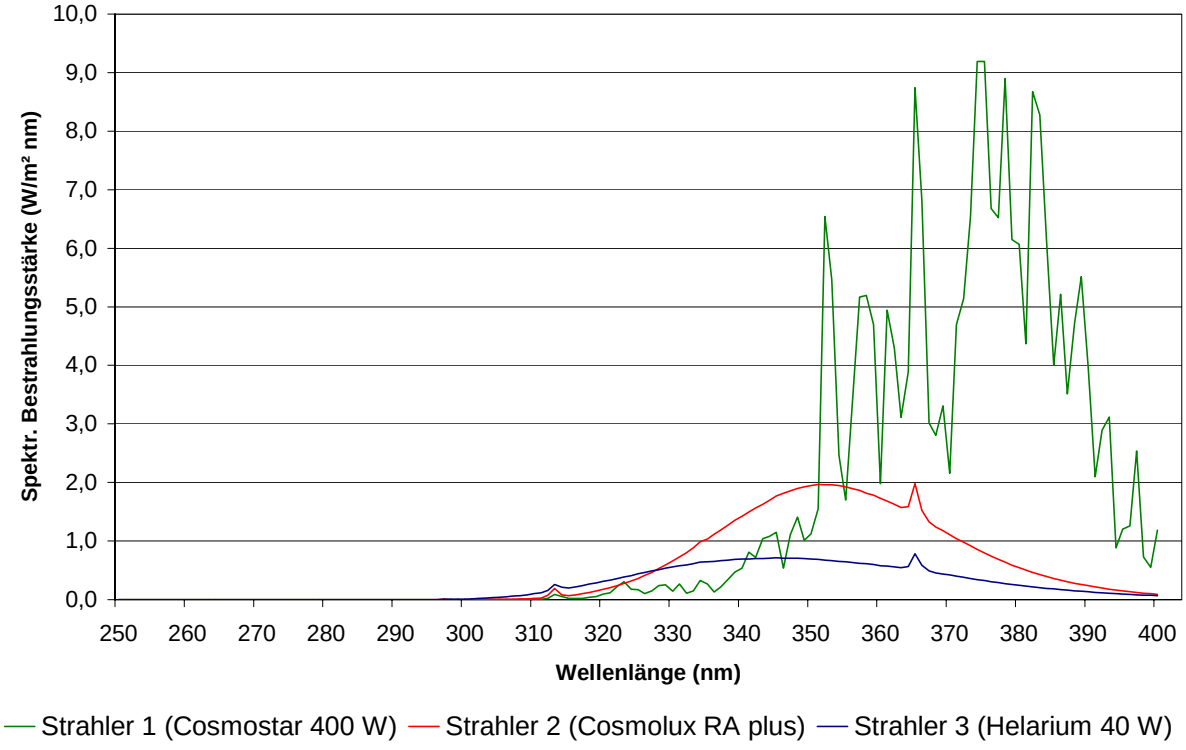
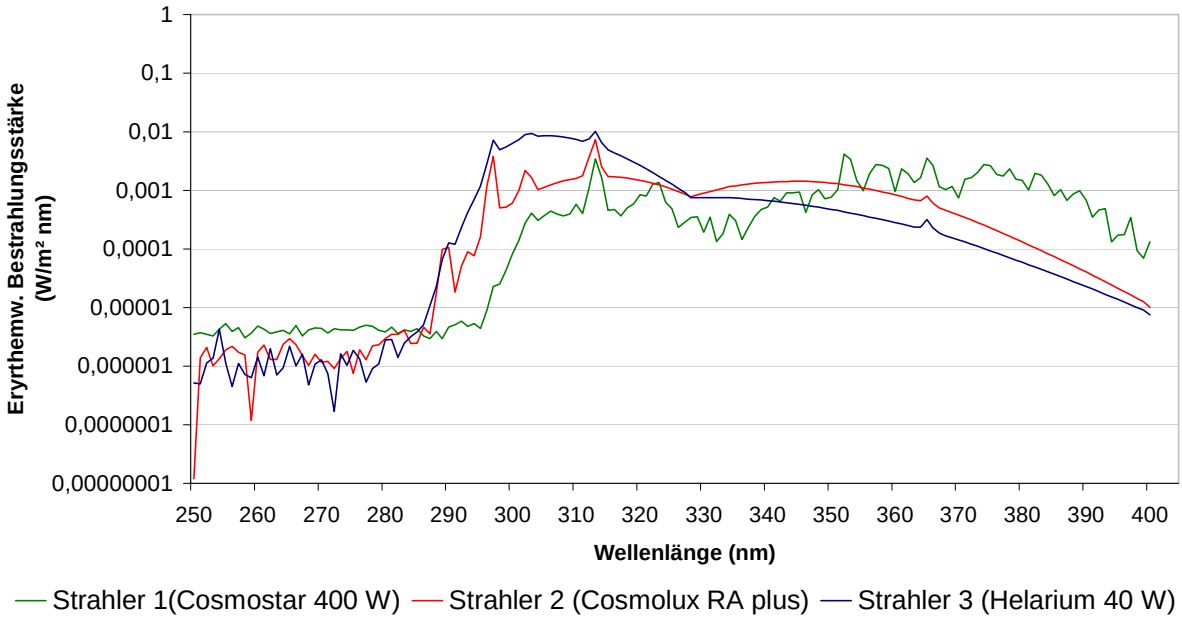


Abbildung 8 - Erythemwirksame Bestrahlungsstärken aller Strahler im Vergleich



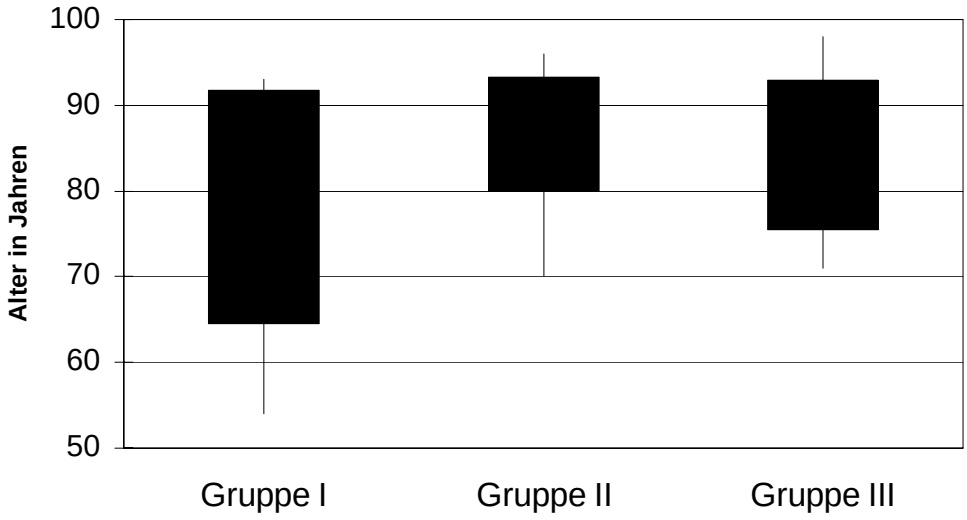
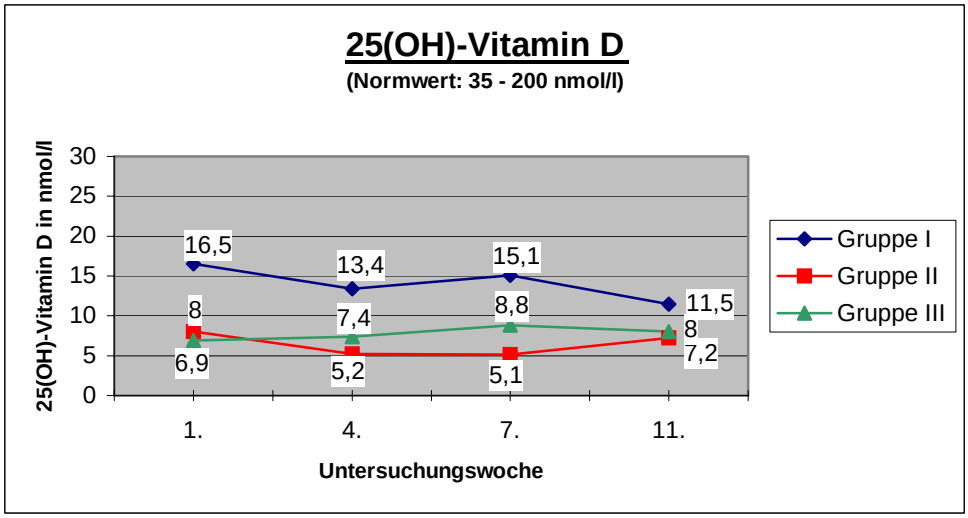
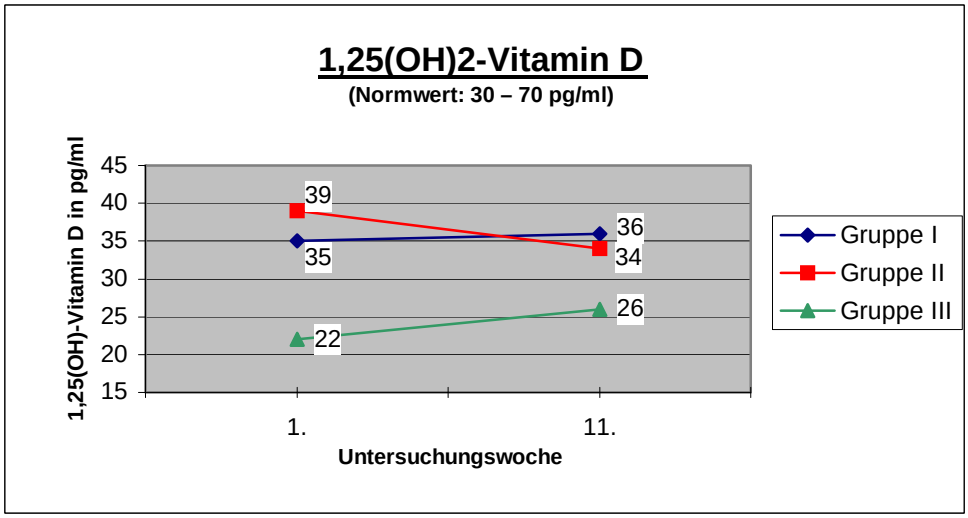


Abbildung 9: Altersverteilung der einzelnen Gruppen (obere und untere Standardabweichung sowie Maximum und Minimum)





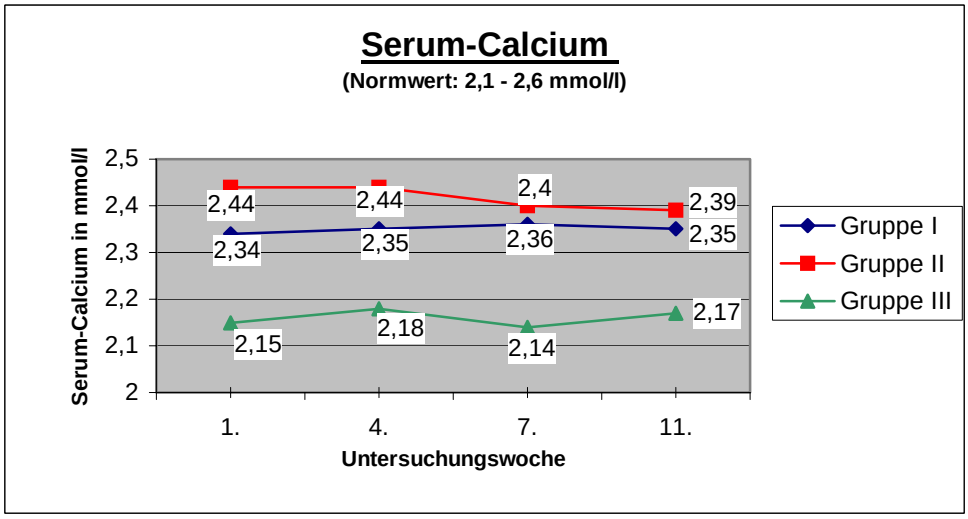
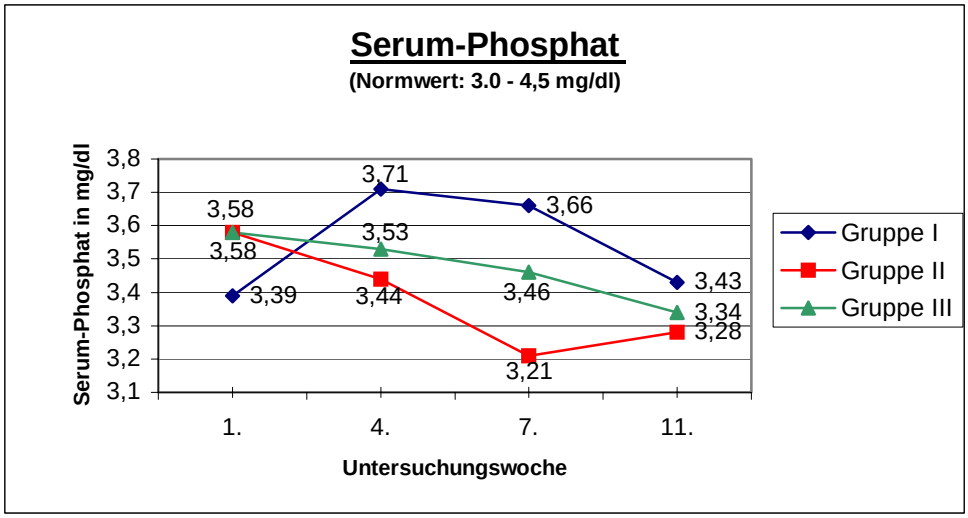
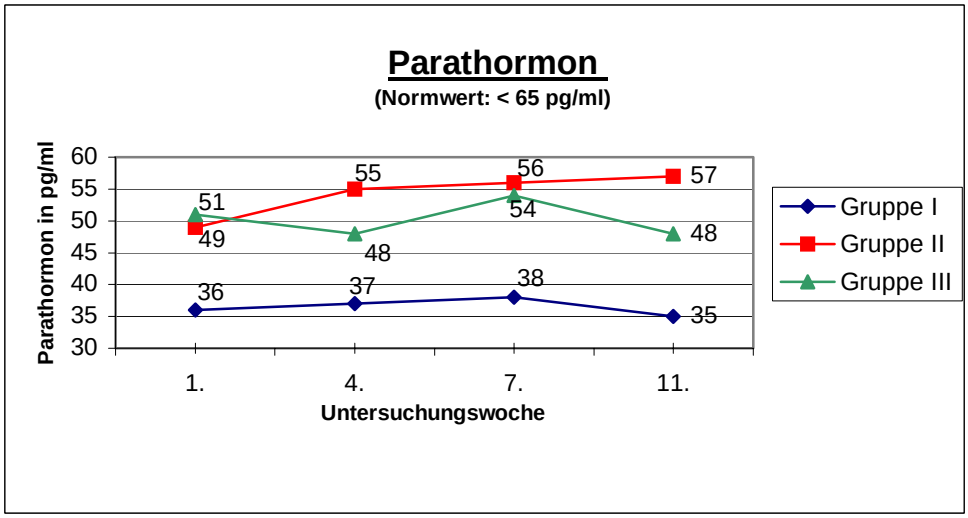


Abbildung 10: Darstellung des Verlaufs der 25-Hydroxycholecalciferol-, der 1,25-Dihydroxy-cholecalciferol- und der Serum-Calcium-Konzentrationen der einzelnen Gruppen während des 11-wöchigen Untersuchungszeitraumes





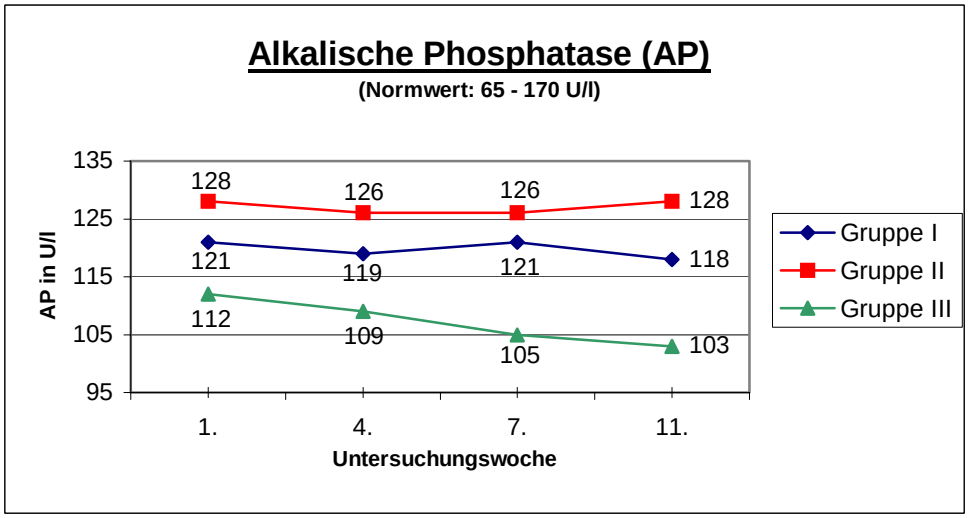
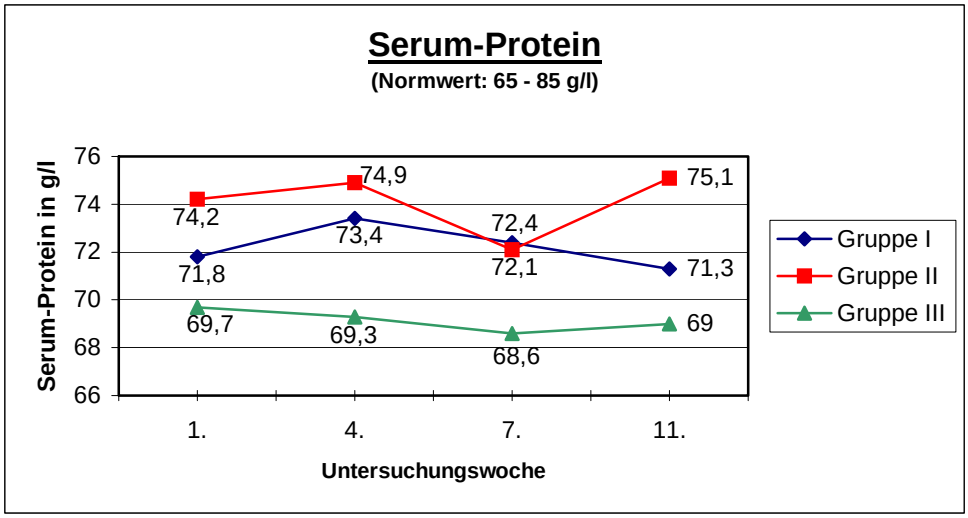
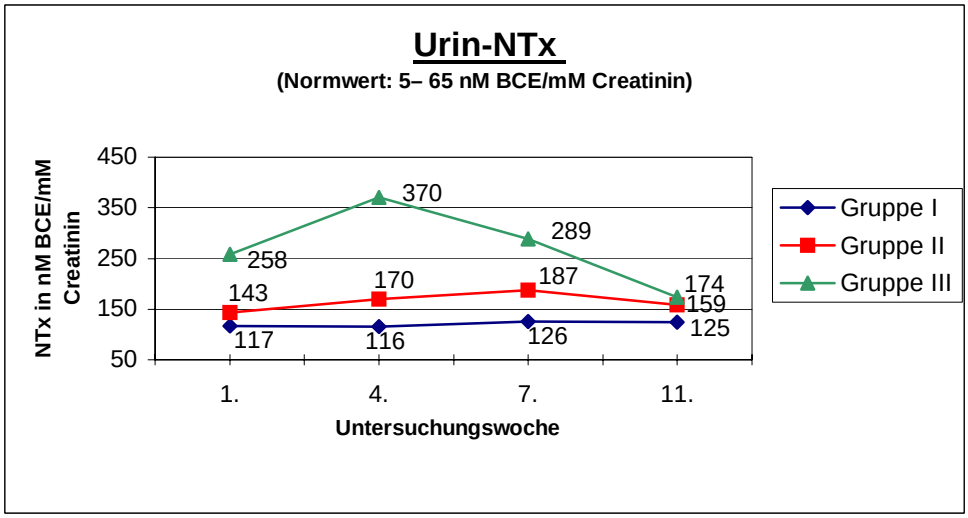


Abbildung 11: Darstellung des Verlaufs der Serum-Phosphat- und der Parathormon-Konzentrationen sowie der Konzentrationen der Alkalischen Phosphatase (AP) der einzelnen Gruppen während des 11-wöchigen Untersuchungszeitraumes





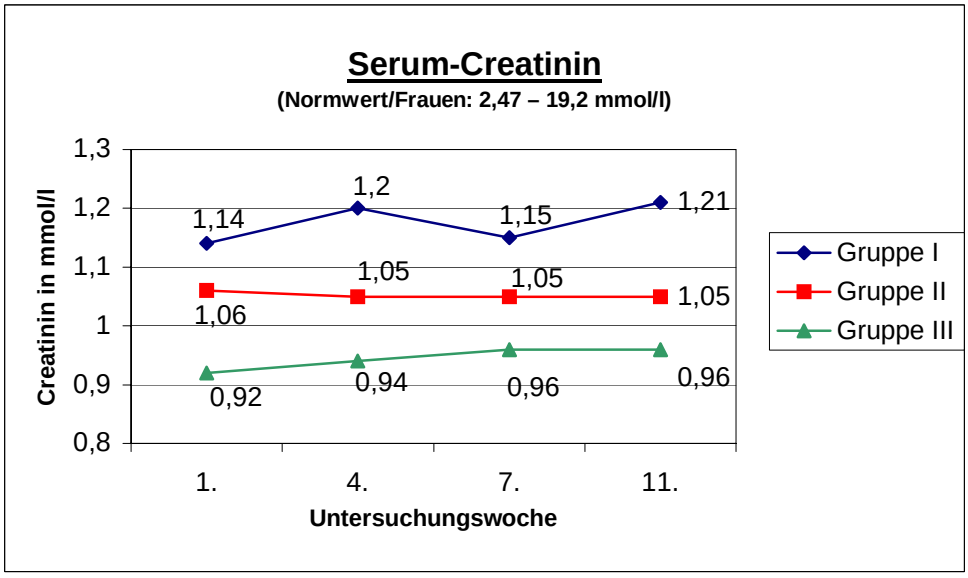
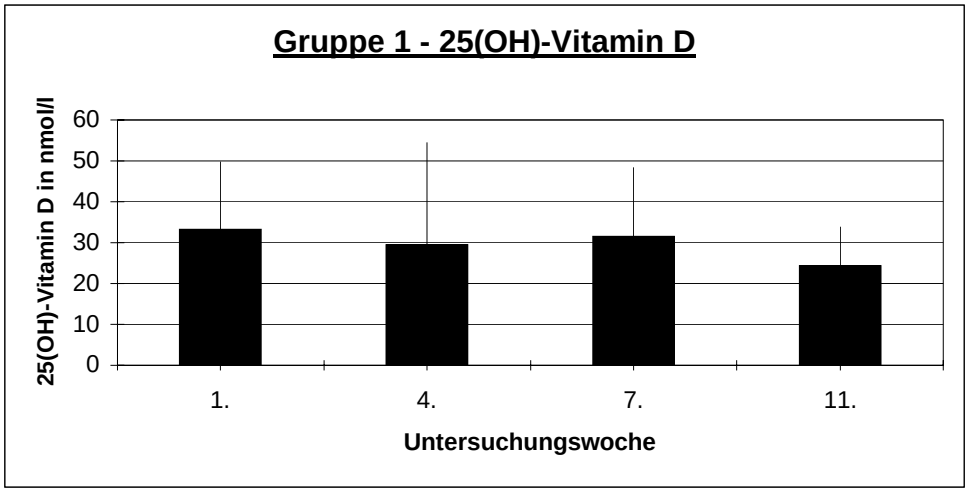
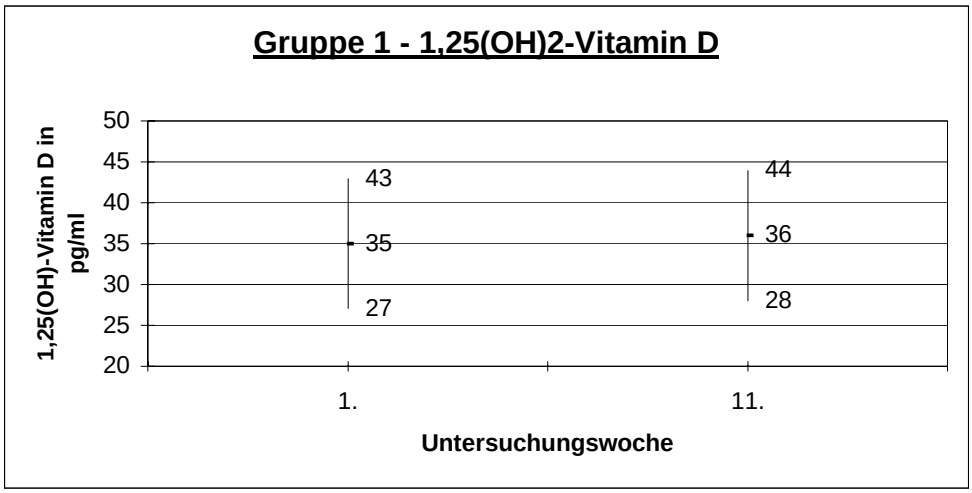


Abbildung 12: Darstellung des Verlaufs der Protein-, der NTx- und der Creatinin-Konzentrationen der einzelnen Gruppen während des 11-wöchigen Untersuchungszeitraumes





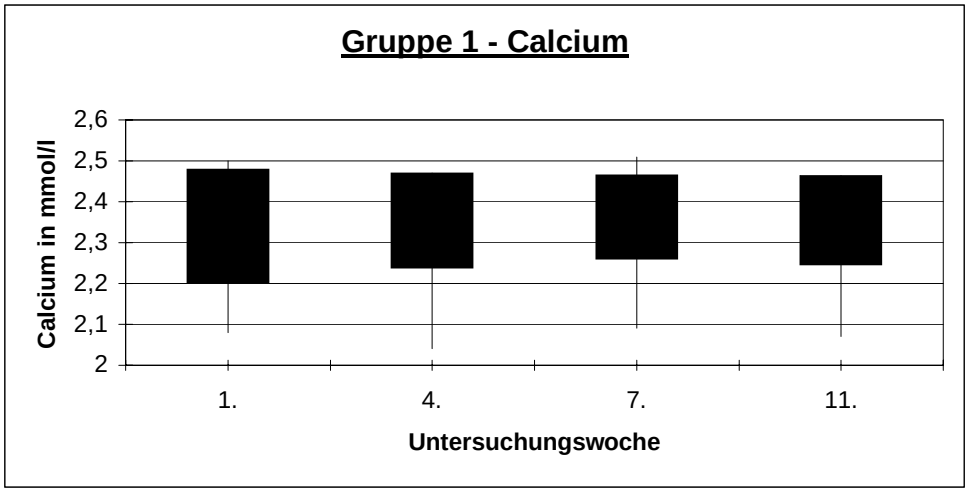


Abbildung 13: Werteverteilung in Gruppe 1 (obere und untere Standardabweichung, Maximum, Minimum; bei 1,25(OH)$_2$-Vitamin D - nur Maximum, Minimum, Mittelwert) bei 25(OH)-Vitamin D (Normwert: 35 - 200 nmol/l), bei 1,25(OH)$_2$-Vitamin D (Normwert: 30 – 70 pg/ml) und bei Calcium (Normwert: 2,10 - 2,60 mmol/l)

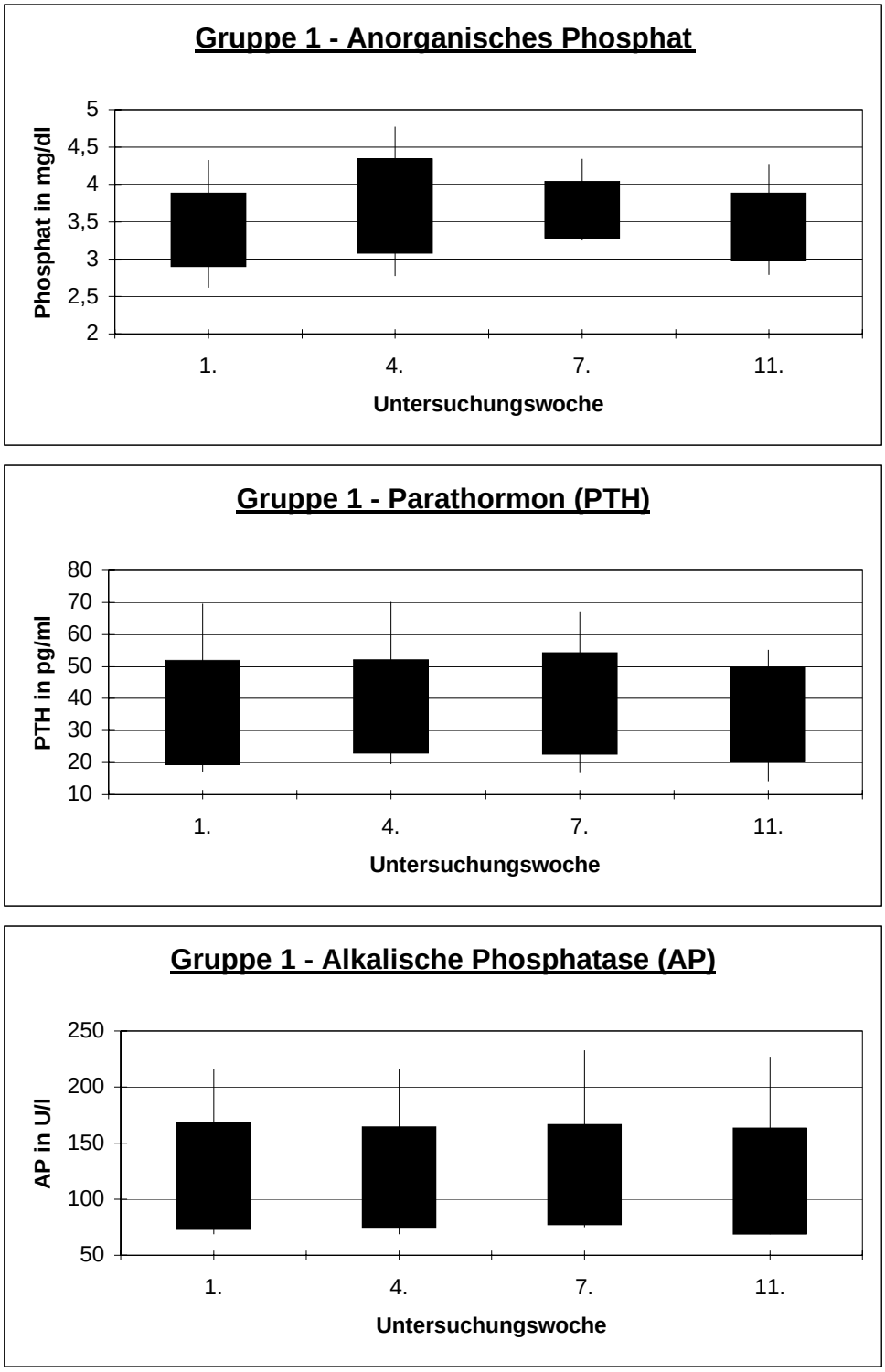
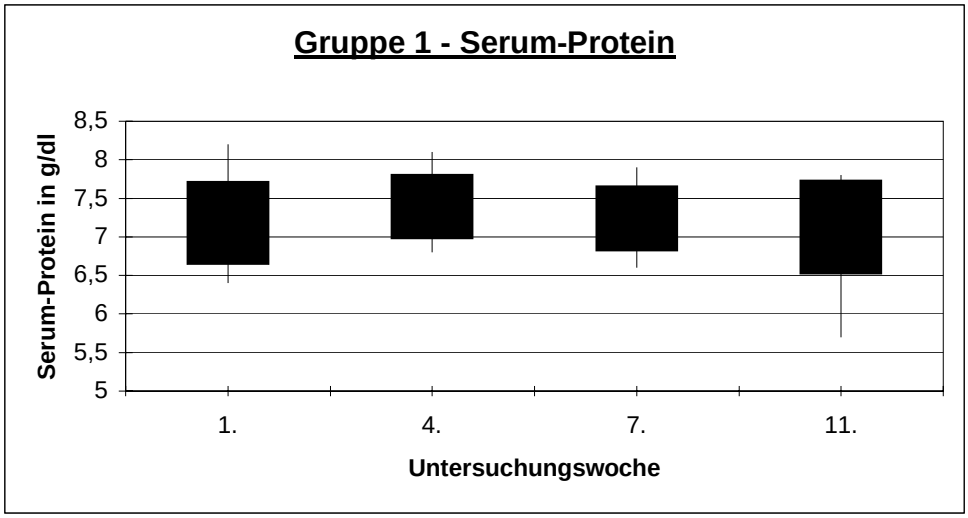
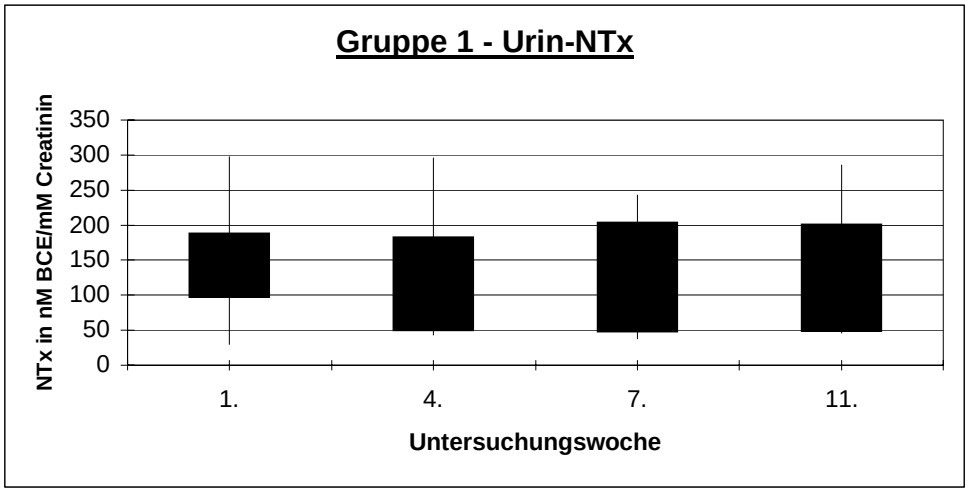


Abbildung 14: Werteverteilung in Gruppe 1 (obere und untere Standardabweichung, Maximum, Minimum) bei Anorganischem Phosphat (Normwert: 3,0 - 4,5 mg/dl), bei Parathormon (PTH, Normwert: < 65 pg/ml) und bei Alkalischer Phosphatase (AP, Normwert: 65 - 170 U/l)





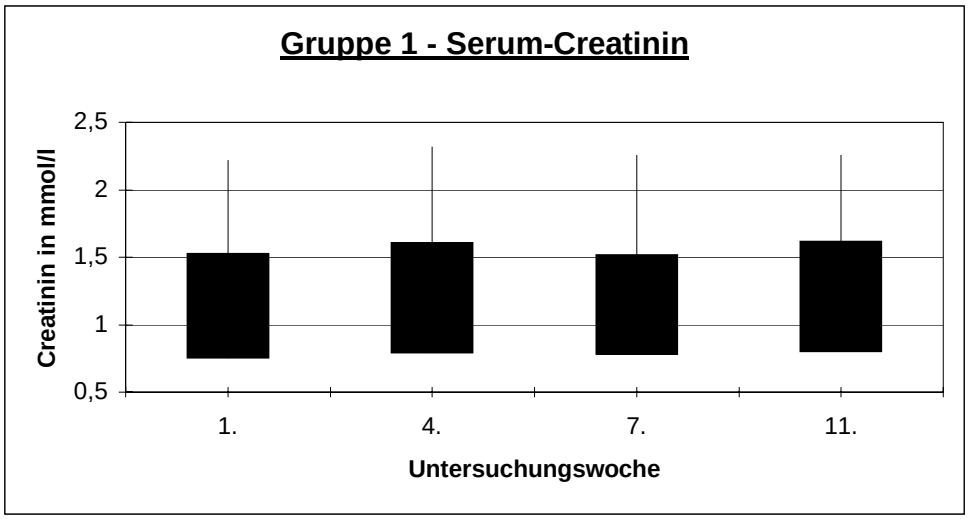
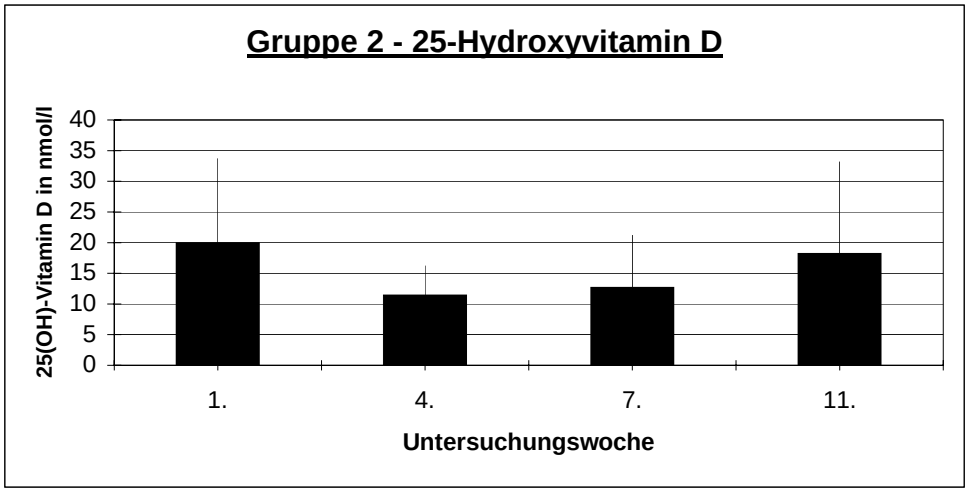
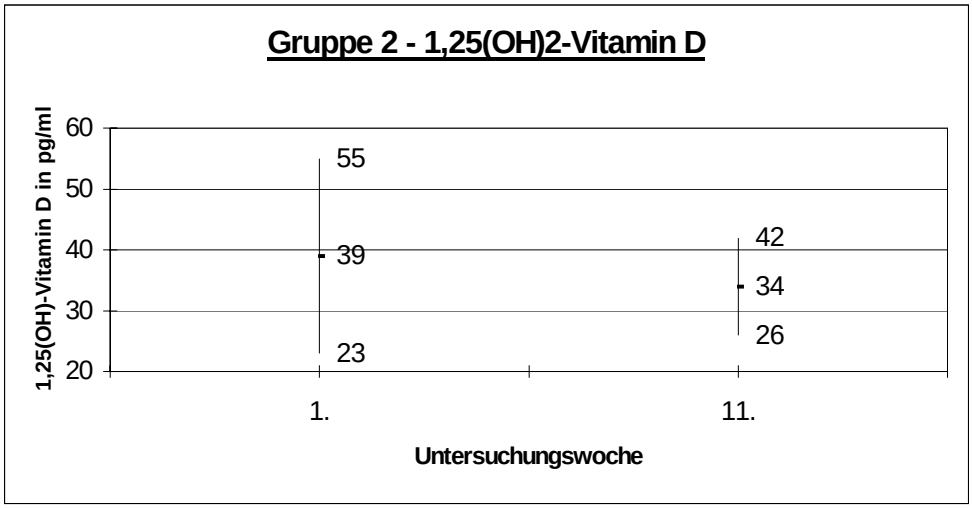


Abbildung 15: Werteverteilung in Gruppe 1 (obere und untere Standardabweichung, Maximum, Minimum) bei Serum-Protein (Normwert: 5,5 – 8,0 g/dl), bei Urin-NTx (Normwert: < 65 nM BCE/mM Creatinin) und bei Serum-Creatinin (Normwert/Frauen: 2,47 – 19,2 mmol/l)





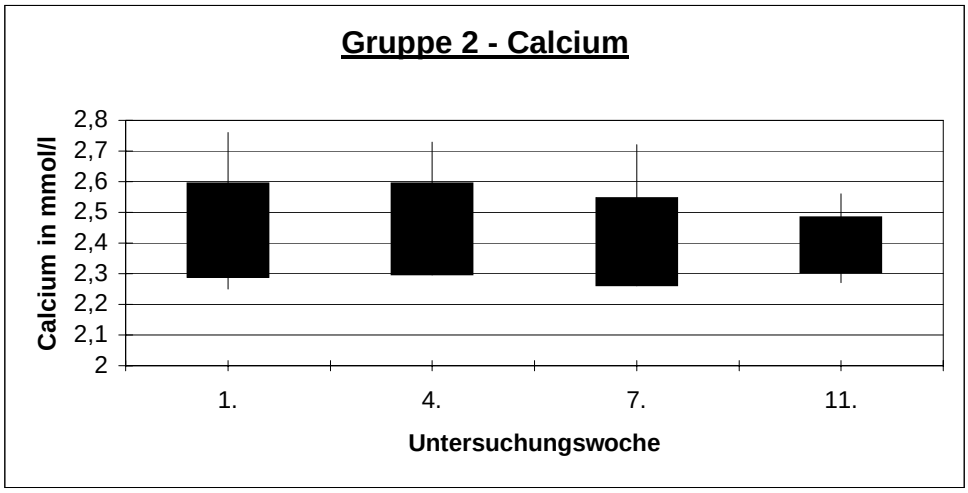
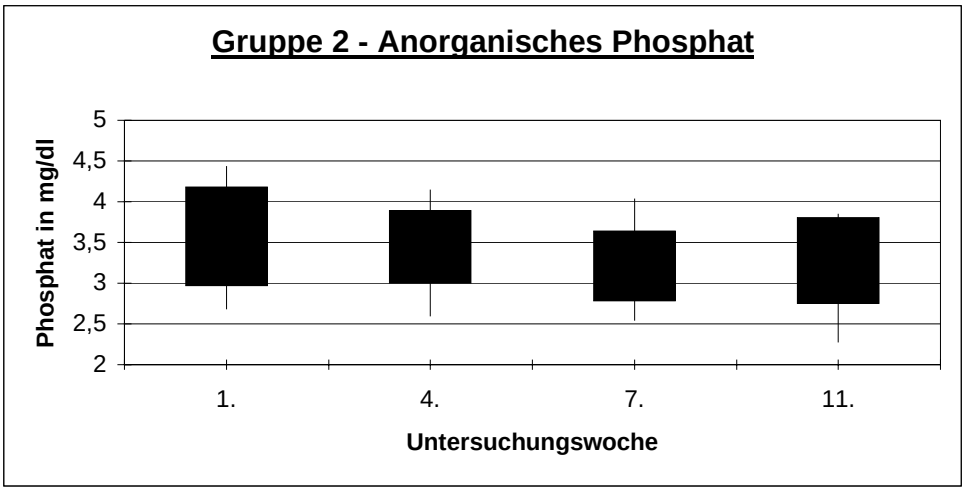
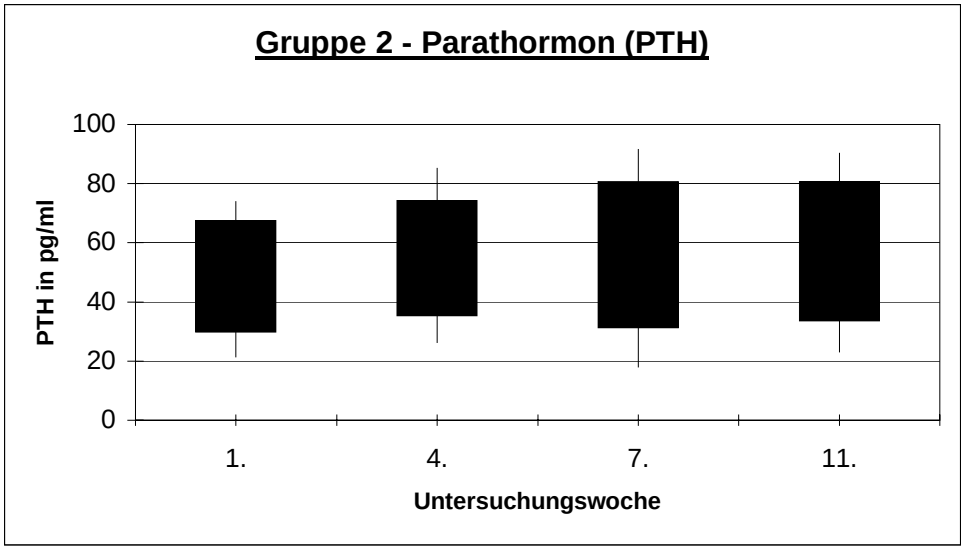


Abbildung 16: Werteverteilung in Gruppe 2 (obere und untere Standardabweichung, Maximum, Minimum; bei 1,25(OH)$_2$-Vitamin D - nur Maximum, Minimum, Mittelwert) bei 25(OH)-Vitamin D (Normwert: 35 - 200 nmol/l), bei 1,25(OH)$_2$-Vitamin D (Normwert: 30 – 70 pg/ml) und bei Calcium (Normwert: 2,10 - 2,60 mmol/l)





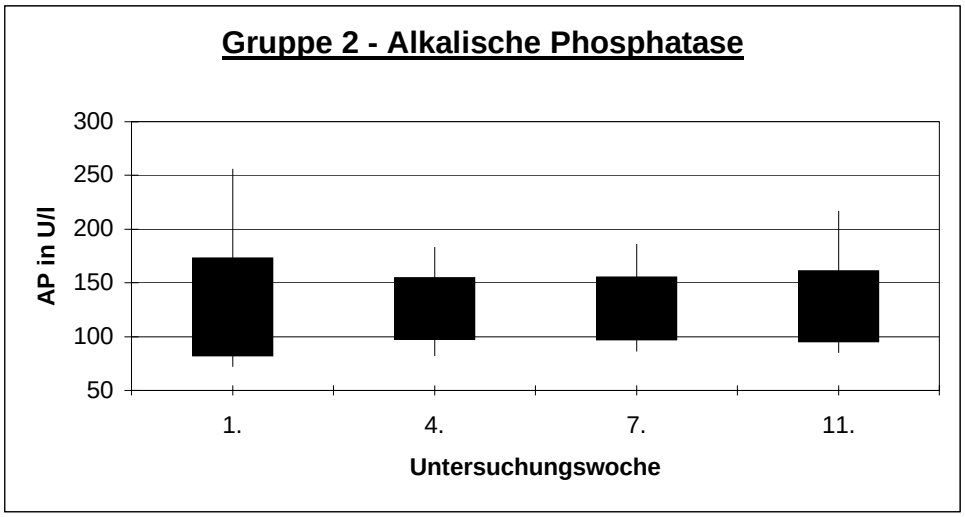
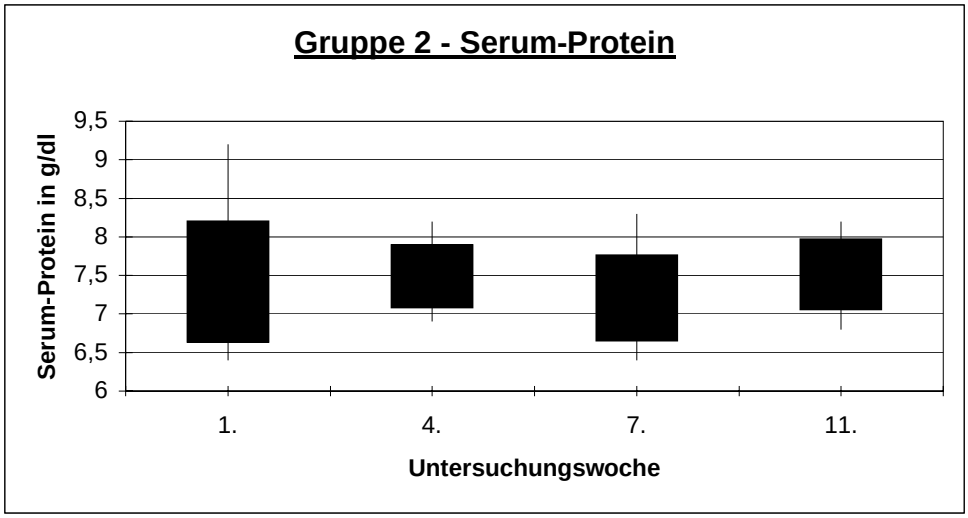
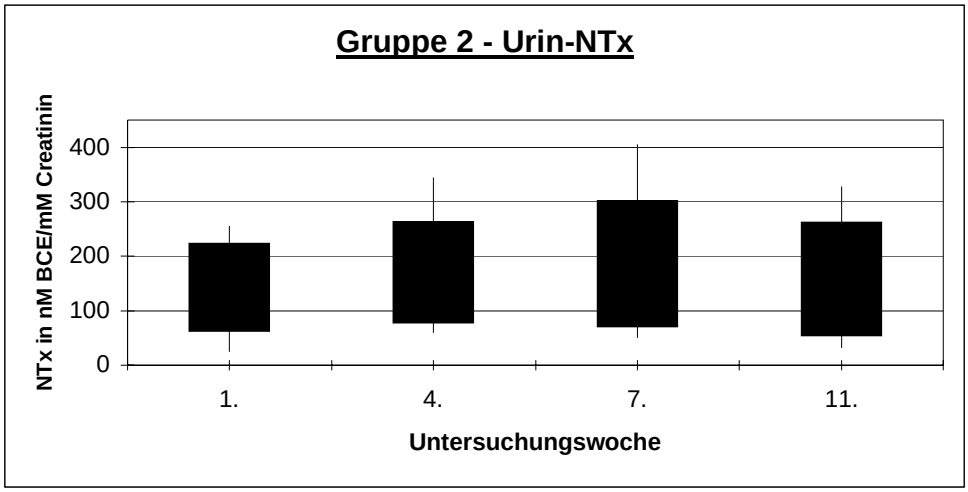


Abbildung 17: Werteverteilung in Gruppe 2 (obere und untere Standardabweichung, Maximum, Minimum) bei Anorganischem Phosphat (Normwert: 3,0 - 4,5 mg/dl), bei Parathormon (PTH, Normwert: < 65 pg/ml) und bei Alkalischer Phosphatase (AP, Normwert: 65 - 170 U/l)





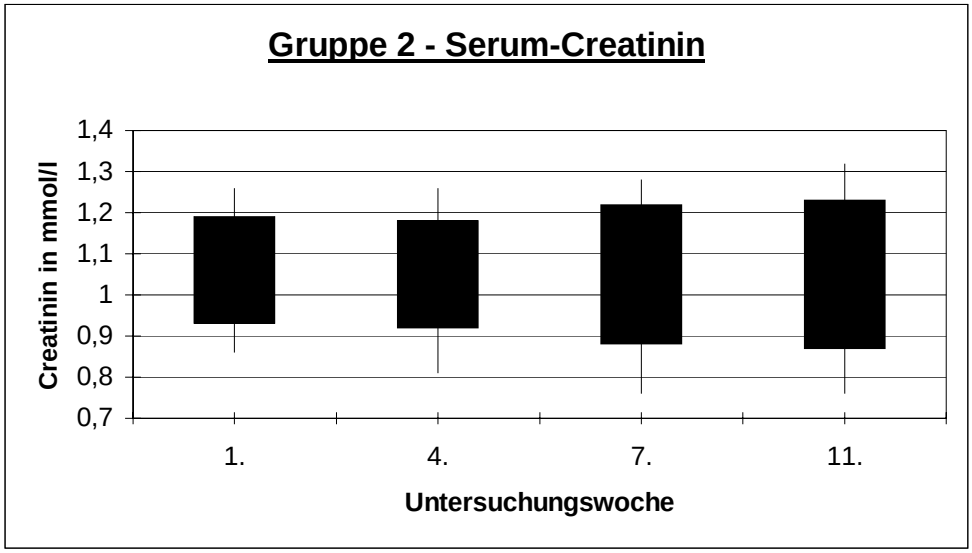
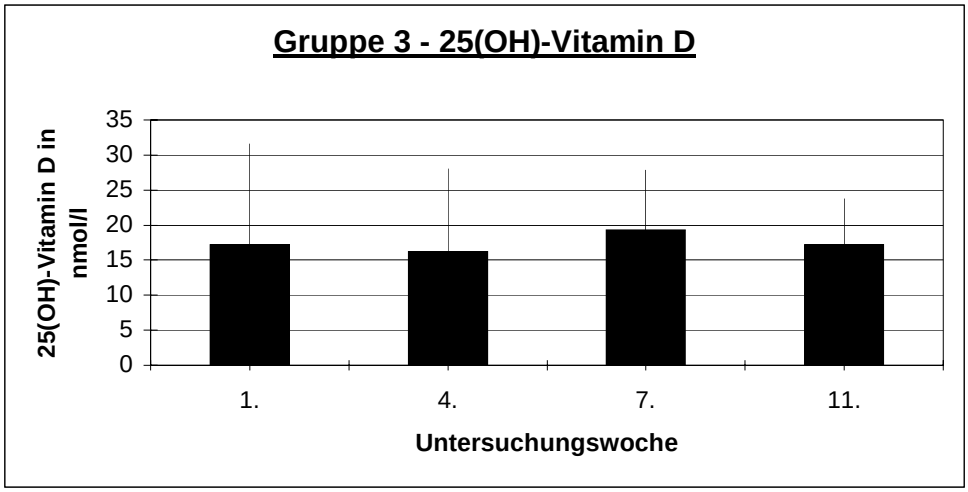
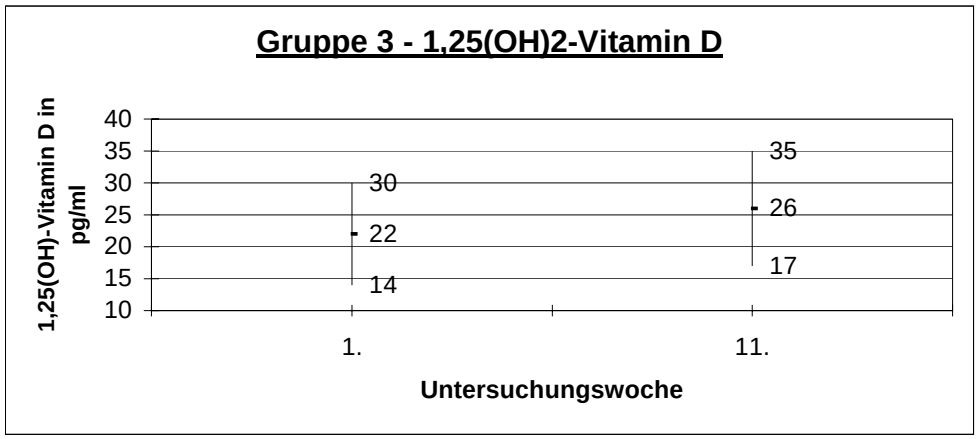


Abbildung 18: Werteverteilung in Gruppe 2 (obere und untere Standardabweichung, Maximum, Minimum) bei Serum-Protein (Normwert: 5,5 – 8,0 g/dl), bei Urin-NTx (Normwert: < 65 nM BCE/mM Creatinin) und bei Serum-Creatinin (Normwert/Frauen: 2,47 – 19,2 mmol/l)





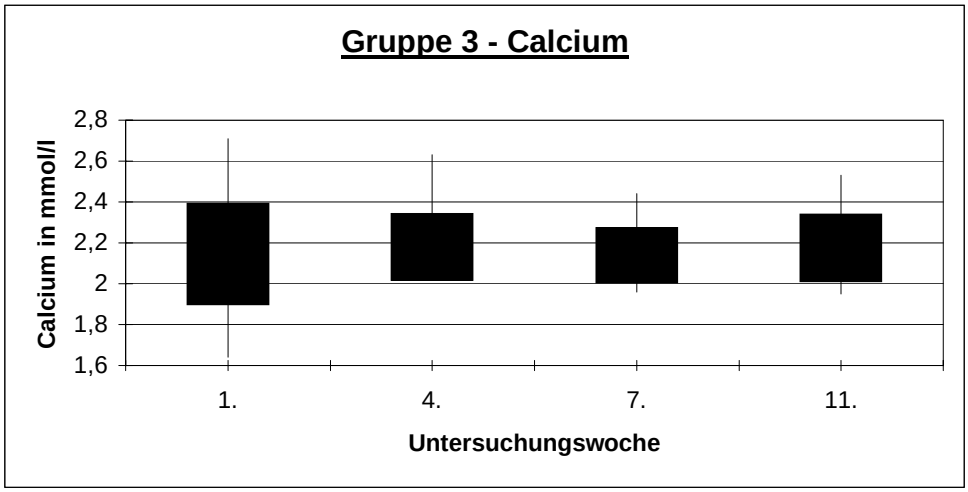


Abbildung 19: Werteverteilung in Gruppe 3 (obere und untere Standardabweichung, Maximum, Minimum; bei 1,25(OH)$_2$-Vitamin D - nur Maximum, Minimum, Mittelwert) bei 25(OH)-Vitamin D (Normwert: 35 - 200 nmol/l), bei 1,25(OH)$_2$-Vitamin D (Normwert: 30 – 70 pg/ml) und bei Calcium (Normwert: 2,10 - 2,60 mmol/l)

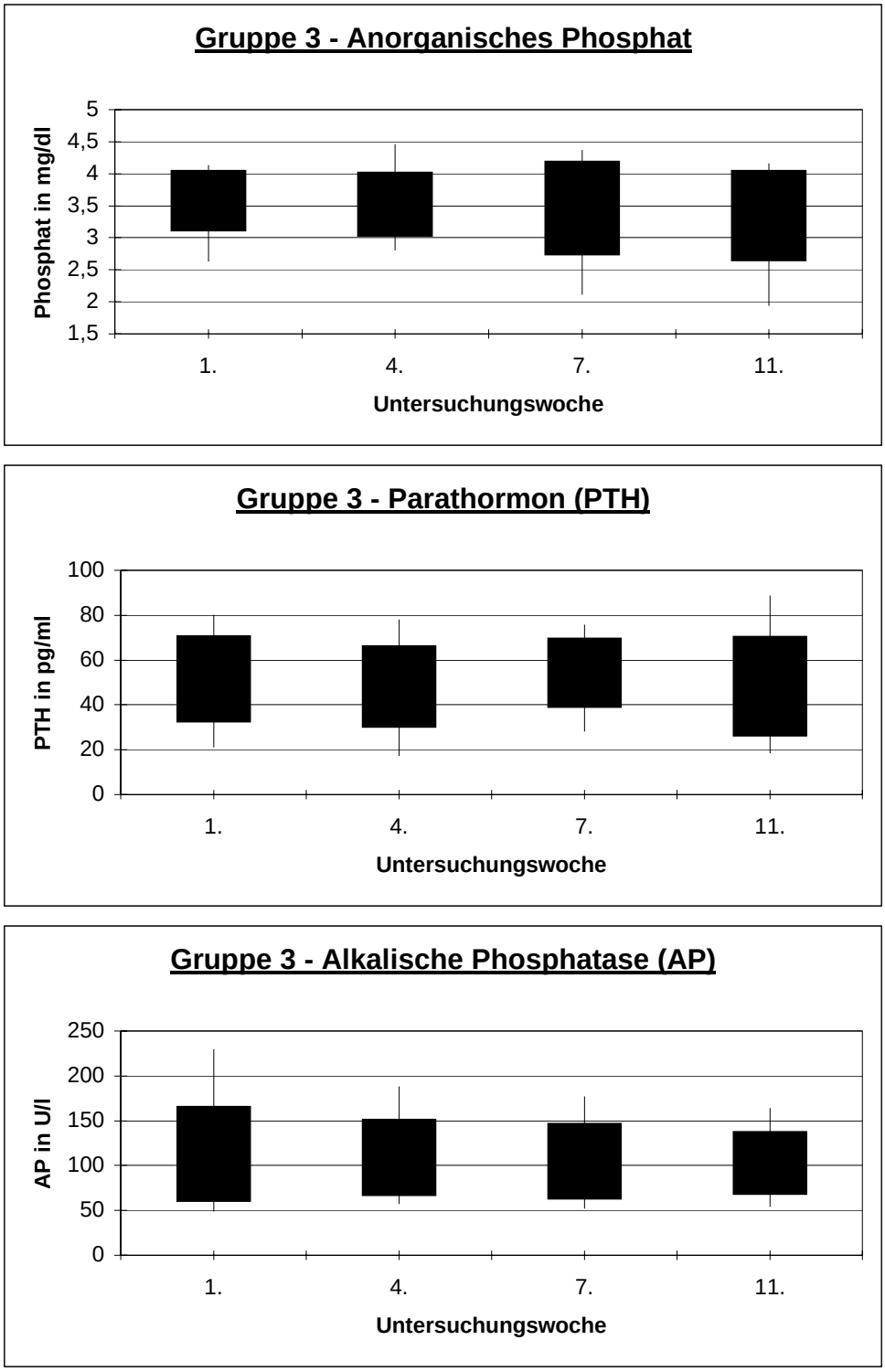
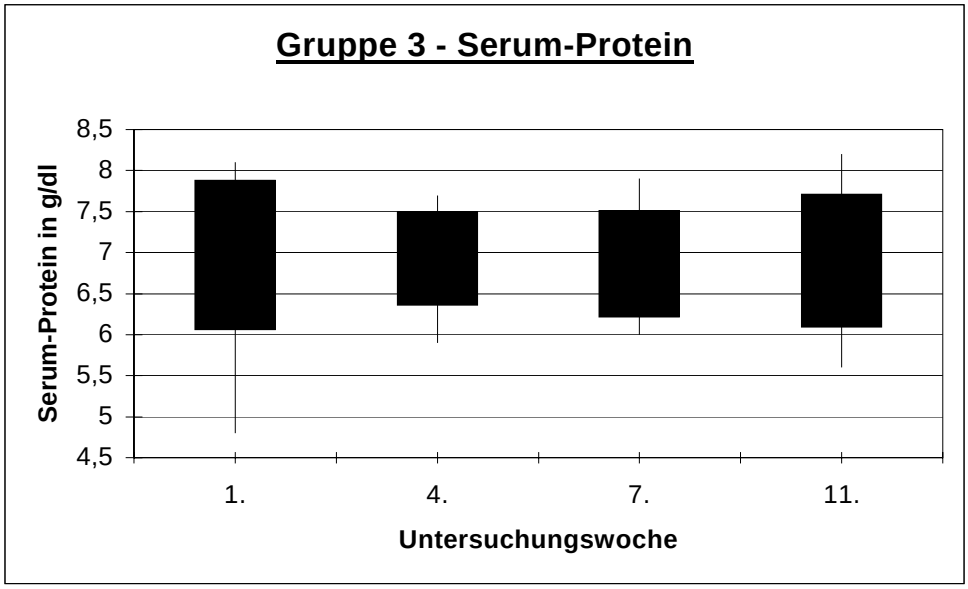
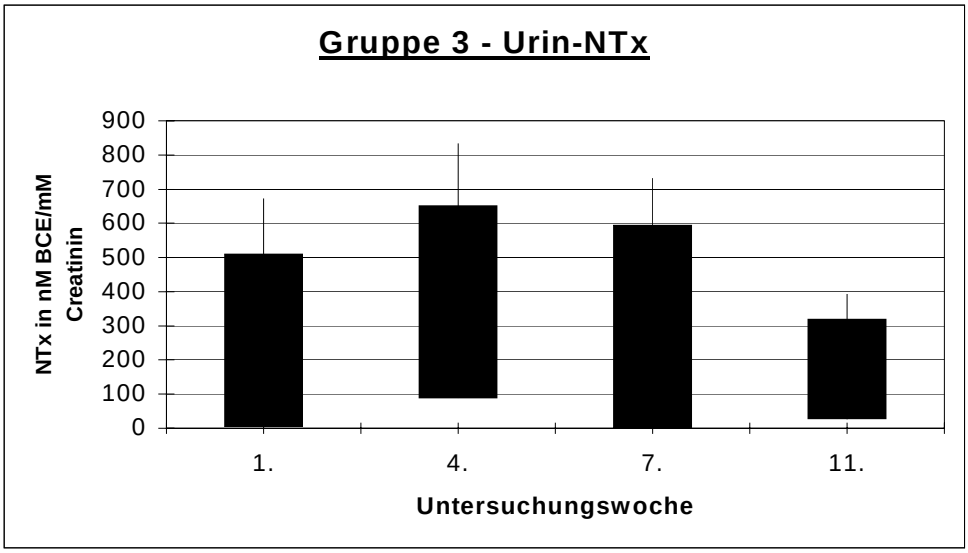


Abbildung 20: Werteverteilung in Gruppe 3 (obere und untere Standardabweichung, Maximum, Minimum) bei Anorganischem Phosphat (Normwert: 3,0 - 4,5 mg/dl), bei Parathormon (PTH, Normwert: < 65 pg/ml) und bei Alkalischer Phosphatase (AP, Normwert: 65 - 170 U/l)





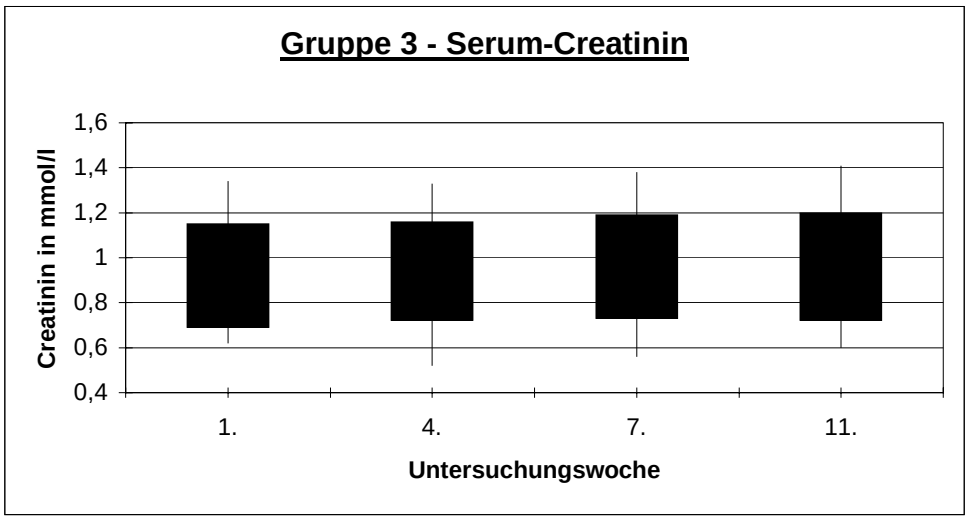


Abbildung 21: Werteverteilung in Gruppe 3 (obere und untere Standardabweichung, Maximum, Minimum) bei Serum-Protein (Normwert: 5,5 – 8,0 g/dl), bei Urin-NTx (Normwert: < 65 nM BCE/mM Creatinin) und bei Serum-Creatinin (Normwert/Frauen: 2,47 – 19,2 mmol/l)

Abbildung 22: Positive Korrelation zwischen NTx und Parathormon

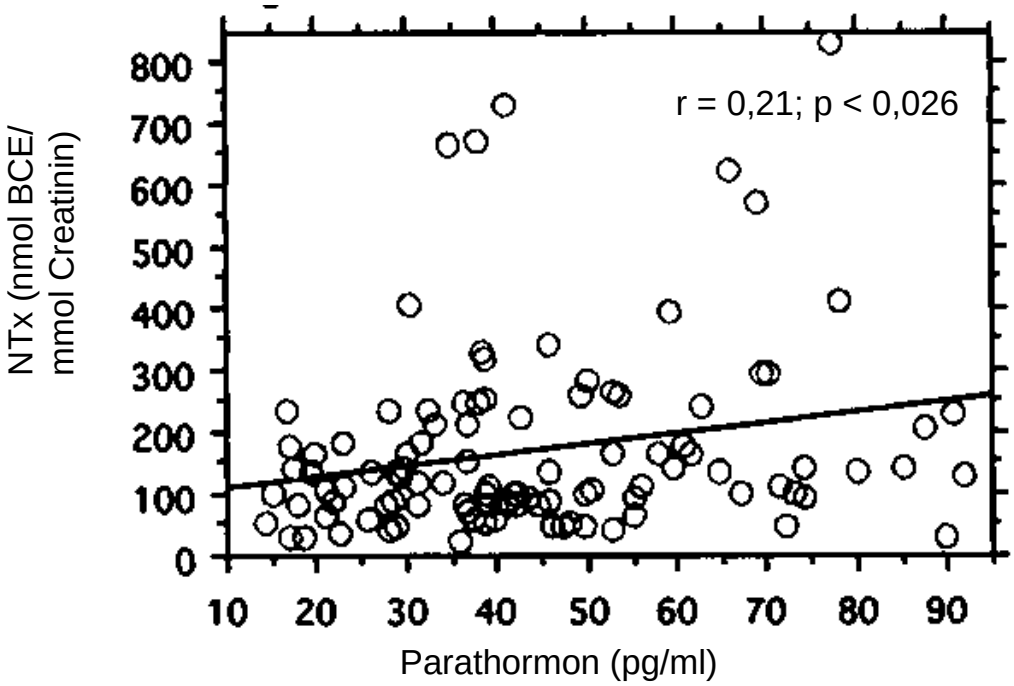


Abbildung 23: Negative Korrelation zwischen NTx und Calcium

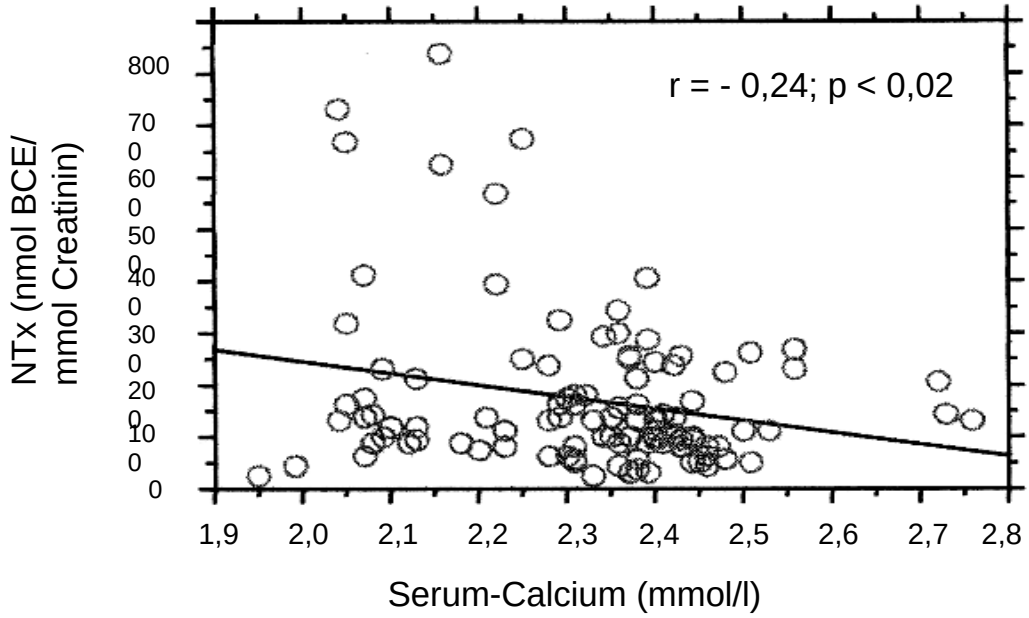


Abbildung 24: Fehlende Korrelation zwischen NTx und 25-Hydroxycholecalciferol

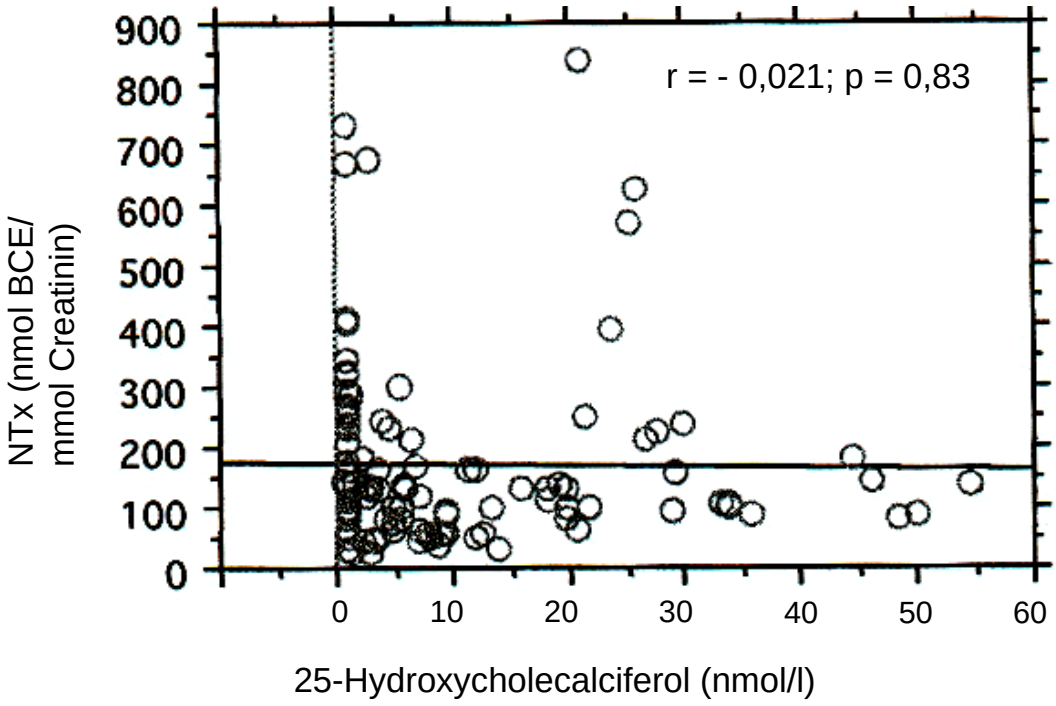


Abbildung 25 - Negative Korrelation zwischen 25-Hydroxycholecalciferol und Parathormon

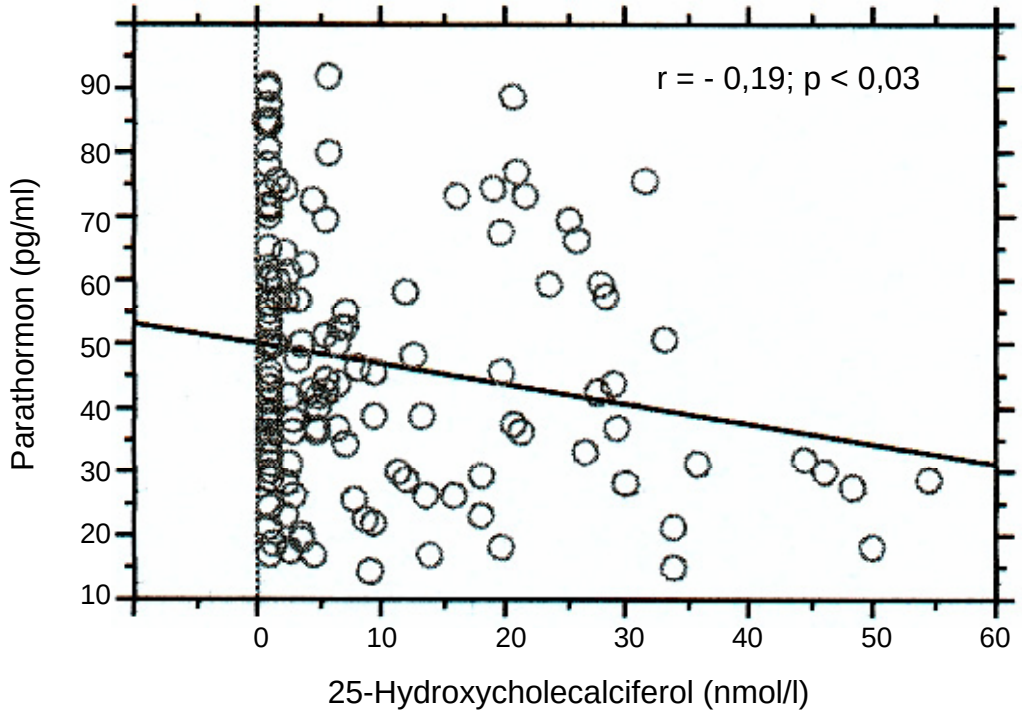
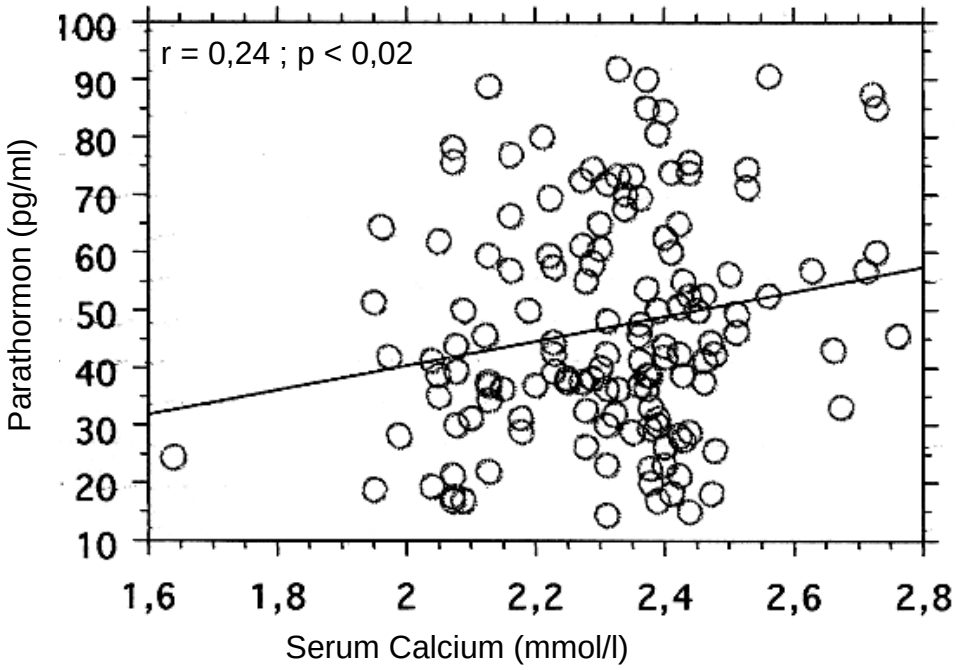


Abbildung 26 - Positive Korrelation zwischen PTH und Calcium



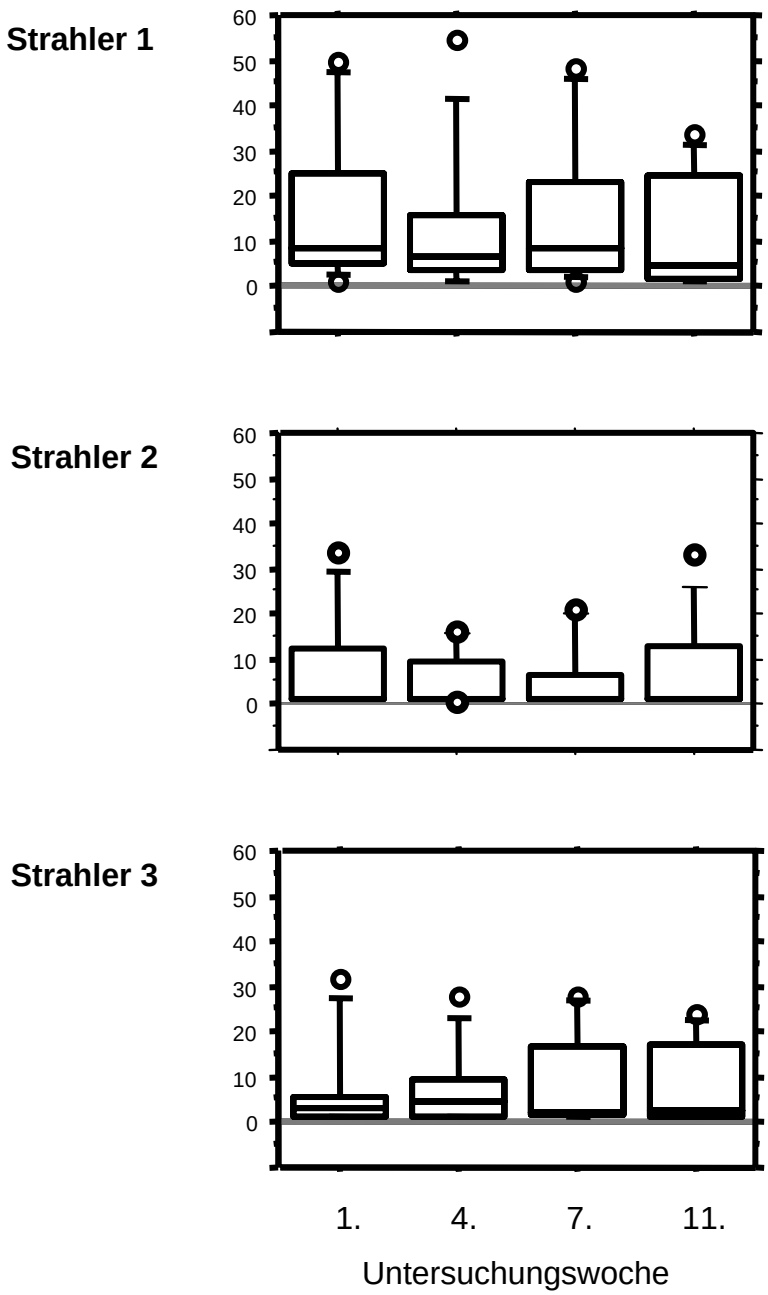


Abbildung 27: Verlauf der 25-Hydroxycholecalciferol-Konzentrationen (Normwert: 35 - 200 nmol/l) über den gesamten Untersuchungszeitraum in nmol/l; Die Werte sind dargestellt als Box-Plot-Diagramm (der Median ist durch den Querbalken repräsentiert, innerhalb der Box liegen 50 % der Messwerte, und der senkrechte Balken markiert den 90%-Bereich (bei Strahler 2 liegt der Median jeweils am unteren Ende der Box).

Danksagung

Es ist mir ein Bedürfnis Herrn Privatdozent Dr. med. habil. Stephan Scharla für die Überlassung des Themas der Arbeit und seine stetige Förderung für den Fortgang der Arbeit zu danken.

Herrn Dr. Bocionek von der Firma Cosmedico Licht GmbH, Stuttgart, möchte ich für die Bereitstellung der Bestrahlungsgeräte, die Überlassung der messtechnischen Daten und die wertvollen fachlichen Hinweise bei der Abfassung der Arbeit Dank sagen.

Den medizinischen Mitarbeitern des Seniorenheims Brandis bei Leipzig danke ich für ihre Unterstützung bei der Durchführung der klinischen Untersuchungen sowie bei der sorgfältigen Durchführung der Bestrahlungen.

Lebenslauf

Name:	Dietrich Barth
Geburtsdatum:	18.08.1973
Geburtsort:	Leipzig
Familienstand:	ledig
Nationalität:	deutsch

Ausbildung:

1980 – 83	POS „Walther Barth" Leipzig
1983 – 93	Thomasschule Leipzig
1993	Abitur
1983 – 92	Mitglied im Thomanerchor zu Leipzig
1993/94	Universität Leipzig - Zivildienst im Op-Saal der Chirurgischen Kliniken der Universität Leipzig praktische Ausbildung in Medizinischer Pflege und Erster Hilfe
ab Oktober 1994	Studium der Humanmedizin an der Universität Leipzig
1996	Physikum
1997	1. Staatsexamen
1999	2. Staatsexamen, Studienaufenthalt an der Dermatologischen Klinik der Tulane University (New Orleans, USA)
2000	3. Staatsexamen, PJ-Tertial - Innere Medizin an der University of the West Indies (Bridgetown/Barbados)
seit Januar 2001	Arzt im Praktikum (AiP) in der Hautarztpraxis Prof. Barth in Borna bei Leipzig Dissertation „Wirkung von künstlicher UV-Strahlung auf den Knochenstoffwechsel bei Altersheimbewohnern"
seit September 2002	Assistenzarzt in der Hautarztpraxis Prof. Barth in Borna bei Leipzig