

Diplomarbeit

**Einfluss des Sonnenverhaltens auf den
Vitamin D Status**

eingereicht von

Daniel Stückler

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Univ. Klinik für Innere Medizin

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel

unter der Anleitung von

Priv.-Doz. Dr.med.univ. Stefan Pilz

Priv.-Doz. Dr.med.univ. Andreas Tomaschitz

Ort, Datum

(Unterschrift)

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am

Unterschrift

Danksagungen

Zu aller erst möchte ich mich bei meinem Erstbetreuer Priv.-Doz.Dr.med.univ. Stefan Pilz für die Bereitstellung des Themas und dessen Mühen bei der Korrektur bedanken. Hervorheben möchte ich seine fachliche Unterstützung bei der Ausarbeitung und seine sofortige Annahme etwaiger Fragen und Probleme welche bei der Diplomarbeit aufgetreten sind.

Ein weiterer Dank geht an Priv.-Doz. Dr.med.univ. Andreas Tomaschitz für seine Mithilfe und Unterstützung an dieser Studie.

Ein ganz besonderes Dankeschön geht an meine Familie, meine Eltern Franz und Dorothea, welche mir das Studium erst ermöglicht haben und mir stets mit Rat und Tat zur Seite gestanden sind, sowie an meine Brüdern Alexander und Andreas.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei all meinen Studienkollegen, Freunden und Mitbewohnern bedanken, die mich während des Studiums begleiteten und mit denen ich eine tolle Zeit verbringen durfte.

Zusammenfassung

Hintergrund: Etwa die Hälfte aller Menschen haben einen Vitamin D-Mangel. Dieser ist durch 25(OH)D-Konzentrationen im Serum von unter 20 ng/ml definiert. Vitamin D-Mangel ist mit erhöhten Parathormonwerten assoziiert und stellt einen Risikofaktor für Mortalität dar. Der Großteil des Vitamin D (ca. 80-90%) wird durch eine Sonnenlicht induzierte Synthese in der Haut gebildet und nur ein geringer Anteil wird über die Nahrung aufgenommen. Somit könnte das individuelle Verhalten gegenüber der Sonne eine wichtige Determinante des Vitamin D-Status darstellen, wobei dies bisher in Mitteleuropa nicht ausreichend untersucht wurde. Ziel der Diplomarbeit ist es daher, mit Hilfe eines Sonnenexpositionsfragebogens, einen Zusammenhang zwischen dem individuellen Sonnenverhalten von Personen und deren 25(OH)D und Parathormonwerten herzustellen sowie zu erforschen ob es dabei saisonale (Sommer-Winter) Unterschiede gibt.

Methoden: Diese Studie ist Teil der GECOH (Graz Endocrine Causes of Hypertension) Studie, einer monozentrischen Studie bei BluthochdruckpatientInnen. Im Rahmen dieser Studie wurde bei den PatientInnen das 25(OH)D und das Parathormon bestimmt und es wurde das Verhalten gegenüber der Sonne mit einem standardisierten Fragebogen evaluiert.

Ergebnisse: An der Studie nahmen insgesamt 111 Personen teil (55% Frauen, Altersmittelwert 49,1 Jahre). Es wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Sonnenexpositionsscore und 25(OH)D festgestellt (Korrelationskoeffizient =0,27; $p=0,005$). Weiters zeigte sich ein inverser Trend zwischen dem Sonnenexpositionsscore und dem Parathormon (Korrelationskoeffizient=-0,17; $p=0,072$). 25(OH)D war im Sommer signifikant höher als im Winter ($37 \pm 17,9$ vs. $28,3 \pm 12,8$ ng/ml; $p=0,003$). Im Gegensatz dazu gab es jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den Parathormonkonzentrationen im Sommer ($43,4 \pm 15,0$ pg/ml) verglichen zum Winter ($48,7 \pm 20,0$ pg/ml; $p=0,115$).

Resümee: Wir konnten feststellen, dass eine höhere Sonnenexposition mit höheren 25(OH)D und tendenziell niedrigeren Parathormonwerten assoziiert ist. Dies unterstreicht die Bedeutung des Sonnenverhaltens für den Vitamin D Status bzw. die Parathormonspiegel.

Abstract

Background: About half of the population suffers from vitamin D deficiency, which is defined as 25(OH)D serum levels below 20 ng/mL. Vitamin D deficiency is associated with higher parathyroid hormone levels and is a risk factor for mortality. Vitamin D is mainly (about 80-90%) synthesized by sunlight induced synthesis in the skin whereas only small amounts of vitamin D are ingested by nutrition. Therefore, habitual sunlight exposure could be an important determinant of vitamin D status but this has not been exclusively studied in Middle Europe. The aim of this work was to evaluate, by using a sunlight exposure questionnaire, the association of habitual sunlight exposure with 25(OH)D and parathyroid hormone and to test whether there are seasonal differences between summer and winter.

Methods: This work is part of the GECOH (Graz Endocrine Causes of Hypertension) Study, a single-centre study among hypertensive patients. Levels of 25(OH)D and parathyroid hormone were measured and sunlight related behaviour was evaluated by a standardized questionnaire.

Results: We included 111 study participants (55% females; mean age: 49.1 years). We observed a significant correlation between sunlight exposure score and 25(OH)D (correlation coefficient = 0.27; $p=0.005$). Furthermore, there was an inverse trend for an association between sunlight exposure score and parathyroid hormone (correlation coefficient: -0.17; $p=0.072$). In summer, 25(OH)D was significantly higher compared to winter (37 ± 17.9 vs. 28.3 ± 12.8 ng/ml; $p=0.003$). By contrast, there was no significant difference between parathyroid hormone in summer (43.4 ± 15.0 pg/ml) compared to winter (48.7 ± 20.0 pg/ml; $p=0.115$).

Conclusions: We documented that higher sunlight exposure is associated with higher 25(OH)D and by trend with lower parathyroid hormone levels. This underlines the significance of sunlight related behavior for vitamin D status and parathyroid hormone levels.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| Danksagungen..... | iii |
| Zusammenfassung..... | iv |
| Abstract..... | v |
| Inhaltsverzeichnis | vi |
| Glossar und Abkürzungen | ix |
| Abbildungsverzeichnis | xii |
| Tabellenverzeichnis | xiv |
| | |
| 1 Einleitung | 1 |
| | |
| 2 Allgemeiner Teil..... | 3 |
| 2.1 Definition von Vitamin D | 3 |
| 2.2.1 Lichtinduzierte Biosynthese von Vitamin D..... | 5 |
| 2.2.1.1 Faktoren, welche Einfluss auf die lichtinduzierte Vitamin D- Bildung nehmen..... | 8 |
| 2.2.1.1.1 Hauttyp..... | 8 |
| 2.2.1.1.2 Größe des Einfallswinkels der Sonne | 11 |
| 2.2.1.1.4 Weitere Einflussfaktoren..... | 12 |
| 2.2.2 Aufnahme von Vitamin D2 und Vitamin D3 aus der Nahrung | 13 |
| 2.2.3 Zuführung von Vitamin D2 oder Vitamin D3 via Supplementen..... | 17 |
| 2.3 Der Vitamin D-Rezeptor (VDR)..... | 18 |
| 2.4 Einfluss von Vitamin D im Calcium-Phosphat-Haushalt..... | 21 |
| 2.4.1 Allgemeines über den Calcium- Phosphat-Haushalt | 21 |
| 2.4.2.1 Vitamin D und seine Wirkung auf den Darm..... | 22 |
| 2.4.2.2 Vitamin D und seine Wirkung auf die Knochen | 23 |
| 2.4.2.3 Wirkung des Vitamin D auf die Nieren..... | 24 |
| 2.4.3 Vitamin D und seine Rolle im endokrinen Regelkreis..... | 25 |

| | |
|--|-----------|
| 2.5 Vitamin D-Mangel und dessen Folgeerkrankungen | 28 |
| 2.5.1 Der Einfluss von Vitamin D auf die Krebsentstehung..... | 28 |
| 2.5.1.1 Zusammenhang zwischen Vitamin D und Brustkrebs | 29 |
| 2.5.1.2 Zusammenhang zwischen Vitamin D und Darmkrebs | 29 |
| 2.5.1.3. Zusammenhang zwischen Vitamin D und Prostatakrebs | 30 |
| 2.5.1.4. Zusammenhang zwischen Vitamin D und Lungenkrebs | 31 |
| 2.5.2 Der Einfluss von Vitamin D auf kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD) | 31 |
| 2.5.3 Der Einfluss von Vitamin D auf Diabetes mellitus Typ II | 33 |
| 2.5.4 Der Einfluss von Vitamin D auf die Infektanfälligkeit..... | 35 |
| 2.5.5 Der Einfluss von Vitamin D auf Autoimmunerkrankungen..... | 37 |
| 2.5.5.1 Vitamin D und Multiple Sklerose (MS) | 37 |
| 2.5.5.2 Vitamin D und rheumatoide Arthritis (RA)..... | 38 |
| 2.5.5.3 Vitamin D und Morbus Crohn | 38 |
| 2.5.6 Der Einfluss von Vitamin D auf Depressionen | 39 |
| 2.6 Der Vitamin D-Status | 40 |
| 2.6.1 Hypovitaminosis D | 41 |
| 2.6.2 Hypervitaminosis D | 43 |
| 3 Material und Methoden | 44 |
| 3.1 Einführung | 44 |
| 3.2 Studienziele | 45 |
| 3.3 Studienablauf..... | 45 |
| 3.3.1 StudienteilnehmerInnen: | 46 |
| 3.3.1.1 Einschlusskriterien | 46 |
| 3.3.1.2 Ausschlusskriterien..... | 46 |
| 3.3.2 Basisdaten | 47 |
| 3.3.3 Labormethoden | 47 |
| 3.3.4 Sonnenexpositionsfragebogen..... | 48 |
| 4 Ergebnisse | 52 |
| 5 Diskussion | 57 |

| | |
|---|-----------|
| 6 Limitierungen der Studie | 61 |
| 7 Resümee | 61 |
| 8. Literaturverzeichnis | 62 |
| Anhang – Fragebogen | 74 |
| Curriculum vitae | 75 |

Glossar und Abkürzungen

| | |
|------------------------------|--------------------------------------|
| 25(OH) vit D | 25(OH)D = Calcidiol |
| 1,25-(OH) ₂ vit D | 1,25-Dihydroxyvitamin D = Calcitriol |
| 7-DHC | 7-Dehydrocholesterol |
| IU | International Unit |
| µg | Mikrogramm |
| cm ² | Quadratzentimeter |
| nm | Nanometer |
| ca. | zirka |
| d.h. | dass heißt |
| z.B.: | zum Beispiel |
| bzw. | beziehungsweise |
| k.a. | keine Angaben |
| v.a | vor allem |
| ggf. | gegebenenfalls |
| u.a. | unter anderem |
| UVB | Ultraviolette B-Strahlung |
| DBP | Vitamin D-bindendes Protein |
| GIT | Gastrointestinaltrakt |
| CYP | Cytochrom P450 |
| HWZ | Halbwertszeit |
| zw. | Zwischen |
| SD | Schilddrüse |
| NSD | Nebenschilddrüse |
| PTH | Parathormon |
| VDR | Vitamin D Rezeptor |
| MED | minimale Erythemdosis |
| NaCl | Natriumchlorid (Kochsalz) |
| 0° | Null Grad |
| BG | Breitengrad |
| SPF | Sonnenschutzfaktor |
| nmol/l | Nanomol pro Liter |
| d | Tag |

| | |
|--|---|
| IU/d | International Units pro Tag |
| RDA | Recommended Dietary Allowance (Tagesbedarf) |
| RXR | Retinoid X Rezeptor |
| VDRE | Vitamin D response element |
| RNA | Ribonukleinsäure |
| DNA | Desoxyribonukleinsäure |
| Ca | Karzinom |
| pAVK | periphere arterielle Verschlusskrankheit |
| KHK | Koronare Herzkrankheit |
| CT | Calcitonin |
| etc. | Et cetera |
| mmol/l | Millimol pro Liter |
| mg | Milligramm |
| g | Gramm |
| mmol | Millimol |
| RANKL | receptor activator nuclear factor κB Ligand |
| ODF | osteoclast differentiation factor |
| M-CSF | macrophage colony-stimulating factor |
| OPG | Osteoprotegerin |
| TRP | Transient receptor potential channels |
| Ca ²⁺ | Calcium |
| Na ⁺ | Natrium |
| Na ⁺ /Ca ²⁺ -Austauscher | Natrium-Calcium-Austauscher |
| Ca ²⁺ -ATPase | Calcium- Adenosintriphosphatase |
| min | Minuten |
| C-Zellen | Calcitonin-Zellen |
| ER | Estrogenrezeptor |
| PCNA | proliferating cell nuclear antigen |
| VEGF | vascular endothelial growth factor |
| CVD | Cardiovascular disease |
| NYHA | New York Heart Association |
| ng/ml | Nanogramm pro Milliliter |
| RAAS | Renin-Angiotensin-Aldosteron-System |
| ACE | Angiotensin-converting Enzym |

| | |
|-------------------|---|
| AT-1 | Angiotensin 1 |
| NNR | Nebennierenrinde |
| cAMP | Cyclisches Adenosinmonophosphat |
| CREB | cAMP responsive element-binding Protein |
| DM II | Diabetes mellitus Typ 2 |
| Mio. | Millionen |
| Th1-Zellen | Typ 1-T-Helferzellen |
| MS | Multiple Sklerose |
| RA | rheumatoide Arthritis |
| LD50 | mittlere letale Dosis |
| mg/kg | Milligramm pro Kilogramm |
| KG | Körpergewicht |
| % | Prozent |
| GECOH | Graz Endocrine Causes of Hypertension |
| AARR | Aldosteron to active renin ratio |
| mm Hg | Millimeter Quecksilbersäule |
| GFR | Glomeruläre Filtrationsrate |
| MDRD | Modification of diet renal disease |
| KSBT | Kochsalzbelastungstest |
| kg/m ² | Kilogramm pro Quadratmeter |
| pg/ml | Pikogramm pro Milliliter |
| BMI | Body mass Index |
| CV | Variationskoeffizienten |
| ANOVA | Varianzanalyse |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Die Vitamin D Biosynthese [25] | 5 |
| Abbildung 2: Thermokonversion von 7-DHC zu Cholecalciferol in der Haut [27] .. | 6 |
| Abbildung 3: 25(OH) vit D-Spiegel nach 12 Wochen [33]..... | 10 |
| Abbildung 4: Gebildetes Previtamin D3 [33] | 10 |
| Abbildung 5: Previtamin D3 Produktion von morgens bis abends [37]..... | 11 |
| Abbildung 6: Steuerung der Transkription durch den VDR [61]..... | 20 |
| Abbildung 7: Regulation des Calciumhaushaltes [62] | 22 |
| Abbildung 8: Osteoklastenaktivierung [64] | 24 |
| Abbildung 9: Endokrine Regulation der Calciumkonzentration [62] | 25 |
| Abbildung 10: Vitamin D-Mangel und mögliche Konsequenzen [70] | 28 |

Abbildung 11: Diapräsentation von Solvay Pharma aus dem Jahr 2003 © 32

Quelle: <http://www.kup.at/journals/abbildungen/gross/1595.html> [online]

[Zitat vom 16.09.2011]

Abbildung 12: Risiko für einen respiratorischen Infekt der oberen Atemwege
abhängig von der Calcidionkonzentration und der Jahreszeit [17] 36

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Nomenklatur von Vitamin D [25; 26] | 4 |
| Tabelle 2: Hauttypen, Klassifikation nach Fitzpatrick [32]..... | 9 |
| Tabelle 3: Nahrungsmittel, Vitamin D ₃ -Gehalt und Tagesbedarf [1; 43] | 13 |
| Tabelle 4: Richtlinien für die orale Aufnahme von Vitamin D [46]..... | 15 |
| Tabelle 5: Gesamtmenge an oral aufgenommenen Vitamin D bzw. Supplementanteil [47; 48]..... | 16 |
| Tabelle 6: 25(OH) vit D-Spiegel nach oraler, subkutaner, intramuskulärer und intravenöser Gabe von Vitamin D [51] | 17 |
| Tabelle 7: Vitamin D-Status [3]..... | 40 |
| Tabelle 8: Mögliche Ursachen eines Vitamin D-Mangels [1] | 42 |
| Tabelle 9: Effekt einer Vitamin D-Supplementierung (gerundete Zahlen) [103].... | 42 |
| Tabelle 10: Basisdaten der Studienpopulation..... | 52 |

| | |
|---|----|
| Tabelle 11: Zusammenhang zwischen 25(OH)D und den Antworten des Sonnensexpositionsboogens | 53 |
|---|----|

| | |
|---|----|
| Tabelle 12: Zusammenhang zwischen Parathormon D und den Antworten des Sonnensexpositionsboogens | 54 |
|---|----|

1 Einleitung

Man geht davon aus, dass weltweit ca. eine Milliarde Menschen an einer Vitamin D-Defizienz oder Insuffizienz leiden [1]. Laut einer Studie sind auch mehr als die Hälfte aller Deutschen von einem Vitamin D-Mangel betroffen der ursprünglich dadurch definiert wurde, dass es unter einem bestimmten Vitamin D-Wert zu einem Anstieg des Parathormons kommt, dass falls es erhöht ist, zu schädlichen Folgen an den Knochen aber auch anderen Organen führen kann [2]. Um einen suffizienten Vitamin D-Status zu erreichen geht die Mehrheit der Experten davon aus, dass im Körper 25(OH)D-Konzentrationen von über 30 ng/ml vorherrschen müssen. Werden diese Konzentrationen nicht erreicht so spricht man entweder von einer Vitamin D-Insuffizienz (25(OH)D-Konzentrationen zwischen 20 und 30 ng/ml) oder einer Vitamin D-Defizienz (25(OH)D-Konzentrationen unter 20 ng/ml) [3].

Damit ein ausreichender Vitamin D-Status erreicht werden kann, müssen je nach Meinung zwischen 1.000 IU [4] und 5.000 IU [5] an Vitamin D zugeführt werden. Dieser Bedarf kann entweder über Zufuhr von Nahrungsmitteln oder Analoga, welche Cholecalciferol (=Vitamin D3) oder Ergocalciferol (=Vitamin D2) enthalten oder durch Eigensynthese von Cholecalciferol in der Haut gedeckt werden [4].

Viele Studien legen jedoch nahe, dass ca. 80% des Vitamin D-Bedarfs über die UVB-induzierte Synthese der Haut abgedeckt wird, während die Vitamin D-Aufnahme über die Nahrung nur eine untergeordnete Rolle spielt [6].

Man konnte zeigen dass bei einer Ganzkörperbestrahlung mit der Energie von 1 MED der Körper in der Lage ist über Eigensynthese in der Haut 10.000-20.000 IU Vitamin D3 pro Tag zu produzieren [7]. Dies bestätigt, dass die Sonne für eine ausreichende Vitamin D-Synthese vermutlich unverzichtbar ist.

Die wohl bekannteste Funktion des Vitamin D ist die Regulation des Knochenstoffwechsels und der Calcium-Homöostase, welche auch mit Hilfe von Parathormon und Calcitonin erfolgt [8]. Neuere Studien zeigen jedoch, dass fast jede Zelle im menschlichen Körper einen Vitamin D-Rezeptor besitzt und somit auch von Vitamin D beeinflusst wird, wodurch Vitamin D auch für viele Organe bzw. auch für die Gesundheit des gesamten menschlichen Organismus eine wichtige Rolle spielen dürfte. Diese Rezeptoren wurden bereits im Dünndarm, in

der Niere, in der Schilddrüse (SD), im Knochen und vielen weiteren Zellen bzw. Organen entdeckt [9]. Diverse Studien belegen, dass ein Vitamin D-Mangel einen negativen Einfluss auf den Verlauf von Tumor-, Autoimmun-, Infektions-, kardiovaskulären- und chronischen Erkrankungen hat [10-20].

Somit scheint der Vitamin D-Status für unsere Gesundheit von großer Bedeutung zu sein, weswegen sich die Frage aufdrängt wie man der derzeit hohe Prävalenz des Vitamin D-Mangels gegensteuern könnte. Da Vitamin D v.a. durch sonnenlicht-induzierte Bildung in der Haut entsteht ist vermutlich die Sonnenexposition eine entscheidende und ggf. auch modifizierbare Determinante des Vitamin D-Status wobei es hierüber aber für Mitteleuropa kaum fundierte Daten gibt.

Die durchgeführte Studie bzw. Diplomarbeit beschäftigt sich daher mit dem Zusammenhang von Vitamin D bzw. Parathormon und den sonnenbezogenen Verhaltensweisen der PatientInnen der GECOH Studie, einer monozentrischen Studie bei BluthochdruckpatientInnen.

Im Rahmen der Diplomarbeit wird zuerst auf allgemeine Aspekte von Vitamin D eingegangen. Es folgt eine Beschreibung des Aufbaus der GECOH Studie, der Präsentation der Ergebnisse und eine abschließende Diskussion.

2 Allgemeiner Teil

2.1 Definition von Vitamin D

Vitamin D ist fettlöslich (lipophil) und gehört zur großen Gruppe der Steroidhormone, genauer gesagt zu den Sekosteroiden [21].

Ausgangsstoff von Vitamin D ist das Cholesterin. Dieses Cholesterin wird dann im Körper mehrfach modifiziert bis schließlich die aktive Form von Vitamin D, das Calcitriol entsteht. Bis vor wenigen Jahrzehnten wurde angenommen, dass Vitamin D nur über die Nahrung dem Körper zugeführt werden könne. Jedoch weiß man heute, dass die endogene Biosynthese durch eine sonnenlicht-induzierte Bildung in der Haut viel wichtiger ist als die Aufnahme über die Nahrung [22].

Ursprünglich wurde Vitamin D bei seiner Erstbeschreibung in den 20er Jahren des letzten Jahrhunderts als „D“ bezeichnet weil es nach den Vitaminen A, B, und C das vierte Vitamin war. Heute weiß man, dass Vitamin D vielmehr einem Hormon bzw. genauer gesagt einem Prohormon entspricht als einem Vitamin wobei über diese Definitionen noch immer eine gewisse Uneinigkeit herrscht.

Wenn man von Vitamin D spricht gibt es diverse Begriffsdefinitionen die man vorab differenzieren muss, da diverse Metabolite als „Vitamin D“ bezeichnet werden:

1. Cholecalciferol (Vitamin D₃) entsteht aus 7-Dehydrocholesterol, welches ein Abkömmling des Cholesterins ist. 7-Dehydrocholesterol wird in der Haut mit Hilfe der UVB-Strahlung in Cholecalciferol umgewandelt. Weiters wird es oftmals dem Körper oral über z.B. die tierische Nahrung (z.B. Fische) zugeführt.
2. Calcidiol (25(OH)D) entsteht in der Leber aus Cholecalciferol. Es ist die Speicherform des Vitamin D und wird als Marker für den Vitamin D-Spiegel im Körper herangezogen.
3. Calcitriol (1,25-Dihydroxyvitamin D) wird in den Nieren aber wie man seit ein paar Jahren weiß auch in anderen Zellen des Körpers durch Umwandlung des Calcidiols gebildet. Es ist die aktive Form des Vitamin D mit der höchsten Bindungsaffinität für den Vitamin D-Rezeptor.

4. Ergocalciferol (Vitamin D2) kommt in diversen Pilzen vor. Es entsteht über eine durch UV-Licht getriggerte Reaktion aus Ergosterol. Es kann nicht vom menschlichen Körper produziert werden, sondern kann nur über die Nahrung oder Supplemente in den Körperkreislauf gelangen. Es hat jedoch praktisch dieselben biologischen Eigenschaften wie Cholecalciferol und kann vom Körper ebenfalls in Calcidiol und Calcitriol umgewandelt werden [23].

Man sieht, dass, wenn man von Vitamin D spricht, vier verschiedene Formen von Vitamin D gemeint sein können, welche auch recht unterschiedliche Eigenschaften besitzen.

Cholecalciferol und Ergocalciferol werden über die Nahrung aufgenommen wodurch es bei mangelhafter Zuführung zu Mangelerkrankungen kommen kann, aber nicht muss. Diese Eigenschaft würde auf ein Vitamin zutreffen.

Calcidiol ist eine relativ inaktive Vorstufe des aktiven Calcitriol. Also kann man Calcidiol als Prohormon bezeichnen.

Calcitriol ist die aktive Form des Vitamin D. Es gelangt über den Blutkreislauf zu den Zielzellen und beeinflusst diese in ihrer Funktion. Diese Eigenschaft würde auf ein Hormon zutreffen [24].

Daher ist es nicht verwunderlich, dass eine Uneinigkeit darüber herrscht, ob Vitamin D nun ein Vitamin, ein Hormon oder ein Prohormon ist.

Zur besseren Übersicht zeigt Tabelle 1 noch einmal die Nomenklatur von Vitamin D und dessen Metabolite.

| Üblicher Terminus | Klinischer Name | Chemischer Name |
|-----------------------------|-----------------|---|
| Cholecalciferol, Calcidiol | (Pre)vitamin D3 | |
| Calcidiol | 25(OH)D | 25-Hydroxycholecalciferol (25-(OH) vit D) |
| Calcitriol | 1,25(OH)D | 1 α ,25-Dihydroxycholecalciferol (1,25-(OH) ₂ vit D) |
| Ergocalciferol, Ercalcidiol | (Pre)vitamin D2 | |

Tabelle 1: Nomenklatur von Vitamin D [25; 26]

2.2. Biosynthese und Aufnahme von Vitamin D

Die Vitamin D-Menge wird in der Maßeinheit IU (International Unit) angegeben. 1IU entspricht umgerechnet 0,025µg [9].

Man geht davon aus, dass der tägliche Vitamin D Bedarf bei mindestens 1.000 IU liegt [4]. Andere Quellen sprechen von einem Tagesbedarf von bis zu 5.000 IU [5]. Dieser kann entweder über Zufuhr von Nahrungsmitteln oder Supplemente, welche Cholecalciferol oder Ergocalciferol enthalten oder durch Eigensynthese von Cholecalciferol in der Haut gedeckt werden [4].

2.2.1 Lichtinduzierte Biosynthese von Vitamin D

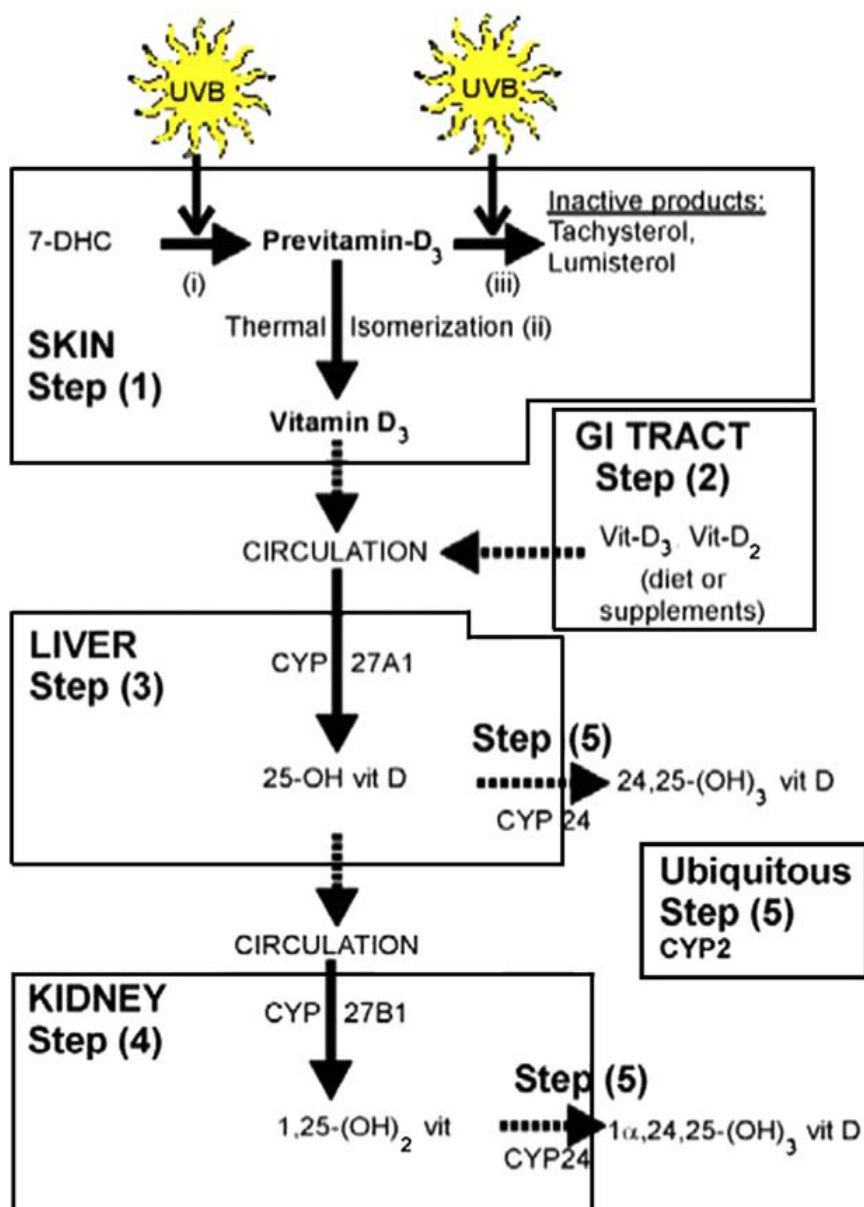


Abbildung 1: Die Vitamin D Biosynthese [25]

Abbildung 1 zeigt die Biosynthese des Vitamin D, ausgehend von 7-Dehydrocholesterol (7-DHC).

Der erste Syntheseschritt beginnt jedoch in der Leber, welcher in Abbildung 1 noch nicht aufgezeichnet ist. Dort wird mit Hilfe der Cholesterin-Dehydrogenase aus Cholesterin das 7-DHC hergestellt, welches dann weiter zur Haut transportiert wird [22].

7-DHC ist sowohl in der Dermis als auch in der Epidermis zu finden. Die höchsten Konzentrationen findet man dabei im Stratum spinosum und im Statum basale d.h. diese beiden Hautschichten sind am wichtigsten für die Umwandlung von 7-DHC in Cholecalciferol (Previtamin D₃). Pro cm² Hautoberfläche befinden sich dort zwischen 25 und 50 µg an 7-DHC [21].

Damit jedoch diese Isomerisierung erfolgen kann, benötigt es noch einen Trigger, das UVB (Ultraviolettes Licht mit einer Wellenlänge von 290-315 nm) [23].

Die Umwandlung von 7-DHC zu Cholecalciferol erfolgt dabei sehr rasch. Innerhalb von nur 24 Stunden werden 92% des in der Haut abgelagerten 7-DHC umgewandelt [27] (Abbildung 2).

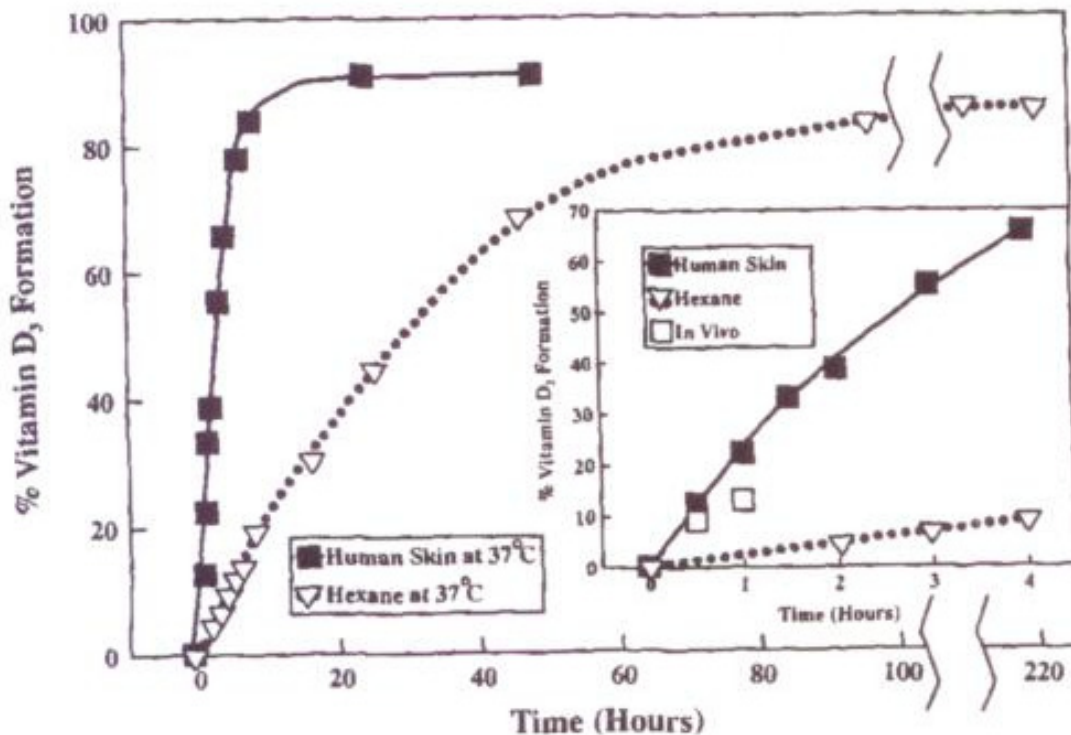


Abbildung 2: Thermokonversion von 7-DHC zu Cholecalciferol in der Haut [27]

Damit jedoch nicht zu viel Cholecalciferol produziert wird und es damit zu keiner Vitamin D-Intoxikation kommen kann, hat die Natur noch einen Sicherheitsmechanismus eingebaut. Dabei wird bei exzessiver UVB Bestrahlung das 7-DHC zum Teil in die biologisch inaktiven Formen Tachysterol und Lumisterol umgewandelt [25].

Das Cholecalciferol gelangt nun über den Blutweg wieder zurück in die Leber. Hierzu wird es an ein spezielles Transportprotein, das Vitamin D-bindende Protein (DBP), gebunden. Von diesem Transportprotein wird jedoch nicht nur das von der Haut stammende Cholecalciferol befördert, sondern auch das von der Nahrung stammende und über den Gastrointestinaltrakt (GIT) in den Körperkreislauf gekommene Cholecalciferol bzw. Ergocalciferol in die Leber transportiert [28].

In der Leber wird dann durch die Cytochrom P450-Enzyme CYP27A1 und CYP2R1 Cholecalciferol bzw. Ergocalciferol zu 25-Hydroxycholecalciferol (Calcidiol) hydroxyliert. Calcidiol ist die biologisch inaktive Speicherform von Vitamin D. Seine Halbwertszeit (HWZ) liegt bei etwa 1 Monat. Durch die relativ hohe HWZ ist es dem Körper möglich, Schwankungen der Sonnenexposition bis zu einem gewissen Maße zu korrigieren. Weiters liefert der Calcidiol-Spiegel im Blut Aufschluss darüber, wie es allgemein um die Vitamin D-Versorgung im Körper steht [9].

Der letzte Biosyntheseschritt erfolgt zu einem großen Teil in der Niere. Dieser Vorgang ist abhängig vom Parathormon (PTH) welches die Umwandlung von Calcidiol in Calcitriol stimuliert. Durch zu hohe Calcium- oder Phosphatspiegel wird dieser letzte Schritt über eine negative Rückkopplung gehemmt [22].

Die Umwandlung von Calcidiol zu Calcitriol erfolgt über die 1α -Hydroxylase [29].

Die Halbwertszeit von Calcitriol ist mit 5-8 Stunden im Vergleich zum Calcidiol sehr gering. Die geringe Halbwertszeit von Calcitriol ist auch ein Mitgrund, warum man für die Klassifizierung des Vitamin D-Status im Blut Calcidiol und nicht Calcitriol bestimmt.

Calcitriol wirkt wie ein Hormon. Es ist in der Lage sich an einen Rezeptor, den Vitamin D-Rezeptor (VDR), zu binden. Solche Rezeptoren werden von fast allen Zellen des menschlichen Körpers exprimiert. Im Detail wurden diese Rezeptoren

bereits im Dünndarm, in der Niere, in der Schilddrüse (SD), im Knochen und vielen weiteren Zellen entdeckt. Mit Hilfe des VDR ist es Calcitriol möglich, Einfluss auf die Genexpression zu nehmen indem es nach Bindung an seinen Rezeptor in den Zellkern transloziert wo es an die DNA bindet und somit die Expression von tausenden Genen entweder stimuliert oder hemmt. So hemmt Vitamin D z.B. das maligne Zellwachstum, hat Einfluss auf die Immunantwort und den Calciumhaushalt des Körpers und unterdrückt in einem gewissen Maße den Ausbruch von Autoimmunerkrankungen [9].

Die Inaktivierung erfolgt über das Enzym CYP24. Ursprünglich wurde angenommen, dass dieses Enzym nur in der Niere vorkommen würde und dass es auch nur imstande sei Calcidiol zu metabolisieren. Heute weiß man, dass auch Calcitriol metabolisiert wird. CYP24 wandelt Calcitriol in die wasserlösliche Calcitroinsäure um, welche dann über die Galle ausgeschieden wird. Außerdem ist CYP24 nicht nur in der Niere zu finden, sondern in allen Zellen, welche auf Vitamin D reagieren wie z.B.: Keratinozyten, Osteoblasten, Enterozyten und Zellen der Nebenschilddrüse (NSD) [30].

2.2.1.1 Faktoren, welche Einfluss auf die lichtinduzierte Vitamin D-Bildung nehmen

Es gibt einige Faktoren, welche einen Einfluss auf die Bildung von Vitamin D in der Haut haben.

2.2.1.1.1 Hauttyp

Der Hauttyp hat großen Einfluss auf die Vitamin D-Produktion, denn je dunkler die Haut ist, desto mehr Melanin befindet sich in der Haut. Melanin ist der natürliche Sonnenschutz des Körpers ist in der Lage die einfallende UVB-Strahlung zu reflektieren wodurch die Vitamin D-Bildung bei hohem Melaniningehalt weniger effektiv ist [31].

Tabelle 2 zeigt die von Fitzpatrick erstellte Klassifikation der Hauttypen nach dem Erscheinungsbild. Dabei wird zwischen 6 Hauttypen unterschieden.

| Typ | Beschreibung | Bezeichnung | Sonnenbrand Wirkung | Bräunung Wirkung |
|-----|--|------------------------|---------------------|------------------|
| I | Rötliche Haare Grüne Augen Sommersprossen | Keltischer Typ | Immer | Keine |
| II | Blonde Haare Blaue Augen Helle Haut | Germanischer Typ | Immer | Manchmal |
| III | Dunkelblonde bis Braune Haare Braune Augen Mittelstark pigmentierte Haut | Mitteleuropäischer Typ | Selten | Immer |
| IV | Dunkle Haare Dunkle Augen Dunkle Hautfarbe | Mediterraner Typ | Sehr selten | Immer |
| V | Braune Haut | Indischer Typ | Nie | |
| VI | Schwarze Haut | Afrikanischer Typ | Nie | |

Tabelle 2: Hauttypen, Klassifikation nach Fitzpatrick [32]

Um den Einfluss des Hauttyps zu untersuchen machten Chen et al. eine Studie. Gesunden Personen unterschiedlichen Hauttyps (Typ II-V) wurden dabei innerhalb von 12 Wochen 36-mal einer UVB-Strahlung, welche 0,75 der minimalen Erythemdosis (MED) entsprach, ausgesetzt. Die Bestrahlung erfolgte am ganzen Körper in einem Solarium. Dabei wurde vor, während und nach der Studie die 25(OH)D-Konzentration im Blut bestimmt. Weiters wurde bei Personen mit Hauttyp II bzw. V Hautproben entnommen, diese in eine Kochsalzlösung (NaCl) mit 7-DHC gelegt und der Mittagssonne ausgesetzt. Dabei wurde in regelmäßigen Abständen der Previtamin D₃-Gehalt in der Epidermis gemessen [33].

Bei dieser Studie zeigte sich, dass der Serum 25(OH)D-Spiegel bei Personen mit Hauttyp II um mehr als 300% anstieg, während er bei Personen mit Hauttyp V nur um 140% stieg (Abbildung 3).

Bei den Hautproben wurde bei der Typ II-Haut annähernd 10-mal so viel Previtamin D₃ aus 7-DHC gebildet als bei Typ V-Haut (Abbildung 4).

Diese Studie zeigt, dass der Melaningehalt in der Haut einen sehr starken Einfluss auf die Vitamin D-Bildung hat.

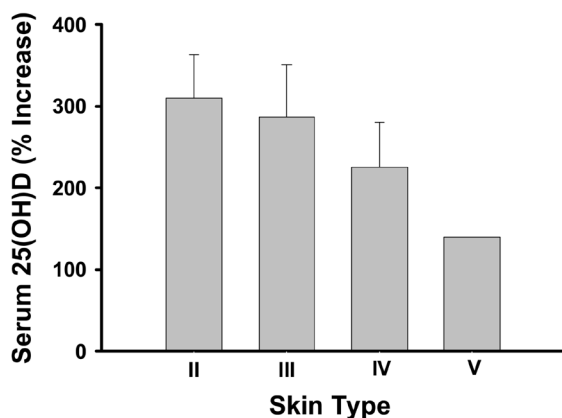


Abbildung 3: 25(OH) vit D-Spiegel nach 12 Wochen [33]

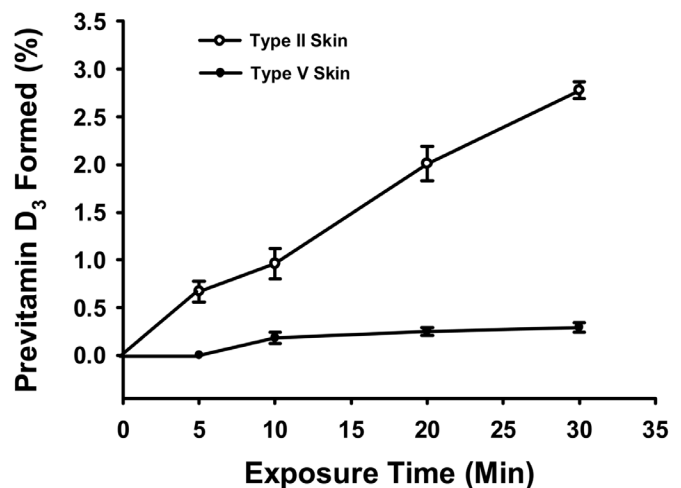


Abbildung 4: Gebildetes Previtamin D₃ [33]

2.2.1.1.2 Größe des Einfallswinkels der Sonne

Der Einfallswinkel ist jener Winkel zwischen Lotrichtung und einer gedachten Linie von einem auf der Erde befindlichen Objekt in Richtung der Sonne. Kleine Winkel bedeuten dabei, dass die Sonne hoch am Himmel steht. So bedeutet ein Winkel von 0° , dass die Sonne direkt über einem steht, es gibt also keinen Schatten. Wird der Winkel sehr groß, bedeutet dies, dass die Sonne sehr tief am Horizont steht. Je kleiner der Winkel wird, desto größer wird die Energiedichte der UVB-Strahlen, da im Verhältnis zu sehr großen Winkeln eine viel kleinere Erdoberfläche mit derselben Energie bestrahlt wird. Weiters ist bei kleineren Einfallswinkeln der Weg durch die Erdatmosphäre viel kürzer, wodurch die Strahlung viel weniger abgeschwächt wird.

Der Einfallswinkel hängt von folgenden Faktoren ab: dem Breitengrad (BG), der Jahreszeit und der Tageszeit [34].

Studien berichten, dass beim 35. Nördlichen BG von November bis Februar nur mehr sehr wenig bis gar kein Vitamin D produziert werden kann [1].

Beim 52. BG wird sogar von Oktober bis März kein Vitamin D mehr produziert [35].

Auch die Jahreszeit hat Einfluss auf die Vitamin D-Produktion. So sind Ende Winter die 25(OH)D-Spiegel deutlich niedriger als Ende Sommer [36].

Holick et al. zeigte in einer seiner Studien dass die Umwandlung von 7-DHC zu Previtamin D3 zur Mittagszeit am höchsten ist. Dabei entspricht die Junikurve in etwa einer Gauß'schen Glockenkurve. Im Juni wird auch um ein vielfaches mehr an 7-DHC umgewandelt als im Oktober [37] (Abbildung 5).

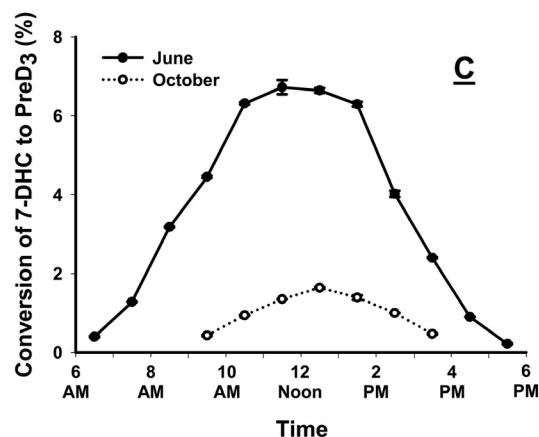


Abbildung 5: Previtamin D3 Produktion von morgens bis abends [37]

2.2.1.1.3 Lebensalter

Auch das Alter der Haut hat einen gewissen Einfluss auf die Syntheseleistung. Je älter man wird, umso ineffektiver wird die Vitamin D-Produktion in der Haut.

So zeigte sich, dass bei einer Ganzkörperbestrahlung mit UVB-Licht, Personen, welche ein Alter zwischen 20 und 30 Jahren hatten, um eine ca. vier Mal höhere Previtamin D3-Konzentrationen aufwiesen als Personen höheren Alters (zwischen 62 und 80 Jahren) [38].

2.2.1.1.4 Weitere Einflussfaktoren

- Durch die Verbrennung von Biomasse gelangen zunehmend mehr Kohlenstoffpartikel in die Atmosphäre, welche die UVB-Strahlen nicht mehr zur Erdoberfläche durchlassen. Dadurch kann die UVB-Strahlung, welche auf die Erde auftrifft, um bis zu 81% reduziert werden [39].
- Aber auch natürliche Substanzen wie z.B.: Wolken und Nebel, welche aus feinen Regentropfen zusammengesetzt sind, können die UVB-Strahlung absorbieren und reflektieren. Dadurch kann die Synthese von 7-DHC zu Previtamin D3 um bis zu 80% minimiert werden [37].
- Glas und die meisten Plastikarten können von UVB-Strahlen nicht durchdrungen werden d.h. Sonnenlicht, welches durch eine Fensterscheibe strahlt und dann auf den Körper auftrifft, kann keine Vitamin D-Synthese induzieren [40].
- Die Kleidung absorbiert zu einem gewissen Teil die UVB-Strahlung. Am meisten UVB-Strahlung wird dabei von schwarzer Wolle absorbiert (98.6%), am wenigsten von weißer Baumwolle (47,7%). Auch wenn nur die Hälfte des von der Sonne ausgestrahlte UVB-Lichts von einem Kleidungsstück absorbiert wird und die andere Hälfte auf die Haut auftrifft, ist die Haut nicht mehr in der Lage, auch nur geringe Mengen von 7-DHC in Previtamin D3 umzuwandeln [41].
- Auch Sonnenschutzmittel verhindern die Synthese von Vitamin D, da sie die UVB-Strahlung reflektieren, absorbieren oder streuen. Bei einem Sonnenschutzfaktor (SPF) von 8 wird die Previtamin D3-Synthese um 95% reduziert, bei einem SPF von 15 beträgt die Reduktion gar 99% [42].

2.2.2 Aufnahme von Vitamin D2 und Vitamin D3 aus der Nahrung

Vitamin D kann im Gastrointestinaltrakt in Form von Cholecalciferol oder Ergocalciferol resorbiert werden [28].

Seit längerem ist bekannt, dass Vitamin D kein üblicher Nährstoff ist, da er in den meisten Nahrungsmitteln überhaupt nicht, oder nur in sehr geringem Maße vorhanden ist [5].

Nur in einer handvoll Lebensmittel ist genug Vitamin D enthalten um bei regelmäßigem Verzehr den Bedarf an Vitamin D abdecken zu können. Wenn man davon ausgeht, dass man zwischen 1000 IU und 5000 IU an Vitamin D pro Tag benötigt scheint es nur sehr schwer möglich diesen Bedarf rein durch Nahrungsmittel decken zu können.

Tabelle 3 gibt einen Überblick über den Vitamin D3-Gehalt in ausgewählten Lebensmitteln:

| Nahrungsmittel | IU pro 100g | % Tagesbedarf* |
|-------------------------------|--------------|----------------|
| Lebertran | 8.000-20.000 | 1330-3330 |
| Räucherlachs | 500 | 83 |
| Sardine | 300 | 50 |
| Makrele | 250 | 42 |
| Tunfisch | 230 | 38 |
| Schweinefleischrippchen | 104 | 17 |
| Hühnerei | 82 | 14 |
| Butter | 63 | 11 |
| Eierlikör | 49 | 8 |
| Milch angereichert mit Vit D3 | 44 | 7 |
| Babynahrung | 44 | 7 |
| Wiener Würstchen | 36 | 6 |
| Schweizer Käse | 21 | 4 |
| Vanilleeis | 8 | 1 |
| Milch | 6 | 1 |

Tabelle 3: Nahrungsmittel, Vitamin D3-Gehalt und Tagesbedarf [1; 43]

*=Annahme für den empfohlenen Tagesbedarf für eine durchschnittliche Person: 600IU

Wenn man Tabelle 3 betrachtet wird ersichtlich, warum es so schwer ist seinen Vitamin D-Bedarf durch Nahrungsmittel zu decken. Nur in wenigen tierischen Produkten ist ausreichend Vitamin D enthalten, in Obst und Gemüse so gut wie gar keines.

Jedoch ist es auch nicht notwendig, seinen gesamten Vitamin D-Bedarf durch Nahrungsmittel zu decken, da der Körper ja bekanntlich die Fähigkeit besitzt, mit Hilfe des von der Sonne ausgestrahlten UVB-Lichts Vitamin D durch Eigensynthese selbst zu produzieren.

Bei einer Ganzkörperbestrahlung mit der Energie von 1 MED ist dieser in der Lage 10.000-20.000 IU von Vitamin D₃ zu produzieren [7].

Um seinen Vitamin D-Bedarf zu decken reicht es aus, ca. 2-3 Mal pro Woche seine Arme, Beine und das Gesicht für nur ca. 15-30 Minuten dem Sonnenlicht auszusetzen. Der beste Zeitpunkt dafür wäre die Mittagszeit wo der Körper einer Strahlenenergie von ca. ½ MED ausgesetzt sein würde [44].

Obwohl diese Dosis an benötigtem Sonnenlicht, um einen adäquaten Vitamin D-Spiegel aufrecht zu erhalten, relativ gering erscheint, haben viele Amerikanerinnen und Amerikaner einen Vitamin D Mangel. Dabei ist das Risiko für eine Vitamin D-Defizienz im Kindesalter am geringsten, steigt jedoch im Laufe des Lebens kontinuierlich bis ins Erwachsenenalter an. Außerdem sind Männer weniger häufig von einer Vitamin D-Defizienz betroffen als Frauen. In ethnischen Gruppen eingeteilt, haben Dunkelhäutige ein mehrfach erhöhtes Risiko an einer Vitamin D-Defizienz zu leiden als Hellhäutige [45].

Daher wurden Empfehlungen für die orale Aufnahme von Vitamin D herausgegeben. Es spielt dabei keine Rolle ob die orale Aufnahme von Vitamin D über den Verzehr von Vitamin D-haltigen Nahrungsmitteln oder über Supplemente erfolgt (Tabelle 4).

| <u>Empfohlene Vitamin D-Aufnahme</u> | | | | |
|---|-----------------------------|----------------------------|--|----------------------------|
| | Allgemeinbevölkerung | | Personen mit der Gefahr eines Vitamin D-Mangels | |
| Alter | RDA (IU/d) | Maximaldosis (IU/d) | RDA (IU/d) | Maximaldosis (IU/d) |
| <u>Säuglinge und Kinder</u> | | | | |
| 0-6 Monate | - | 1.000 | 400-1.000 | 2.000 |
| 6-12 Monate | - | 1.500 | 400-1.000 | 2.000 |
| 1-3 Jahre | 600 | 2.500 | 600-1.000 | 4.000 |
| 4-8 Jahre | 600 | 3.000 | 600-1.000 | 4.000 |
| 9-18 Jahre | 600 | 4.000 | 600-1.000 | 4.000 |
| <u>Erwachsene</u> | | | | |
| 19-70 Jahre | 600 | 4.000 | 1.500-2.000 | 10.000 |
| >70Jahre | 800 | 4.000 | 1.500-2.000 | 10.000 |
| <u>Schwangere oder Stillende</u> | | | | |
| 14-18 Jahre | 600 | 4.000 | 600-1.000 | 4.000 |
| 19-50 Jahre | 600 | 4.000 | 1.500-2.000 | 10.000 |

Tabelle 4: Richtlinien für die orale Aufnahme von Vitamin D [46]

RDA: Recommended Dietary Allowances (Tagesbedarf)

Tabelle 4 zeigt die aktuellen Richtlinien für die empfohlene Menge an oral zugeführtem Vitamin D. Es gibt unterschiedliche Dosisempfehlungen für Personen, welche einen suffizienten Vitamin D-Haushalt haben und Personen, welche schon an einem Vitamin D-Mangel leiden. Angegeben ist die empfohlene Dosis pro Tag (RDA) bzw. jene Menge die maximal pro Tag zugeführt werden sollte. Bei einer zu hohen Dosis steigt die Gefahr einer Vitamin D-Intoxikation. Weiters gibt es noch unterschiedliche Dosisempfehlungen für Kinder und Erwachsene wobei Kinder überproportional viel Vitamin D erhalten sollten. Eine Sonderstellung nehmen außerdem die Schwangeren und stillenden Mütter ein.

Wenn man sich Tabelle 5 ansieht wird ersichtlich, dass nicht nur die Amerikanerinnen und Amerikaner in nicht ausreichenden Mengen Vitamin D oral zuführen, sondern dass dies weltweit ähnlich ist.

| Bevölkerungsgruppe | Orale Vitamin D-Aufnahme (IU/d) | Davon als Supplement (IU/d) |
|-------------------------------------|--|------------------------------------|
| Weißer, amerikanische Männer | 325 | 98 |
| Weißer Amerikanische Frauen | 293 | 117 |
| Farbige Amerikanische Erwachsene | 248 | 80 |
| Japanische Frauen | 284 | 0 |
| Norwegische Männer | 272 | 114 |
| Norwegische Frauen | 236 | 116 |
| Spanische Männer (35-45 Jahre) | 192 | k.a. |
| Spanische Frauen (35-45 Jahre) | 132 | k.a. |
| Männer des Vereinigten Königreiches | 168 | 20 |
| Frauen des Vereinigten Königreiches | 148 | 36 |
| Österreicher/Innen | 160 | k.a. |
| Deutsche Männer | 160 | k.a. |
| Deutsche Frauen | 124 | k.a. |
| Italiener | 120 | k.a. |

Tabelle 5: Gesamtmenge an oral aufgenommenen Vitamin D bzw. Supplementanteil [47; 48]

Wenn man Tabelle 4 mit Tabelle 5 vergleicht wird ersichtlich, dass die empfohlenen Mengen an Vitamin D bei weitem nicht erreicht werden. Keine der oben angegebenen Bevölkerungsgruppen erreicht auch nur annähernd die empfohlene Tagesmenge an Vitamin D, welche oral zugeführt werden sollte. Daher scheint es nicht verwunderlich, dass der Vitamin D-Mangel ein weltweites Problem darstellt. Leider ist auch Österreich bei dieser Statistik nur im hinteren Drittel vertreten. Auch bei der Supplementierung von Vitamin D zeigen sich erhebliche Mängel. Frauen greifen laut dieser Statistik aber noch eher zu einem Supplement als Männer.

2.2.3 Zuführung von Vitamin D2 oder Vitamin D3 via Supplementen

Vitamin D kann auch als so genanntes Supplement (Nahrungsergänzungsmittel) zugeführt werden.

Diese Supplements können dabei sowohl Vitamin D2 als auch Vitamin D3 enthalten. Es gibt jedoch Studien darüber, dass Vitamin D3 dabei eine höhere Potenz zeigt den 25(OH)D-Spiegel anzuheben, als Vitamin D2. Dieser Umstand könnte eventuell darauf zurückzuführen sein, dass Vitamin D3 eine höhere Affinität zum Vitamin D-bindenden Protein hat als Vitamin D2 [49].

Bei der Verabreichung von Vitamin D spielt es offensichtlich keine Rolle ob man die Vitamin D-Supplementierung täglich, wöchentlich, oder gar nur monatlich durchführt. Bei einer Studie wurde einem Patientenkollektiv eine tägliche Vitamin D3-Dosis von 1.500IU verabreicht, einem anderen Kollektiv 10.500IU pro Woche (7-fache tägliche Dosis) und einem dritten Kollektiv eine einmalige Dosis von 45.000 IU im Monat (30-fache tägliche Dosis). Nach 2 Monaten wurden die 25(OH)D-Spiegel im Blut verglichen und es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Verabreichungsformen [50].

Vitamin D-Supplements werden üblicherweise oral zugeführt. Es gibt auch eine Studie, bei der Vitamin D in verschiedene Darreichungsformen (oral, subkutan, intramuskulär und intravenös) und in hohen Einzeldosen verabreicht wurde. 1,6 Monate nach Verabreichung der Dosis wurde dann der 25(OH)D-Spiegel bestimmt [51] (Tabelle 6).

| Darreichungsform | Dosis (IU) | 25-(OH) vit D vorher (nmol/l) | 25-(OH) vit D nach 1,6 Monaten (nmol/l) |
|------------------|------------|-------------------------------|---|
| Per Os | 240.000 | 45 | 70 |
| Subkutan | 240.000 | 33 | 93 |
| Intramuskulär | 240.000 | 33 | 118 |
| Intravenös | 240.000 | 27,5 | 62,5 |

Tabelle 6: 25(OH) vit D-Spiegel nach oraler, subkutaner, intramuskulärer und intravenöser Gabe von Vitamin D [51]

Dabei zeigte sich, dass nach 1,6 Monaten der Serum 25(OH)D-Spiegel bei intramuskulärer Gabe am höchsten und bei intravenöser Gabe am niedrigsten war. Dies könnte jedoch darauf zurückzuführen sein, dass man bei intramuskulärer Gabe ein Vitamin D-Depot spritzt und dadurch die Verstoffwechslung länger dauert als bei intravenöser Gabe.

Bei der Supplementierung von Vitamin D ist jedoch auch etwas Vorsicht geboten, da dies eigentlich die einzige Möglichkeit ist (außer ev. exzessiver Lebertrankonsum) eine Vitamin D-Überdosis zu bekommen.

Daher wurden spezielle Richtlinien mit der empfohlenen täglichen Zufuhr und der täglichen Maximaldosis herausgegeben (Tabelle 4).

Wenn man sich aber an diese Richtlinien hält, ist die Supplementierung eine einfache, wirkungsvolle und sichere Art um ein Vitamin D-Defizit auszugleichen.

Vitamin D-Kapseln sind in vielen Ländern rezeptfrei erhältlich in 400, 800, 1.000, 2.000 IU Kapseln. Nur Kapseln in hoher Dosierung (8.000 und 50.000 IU) sind sie rezeptpflichtig [1].

2.3 Der Vitamin D-Rezeptor (VDR)

Der VDR gehört zur Superfamilie der Steroidhormonrezeptoren. Dieser Rezeptor befindet sich im Zytosol der Zelle. Nachdem Calcitriol mit dem VDR einen so genannten Hormon-Rezeptor-Komplex gebildet hat, wird dieser Komplex in den Zellkern geschleust, wo er verschiedene Gene aktivieren oder deaktivieren kann [22].

Damit es jedoch zu einer Calcitriolwirkung auf eine Zelle kommt, müssen zuerst folgende Schritte erfolgen (Abbildung 6):

1. Bindung des Liganden (Calcitriol) an einen Rezeptor (VDR)
2. Heterodimerisierung mit dem Retinoid X Rezeptor (RXR)
3. Bindung des Heterodimers (VDR-RXR Komplex) an so genannte Vitamin D response elements (VDRE's)
4. Anhaftung der RNA-Polymerase II, der Co-Aktivatoren und der Transkriptionsfaktoren an das VDRE → Erhöhung oder Reduktion der Transkriptionsrate.

ad 1: Sowohl Calcidiol als auch Calcitriol sind in der Lage an den VDR anzubinden und obwohl Calcidiol in viel größeren Mengen im Blut vorkommt, bindet zum Großteil Calcitriol an den VDR an. Dies liegt daran, dass Calcitriol eine wesentlich höhere Affinität zu diesem Rezeptor besitzt.

ad 2: Der VDR bildet mit dem Retinoid X Rezeptor einen Komplex (Heterodimerisierung). Dadurch ist es dem entstandenen VDR-RXR-Komplex erst möglich in den Zellkern einzudringen.

Ad 3: Dort bindet er sich an so genannte Vitamin D response elements (VDRE). Dies VDRE's sind spezielle Regionen der DNA und befinden sich in der Promoter-Region diverser Gene. Dieser an die DNA gebundene VDR-RXR Komplex fungiert dann als Liganden aktivierter Transkriptionsfaktor.

Ad 4: An diesen Komplex können sich nun die RNA-Polymerase II, Co-Aktivatoren und Transkriptionsfaktoren binden, und so die Genexpression von tausenden Genen entweder inhibieren oder stimulieren [52].

Vor nicht allzu langer Zeit war Calcitriol nur für die Regulation der Calcium-Homöostase bekannt.

Mittlerweile weiß man, dass Vitamin D einen sehr viel größeren Einfluss auf den Körper hat, als früher angenommen wurde. So gut wie jede Zelle exprimiert einen VDR d.h. es wird auch so gut wie jede Zelle in irgendeiner Form von Vitamin D beeinflusst.

Es ist u.a. heute bekannt, dass Calcitriol einen starken Einfluss auf das Tumorwachstum hat. Diverse Studien belegen, dass es bei Tumoren, welche einen VDR exprimieren und so von Calcitriol beeinflusst werden, eine niedrigere Proliferationsrate und eine höhere Differenzierung aufweisen. Dieser Effekt wurde bereits bei Colon-Ca, Prostata-Ca, Plattenepithel-Ca, Fibrosarkomen, Mamma-Ca, Leukämie und Lungen-Ca beobachtet, um nur einige zu nennen [12; 53-58].

Aber Vitamin D hat nicht nur Einfluss auf Tumorzellen. Es konnte in einer weiteren Studie gezeigt werden, dass bei einem Vitamin D-Mangel das Risiko für Diabetes Mellitus, Hypertonie, Hyperlipidämie, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Myokardinfarkt, Insult, Herzinsuffizienz und Koronare Herzkrankheit (KHK) erhöht ist [59]. Vitamin D-Mangel ist außerdem auch ein Risikofaktor für erhöhte Sterblichkeit (Mortalität).

Das ist aber nur eine grobe Aufzählung um den Einfluss von Vitamin D im Körper zu verdeutlichen und ist ohne Anspruch auf Vollständigkeit. Hier sollte auch nochmals unterstrichen werden, dass ungefähr 3 % der Gene des Menschen vom VDR-RXR-Komplex reguliert werden [60].

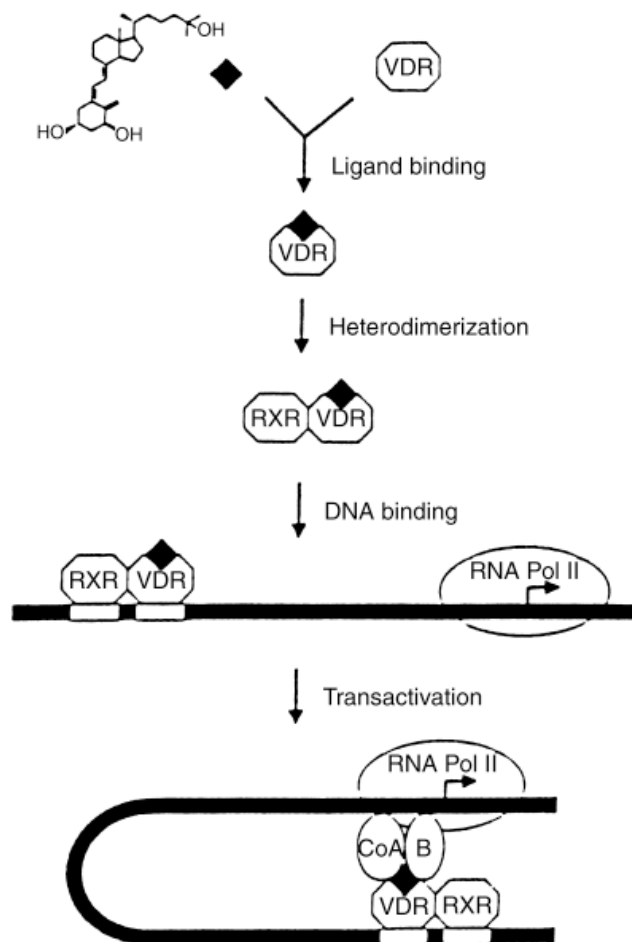


Abbildung 6: Steuerung der Transkription durch den VDR [61]

2.4 Einfluss von Vitamin D im Calcium-Phosphat-Haushalt

2.4.1 Allgemeines über den Calcium- Phosphat-Haushalt

Vitamin D reguliert gemeinsam mit dem Parathormon (PTH) und Calcitonin (CT) den Calcium-Phosphat-Haushalt. Diese Steuerung ist äußerst wichtig, denn Calcium spielt eine zentrale Rolle bei zahlreichen Zellfunktionen.

99% des gesamten Calciums ist im Knochen gebunden, nur 1% ist in der Körperflüssigkeit gelöst. Die Calciumkonzentration im Serum beträgt ca. 2,1-2,6 mmol/l wobei ca. 1,1-1,3 mmol/l als freies, ionisiertes Calcium vorhanden ist, 0,2 mmol/l sind komplex gebunden (an Phosphat, Citrat, etc.) und 1 mmol/l ist an Plasmaproteine (vor allem Albumin) angelagert.

Um einen ausgeglichenen Calciumhaushalt zu erreichen, müssen sich die Calciumaufnahme und die Calciumausscheidung die Waage halten. So nimmt der Mensch pro Tag ca. 12-35 mmol (entspricht ca. 480-1400 mg) an Calcium über die Nahrung auf. Dabei gelten Eier, Käse und Milch als besonders reich an Calcium. Ausgeschieden wird Calcium vor allem über den Stuhl. Ein kleiner Rest wird über den Harn ausgeschieden.

Der Phosphathaushalt ist eng an den Calciumhaushalt verbunden, jedoch wird dieser nicht so strikt reguliert. Die Phosphatkonzentration im Serum beträgt zwischen 0,8 und 1,4 mmol/l. Täglich werden ca. 900 mg an Phosphat über den Darm resorbiert. Ein Überschuss an Phosphat im Serum (Hyperphosphatämie) senkt den Calciumspiegel im Serum, da es zur Calcium-Phosphat-Ausfällung v.a. im Knochen kommt. Umgekehrt kommt es bei zu niedrigen Phosphatkonzentrationen im Serum (Hypophosphatämie) zu einer Zunahme der Calciumkonzentration im Serum, da Calcium aus dem Knochen freigesetzt wird [8].

2.4.2 Vitamin D und seine Wirkung auf Darm, Knochen und Nieren

Abbildung 7 zeigt schematisch die Wirkung von Calcitriol und Parathormon auf den Calciumhaushalt [62].

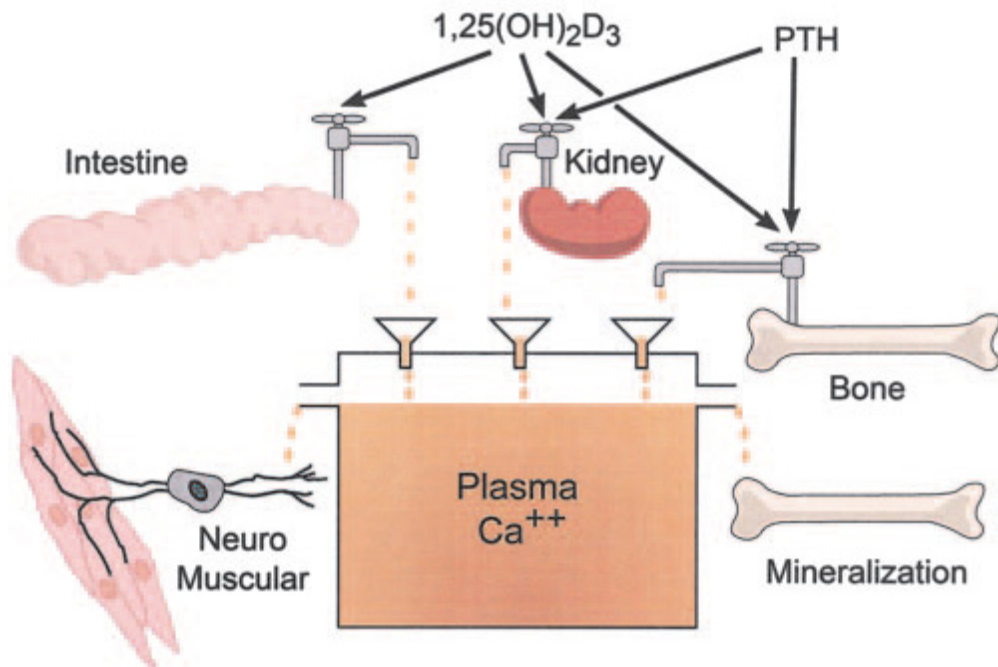


Abbildung 7: Regulation des Calciumhaushaltes [62]

Der Calciumhaushalt ist u.a. für die muskulo-skelettale Gesundheit sehr wichtig. Fällt die Calciumkonzentration im Plasma ab, so kommt es zu einer Reduktion des Mineralgehaltes im Knochen. Dies führt bei Kindern zu Rachitis und bei Erwachsenen zu Osteomalazie [63].

Calcitriol reguliert v.a. über seine 3 Hauptangriffspunkte Darm, Knochen und Niere den Calciumhaushalt, die in den nächsten drei Absätzen ausgeführt werden.

2.4.2.1 Vitamin D und seine Wirkung auf den Darm

Calcitriol ist das einzige bekannte Hormon welches in der Lage ist Proteine, welche die Calciumresorption im Darm beeinflussen, zu aktivieren. Weiters stimuliert es die aktive Phosphatresorption aus dem Darm [64].

Der Transportprozess (Resorption) von Calcium aus dem Darm über die Zelle in den Körper bzw. die Rückresorption von Calcium über die Nieren ist vom Prinzip her sehr ähnlich. Daher wird dieser Prozess nur einmal, nämlich im Kapitel 2.4.2.3 im Detail beschrieben.

Ohne Calcitriol würden nur ca. 15% des mit der Nahrung zugeführten Calciums bzw. 60% des Phosphates auch tatsächlich resorbiert werden. Durch den Einfluss von Calcitriol steigert sich die Calciumresorption auf 30-40% und die Phosphatresorption auf 80% [1].

2.4.2.2 Vitamin D und seine Wirkung auf die Knochen

Der Blutcalciumspiegel wird auch dann konstant gehalten wenn kein Calcium mehr über die Nahrung zugeführt wird. Wird kein Calcium mehr durch die Enterozyten d.h. durch den Darm zur Verfügung gestellt, kann der Körper seinen Calciumhaushalt aufrechterhalten indem er Calcium aus körpereigenen Depots mobilisiert. Für diese Art von Mobilisation spielen zwei Mechanismen eine zentrale Rolle: Vitamin D ist im Stande Osteoblasten zu stimulieren welche dann einen sogenannten RANK-Liganden ausbilden (receptor activator nuclear factor- κ B Ligand). RANKL war früher unter den Namen ODF (osteoclast differentiation factor) bekannt. Dieser RANKL stimuliert dann die Osteoklastogenese. Weiters sezerniert der Osteoblast M-CSF (macrophage colony-stimulating factor), welcher die Differenzierung der Osteoklasten vorantreibt. OPG (Osteoprotegerin) ist der Gegenspieler vom RANKL und antagonisiert diesen RANKL. Durch diese oben beschriebenen Mechanismen werden schließlich durch Calcitriol ruhende Osteoklasten aktiviert welche dann Calcium und Phosphat aus den Knochen freisetzen [64] (Abbildung 8).

Für eine wirkungsvolle Calciumfreisetzung aus dem Knochen wird aber neben dem Vitamin D bzw. Calcitriol noch ein zweites Hormon, das Parathormon, benötigt. Es scheint, als würde dieses Parathormon als eine Art Tropin auf die Calcitriolbildung wirken d.h. nur wenn diese beiden Hormone gemeinsam agieren, können sie Calcium und Phosphat effektiv aus dem Knochen mobilisieren [65].

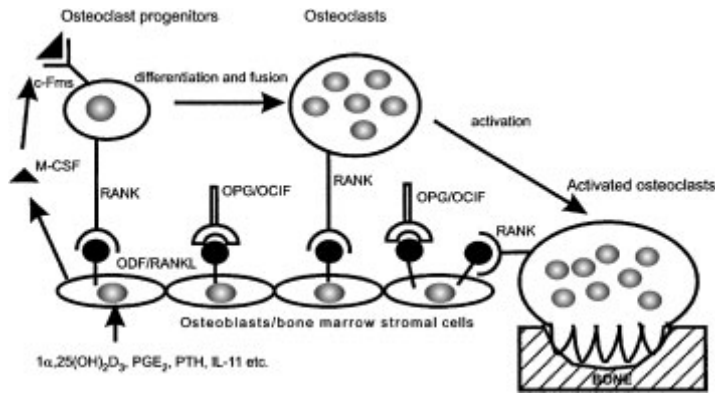


Abbildung 8: Osteoklastenaktivierung [64]

2.4.2.3 Wirkung des Vitamin D auf die Nieren

Neben dem Darm und den Knochen ist auch die Niere ein sehr wichtiges Organ um den Calciumhaushalt im Gleichgewicht zu halten. Annähernd 98% des von den Nephronen abfiltrierten Calciums wird über das renale Tubulussystem wieder rückresorbiert. 70% des filtrierten Calciums werden im proximalen Tubulus rückresorbiert (passive und aktive Rückresorption) und weitere 20% in der Henle-Schleife (aktive und passive Rückresorption). Die letzten 10% werden im distalen Tubulus über aktive Rückresorption wieder dem Körper zugeführt. Dabei erfolgt der passive Calciumtransport, wie der Name schon sagt, ohne Energieaufwand d.h. über Diffusion. Der aktive Calciumtransport erfolgt über 2 Stufen. Zuerst muss das Calcium in die Epithelzelle eindringen. Dies erfolgt über spezielle Kanäle, so genannte TRPV-Kanäle (transient receptor potential channels). Das V beschreibt eine spezielle Unterfamilie dieser Rezeptoren, nämlich den Vanilloid-Rezeptortyp. In der Niere gibt es TRPV5-Kanäle, durch welche das Calcium in die Zelle gelangt. Im Darm erfolgt die Calciumresorption nach dem gleichen Prinzip, jedoch sind da die TRPV6-Kanäle und weniger die TRPV5-Kanäle für die Aufnahme von Calcium in die Zelle verantwortlich. Das Einströmen des Calciums in die Zelle wird von Parathormon gesteuert. Der Parathormonabhängige Calcium-Shift vom Lumen der Tubuli in die Epithelzelle scheint dabei von Calcitriol gesteigert zu werden. Hier besteht ein Unterschied zum Darm. Im Darm hat Parathormon nur indirekt Einfluss auf die Resorption von Calcium, da Parathormon nur die Calcitriol-Synthese stimuliert und das Calcitriol dann für die Resorption verantwortlich ist. Damit die Epithelzellen vor zu hohen Calciumkonzentrationen geschützt werden befindet sich in der Zelle das so genannte Calbindin. Dieses Calbindin ist ein Protein, welches als Calciumpuffer fungiert und so die Zelle vor toxischen Calciumkonzentrationen schützt. Weiters wurde berichtet das Calbindin auch als

Transportprotein fungiert und das Calcium von der Einstromseite zur Ausstromseite transportiert. Calcitriol scheint dabei auch einen gewissen Einfluss auf Calbindin zu haben. Auf der anderen Seite der Zelle (Ausstromseite) muss das Calcium die Zelle verlassen können, damit es wieder dem Kreislauf zugeführt werden kann. Dieser Mechanismus erfolgt über eine Ca^{2+} -ATPase und einen $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Austauscher. Wenn man jedoch die gesamte Calciumrückresorption betrachtet, erfolgt diese zu 90% über den passiven Weg. Nur der aktive Calciumtransport wird über Calcitriol und Parathormon gesteuert. Der Großteil der Calciumrückresorption erfolgt jedoch über den passiven Mechanismus der Diffusion [66-68].

2.4.3 Vitamin D und seine Rolle im endokrinen Regelkreis

Für die Regulation des Calciumhaushaltes sind wie bereits weiter oben angeführt im Wesentlichen drei Hormone beteiligt:

- Calcitriol
- Parathormon
- Calcitonin

Abbildung 9 zeigt, wie diese drei Hormone zusammenwirken, damit die Calciumkonzentration im Serum konstant gehalten wird.

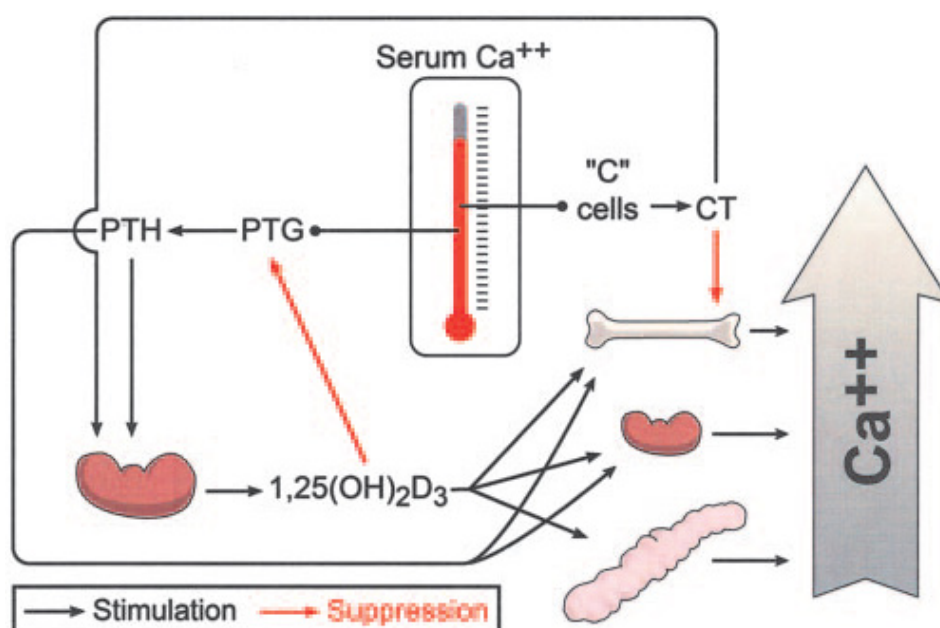


Abbildung 9: Endokrine Regulation der Calciumkonzentration [62]

In dem Regelkreis der Calcium-Homöostase spielen die Calcium-sensitive Rezeptoren, welche sich in den Nebenschilddrüsen befinden, eine zentrale Rolle. Diese Rezeptoren detektieren einen zu niedrigen Calciumspiegel worauf hin in der Nebenschilddrüse die Synthese von Parathormon stimuliert wird, welches dann ins Blut sezerniert wird. Die Halbwertszeit von Parathormon ist gering und beträgt ca. 4 min. Parathormon wirkt in erster Linie auf zwei Organe: die Nieren und die Knochen.

In den Nieren bewirkt Parathormon v.a. drei Effekte:

1. Es kommt zu einer vermehrten Rückresorption von Calcium wodurch die Serumcalciumkonzentration im Blut steigt
 2. Die Phosphatrückresorption wird gehemmt
 3. Die Umwandlung von Calcidiol in Calcitriol wird gesteigert. Dadurch kommt es ebenfalls zu einer vermehrten Rückresorption von Calcium
- Im Knochen bewirkt Parathormon eine Mobilisation von Calcium wodurch ebenfalls die Serumcalciumkonzentration gesteigert wird,
 - Im Darm wirkt Parathormon nur indirekt über Calcitriol. Parathormon stimuliert hier die Calcitriolbildung in den Nieren. Das Calcitriol fördert im Darm die Resorption von Calcium mit dem Ziel die Calciumkonzentration zu erhöhen.

Über einen negativen Feedbackmechanismus, mediiert v.a. über die Calcium-sensitiven Rezeptoren, kommt es bei einem erhöhten Calciumspiegel zu einer verminderten Sekretion von Parathormon in den Nebenschilddrüsen.

Calcitriol wirkt wie oben beschreiben v.a. auf 3 verschiedene Organe: Knochen, Niere und Darm. Die Calcitriolbildung ist jedoch abhängig von Parathormon, denn Parathormon bewirkt eine Steigerung der Umwandlung von Calcidiol in Calcitriol. Erhöhte Calcitriolspiegel bewirken aber wiederum eine Hemmung der 1α -Hydroxylase. Dadurch ist Calcitriol in der Lage sich selbst im Sinne einer Autoregulation zu hemmen wobei hier Calcitriol auch die Parathormonsynthese

hemmt womit sich diverse Interaktionen zwischen Calcitriol und Parathormon ergeben.

- Im Knochen bewirkt Calcitriol gemeinsam mit Parathormon eine gesteigerte Mobilisation von Calcium.
- In den Nieren kommt es, ebenfalls unter Mitwirkung von Parathormon, zu einer gesteigerten Rückresorption von Calcium aus dem Tubulussystem. Weiters fördert Calcitriol, im Gegensatz zu Parathormon, die Rückresorption von Phosphat.
- Im Darm bewirkt Calcitriol eine gesteigerte Resorption von Calcium. Außerdem wird die Aufnahme von Phosphat aus dem Darm gefördert wobei die Calcitriolbildung im Darm durch Parathormon stimuliert wird.

Sind die Calciumkonzentrationen im Serum zu hoch, wird Calcitonin ausgeschüttet. Calcitonin ist ein Hormon aus der Schilddrüse, genauer gesagt aus den C-Zellen der Schilddrüse.

- Calcitonin wirkt auf den Knochen und hemmt dort die Osteoklastenaktivität. Dadurch kommt es zu einer gesteigerten Mineralisation.
- In den Nieren unterbindet es die Phosphatrückresorption und auch die Calciumrückresorption.

Durch diese Mechanismen kann Calcitonin den Calcium- und Phosphatspiegel senken, jedoch spielen diese Effekte eine untergeordnete Rolle [69].

2.5 Vitamin D-Mangel und dessen Folgeerkrankungen

Abbildung 10 zeigt, dass ein Vitamin D-Mangel mit sehr vielfältige gesundheitliche Folgen bzw. Erkrankungen assoziiert ist. In den folgenden Kapiteln wird auf ein paar relevante Krankheitsbilder etwas genauer eingegangen.

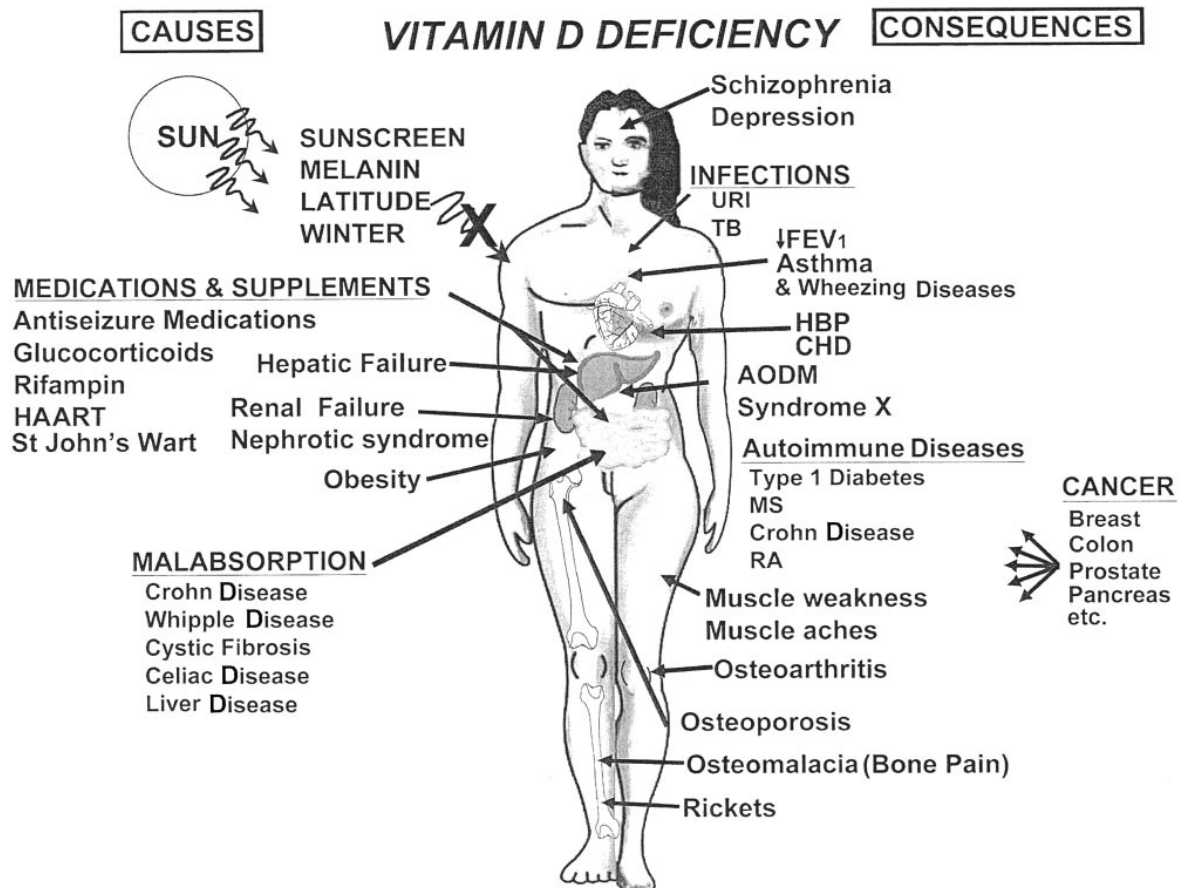


Abbildung 10: Vitamin D-Mangel und mögliche Konsequenzen [70]

2.5.1 Der Einfluss von Vitamin D auf die Krebsentstehung

Krebs gilt in den Vereinigten Staaten als zweithäufigste Todesursache und ist damit ein ernstzunehmendes Gesundheitsproblem. Es gibt dabei eine Vielzahl an Tumoren mit einer großen Variation an Ätiologie und Pathogenese. Bei der Krebsentstehung spielt auch Vitamin D eine gewisse Rolle. Krebs ist eine Erkrankung bei der es im initialen Stadium zu einer genetischen Schädigung von Zellen kommt. Diese Zellen neigen zu einem unkontrollierten Wachstum, zur Invasion und zur Ausbreitung in andere Organe. Dadurch kommt es zu

Funktionsstörungen lebenswichtiger Organe. Die Morbidität steigt und führt schlussendlich zum Tod [71].

Calcitriol werden einige protektive Eigenschaften wie z.B.: Hemmung der Proliferation von Zellen und Unterdrückung von malignen Zellwachstum zugeschrieben [9].

Aus diesen Gründen werden die Ursachen der Krebsentstehung und dessen Prävention durch Calcitriol derzeit intensiv erforscht.

2.5.1.1 Zusammenhang zwischen Vitamin D und Brustkrebs

Brustkrebs zählt zu jenen Krebsarten mit einer sehr hohen Prävalenz. Das Risiko einer Frau an Brustkrebs zu sterben ist sehr hoch und steht in der Krebsstatistik der Vereinigten Staaten an zweiter Stelle [57].

Die Wahrscheinlichkeit an Brustkrebs zu erkranken steigt dabei mit früher Menarche, später Menopause, Nullipara und Alter der Mutter über 35 bei der Geburt des ersten Kindes. Auch hormonelle Faktoren wie z.B.: das Östrogen spielen eine gewisse Rolle [71].

Die Wirkung von Calcitriol auf Brustkrebszellen hängt sehr stark von den Rezeptoren dieser Zellen ab. Dabei spielt der Estrogenrezeptor (ER) eine wichtige Rolle. Brustkrebszellen, welche ER-positiv sind, haben (unabhängig von Calcitriol) eine wesentlich bessere Prognose als solche, die ER-negativ sind.

Bei jenen Krebszellen, welche einen ER exprimieren, werden der Zellzyklus und die Apoptose auch von Calcitriol signifikant mitreguliert. Weiters wird die Regulation von Genen, welche an der DNA-Reparatur beteiligt sind nur bei ER-positiven Zellen beobachtet. Bei ER-negativen Krebszellen werden nur einige wenige Gene von Calcitriol reguliert [57].

2.5.1.2 Zusammenhang zwischen Vitamin D und Darmkrebs

Faktoren wie Lebensmittel, Nährstoffe und körperliche Aktivität haben einen Einfluss auf das Darmkrebsrisiko. Es gibt Hinweise, dass körperliche Aktivität einen gewissen Schutz vor Darmkrebs bietet. Andererseits steigt dieses Risiko mit dem Verzehr von rotem Fleisch, erhöhtem Körperfettanteil und übermäßigem Alkoholkonsum [71].

In einer Studie wird bestätigt, dass sowohl Calcidiol als auch Calcitriol das Wachstum von tumorös entarteten Zellen hemmt. Bei einem Versuch an Ratten

wurden diese mit Azoxymethan, einer krebserregenden Flüssigkeit behandelt. Gleichzeitig bekamen diese Ratten unterschiedlich hohe Dosen an Calcidiol bzw. Calcitriol verabreicht. Nach 45 Wochen wurde die Anzahl jener Ratten ermittelt, bei welchen sich ein Adenokarzinom gebildet hatte. Folgende Erkenntnisse wurden aus dieser Studie gewonnen: Es zeigte sich, dass erst bei sehr hohen Dosen von Calcidiol bzw. Calcitriol das Tumorrisiko signifikant reduziert wurde. Der histologische Typ der Tumorzellen wurde hingegen nicht beeinflusst. Weiters wurde festgestellt, dass die Anzahl an Blutgefäßen, das PCNA (proliferating cell nuclear antigen) und der VEGF (vascular endothelial growth factor) bei hoch dosiertem Calcidiol bzw. Calcitriol signifikant reduziert waren [10].

2.5.1.3. Zusammenhang zwischen Vitamin D und Prostatakrebs

Das Risiko für Männer an Prostatakrebs zu erkranken steigt mit zunehmendem Alter und wird durch das Einwirken von Testosteron begünstigt. Weitere mögliche Faktoren, welche Einfluss auf die Prostatakrebsentstehung nehmen könnten wie z.B.: die Ernährung, diverse Nährstoffe und Vitamin D Mangel werden zurzeit intensiv erforscht [71].

Prostatakrebs ist jene Krebsart, die in den Vereinigten Staaten bei Männern am häufigsten diagnostiziert wird. Bei Studien an Ratten wird belegt, dass Calcitriol einen hemmenden Einfluss auf die Proliferation von Prostatakrebszellen hat [72].

Bei durchgeführten Studien an Männern sind die Ergebnisse bezüglich des protektiven Effektes von Calcitriol jedoch unterschiedlich ausgefallen.

Eine Studie belegt, dass eine niedrige Calcidiolkonzentration im Serum mit erhöhtem Risiko und erhöhter Aggressivität des Tumors einhergeht [11].

Eine andere Studie zeigte, dass sowohl sehr niedrige aber auch sehr hohe Konzentrationen an Calcidiol mit einem erhöhten Risiko für Prostatakrebs einhergehen [73].

Eine dritte Gruppe kommt sogar zu dem Ergebnis, dass Calcidiol keinen oder sogar einen negativen Effekt auf das Prostatakrebswachstum hat, die Entstehung von Prostatakrebs begünstigt und dessen Aggressivität noch steigert [74-76].

Man sieht, dass diese Studien teils widersprüchliche Ergebnisse zum Thema Vitamin D und Prostatakrebs liefern, wodurch die Notwendigkeit unterstrichen wird dieses Gebiet noch intensiver zu erforschen.

2.5.1.4. Zusammenhang zwischen Vitamin D und Lungenkrebs

Eine Studie zu diesem Thema belegt, dass hohe Calcidiolkonzentrationen einen klaren Überlebensvorteil bei Lungenkrebs in einem Frühstadium erbrachte. Es wurden Patienten mit einem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom untersucht. Diese befanden sich noch in einem sehr frühen Stadium (IA-IIB) der Krebsentwicklung. Dabei war der positive Effekt von hohen Calcidiolkonzentrationen bei den Stadien IB und IIB größer als beim Stadium IA [12].

Bei weiter fortgeschrittenen nicht kleinzelligem Lungenkarzinomen (Stadium III und IV) wurde die Überlebenswahrscheinlichkeit nicht von der Calcidiolkonzentration beeinflusst [77].

2.5.2 Der Einfluss von Vitamin D auf kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD)

Unter kardiovaskulären Erkrankungen sind jene Krankheiten gemeint, welche das Herz sowie die Blutgefäße betreffen. Krankheiten wie z.B.: KHK, Myokardinfarkt, Insult, zerebrovaskuläre Erkrankungen, pAVK, Hypertonie, Arteriosklerose, Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen fallen unter den Begriff der kardiovaskulären Erkrankungen.

Diese Erkrankungen spielen gesundheitspolitisch eine große Rolle, da sie mit hohen Krankheitskosten, körperlichen Einschränkungen und Mortalität assoziiert sind. Es wird derzeit spekuliert, dass Vitamin D möglicherweise in der Lage ist das Risiko für kardiovaskulären Erkrankungen und Hypertonie zu reduzieren [71].

Eine Studie zeigt, dass bei Personen, welche an einem 25(OH)D-Mangel leiden, das kardiovaskuläre Mortalitätsrisiko bzw. das gesamte Mortalitätsrisiko signifikant erhöht ist. Außerdem steigt mit sinkendem Calcidiolspiegel der Charlson-Komorbiditätsindex. Auch das Risiko einer höhergradigen Herzinsuffizienz (Einteilung nach der NYHA: New York Heart Association-Klassifikation) steigt mit niedrigen Calcidiolkonzentrationen an. So leiden Personen mit 25(OH)D-Konzentrationen von 7,6 ng/ml annähernd 3-mal so häufig an NYHA IV als Personen mit einer 25(OH)D-Konzentration von 28,4 ng/ml. Weiters sind Personen mit niedrigen Calcidiolwerten weniger körperlich aktiv als jene Personen mit höheren Werten [13].

Vitamin D hat auch vermutlich einen Einfluss auf die Entstehung einer arteriellen Hypertonie. Dies scheint vor allem an der Wirkung des Vitamin D auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) zu liegen.

Renin wird hauptsächlich von den juxtaglomerulären Zellen in der Niere synthetisiert. Durch den Einfluss von Renin wird Angiotensinogen in Angiotensin I (AT-1) konvertiert. Durch das Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE) wird Angiotensin I in Angiotensin II umgewandelt. Angiotensin II bewirkt eine vermehrte Freisetzung von Aldosteron aus der Nebennierenrinde (NNR). Angiotensin II und Aldosteron bewirken nun einerseits eine Vasokonstriktion der Blutgefäße und andererseits eine vermehrte Wasser- und Salzretention. Diese beiden Effekte führen schlussendlich zu einer Blutdrucksteigerung [14] (Abbildung 11).

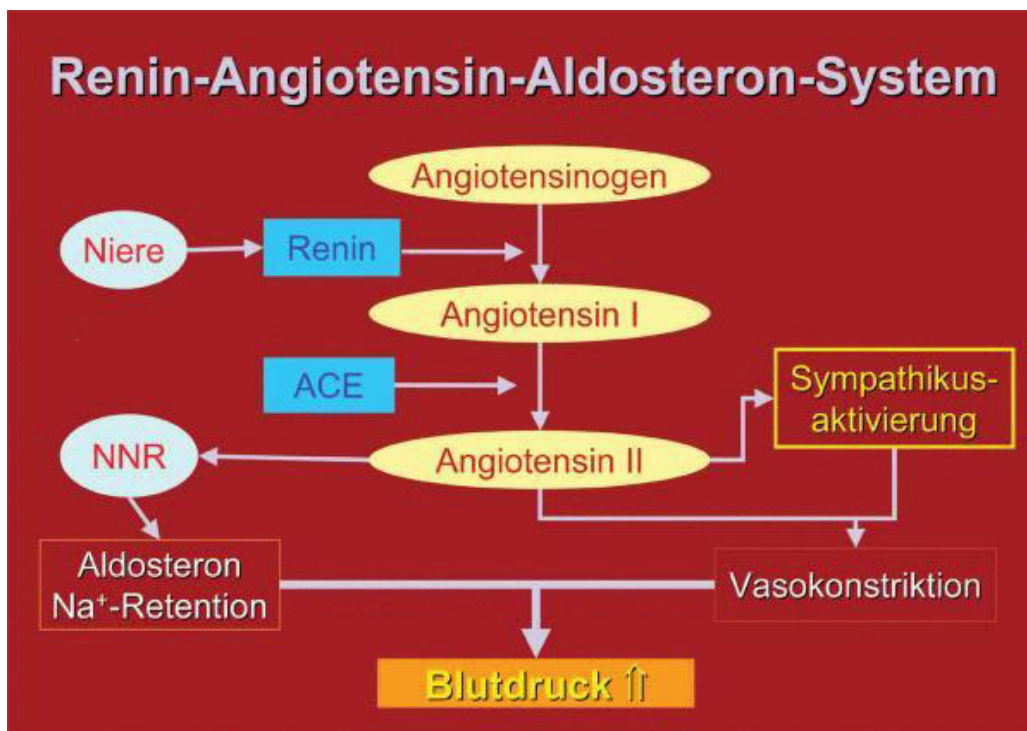


Abbildung 11: Diapräsentation von Solvay Pharma aus dem Jahr 2003 ©

Bei Versuchen an Mäusen, welche keine $\alpha 1$ -Hydroxylase besaßen, zeigte sich eine deutliche Erhöhung des Blutdruckes und auch eine Hypertrophie des Herzens. Auch die Auswurfleistung des Herzens war reduziert. Das RAAS zeigte eine verstärkte Aktivität. So waren die Plasmaspiegel von Renin, Angiotensin II und Aldosteron um mehr als das 1,5-fache erhöht. Die Gabe von Calcium und Phosphat über die Nahrung erbrachte keine Normalisierung des Blutdruckes, des RAAS, der Herzhypertrophie oder der Auswurfleistung des Herzens. Die Verabreichung von Calcitriol bei 1α -Hydroxylase negativen Mäusen bewirkte jedoch eine Reduktion des Blutdruckes und der Herzhypertrophie. Die

Blutplasmaspiegel von Renin, Angiotensin II und Aldosteron wurden deutlich gesenkt und auch die Auswurfleistung des Herzens normalisierte sich wieder. Der Vergleich mit einem blutdrucksenkenden Medikament zeigte, dass die Gabe von Calcitriol einen ähnlichen Effekt wie die Gabe eines ACE-Hemmers (Captopril) oder eines AT1-Antagonisten (Losartan) hat. Auch bei diesen Medikamenten wurde der Blutdruck und die Herzhypertrophie gesenkt und die Auswurfleistung des Herzens gesteigert. Der Plasmaaldosteronspiegel war nach diesen Therapien wieder im Normalbereich. Nur das Renin war aufgrund der Störung des negativen Feedbackmechanismus durch das Medikament erhöht. Die Angiotensin II-Levels wurden durch Captopril gesenkt, jedoch wurden sie von Losartan nicht beeinflusst [78].

Die Tatsache, dass Calcitriol in der Lage ist die Reninproduktion zu hemmen und damit einen Einfluss auf das RAAS bewirkt, wird damit erklärt, dass der VDR die Fähigkeit besitzt an CREB (cAMP responsive element-binding protein) zu binden. CREB ist ein Transkriptionsfaktor, welcher die Reninproduktion katalysiert. Durch die Bindung des VDR an CREB ist es diesem nicht mehr möglich die Reninproduktion zu stimulieren [79].

2.5.3 Der Einfluss von Vitamin D auf Diabetes mellitus Typ II

Diabetes mellitus Typ II (DM II) ist eine Erkrankung des Blutzuckerstoffwechsels. Charakteristisch für DM II ist eine Insulinresistenz und ein relativer Insulinmangel. Durch den chronisch erhöhten Blutzuckerspiegel kommt es zu Funktionsstörungen in anderen Organsystemen, vor allem des Herz-Kreislaufsystems, wodurch das Risiko der Morbidität und Mortalität erhöht ist [71].

Ein positiver Einfluss von Vitamin D auf die Entstehung eines DM II ist insofern von Bedeutung, da die Prävalenz dieser Erkrankung stark im steigen begriffen ist. Schätzungen zufolge waren im Jahr 2005 6% (16 Mio.) aller Amerikaner von DM II betroffen und man nimmt an, dass sich die Prävalenz bis zum Jahre 2050 auf 12% (48 Mio.) verdoppeln wird [80].

Diese Tendenz beschränkt sich jedoch nicht nur auf die Vereinigten Staaten. Es wird davon ausgegangen, dass die weltweite Prävalenz von DM II bis zum Jahr 2030 von 177 Mio. auf 366 Mio. steigen wird. Diese Entwicklung betrifft sowohl Männer als auch Frauen gleichermaßen. Vor allem in den Entwicklungsländern ist ein sehr starker Anstieg der DM II Prävalenz zu erwarten [81].

Calcitriol scheint Effekte auf die Insulinsekretion nach einer glukosehaltigen Nahrungsaufnahme zu haben. Langerhans-Inselzellen, welche durch Glucose stimuliert wurden, zeigten bei einem Calcitriolmangel eine viel geringere Ausschüttung von Insulin als normale Zellen. Calcitriol hat allem Anschein nach jedoch keinen Einfluss auf die Basissekretion von Insulin [82].

Die β -Zellen der Bauchspeicheldrüse, welche für die Insulinausschüttung verantwortlich sind, besitzen einen Vitamin D-Rezeptor. Weiters besitzen die β -Zellen eine 1α -Hydroxylase und sind somit in der Lage Calcidiol in seine aktive Form umzuwandeln [83].

Weiters hat Vitamin D noch einen indirekten Einfluss auf die Insulinsekretion, weil die Insulinsekretion ein calciumabhängiger Prozess ist und der Calciumhaushalt wiederum vom Calcitriol gesteuert wird. Daher wird angenommen, dass eine unzureichende Calciumaufnahme oder eine Vitamin D-Insuffizienz das Gleichgewicht zwischen dem intrazellulärem und extrazellulärem Calciumpool der β -Zellen negativ beeinflusst und es somit zu einer gestörten Insulinfreisetzung kommt [83; 84].

Aber nicht nur die Insulinfreisetzung aus den β -Zellen der Bauchspeicheldrüse wird von Calcitriol beeinflusst, sondern auch die Sensitivität anderer Zellen auf Insulin. Diverse Versuche haben gezeigt dass Calcitriol im Stande ist bei Zellen, welche einen Insulinrezeptor besitzen, einerseits deren Rezeptorzahl zu steigern und andererseits die Sensitivität dieser Rezeptoren zu erhöhen [15].

Aber nicht nur die Sekretion von Insulin aus den β -Zellen ist Calciumabhängig sondern auch die von Insulin stimulierte Glucoseaufnahme in anderen Zellen. Schon geringfügige Abweichungen von der idealen Calciumkonzentration haben zur Folge, dass der von Insulin gesteuerte Glucosetransport sehr stark beeinträchtigt wird [16].

Weil, wie oben schon erwähnt, Calcitriol einen sehr starken Einfluss auf den Calciumhaushalt ausübt, beeinflusst Vitamin D auch die Insulin-abhängige Glucoseaufnahme in diversen Zellen. Zusammengefasst scheint also Vitamin D auch eine Rolle in der Pathogenese des DM II zu spielen.

2.5.4 Der Einfluss von Vitamin D auf die Infektanfälligkeit

Schon vor mehr als 100 Jahren war bekannt, dass Vitamin D einen positiven Effekt auf den Krankheitsverlauf von Infektionskrankheiten hat. Niels Ryberg Finsen beobachtete damals, dass es mit Sonnenlicht möglich war Lupus vulgaris (Hauttuberkulose) effektiv zu behandeln. Diese Entdeckung war damals bahnbrechend und Finsen wurde im Jahre 1903 dafür sogar mit einem Nobelpreis gewürdigt [85].

Damals wusste jedoch Finsen noch nicht warum Sonnenlicht einen so positiven Effekt auf den Krankheitsverlauf von Hauttuberkulose hat. Heute ist jedoch bekannt, dass Calcitriol dafür verantwortlich ist. Calcitriol kann Monozyten aktivieren, welche dadurch im Stande sind Mycobacterium tuberculosis besser und effektiver zu bekämpfen und dessen Wachstum einzuschränken [86].

Im Vergleich zu gesunden Personen sind auch die alveolaren Immunzellen bei Tuberkuloseerkrankten in der Lage größere Mengen an Calcitriol über Eigensynthese selbst zu produzieren [87].

Vitamin D scheint jedoch nicht nur den Krankheitsverlauf der Tuberkulose sondern auch den von anderen Infektionskrankheiten wie z.B.: von respiratorischen Infektionskrankheiten positiv zu beeinflussen.

Akute Infektionen der oberen Atemwege (im Volksmund unter dem Begriff „Erkältung“ bekannt), ist in den Vereinigten Staaten die am weitesten verbreitete Infektionskrankheit und der häufigste Grund warum Menschen eine Notaufnahme aufsuchen oder außerplanmäßig in einer Ambulanz erscheinen [88].

Als Ursache der Erkältung können eine Vielzahl verschiedener Viren in Frage kommen wie z.B.: Rhinovirus, Coronavirus, Influenzavirus, Respiratory Syncytial Virus, Parainfluenza Virus, Adenovirus, Enterovirus etc.. Die Symptome sind jedoch immer ähnlich und beinhalten z.B.: Niesen, Halsschmerzen, Husten und Schnupfen [89].

In einer groß angelegten Studie mit über 18.000 Personen wurde bewiesen, dass der Serum-Calcidiolspiegel invers mit dem Risiko eines oberen respiratorischen Infektes korreliert. An der Studie nahmen Personen aller Altersschichten von 12 bis über 60 Jahren teil. Die Studienteilnehmerinnen wurden je nach der Jahreszeit ihrer Blutabnahme in 4 Gruppen eingeteilt d.h. Frühling, Sommer, Herbst und

Winter Gruppen wurden gebildet. Je nach Höhe der Plasma-Calcidiolkonzentration wurden die Personen in 3 weitere Gruppen eingeteilt:

- 2% der Personen hatten ein Serum Calcidiol unter 10 ng/ml
- 53% der Personen hatten ein Serum Calcidiol zwischen 10 und 30 ng/ml
- 45% der Personen hatten ein Serum Calcidiol über 30 ng/ml

In der Studie zeigte sich, dass je niedriger die 25(OH)D-Konzentration im Blut war, desto höher war das Risiko einen respiratorischen Infekt der oberen Atemwege zu bekommen [17] (Abbildung 12).

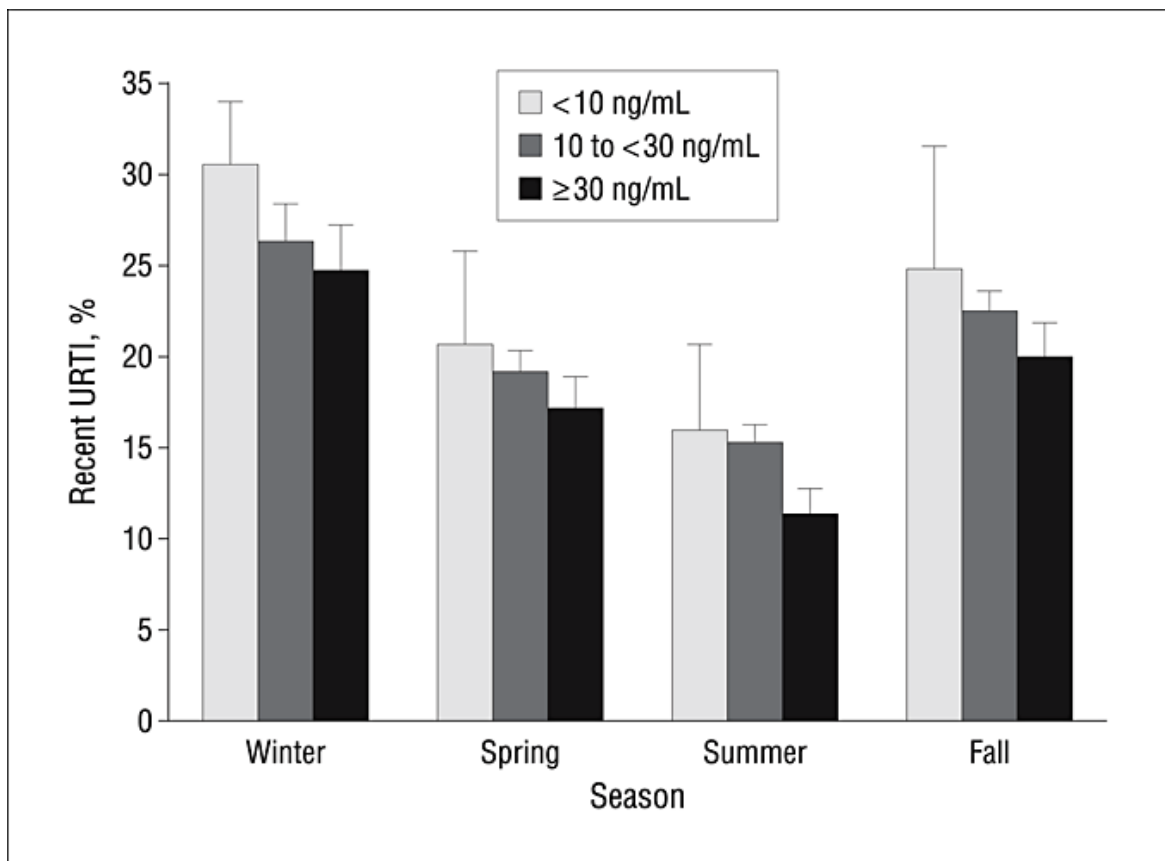


Abbildung 12: Risiko für einen respiratorischen Infekt der oberen Atemwege abhängig von der Calcidiolkonzentration und der Jahreszeit [17]

2.5.5 Der Einfluss von Vitamin D auf Autoimmunerkrankungen

Autoimmunerkrankungen wie z.B.: Multiple Sklerose, rheumatoide Arthritis, Chronische entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn), und Lupus sind charakterisiert durch ein abnormes T-Zell-Verhalten gegen den eigenen Körper. Dadurch kommt es zu einer Entzündungsreaktion im betroffenen Gewebe. Vitamin D scheint dabei eine regulierende Rolle bei der Immunantwort der Typ1-T-Helferzellen (TH1-Zellen) zu spielen [71].

Ein paar dieser Erkrankungen werden in den nächsten Kapiteln etwas näher beschrieben.

2.5.5.1 Vitamin D und Multiple Sklerose (MS)

MS ist eine chronische Entzündung des zentralen Nervensystems, welche sich häufig durch ein Taubheitsgefühl der Gliedmaßen äußert, und in schweren Fällen zu Lähmung und Erblindung führen kann. Der Verlauf, der Schweregrad und die Symptome sind jedoch recht unterschiedlich und können von Person zu Person sehr stark variieren. Diese Erkrankung ist charakterisiert als eine Autoimmunreaktion gegen Myelin. Das beschädigte Myelin bildet Narbengewebe, welches dann die Weiterleitung der Nervenimpulse beeinträchtigt [71].

Generell gibt es bei der weltweiten Prävalenz der Multiplen Sklerose ein deutliches Nord-Süd-Gefälle gibt [90].

Eine Studie, welche sich mit dem Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Werten und dem Auftreten der MS beschäftigte, zeigte, dass bei hohen Konzentrationen von Calcidiol im Serum das Risiko für Multiple Sklerose signifikant reduziert wurde. Durch eine Erhöhung des Serum-Calcidiolspiegels um 20 ng/mL reduzierte sich das Risiko für Multiple Sklerose um 41%. Dieser positive Effekt von 25(OH)D wurde jedoch nur bei den hellhäutigen Probanden beobachtet. Bei den dunkelhäutigen Personen wurde kein Zusammenhang zwischen der Serum-Calcidiolkonzentration und dem Risiko für das Auftreten einer MS gefunden. Dass sich hier kein positiver Effekt gezeigt hat, könnte eventuell daran liegen, dass die Stichprobengröße bei den dunkelhäutigen relativ gering war und dass diese Personen tendenziell einen viel niedrigeren 25(OH)D-Spiegel aufwiesen als die hellhäutige Vergleichsgruppe [18].

2.5.5.2 Vitamin D und rheumatoide Arthritis (RA)

RA ist eine chronische, systemische Entzündung, die viele Organe und Gewebe betreffen kann. Besonders häufig betroffen sind die Gelenke. Bei der RA kommt es im Gelenk zu einer Entzündung der Synovia, welche zu einer Zerstörung des Gelenksknorpels und zu einer Ankylose führt. Weiters kann es jedoch auch zu einem inflammatorischen Geschehen in der Lunge, dem Perikard, der Pleura, der Sclera und der Haut kommen. Es ist eine progressive Erkrankung, welche zu chronischen Schmerzen und körperlicher Behinderung führen kann [71].

Die Prävalenz der RA beträgt bei den über 35-jährigen ca. 1%, wobei jedoch Frauen doppelt so häufig betroffen sind als Männer [91].

Es wird vermutet, dass Vitamin D einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf der rheumatoiden Arthritis hat, da der VDR bei diversen Zellen (Makrophagen, synoviale Fibroblasten und Chondrozyten) in rheumatoiden Läsionen sehr stark exprimiert ist [92]. Der Benefit von Vitamin D bei RA wird jedoch noch kontrovers diskutiert.

Die Studie von Merlino et al. kommt zu dem Ergebnis, dass eine vermehrte Aufnahme von Vitamin D das Risiko für RA senkt [93]. Andere Studien widersprechen dieser These und kommen zu dem Schluss, dass es keine Assoziation zwischen dem 25(OH)D-Spiegel und der rheumatoiden Arthritis gibt [94; 95]. Es gibt jedoch auch Studien, die zu dem Ergebnis kommen, dass zumindest eine inverse Beziehung zwischen dem 25(OH)D-Spiegel und dem Krankheitsverlauf besteht [96; 97]

2.5.5.3 Vitamin D und Morbus Crohn

Morbus Crohn ist eine Autoimmunerkrankung, welche den gesamten Gastrointestinaltrakt, von der Mundhöhle bis zur anorektalen Region betreffen kann. Bevorzugt ist jedoch das terminale Ileum befallen. Es handelt sich um eine transmurale Entzündung der tieferen Wandschichten, die bis in die Mukosa und Submukosa reichen kann. Morbus Crohn ist durch eine sehr hohe Rezidivrate charakterisiert. Ein weiteres Charakteristikum ist der diskontinuierliche Befall der Darmsegmente d.h. entzündete Darmsegmente wechseln sich mit gesunden Segmenten ab. Etwa 20-25% aller Neuerkrankungen werden bereits im Kindesalter beobachtet. Die Prävalenz wird in Deutschland auf ca. 20-40 Fälle pro

100.000 Einwohner geschätzt. Von großer Bedeutung ist, dass diese Erkrankung mit einem erhöhten Karzinomrisiko einhergeht [98].

Eine Studie von McCarthy et al. zeigt, dass PatientInnen, welche an Morbus Crohn leiden, einen deutlich niedrigeren 25(OH)D-Spiegel hatten als die gesunde Kontrollgruppe. Dieser Unterschied war sowohl im Sommer als auch im Winter signifikant. Im Vergleich zur Kontrollgruppe litten bei der Morbus Crohn-Gruppe ca. doppelt so viele PatientInnen an einem insuffizienten Vitamin D-Status [19]. Harries et al. publizierte, das bei jenen PatientInnen, welche einen 25(OH)D-Mangel hatten, die Krankheit im Unterschied zur Vergleichsgruppe viel aktiver war [20].

2.5.6 Der Einfluss von Vitamin D auf Depressionen

Depression ist eine Erkrankung mit typischen Anzeichen, welche mit einer Störung der Fähigkeit zu arbeiten, zu schlafen, zu essen oder der Verlust der Freude an einmal angenehmen Tätigkeiten einhergeht.

Weitere typische Symptome sind:

- Verlust des Interesses an Aktivitäten
- Gefühl der Hoffnungslosigkeit, Schuld, Wert- oder Hilflosigkeit
- Sozialer Rückzug
- Müdigkeit und Schlafstörungen
- Konzentrationsschwierigkeiten und Probleme Entscheidungen zu treffen
- Ungewöhnliche Unruhe oder Reizbarkeit
- Anhaltende körperliche Probleme, die nicht auf eine Behandlung reagieren
- Selbstmordgedanken oder Selbstmordversuche

Zu den häufigsten Formen der Depression zählen die Major Depression, Dysthymie, psychotische Depression, postpartale Depression und saisonal affektive Störungen [71].

Mehrer Studien legen nahe, dass Vitamin D einen positiven Effekt auf das Auftreten einer Depression hat.

In einer Studie wurde gezeigt, dass bei Personen, welche eine Depression entwickelt haben, deren 25(OH)D-Spiegel um 14% niedriger war, als bei Personen ohne Depression [99]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt eine Studie von Milaneschi et al. und eine Studie von Jorde et al. [100; 101]. Darüber hinaus zeigte eine andere Studie dass sich das subjektive Wohlbefinden der ProbandInnen signifikant mit der Gabe von Vitamin D besserte [102].

2.6 Der Vitamin D-Status

Bis heute gibt es noch keine offizielle Übereinstimmung der Experten über den optimalen 25(OH)D-Spiegel im Serum. Jedoch wird von vielen Experten eine Calcidiolkonzentration unter 20 ng/ml (50 nmol/l) als Vitamin D-Defizienz angesehen. Bei Calcidiolkonzentrationen zwischen 21 und 29 ng/ml spricht man von einer Vitamin D-Insuffizienz. Über 30 ng/ml werden als suffizient bezeichnet. Die toxische Grenze beginnt bei ca. 150 ng/ml [3] (Tabelle 7).

Man geht davon aus, dass weltweit ca. 1 Milliarde Menschen an einer Vitamin D-Defizienz oder Insuffizienz leiden [1].

Laut einer deutschen Studie sind auch in Deutschland 57% der Männer und 58% der Frauen von einem Vitamin D-Mangel betroffen, d.h. sie haben einen 25(OH)D-Spiegel von unter 20 ng/ml [2].

| Serum 25(OH)D (ng/ml) | Vitamin D-Status |
|-----------------------|-------------------|
| ≤ 10 | Schwere Defizienz |
| 10-20 | Defizienz |
| 21-29 | Insuffizienz |
| ≥ 30 | Suffizienz |
| > 150 | Toxische Schwelle |

Tabelle 7: Vitamin D-Status [3]

2.6.1 Hypovitaminosis D

Wie schon oben erwähnt, beginnt ein Vitamin D-Mangel bei einer Serum-25(OH)D-Konzentration von unter 30 ng/ml.

Da Vitamin D einen Einfluss auf die unterschiedlichsten Funktionen des Körpers hat, sind auch die Symptome eines Mangels recht unterschiedlich.

Wie bereits ausgeführt, ist die Rachitis (Osteomalazie) eine typische Folge eines Vitamin D-Mangels bei Kindern.

Bei Erwachsenen sind die Symptome eher uncharakteristisch und können sehr mannigfaltig aussehen. Diese können von einem erhöhten Osteoporoserisiko bis hin zu einem erhöhten Risiko für Krebs, Hypertonie, Depressionen, Diabetes mellitus Typ II, Autoimmunerkrankungen und Infektanfälligkeit reichen (siehe Kapitel 2.5).

Tabelle 8 zeigt, wie unterschiedlich die Ursachen eines Vitamin D-Mangels bzw. von Störungen im Vitamin D Stoffwechsel sein können.

| Ursache | Möglicher Ursprung der Ursache |
|---|--|
| Reduzierte Synthese in der Haut | Sonnencreme Hautpigmentierung Steigendes Lebensalter |
| Verminderte Bioverfügbarkeit | Malabsorption Übergewicht (Ablagerung von Vitamin D im Fett) |
| Erhöhter Katabolismus | Diverse Medikamente (z.B.: Antikonvulsiva, Glucocorticoide, HAART) |
| Stillen | Zu geringe Vitamin D-Menge in der Muttermilch |
| Verminderte Synthese von 25(OH)D | Leberfunktionsstörung |
| Erhöhter Verlust von 25(OH)D | Nephrotisches Syndrom |
| Verminderte Synthese von 1,25-Dihydroxyvitamin D | Chronische Nierenerkrankungen |

| | |
|-----------------------------|--|
| Genetische Einflüsse | Mutation des renalen 25(OH)D-1 α -Hydroxylase Gens (CYP27B1) Mutation des VDR-Gens Überexpression des VDRE-binding protein) |
| Erworbene Störungen | Tumorinduzierte Osteomalazie Primärer Hyperparathyreoidismus Granulomatöse Erkrankungen Hyperthyreoidismus |

Tabelle 8: Mögliche Ursachen eines Vitamin D-Mangels [1]

Die optimale Behandlung eines Vitamin D-Mangels ist nicht so einfach, da das körpereigene Vitamin D-Synthesevermögen sehr individuell ist und von einer Vielzahl von Faktoren abhängt ist.

Tabelle 9 zeigt in einer groß angelegten Studie mit über 15.000 Probanden, welchen Effekt eine Supplementierung, abhängig von Alter, Geschlecht und ethnischer Herkunft, erzielt [103].

| | Mit Supplementierung | | Ohne Supplementierung | |
|-----------------------------------|-----------------------------|--|--|---------------------------|
| | Calcidiol (nmol/L) | Prävalenz der Vitamin D-Defizienz (%) | Prävalenz der Vitamin D-Defizienz (%) | Calcidiol (nmol/L) |
| Total | 79 | 39 | 74 | 48 |
| Weiß | 83 | 33 | 79 | 42 |
| Schwarze | 55 | 77 | 48 | 86 |
| Latinos | 66 | 60 | 63 | 66 |
| Alter ≥ 65 | 77 | 44 | 69 | 56 |
| Alter < 65 | 80 | 39 | 76 | 47 |
| Männer | 84 | 32 | 79 | 42 |
| Frauen | 76 | 45 | 71 | 54 |

Tabelle 9: Effekt einer Vitamin D-Supplementierung (gerundete Zahlen) [103]

2.6.2 Hypervitaminosis D

Wie schon erwähnt, liegt die toxische Schwelle bei über 150 ng/ml 25(OH)D im Serum.

Es ist wichtig zu wissen, dass jenes Vitamin D, welches von der Haut produziert wird, niemals zu solch hohen Werten an Calcidiol im Serum führen kann [23].

Als mögliche Ursache einer Intoxikation bleibt daher nur noch die exzessive externe Zufuhr über Nahrungsmittel bzw. genauer gesagt über Supplemente. Da nämlich, wie bereits ausführlich beschrieben, Vitamin D in Nahrungsmitteln sehr rar ist, erfolgt eine Intoxikation meist nur durch eine Überdosierung an Supplementen.

Um die toxische Schwelle von 150 ng/ml überhaupt zu erreichen, muss man täglich mindestens 50.000IU an Vitamin D oral zuführen [1]. Eine letale Dosis an Vitamin D zu erreichen scheint nahezu unmöglich. Dazu ein Beispiel: ein 42-jähriger Mann wurde mit einer 25(OH)D-Konzentration von 487,3 ng/ml in Spital eingeliefert. Dabei stellte sich heraus, dass dieser Mann täglich zwischen 156.000IU und 2.604.000 IU an Vitamin D zu sich nahm [104].

Wenn man bedenkt dass der empfohlene Tagesbedarf dieses Mannes bei ungefähr 600 IU liegt (siehe Kapitel 2.2.2), würde dies einer 260 bis 4340-fachen Überdosis entsprechen.

Versuche an Hunden haben gezeigt dass die LD50 (Dosis, bei der 50% der Tiere sterben) bei 88 mg/kg Körpergewicht liegt [105].

Dies würde einer Zufuhr von 352.000 IU/kg Körpergewicht entsprechen. Wenn man dies auf einen Menschen 1:1 umlegen würde, müsste einem 80kg schweren Mann eine Dosis von mehr als 28 Millionen IU verabreicht werden um daran sterben zu können.

Anzeichen einer Vitamin D-Intoxikation können sein:

- Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen
- Polyurie, Polydipsie
- Verstopfung
- Veränderungen des mentalen Zustandes
- Hyperkalzämie und Hyperkalziurie
- Erkrankungen der Niere und des Herzens infolge von vermehrter Kalziumablagerung [106]

3 Material und Methoden

3.1 Einführung

Wie in Kapitel 2.5 schon ausführlich beschrieben kann ein Mangel an Vitamin D weitreichende Folgen für die Gesundheit eines Menschen haben. Diese können von einem erhöhten Krebsrisiko bis hin zu einer Steigerung des Infektionsrisikos, der kardiovaskulären Morbidität, Autoimmunerkrankungen etc. reichen.

Die weltweit sehr hohe Prävalenz des Vitamin D-Mangels ist hauptsächlich auf die v.a. Lifestyle bedingte eingeschränkte Sonnenlichtexposition die Haut zurückzuführen [1; 107-109].

Frühere Studien legen nahe, dass ca. 80-90% des Vitamin D-Bedarfs über die UVB-induzierte Synthese der Haut gedeckt wird, während die Vitamin D-Aufnahme über die Nahrung nur eine untergeordnete Rolle spielt [6]. Dadurch kommt es zu saisonalen Schwankungen der 25(OH)D-Spiegel im Blut wobei die höchsten Werte am Ende des Sommers zu finden sind [6; 110-111].

Weitere Einflussfaktoren sind die Hautfarbe, das Alter, Luftverunreinigungen und die Größe des Einfallswinkels der Sonne welcher wiederum von dem Breitengrad, der Jahreszeit und der Tageszeit abhängig ist [1; 33-39].

Es ist daher der Einfluss der Sonnenlichtexposition auf den Vitamin D Status eine sehr komplexe Thematik die noch dadurch verkompliziert wird dass die Daten zu diesem Thema relativ spärlich und teilweise auch widersprüchlich sind. [112-122] Für Mitteleuropäer gibt es bis dato noch keine fundierten Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen gewöhnlicher Sonnenlichtexposition und den 25(OH)D-Werten im Serum.

Solche Daten sind jedoch von klinischer Relevanz, da die Empfehlungen für die Prävention bzw. Behandlung eines Vitamin D-Mangels praktisch ausschließlich auf einer Vitamin D-Zufuhr über Nahrungsmittel oder Supplemente basieren obwohl die sonnenlicht-induzierte Vitamin D Bildung in der Haut die Hauptquelle für das 25(OH)D darstellt. Bei den Ärzten herrscht daher eine große Unsicherheit bezüglich möglicher Empfehlungen einer natürlichen Sonnenlichtexposition im Bezug auf die Behandlung eines Vitamin D-Mangels [107; 123-124].

3.2 Studienziele

Ziel der Diplomarbeit ist es, zu erforschen, ob es einen Zusammenhang zwischen den 25(OH)D-Spiegeln von BluthochdruckpatientInnen einer österreichischen Kohorte und dem Sonnenverhalten der StudienteilnehmerInnen gibt wobei das Sonnenexpositionsverhalten über einen bereits veröffentlichten Fragebogen ermittelt wird [125-126].

Diese Diplomarbeit ist somit Teil der GECOH Studie (Graz Endocrine Causes of Hypertension) und beschäftigt sich mit folgenden 3 Kernfragen:

1. Gibt es einen Zusammenhang zwischen dem Sonnenexpositionsscore und den 25(OH)D-Spiegel
2. ist dieser Zusammenhang saisonalen Schwankungen ausgesetzt (Sommer-Winter)
3. Saisonale Schwankungen der 25(OH)D-Spiegel

Ein sekundäres Studienziel dieser Diplomarbeit ist es zu ermitteln, ob Parathormon in einem Zusammenhang mit dem Sonnenexpositionsscore, dem saisonalen Zeitpunkt der Blutabnahme (Sommer-Winter) und dem 25(OH)D steht.

3.3 Studienablauf

Die GECOH Studie ist eine monozentrische Diagnosestudie an der klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel an der Medizinischen Universität Graz (47 Nördlicher Breitengrad) welche sich primär mit dem Screening des primären Hyperaldosteronismus durch die AARR (aldosterone to active renin ratio) beschäftigt. Über einen geplanten Zeitraum von ca. 3 Jahren werden in dieser Studie 400 PatientInnen, welche zur Abklärung eines arteriellen Hypertonus an die Klinik zugewiesen wurden, eingeschlossen.

Die gesamte GECOH Studie wurde bereits in ihren Grundzügen in früheren Publikationen im Detail beschrieben [126-127].

3.3.1 StudienteilnehmerInnen:

An der Studie nahmen nur PatientInnen teil, welche zur Abklärung ihres arteriellen Hypertonus an die Medizinische Universität Graz (Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel) überwiesen wurden.

Zwischen Februar 2009 und Februar 2011 wurden 175 Patienten in die Studie aufgenommen.

3.3.1.1 Einschlusskriterien

- Alter ≥ 18 Jahre
- Schriftliche Einverständniserklärung
- PatientInnen welche an die Medizinische Universität Graz (Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel) überwiesen wurden.
- PatientInnen mit einem arteriellen Hypertonus welche ein oder mehrerer der unten angeführten Kriterien erfüllen:
 - Ein zweimalig gemessener Blutdruck unter Praxisbedingungen von systolisch ≥ 140 mmHg und/oder diastolisch ≥ 90 mmHg
 - Ein durchschnittlicher 24h-Blutdruckwert von systolisch ≥ 125 mmHg und/oder diastolisch ≥ 80 mmHg
 - Unter häuslichen Bedingungen gemessene Blutdruckwerte von systolisch ≥ 125 mmHg und/oder diastolisch ≥ 85 mmHg
 - Aufgrund des arteriellen Hypertonus eingeleitete antihypertensive Therapie [126]

3.3.1.2 Ausschlusskriterien

- Leberinsuffizienz (Child-Pugh Stadium B oder C)
- Herzinsuffizienz NYHA Stadium 3 oder 4
- Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) von < 30 ml/min/1,73m² (nach der MDRD-Formel)
- Laufende Glucocorticoid- oder Chemotherapie
- Voraussichtliche Lebenserwartung von unter 1 Jahr
- Schwangerschaft
- Akutes Koronarsyndrom innerhalb der letzten 2 Wochen
- Patienten bei denen ein KSBT (Kochsalzbelastungstest) kontraindiziert sein kann [126]

3.3.2 Basisdaten

Zunächst wurden bei allen PatientInnen einige Basisdaten erhoben

- Alter (Jahren)
- Frauenanteil (%)
- Jahreszeit Sommer (%)
- Body Mass Index (kg/m²)
- 25(OH)D (ng/ml)
- Parathormon (pg/ml)
- Serum Calcium (mmol/l)
- Systolischer Blutdruck (mmHg)
- Diastolischer Blutdruck (mmHg)
- Primärer Hyperaldosteronismus (%)

Als Sommermonate gelten alle Monate von April bis September, als Wintermonate alle von Oktober bis März.

Die Gewichtsmessung erfolgte in leichter Bekleidung und ohne Schuhe. Der BMI wurde aus dem Körpergewicht in Kilogramm dividiert durch die Größe in Meter zum Quadrat errechnet.

Der Blutdruck (systolischer und diastolischer Wert) wurde nach der Methode nach Korotkoff je zwei Mal gemessen und daraus der Mittelwert gebildet.

3.3.3 Labormethoden

Die Blutabnahme erfolgte am nüchternen Patienten (mindestens 12 Stunden nüchtern) und wurde bei allen ProbandInnen zwischen 8.00 Uhr und 11.00 Uhr vormittags durchgeführt. Die Labormessungen wurden entweder täglich oder wöchentlich durchgeführt. Die 25(OH)D-Spiegel wurden mit einem IDS-iSYS multi-discipline automated analyzer (IDS, iSYS 25(OH)D; Immunodiagnostic systems Ltd, Bolden, England) über ein Chemiluminescence Verfahren bestimmt. Die Schwankungsbreite des Variationskoeffizienten (CV) lag im Laufe des Tages bzw. zwischen zwei Tagen im Bereich von 5,5 und 12,1 % bzw. 8,9 und 16,9%.

Die Bestimmung der Plasmakonzentrationen des Parathormons erfolgte durch Elecsys 2010 (Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) über einen Electrochemiluminescence Immunoassay (ELCLIA) mit einem Normbereich von

15-65 pg/ml und einem CV zwischen zwei Tagen von 5,7-6,3%. Das Serum Calcium wurde mit Hilfe eines Roche/Hitachi cobas c system analyzer (Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) bestimmt.

3.3.4 Sonnenexpositionsfragebogen

Verwendet wurde ein deutschsprachiger Fragebogen um sonnenbezogene Verhaltensweisen der Patienten zu erheben. Dieser Fragebogen wurde ursprünglich dafür entwickelt um den Zusammenhang zwischen der UV-Exposition und melanozytärer Nävi zu untersuchen [125].

Insgesamt wurden den Patienten 14 Fragen gestellt wovon sich die ersten fünf Fragen unter anderem auf den Haarfarbe als Kind und der Reaktion der Haut auf Sonneneinstrahlung beziehen. Die anderen neun Fragen behandeln das Verhalten der Patienten auf die Sonneneinstrahlung selbst. Je nach gegebener Antwort wurden dafür zwischen 0 und max. 3 Punkten vergeben.

1. Wie ist ihr persönliches Verhältnis zur Sonne?

- Ich meide die Sonne (**0 Punkte**)
- Ich mag die Sonne zwar, versuche aber bereits nach kurzer Zeit mich zu schützen bzw. einen Schattenplatz aufzusuchen (**1 Punkt**)
- Ich liebe die Sonne und halte es dort eine ganze Weile ungeschützt aus (**2 Punkte**)
- Ich könnte ewig in der Sonne liegen (**3 Punkte**)

2. Wie würde ihre Haut auf die erste Sommersonne reagieren, wenn Sie sich eine Stunde in der Mittagssonne aufhalten würden (ohne Vorbräunung, ohne Sonnencreme)?

- Am nächsten Tag schmerzhafter Sonnenbrand, nach einer Woche keine Bräunung (**0 Punkte**)
- Am nächsten Tag schmerzhafter Sonnenbrand, nach einer Woche leichte Bräunung (**1 Punkt**)
- Am nächsten Tag leichter Sonnenbrand, nach einer Woche mäßige Bräunung (**2 Punkte**)
- Am nächsten Tag kein Sonnenbrand, nach einer Woche deutliche Bräunung (**3 Punkte**)

3. Hauttyp: Mein Kopfhaar als Jugendlicher war

- Rot oder blond (0 Punkte)
- Braun oder schwarz (1 Punkt)

4a. An wie viele Sonnenbrände können Sie sich genau erinnern (Ort, Körperregion)?

- Keine Sonnenbrände im Detail rememberlich (0 Punkte)
- Ein Sonnenbrand im Detail rememberlich (1 Punkt)
- Zwei oder mehr Sonnenbrände im Detail rememberlich (2 Punkte)

4b. Hatten Sie jemals in ihrem Leben einen Sonnenbrand (auch jene an die Sie sich nicht im Detail erinnern können)?

- Ich hatte noch nie in meinem Leben einen Sonnenbrand (0 Punkte)
- Ich weiß, dass ich schon Sonnenbrände gehabt habe, kann mich aber nicht mehr genau daran erinnern (1 Punkt)

5. Wie haben Sie im Laufe ihres Lebens die Zeit im Freien verbracht?

5a. Häufige Strand- oder Freibadaufenthalte im Sommer?

- Nein (0 Punkte)
- Ja (1 Punkt)

5b. Häufiger Sonnenbäder zu Hause (Balkon, Terrasse, Garten)?

- Nein (0 Punkte)
- Ja (1 Punkt)

5c. Regelmäßige Gartenarbeit?

- Nein (0 Punkte)
- Ja (1 Punkt)

5d. Wassersport oder Schifffahrten?

- Nein (0 Punkte)
- Ja (1 Punkt)

5e. Andere sportliche Aktivitäten im Freien?

- Nein (0 Punkte)
- Ja (1 Punkt)

5f. Berufliche Arbeit im Freien?

- Nein (0 Punkte)
- Ja (1 Punkt)

5g. Wie oft haben Sie bis jetzt Urlaubsaufenthalte in sonnigen Ländern verbracht?

- Noch nie (**0 Punkte**)
- 1-3 Mal (**1 Punkt**)
- 4-10 Mal (**2 Punkte**)
- Über 10 Mal (**3 Punkte**)

5h. Wie oft gehen Sie in ein Solarium?

- Niemals (**0 Punkte**)
- Gelegentlich (**1 Punkte**)
- Regelmäßig (**2 Punkte**)

5i. Waren Sie jemals wegen einer Hautkrankheit in medizinischer Behandlung?

- Nein (**0 Punkte**)
- Ja (**1 Punkt**)

Entsprechend der ursprünglichen Veröffentlichung dieses Fragebogens haben wir einen Sonnenexpositionsscore entwickelt, welcher der Summe der Punkte der Fragen 5a. bis 5i. entspricht [125].

Der gesamte Fragebogen ist zudem noch im Anhang zu finden.

3.3.5 Statistische Analysen

Alle statistischen Analysen wurden mit dem Programm SPSS 16.0 durchgeführt. Ein p-Wert von unter 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen.

Kontinuierliche Daten wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt, kategoriale Daten wurden als Prozentwert angegeben.

Um die Unterschiede zwischen den 25(OH)D und den Parathormonspiegeln zu testen wurden der Student's-T-Test und die Varianzanalyse (ANOVA) mit p-Wert für den linearen Trend angewendet. Für den Sonnenexpositionsscore mit den 25(OH)D und Parathormonkonzentrationen wurde der Korrelationskoeffizient (Pearson-Korrelation) verwendet. Darüber hinaus führten wir multiple lineare Regressionsanalysen mit den 25(OH)D-Konzentrationen oder Parathormonkonzentrationen als abhängige Variablen und dem Sonnenexpositionsscore, als auch mögliche Konfoundern wie Alter (angegeben in Jahren), Geschlecht (männlich=0, weiblich=1) und den BMI (angegeben in kg/m^2), als unabhängige Variablen durch.

Diese oben beschriebenen Korrelations- und Regressionsanalysen wurden ebenfalls in den Subgruppen der PatientInnen mit Blutabnahme im Sommer bzw. im Winter angewendet.

4 Ergebnisse

Den PatientInnen wurde ein Sonnenexpositionsfragebogen mitgegeben mit der Bitte diesen aufmerksam durchzulesen und auszufüllen. Von den 175 Fragebögen wurden 115 ausgefüllt zurückgeschickt. Weiters wurden 4 weitere PatientInnen von der Studie ausgeschlossen, da diese Vitamin D-Supplements einnahmen.

Tabelle 10 zeigt die Basisdaten der Studienpopulation. Kontinuierliche Daten wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt, kategoriale Daten wurden als Prozentwert angegeben.

| Basisdaten | |
|---|-----------------------------------|
| Anzahl der TeilnehmerInnen | 111 |
| Alter (Jahre) | 49,1 \pm 15,6 |
| Frauenanteil (%) | 55,0 |
| Jahreszeit Sommer (%) | 57,7 |
| Body mass Index (kg/m²) | 28,3 \pm 6,0 |
| 25(OH)D (ng/ml) | 33,3 \pm 16,5 |
| Parathormon (pg/ml) | 45,7 \pm 17,4 |
| Serum Calcium (mmol/l) | 2,34 \pm 0,09 |
| Systolischer Blutdruck (mmHg) | 153 \pm 24 |
| Diastolischer Blutdruck (mmHg) | 95 \pm 14 |
| Primärer Hyperaldosteronismus (%) | 3,6 |

Tabelle 10: Basisdaten der Studienpopulation

Die 25(OH)D Spiegel im Serum waren bei 53 Patienten (47,7%) unter 30 ng/ml und bei 25 Patienten (22,5%) unter 20 ng/ml. Zur Umrechnung der 25(OH)D-Werte von ng/ml auf nmol/ml multipliziert man mit 2,496.

Bei der Person-Korrelationsanalyse beobachteten wir einen signifikanten inversen Zusammenhang zwischen 25(OH)D und dem Parathormon ($r=-0,20$; $p=0,040$). Die Zusammenhänge zwischen 25(OH)D bzw. Parathormon und den vergebenen Punkten der 14 Fragen sind in der Tabelle 11 und 12 dargestellt.

| Nr. | Inhalt der Frage | Punktevergabe | | | | P-Wert |
|-----|-----------------------------------|----------------------|----------------------|---------------------|---------------------|--------|
| | | 0 | 1 | 2 | 3 | |
| 1 | Persönliches Verhältnis zur Sonne | 27,9 ± 5,5 n=8 | 31,4 ± 14,5 n=60 | 36,7 ± 19,2 n=34 | 38,0 ± 22,5 n=9 | 0,060 |
| 2 | Hautreaktion auf die Sonne | 27,8 ± 11,8 n=17 | 33,1 ± 16,1 n=25 | 35,1 ± 16,4 n=49 | 33,2 ± 20,3 n=20 | 0,252 |
| 3 | Haarfarbe als Kind | 32,8 ± 15,1 n=42 | 33,7 ± 17,4 n=69 | | | 0,790 |
| 4a | Erinnerung an Sonnenbrände | 32,5 ± 16,9 n=51 | 34,1 ± 15,6 n=39 | 34,0 ± 17,7 n=21 | | 0,678 |
| 4b | Jemals Sonnenbrände | 18,4 ± 7,9 n=4 | 33,9 ± 16,5 n=107 | | | 0,065 |
| 5a | Strand- od. Freibadbesuche | 30,7 ± 14,0 n=63 | 36,8 ± 18,8 n=48 | | | 0,050 |
| 5b | Sonnenbäder zu Hause | 31,0 ± 13,5 n=73 | 37,8 ± 20,5 n=38 | | | 0,037 |
| 5c | Gartenarbeit | 34,5 ± 16,8 n=68 | 31,6 ± 16,1 n=43 | | | 0,371 |
| 5d | Wassersport od. Schifffahrten | 33,7 ± 16,8 n=99 | 30,6 ± 13,3 n=12 | | | 0,550 |
| 5e | Sportliche Aktivitäten im Freien | 30,1 ± 14,6 n=74 | 39,7 ± 18,2 n=37 | | | 0,003 |
| 5f | Berufliche Arbeit im Freien | 32,4 ± 15,9 n=85 | 36,4 ± 18,1 n=26 | | | 0,287 |
| 5g | Urlaub in sonnigen Ländern | 28,7 ± 14,6 n=13 | 29,5 ± 16,3 n=23 | 33,9 ± 16,2 n=21 | 35,9 ± 16,9 n=54 | 0,065 |
| 5h | Solariumbesuch | 33,3 ± 16,6 n=92 | 33,7 ± 16,4 n=19 | n=0 | | 0,915 |
| 5i | UV-Therapie | 33,3 ± 16,2 n=106 | 34,5 ± 24,0 n=5 | | | 0,866 |

Tabelle 11: Zusammenhang zwischen 25(OH)D und den Antworten des Sonnenexpositionsboogens

Die 25(OH)D-Daten sind in ng/ml als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. Die p-Werte wurden entweder mit dem Student's-T-Test oder mit der Varianzanalyse (ANOVA) mit p für den Trend errechnet.

| Nr. | Inhalt der Frage | Punktevergabe | | | | P-Wert |
|-----|-----------------------------------|----------------------|----------------------|---------------------|---------------------|--------|
| | | 0 | 1 | 2 | 3 | |
| 1 | Persönliches Verhältnis zur Sonne | 49,6 ± 16,5 n=8 | 48,6 ± 18,5 n=60 | 40,7 ± 14,3 n=34 | 41,7 ± 18,5 n=9 | 0,044 |
| 2 | Hautreaktion auf die Sonne | 41,4 ± 16,3 n=17 | 49,6 ± 16,3 n=25 | 44,8 ± 17,7 n=49 | 46,6 ± 19,0 n=20 | 0,707 |
| 3 | Haarfarbe als Kind | 41,1 ± 14,4 n=42 | 48,5 ± 18,5 n=69 | | | 0,029 |
| 4a | Erinnerung an Sonnenbrände | 49,7 ± 18,5 n=51 | 42,0 ± 16,7 n=39 | 42,5 ± 14,0 n=21 | | 0,048 |
| 4b | Jemals Sonnenbrände | 53,2 ± 32,3 n=4 | 45,4 ± 16,8 n=107 | | | 0,378 |
| 5a | Strand- od. Freibadbesuche | 49,9 ± 16,4 n=63 | 40,1 ± 17,3 n=48 | | | 0,003 |
| 5b | Sonnenbäder zu Hause | 45,7 ± 18,1 n=73 | 45,6 ± 16,2 n=38 | | | 0,968 |
| 5c | Gartenarbeit | 45,5 ± 17,2 n=68 | 46,0 ± 17,9 n=43 | | | 0,876 |
| 5d | Wassersport od. Schifffahrten | 45,9 ± 18,1 n=99 | 43,9 ± 10,9 n=12 | | | 0,595 |
| 5e | Sportliche Aktivitäten im Freien | 46,1 ± 17,0 n=74 | 44,8 ± 18,3 n=37 | | | 0,709 |
| 5f | Berufliche Arbeit im Freien | 44,3 ± 16,7 n=85 | 50,0 ± 19,2 n=26 | | | 0,151 |
| 5g | Urlaub in sonnigen Ländern | 50,7 ± 15,7 n=13 | 43,0 ± 19,2 n=23 | 52,2 ± 20,6 n=21 | 43,1 ± 15,1 n=54 | 0,283 |
| 5h | Solariumbesuch | 47,7 ± 17,6 n=92 | 35,9 ± 12,4 n=19 | n=0 | | 0,006 |
| 5i | UV-Therapie | 45,9 ± 17,6 n=106 | 41,4 ± 12,0 n=5 | | | 0,578 |

Tabelle 12: Zusammenhang zwischen Parathormon D und den Antworten des Sonnenexpositionsbogens

Die Parathormon Daten sind in pg/ml als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. Die p-Werte wurden entweder mit dem Student's-T-Test oder mit der Varianzanalyse (ANOVA) mit p für den Trend errechnet.

Jene PatientInnen, welche angaben sportliche Aktivitäten im Freien auszuüben und Sonnenbäder zu Hause zu nehmen hatten einen signifikant höheren 25(OH)D-Wert (siehe Tabelle 11). Bei PatientInnen, welche als Kinder rote oder blonde Haarfarbe hatten, bei solchen die sich daran erinnern konnten, jemals einen Sonnenbrand gehabt zu haben und bei jenen, welche beim Fragebogen angaben Strand- oder Freibadbesuche zu machen bzw. ins Solarium zugehen waren die Parathormonspiegel signifikant niedriger (siehe Tabelle 12).

Insgesamt zeigte sich ein signifikanten Zusammenhang zwischen dem Sonnenexpositionsscore und erhöhten 25(OH)D-Konzentrationen (Korrelationskoeffizient $r=0,27$; $p=0,005$).

Weiters zeigte sich ein Trend für einen inversen Zusammenhang zwischen dem Sonnenexpositionsscore und dem Parathormon ($r=-0,17$; $p=0,072$).

Bei den multiplen linearen Regressionsanalysen erwies sich der Sonnenexpositionsscore als signifikanter unabhängiger Faktor (Prädiktor) für 25(OH)D-Konzentrationen (β -Koeffizient = $0,27$; $p=0,004$). Der Zusammenhang zwischen dem Sonnenexpositionsscore und dem 25(OH)D-Spiegel war stärker als der zwischen dem Sonnenexpositionsscore und BMI (β -Koeffizient = $-0,23$; $p=0,013$), Alter (β -Koeffizient = $-0,20$; $p=0,026$) oder dem Geschlecht (β -Koeffizient = $0,032$; $p=0,728$).

Die durchgeführten multiplen Regressionsanalysen für Parathormon als abhängige Variable zeigten einen nicht signifikanten Trend für einen inversen Zusammenhang zwischen Parathormon und dem Sonnenexpositionsscore (β -Koeffizient = $-0,16$; $p=0,086$).

In dieser Analyse gab es keine Assoziation zwischen Parathormon und dem Geschlecht (β -Koeffizient = $0,06$; $p=0,551$), jedoch einen signifikanten Zusammenhang zwischen Parathormon und dem Alter (β -Koeffizient = $0,34$; $p<0,001$) als auch dem BMI (β -Koeffizient = $0,20$; $p=0,032$).

Die Plasmakonzentrationen von 25(OH)D (ng/ml) waren im Sommer signifikant höher als im Winter ($37 \pm 17,9$ vs. $28,3 \pm 12,8$; $p=0,003$). Im Gegensatz dazu gab es jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den Parathormonkonzentrationen im Sommer ($43,4 \pm 15,0$ pg/ml) verglichen zum Winter ($48,7 \pm 20,0$ pg/ml; $p=0,115$).

Die saisonalen Analysen zeigten, dass es im Sommer einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Sonnenexpositionsscore und den 25(OH)D-Spiegeln ($r=0,27$; $p=0,031$) als auch den Parathormonspiegeln ($r=-0,36$; $p=0,004$) gibt.

Im Gegensatz dazu zeigte sich im Winter keine Signifikanz, weder mit den 25(OH)D-Konzentrationen ($r=0,16$; $p=0,269$) noch mit den Parathormonkonzentrationen ($r=0,06$; $p=0,673$).

Die multiplen linearen Regressionsanalysen zeigten, dass es im Sommer einen gerade nicht signifikanten Trend für eine Assoziation zwischen dem Sonnenexpositionsscore und dem 25(OH)D (β -Koeffizient = $0,21$; $p=0,087$) gab. Im Winter gab es diesbezüglich keinen signifikanten Zusammenhang (β -Koeffizient = $0,18$; $p=0,245$).

Auch zeigte sich im Sommer, im Gegensatz zum Winter, ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Parathormon und dem Sonnenexpositionsscore (β -Koeffizient = $-0,32$; $p=0,015$ vs. β -Koeffizient = $-0,01$; $p=0,984$).

Bezüglich der 25(OH)D-Konzentrationen gab es zwischen Männern ($33,1 \pm 15,5$ ng/ml) und Frauen ($33,5 \pm 17,3$ ng/ml; $p=0,900$) keinen signifikanten Unterschied. Auch die Parathormonkonzentrationen waren bei beiden Geschlechtern vergleichbar (Männer: $44,5 \pm 16,1$ pg/ml und Frauen $46,6 \pm 18,5$ pg/ml; $p=0,520$).

5 Diskussion

In dieser Studie bei hypertensiven PatientInnen haben wir gezeigt, dass die Sonnenexposition in einem Zusammenhang mit erhöhten 25(OH)D-Spiegel und mit reduzierten Parathormonkonzentrationen steht.

Im Sommer zeigten sich signifikant höhere 25(OH)D-Konzentrationen als im Winter.

Wie erwartet waren die 25(OH)D-Levels bei jenen Personen höher, die beim Fragebogen einen höheren Sonnenexpositionsscore erreichten, als bei solchen mit einer niedrigeren Punkteanzahl. Dieses Ergebnis war unabhängig vom Alter, dem Geschlecht oder dem BMI.

Diese Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen früherer Studien aus Nordeuropa, Südeuropa und anderen Teilen der Welt welche ebenfalls zu dem Schluss kamen, dass Sonnenlicht einen signifikanten Einfluss auf den 25(OH)D-Spiegel hat [112-114; 117-122].

Im Gegensatz dazu gab es auch Studien, die einen solchen Zusammenhang nicht bestätigen konnten [115-116].

Es ist natürlich bekannt, dass die durch das Sonnenlicht induzierte Vitamin D-Synthese in der Haut die Hauptquelle für Vitamin D ist, dennoch benötigt es weiterer Untersuchungen bezüglich der exakten Auswirkung auf den Vitamin D-Haushalt. Dieses Thema ist jedoch sehr komplex, da die Effizienz der dermalen Vitamin D-Synthese von unterschiedlichen Faktoren abhängig ist [128-130].

Solche Faktoren sind unter anderem die Hautfarbe, das Alter, Luftverunreinigungen und die Größe des Einfallswinkels der Sonne welcher wiederum abhängig ist von dem Breitengrad, der Jahreszeit (Sommer vs. Winter) und der Tageszeit [1; 33-39].

Die reduzierte dermale Vitamin D-Produktion im Winter könnte die Ursache dafür sein, dass unserer Studie bei der saisonalen Analyse nur im Sommer eine signifikante Korrelation zwischen Sonnenexpositionsscore und dem 25(OH)D festgestellt wurde.

Wie schon oben erwähnt zeigten frühere Studien dass die Effizienz der Vitamin D-Produktion unter anderem auch von der Hautfarbe abhängt. In unserer Studie konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen der Haarfarbe als Kind bzw. der Hautreaktion auf Sonnenlicht und dem 25(OH)D-Wert nachgewiesen werden. Da unsere Studienpopulation aus einer relativ homogenen Gruppe besteht, nämlich Kaukasiern, könnte dies eine mögliche Erklärung dafür sein, dass sich keine Signifikanz zeigte, da der Hauttyp bei den meisten ProbandInnen relativ ähnlich war.

Im Hinblick auf die spezifischen Fragestellungen wie z.B.: die Ausübung von sportlichen Aktivitäten im Freien oder Sonnenbäder zu Hause, konnten wir beobachten, dass diese Aktivitäten mit einem erhöhten 25(OH)D-Spiegel einhergehen.

Wir sind uns bewusst, dass diese Studie nicht so detailliert die Sonnenexposition beurteilt wie es in anderen Studien zuvor getan wurde, jedoch geben unsere Daten einen guten Einblick wie das Verhältnis zur Sonne im täglichen Leben den Vitamin D-Status beeinflusst.

Obwohl unsere Studie eine Kausalität nicht beweisen kann, könnten diese Daten jedoch hilfreich sein, Empfehlungen hinsichtlich der Änderung des Lebensstils zu entwickeln, was wiederum zur Prävention bzw. Behandlung eines Vitamin D-Mangels dienen könnte.

Eine Studie aus Großbritannien zeigte, dass eine UVB-Exposition von 1,3 MED für ca. 30 Minuten im Winter zumindest ausreichend ist um 25(OH)D-Konzentrationen von über 20 ng/ml zu erreichen. Dabei erfolgte die UVB-Bestrahlung 3 Mal in der Woche für 6 Wochen wobei die ProbandInnen während der UVB-Exposition ein T-Shirt, kurze Hosen und Schuhe trugen [131].

Solche Studien könnten ein möglicher Ausgangspunkt für die Entwicklung von Empfehlungen zur Behandlung eines Vitamin D-Mangels mit Sonnenlicht sein.

Aktuelle Empfehlungen sind jedoch bis jetzt nicht ausreichend, wenn man sich die hohe Prävalenz des Vitamin D-Mangels ansieht.

Weiters muss beachtet werden, dass Studien beobachtet haben, dass im Spätsommer ein 25(OH)D-Level von mindestens 32 ng/ml erreicht werden muss, damit im Winter 25(OH)D-Konzentrationen von zumindest 20 ng/ml gewährleistet werden können [131; 132].

Im Anbetracht der Diskussionen über den optimalen 25(OH)D-Spiegel und in Anbetracht der auch schädlichen Wirkungen der UV-Exposition (z.B.: erhöhtes Hautkrebsrisiko) ist es sehr schwierig und auch heikel Empfehlungen für die Prävention und Behandlung eines Vitamin D-Mangels durch angemessene Sonnenlichtexposition der Haut zu geben [44; 131-135].

Wir glauben, dass neben einer Beratung über die Dauer einer nötigen Sonneneinstrahlung, welche von diversen Faktoren wie z.B.: Hauttyp, Alter, Breitengrad, Kleidung, etc. abhängig ist, es auch Sinn machen würde, allgemeine Empfehlungen wie z.B.: mehr sportliche Aktivität im Freien zu geben, um damit die damit verbundene Sonneneinstrahlung entsprechend zu erhöhen.

Daher glauben wir, dass unsere Daten über die gewöhnliche Sonneneinstrahlung und den 25(OH)D-Status hilfreich sein könnten. Wir empfehlen diesbezüglich weitere Studien durchzuführen, um die Beziehung zwischen der gewöhnlichen Sonneneinstrahlung und dem 25(OH)D-Status weiter zu untersuchen damit geprüft werden kann, ob nicht eine einfache Veränderung des Lebensstils zur Bekämpfung eines Vitamin D -Mangels sehr sinnvoll sein kann.

Eine frühere Studie kommt jedoch zu dem Ergebnis, dass die Behandlung eines Vitamin D-Mangels mittels Supplements weit effektiver ist, als Empfehlung, sich vermehrt der Sonne auszusetzen [136].

Zusätzlich zu unseren Ergebnissen über 25(OH)D beobachteten wir eine inverse Assoziation zwischen Parathormon und der Sonnenexposition. Aufgrund der bekannten inversen Beziehung zwischen 25(OH)D und Parathormon deckt sich dieses Ergebnis mit unseren Erwartungen.

Studien, welche den Zusammenhang zwischen dem Parathormonspiegel und der Sonnenexposition untersuchten sind jedoch bisher sehr rar [137; 138].

In der GECOH Studie beobachteten wir im Sommer einen deutlichen inversen Zusammenhang zwischen Parathormon und der Sonnenexposition. Im Winter war diesbezüglich kein Zusammenhang zu beobachten.

Insbesondere fanden wir heraus, dass eine niedrige Parathormonkonzentration mit Aufhalten am Strand, Freibadbesuchen, Erinnerung an Sonnenbrände und einer roten oder blonden Haarfarbe als Kind assoziiert war.

Interessanterweise hatten Patienten, welche angaben ins Solarium zugehen, deutlich niedrigere Parathormonkonzentrationen, obwohl sich bei diesen Patienten die 25(OH)D-Konzentrationen kaum veränderten.

Damit konnte gezeigt werden, dass Solariumbesuche vermutlich nicht nur potentielle Auswirkungen auf den Vitamin D-Status haben, sondern auch den Parathormonspiegel modifizieren [139].

Die klinische Relevanz unserer Parathormonergebnisse wird dadurch unterstrichen, dass eine erhöhte Parathormonkonzentration im Serum ein Zeichen für einen Vitamin D-Mangel ist, welcher wiederum mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko und einem steigenden Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen einhergeht [1; 107-108; 140-141].

In diesem Zusammenhang geben unsere Ergebnisse Hinweise darauf, dass eine Therapie mit Sonnenlicht im Sommer nützlich sein könnte um sehr hohe Parathormonkonzentrationen zu behandeln, eine Hypothese, welche weiterer Untersuchungen bedarf.

6 Limitierungen der Studie

Unsere Studie ist limitiert da es sich nur um eine Beobachtung handelt wodurch unsere Ergebnisse keine Kausalität beweist.

Weiters beinhaltet unser Sonnenfragebogen kein genaues Berechnungsschema um davon die exakte UVB-Dosis, welche auf die Haut aufgetroffen ist, ableiten zu können.

Weiters wurden auch relevante Faktoren wie z.B.: die Benützung einer Sonnencreme oder die Beurteilung des Hauttyps nicht adäquat berücksichtigt.

Obwohl wir alle TeilnehmerInnen von der Studie ausschlossen, welche angaben Vitamin D-Supplemente einzunehmen, wurde die orale Vitamin D-Aufnahme über die Nahrung nicht erhoben. Ein weiterer möglicher Nachteil ist die Verwendung eines IDS-Immunoassay zur Bestimmung der 25(OH)D-Konzentrationen, der nicht dem Goldstandard der 25(OH)D Bestimmung entspricht.

7 Resümee

Zusammenfassend haben wir festgestellt, dass die habituelle Sonneneinstrahlung mit höheren 25(OH)D-Konzentrationen assoziiert ist und im Sommer zudem noch mit reduzierten Parathormonkonzentrationen.

Diese Daten unterstreichen die Bedeutung des Sonnenverhaltens für die Aufrechterhaltung eines physiologischen Vitamin D bzw. Parathormonspiegels.

Für die Umsetzung dieser Ergebnisse in Empfehlungen, den Lebensstil zu ändern, um somit einem Vitamin D-Mangel vorzubeugen oder zu behandeln, bedarf es jedoch noch weiterer Untersuchungen.

8. Literaturverzeichnis

1. **Holick MF.** Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266-81.
2. **Hintzpeter B, Mensink GB, Thierfelder W, et al.** Vitamin D status and health correlates among German adults. *Eur J Clin Nutr.* 2008;62(9):1079-89.
3. **Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, et al.** Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(24):1949-56.
4. **Herold G, und Mitarbeiter.** *Innere Medizin. Köln: [Hrsg.] Dr. med. Gerd Herold; 2009. p.719-20.*
5. **Heaney RP, Davies KM, Chen TC, et al.** Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with Cholecalciferol. *Am J Clin Nutr.* 2003;77(1):204-10.
6. **Macdonald HM, Mavroedi A, Fraser WD, et al.** Sunlight and dietary contributions to the seasonal vitamin D status of cohorts of healthy postmenopausal women living at northerly latitudes: a major cause of concern? *Osteoporos Int.* 2011;22(9):2461-72.
7. **Hollis BW.** Circulating 25(OH)D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendations for vitamin D. *J Nutr.* 2005;135(2):317-22.
8. **Silbernagl S, Despopoulus A.** *Taschenatlas Physiologie. 7. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2006. p.180-295.*
9. **Nuhn P.** Vitamin D – a Prohormon. *Vitamin D and hyperparathyroidism. Pharm Unserer Zeit.* 2009;38(2):136-9.
10. **Iseki K, Tatsuta M, Uehara H, et al.** Inhibition of angiogenesis as a mechanism for inhibition by 1alpha-hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 of colon carcinogenesis induced by azoxymethane in Wistar rats. *Int J Cancer.* 1999;81(5):730-3.
11. **Ahonen MH, Tenkanen L, Teppo L, et al.** Prostate cancer risk and prediagnostic serum 25(OH)D levels (Finland). *Cancer Causes Control.* 2000;11(9):847-52.
12. **Zhou W, Heist RS, Lui G, et al.** Circulating 25(OH)D levels predict survival in early-stage non-small-cell lung cancer patients. *J Clin Oncol.* 2007;25(5):479-85.

13. **Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, et al.** Independent association of low serum 25(OH)D and 1,25-dihydroxyvitamin d levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med.* 2008;168(12):1340-9.
14. **Conell JM, MacKenzie SM, Freel EM, et al.** A lifetime of aldosterone excess: long-term consequences of altered regulation of aldosterone production for cardiovascular function. *Endocr Rev.* 2008;29(2):133-54.
15. **Maestro B, Campión J, Dávila N, Calle C.** Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. *Endocr J.* 2000;47(4):383-91.
16. **Draznin B, Sussman K, Kao M, et al.** The existence of an optimal range of cytosolic free calcium for insulin-stimulated glucose transport in rat adipocytes. *J Biol Chem.* 1987;262(30):14385-8.
17. **Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr.** Association between serum 25(OH)D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med.* 2009;169(4):385-90.
18. **Munger KL, Levin LI, Hollis BW, et al.** Serum 25(OH)D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA.* 2006;296(23):2832-8.
19. **McCarthy D, Duggan P, O'Brien M, et al.** Seasonality of vitamin D status and bone turnover in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21(9):1073-83.
20. **Harries AD, Brown R, Heatley RV, et al.** Vitamin D status in Crohn's disease: association with nutrition and disease activity. *Gut.* 1985;26(11):1197-203.
21. **Norman AW.** Sunlight, season, skin pigmentation, vitamin D, and 25(OH)D: integral components of the vitamin D endocrine system. *Am J Clin Nutr.* 1998;67(6):1108-10.
22. **Horn F, Moc I, Schneider N, et al.** *Biochemie des Menschen.* 3.grundlegend überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2005. p.389-95.
23. **Blake S.** *Vitamins & Minerals demystified.* 1stEdition. New York: McGraw-Hill Verlag; 2008. p.99-107.
24. **Vieth R.** Why "Vitamin D" is not a hormone, and not a synonym for 1,25-dihydroxy-vitamin D, its analogs or deltanoids. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004;89-90(1-5):571-3.

25. **Wolpowitz D, Gilcrest BA.** The vitamin D question: how much do you need and how should you get it? *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(2):301-17.
26. **International Union Of Pure And Applied Chemistry and International Union Of Biochemistry And Molecular Biology.** IUPAC-IUB Joint Commission on Biochemical Nomenclature: Nomenclature of Vitamin D Recommendations, 1981, <http://www.chem.qmul.ac.uk/iupac/misc/D.html>, Zugriff am 27 Aug, 2011.
27. **Tian XQ, Chen TC, Matsuoka LY, Wortsman J, Holick MF.** Kinetic and thermodynamic studies of the conversion of previtamin D3 to vitamin D3 in human skin. *J Biol Chem.* 1993;268(20):14888-92.
28. **Holick MF.** Vitamin D and the sunlight: strategies for cancer prevention and other health benefits. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(5):1548-54.
29. **Prosser DE, Jones G.** Enzymes involved in the activation and inactivation of Vitamin D. *Trends Biochem Sci.* 2004;29(12):664-73.
30. **Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF.** Current understanding of the molecular actions of Vitamin D. *Physiol Rev.* 1998;78(4):1193-231.
31. **Clemens TL, Adams JS, Henderson SL, Holick MF.** Increased skin pigmentation reduces the capacity of skin to synthesise Vitamin D3. *Lancet.* 1982;1(8263):74-6.
32. **Terhorst D.** *Dermatologie Basics.* 2. überarbeitete Auflage. München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag; 2009. p.76.
33. **Chen TC, Chimeh F, Lu Z, et al.** Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of Vitamin D3. *Arch Biochem Biophys.* 2007;460(2):213-7.
34. **Webb AR, Engelsen O.** Ultraviolet exposure scenarios: risk of erythema from recommendations on cutaneous vitamin D synthesis. *Adv Exp Med Biol.* 2008;624:72-85.
35. **Webb AR, Kline L, Holick MF.** Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67(2):373-8.
36. **Kashi Z, Saeedian F, Akha O, et al.** Vitamin D deficiency prevalence in summer compared to winter in a city with high humidity and a sultry climate. *Endokrynol Pol.* 2011;62(3):249-51.

37. **Holick MF, Chen TC, Lu Z, Sauter E.** Vitamin D and skin physiology: A D-lightful Story. *J Bone Miner Res.* 2007;22 Suppl 2:V28-33.
38. **Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J.** Age, vitamin D and solar ultraviolet. *Lancet.* 1989;2(8671):1104-5.
39. **Mims FM 3rd.** Significant reduction of UVB caused by smoke from biomass burning in Brazil. *Photochem Photobiol.* 1996;64(5):814-6.
40. **Holick MF.** Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 1995;61(3 Suppl):638S-645S.
41. **Matsuoka LY, Wortsman J, Dannenberg MJ, et al.** Clothing prevents ultraviolet-B radiation-dependent photosynthesis of vitamin D₃. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75(4):1099-103.
42. **Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, et al.** Sunscreen suppress cutaneous vitamin D₃ synthesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;64(6):1165-8.
43. **U.S. Department of Agriculture,** Agriculture Research Service. 2010. USDA National Nutrient Database for Standard References, Release 23.
44. **Reichrath J, Nürnberg B.** Cutaneous vitamin D synthesis versus skin cancer development: The Janus faces of solar UV-radiation. *Dermatoendocrinol.* 2009;1(5):253-61.
45. **Looker AC, Johnson CL, Lacher DA, et al.** Vitamin D status: United States, 2001-2006. *NCHS Data Brief.* 2011;(59):1-8.
46. **Holick MF, Gordon CM.** The Hormone Foundation's: Patient guide to vitamin D deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1-2.
47. **Calvo MS, Whiting SJ, Barton CN.** Vitamin D intake: a global perspective of current status. *J Nutr.* 2005;135(2):310-6.
48. **Wissenschaftlicher Lebensmittelausschuss der Europäischen Kommission:** Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin D. 2002.
49. **Trang HM, Cole DE, Rubin LA, et al.** Evidence that vitamin D₃ increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D₂. *Am J Clin Nutr.* 1998;68(4):854-8.
50. **Ish-Shalom S, Segal E, Salganik T, et al.** Comparison of daily, weekly and monthly vitamin D₃ in ethanol dosing protocols for two months in elderly hip fracture patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(9):3430-5.

51. **Whyte MP, Haddad JG Jr, Walters DD, Stamp TC.** Vitamin D bioavailability: serum 25(OH)D levels in a man after oral, subcutaneous, intramuscular and intravenous vitamin D administration. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979;48(6):906-11.
52. **Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E.** Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005;289(1):F8-28.
53. **Zhao X, Feldman D.** Regulation of vitamin D receptor abundance and responsiveness during differentiation of HT-29 human colon cancer cells. *Endocrinology.* 1993;132(4):1808-14.
54. **Spina CS, Tangpricha V, Uskokovic M, et al.** Vitamin D and cancer. *Anticancer Res.* 2006;26(4A):2515-24.
55. **Krishnan AV, Peehl DM, Feldman D.** The role of vitamin D in prostate cancer. *Recent Results Cancer Res.* 2003;164:205-21.
56. **Bernardi RJ, Johnson CS, Modzelewski RA, Trump DL.** Antiproliferative effects of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) and vitamin D analogs on tumor-derived endothelial cells. *Endocrinology.* 2002;143(7):2508-14.
57. **Swami S, Raghavachari N, Muller UR, et al.** Vitamin D growth inhibition of breast cancer cells: gene expression patterns assessed by cDNA microarray. *Breast Cancer Res Treat.* 2003;80(1):49-62.
58. **Miyaura C, Abe E, Kuribayashi T, et al.** 1 alpha,25-Dihydroxyvitamin D3 induces differentiation of human myeloid leukemia cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1981;102(3):937-43.
59. **Anderson JL, May HT, Horne BD, et al.** Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. *Am J Cardiol.* 2010;106(7):963-8.
60. **Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, et al.** Vitamin D and human health : lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr. Rev.* 2008;29(6):726-76.
61. **Slatopolsky E, Dusso AS, Brown A.** New analogs of vitamin D3. *Kidney Int Suppl.* 1999;73:S46-51.
62. **DeLuca HF.** Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(6 Suppl.):1689S-96S.
63. **Böcker W, Denk H, Heitz PU.** Repetitorium Pathologie. 1.Auflage. München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag; 2004. p.393-4.
64. **Suda T, Ueno Y, Fujii K, Shinki T.** Vitamin D and bone. *J Cell Biochem.* 2003;88(2):259-66.

65. **Garabedian M, Holick MF, Deluca HF, Boyle IT.** Control of 25-hydroxycholecalciferol metabolism by parathyroid glands. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1972;69(7):1673-6.
66. **Friedman PA.** Mechanisms of renal calcium transport. *Exp Nephrol.* 2000;8(6):343-50.
67. **Hoenderop JG, Nilius B, Bindels RJ.** Calcium absorption across epithelia. *Physiol Rev.* 2005;85(1):373-422.
68. **Friedman PA, Gesek FA.** Vitamin D3 accelerates PTH-dependent calcium transport in distal convoluted tubule cells. *Am J Physiol.* 1993;265(2 Pt 2):F300-F8.
69. **Boron W, Boulpaep EL.** *Medical Physiology.* Updated 1st Edition. Philadelphia: Elsevier Publisher; 2006. p.1052-132.
70. **Holick MF, Chen TC.** Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(4):1080S-6S.
71. **Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, editors.** *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D.* Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
72. **Getzenberg RH, Light BW, Lapco PE, et al.** Vitamin D inhibition of prostate adenocarcinoma growth and metastasis in the Dunning rat prostate model system. *Urology.* 1997;50(6):999-1006.
73. **Tuohimaa P, Tenkanen L, Ahonen M, et al.** Both high and low levels of blood vitamin D are associated with a higher prostate cancer risk: a longitudinal, nested case –control study in the Nordic countries. *Int J Cancer.* 2004;108(1):104-8.
74. **Jacobs ET, Giuliano AR, Martinez ME, et al.** Plasma levels of 25(OH)D, 1,25-dihydroxyvitamin D and the risk of prostate cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004;89-90(1-5):533-7.
75. **Albanes D, Mondul AM, YU K, et al.** Serum 25-Hydroxy Vitamin D and Prostate Cancer Risk in a Large Nested Case-Control. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011;20(9):1850-60.
76. **Ahn J, Peters U, Albanes D, et al.** Serum vitamin D concentration and prostate cancer risk: a nested case-control study. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(11):796-804.

77. **Heist RS, Zhou W, Wang Z, et al.** Circulating 25(OH)D, VDR polymorphisms, and survival in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(34):5596-602.
78. **Zhou C, Lu F, Cao K, et al.** Calcium-independent and 1,25(OH)₂D₃-dependent regulation of the renin-angiotensin system in 1 α -hydroxylase knockout mice. *Kidney Int.* 2008;74(2):170-9.
79. **Yuan W, Pan W, Kong J, et al.** 1,25-dihydroxyvitamin D₃ suppresses renin gene transcription by blocking the activity of the cyclic AMP response element in the rennin gene promoter. *J Biol Chem.* 2007;282(41):29821-30.
80. **Narayan KM, Boyle JP, Geiss LS, et al.** Impact of recent increase in incidence on future diabetes burden : U.S., 2005-2050. *Diabetes Care.* 2006;29(9):2114-6.
81. **Wild S, Roglic G, Green A, et al.** Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care.* 2004;27(5):1047-53.
82. **Bourlon PM, Billaudel B, Faure-Dussert A.** Influence of vitamin D₃ deficiency and 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on de novo insulin biosynthesis in the rat endocrine pancreas. *J Endocrinol.* 1999;160(1):87-95.
83. **Bland R, Markovic D, Hills CE, et al.** Expression of 25(OH)D₃-1 α -hydroxylase in pancreatic islets. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004;89-90(1-5):121-5.
84. **Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B.** The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(6):2017-29.
85. **Lawrence G.** Tools of the trade: the Finsen Light. *Lancet.* 2002;358:1784.
86. **Rook GA, Steele J, Fraher L, et al.** Vitamin D₃, gamma interferon and control of proliferation of Mycobacterium tuberculosis. *Immunology.* 1986;57(1):159-63.
87. **Cadranel JL, Garabédian M, Milleron B, et al.** Vitamin D metabolism by alveolar immune cells in tuberculosis : correlation with calcium metabolism and clinical manifestations. *Eur Respir J.* 1994;7(6):1103-10.
88. **Burt CW, McCaig LF, Rechtsteiner EA.** Ambulatory medical care utilization estimates for 2005. *Adv Data.* 2007;(388):1-15.
89. **Heikkinen T, Järvinen A.** The common cold. *Lancet.* 2003;361(9351):51-9.
90. **Rosati G.** The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurol Sci.* 2001;22(2):117-39.

91. **Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM.** The epidemiology of rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, 1955-1985. *Arthritis Rheum.* 1999;42(3):415-20.
92. **Tetlow LC, Woolley DE.** The effects of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) on matrix metalloproteinase and prostaglandin E(2) production by cells of the rheumatoid lesion. *Arthritis Res.* 1999;1(1):63-70.
93. **Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, et al.** Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum.* 2004;50(1):72-7.
94. **Nielen MM, van Schaardenburg D, Lems WF, et al.** Vitamin D deficiency does not increase the risk of rheumatoid arthritis: comment on the article by Merlino et al. *Arthritis Rheum.* 2006;54(11):3719-20.
95. **Feser M, Derber LA, Deane KD, et al.** Plasma 25,OH vitamin D concentrations are not associated with rheumatoid arthritis (RA)-related autoantibodies in individuals at elevated risk for RA. *J Rheumatol.* 2009;36(5):943-6.
96. **Cutolo M, Otsa K, Laas K, et al.** Circannual vitamin d serum levels and disease activity in rheumatoid arthritis: Northern versus Southern Europe. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24(6):702-4.
97. **Rossini M, Maddali Bonghi S, La Montagna G, et al.** Vitamin D deficiency in rheumatoid arthritis: prevalence, determinants and associations with disease activity and disability. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(6):R216.
98. **Böcker W, Denk H, Heitz PU.** Pathologie. 3.völlig überarbeitete Auflage. München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag; 2004. p.735-8.
99. **Hoogendijk WJ, Lips P, Dik MG, et al.** Depression is associated with decreased 25(OH)D and increased parathyroid hormone levels in older adults. *Arch Gen Psychiatry.* 2008;65(5):508-12.
100. **Milaneschi Y, Shardell M, Corsi AM, et al.** Serum 25(OH)D and depressive symptoms in older women and men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(7):3225-33.
101. **Jorde R, Sneve M, Figenschau Y, et al.** Effects of vitamin D supplementation on symptoms of depression in overweight and obese subjects: randomized double blind trial. *J Intern Med.* 2008;264(6):599-609.
102. **Vieth R, Kimball S, Hu A, Walfish PG.** Randomized comparison of the vitamin D3 adequate intake versus 100 mcg (4000 IU) per day on biochemical responses and the wellbeing of patients. *Nutr J.* 2004;3:8.

103. **Tareen N, Martins D, Zadshir A, et al.** The impact of routine vitamin supplementation on serum levels of 25 (OH) D3 among the general adult population and patients with chronic kidney disease. *Ethn Dis.* 2005;15(4 Suppl 5):S5-102-6.
104. **Koutkia P, Chen TC, Holick MF.** Vitamin d intoxication associated with an over-the-counter supplement. *N Engl J Med.* 2001;345(1):66-7.
105. **Tiwari RM, Sinha M.** *Veterinary Toxicology.* Edition 2010. Jaipur: Oxford book Company; 2010. p.105.
106. **Blank S, Scanlon KS, Sinks Th, et al.** An outbreak of hypervitaminosis D associated with the overfortification of milk from a home-delivery dairy. *Am J Public Health.* 1995;85(5):656-9.
107. **Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM, et al.** Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice. *Autoimmun Rev.* 2010;9(11):709-15.
108. **Pilz S, Tomaschitz A, März W, et al.** Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. *Clin Endocrinol.* 2011;75(5):575-84.
109. **Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, et al.** Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int.* 2009;20(11):1807-20
110. **Karohl C, Su S, Kumari M, et al.** Heritability and seasonal variability of vitamin D concentrations in male twins. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(6):1393-8.
111. **Levis S, Gomez A, Jimenez C, et al.** Vitamin d deficiency and seasonal variation in adult South Florida population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1557-62.
112. **Poskitt EM, Cole TJ, Lawson DE.** Diet, sunlight, and 25(OH)D in healthy children and adults. *Br Med J.* 1979;1(6158):221-3.
113. **Tangpricha V, Turner A, Spina C, et al.** Tanning is associated with optimal vitamin D status (serum 25(OH)D concentration) and higher bone mineral density. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(6):1645-9.
114. **Barger-Lux MJ, Heaney RP.** Effects of above-average summer sun exposure on serum 25(OH)D and calcium absorption. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(11):4952-6.
115. **DeLong LK, Wetherington S, Hill N, et al.** Vitamin D levels, dietary intake and photoprotective behaviors among patients with skin cancer. *Semin Cutan Med Surg.* 2010;29(3):185-9.

116. **Burgaz A, Akesson A, Oster A, et al.** Associations of diet, supplement use, and ultraviolet B radiation exposure with Vitamin D status in Swedish women during winter. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(5):1399-404.
117. **Burgaz A, Akesson A, Michaëlsson K, et al.** 25(OH)D accumulation during summer in elderly women at latitude 60 degrees N. *J Intern Med.* 2009;266(5):476-83.
118. **Sahota H, Barnett H, Lesosky M, et al.** Association of vitamin D related information from a Telephone interview with 25(OH)D. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(1):232-8.
119. **Brustad M, Alsaker E, Engelsen O, et al.** Vitamin D status of middle-aged women at 65-71 degrees N in relation to dietary intake and exposure to ultraviolet radiation. *Public Health Nutr.* 2004;7(2):327-35.
120. **Jacques PF, Felson DT, Tucker KL, et al.** Plasma 25(OH)D and its determinants in an elderly population sample. *Am J Clin Nutr.* 1997;66(4):929-36.
121. **Pasco JA, Henry MJ, Nicholson GC, et al.** Vitamin D status of women in the Geelong Osteoporosis Study: association with diet and causal exposure to sunlight. *Med J Aust.* 2001;175(8):401-5.
122. **Hanwell HE, Vieth R, Cole DE, et al.** Sun exposure questionnaire predicts circulating 25(OH)D concentrations in Caucasian hospital workers in southern Italy. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010;121(1-2):334-7.
123. **Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al.** Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-30.
124. **Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al.** The 2011 report on dietary reference intake for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(1):53-8.
125. **Witt C, Igl BW, Krenzel S.** Bedeutung des Sonnenverhaltens für die Entstehung melanozytärer Nävi. *Aktuelle Dermatologie.* 2006;32(08/09):347-52.
126. **Pilz S, Tomaschitz A, Stepan V, et al.** Graz Endocrine Causes of Hypertension (GECO) study: a diagnostic accuracy study of aldosterone to active renin ratio in screening for primary aldosteronism. *BMC Endocr Disord.* 2009;9:11.

127. **Pilz S, Kienreich K, Drechsler C, et al.** Hyperparathyroidism in Patients with Primary Aldosteronism: Cross-Sectional and Interventional Data from the GECOH Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;accepted for publication.
128. **Webb AR, Engelsen O.** Calculated ultraviolet exposure levels for a healthy vitamin D status. *Photochem Photobiol.* 2006;82(6):1697-703.
129. **Terushkin V, Bender A, Psaty EL, et al.** Estimated equivalency of vitamin D production from natural sun exposure versus oral vitamin D supplementation across seasons at two US latitudes. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62(6):929.e1-9.
130. **Dowdy JC, Sayre RM, Holick MF.** Holick's rule and vitamin D from sunlight. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010;121(1-2):328-30.
131. **Rhodes LE, Webb AR, Fraser HI, et al.** Recommended summer sunlight can produce sufficient ($\leq 20 \text{ ng ml}^{-1}$) but not the proposed optimal ($\leq 32 \text{ ng ml}^{-1}$) 25(OH)D levels at UK latitudes. *J Invest Dermatol.* 2010;130(5):1411-8.
132. **Webb AR, Kift R, Durkin MT, et al.** The role of sunlight exposure in determining the vitamin D status of the U.K. white adult population. *Br J Dermatol.* 2010;163(5):1050-5.
133. **Webb AR, Kift R, Berry JL, et al.** The vitamin D debate: translating controlled experiments into reality for human sun exposure times. *Photochem Photobiol.* 2011;87(3):741-5.
134. **de Gruijl FR.** Sufficient vitamin D causal from sun exposure? *Photochem Photobiol.* 2011;87(3):598-601.
135. **Farrar MD, Kift R, Felton SJ, et al.** Recommended summer sunlight exposure amounts fail to produce sufficient vitamin D status in UK adults of South Asian origin. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(5):1219-24.
136. **Wicherts IS, Boeke AJ, van der Meer IM, et al.** Sunlight exposure or vitamin D supplementation for vitamin D-deficient non-western immigrants: a randomized clinical trial. *Osteoporos Int.* 2011;22(3):873-82.
137. **Ardawi MS, Sibiany AM, Bakhsh TM, et al.** High prevalence of vitamin D deficiency among healthy Saudi Arabian men: relationship to bone mineral density, parathyroid hormone, bone turnover markers, and lifestyle factors. *Osteoporos Int.* 2011; accepted for publication.
138. **Reusch J, Ackermann H, Badenhoop K.** Cyclic changes of vitamin D and PTH are primarily regulated by solar radiation: 5-year analysis of a German (50 degree N) population. *Horm Metab Res.* 2009;41(5):402-7.

139. **Moan J, Lagunova Z, Cicarma E, et al.** sunbeds as vitamin D sources. *Photochem Photobiol.* 2009;85(6):1474-9.
140. **Hagström E, Hellman P, Larsson TE, et al.** Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. *Circulation.* 2009;119(21):2765-71.
141. **Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C, et al.** Parathyroid hormone level is associated with mortality and cardiovascular events in patients undergoing coronary angiography. *Eur Heart J.* 2010;31(13):1591-8.

Anhang – Fragebogen

1. Ihr persönliches Verhältnis zur Sonne

- Ich meide die Sonne.
- Ich mag die Sonne zwar, aber versuche bereits nach kurzer Zeit, mich zu schützen bzw. suche einen Schattenplatz.
- Ich liebe die Sonne und halte es eine ganze Weile ungeschützt aus.
- Ich könnte ewig in der Sonne liegen.

2. Wie würde Ihre Haut auf die erste Sommersonne reagieren, wenn Sie sich eine Stunde in der Mittagssonne aufhalten würden (ohne Vorbräunung, ohne Sonnencreme)?

- am nächsten Tag schmerzhafter Sonnenbrand, nach einer Woche keine Bräunung
- am nächsten Tag schmerzhafter Sonnenbrand, nach einer Woche leichte Bräunung
- am nächsten Tag leichter Sonnenbrand, nach einer Woche mäßige Bräunung
- am nächsten Tag kein Sonnenbrand, nach einer Woche deutliche Bräunung

3. Hauttyp

Mein Kopfhaar als Jugendlicher war

- rot oder blond
- braun oder schwarz

4. Erinnerung an Sonnenbrände

- Ich kann mich an folgende Sonnenbrände erinnern:

| | Wo? (Stadt/Land) | Welche Körperstelle am stärksten betroffen? | Welches Jahr? (ungefähr) |
|----|------------------|---|--------------------------|
| 1. | | | |
| 2. | | | |

- Ich weiß, dass ich schon Sonnenbrände hatte (durch Sonne ausgelöste Rötung und Berührungsempfindlichkeit der Haut), kann mich aber nicht mehr an die genaueren Umstände erinnern.
- Ich hatte noch nie einen Sonnenbrand.

5. Wie haben Sie im Laufe ihres Lebens die Zeit im Freien verbracht?*

- häufigere Strand- oder Freibadaufenthalte im Sommer (1)
- häufigere Sonnenbäder zu Hause (Balkon, Terrasse, Garten) (1)
- regelmäßige Gartenarbeit (1)
- Wassersport/Schiffsfahrten (1)
- andere sportliche Aktivitäten im Freien (1)
- berufliche Arbeit im Freien (1)
- Urlaubsaufenthalte in sonnigen Ländern
Falls ja: Bitte geben Sie auch an, wie viele solcher Aufenthalte es bisher insgesamt gab:
 - 1–3 Mal (1)
 - 4–10 Mal (2)
 - über 10 Mal (3)
- Ein Solarium besuche ich
 - gelegentlich (1)
 - regelmäßig (2)
- Ich war wegen einer Hautkrankheit in medizinischer Lichtbehandlung (UV-Therapie) (1)

* Die Angaben in Klammern (Frage 5) beziehen sich auf die Punkte, die für die jeweilige Antwort vergeben wurden. Die kumulative UV-Exposition wurde durch Addition dieser Punkte ermittelt (maximal 12 Punkte)

Curriculum vitae

Persönliche Daten

Name: Daniel Stückler
Geburtsdatum: 22. August 1984
Geburtsort: Steyr
Familienstand: ledig
Anschrift: 4463 Großraming, Eisenstraße 60
Staatsbürgerschaft: Österreich
Religionsbekenntnis: römisch katholisch
Telefonnummer: 0664/8667362
E-Mail: daniel.stueckler@gmx.at



Schulbildung:

1999-2005 Höhere Technische Bundeslehr- und Versuchsanstalt
Waidhofen/Ybbs Ausbildungszweig: Automatisierungstechnik
1995-1999 HS Großraming
1991-1995 VS Großraming

Universitäre Ausbildung:

Oktober 2006- Juli 2012 Studium der Humanmedizin an der
Medizinischen Universität Graz

Oktober 2011-Juli 2012 Praktisches Studienjahr (3.Studienabschnitt)

5 Wochen: Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, LKH Graz

5 Wochen: Allgemeinmedizin Praxis Dr. Schneeweiß, Maria Neustift

10 Wochen: Universitätsklinik für Anästhesie und Intensivmedizin LKH Graz

10 Wochen: Universitätsklinik für Innere Medizin, FA Pulmologie, LKH Graz

Famulaturen:

- 4 Wochen: Unfallchirurgie, LKH Steyr
- 6 Wochen: Innere Medizin, LKH Steyr
- 4 Wochen: Neurologie, LKH Steyr
- 2 Wochen: Radiologie, LKH Steyr

Spezielle Studienmodule:

- Klinisch-topographische Anatomie der Extremitäten
- Histologie
- Modernste Methoden zur Messung der Body Composition
- Case Based Learning in Klinik und Praxis
- Medizinische Parasitologie

Diplomarbeit:

„**Einfluss des Sonnenverhaltens auf den Vitamin D Status**“ an der Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel der Universitätsklinik für Innere Medizin, LKH Graz

Besondere Kenntnisse:

- Fremdsprachen: Englisch in Wort und Schrift
- EDV: MS Office

Sonstiges:

- Führerschein der Klassen A und B
- Präsenzdienst abgeleistet von 04.Juli 2005 bis 03.März 2006 in der Ostarrichi-Kaserne Amstetten JgB12.