

Aus dem Bereich Dermatologie und Venerologie

(Direktor: Prof. Dr. med. Wolfgang Tilgen)

Klinische Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

**Zirkulierende 25-Hydroxyvitamin-D-Konzentrationen
bei Patienten mit unterschiedlichen Tumorerkrankungen**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Zahnmedizin**

der Medizinischen Fakultät

der Universität des Saarlandes

2008

vorgelegt von:

Barbara Schmitz

geboren am 07.10.1973 in Königshütte

**Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Universität des Saarlandes am:**

**Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs
Humanmedizin der Universität des Saarlandes:**

Dekan:

Berichterstatter:

*Meinen geliebten Eltern
Anna und Marian gewidmet*

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	IV
ABSTRACT	VI
1 ZUSAMMENFASSUNG.....	1
1.1 Deutsche Zusammenfassung	1
1.2 Englische Zusammenfassung (summary)	1
2 EINLEITUNG	2
2.1 Historische Aspekte von Vitamin D	2
2.2 Vitamin-D-Stoffwechsel.....	2
2.3 Photobiologie von Vitamin D ₃	5
2.4 Medizinische Indikationen zur Messung der Vitamin-25(OH)D ₃ -Serumkonzentration	5
2.5 Serumkonzentrationen für Vitamin 25(OH)D ₃	6
2.6 Hypervitaminose	7
2.7 Hypovitaminose.....	8
2.8 Risikofaktoren für Vitamin-D-Mangel	9
2.9 Zellregulatorische Wirkung von Vitamin D und potenzielle tumorprotektive Aktivität.....	12
2.10 Zielsetzung der Arbeit.....	14
2.11 Fragestellung	14
3 MATERIAL UND METHODE	16
3.1 Patienten.....	16
3.2 Datenerhebung.....	16
3.3 Methodik zur Bestimmung der Vitamin-25(OH)D ₃ -Serumkonzentration	16
3.4 Testprinzip	17
3.5 Erläuterung der bei der Vitamin-25(OH)D ₃ -Bestimmung verwendeten Kitreagenzien.....	18
3.6 Probegewinnung und Vorbereitung	19
3.7 Zusätzlich benötigte Geräte und Materialien	19
3.8 Extraktionsverfahren	20
3.9 Testverfahren	20
3.9.1 <i>Die Reagenzien wurden wie folgt zugegeben:</i>	20
3.9.2 <i>Vorgehen beim Testverfahren</i>	20
3.10 Ergebnisberechnung	21
3.11 Grenzen des Verfahrens.....	21
3.12 Erwartete Werte.....	22
3.12.1 <i>Referenzbereich</i>	22

3.13	Richtigkeit.....	22
3.13.1	<i>Analytische Sensitivität (Nachweisgrenzen)</i>	23
3.13.2	<i>Analytische Spezifität</i>	23
3.14	Statistische Methoden.....	23
4	ERGEBNISSE	25
4.1	Übersicht des Gesamtkollektives.....	25
4.2	Korrelation zwischen Alter und Vitamin-25(OH)D ₃ -Serumkonzentration bei Patienten mit Prostatahyperplasie.....	25
4.3	Korrelation zwischen Alter und Vitamin-25(OH)D ₃ -Serumkonzentration bei Patienten mit Prostatakarzinom.....	28
4.4	Vergleiche von Teilnehmern mit Prostatakarzinom vs. Prostatahyperplasie.....	30
4.5	Korrelation zwischen Alter und Vitamin-25(OH)D ₃ -Serumkonzentration bei Patienten mit malignem Melanom.....	32
4.6	Korrelation zwischen Alter und Vitamin-25(OH)D ₃ -Serumkonzentration bei Patientinnen mit malignem Melanom.....	34
4.7	Korrelation zwischen Alter und Vitamin-25(OH)D ₃ -Serumkonzentration bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom.....	38
4.8	Korrelation zwischen Alter und Vitamin-25(OH)D ₃ -Serumkonzentration bei Patientinnen mit Zervixkarzinom.....	40
4.9	Korrelation zwischen Alter und Vitamin-25(OH)D ₃ -Serumkonzentration bei Patientinnen mit Mammakarzinom.....	42
4.10	Integrierte Daten.....	45
5	DISKUSSION	47
	LITERATURVERZEICHNIS	54
	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	60
	TABELLENVERZEICHNIS	61
	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	62
	DANKSAGUNG	63
	LEBENS LAUF	64
	SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG	65

Abstract

The serum 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D₃) concentration was measured in 20 patients with prostatic carcinoma, compared to 75 subjects with prostatic hyperplasia, in 24 male and 17 female patients with melanoma, in 26 female patients with breast cancer, 9 patients with ovarian carcinoma and 3 patients with cervix carcinoma among subjects followed in a German polyclinical centre. In more than 50 percent of these 174 subjects, 25(OH)D₃ concentration was below 20 µg/l. In most subject groups, a seasonal decrease of 25(OH)D₃ concentration was observed during the winter period. An age-related decrease in such a concentration was also observed in subjects with prostatic hyperplasia examined in the late summer/early autumn period and in female cancer subjects, at the exclusion of patients with breast cancer. In the latter patients, however, a positive correlation prevailed between age and 25(OH)D₃ concentration. Hence, it is proposed that an abnormally low serum 25(OH)D₃ concentration represents a preferential risk factor, in middle-aged women, for breast cancer.

1 Zusammenfassung

1.1 Deutsche Zusammenfassung

Die Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration wurde bei 20 Patienten mit Prostatakarzinom gemessen und mit der Konzentration von 75 Untersuchungspersonen mit Prostatahyperplasie verglichen. Des Weiteren nahmen 24 Patienten und 17 Patientinnen mit Melanom, 26 Patientinnen mit Brustkrebs, 7 Patienten mit Ovarialkarzinom und 3 Patienten mit Zervixkarzinom an dieser Studie eines deutschen poliklinischen Zentrums teil. Bei mehr als 50 % dieser 174 Untersuchungspersonen betrug die Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration weniger als 20 µg/l. Bei den meisten Untersuchungsgruppen war eine jahreszeitlich bedingte Abnahme der Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration während der Winterperiode zu beobachten. Auch war eine altersbezogene Verminderung einer solchen Konzentration bei Patienten mit Prostatahyperplasie, die in der späten Sommer-/frühen Herbstperiode untersucht wurden, festzustellen wie auch bei Krebspatientinnen, ausgeschlossen davon jene mit Brustkrebs. Bei letzteren war jedoch eine positive Korrelation zwischen Alter und Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration vorherrschend. Es ergibt sich der Verdacht, dass eine abnormal niedrige Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration einen Risikofaktor für Frauen mittleren Alters für die Entwicklung von Brustkrebs darstellt.

1.2 Englische Zusammenfassung (summary)

The serum 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D₃) concentration was measured in 20 patients with prostatic carcinoma, compared to 75 subjects with prostatic hyperplasia, in 24 male and 17 female patients with melanoma, in 26 female patients with breast cancer, 9 patients with ovarian carcinoma and 3 patients with cervix carcinoma among subjects followed in a German polyclinical centre. In more than 50 percent of these 174 subjects, 25(OH)D₃ concentration was below 20 µg/l. In most subject groups, a seasonal decrease of 25(OH)D₃ concentration was observed during the winter period. An age-related decrease in such a concentration was also observed in subjects with prostatic hyperplasia examined in the late summer/early autumn period and in female cancer subjects, at the exclusion of patients with breast cancer. In the latter patients, however, a positive correlation prevailed between age and 25(OH)D₃ concentration. Hence, it is proposed that an abnormally low serum 25(OH)D₃ concentration represents a preferential risk factor, in middle-aged women, for breast cancer.

2 Einleitung

2.1 Historische Aspekte von Vitamin D

Vitamin D gehört zur Gruppe der fettlöslichen Substanzen, die den Steroiden nahe stehen und aufgrund ihrer vielfältigen Aufgaben in verschiedenen Organen des menschlichen Körpers nicht als Vitamin im eigentlichen Sinne, sondern als Hormon bezeichnet werden können.

Die Entdeckung von Vitamin D ist mit der Suche nach einem Heilmittel für Rachitis verknüpft. Im Jahr 1919 konnte gezeigt werden, dass die Heilung von Rachitis durch eine Bestrahlung mit künstlich erzeugtem UV-Licht möglich ist (Huldschinsky, 1919). Zwei Jahre später wurde dies ebenfalls durch die Bestrahlung mit normalem Sonnenlicht nachgewiesen (Hess und Unger, 1921). Gleichzeitig war jedoch Sir Edward Mellanby davon überzeugt, dass Rachitis durch ein Ernährungsdefizit ausgelöst wird und konnte ebenfalls 1919 an Experimenten mit Hunden zeigen, dass Rachitis durch Butter, Milch und insbesondere Lebertran geheilt werden kann. Er hielt das erst kurz zuvor im Lebertran entdeckte Vitamin A für den auslösenden Faktor. Es war bekannt, dass Vitamin A durch Oxidation zerstört wird. Lebertran verliert deshalb nach oxidativer Behandlung die Fähigkeit, Nachtblindheit zu heilen. Auf solche Weise behandelte Lebertran war jedoch weiterhin in der Lage, Rachitis zu kurieren. Der Chemiker Mc Collum schloss in Zusammenarbeit mit dem Kinderarzt John Howland daraus, dass ein weiterer Stoff unabhängig vom bekannten Vitamin A für diesen Effekt verantwortlich sei. Als das vierte gefundene Vitamin (nach den Vitaminen A, B und C) wurde es daraufhin „Vitamin D“ genannt. Schließlich entdeckten Windaus et al. 1936 das aus 7-Dehydrocholesterol bzw. Provitamin D₃ entstehende Vitamin D₃ bzw. Cholecalciferol als die entscheidende antirachitische Aktivität.

2.2 Vitamin-D-Stoffwechsel

Vitamin D, das u. a. den Stoffwechsel von Knochenmineralstoffen reguliert, ist ein bedeutender Bestandteil des endokrinen Systems (Abbildung 1). Die Synthese des aktiven Vitamins D beginnt mit der Bildung des Provitamins D₃ aus 7-Dehydrocholesterin unter der Wirkung von ultravioletter Strahlung (UV-B-Spektrum) in der Haut, das zu Cholecalciferol konvertiert wird. Dieses Cholecalciferol und Spuren von Cholecalciferol, die mit der Nahrung aufgenommen werden, werden in der Leber hydroxiliert, um 25(OH)D₃ (Calcifediol) als die wesentliche zirkulierende Form von Vitamin D zu bilden. Der Plasmaspiegel von Calcifediol liegt im Durchschnitt bei 30 µg/l. Calcifediol wird in der Niere 1 α -hydroxiliert zu Calcitriol (1,25(OH)₂D₃); die

Aktivität des entsprechenden Nierenenzym wird von Parathormon (PTH), Hypocalciämie (indirekt durch Stimulation der Sekretion von Parathormon) und durch Hypophosphatämie stimuliert. Calcitriol scheint die bedeutendste aktive Form des Vitamins D zu sein. Wenn auch sein Plasmaspiegel mit 25 bis 40 $\mu\text{g/l}$ deutlich niedriger ist als der von Calcifediol, so ist es mehr als 100-mal aktiver (auf Gewichtsbasis) als Calcifediol.

Leberkrankheiten beeinträchtigen die 25-Hydroxilierung, und Nierenkrankheiten können die 1α -Hydroxilierung behindern. Die Konzentration an Vitamin $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ spiegelt die Aktivität der α -Hydroxylase in der Niere wieder (Schmidt-Gayk et al., 1998).

Die Produktion von Calcitriol wird autoreguliert; außerdem modulieren möglicherweise auch andere Hormone wie Prolaktin, Somatotropin und Geschlechtssteroid seine Produktion. Calcitriol ist in den gleichen Organen wie PTH aktiv, aber seine subzellulären Wirkorte und Wirkungsmechanismen unterscheiden sich. Anders als bei Parathormon, das mit einem Zelloberflächenrezeptor interagiert, bindet Calcitriol an einen intrazellulären Rezeptor und der Komplex heftet sich dann an bestimmte Chromatinabschnitte. Insofern wirkt Calcitriol wie ein Steroidhormon. Der Rezeptor für Vitamin D gehört zur c-erbA-Superfamilie der Rezeptoren; andere Rezeptoren dieser Rezeptorfamilie binden Thyroxin, Corticosteroide und Retinsäure. Im Darm regt Calcitriol die Synthese eines Calcium-bindenden Proteins an und stimuliert auch die Absorption von Calcium und Phosphor. Indem Calcitriol die Serumkonzentration von Calcium und Phosphor erhöht, fördert es die Ablagerung von Hydroxylapatit im Knochen. Paradoxe Weise mobilisiert es auch Calcium von vorher gebildetem Knochen. Bei der engen Verbindung zwischen Calcium- und Phosphatstoffwechsel wird außerdem durch Calcitriol die Ausscheidung von Phosphat im Urin gefördert. Calcitriol hemmt auch die Synthese von Prä-pro-Parathormon und könnte ein physiologischer Regler der Parathormon-Sekretion sein.

Der Rezeptor für Calcitriol wird in vielen Organen gefunden, nicht nur in Knochen, Niere und Darm. Zu diesen Organen und Zelltypen gehören die Epithelkörperchen, die Inselzellen der Bauchspeicheldrüse, die Brustdrüse, Fibroblasten und zahlreiche andere, z. B. Herz, Gehirn, Haut, Gonaden, aktivierte T- und B-Lymphozyten (Holick, 2003). Die physiologische Rolle von Calcifediol und $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, ein in der Niere gebildeter Metabolit von Calcifediol, ist noch nicht eindeutig geklärt; $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ fördert möglicherweise die Mobilisierung der Mineralien des Knochens (Dusso et al., 2005).

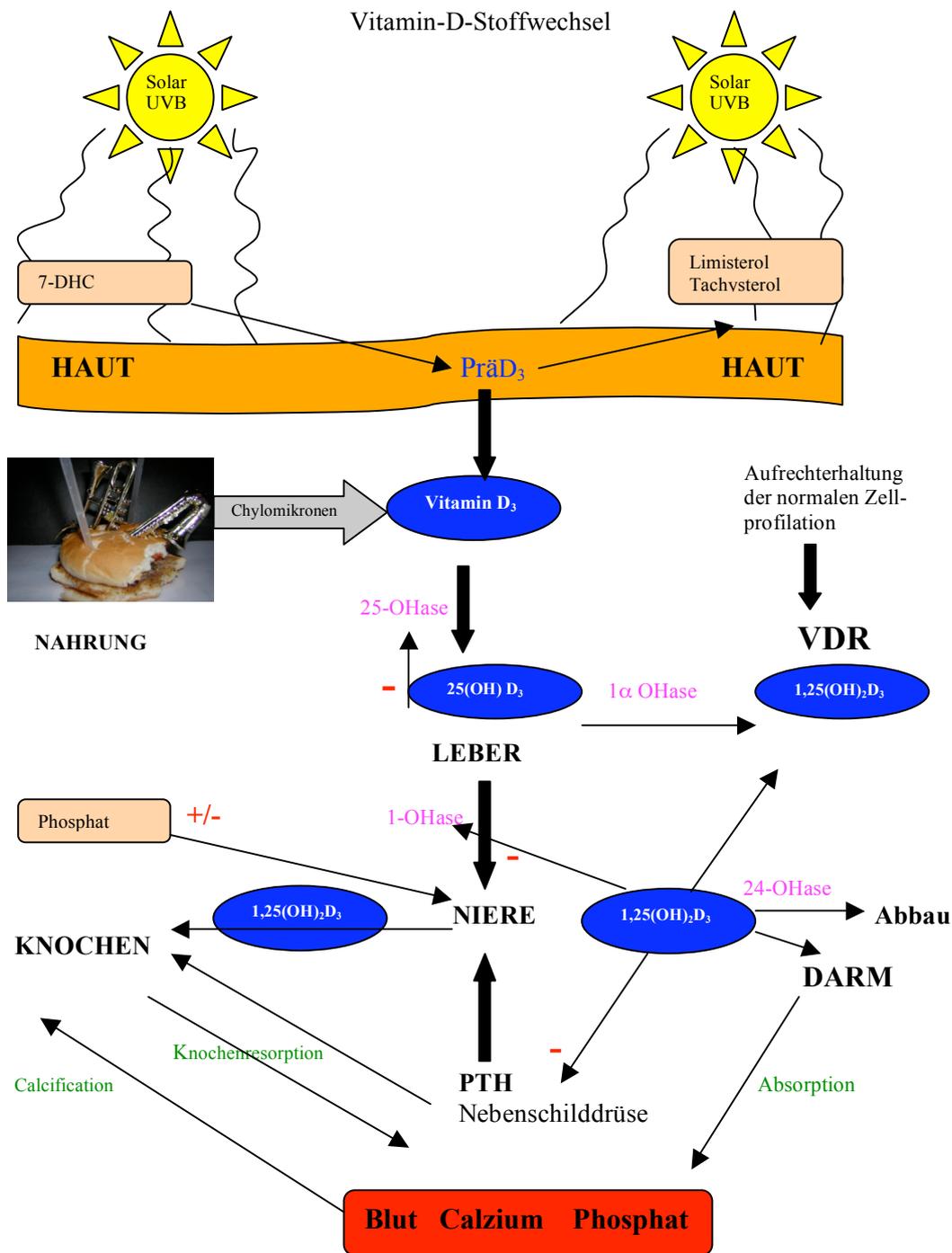


Abbildung 1: Vitamin D entsteht unter Lichteinwirkung aus Cholesterin. 7-Dehydrocholesterin (Provitamin D₃, 7-DHC) wird durch ultraviolettes Licht zu Provitamin D₃ photolysiert, das dann spontan zu Vitamin D₃ (Cholecalciferol) isomerisiert oder in der Haut zu Limisterol und Tachysterol abgebaut wird. Vitamin D₃ wird mittels verschiedener Hydroxylasen (OHasen) in Leber und Niere in Calcitriol (1,25-Dihydroxycholecalciferol, 1,25(OH)₂D₃), das aktive Hormon, umgewandelt. Calcitriol wirkt als Steroidhormon, das als Ligand nukleärer Rezeptoren (Vitamin-D-Rezeptoren, VDR) in mehr als 30 Zielgeweben fungiert, unter anderem in Darm, Knochen und Niere.

2.3 Photobiologie von Vitamin D₃

In der Haut des Erwachsenen ist Provitamin D₃ (7-Dehydrocholesterol) zu jeweils 50 % in der Epidermis und in der Dermis gespeichert. Bei Neugeborenen ist die Dermis Hauptquelle von Provitamin D₃. Provitamin D₃ wird in der Haut unter UV-B-Strahlung zu Prävitamin D₃ metabolisiert, welches dann durch thermische Isomerisation in Vitamin D₃ umgewandelt wird. Nach der Isomerisation zu Vitamin D₃ erfolgt eine Konformationsänderung des Moleküls, welche mit der Abgabe an den Extrazellularraum und das Blut verbunden ist. Nicht zu Vitamin D₃ isomerisiertes Prävitamin D₃ wird unter UV-B-Bestrahlung in die Isomere Limisterol und Tachysterol umgewandelt.

Die Konzentration von Provitamin D₃ in 6 cm² Haut beträgt ca. 5 µg in der Epidermis und ca. 1–3 µg in der Dermis. Die Synthese von Prävitamin D₃ nimmt mit zunehmendem Lebensalter ab. Bei gleicher Sonnenexposition können jüngere Erwachsene 2- bis 3-mal mehr Prävitamin D₃ bilden als ältere. Sonnenschutz reduziert die Synthese von Prävitamin D₃. So führt die Anwendung von Substanzen mit dem Sonnenschutzfaktor 8 zu einer kompletten Blockierung der Vitamin-D-Synthese in der Haut (Norman et al., 2007).

2.4 Medizinische Indikationen zur Messung der Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration

Es existieren verschiedene medizinische Indikationen zur Überwachung des Vitamin-D-Stoffwechsels. Besonders gilt es, die Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration bei Erkrankungen zu untersuchen, die mit einem Vitamin-D-Mangel assoziiert sind, wie Rachitis und Osteoporose, insbesondere auch bei Osteoporoserisikogruppen, zu denen besonders ältere Menschen zählen, aber auch Frauen, deren Mütter unter Osteoporose leiden, sowie Menschen mit multiplen Frakturen bzw. Patienten, bei denen eine verringerte Knochendichte radiologisch nachgewiesen wurde. Bei Patienten, bei denen durch eine Urinuntersuchung eine erhöhte Ausscheidung von Deoxypyridinolin, ein Abbauprodukt von Knochen und Dentin, gemessen wurde, sollte die Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration überprüft werden. Bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz sollte ebenfalls die Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration überprüft werden. In Lebensphasen, in denen der Vitamin-D-Bedarf erhöht ist, wie in der Schwangerschaft, der Stillphase und der Wachstumsphase, sollte dieser kontrolliert werden. Bei einer Malresorptionsstörung, die durch eine Magen-Darmresektion, exokrine Pankreasinsuffizienz, chronische Cholestase oder Morbus Crohn bedingt sein kann, sollte der Vitamin-D-Wert überprüft werden. Auch aufgrund seiner rediffe-

renzierenden Wirkung bei Tumorerkrankungen und Leukämien ist der Vitamin-D-Wert von Bedeutung. Die Einnahme von Medikamenten wie Cholestyramin (Cholesterinsenker), Antikonvulsiva (Antiepileptika), Thiazid-, Diuretika und Glucocorticoide können die Wirkung von Vitamin D beeinträchtigen. Eine Kalzifizierung in Bindegewebe und Blutgefäßen kann auf eine Vitamin-D-Überdosierung (Vitamin-D-Hypervitaminose) hindeuten und erfordert eine Überprüfung. Eine weitere Indikation gilt Menschen, von denen angenommen werden kann, dass sie aufgrund ihrer Essgewohnheiten eine mangelhafte Vitamin-D-Zufuhr haben (evt. bei Vegetariern).

2.5 Serumkonzentrationen für Vitamin 25(OH)D₃

Für die Beurteilung der optimalen Vitamin-D-Versorgung sind Normwerte definiert worden. Eine ausreichende Versorgung liegt nach dem gegenwärtigen Stand der Wissenschaft bei einer Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration von mindestens 25 µg/l. In der Fachliteratur wird der Normbereich der Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentrationen bzw. der Konzentrationen, bei denen eine Hypovitaminose oder gar ein Vitamin-D-Mangel angenommen wird, unterschiedlich bewertet. Von vielen Wissenschaftlern werden Werte unter 20 µg/l als Vitamin-D-Defizienz angegeben (Holick, 2006; Bischoff-Ferrari et al., 2007; Thomas et al., 1998; Malabana et al., 1998).

Zum Beispiel wird in der Literatur ein schwerer Vitamin-25(OH)D₃-Mangel bei Konzentrationen kleiner 4 µg/l, ein mittelschwerer Mangel bei Konzentrationen zwischen 4 und 10 µg/l und ein langfristig relevanter Vitamin-25(OH)D₃-Mangel, der zu einer suboptimalen Calciumabsorption im Darm führt, bei Konzentrationen zwischen 10 und 20 µg/l angenommen. Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentrationen zwischen 20 und 60 µg/l deuten auf eine physiologisch ausreichende Versorgung hin (Schmidt-Gayk et al., 1998). Andererseits gibt es auch eine Studie, die eine schwere Hypovitaminose mit Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentrationen von weniger als 8 µg/l und einen mäßigen Vitamin-D-Mangel bei 8–15 µg/l definieren (Thomas et al., 1998). M. F. Holick vertritt die Auffassung, dass für die Zellgesundheit die optimale Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration bei 30–60 µg/l liege (Holick et al., 2005). Hebt man bei Frauen die Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration von 20 auf 32 µg/l an, so wird der intestinale Calciumtransport deutlich gesteigert (Heaney et al., 2003). Daher werden in aktuellen Publikationen immer häufiger Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentrationen von 30 µg/l als unterer Richtwert gefordert (Dawson-Hughes et al., 2005). Bezüglich der Normwerte differieren zwar die Literaturangaben und Meinun-

gen, die Erkenntnisse sprechen aber dafür, dass höhere Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentrationen wünschenswert wären.

2.6 Hypervitaminose

Eine akute oder chronische Vitamin-D-Überdosierung, d. h. die Zunahme der Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration kann zu einer Vitamin-D₃-Hypervitaminose führen. Daneben existieren die Begriffe der Vitamin-D-Übersorgung und Intoxikation. Eine Vitamin-D-Übersorgung wird bei einer Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration von über 88 µg/l und eine Intoxikation bei einem Wert von über 150 µg/l definiert. Werte von über 280 µg/l führen zu ernsthaften Störungen in der Calciumhomöostase. Aufgrund einer schweren und lang anhaltenden Hypercalcämie, kommt es akut zu Herzrhythmusstörungen, Übelkeit, Erbrechen und Bewusstseinsstörungen sowie chronisch zu vermehrtem Harndrang, verstärktem Durstgefühl, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Nierensteinbildung, Nierenverkalkung und Verkalkung in Geweben außerhalb des Knochens (Hollis, 2005).

Das Scientific Committee on Food der Europäischen Gemeinschaft hat 2002 folgendermaßen zur Sicherheit des Vitamins D₃ Stellung genommen: „Eine maximale tägliche Dosis von 50 µg (2000 IE) für Jugendliche und Erwachsene (inklusive Schwangere und stillende Mütter) und 25 µg (1000 IE) für Kinder in den ersten 10 Lebensjahren sind von Gesunden ohne Risiko von Nebenwirkungen auch ohne medizinische Aufsicht langfristig einnehmbar.“ Diese Angabe ist zumindest für Erwachsene vorsichtig und mit einem Sicherheitsfaktor von 2 versehen. Das heißt, dass erst bei über doppelt so hohen Dosen Nebenwirkungen beobachtet wurden. Gemessen an den üblichen Vitamin-D-Dosierungen scheint diese Stellungnahme für Erwachsene einen genügend großen Spielraum zu lassen. Bei Kleinkindern ist dieser Sicherheitsbereich geringer (Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin D, 2002).

Von den meisten Autoren wird für Erwachsene eine Zufuhr von bis zu 100 µg Vitamin D₃ über 6 Monate als sicher angesehen, d. h. ohne beobachtbare Nebenwirkungen, wie z. B. eine erhöhte Calciumausscheidung im Urin (Grant und Holick, 2005; Vieth, 2006).

2.7 Hypovitaminose

Die Abnahme der Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration wird als Hypovitaminose bezeichnet. Werte von weniger als 20 µg/l können mit einem medizinisch relevanten Vitamin-D-Mangel einhergehen (z. B. Rachitis, Osteoporose, Osteomalazie).

Ab einer Serumkonzentration von unter 20 µg/l kompensiert der Körper mangelnde Vitamin-D-Wirkungen auf den Calciumhaushalt mit einem erhöhten Parathormon. Ferner ist die Calciumabsorption im Darm ab einer Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration von unter 30 µg/l inhibiert. Infolge eines Mangels an Vitamin D oder Phosphat oder bei Vitamin-D-Stoffwechselstörungen kommt es zu einer Vitamin-D-Hypovitaminose. Diese ist durch mangelnde Einlagerung von Calcium, Phosphat und Magnesium in das Osteoid gekennzeichnet. Aufgrund einer gestörten Mineralisation des Knochens, schon bei Werten von weniger als 20 µg/l, durch Vitamin-D-Mangel können sich klinisch manifeste Knochenerkrankungen wie Osteoporose, Osteomalazie und Rachitis entwickeln. Osteoporose ist eine häufige Alterserkrankung des Knochens, die ihn für Frakturen anfällig macht. Die auch als Knochenschwund bezeichnete Krankheit ist gekennzeichnet durch eine geringe Knochenmasse und den übermäßig raschen Abbau der Knochensubstanz und -struktur. Die erhöhte Frakturanfälligkeit kann das ganze Skelett betreffen.

Osteomalazie ist eine schmerzhaft Knochenerweichung bei Erwachsenen, meist durch einen Vitamin-D-Mangel ausgelöst. Durch eine unzureichende Mineralisierung der Knochengrundsubstanz kommt es zu dumpfen Schmerzen, teilweise zu schleichenden pathologischen Frakturen.

Für Kleinkinder und Säuglinge sind Werte unter 11 µg/l mit einer ernsten Rachitidgefahr verbunden. Rachitis bezeichnet eine Erkrankung des wachsenden Knochens mit gestörter Mineralisation und einer Desorganisation der Wachstumsfugen bei Kindern. Sie ist auf eine herabgesetzte Konzentration des Calcium-Phosphat-Produktes im Blut und dadurch verursachte hormonelle Gegenregulationsmechanismen zurückzuführen. Die häufige Calciummangel-Rachitis wird meist durch eine erworbene Vitamin-D-Stoffwechselstörung oder eine mangelnde Calciumaufnahme mit der Nahrung hervorgerufen. Sie wird von der seltenen Phosphatmangel-Rachitis unterschieden, die durch einen zumeist vererbten übermäßigen Phosphatverlust über die Nieren verursacht wird. Zu den Symptomen gehören neben Wachstumsstörungen mit Verformungen der Knochen insbesondere Auftreibungen der Knorpel-Knochen-Grenzen an den Wachstumsfugen. Die Behandlung richtet sich nach der Ursache. Sie besteht in einer Substitution von Vitamin D, gegebenenfalls zusätzlich von Calcium oder

Phosphat. Zur Prophylaxe ist es in Deutschland üblich, Säuglingen während des ersten Lebensjahres Vitamin D in einer täglichen Einzeldosis zu verabreichen (400–500 IE/d).

2.8 Risikofaktoren für Vitamin-D-Mangel

Nach neueren Untersuchungen wird in bestimmten Regionen, Jahreszeiten und Bevölkerungsgruppen eine optimale Vitamin-D-Versorgung nicht mehr erreicht. Die möglichen Folgen einer suboptimalen Vitamin-D-Versorgung für die Gesundheit und Prävention sind derzeit Gegenstand intensiver wissenschaftlicher Diskussionen. Als ein wesentliches Risiko für eine Vitamin-D-Unterversorgung gilt eine ungenügende Sonnenexposition. In Assoziation mit einer unzureichenden UV-B-Exposition und weiteren biologischen Einflussgrößen werden derzeit folgende Risikofaktoren für eine Vitamin-D-Unterversorgung der Bevölkerung diskutiert:

a) Alter

Bei Senioren (50 % der 70-Jährigen) sind Vitamin-D-Mangelsymptome weit verbreitet. Als „Vitamin-D-Mangel wurde bei der Auswertung der durchgeführten Laboruntersuchungen ein Vitamin-D-Spiegel von $< 20 \mu\text{g/l}$ definiert.“ (Scientific Committee on Food., 2002). Dies ist u. a. darauf zurückzuführen, dass im Alter die Fähigkeit zur Vitamin-D-Bildung in der Haut deutlich herabgesetzt ist. Zudem scheint die Umwandlung von Vitamin D_3 in die aktive Form 1,25-Dihydroxycholecalciferol im Alter beeinträchtigt zu sein, und zwar durch die im Alter rückläufige Nierenfunktion (Gallagher et al., 1979), aber auch durch die verminderte Aktivität der renalen 1α -Hydroxylase (Slovik et al., 1981). Weiterhin ist eine niedrige Vitamin- $25(\text{OH})\text{D}_3$ -Serumkonzentration im Alter auf die verringerte Vitamin-D-Adsorption im Darm zurückzuführen (Clemens et al., 1986). Die Prävalenz eines Vitamin-D-Mangels hängt auch von den Lebensumständen der Senioren ab. In Einrichtungen wie Alten- und Pflegeheimen waren einer Untersuchung zufolge sowohl bei Frauen als auch bei Männern die durchschnittlichen Vitamin-D-Spiegel signifikant niedriger und die Prävalenz eines Vitamin-D-Mangels höher als bei gleich alten Personen, die im eigenen Haushalt lebten (Hirani und Primatesta, 2005).

b) Lebensstil

Die menschliche evolutionäre Entwicklung ist an die heutigen sehr modernen Lebensumstände nicht angepasst. Das Leben spielt sich weitgehend in geschlossenen Räumen, unter Glas und bei künstlichem Licht ab. Lange, stressige Arbeitstage und

Zeitmangel spiegeln sich in der Freizeitgestaltung wieder. Anstatt an die frische Luft und in die Sonne zu gehen, bevorzugen viele Menschen Fitnessstudios, die sich wiederum in geschlossenen Räumen befinden und keine Sonnenstrahlen hineinlassen. Auch das Essverhalten hat sich verändert und damit die orale Zufuhr von Vitamin D. Aufgrund der Tendenz zu einer immer fettärmeren Ernährung wird auch oral sehr wenig Vitamin D aufgenommen, denn lediglich fette Fische wie Lachs, Hering und Makrele oder Lebertran, Käse, Eier und mit Vitamin D angereicherte Margarine enthalten größere Mengen des Vitamins. Dies ist ein Kreislauf, der sich in den niedrigen Vitamin-D-Werten widerspiegelt.

c) Jahreszeit und geografische Breite

Je nach Jahreszeit ändern sich die Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentrationen. Dies hängt mit der jeweiligen Höhe des Sonnenstandes zusammen. Je höher die Sonne steht, desto kürzer ist der Weg des Sonnenlichts durch die Atmosphäre. Eine wichtige Rolle spielt dabei die Intensität der UV-B-Strahlung. Sonnenlicht ist für die Bildung von Vitamin D in der Haut (bis zu 90 %) essenziell. In der Winterzeit wird die Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration unterschritten. In Regionen oberhalb des 52. Breitengrades (Düsseldorf, Berlin) liegen die Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentrationen deutlich unter 20 µg/l und erreichen in den Monaten Februar und März ihren Tiefpunkt (Webb et al., 1988; Holick und Jenkin, 2003). Ein niedriger Vitamin-D-Spiegel im Sinne eines Vitamin-D-Mangels wird bei Blutproben in den Herbst- und Wintermonaten um 67 % häufiger festgestellt als bei im Frühjahr und Sommer gewonnenen Blutproben (Hirani und Primatesta, 2005). In den Sommer- und Herbstmonaten steigen die Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentrationen wieder deutlich an. Dies ist unter anderem auf eine Sonnenlichtbestrahlung mit genügend hohem UV-B-Anteil zurückzuführen (Holick, 1995).

d) Pigmentierungsgrad der Haut

Melanin schützt die Haut vor der Ultraviolettstrahlung der Sonne. Ohne Melanin würde die Haut schneller altern oder leichter Hautkrebs entwickeln. Das Melanin unterbindet die potenziell erbgutschädigende Wirkung, insbesondere der UV-B-Strahlung. Insofern ist ein hoher Melaninanteil in Regionen mit starker Sonneneinstrahlung ein Vorteil, in Regionen mit niedriger Sonneneinstrahlung dagegen aber eher nachteilig und nicht in dem selben Maße erforderlich. Melanin adsorbiert und reflektiert UV-Licht und bindet freie Radikale. Daraus resultiert aber zudem, dass Melanin auch eine nachteilige Rolle einnimmt. Je mehr Melanin in der Epidermis vorhanden ist, umso weniger Vitamin D kann in der Haut produziert werden (Holick et al., 1994;

Clemens et al., 1982). Dunkelhäutige Menschen, die in hohen Breiten leben, können an Vitamin-D-Mangel leiden und sollten daher ihre Nahrung entsprechend zusammenstellen.

e) Kultur

Die Kultur und die Tradition haben einen großen Einfluss auf den Vitamin-D-Status. Deutlich wird dies am Beispiel von Saudi-Arabien, einem der sonnenreichsten Länder der Erde, in dem die meisten Frauen an einem akuten Vitamin-D-Mangel leiden. Der Grund: Frauen dürfen aus traditionellen Gründen ihr Haus – wenn überhaupt – nur in langen, schwarzen Gewändern verlassen, die für Sonnenstrahlen undurchlässig sind. Von 433 zufällig ausgewählten Schülerinnen zwischen 12 und 15 Jahren hatten 350 (81 %) einen niedrigen und fast 40 % einen sehr niedrigen Vitamin-D-Status (Siddiqui und Kamfar, 2007).

f) Spezifische Erkrankungen (Fett-Malabsorptionssyndrome, Niereninsuffizienz, Medikamente zur Behandlung der Epilepsie wie Phenytoin und Phenobarbital, Leberinsuffizienz)

Erkrankungen wie Fett-Malabsorption oder Niereninsuffizienz sind mit einem Vitamin-D-Mangel assoziiert und deshalb Risikofaktoren für eine Hypovitaminose. Die Absorption, d. h. die Aufnahme von Nahrungsstoffen aus dem Darmlumen, vollzieht sich überwiegend im Dünndarm. Erkrankungen, welche diffus den Dünndarm befallen, führen daher häufig zu Absorptionsstörungen, die man als Malabsorption bezeichnet. Folgen der Malabsorption sind unter anderem Fettmangel und damit ein Mangel an fettlöslichem Vitamin D. Die Niereninsuffizienz hat eine Hemmung der 1α -Hydroxylase zur Folge. Zusätzlich vermindert sich die Zahl der proximalen Tubuluszellen, welche die mitochondriale 1α -Hydroxylase enthalten. Aufgrund der Störung der Hydroxilierung zu $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (Calcitriol) kommt es zu einem Mangel des Vitamin-D-aktiven Metaboliten $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (Jehle, 2000). Medikamente wie Laxanzien auf Paraffinölbasis und Cholestyramin (zur Behandlung von Hyperlipoproteinämien) hemmen die intestinale Vitamin-D-Resorption. Diuretika auf Thiazidbasis können eine Hypercalciämie verursachen. Magnesiumhaltige Antazida führen in Kombination mit Vitamin D oder Calcitriol zu einer Hypervitaminämie. Antikonvulsiva, z. B. Barbiturate und Phenytoin (Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie und Schlafstörungen sowie zur Narkose) und Glucocorticoide (Arzneimittel zur Behandlung bestimmter allergischer Erkrankungen), sind Arzneien, die Leberenzyme induzieren und dadurch einen erhöhten Vitamin-D-Abbau in der Leber bewirken, der zur Osteomalazie führen kann.

g) Body-Mass-Index (BMI)

Es besteht eine Beziehung zwischen dem Body-Mass-Index (BMI) und der Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration. Fettleibige leiden häufig unter Vitamin-D-Mangel und in der Konsequenz an sekundärem Hyperparathyreoidismus (Überaktivität der Nebenschilddrüse) und Osteomalazie (Mineralisationsdefekte im Knochen). Die niedrige Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration korreliert meist mit reaktiv erhöhten Serumspiegeln für Parathormon. Der Grund hierfür liegt im hohen Gehalt an Körperfett, das Vitamin D, ein fettlösliches Hormon, sehr effizient bindet und aus dem Blut entfernt. Auch die These, wonach Fettleibige eher die Sonne meiden als Normalgewichtige, könnte den Vitamin-D-Mangel erklären (Compston et al., 1981).

2.9 Zellregulatorische Wirkung von Vitamin D und potenzielle tumorprotektive Aktivität

Neben der „klassischen“ Wirkung von Vitamin 1,25(OH)₂D₃ konnte gezeigt werden, dass es auch in vielfältiger Weise zellregulatorische Wirkungen vermitteln kann. Zu diesen Effekten zählen die Hemmung der Zellproliferation, die Stimulation der Zelldifferenzierung und die Induktion von Apoptose (Holick, 1995). Die zellregulatorische Wirkung von Vitamin 1,25(OH)₂D₃ wurde besonders bei Hautzellen eingehend untersucht. In-vitro-Experimente belegen, dass Keratinozyten nierenunabhängig Vitamin 25(OH)D₃ zu Vitamin 1,25(OH)₂D₃ metabolisieren (Bikle et al., 1986; Matsumoto et al., 1991). In normalen Keratinozyten induziert lokal produziertes Vitamin 1,25(OH)₂D₃ eine Reihe von Proteinen, die für ihre weitere Differenzierung wichtig sind. In psoriatischen Keratinozyten hemmt Vitamin 1,25(OH)₂D₃ die mitogenen Signale des TGF- α /EGFR-Zirkels (TGF = tumor growth factor; EGFR = epidermal growth factor receptor) und wirkt so antiproliferativ. Auf Langerhans-Zellen, die antigenpräsentierenden Zellen der Epidermis, wirkt Vitamin 1,25(OH)₂D₃ immunsuppressiv und kann so den Verlauf von Melanomen und Sklerodermie beeinflussen (Dusso et al., 2005).

Es konnte gezeigt werden, dass durch die zellregulatorische Wirkung von Vitamin 1,25(OH)₂D₃ einerseits die Zellproliferation gehemmt werden kann und andererseits eine Zellreifung induziert wird. Diese spezifische Wirkung von Vitamin D₃ könnte in zahlreichen Geweben mit einer tumorprotektiven Aktivität einhergehen, mittels derer das Vitamin-1,25(OH)₂D₃-VDR-System (VDR = vitamin d receptor) die Ausreifung von malignen Zellen verhindert, z. B. durch eine Induzierung der Gen-Transkription des Cyclin-abhängigen Kinaseinhibitors p21 (Liu et al., 1996), der hemmend auf das Wachstum wirkt und die Differenzierung von Zellen der Monozyten-Makrophagen

fördert. In hormonell regulierten Tumoren (z. B. invasiven Mammakarzinomen) reduziert das Vitamin-1,25(OH)₂D₃-VDR-System den HSPA20-Spiegel (neues Phosphoprotein). Dem HSPA20 wird eine Rolle bei der Tumordinvasion zugeschrieben (Karp et al., 2004; Karp et al., 2007). In Tumoren, deren Wachstum durch TGF- α /EGFR-Überexpression beschleunigt wird, inhibiert das Vitamin-1,25-(OH)₂D₃-VDR-System die Wachstumssignale von Liganden-aktivierten EGFR an der Zellmembran und damit das Tumorstadium (Cordero et al., 2002).

In den letzten Jahren sind verschiedene Studien publiziert worden, die auf einen Zusammenhang zwischen Sonnenlicht und Krebsprävention hinweisen. Die Autoren vermuten, dass die tumorprotektive Wirkung des Sonnenlichtes über eine verstärkte Vitamin-D-Synthese vermittelt wird.

Eine ganze Reihe von Studien bestätigen den Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Mangel und Colon-, Prostata-, Mamma- und Zervixkarzinom: Diese Krebsarten treten signifikant häufiger in höheren Breitengraden auf, also dort, wo aufgrund einer geringeren Sonneneinstrahlung auch weniger Vitamin D in der Haut gebildet wird. Zusätzlich zeigen die Studien, dass bei einer ausreichenden Vitamin-D-Versorgung (d. h. der Hauptmetabolit Vitamin 25(OH)D₃: eine Blutkonzentration von 20 μ g/l) das Risiko für unterschiedliche Krebsarten (u. a. Dickdarmkrebs) deutlich reduziert ist. Eine Studie von Garland et al. vergleicht die Häufigkeit des Zervixkarzinoms in 107 Ländern mit deren Entfernung vom Äquator. Das Ergebnis zeigt, dass mit zunehmender Entfernung vom Äquator die Wahrscheinlichkeit für solche Tumoren steigt, d. h., dass diese Tumorart in sonnigen Ländern in Äquatornähe wesentlich seltener auftritt als in den höheren Breitengraden (Garland et al., 2007).

In einer weiteren Studie stellte der Epidemiologe Dr. Michal Freedman vom amerikanischen National Cancer Institute (NCI) fest, dass Vitamin D sehr wirksam dabei helfen kann, die Zahl der Colon- und Rektalkrebstodesfälle zu verringern. Hierfür wurden die Daten von 16.818 Menschen analysiert, welche zwischen 1988 und 1994 an einer landesweiten US-Gesundheitsbefragung teilgenommen hatten. Die gesundheitliche Entwicklung der freiwilligen Teilnehmer wurde dann bis in das Jahr 2000 weiterverfolgt. In diesem Zeitraum verstarben 536 von ihnen an Krebs. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass Menschen, die zum Zeitpunkt der Teilnahme an der Studie eine vergleichsweise hohe Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration (80 μ g/l und höher) aufwiesen, verglichen mit Menschen, die zum Zeitpunkt der Teilnahme an der Studie eine vergleichsweise niedrige Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration hatten (weniger als 50 μ g/l), später ein um 72 % verringertes Colonkarzinom-Risiko besaßen (Freedman et al., 2007).

2.10 Zielsetzung der Arbeit

Derzeit wird eine intensive wissenschaftliche Diskussion über eine mögliche tumorprotektive Wirkung des Sonnenlichts bei unterschiedlichen Krebserkrankungen geführt. Als relevanter Wirkmechanismus wird der Einfluss von UV-B-Strahlung auf die Vitamin-D-Synthese der Haut vermutet. Mehrere epidemiologische Studien haben ergeben, dass Menschen mit einem hohen Vitamin-D-Serumspiegel seltener an bestimmten Krebsformen erkranken. In Korrelation hierzu sind bestimmte Tumorerkrankungen in nördlichen Breitengraden mit geringerer UV-Strahlung häufiger als in südlichen Regionen mit intensiverer Sonneneinstrahlung. Neben geografischen Einflussgrößen werden auch bestimmte Lebensgewohnheiten mit einer unzureichenden Vitamin-D-Versorgung und daraus resultierend mit negativen Folgen für die Gesundheit und Prävention in Verbindung gebracht. Wissenschaftliche Daten zur Beurteilung der aktuellen Vitamin-D-Versorgung in Europa und insbesondere in Deutschland liegen jedoch nur in einem sehr begrenzten Umfang vor. Daten zum Vitamin-D-Status von Patienten mit verschiedenen Tumorerkrankungen sind ebenfalls nur in sehr geringem Maße vorhanden und lassen derzeit keine eindeutigen Schlussfolgerungen zu.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist daher die Analyse der Vitamin-D-Versorgung von Patienten mit unterschiedlichen Tumorerkrankungen aus der Region Köln/Bonn. Die Beurteilung der Vitamin-D-Versorgung soll im Rahmen von Routineuntersuchungen über die periodische Messung der Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration erfolgen. 25(OH)D₃ repräsentiert die vorherrschende zirkulierende Form von Vitamin D und gilt als zuverlässigster Indikator für den Vitamin-D-Status. Im Rahmen dieser Arbeit sollen Patienten mit Mammakarzinom, Ovarialkarzinom, Zervixkarzinom, Melanom und Prostatakarzinom untersucht werden. In Ergänzung soll vergleichend der Vitamin-D-Status von Patienten ohne eine Tumorerkrankung (benigne Prostatahyperplasie) untersucht werden. Diese Untersuchungen sollen periodisch über ein Jahr erfolgen, um einen möglichen jahreszeitlichen Einfluss auf die Vitamin-D-Versorgung zu berücksichtigen. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollen weitere potenzielle Einflussgrößen auf den Vitamin-D-Status (Alter, Geschlecht, Tumortherapie, UV-Exposition) der untersuchten Patienten berücksichtigt werden.

2.11 Fragestellung

Die Fragestellungen dieser Studie lassen sich in folgenden Punkten zusammenfassen:

1. Wie sind die Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentrationen bei Patienten ohne eine Tumorerkrankung?
2. Wie sind die Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentrationen bei Patienten mit malignem Melanom?
3. Wie sind die Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentrationen bei Patienten mit Prostatakarzinom?
4. Wie sind die Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentrationen bei Patientinnen mit Mammakarzinom?
5. Wie sind die Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentrationen bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom?
6. Wie sind die Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentrationen bei Patientinnen mit Zervixkarzinom?
7. Sind jahreszeitliche Schwankungen der Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentrationen in unserem Studienkollektiv erkennbar?
8. Sind altersspezifische Unterschiede der Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentrationen in unserem Studienkollektiv erkennbar?
9. Sind geschlechtsspezifische Unterschiede der Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentrationen in unserem Studienkollektiv erkennbar?

3 Material und Methode

3.1 Patienten

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden im Zeitraum von Januar 2006 bis Oktober 2007 ambulante Patienten verschiedener Fachbereiche (Dermatologie, Gynäkologie, Urologie) des Medizinischen Zentrums Bonn Friedensplatz untersucht. Es handelte sich einerseits um Patienten mit einer fachspezifischen Tumorerkrankung (Mammakarzinom, Ovarialkarzinom, Melanom, Prostatakarzinom). Weiterhin wurden urologische Patienten mit einer benignen Prostatahyperplasie untersucht. Die Analyse der Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration erfolgte im Rahmen der routinemäßig erhobenen Blutuntersuchungen. Die weitere Erfassung der Patientendaten erfolgte retrospektiv aus den Patientenakten.

3.2 Datenerhebung

- Geschlecht: m/w
- Geburtsdatum
- Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration in µg/l
- Vitamin-1,25(OH)₂D₃-Serumkonzentration in ng/l
- Diagnose
- Tumorstatus
- tumorspezifische Therapie, z. B. Chemotherapie
- Dialyse: ja/nein
- Datum der Blutabnahmen
- UV-B-Bestrahlung

3.3 Methodik zur Bestimmung der Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration

Zur Untersuchung der Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration wurde der 25-Hydroxyvitamin-D-125-I-RIA-KIT-Test (DiaSorin, Stillwater, MN, USA) zur In-vitro-

Diagnostik und quantitativen Bestimmung von 25-Hydroxyvitamin D verwendet (Looker et al., 2002).

3.4 Testprinzip

Bei dem in der vorliegenden Arbeit verwendeten Test zur Bestimmung der Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration bei den untersuchten Patienten handelte es sich um den DiaSorin-25-OH-D-Test. Dieser Test wurde in zwei Schritten durchgeführt. Der erste Schritt bestand in der schnellen Extraktion von Vitamin 25(OH)D₃ und anderen hydroxylierten Metaboliten aus dem Serum der Patienten mit Acetonitril. Nach der Extraktion wurde die vorbehandelte Probe in einem ausgeglichenen Radioimmunoassay untersucht. Sor Radioimmunoassay basiert auf einem Vitamin-25(OH)D₃-spezifischen Antikörper. Die Probe der Antikörper und der Tracer wurden dann 90 Minuten lang bei 20–25 °C inkubiert. Die Phasentrennung erfolgte nach 20-minütiger Inkubation bei 20–25 °C mit einem zweiten präzipitierenden Antikörperkomplex. Nach dieser Inkubation und vor der Zentrifugierung wurde ein NSB/Zusatzpuffer zugegeben, um die nichtspezifische Bindung zu reduzieren.

Folgende Kitreagenzien wurden verwendet:

25(OH)D ₃ -Kalibratoren	6 Fläschchen/1 ml
25(OH)D ₃ -NSB/Zusatzpuffer	1 Flasche/70 ml
25(OH)D ₃ -Antiserum	1 Flasche/105 ml
25(OH)D ₃ -Tracer	1 Flasche/6 ml
25(OH)D ₃ -präzipitierender DAG-Komplex	2 Fläschchen/30 ml
25(OH)D ₃ -Kontrollen	2 Fläschchen/1 ml
25(OH)D ₃ -Acetonitril	2 Fläschchen/15 ml
Anzahl der Tests	100

Lagerung: Das Kit wurde bei 2–8 °C aufbewahrt. Nach dem Öffnen jedes Reagenzglas wurde das Kit nicht länger als bis zu dem auf dem Etikett angegebenen Verfallsdatum gelagert. Die Reagenzien wurden nach dem Verfallsdatum nicht mehr verwendet.

3.5 Erläuterung der bei der Vitamin-25(OH)D₃-Bestimmung verwendeten Kitreagenzien

25(OH)D₃-NSB/Zusatzpuffer: gebrauchsfertiges Reagenz

Phosphatgelatinepuffer mit 0,1 % Natriumazid. Diese Komponente hat zwei Funktionen: Sie dient sowohl als NSB-Puffer als auch als Zusatzpuffer.

25(OH)D₃-Kalibratoren: gebrauchsfertiges Reagenz

6 25(OH)D₃-Kalibratoren werden in Konzentrationen zwischen 0 und 100 µg/l in vorbehandeltem humanen Serum mit 0,1 % Natriumazid vorverdünnt. Die Kalibratoren des Kits werden mittels UV-Bestimmung kalibriert und wurden per HPLC-Analyse überprüft.

Bei Bedarf wurde ein „optionaler“ Kalibrator (2,5 µg/l) erzeugt, wenn der Kalibrator „1“ des Kits im Verhältnis 1 : 2 im Nullkalibrator verdünnt wird (d. h. 100 µL „1“ + 100 µL „0“). Diese Verdünnung erfolgte vor der Extraktion.

25(OH)D₃-Antiserum: gebrauchsfertiges Reagenz

25(OH)D₃-Ziegenantiserum wurde in einem Phosphatgelatinepuffer mit 0,1 % Natriumazid verdünnt.

25(OH)D₃-Tracer: gebrauchsfertiges Reagenz

Ein iodiertes (¹²⁵I) Analogon von 25(OH)D₃ wurde in einem Ethanolphosphatpuffer verdünnt.

Präzipitierender DAG(Esel-anti-Ziege)-Komplex, ein gebrauchsfertiges Esel-anti-Ziege-Serum-Reagenz (normales Ziegenserum und Polyethylenglykol), wurden in einem BSA-Boratpuffer mit Gentamycinsulfat und 0,1 % Natriumazid verdünnt und 5–10 Minuten lang vor und während des Gebrauchs gemischt, damit eine homogene Suspension entstand.

Für die Vitamin-25(OH)D₃-Kontrollen wurde gebrauchsfertiges Reagenz, ein 0,1 % Natriumazid enthaltendes Humanserum verwendet. Dieses wurde mit den entsprechenden Mengen 25(OH)D₃ versetzt und gründlich gemischt, um Kontrollkonzentrationen innerhalb der angegebenen Bereiche zu erhalten. Es wurde als unbekannte Probe behandelt. Kontrolle 1 stellte einen niedrigen Normalbereich und Kontrolle 2 einen hohen Normalbereich dar. Die erwarteten Bereiche, die von DiaSorin bestimmt wurden, waren auf den Flaschenetiketten angegeben.

3.6 Probegewinnung und Vorbereitung

Für die Extraktion von Vitamin 25(OH)D₃ wurden 50 µl Serum (EDTA oder Heparin) benötigt; 150 µl ermöglichten Wiederholungsanalysen und stellen zudem ein adäquates Pipettiervolumen dar. In diesem Kit wurde humanes Serum verwendet. Bei diesem Test wurde das Antikoagulan Heparin verwendet. Die Blutentnahme erfolgte bei nüchternen Patienten. Die Vene wurde unter aseptischen Bedingungen punktiert und das Blut in 10-ml-Glasröhrchen abgefüllt. Das Blut wurde dann bei einer Raumtemperatur von 15 bis 25 °C stehen gelassen, damit es gerinnen konnte. Dann wurde das Glasröhrchen 15 Minuten lang mit ca. 760 x g* zentrifugiert, um hämolysefreie Serumproben zu erhalten. Es waren keine Zusatzstoffe oder Konservierungsmittel erforderlich, um die Probenintegrität sicherzustellen. Alle Kunststoffteile, Glasgeräte oder andere Materialien, die mit der Probe in Kontakt kamen, mussten vollständig frei von Kontamination sein. Die Serumproben wurden bei –20 °C gelagert. Die Proben wurden dann in fest versiegelten Glasflaschen gelagert. Durch die Versiegelung wurde eine Austrocknung der Probe vermieden.

Eine Studie, die von DiaSorin an einer begrenzten Anzahl von Patientenproben durchgeführt wurde, zeigte, dass die Proben bis zu 9 Wochen stabil sind, wenn sie bei –20 °C aufbewahrt werden. Nach dreimaligem Einfrieren und Auftauen der Proben haben sich die Werte nicht signifikant geändert.

3.7 Zusätzlich benötigte Geräte und Materialien

- Einweg-Borosilikatglasröhrchen, 12 × 75 mm
- temperaturgesteuerte Zentrifuge für Röhrchen 12 × 75 mm
- Gamma-Zähler zur Zählung von Iod-125
- Vortex-Mixer
- Pipettiergeräte
 - a) auf die Abgabe von 25 µl und 50 µl kalibrierte Mikropipetten (Ungenauigkeit $\geq \pm 1$ %)
 - b) Multipipetten mit Spitzen, die auf die Abgabe von 50 µl, 500 µl und 1,0 ml kalibriert sind (Ungenauigkeit $\geq \pm 1$ %)

3.8 Extraktionsverfahren

Für den Kalibrator wurde die Kontrolle und die Patientenprobe jeweils mit einem beschrifteten Einweg-Glasröhrchen (12 × 75 mm) vorbereitet. Zu jedem Röhrchen wurden 500 µl Acetonitril gegeben. Die 50 µl Kalibrator, Kontrolle bzw. Patientenprobe enthaltende Pipettenspitze wurde unter die Oberfläche des Acetonitrils gehalten und langsam zum Acetonitril zugegeben. Die Proben wurden anschließend 10 Sekunden lang gevortext und anschließend bei 1200 × g*10 Minuten lang bei 20–25 °C zentrifugiert. Die Überstände wurden nachfolgend in getrennte, entsprechend beschriftete Röhrchen (12 × 75 mm) pipettiert und anschließend analysiert.

3.9 Testverfahren

Alle Reagenzien und Proben wurden auf Raumtemperatur gebracht. Die Reagenzien durften nicht auf mehr als 25 °C erwärmt werden. Es wurden beschriftete Einweg-Glasröhrchen (12 × 75 mm) in doppelter Ausführung vorbereitet.

3.9.1 *Die Reagenzien wurden wie folgt zugegeben:*

- a) Totalaktivität-Röhrchen
50 µl 125 I 25(OH)D₃
1,0 ml NSB/Zusatzpuffer
- b) NSB-Röhrchen
25 µl Nullkalibrator (extrahiert)
50 µl 125 I 25(OH)D₃
1,0 ml NSB/Zusatzpuffer
- c) Kalibratoren, Kontrollen und unbekannte Proben
25 µl Kalibrator, Kontrolle oder unbekannte Probe (extrahiert)
50 µl 125 I 25(OH)D₃
1,0 ml 25(OH)D₃-Antiserum

3.9.2 *Vorgehen beim Testverfahren*

Die Proben wurden vorsichtig gevortext und dabei eine Schaumbildung vermieden. Anschließend wurden die Proben 90 (±10) Minuten lang bei 20–25 °C inkubiert.

Danach wurde 500 µl präzipitierender DAG-Komplex (der präzipitierende DAG-Komplex musste vor und während des Gebrauchs gründlich gemischt werden) zu allen Röhrchen außer den Totalaktivität-Röhrchen zugegeben.

Die Röhrrchen wurden gut durchgemischt und 20–25 Minuten lang bei 20–25 °C inkubiert. Dann wurde 500 µl NSB/Zusatzpuffer zu allen Röhrrchen außer den Totalaktivität-Röhrrchen zugegeben. Alles wurde vorsichtig gevortext, um die Röhrrchen gut zu mischen. Danach wurden alle Röhrrchen mit Ausnahme der Totalaktivität-Röhrrchen 20 Minuten lang bei 20–25 °C bei 1800 x g* zentrifugiert. Die Überstände außer bei den Totalaktivität-Röhrrchen wurden vorsichtig mit Hilfe eines Röhrrchenhalters dekantiert, anschließend wurden die Röhrrchen vorsichtig abgetupft, um zurückgebliebene Flüssigkeiten zu entfernen.

Alle Röhrrchen wurden anschließend in einem Gammazillilationszähler (The Genesys Genii Series – Multi-Well Gamma Counters. Laboratory Technologies, 60151, USA) für mindestens 1 Minute gemessen.

3.10 Ergebnisberechnung

Bei jeder Methode wurde eine Kalibrationskurve angelegt, indem die prozentualen Bindungen gegen die angegebenen Konzentrationen der Kalibratoren aufgetragen wurden. Die Kurve hatte eine logarithmische Skala. Die Umrechnungsmethode für das DiaSorin-Qualitätskontrolllabor ist %B/B₀ gegen den Logarithmus der Konzentration. Für die Datenanalyse wurde das Smooth-SPLINE-Programm RIACalc (Pharmacia) mit %B/B₀ gegen den Logarithmus der Konzentration verwendet.

3.11 Grenzen des Verfahrens

Die Zählzeiten sollten ausreichend lang sein, um statistische Fehler zu vermeiden (2.000 CPM ergeben z. B. 5 % Fehler; 10.000 CPM ergeben 1 % Fehler).

Wirkungen, die auf Hämolyse oder Lipämie in den Patientenproben zurückzuführen sind, wurden bei diesem Assay nicht ausgewertet; es wird jedoch davon ausgegangen, dass mit der Acetonitril-Extraktion die durch diese Substanzen verursachten Störungen minimiert werden.

Die Extraktion stellt wahrscheinlich die größte Quelle für Ungenauigkeiten bei dieser Methode dar.

Der Kitantikörper zeigte eine gewisse Kreuzreaktion mit allen Formen von Dihydroxyvitamin-D₂- und -D₃-Steroiden; beim Menschen liegen diese Verbindungen jedoch nur in pikomolaren Konzentrationen vor.

3.12 Erwartete Werte

3.12.1 Referenzbereich

Für dieses Kit wurde von DiaSorin kein pädiatrischer Referenzbereich festgelegt. DiaSorin wertete Serum aus, das mit dem DiaSorin 25-Hydroxyvitamin D_{125l} RIA-Kit von 1223 scheinbar gesunden vorwiegend weißen Männern und Frauen aus dem mittleren Westen der USA gewonnen wurde. Die Freiwilligen waren zwischen 23 und 67 Jahre alt. Zwischen den männlichen (Mittelwert = 21,7 µg/l) und weiblichen (Mittelwert = 24,1 µg/l) Probanden in dieser Referenzgruppe wurde nur ein kleiner Unterschied in Bezug auf die 25(OH)D₃-Konzentrationen festgestellt. Der Normbereich für die Gesamtpopulation (n = 1223) betrug im Winter 10–50 µg/l und im Sommer 20–120 µg/l.

3.13 Richtigkeit

Die Richtigkeit des Assays wurde mit Hilfe des Verdünnungs- und Wiederfindungstests überprüft.

Linearität (Parallelität)

Serienverdünnung von 4 Patientenproben (Werte = µg/l)

Probe	Unverdünnt	1/2	1/4
1	74,6	79,4	74,8
2	87,8	96,4	95,2
3	85,6	88,2	82,4
4	55,2	57,8	60,4

Wiederfindung

Die Wiederfindungsrate wurde durch Zugabe von bekannten Mengen des Vitamin 25(OH)D₃ zu den Serumproben bestimmt.

Probe Nr.	Urspr. Konz. µg/l	Spike µg/l	Erwartete* Konz. µg/l	Gemessene Konz. µg/l	Wiederfindung
1	15,8	5,0	25,5	24,8	97 %
		10,0	35,1	41,8	119 %
		25,0	62,7	61,9	99 %
2	51,2	5,0	60,6	62,0	102 %
		10,0	69,8	73,8	106 %
		25,0	96,4	99,4	103 %
3	26,6	5,0	36,2	33,5	92 %
		10,0	45,7	54,0	118 %
		25,0	73,0	82,8	113 %
4	57,3	5,0	66,6	63,8	96 %
		10,0	75,8	78,1	103 %

5	41,3	25,0	102**	104**	102 %
		5,0	50,8	48,5	95 %
		10,0	60,1	56,1	93 %
		25,0	87,0	93,2	07 %

* Bei der Berechnung der erwarteten Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration wurde der von der Spike-Lösung eingebrachte Verdünnungsfaktor berücksichtigt.

** Hierbei handelt es sich um extrapolierte Werte, die gemessene Konzentration ist >100 ng/ml (Kalibrator).

3.13.1 Analytische Sensitivität (Nachweisgrenzen)

Die Sensitivität dieses Assays, definiert als die niedrigste von null abgeleitete Menge bei zweifacher Standardabweichung unter der mittleren CPM des Nullkalibrators (n – 20), ist $\geq 1,5 \mu\text{g/l}$. Die Sensitivität gilt sowohl bei Verwendung des Kalibrators „1“ als auch bei Verwendung des „optionalen“ Kalibrators.

3.13.2 Analytische Spezifität

Die Kreuzreaktivität des in diesem Kit verwendeten Antiserums wird ausgedrückt als das Verhältnis der 25(OH)D₃-Konzentration der kreuzreaktiven Substanz bei 50 % Inhibitierung der maximalen Bindung.

3.14 Statistische Methoden

Zur statistischen Auswertung und biometrischen Prüfung der im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Parameter wurde das Programm „Spss für Windows, Version 13,0“ verwendet. Die Graphen und Tabellen wurden mit dem Programm „Excel“ (Microsoft Windows, Version 2003) erstellt.

Zunächst wurden die Mittelwerte, Mediane sowie die Standardabweichungen wichtiger Parameter ermittelt. Die Mittelwerte gaben einen allgemeinen Durchschnittswert der Stichproben an, während zur Berechnung der Mediane die Daten der Größe nach geordnet und jeweils die Werte in der Mitte der Liste als Mediane bezeichnet wurden. Die Standardabweichung ist ein Maß für die Beurteilung der Streuung der Messwerte und wird aus der Differenz der einzelnen Werte zum Mittelwert errechnet. Darüber hinaus wurde der Mann-Whitney-U-Rangsummen-Test durchgeführt, der zur Prüfung des Lageunterschieds zwischen Medianen und zwei unabhängigen Fallgruppen angegeben wurde. Dieser nicht parametrische Test macht keine Annahmen über die Verteilung der Daten und kann daher bei nicht normalverteilten Stichproben verwendet werden. Anstelle der tatsächlichen Messwerte werden die dazugehörigen Rangzahlen zur Berechnung der Teststatistik zugrunde gelegt. So lassen sich Unterschiede zwischen einzelnen Untersuchungsgruppen ermitteln und beurteilen. Aussa-

gen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ wurden in der vorliegenden Studie als statistisch signifikant gewertet.

4 Ergebnisse

4.1 Übersicht des Gesamtkollektives

Bei der erhobenen Studie wurden 174 Patienten retrospektiv untersucht. Der Anteil der Frauen lag bei $n = 56$ (33 %), der der 39 Männer bei $n = 119$ (67 %) (Abbildung 2). Davon hatten 75 Patienten Prostatahyperplasie, 20 Prostatakarzinom, 26 Mammarkarzinom, 7 Ovarialkarzinom, 3 Zervixkarzinom sowie 24 Patienten und 17 Patientinnen malignes Melanom.

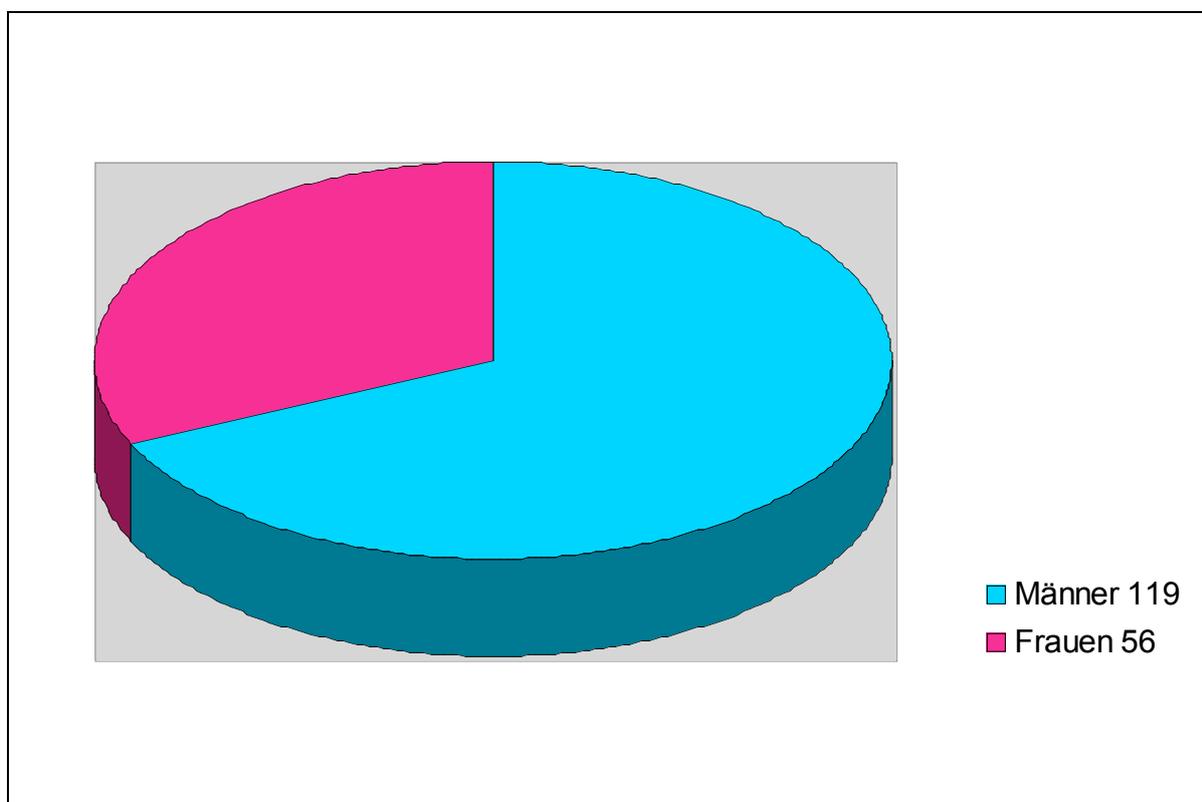


Abbildung 2: Anteil von Frauen und Männern an der Studie

4.2 Korrelation zwischen Alter und Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration bei Patienten mit Prostatahyperplasie

Die Untersuchung der 75 Männer mit Prostatahyperplasie ergab im Bezug auf die Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration, dass 43 einen Vitamin-25(OH)D₃-Mangel hatten. Dabei lag der Mittelwert bei 13,6 µg/l, das Minimum bei 3,7 µg/l, das Maximum bei 19,8 µg/l, die Range bei 3,7–19,8 µg/l und der Medianwert bei 14,2 µg/l, die Standardabweichung betrug 4. 32 der untersuchten Patienten hatten keinen Vitamin-

25(OH)D₃-Mangel. Dabei lag der Mittelwert bei 28 µg/l, das Minimum bei 20,3 µg/l, das Maximum bei 49,1 µg/l, die Range bei 20,3–49,1 µg/l und der Medianwert bei 26,8 µg/l, die Standardabweichung betrug 6 (Tabelle 1).

Tabelle 1: Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration bei Patienten mit Prostatahyperplasie

	Anzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Medianwert	Standardabweichung
Vitamin 25(OH)D ₃ < 20 µg/l	43	3,7	19,8	13,6	14,2	4,523
Vitamin 25(OH)D ₃ > 20 µg/l	32	20,3	49,1	28	26,8	6,756

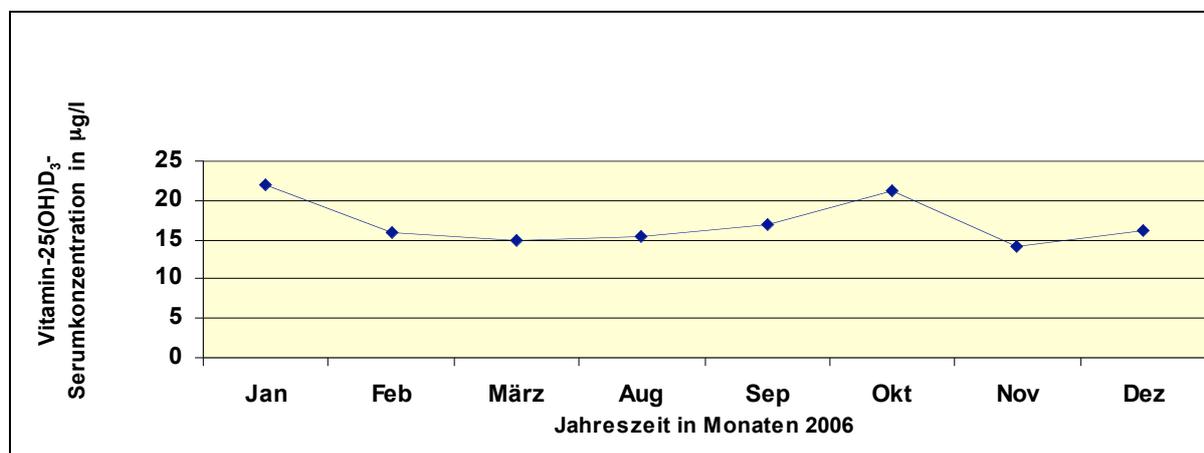


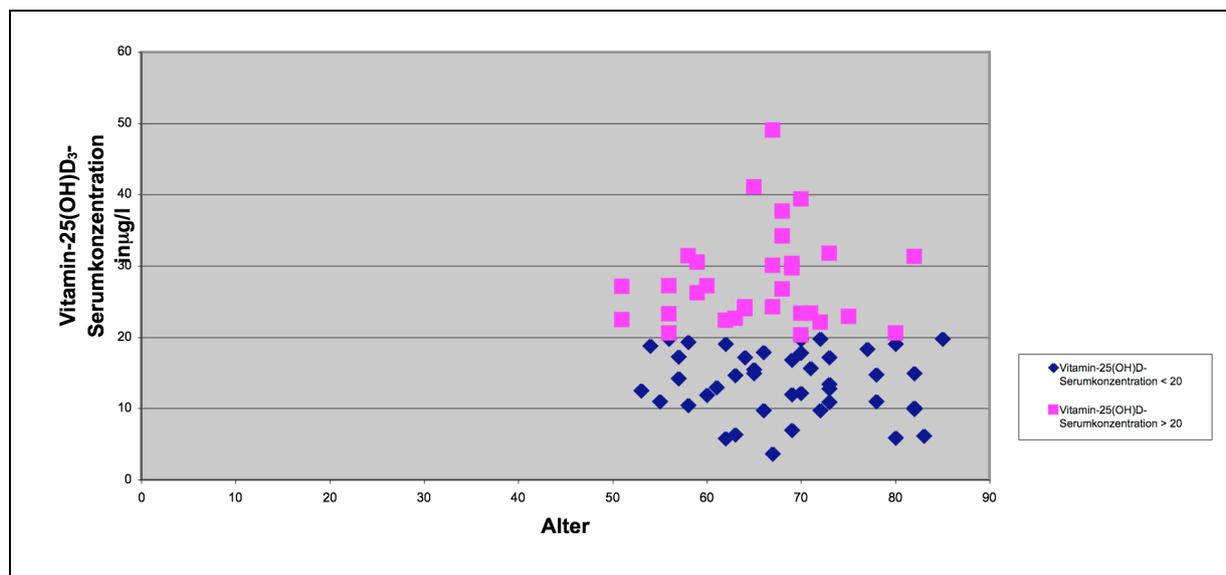
Abbildung 3: Zirkadiane Analyse und Variabilität der Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration bei den untersuchten Männern mit Prostatahyperplasie

Abbildung 3 zeigt die Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration der 75 untersuchten Männer mit Prostatahyperplasie. Die Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration der Männer wurde in den Wintermonaten Januar (Jan) bis Dezember (Dez) 2006 untersucht. Bei der zirkadianen Analyse schwankte die Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration zwischen 22 µg/l im Januar und 16 µg/l im Dezember.

Bei den 75 untersuchten Patienten mit Prostatahyperplasie lag der Altersmittelwert bei 67 Jahren, das Minimum bei 51 Jahren, das Maximum bei 85 Jahren und der Medianwert bei 67,5 Jahren, die Standardabweichung betrug 8,3 (Tabelle 2).

Tabelle 2: Alter der Patienten mit Prostatahyperplasie

	Anzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Medianwert	Standardabweichung
Jahre	75	51	85	67,2	67,5	8,3

Abbildung 4: Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration bei Patienten mit Prostatahyperplasie in Korrelation mit dem Alter (Jahre)

Bei Patienten mit Prostatahyperplasie, die weniger als 70 Jahre alt waren, war die Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration im September und Oktober ($27,2 \pm 1,9 \mu\text{g/l}$; $n = 20$) höher ($p < 0,003$) als im Zeitraum von November bis Februar ($20,3 \pm 1,1 \mu\text{g/l}$; $n = 25$). Eine solche Differenz war jedoch nicht mehr bei älteren Personen mit Prostatahyperplasie nachweisbar (Tabelle 3). Daher war die Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration bei letzteren Patienten im September und Oktober ($18,7 \pm 1,3 \mu\text{g/l}$; $n = 14$) und im Zeitraum von November bis Februar ($19,8 \pm 2,1 \mu\text{g/l}$; $n = 16$) nahezu identisch ($p > 0,6$). Diese Daten lassen auch vermuten, dass die Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration mit dem Alter im September und Oktober abnimmt ($p < 0,005$), jedoch nicht in der Zeit von November bis Februar ($p > 0,75$). Somit konnte keine signifikante Korrelation zwischen der Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration und dem Alter ($r = -0,1426$; $p > 0,1$) bei allen 75 Patienten mit Prostatahyperplasie beobachtet werden.

Tabelle 3: Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration von 75 Teilnehmern mit Prostatahyperplasie

Alter (Jahre)		Monate	25(OH)D ₃ (µg/l)
< 70	61,8 ±1,6 (20)	9–10	27,2 ±1,9 (20)
< 70	60,8 ±1,2 (25)	11–2	20,4 ±1,1 (25)
> 70	76,7 ±1,2 (14)	9–10	18,7 ±1,3 (14)
> 70	74,1 ±1,2 (16)	11–2	19,8 ±2,1 (16)

4.3 Korrelation zwischen Alter und Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration bei Patienten mit Prostatakarzinom

Die Untersuchung der 20 Patienten mit einem Prostatakarzinom im Bezug auf die Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration ergab, dass 14 von ihnen (66 %) einen Vitamin-25(OH)D₃-Mangel hatten. Dabei lag der Mittelwert bei 13,5 µg/l, das Minimum bei 5,8 µg/l, das Maximum bei 19,5 µg/l, die Range bei 5,8–19,5 µg/l und der Medianwert bei 13,2 µg/l, die Standardabweichung betrug 4,4. 7 der untersuchten Patienten (34 %) hatten keinen Vitamin-25(OH)D₃-Mangel. Dabei lag der Mittelwert bei 29 µg/l, das Minimum bei 21,5 µg/l, das Maximum bei 50,4 µg/l, die Range bei 21,5–50,4 µg/l und der Medianwert bei 26,8 µg/l, die Standardabweichung betrug 8,3 (Tabelle 4).

Tabelle 4: Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration der untersuchten Männer mit einem Prostatakarzinom

	Anzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Medianwert	Standardabweichung
Vitamin 25(OH)D ₃ < 20 µg/l	14	5,8	19,5	13,5	13,2	4,4
Vitamin 25(OH)D ₃ > 20 µg/l	6	21,5	50,4	29	26,8	8,3

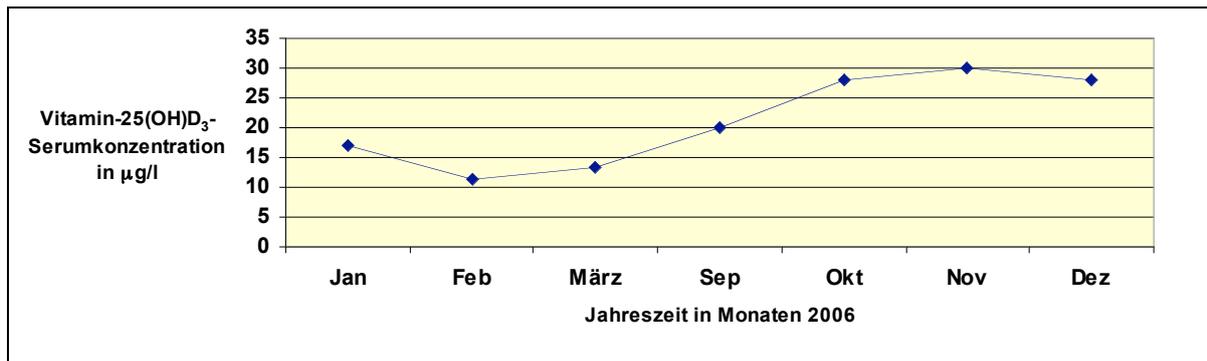


Abbildung 5: Zirkadiane Analyse und Variabilität der Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration bei den untersuchten Patienten mit Prostatakarzinom

Abbildung 5 zeigt die Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration der Patienten mit einem Prostatakarzinom. Die Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration der Patienten ist in den Wintermonaten Januar (Jan), Februar (Feb), Oktober (Okt) und Dezember (Dez), im Frühlingsmonat März (Mrz) sowie im Herbstmonat September (Sep) 2006 untersucht worden. Im Januar und Februar lagen die Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentrationen unter 20 µg/l. Im Frühlingsmonat März war die Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentrationen unter 20 µg/l. Im Herbstmonat September stieg die Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration an und lag in den Herbst- und Wintermonaten Oktober bis Dezember über 20 µg/l.

Von den 20 untersuchten Patienten mit einem Prostatakarzinom lag der Altersmittelwert bei 73 Jahren, das Minimum bei 59 Jahren, das Maximum bei 82 Jahren und der Medianwert bei 74 Jahren, die Standardabweichung betrug 7,29 (Tabelle 5).

Tabelle 5: Alter der untersuchten Männer mit einem Prostatakarzinom

	Anzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Medianwert	Standardabweichung
Jahre	21	59	82	73	74	7,29

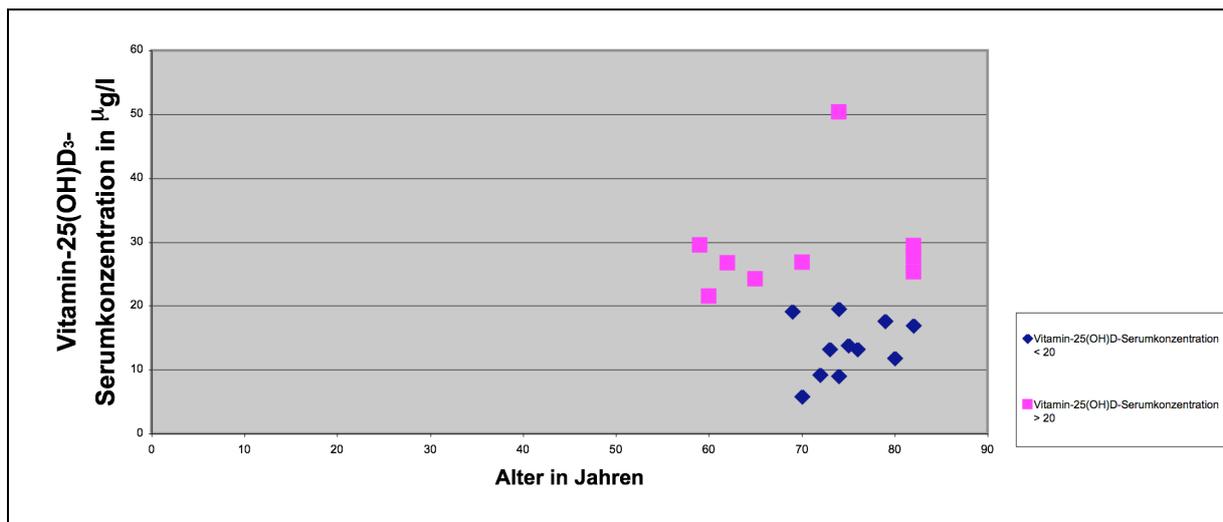


Abbildung 6: Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration bei Männern mit einem Prostatakarzinom im Zusammenhang mit dem Alter (Jahre)

Hierbei ist festzuhalten, dass keine signifikante Korrelation zwischen der Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration und dem Alter ($r = -0,1613$; $p > 0,1$) bei den 19 Patienten mit Prostatakarzinom festgestellt werden konnte.

4.4 Vergleiche von Teilnehmern mit Prostatakarzinom vs. Prostatahyperplasie

Unter den Ergebnissen der 20 Patienten mit Prostatakarzinom befand sich ein individueller Wert für eine Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration (50,4 µg/l), der nicht berücksichtigt wurde, da er die Obergrenze (41,8 µg/l) des 95 %-Konfidenzintervalls, d. i. der Mittelwert + ($t_{0,05} \cdot SD$), der 20 Teilnehmer weit überschritt.

In der Winterperiode (Dezember bis inklusive März) betrug die durchschnittliche Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration von 8 älteren Patienten (77,3 ±1,5 Jahre) mit Prostatakarzinom 14,7 ±2,5 µg/l im Gegensatz zu 16 Personen eines vergleichbaren Alters (74,1 ±1,2 Jahre; $p > 0,1$) mit Prostatahyperplasie ($p > 0,15$) mit einer Konzentration von 19,8 ±2,1 µg/l. Unter jenen Patienten mit Prostatahyperplasie befanden sich 10 Personen (75,6 ±1,7 Jahre), die wie 7 Patienten mit Prostatakarzinom eine Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration unter 20,0 µg/l und einen Durchschnittswert von 14,9 ±1,4 µg/l aufwiesen, während 6 Patienten eines vergleichbaren Alters (71,5 ±0,6 Jahre; $p > 0,09$) über eine Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration von über 20,0 µg/l und einen Durchschnittswert von 28,0 ±2,9 µg/l verfügten. Sie verzeichneten somit einen beinahe zweimal so hohen Wert ($p < 0,005$ oder weniger) als die 8 älteren Patienten mit Prostatakarzinom oder die 10 älteren Patienten mit Prostatahy-

perplasie und abnormal niedriger Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration. Eine vergleichbare Situation gab es im Falle von 6 älteren Patienten mit Prostatakarzinom, die während des Spätsommers und im frühen Herbst untersucht wurden (Tabelle 6). 3 dieser älteren Patienten (75,5 ±2,1 Jahre) wiesen auch eine Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration von unter 20,0 µg/l mit einem Gesamtdurchschnittswert von 20,3 ±3,1 µg/l (n = 6) auf, was also nicht signifikant höher (p > 0,15 oder mehr) war als jene Werte, die bei älteren in der Winterperiode untersuchten Patienten mit Prostatakarzinomen oder bei älteren im September und Oktober untersuchten Patienten mit Prostatahyperplasie gefunden wurden.

Des Weiteren betrug die durchschnittliche Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration bei 5 Personen unter 70 Jahren (63,0 ±1,8 Jahre) mit Prostatakarzinom, die im Spätsommer und frühen Herbst untersucht wurden, 24,2 ±1,8 µg/l. Daher war der höchste Durchschnittswert der Personen mit Prostatahyperplasie oder -karzinom bei Patienten unter 70 Jahren, die im Spätsommer und frühen Herbst untersucht wurden, nachzuweisen. Vergleicht man die Ergebnisse dieser beiden Gruppen, so zeigt sich, dass die Befunde vom Spätsommer und Herbst der über 70-Jährigen im Durchschnitt 73,2 ±5,1 % (n = 20; p < 0,003) der entsprechenden Mittelwerte betragen, die in der gleichen pathologischen Situation und im gleichen Zeitraum bei Patienten unter 70 Jahren (100,0 ±5,9 %; n = 25) gefunden wurden.

Die Durchschnittswerte von Patienten mit Prostatakarzinom betragen 88,9 ±8,1 % (df = 67; p > 0,2) der entsprechenden Mittelwerte, die bei Teilnehmern mit Prostatahyperplasie der gleichen Altersgruppe und des gleichen Zeitraums beobachtet wurden.

Demnach kann festgehalten werden, dass keine signifikante Korrelation zwischen der Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration und dem Alter (r = -0,1613; p > 0,1) bei den 19 Patienten mit Prostatakarzinom entdeckt werden konnte.

Tabelle 6: Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration von 20 Teilnehmern mit Prostatakarzinom

Alter (Jahre)		Monate	25(OH)D ₃ (µg/l)
< 70	63,0 ±1,8 (5)	9–10	24,2 ±1,8 (6)
> 70	75,5 ±2,1 (6)	9–11	20,3 ±3,1 (6)
> 70	77,3 ±1,5 (8)	12–3	14,7 ±2,5 (8)

4.5 Korrelation zwischen Alter und Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration bei Patienten mit malignem Melanom

Es wurden 41 Patienten mit malignem Melanom untersucht. Dabei handelte es sich um 24 Männer und 17 Frauen.

Die Untersuchung der 24 männlichen Patienten mit einem malignen Melanom im Bezug auf die Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration ergab, dass 16 (66 %) einen Vitamin-25(OH)D₃-Mangel hatten. Dabei lag der Mittelwert bei 12,34 µg/l, das Minimum bei 3,8 µg/l, das Maximum bei 20 µg/l, die Range bei 3,8–20 µg/l und der Medianwert bei 11,3 µg/l, die Standardabweichung betrug 5,2. 8 (34 %) der untersuchten Patienten hatten keinen Vitamin-25(OH)D₃-Mangel. Dabei lag der Mittelwert bei 31 µg/l, das Minimum bei 21,1 µg/l, das Maximum bei 50,7 µg/l, die Range bei 21,8–50,7 µg/l und der Medianwert bei 24,3 µg/l, die Standardabweichung betrug 12 (Tabelle 7).

Tabelle 7: Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration der untersuchten Männer mit einem malignen Melanom

	Anzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Medianwert	Standardabweichung
Vitamin 25(OH)D ₃ < 20 µg/l	16	3,8	20	12,34	11,3	5,2
Vitamin 25(OH)D ₃ > 20 µg/l	8	21,1	50,7	31	24,3	12

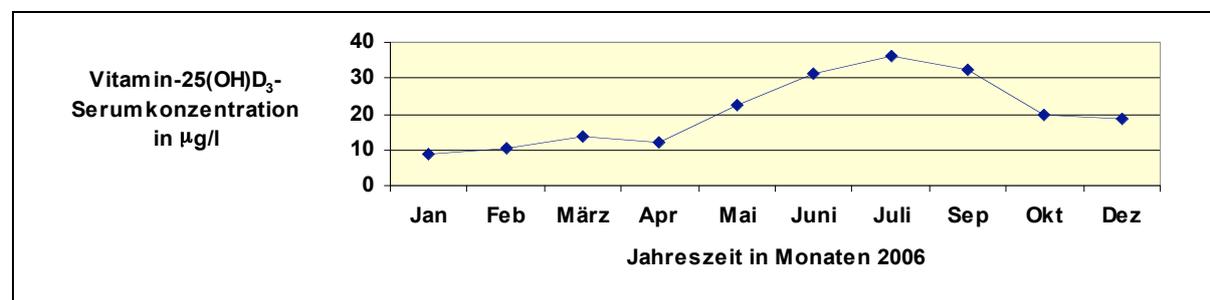


Abbildung 7: Zirkadiane Analyse und Variabilität der Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration der untersuchten Männer mit einem malignen Melanom

Abbildung 7 zeigt die Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration der Patienten mit einem malignen Melanom. Die Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration der Patienten ist in

den Wintermonaten Januar (Jan), Februar (Feb), Oktober (Okt) und Dezember (Dez), in den Frühlingsmonaten März (Mrz), April (Apr) und Mai, in den Sommermonaten Juni und Juli sowie im Herbstmonat September (Sep) 2006 untersucht worden. Im zweiten und dritten Quartal erfolgte ein Anstieg der Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration von 10 auf 35 µg/l. Im vierten Quartal fiel die Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration auf 19 µg/l.

Von den 24 untersuchten Patienten mit einem malignen Melanom lag der Altersmittelwert bei 56,8 Jahren, das Minimum betrug 33 Jahre, das Maximum 72 Jahre, der Medianwert lag bei 57,5 Jahren und der Mittelwert bei 56,8 Jahren, die Standardabweichung betrug 13,5 (Tabelle 8).

Tabelle 8: Alter der Patienten mit einem malignen Melanom

	Anzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Medianwert	Standard- abweichung
Jahre	24	33	72	56,8	57,5	13,5

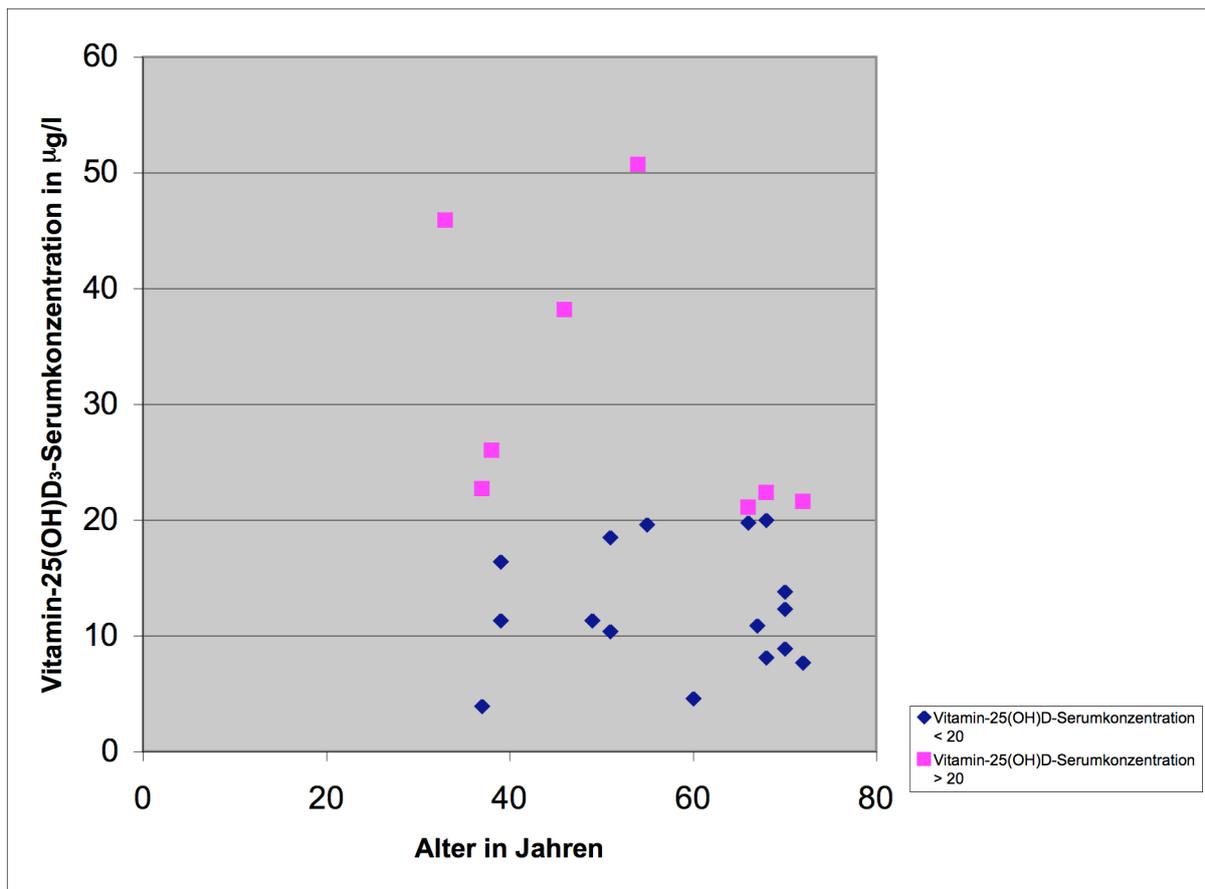


Abbildung 8: Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration bei Männern mit einem malignen Melanom im Zusammenhang mit dem Alter (Jahre)

4.6 Korrelation zwischen Alter und Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration bei Patientinnen mit malignem Melanom

Die Untersuchung der 17 Patientinnen mit einem malignen Melanom im Bezug auf die Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration ergab, dass 7 (41 %) einen Vitamin-25(OH)D₃-Mangel hatten. Dabei lag der Mittelwert bei 11,5 µg/l, das Minimum bei 5,3 µg/l, das Maximum bei 17,7 µg/l, die Range bei 5,3–17,7 µg/l und der Medianwert bei 11,7 µg/l, die Standardabweichung betrug 4,8. 10 der untersuchten Patientinnen (59 %) hatten keinen Vitamin-25(OH)D₃-Mangel. Dabei lag der Mittelwert bei 30,2 µg/l, das Minimum bei 23,1 µg/l, das Maximum bei 46,1 µg/l, die Range bei 23,1–46,1 µg/l und der Medianwert bei 11,7 µg/l, die Standardabweichung betrug 7,7 (Tabelle 9).

Tabelle 9: Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration der untersuchten Frauen mit einem malignen Melanom

	Anzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Medianwert	Standardabweichung
Vitamin 25(OH)D ₃ < 20 µg/l	7	5,3	17,7	11,5	11,7	4,8
Vitamin 25(OH)D ₃ > 20 µg/l	10	23,1	46,1	30,2	26,3	7,7

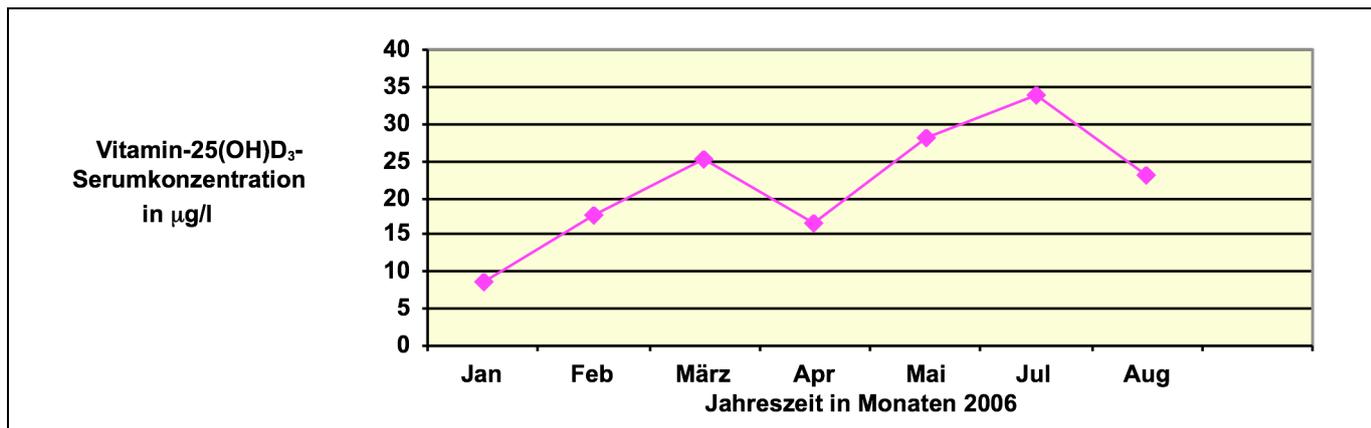


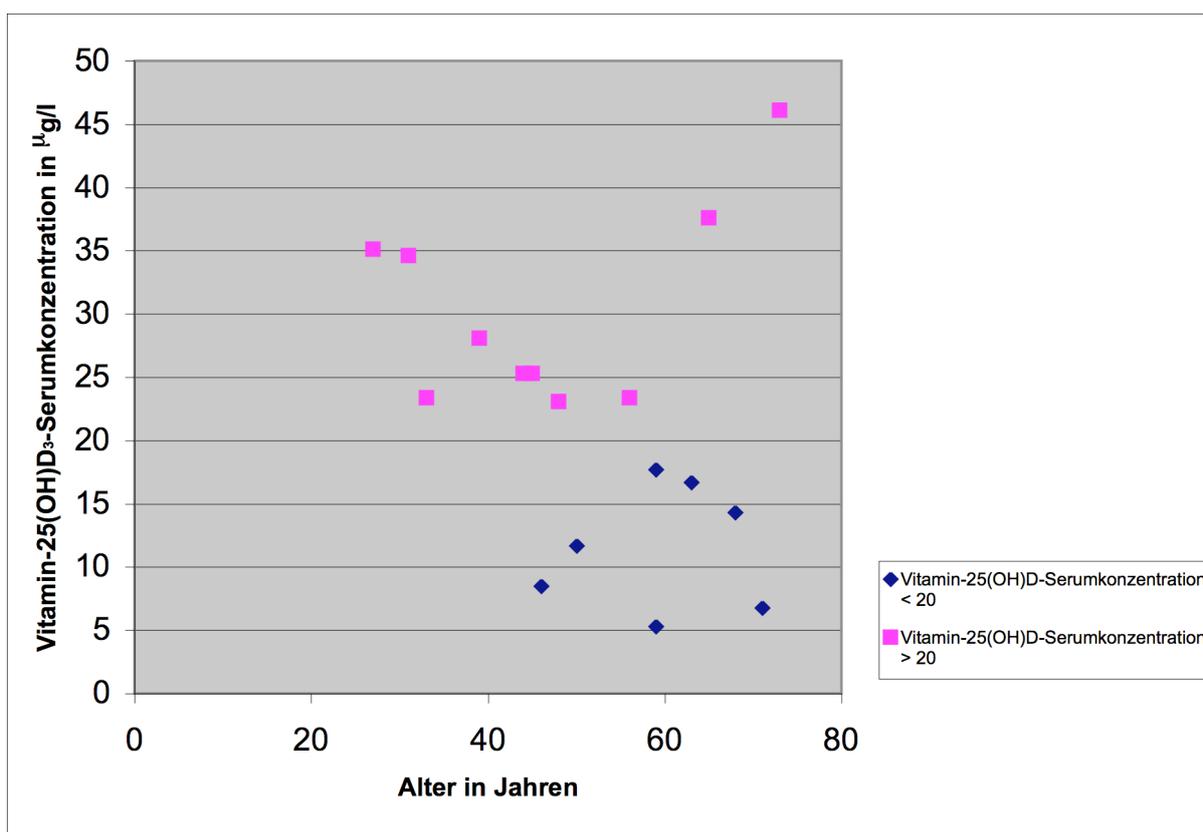
Abbildung 9: Zirkadiane Analyse der Vitamin-25(OH)D-Serumkonzentration bei Frauen mit einem malignen Melanom

Abbildung 9 zeigt die Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration der Patientinnen mit einem malignen Melanom. Die Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration der Patientinnen ist in den Wintermonaten Januar (Jan) und Februar (Feb), in den Frühlingsmonaten März (Mrz), April (Apr) und Mai sowie in den Sommermonaten Juni, Juli und August 2006 untersucht worden. Vom ersten in das zweite Quartal ist ein Anstieg der Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration von 9 auf 29 µg/l zu beobachten, im April sank der Wert auf 16 µg/l, anschließend stieg die Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration im dritten Quartal auf 34 µg/l und zeigte zum vierten Quartal eine fallende Tendenz.

Von den 17 untersuchten Patientinnen mit einem malignen Melanom lag der Altersmittelwert bei 51 Jahren, das Minimum bei 27 Jahren, das Maximum bei 73 Jahren und der Medianwert bei 50 Jahren, die Standardabweichung betrug 14,1 (Tabelle 10).

Tabelle 10: Alter der untersuchten Frauen mit einem malignen Melanom

	Anzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Medianwert	Standardabweichung
Jahre	17	27	73	51	50	14,1

Abbildung 10: Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration bei Frauen mit einem malignen Melanom im Zusammenhang mit dem Alter (Jahre)

Unter den 24 Patienten befanden sich zwei relativ junge Teilnehmer (33 und 54 Jahre), deren Befunde nicht in die Auswertung einbezogen wurden, da sie abnormal hohe Werte der Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration (45,9 und 50,7 µg/l) zeigten und die Obergrenze des 95 %-Konfidenzintervalls der 24 Teilnehmer (d. i. 43,4 µg/l) überstiegen. Die verbleibenden 22 Patienten hatten ein Durchschnittsalter von 57,2 ± 2,8 Jahren. Die Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration betrug durchschnittlich 13,0 ± 1,6 µg/l (n = 15) bei jenen Patienten, die während der Winter- und frühen Frühlingsperiode (Dezember bis April) untersucht wurden und sich mit 22,0 ± 3,2 µg/l (n = 7) von jenen Patienten unterschieden (p < 0,02), die zwischen Mai und inklusive Oktober untersucht wurden (Tabelle 11). Bei diesen 22 Patienten mit Melanom wurde

keine signifikante Korrelation ($r = -0,1729$; $p > 0,1$) zwischen der Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration und dem Alter gefunden. Auch wenn die Ergebnisse aller 116 männlichen Patienten dieser Studie analysiert wurden, so gelang es mit der Kovarianzanalyse nicht, die mögliche Interferenzen der Gruppenunterschiede zu vermeiden sucht, jegliche signifikante negative Korrelationen zwischen der Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration und dem Alter ($r = -0,482$; $p > 0,1$) nachzuweisen.

Das Durchschnittsalter der 17 Patientinnen mit Melanom ($51,6 \pm 3,4$ Jahre) unterschied sich nicht signifikant ($p > 0,2$) von jenem der oben beschriebenen 22 Patienten mit Melanom. Die durchschnittliche Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration war wiederum höher bei den Patientinnen, die von Mai bis August ($27,1 \pm 2,8 \mu\text{g/l}$; $n = 8$) beobachtet wurden, als bei jenen, die in der Dezember- bis Aprilperiode ($18,5 \pm 4,3 \mu\text{g/l}$) untersucht wurden. Solch ein Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,02$), wenn man eine 73-jährige Patientin, die im Februar untersucht wurde und eine Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration ($46,1 \mu\text{g/l}$) deutlich über der Obergrenze des 95 %-Konfidenzintervall ($35,0 \mu\text{g/l}$) aufwies, nicht berücksichtigt, während die anderen 8 Teilnehmerinnen dieser Gruppe über einen Mittelwert von $15,0 \pm 3,0 \mu\text{g/l}$ ($n = 8$) verfügten.

Daher war sowohl bei Patienten als auch Patientinnen mit Melanom die Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration in der Winterperiode niedriger als im Sommer. Wenn man alle verfügbaren Daten (inklusive jene der vorhin genannten 73-jährigen Dame) analysiert, so ergeben die gesammelten Messungen der Sommerperiode einen Durchschnitt von $156,9 \pm 13,7 \%$ ($n = 15$; $p < 0,004$) im Gegensatz zum entsprechenden Durchschnittswert, der bei Teilnehmern des gleichen Geschlechts in der Winterperiode gemessen wurde ($100,0 \pm 11,4 \%$; $n = 24$). Wie in Tabelle 11 angegeben wird, unterschied sich das Durchschnittsalter nicht signifikant von jenen Patienten, die in der Winter- und Sommerperiode untersucht wurden, unabhängig davon, ob es sich dabei um Patienten ($p > 0,19$) oder Patientinnen ($p > 0,15$) handelte.

Trotz des vergleichbaren Durchschnittsalters war der generelle Mittelwert für die Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration höher ($p < 0,005$) bei den 17 Patientinnen mit Melanom ($22,5 \pm 2,8 \mu\text{g/l}$) als bei den 22 Patienten mit Melanom ($15,9 \pm 1,7 \mu\text{g/l}$). Bei den 16 ausgewählten Patientinnen mit Melanom wurde eine signifikante negative Korrelation ($r = -0,5309$; $p < 0,04$) zwischen der Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration und dem Alter festgestellt.

Tabelle 11: Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration von 39 Teilnehmern mit Melanom

Geschlecht	Monate	Alter (Jahre)	25(OH)D ₃ (µg/l)
männlich	5–10	51,9 ±4,7 (7)	22,0 ±3,2 (7)
männlich	12–4	59,7 ±3,4 (15)	13,0 ±1,6 (15)
weiblich	5–8	46,5 ±5,5 (8)	27,1 ±2,8 (8)
weiblich	12–4	56,1 ±4,0 (9)	18,5 ±4,3 (9)

4.7 Korrelation zwischen Alter und Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom

Die Untersuchung der 7 Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom im Bezug auf die Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration ergab, dass 5 (71 %) einen Vitamin-25(OH)D₃-Mangel hatten. Dabei lag der Mittelwert bei 9,7 µg/l, das Minimum bei 2,5 µg/l, das Maximum bei 17,6 µg/l, die Range bei 2,5–17,6 µg/l und der Medianwert bei 7,9 µg/l, die Standardabweichung betrug 5,7. 2 der untersuchten Patientinnen (29 %) hatten keinen Vitamin-25(OH)D₃-Mangel. Dabei lag der Mittelwert bei 33,95 µg/l, das Minimum bei 32 µg/l, das Maximum bei 35,9 µg/l, die Range bei 32–35,9 µg/l und der Medianwert bei 33,9 µg/l, die Standardabweichung betrug 2,7 (Tabelle 12).

Tabelle 12: Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration der untersuchten Patientinnen mit Ovarialkarzinom

	Anzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Medianwert	Standardabweichung
Vitamin 25(OH)D ₃ < 20 µg/l	5	2,5	17,6	9,7	7,9	5,7
Vitamin 25(OH)D ₃ > 20 µg/l	2	32	35,9	33,95	33,9	2,7

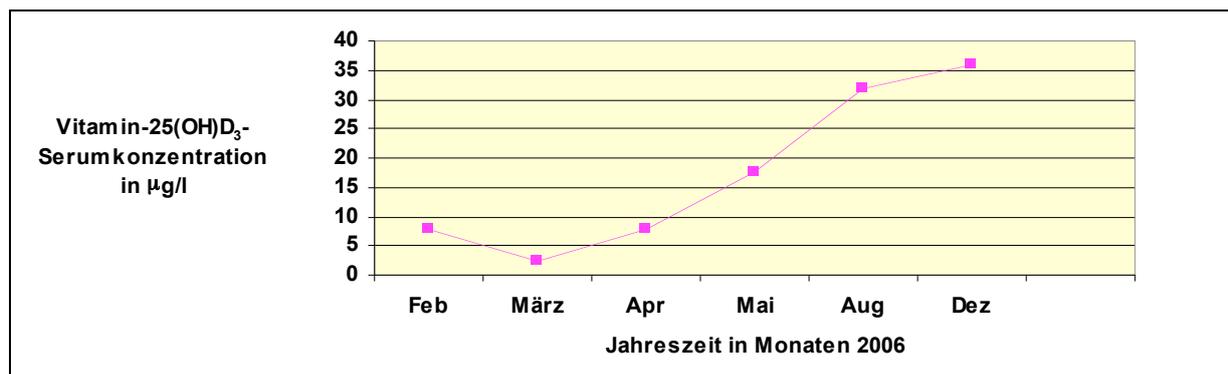


Abbildung 11: Zirkadiane Analyse der Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration bei Frauen mit einem Ovarialkarzinom

Die Abbildung 11 zeigt die Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration der Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom. Die Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration der Patientinnen ist in dem Wintermonat Februar (Feb), in den Frühlingsmonaten März, April (Apr) und Mai, in dem Sommermonat August (Aug) sowie im Wintermonat Dezember (Dez) 2006 untersucht worden. Nach dem ersten Quartal fiel die Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration von 9 auf 2,5 µg/l, im April folgte ein Anstieg bis in das vierte Quartal auf 35 µg/l.

Von den 7 untersuchten Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom lag der Altersmittelwert bei 57 Jahren, das Minimum bei 33 Jahren, das Maximum bei 75 Jahren und der Medianwert bei 58 Jahren, die Standardabweichung betrug 16,9 (Tabelle 13).

Tabelle 13: Alter der untersuchten Patientinnen mit Ovarialkarzinom

	Anzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Medianwert	Standardabweichung
Alter	7	33	75	57	58	16,9

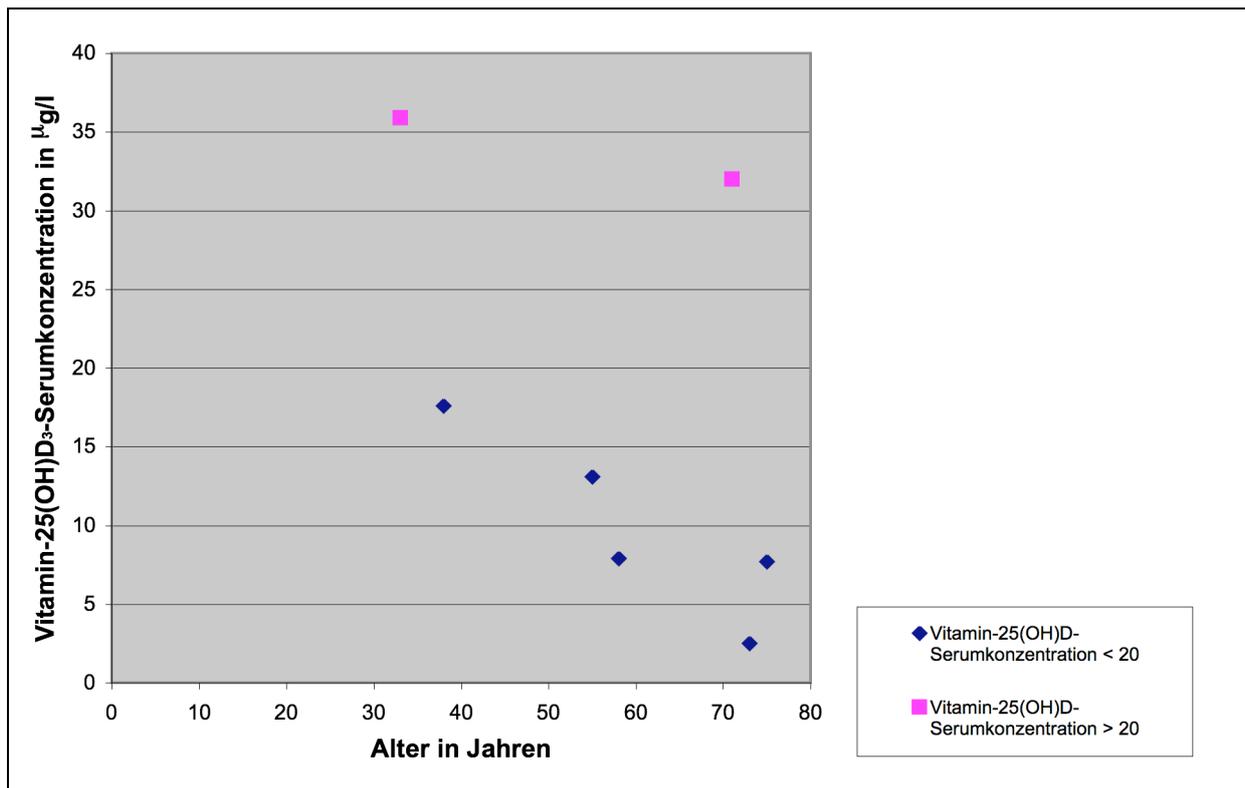


Abbildung 12: Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration bei Frauen mit einem Ovarialkarzinom in Korrelation mit dem Alter (Jahre)

4.8 Korrelation zwischen Alter und Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration bei Patientinnen mit Zervixkarzinom

Die Untersuchung der 3 Patientinnen mit einem Zervixkarzinom im Bezug auf die Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration ergab, dass 2 (66 %) einen Vitamin-25(OH)D₃-Mangel hatten. Dabei lag der Mittelwert bei 7 µg/l, das Minimum bei 6,3 µg/l, das Maximum bei 7,8 µg/l, die Range bei 6,3–7,8 µg/l und der Medianwert bei 7,5 µg/l, die Standardabweichung betrug 0,75. 1 der untersuchten Patientinnen (34 %) hatte keinen Vitamin-25(OH)D₃-Mangel. Dabei lag der Mittelwert, das Minimum, das Maximum, die Range und der Medianwert bei 22,9 µg/l, die Standardabweichung betrug 0 (Tabelle 14).

Tabelle 14: Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration der untersuchten Frauen mit einem Zervixkarzinom

	Anzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Medianwert	Standardabweichung
Vitamin 25(OH)D ₃ < 20 µg/l	2	6,3	7,8	7	7,5	0,75

Vitamin 25(OH)D ₃ > 20 µg/l	1	22,9	22,9	22,9	22,9	0
--	---	------	------	------	------	---

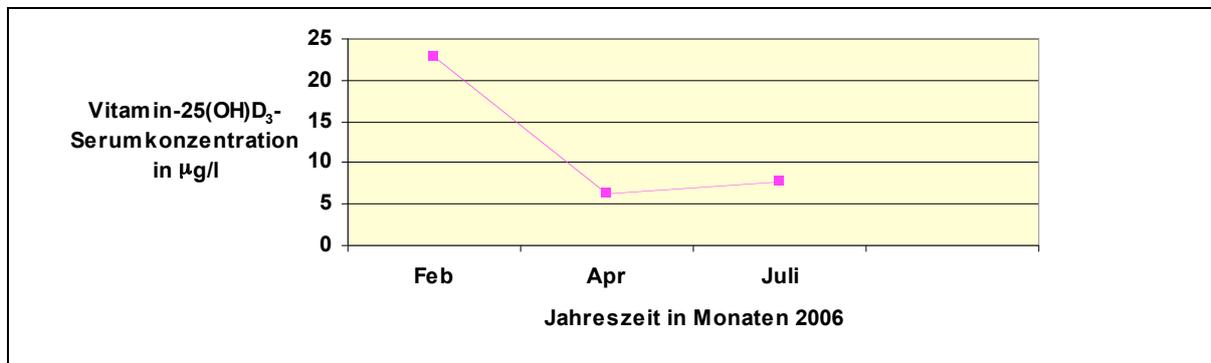


Abbildung 13: Zirkadiane Analyse der Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration bei Frauen mit einem Zervixkarzinom

Die Abbildung 13 zeigt die Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration der Patientinnen mit einem Zervixkarzinom. Die Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration der Patientinnen wurde in dem Wintermonat Februar (Feb), in dem Frühlingsmonat April (Apr) und in dem Sommermonat Juli untersucht. Vom ersten in das zweite Quartal fiel die Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration von 22 auf 6 µg/l, im April bis zum Juli erfolgt ein geringer Anstieg auf 7 µg/l.

Von den 3 untersuchten Patientinnen mit einem Zervixkarzinom lag der Altersmittelwert bei 48 Jahren, das Minimum bei 36 Jahren, das Maximum bei 58 Jahren und der Medianwert bei 52 Jahren, die Standardabweichung betrug 9,2 (Tabelle 15).

Tabelle 15: Alter der untersuchten Patientinnen mit Zervixkarzinom

	Anzahl	Minimum	Maximum	Medianwert	Mittelwert	Standardabweichung
Alter	3	36	58	52	48,6	9,2

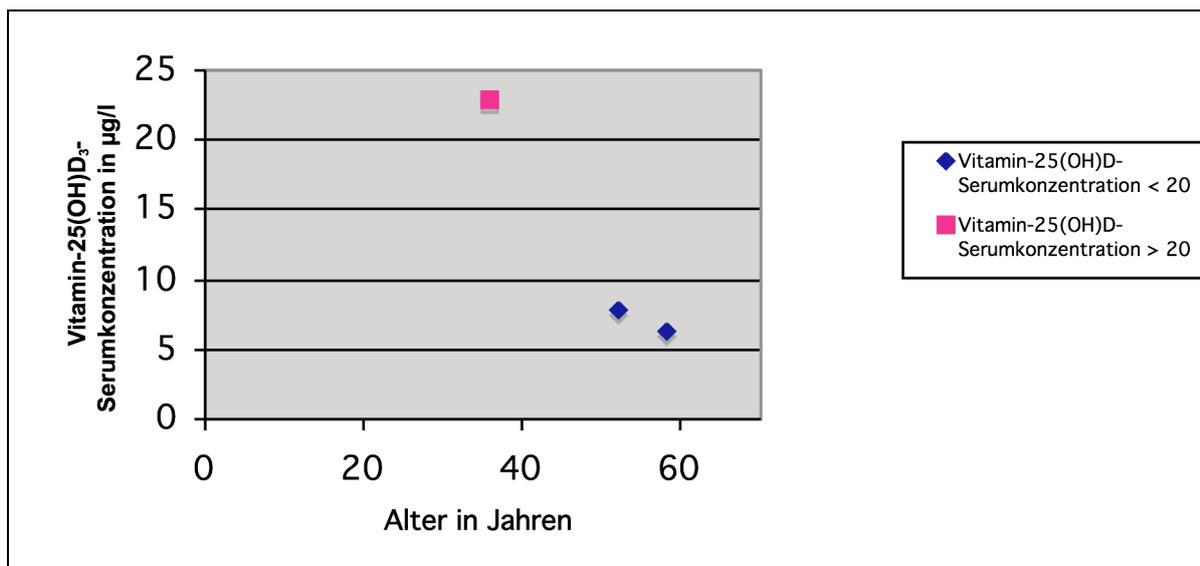


Abbildung 14: Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration bei Frauen mit einem Zervixkarzinom in Korrelation mit dem Alter (Jahre)

7 von 10 Teilnehmerinnen wiesen eine Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration von unter 20 µg/l mit einem Durchschnittswert von $9,0 \pm 1,9$ µg/l ($n = 7$) auf. Eine 71 Jahre alte Teilnehmerin mit Ovarialkarzinom zeigte eine Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration (32,0 µg/l), die abgeleitet von den Messungen der 6 älteren Teilnehmerinnen dieser Gruppe ($61,8 \pm 3,9$ Jahre; $n = 6$) zweimal so hoch war wie das Oberlimit des 95 %-Konfidenzintervalls (16,3 µg/l). Wird dieser hier erwähnte abnormal hohe Wert ignoriert, so ergibt sich eine hohe signifikant negative Korrelation ($r = -0,8439$; $n = 9$; $p < 0,006$) zwischen dem Alter und der Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration bei den verbleibenden 9 Patientinnen dieser zwei Gruppen.

Wie erwartet bestätigte die Kovarianzanalyse der Ergebnisse, die bei den 17 ausgewählten Patientinnen mit Melanom und 9 ausgewählten Patientinnen mit Ovarial- oder Zervixkarzinom festgehalten wurden, die negative Korrelation ($r = -0,6506$; $p < 0,001$) zwischen der Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration und dem Alter.

4.9 Korrelation zwischen Alter und Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration bei Patientinnen mit Mammakarzinom

Die Untersuchung der 25 Patientinnen mit einem Mammakarzinom im Bezug auf die Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration ergab, dass 16 (64 %) einen Vitamin-25(OH)D₃-Mangel hatten. Dabei lag der Mittelwert bei 24 µg/l, das Minimum bei 6,6 µg/l, das Maximum bei 20 µg/l, die Range bei 6,6–20 µg/l und der Medianwert bei 14,9 µg/l, die Standardabweichung betrug 4,3. 9 der untersuchten Patientinnen (56 %) hatten keinen Vitamin-25(OH)D₃-Mangel. Dabei lag der Mittelwert bei

29,3 $\mu\text{g/l}$, das Minimum bei 21 $\mu\text{g/l}$, das Maximum bei 46,7 $\mu\text{g/l}$, die Range bei 21–46,7 $\mu\text{g/l}$ und der Medianwert bei 28,7 $\mu\text{g/l}$, die Standardabweichung betrug 4 (Tabelle 16).

Tabelle 16: Vitamin-25(OH) D_3 -Serumkonzentration der untersuchten Frauen mit einem Mammakarzinom

	Anzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median	Standardabweichung
Vitamin 25(OH) D_3 < 20 $\mu\text{g/l}$	16	6,6	20	24	14,9	4,3
Vitamin 25(OH) D_3 > 20 $\mu\text{g/l}$	9	21	46,7	29,3	28,7	4

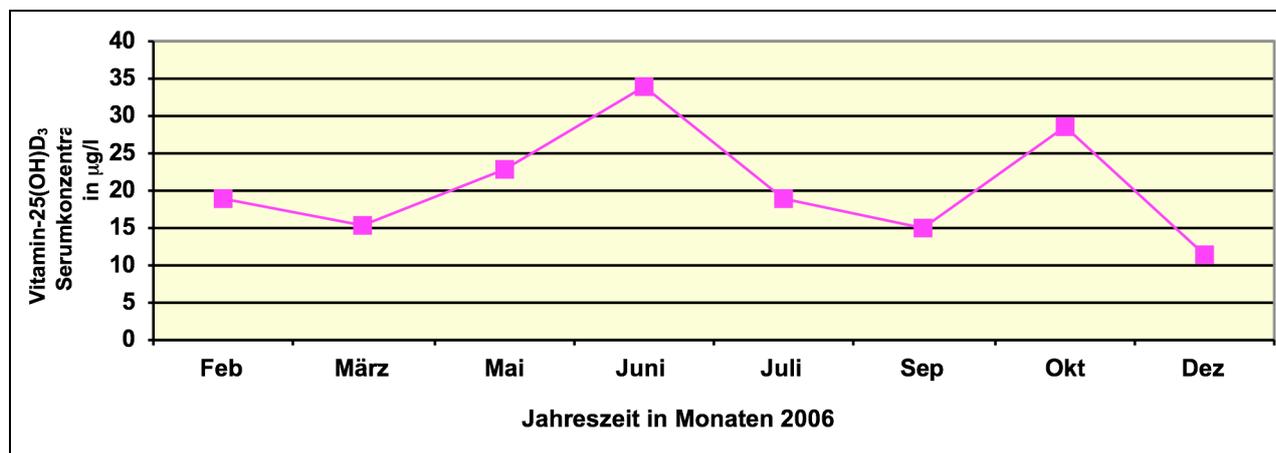


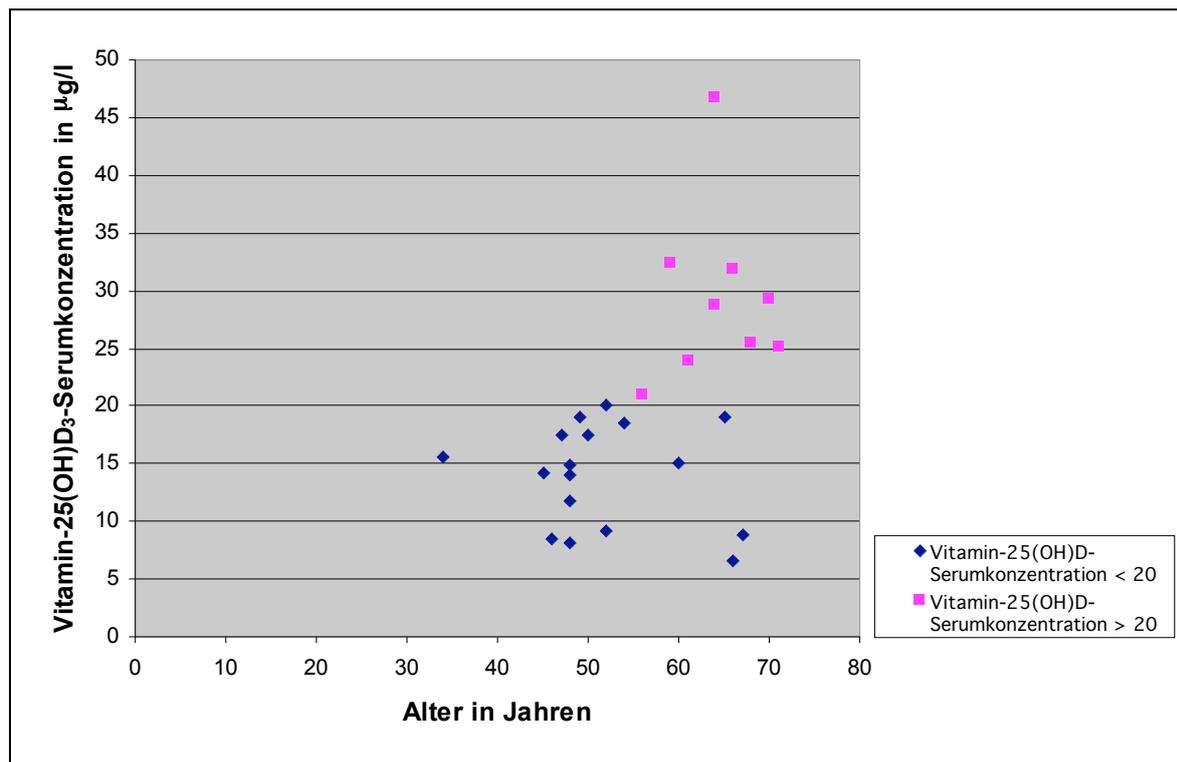
Abbildung 15: Zirkadiane Analyse und Variabilität der Vitamin-25(OH) D_3 -Serumkonzentration bei den untersuchten Frauen mit einem Mammakarzinom

Die Abbildung 15 zeigt die Vitamin-25(OH) D_3 -Serumkonzentration der Patientinnen mit einem Mammakarzinom. Die Vitamin-25(OH) D_3 -Serumkonzentration der Patientinnen wurde in den Wintermonaten Februar (Feb), Oktober (Okt) und Dezember (Dez), in den Frühlingsmonaten März (Mrz) und Mai, in den Sommermonaten Juni und Juli sowie im Herbstmonat September (Sep) 2006 untersucht. Im Sommermonat Juni war die Vitamin-25(OH) D_3 -Serumkonzentration mit 34 $\mu\text{g/l}$ am höchsten und im Wintermonat Dezember (Dez) mit 11 $\mu\text{g/l}$ am niedrigsten.

Von den 26 untersuchten Patientinnen mit einem Mammakarzinom lag der Altersmittelwert bei 56 Jahren, das Minimum bei 34 Jahren, das Maximum bei 71 Jahren und der Medianwert bei 55 Jahren, die Standardabweichung betrug 9,6 (Tabelle 17).

Tabelle 17: Alter der untersuchten Patientinnen mit Mammakarzinom

	Anzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Medianwert	Standardabweichung
Jahre	26	34	71	56	55	9,6

Abbildung 16: Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration bei Frauen mit einem Mammakarzinom im Zusammenhang mit dem Alter (Jahre)

Von den 26 Patientinnen mit Mammakarzinom wiesen 16 eine Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration von unter 20 µg/l auf (Tabelle 18). Die Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration war jedoch trotz des vergleichbaren Alters ($p > 0,6$) in beiden Perioden im Zeitraum von Mai bis Oktober höher ($p < 0,03$) als in der Periode von Dezember bis März (Tabelle 19).

Unerwartet war die signifikant positive Korrelation ($r = +0,4193$; $p < 0,05$) zwischen dem Alter und der Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration bei den 26 Patientinnen. Dies wurde durch die Tatsache bekräftigt, dass die Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration bei 13 Teilnehmerinnen unterschiedlichen Alters über dem Durchschnittswert ($24,1 \pm 2,9$ µg/l) lag ($p < 0,01$).

Dennoch unterschied sich das generelle Durchschnittsalter dieser 26 Patientinnen ($56,1 \pm 1,9$ Jahre) nicht signifikant ($p > 0,1$) von jenem der anderen 25 Patientinnen, die in dieser Studie berücksichtigt wurden ($51,3 \pm 2,8$ Jahre). Ebenso unterschied sich die durchschnittliche Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration der 26 Brustkrebspatientinnen ($19,3 \pm 2,0$ µg/l) nicht signifikant ($p > 0,7$) von jener der anderen 25 Patientinnen dieser Studie ($18,3 \pm 2,1$ µg/l). Des Weiteren gab es keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,3$ oder mehr) bei Alter oder Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration sowohl bei den 11 behandelten und anscheinend kurierten Brustkrebspatientinnen als auch bei den 15 Brustkrebspatientinnen, die immer noch von der Krankheit betroffen waren.

Tabelle 18: Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration von 26 Teilnehmerinnen mit Brustkrebs

Alter (Jahre)	Standardabweichung Alter	25(OH)D ₃ (µg/l)	25(OH)D ₃ < 20 µg/l
< 56	47,9 ± 1,4 (13)	14,7 ± 1,2 (13)	12/13 ^a
≥ 56	65,0 ± 1,0 (13)	24,1 ± 2,9 (13)	4/13

^a Die andere Patientin wies eine Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration von 20,0 µg/l bei einem Alter von 52 Jahren auf.

Tabelle 19: Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration von 26 Teilnehmerinnen mit Brustkrebs

Jahreszeit (Monate)	Alter (Jahre)	25(OH)D ₃ (µg/l)
5–10	55,4 ± 3,6 (10)	24,4 ± 3,3 (10)
12–3	57,1 ± 2,2 (16)	16,2 ± 1,8 (10)

4.10 Integrierte Daten

Die angegebenen 167 untersuchten Teilnehmer verfügten über eine Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration, die in der Mai- bis Oktoberperiode ($23,4 \pm 1,0$ µg/l; $n = 69$) höher ($p < 0,001$) war als im Zeitraum von November bis April ($17,2 \pm 0,8$ µg/l; $n = 98$). Hierbei sei darauf hingewiesen, dass in diesem Fall eine solche Konzentration bereits im November mit einem Durchschnittswert von ($20,0 \pm 1,0$ µg/l; $n = 27$) signifikant niedriger ($df = 55$; $p < 0,03$) war als im September ($23,9 \pm 1,3$ µg/l; $n = 30$), wobei letzterer Wert nahezu identisch mit jenem der Mai- bis Oktoberperiode war.

Eine vergleichbare Situation entsteht, wenn man die nur 52 Krebspatienten mit durchschnittlichen monatlichen Werten von unter 20 µg/l in der Dezember- bis Aprilperiode und über 20 µg/l in der Mai- bis Novemberperiode betrachtet. Daher betrug in der letztgenannten Periode die Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration durchschnittlich 23,2 ±1,4 µg/l (n = 38) und unterschied sich damit (p < 0,001) um nur 14,6 ±1,0 µg/l (n = 54) vom erstgenannten Zeitraum.

Bei 92 Krebspatienten wurden die Geschlechtsunterschiede nicht berücksichtigt, da das Durchschnittsalter bei den männlichen Patienten (64,5 ±2,1 Jahre) signifikant höher (p < 0,001) war als bei den Patientinnen (53,9 ±1,7 Jahre; n = 51).

Zu berücksichtigen ist auch, dass eine hohe Auftretenshäufigkeit der Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration von unter 20 µg/l bei allen Teilnehmergruppen beobachtet wurde. Solch eine Auftretenshäufigkeit lag bei 75 Patienten mit Prostatahyperplasie in der Tat bei 48 % und steigerte sich (p < 0,05) auf 59,7 ±4,3 % bei den 6 Untersuchungsgruppen.

5 Diskussion

Vitamin-D-Mangel könnte heute als pandemisch gelten und mit einem vergrößerten Risiko, an verschiedenen Krankheiten einschließlich verbreiteter Krebsarten zu erkranken, assoziiert werden (Holick und Chen 2008). Es wurden neuere prospektive Studien (2007), insbesondere in den USA, zur Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration im Zusammenhang mit Krebsmortalität durchgeführt (Freedman et al., 2007). Dagegen blieb, sogar wenn ein höherer Plasma-25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel gefunden wurde, der auf einen Krebsrückgang schließen ließe – wie es in der Tat bei kolorektalem Krebs der Fall war –, der Einfluss des 25-Hydroxyvitamin D auf Patienten mit bestehendem kolorektalem Krebs unbekannt (Ng et al., 2008). In Deutschland wurde bereits eine Verbindung zwischen der Progression von malignem Melanom mit reduziertem 25-Hydroxyvitamin-D-Serumspiegel gefunden (Nürnberg et al., 2008). Die vorliegende Studie befasst sich mit zirkulierenden 25-Hydroxyvitamin-D-Konzentrationen bei Patienten mit unterschiedlichen Tumorerkrankungen.

Mit der in dieser Studie verwendeten Testmethode wurde der Referenzbereich für die Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration mit 20–60 µg/l angegeben.

Ein Vitamin-25(OH)D₃-Mangel wurde bei einer Serumkonzentration kleiner 20 µg/l und eine ausreichende Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration mit größer 20 µg/l definiert.

Hier stellt sich die Frage, wie hoch der Normwert für Vitamin 25(OH)D₃ anzusetzen ist. Laut Holick et al. liegt die für die Knochengesundheit erforderliche Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration bei einem Mindestwert von 20 µg/l (Holick et al., 2005). Die für die Zellgesundheit erforderliche Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration beträgt 30 µg/l. Bei einer niedrigen Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration reagiert der Körper mit der Ausschüttung von Parathormon. Es kommt zur Bereitstellung von Calcium, um der niedrigen Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration entgegenzuwirken. Oberhalb einer Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration von 30 bis 40 µg/l fällt der Parathormonspiegel nicht weiter (Thomas et al., 1998; Holick et al., 2005). Krall et al. und Dawson-Hughes et al. berichten, dass sich saisonale Unterschiede in der Knochendichte schon bei Patienten mit einer Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration ab 37 µg/l und darunter finden (Krall et al., 1989; Dawson-Hughes et al., 1991). Diese unterschiedlichen Untersuchungsergebnisse und Meinungen bezüglich der Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration bedürfen einer weitergehenden Erforschung, um eine allgemeingültige Aussage über den Normwert des Vitamins 25(OH)D₃ treffen zu können.

In der vorliegenden Studie wurden fünf Hauptaspekte herausgearbeitet.

Erstens offenbart diese Studie eine hohe Auftretenshäufigkeit und abnormal niedrige Werte einer Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration < 20 µg/l bei deutschen Patienten. 60 % der Patienten und 56 % der Patientinnen hatten eine Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration < 20 µg/l und damit eine Hypovitaminose. Solch eine niedrige Konzentration wurde bei beinahe 50 % der 75 Patienten mit Prostatahyperplasie beobachtet; ihr Auftreten nahm bei den Teilnehmergruppen sogar zu.

Zweitens ist festzuhalten, dass in den meisten Fällen der 174 untersuchten Patienten und Patientinnen die Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration in der späten Frühlings-, Sommer- und frühen Herbstperiode höher war als im restlichen Jahr. Dies war beispielsweise bei Patienten mit Prostatakarzinom unter 70 Jahren, bei Patienten und Patientinnen mit Melanom und bei Patientinnen mit Brustkrebs der Fall.

Drittens zeigte ein Vergleich bezüglich der Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration zwischen Frauen und Männern keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration lag im Winter/Frühjahr bei den untersuchten Frauen bei Median 18 µg/l und bei den untersuchten Männern bei Median 17 µg/l. Im Sommer/Herbst lag die Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentrationen bei den Frauen bei Median 22 µg/l und bei den untersuchten Männern bei Median 21 µg/l. Für die Häufigkeit einer niedrigen Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration spielt die Jahreszeit und die geografische Breite eine wichtige Rolle. So sind die gemessenen Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentrationen in Paris als Vertreter mitteleuropäischer Verhältnisse bei einer geografischen Breite von 49° untersucht worden. Dabei zeigte sich, dass die in Paris untersuchten Männer im Sommer/Herbst Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentrationen von 23,4 ±8,0 µg/l SD und im Winter/Frühjahr von 8,2 ±2,8 µg/l SD hatten. Im Vergleich mit den Vitamin-25(OH)D₂-Serumkonzentrationen der Männer in Paris schnitten die untersuchten Männer im Köln-Bonner Raum des Medizinischen Zentrums Bonn im Winter/Frühjahr (Median 17 µg/l) besser ab. Zu bedenken ist im Winter die Reduktion der UV-Strahlung durch Smog in der Gegend von Paris (Grant und Holick, 2005). Die Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentrationen waren im Winter/Frühjahr und im Sommer/Herbst zu niedrig, wenn man davon ausgeht, dass für die Zellgesundheit optimale Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentrationen bei 30–60 µg/l liegen (Holick, 2002).

Viertens kann davon ausgegangen werden, dass zumindest bei einigen Gruppen die Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration mit ansteigendem Alter abnahm. Dies war am offensichtlichsten bei Patientinnen der Fall, ausgenommen jene mit Brustkrebs.

Dieses Phänomen war auch bei Patienten mit Prostatahyperplasie, die in der späten Sommer-/frühen Herbstperiode untersucht wurden, zu beobachten. Trotz der Analyse aller 176 Patienten und Patientinnen dieser Studie gelang es nicht, eine statistische Signifikanz nachzuweisen. Eine altersbezogene Abnahme der Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration könnte, zumindest teilweise, der Tatsache zuzuschreiben sein, dass die gleiche Lichtzufuhr eine genügende Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration bei jungen Teilnehmern merkbarer erhöhte als bei älteren Patienten (MacLaughlin und Holick, 1985). Das am wenigsten erwartete Ergebnis bestand, wie bereits oben angedeutet wurde, in einer positiven Korrelation zwischen dem Alter und der Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration bei Patientinnen mit Brustkrebs. Solch ein Ergebnis steht im Gegensatz zu den Befunden anderer Krebspatientinnen dieser Studie. Dieses Ergebnis könnte mit der Ernährung der älteren Frauen, die von einem Mammakarzinom befallen waren, zusammenhängen. Lin et al. zeigten in ihrer Studie, die sich mit der Nahrungsaufnahme von Calcium und Vitamin D bei Mammakarzinompatientinnen beschäftigte, dass ältere Patientinnen (> 50 Jahre) sich bewusster ernährten und regelmäßiger Vitamin D und Calcium zu sich nahmen als jüngere an Mammakarzinom erkrankte Frauen. Damit hatte eine größere Anzahl (54 %) der über 50-jährigen Patientinnen eine ausreichende Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration (> 20 µg/l) (Lin et al., 2007). Weitere Ursachen, warum die Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration im Vergleich von jüngeren mit älteren Patientinnen bei den älteren mit > 20 µg/l höher war als bei den jüngeren, sind noch immer unklar und bedürfen einer weiteren Erforschung.

Fünftens zeigten die Ergebnisse der Studie einen Vitamin-25(OH)D₃-Mangel bei Patienten mit Prostata-, Mamma-, Zervix- und Ovarialkarzinom sowie mit dem malignen Melanom.

66 % der in unserem Kollektiv untersuchten Patienten mit einem Prostatakarzinom hatten eine Vitamin-25(OH)D₃-Unterversorgung. Die Patienten wurden über das gesamte Jahr 2006 beobachtet. Somit konnten die saisonalen Schwankungen der Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration berücksichtigt werden. Dabei lag der Median der Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration im Winter/Frühjahr bei 13,5 ±7 µg/l SD und im Sommer/Herbst bei 24 ±10 µg/l SD. Ahonen et al. zeigten im Rahmen einer sehr großen finnischen Studie (n = 19.000, Beobachtungszeit 13 Jahre), dass Patienten mit einer verminderten Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Prostatakarzinoms aufwiesen (Ahonen et al., 2000). Dabei lagen die von Ahonen et al. untersuchten Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentrationen im Winter/Frühjahr unterhalb 25 µg/l und im Sommer/Herbst

unter 32 µg/l. In der Follow-up-Studie von Tuohimaa et al. zeigte eine Subgruppenanalyse, dass 40- bis 41-jährige Männer mit einer Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration von unter 50 µg/l ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Prostatakarzinoms hatten und zusätzlich die aggressivsten Tumore aufwiesen (Tuohimaa et al., 2001).

Einen weiteren Zusammenhang zwischen dem Prostatakarzinom und einem Vitamin-25(OH)D₃-Mangel belegen auch andere Studien. Es konnte gezeigt werden, dass das Prostatakarzinom in Ländern nahe des Äquators seltener ist (Hanchette und Schwartz, 1992). Die Rate an Prostatakarzinomen in den USA ist umgekehrt proportional zur Höhe der ultravioletten Strahlung, die für die Vitamin-D-Synthese notwendig ist (Skowronski et al., 1993; Skowronski et al., 1995; Zaridze und Boyle, 1987).

Im Kollektiv der Patientinnen mit einem Mammakarzinom zeigte sich, dass 64 % eine Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration von unter 20 µg/l hatten und damit einen klinischen Vitamin-25(OH)D₃-Mangel aufwiesen. Das Ergebnis könnte annehmen lassen, dass eine niedrige Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration ein besonderes Brustkrebsrisiko darstellt, zumindest für Patientinnen unterhalb der Mittfünfziger. Eine solche Annahme stimmt sowohl mit der Unterdrückung der MCF-7-Brustkrebszellen-Proliferation durch 1α, 25(OH)₂D₃ (Friedrich et al., 2006) als auch mit dem protektiven Effekt von UV-B-Strahlung auf das Brustkrebsrisiko überein (Mohr et al., 2008).

Eine Fall-Kontroll-Studie wurde auf der Jahrestagung 2006 der American Association for Cancer Research in Washington vorgestellt. Julie Knight und Mitarbeiter vom Samuel Lunenfeld Research Institute in Toronto haben 536 Brustkrebspatientinnen nach ihrer Sonnenexposition im Alter von 10 bis 29 Jahren untersucht. In dieses Alter fällt die Entwicklung der weiblichen Brustdrüse. Frauen, die während dieser Zeit häufig im Freien waren und einem Außenberuf nachgingen, erkrankten später zu 40 % seltener an Brustkrebs. Auch die Einnahme von Lebertran im Alter von 10 bis 19 Jahren könnte nach den Ergebnissen dieser Studie eine protektive Wirkung (25 %) haben. In einer vorausgegangenen Studie sehen Knight et al. eine Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration von 55 µg/l als optimal für die Tumorprävention an (Knight et al., 2007). Dieser Wert sei hoch genug, um eine Wirkung zu zeigen, und niedrig genug, um andere Gesundheitsrisiken auszuschließen. In dieser Studie lag das Maximum der Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration bei 46 µg/l und damit unter der tumorpräventiven Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration von 55 µg/l. Dass sich bei mehr als der Hälfte der Patientinnen mit einem Mammakarzinom erniedrigte Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentrationen zeigten, belegt auch die Studie von Lin et al. In diese Studie wurden 10.578 prämenopausale und 20.909 postmenopausale

Frauen untersucht. Nach einem durchschnittlichen Follow-up von 10 Jahren hatten 276 prämenopausale und 743 postmenopausale Frauen einen invasiven Brustkrebs entwickelt. Hinsichtlich der Tumorcharakteristika zeigte sich bei Frauen mit steigender Menge sowohl von Calcium wie auch von Vitamin D ein protektiver Effekt für maligne Tumorformen mit schlechter Zelldifferenzierung und einer Tumorgröße von kleiner als 2 cm (Lin et al., 2007). Eine Studie der University of California konnte zeigen, dass das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, um 50 % sinkt, wenn 2000 IE Vitamin D täglich zusätzlich zur Nahrung eingenommen werden, und zwar bei gleichzeitigem 10- bis 15-minütigem Aufenthalt in der Sonne pro Tag. Andererseits gibt es auch Daten, die keinen Zusammenhang zwischen dem Vitamin D und dem Mamma-karzinom zeigten, so in der Studie von Rowan T. Chlebowski und Mitarbeitern von der University of California Los Angeles. Sie werteten die Daten der Women's Health Initiative (WHI) aus, Daten von über 36.000 Frauen, die ursprünglich für ein anderes Forschungsinteresse erhoben worden waren: die Wirksamkeit von Calcium- und Vitamin-D-Gaben für die Vorbeugung von Knochenbrüchen. Die Hälfte der Frauen hatte täglich 1000 mg Calcium und 400 IU (Internationale Einheiten) Vitamin D bekommen, die andere Hälfte, die Kontrollgruppe, nicht. Die Frauen wurden über einen Zeitraum von 7 Jahren beobachtet. Nach dieser Zeit hatten fast ebenso viele Frauen in der Gruppe mit den Calcium- und Vitamin-D-Gaben einen Brustkrebs entwickelt (528) wie bei jenen in der Kontrollgruppe (546) (Chlebowski et al., 2008).

Es zeigten in unserem Kollektiv 66 % der Patientinnen mit einem Zervixkarzinom und 71 % der Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom eine Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration < 20 µg/l. Dabei wurden drei Patientinnen mit einem Zervixkarzinom untersucht. Um aussagekräftige Daten zu erhalten, wäre eine Studie mit höheren Fallzahlen notwendig. Wie wichtig das Sonnenlicht und damit eine ausreichende Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration ist, verdeutlicht ein weltweiter Vergleich nationaler Erkrankungszahlen in 107 Ländern. Dabei konnte gezeigt werden, dass das Zervix- und Ovarialkarzinom in sonnigen Ländern, die näher am Äquator liegen, wesentlich seltener auftritt, als in höheren Breitengraden. Das Forscherteam um die Professoren Cedric F. Garland und William B. Grant von der Universität in San Diego machen dafür die im Süden stärkere UV-B-Strahlung verantwortlich, welche die Bildung von Vitamin D₃ im Körper ermöglicht. Die Forscher hatten schon in früheren Studien den Schutzeffekt von Sonnenlicht für das Ovarial-, Brust-, Darm- und Nierenkarzinom mit ähnlichen Ergebnissen untersucht (Garland et al., 2007).

66 % der untersuchten Patienten mit einem malignen Melanom hatten einen Vitamin-25(OH)D₃-Mangel (Vitamin-25(OH)D₃-Serumkonzentration < 20 µg/l). Es gibt keinen wissenschaftlichen Beleg dafür, dass eine regelmäßige maßvolle Sonnenexposition

ein malignes Melanom verursacht. Grass und Bopp untersuchten in der Schweiz die Mortalität des malignen Melanoms bei Menschen mit verschiedenen Berufen und stellten fest, dass Menschen, die hauptsächlich Bürotätigkeiten ausführten, eine höhere Mortalität aufwiesen im Vergleich mit Menschen, die beruflich häufig und regelmäßig der Sonne ausgesetzt waren (Grass und Bopp, 2005). Die amerikanische Gesundheitsbehörde FDA stellte nach einer Melanom-Konferenz 1995 fest, dass die Beziehung zwischen Melanom und Sonnenlicht unklar ist. Ein Melanom wird jedoch häufiger bei Menschen festgestellt, die sich nicht regelmäßig der Sonne aussetzen, und selten bei Menschen, die sich regelmäßig in der Sonne aufhalten. Die höchste Steigerung der Melanom-Inzidenz tritt in Körperregionen mit viel intermittierender Sonnenexposition auf (Körperstamm des Mannes und untere Extremitäten der Frau). Die Tatsache, dass weniger als 10 % der kutanen Melanome im Gesicht lokalisiert sind, wo die kumulative Sonnenexposition am höchsten ist, unterstützt diese These (Whiteman et al., 2006). Dies lässt jedoch auch vermuten, dass zusätzlich genetische Faktoren eine weit wichtigere Rolle bei der Entwicklung eines Melanoms spielen als regelmäßige maßvolle Sonnenexposition. Es gibt aber auch Hinweise darauf, dass Sonnencremes, die nur vor UV-B-Strahlen schützen, das Verhältnis an UV-B- und UV-A-Strahlen, die in die Haut eindringen, verschieben und dadurch zur Entwicklung eines Melanoms beitragen (Holick et al., 2005). Garland et al. haben die Hautkrebsraten in Queensland mit denen im übrigen Australien verglichen, weil in Queensland der Gebrauch von Sonnencreme sehr früh und sehr stark von Ärzten propagiert wurde. Die weitverbreitete Benutzung von Sonnencreme hatte zur Folge, dass die Häufigkeit von malignen Melanomen in Queensland stark angestiegen war. Zum Zeitpunkt dieser Studie (1992) hatte Queensland die höchste Häufigkeit von Melanom-Erkrankungen. In den anderen Teilen Australiens, in denen die Ärzte den Gebrauch von Sonnencreme erst später propagiert haben, war die Hautkrebsrate mit einem entsprechenden Zeitverzug ebenfalls angestiegen (Garland et al., 1992). Die Patienten in der vorliegenden Studie stammen alle aus Deutschland (Köln-Bonner Raum). Insofern ist eine Studie aus dem gleichen geografischen Raum für diese Studie interessant. Autier et al. befragten Personen aus Deutschland, Frankreich und Belgien in einer Fall-Kontroll-Studie mit 418 Melanom-Patienten und 438 gesunden Kontrollpatienten. Um solche Faktoren auszuschließen, welche die Statistik verzerren könnten, haben die Autoren Patienten und Kontrollpersonen neben einer Untergliederung nach dem Hauttyp in Gruppen danach eingeteilt, ob sie in der Kindheit Sonnenbrände hatten. Eine weitere Einteilung unterschied zwischen Patienten, die sich der Gefahren übermäßiger UV-Strahlung bewusst waren, und jenen, denen dieses Bewusstsein fehlte. Diese Einteilung wurde im Hinblick auf die Vermutung betrachtet, dass Menschen mit Sonnenbranderfahrungen in der Kindheit mehr Son-

nencreme benutzen. Die Forscher kamen dabei zu dem Schluss, dass Menschen mit Sonnenbranderfahrungen mehr Sonnencreme benutzten und ein höheres Melanomrisiko hatten. Nach gegenwärtigem Wissensstand geht man davon aus, dass kurzzeitige intensive Sonnenexposition, vor allem Sonnenbrände in der Kindheit, das Melanomrisiko erhöhen (Gandini et al., 2005; Osterlind et al., 1988), während chronische, weniger intensive Sonnenexposition keinen Risikofaktor darstellt, sondern eher eine protektive Wirkung hat (Elwood und Jopson, 1997; Elwood et al., 1985; Kennedy et al., 2003; Grass und Bopp, 2005).

Fazit

In der vorliegenden Arbeit wurden Probanden mit unterschiedlichen Tumorerkrankungen aus Deutschland (Köln-Bonner Raum) hinsichtlich des Vitamin-D-Status untersucht. Bei einer großen Anzahl der Patienten wurde eine Vitamin-D-Versorgung vorgefunden, die nach den aktuellen Studien als defizitär angesehen werden muss. Die bisherigen Daten aus den USA deuten darauf hin, dass mit dieser defizitären Vitamin-D-Versorgung nicht nur die klassischen Erkrankungen, wie z. B. Osteoporose, sondern auch die Häufigkeit und die Prognose unterschiedlicher Tumorerkrankungen assoziiert sein könnten. Sollten sich diese Vermutungen, insbesondere die Korrelation verschiedener Tumorerkrankungen durch weitere zukünftige Studien bestätigen lassen, so hätten diese Beobachtungen eine große gesundheitspolitische Relevanz, insbesondere auf dem Gebiet der Präventivmedizin. Es gibt allerdings auch Studien, die den Zusammenhang zwischen Krebserkrankungen und Vitamin D nicht bestätigen konnten. Daher sollten weitere, möglichst breit angelegte Studien (Feldstudien, Interventionsstudien) auf der Basis dieser Erkenntnisse folgen.

Literaturverzeichnis

- Ahonen MH, Tenkanen L, Teppo L, Hakama M, Tuohimaa P (2000): Prostate cancer risk and prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D levels (Finland). *Cancer Causes Control*. 2000 Oct; 11(9): 847–52.
- American Academy of Pediatrics committee on communications (2006): PEDIATRICS. Dec; Vol. 118(No. 6) Dec.: pp. 2563–2569.
- Berger M (1995): Kalzium-, Phosphor- und Knochenstoffwechsel – Kalziumregulierende Hormone. In: Schmailzl KJG (Hrsg.): (Hrsg.): *Harrison Innere Medizin*. Band 2, 13. Aufl. Blackwell-Wissenschaft; Berlin, Wien: Blackwell-Wissenschaft., S. 2494–2502.
- Bikle DD, Halloran BP, Gee E, Ryzen E, Haddad JG (1986): Free 25-hydroxyvitamin D levels are normal in subjects with liver disease and reduced total 25-hydroxyvitamin D levels. *J Clin Invest*. 78: 748–52.
- Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willet WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B (2007): Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am. J. Clin. Nutr*. 84: 18–28.
- Chen TC, Persons K, Liu WW, Chen ML, Holick MF (1995): The antiproliferative and differentiative activities of 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ are potentiated by epidermal growth factor and attenuated by insulin in cultured human keratinocytes. *J Invest Dermatol*. 104: 113–7.
- Chlebowski RT, Johnson KC, Kooperberg C, Pettinger M, Wactawski-Wende J (2008): Calcium Plus Vitamin D Supplementation and the Risk of Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 100: 1581–1591.
- Clemens TL, Adams JS, Henderson SL, Holick MF (1982): Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D₃. *Lancet*. 9: 74–6.
- Clemens TL, Zhou XY, Myles M, Endres D, Lindsay R. (1986): Serum vitamin D₂ and vitamin D₃ metabolite concentrations and absorption of vitamin D₂ in elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 63: 656–60.
- Compston JE, Vedi S, Ledger JE, Webb A, Gazet JC, Pilkington TR (1981): Vitamin D status and bone histomorphometry in gross obesity. *Am J Clin Nutr*. 34: 2359–63.
- Cordero JB, Cozzolino M, Lu Y, Vidal M, Slatopolsky E, Stahl PD, Barbieri MA (2002): Dihydroxyvitamin D down-regulates cell membrane growth- and nuclear growth-promoting signals by the epidermal growth factor receptor. *J Biol Chem*. 277: 38965–71.
- Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, Harris S, Sokoll LJ, Falconer G (1991): Effect of vitamin D supplementation on wintertime and overall bone loss in healthy postmenopausal women. *Intern Med*. 115: 505–12.

- Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R (2005): Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporosis Int.* Jul; 16(7): 713–6.
- Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E (2005): Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol.* 289: F8–28.
- Elwood JM, Gallagher RP, Hill GB, Pearson JC (1985): Cutaneous melanoma in relation to intermittent and constant sun exposure – the Western Canada Melanoma Study. *Int J Cancer.* 35: 427–33.
- Elwood JM, Jopson J (1997): Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. *Int J Cancer.* 73: 198–203.
- Feldmann B, Jehle PM, Mohan S, Lang GE, Lang GK, Brueckel J, Boehm BO (2000): Diabetic retinopathy is associated with decreased serum levels of free IGF-I and changes of IGF-binding proteins. *Horm IGF Res.* 10: 53–9.
- Freedman DM, Looker AC, Chang S-C, Graubard BI (2007): Prospektive study of serum vitamin D and cancer mortality in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 99: 1594–1602.
- Friedrich M, Diesing D, Cordes T, Fischer D, Diedrich K (2006): Vitamin D-metabolism in the human breast cancer cell line MCF-7. *Anticancer Res.* Jul/Aug; 26(4A): 2755–9.
- Gallagher JC, Riggs BL, Eisman J, Hamstra A, Arnaud SB, DeLuca HF (1979): Intestinal calcium absorption and serum vitamin D metabolites in normal subjects and osteoporotic patients: effect of age and dietary calcium. *J Clin Invest.* 64: 729–36.
- Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C, Boyle P, Melchi CF (2005): Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer.* 41: 2040–59.
- Garland CF, Garland FC, Gorham ED (1992): Could sunscreens increase melanoma risk? *Am J Public Health.* 82: 614–5.
- Garland FC, Mohr SB, Garland CF, Gorham ED, Grant WB. (2007): Is ultraviolet B irradiance inversely associated with incidence rates of endometrial cancer: an ecological study of 107 countries. *Prev Med.* Nov; 45(5): 327–31.
- Gorham ED, Mohr SB, Garland CF, Chaplin G, Garland FC (2007): Do sunscreens increase risk of melanoma in populations residing at higher latitudes? *Epidemiol.* 17: 956–63.
- Grant WB (2002): An estimate of premature cancer mortality in the U. S. due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. *Cancer.* 94: 1867–75.
- Grant WB, Garland CF (2002): Evidence supporting the role of vitamin D in reducing the risk of cancer. *J Intern Med.* Aug; 252(2): 178–9; author reply 179–80.

- Grant WB, Holick MF (2005): Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. *Altern Med Rev.* Jun; 10(2): 94–111.
- Grass, R., Bopp, M (2005): Melanom-Mortalität. *Praxis.* 94: 1295–1300.
- Hanchette CL, Schwartz GG (1992): Geographic patterns of prostate cancer mortality. Evidence for a protective effect of ultraviolet radiation. *Cancer.* 70: 2861–9.
- Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A (2003): Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr.* 22: 142–6.
- Hess A, Unger L (1921): Cure of infantile rickets by sunlight. *JAMA.* 77: 39–41.
- Hirani V, Primatesta P (2005): Vitamin D concentrations among people aged 65 years and over living in private households and institutions in England: population survey. *Age Ageing.* 34: 485–91.
- Holick MF (1995): Noncalcemic actions of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and clinical applications. *Bone.* Aug; 17(2 Suppl): 107S-1–11.
- Holick MF (2002): Sunlight and vitamin D: both good for cardiovascular health. *J Gen Intern Med.* Sep; 17(9): 733–5.
- Holick MF (2003): Evolution and function of vitamin D. *Recent Results Cancer Res.* 164: 3–28.
- Holick MF (2006): High prevalence of Vitamin D inadequacy and implications for health. *Maryo Clin Proc.* 81: 353–73.
- Holick MF, Chen TC (2008): Vitamin D deficiency; a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 87: 1080–6.
- Holick MF, Jenksin M (2003): *The UV Advantage.* New York, NY: iBooks 2003.
- Holick MF, Chen ML, Heinrich G, Ohyama YI, Okuda K, Omdahl JL, Chen TC (1994): Expression of 25-hydroxyvitamin D₃-24-hydroxylase mRNA in cultured human keratinocytes. *Proc Soc Exp Biol Med.* 207: 57–61.
- Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzer JT, Petruschke RA, Chen E, de Papp AE (2005): Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 90(6): 3215–24.
- Hollis BW: Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency (2005): Implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr.* 135: 317–22.
- Huldschinsky K (1919): Heilung von Rachitis durch künstliche Höhensonne. *Dtsch J Med Wochenschr.* 45: 712–713.
- Jehle PM, Jehle DR (2000): Use of corticosteroids in nephrology — risk and prevention of osteoporosis induction. *Nephrol Dial Transplant.* May; 15(5): 565–8 .

- Karp CM, Pan H, Zhang M, Buckley DJ, Schuler LA (2004): Identification of HRPAP20: a novel phosphoprotein that enhances growth and survival in hormone-responsive tumor cells. *AR Cancer Res.* 64: 1016–25.
- Karp CM, Shukla MN, Buckley DJ (2007): HRPAP20: a novel calmodulin-binding protein that increases breast cancer cell invasion. *AR Oncogene* 26: 1780–8.
- Kennedy C, Bajdik CD, Willemze R, De Grujil FR, Bouwes Bavinck JN (2003): The influence of painful sunburns and lifetime sun exposure on the risk of actinic keratoses, seborrheic warts, melanocytic nevi, atypical nevi, and skin cancer. *J Invest Dermatol.* 120: 1087–93.
- Knight JA, Figueiredo JC, Ennis M, McLaughlin JR, Hood N, O'Malley F, Andrulis IL, Goodwin PJ (2007): Influence of young age at diagnosis and family history of breast or ovarian cancer on breast cancer outcomes in a population-based cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 105: 69–80.
- Krall EA, Sahyoun N, Tannenbaum S, Dallal GE, Dawson-Hughes BN (1989): Effect of vitamin D intake on seasonal variations in parathyroid hormone secretion in postmenopausal women. *Engl J Med.* 321: 1777–83.
- Kubodera N, Miyamoto K, Akiyama M, Matsumoto M, Mori T (1991): Synthetic studies of vitamin D analogues. IX. Synthesis and differentiation-inducing activity of 1 alpha, 25-dihydroxy-23-oxa-, thia-, and azavitamin D₃. *Chem Pharm Bull.* 39: 3221–4.
- Lin J, Manson JE, Lee IM, Cook NR, Buring JE, Zhang SM (2007): Intakes of calcium and vitamin D and breast cancer risk in women. *Intern Med.* 167: 1050–9.
- Liu L, Lee MH, Cohen M, Bommakanti M, Freedman LP (1996): Transcriptional activation of the Cdk inhibitor p21 by vitamin D₃ leads to the induced differentiation of the melanocytic cell line U937. *Genes Dev.* 10: 142–153.
- Looker AC, Dawson-Hughes B, Calvo MS, Gunter EW, Sahyoun NR (2002): Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III. *Bone.* 30: 771–7.
- MacLaughlin J, Holick MF (1985): Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D₃. *J Clin Invest.* 76: 1536–8.
- Malabana A, Veronikis IE, Holick MF (1998): Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet.* 351: 805–6.
- Matsumoto K, Azuma Y, Kiyoki M, Okumara H, Hashimoto K, Yoshikaea K (1991): Involvement of endogenously produced 1,25-hydroxyvitamin- D₃ in the growth and differentiation of human keratinocytes. *Biochem. Biophys.* 1092: 311–318.
- Meyerhardt JA, Wu K, Feskanich D, Hollis BW, Giovannucci EL, Fuchs CS (2008): Circulating 25-hydroxyvitamin D levels and survival in patients with colateral cancer. *J Clin Oncol.* 26: 2984–2991.

- Mohr SB, Garland CF, Gorham ED, Grant WB, Garland FC (2007): Is ultraviolet B irradiance inversely associated with incidence rates of endometrial cancer: an ecological study of 107 countries. *Prev Med.* 45: 327–31.
- Mohr SB, Garland CF, Gorham ED, Grant WB, Garland FC (2008): Relationship between low ultraviolet B irradiance and higher breast cancer risk in 107 countries. *Breast J.* 14: 255–60.
- Ng K, Meyerhardt JA, Wu K, Feskanich D, Hollis BW, Giovannucci EL und Fuchs CS (2008): Zirkulierende 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel und Überlebensdauer von Patienten mit kolorektalem Krebs. *J Clin Oncol.* 26: 2984–29–91, 2008.
- Norman AW, Okumura WH, Bishop JE, Henry HL (2002): Update on biological actions of 1 α , 25(OH)₂-Vitamin D₃ (rapid effects) and 24R, 25(OH)₂-Vitamin D₃. *Moll Cell Endocrinol.* 197: 1–13.
- Norman AW, Bouillon R, Lips P (2007): Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* Nov 8; 357(19): 1980–1; author reply 1981–2.
- Nürnberg B, Schadendorf D, Gärtner B, Pföhler C, Herrmann W, Tilgen W und Reichrath J (2008): Die Verbindung von Progression eines malignen Melanoms mit einem reduzierten 25-Hydroxyvitamin-D-Serumspiegel. *Exp Dermatol.* 17: 627, 2008.
- Osterlind A, Tucker MA, Stone BJ, Jensen OM (1988): The Danish case-control study of cutaneous malignant melanoma. II. Importance of UV-light exposure. *Int J Cancer.* 42: 319–24.
- Reichrath J (2008): Sunlight, Vitamin D and Skin Cancer. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, Band 624.
- Schmidt-Gayk H, Chen TC, Bühring M, Holick MF (1998): Exposure to a suberythemal dose of ultraviolet irradiation prevents bone loss in hemodialysis patients. In: Holick MF, Jung EG: *Biologic Effects of Light*. [proceedings of a symposium, Basel, Switzerland], November 1–3.
- Scientific Committee on Food (2002): The Tolerable Upper Intake Level of Vitamin D. 16 Dez.;. 2002/46/EG.
- Siddiqui AM, Kamfar HZ (2007): Prevalence of vitamin D deficiency rickets in adolescent school girls in Western region, Saudi Arabia. *Saudi Med J.* 28: 441–4.
- Skowronski RJ, Peehl DM, Feldman D (1993): Vitamin D and prostate cancer: 1,25 dihydroxyvitamin D₃ receptors and actions in human prostate cancer cell lines. *Endocrinology.* 132: 1952–60.
- Skowronski RJ, Peehl DM, Feldman D (1995): Actions of vitamin D₃, analogs on human prostate cancer cell lines: comparison with 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Endocrinology.* 136: 20–6.

- Slovik DM, Adams JS, Neer RM, Holick MF, Potts JT Jr., N Engl (1981): Deficient production of 1,25-dihydroxyvitamin D in elderly osteoporotic patients. *J Med.* 305: 372–4.
- Thomas KK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, Vamvakas EC, Dick IM, Prince RL, Finkelstein JS (1998): Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med.* 338: 777–83.
- Tuohimaa P, Lyakhovich A, Aksenov N, Pennanen P, Syväälä H, Lou YR, Ahonen M, Hasan T, Pasanen P, Bläuer M, Manninen T, Miettinen S, Vilja P, Ylikomi T (2001): Vitamin D and prostate cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 76: 125–34.
- Vieth R (2006): *Prog Biophys Mol. Biol. Sep;* 92(1): 26–32.
- Webb AR, Kline L, Holick MF (1988): 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.* 67: 373–8.
- Whiteman DC, Lee EY, Williamson R, Watt P, Hughes MC, Green AC (2006): Sun exposure and host phenotype as predictors of cutaneous melanoma associated with neval remnants or dermal elastosis. *Int J Cancer.* 119: 636–22.
- Whitlatch LW, Young MV, Schwartz GG, Flanagan JN, Burnstein KL, Lokeshwar BL, Rich ES, Holick MF, Chen TC (2002): 25-Hydroxyvitamin D-1 α -hydroxylase activity is diminished in human prostate cancer cells and is enhanced by gene transfer. *J. Steroid. Biochem Mol Biol.* 81: 135–40.
- Windaus A, Schenck F, von Weder F (1936): Über das Bestrahlungsprodukt aus 7-Dehydro-Cholesterin. *Hoppe-Seylers Z Physiol Chem.* 241: 100–3.
- Zaridze DG, Boyle P (1987): Cancer of the prostate: epidemiology and aetiology. *Br J Urol.* 59: 493–502.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Vitamin D Stoffwechsel	4
Abbildung 2:	Anteil von Frauen und Männern an der Studie	25
Abbildung 3:	Zirkadiane Analyse und Variabilität der Vitamin-25(OH)D ₃ -Serumkonzentration bei den untersuchten Männern mit Prostatahyperplasie	26
Abbildung 4:	Vitamin-25(OH)D ₃ -Serumkonzentration bei Patienten mit Prostatahyperplasie in Korrelation mit dem Alter (Jahre)	27
Abbildung 5:	Zirkadiane Analyse und Variabilität der Vitamin-25(OH)D ₃ -Serumkonzentration bei den untersuchten Patienten mit Prostatakarzinom	29
Abbildung 6:	Vitamin-25(OH)D ₃ -Serumkonzentration bei Männern mit einem Prostatakarzinom im Zusammenhang mit dem Alter (Jahren)	30
Abbildung 7:	Zirkadiane Analyse und Variabilität der Vitamin-25(OH)D ₃ -Serumkonzentration der untersuchten Männer mit einem malignen Melanom	32
Abbildung 8:	Vitamin-25(OH)D ₃ -Serumkonzentration bei Männern mit einem malignen Melanom im Zusammenhang mit dem Alter (Jahre)	34
Abbildung 9:	Zirkadiane Analyse der Vitamin-25(OH)D-Serumkonzentration bei Frauen mit einem malignen Melanom	35
Abbildung 10:	Vitamin-25(OH)D ₃ -Serumkonzentration bei Frauen mit einem malignen Melanom im Zusammenhang mit dem Alter (Jahre)	36
Abbildung 11:	Zirkadiane Analyse der Vitamin-25(OH)D ₃ -Serumkonzentration bei Frauen mit einem Ovarialkarzinom	39
Abbildung 12:	Vitamin-25(OH)D ₃ -Serumkonzentration bei Frauen mit einem Ovarialkarzinom in Korrelation mit dem Alter (Jahre)	40
Abbildung 13:	Zirkadiane Analyse der Vitamin-25(OH)D ₃ -Serumkonzentration bei Frauen mit einem Zervixkarzinom	41
Abbildung 14:	Vitamin-25(OH)D ₃ -Serumkonzentration bei Frauen mit einem Zervixkarzinom in Korrelation mit dem Alter (Jahre)	42
Abbildung 15:	Zirkadiane Analyse und Variabilität der Vitamin-25(OH)D ₃ -Serumkonzentration bei den untersuchten Frauen mit einem Mammakarzinom	43
Abbildung 16:	Vitamin-25(OH)D ₃ -Serumkonzentration bei Frauen mit einem Mammakarzinom im Zusammenhang mit dem Alter (Jahre)	44

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Vitamin-25(OH)D ₃ -Serumkonzentration bei Patienten mit Prostatahyperplasie	26
Tabelle 2:	Alter der Patienten mit Prostatahyperplasie	27
Tabelle 3:	Vitamin-25(OH)D ₃ -Serumkonzentration von 75 Teilnehmern mit Prostatahyperplasie	28
Tabelle 4:	Vitamin-25(OH)D ₃ -Serumkonzentration der untersuchten Männer mit einem Prostatakarzinom	28
Tabelle 5:	Alter der untersuchten Männer mit einem Prostatakarzinom	29
Tabelle 6:	Vitamin-25(OH)D ₃ -Serumkonzentration von 20 Teilnehmern mit Prostatakarzinom	31
Tabelle 7:	Vitamin-25(OH)D-Serumkonzentration der untersuchten Männer mit einem malignen Melanom	32
Tabelle 8:	Alter der Patienten mit einem malignen Melanom	33
Tabelle 9:	Vitamin-25(OH)D ₃ -Serumkonzentration der untersuchten Frauen mit einem malignen Melanom	35
Tabelle 10:	Alter der untersuchten Frauen mit einem malignen Melanom	36
Tabelle 11:	Vitamin-25(OH)D ₃ -Serumkonzentration von 39 Teilnehmern mit Melanom	38
Tabelle 12:	Vitamin-25(OH)D ₃ -Serumkonzentration der untersuchten Patientinnen mit Ovarialkarzinom	38
Tabelle 13:	Alter der untersuchten Patientinnen mit Ovarialkarzinom	39
Tabelle 14:	Vitamin-25(OH)D ₃ -Serumkonzentration der untersuchten Frauen mit einem Zervixkarzinom	40
Tabelle 15:	Alter der untersuchten Patientinnen mit Zervixkarzinom	41
Tabelle 16:	Vitamin-25(OH)D ₃ -Serumkonzentration der untersuchten Frauen mit einem Mammakarzinom	43
Tabelle 17:	Alter der untersuchten Patientinnen mit Mammakarzinom	44
Tabelle 18:	Vitamin-25(OH)D ₃ -Serumkonzentration von 26 Teilnehmerinnen mit Brustkrebs	45
Tabelle 19:	Vitamin-25(OH)D ₃ -Serumkonzentration von 26 Teilnehmerinnen mit Brustkrebs	45

Abkürzungsverzeichnis

CYP24	24-Hydroxylase
CYP27A1	25-Hydroxylase
CYP27B1	1 α -Hydroxylase
25(OH)D ₃	25-Hydroxycholecalciferol, 25-Hydroxyvitamin D, Calcidiol
BSA	Bowines Serum Albumin
C-erbA	monoklonaler Antikörper
CPM	Count per minit
DAG	Danky Anti Gath (Antikörper)
7-DHC	7-Dehydrocholesterol
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
FDA	Food and Drug Administration
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
IgE	Immunglobulin E
INF-a	Interferon-a
MCF-7-	Michigan Cancer Foundation Brustdrüse
NCI	National Cancer Institute
NSB	Non Spencifie Baining
P21	Kinaseinhibitor
PTH	Parathormon
T-/B-	Lymphozyten
TGF	Tumor Growth Factor
UV	ultraviolette Strahlung
VDE	Vitamin-D-Rezeptoren
VDR	Vitamin D Receptor
WHI	Woman's Health Initiative

Danksagung

Mein aufrichtiger Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Uwe Reinhold für die Überlassung des Dissertationsthemas und für seine exzellente Betreuung im gesamten Verlauf meiner Dissertation. Seine Unterstützung sowohl in den organisatorischen und inhaltlichen Belangen von der Studienplanung über die Durchführung bis zur Auswertung und Diskussion der Arbeit waren unverzichtbar. Seine kontinuierliche Betreuung, auch in seiner Urlaubszeit, seine Motivationskünste und Kritik waren mir eine große Hilfe und trugen wesentlich zum Gelingen der Arbeit bei. Vielen Dank Prof. Reinhold.

Ich möchte mich sehr herzlich bei Dr. med. dent. Thorsten Haussühl bedanken, der mir die Doktorarbeit ermöglicht, mich beruflich sehr geprägt hat und mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand, auch in Zeiten, in denen er es mit mir nicht leicht hatte. Seine selbstlose Art hat mir imponiert.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie. Meinen besten Eltern der Welt, Anna und Marian, die mir das Studium und die Durchführung dieser Arbeit ermöglicht haben. Ich danke euch für eure liebevolle Unterstützung und immer anwesenden Rückhalt. Meinem Bruder Martin danke ich sehr für hilfreiche Anregungen. Meinen lieben Kindern Carolina und Max möchte ich meine Arbeit widmen, denn sie sind es, die mich inspirieren und stark machen. Danke, dass ihr alle immer hinter mir steht!

Schließlich möchte ich in besonderer Weise meinem liebsten Mann Bernd danken. Nicht nur für die Hilfe bei EDV-Problemen und bei der Durchsicht meiner Promotion, sondern für seine Liebe und den Rückhalt, den ich durch ihn habe.

Lebenslauf

Name: Barbara Maria Schmitz, geb. Reichel

Geburtsdatum: 07.10.1973

Geburtsort: Königshütte

Staatsangehörigkeit: Bundesrepublik Deutschland

Familienstand: verheiratet

Konfession: römisch-katholisch

Schul- und Hochschulbesuche

- 08/1985 bis 06/1994 Gymnasium Alleestraße Siegburg und Neusprachiges
Gymnasium Ursulinenschule Bornheim-Hersel mit Abschluss
Hochschulreife
- 09/1994 bis 08/1995 freiwilliges soziales Jahr im Marienhospital Brühl/Rheinland
- 10/1995 bis 12/2003 Studium der Humanmedizin und Zahnmedizin
an der Universität Homburg/Saar mit Examen in Zahnmedizin
- seit 11/2004 berufliche Tätigkeit als Zahnärztin

Selbstständigkeitserklärung

Ich versichere, dass ich die Arbeit selbstständig verfasst, keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen kenntlich gemacht habe. Ich versichere weiter, dass ich bei der Auswahl und Auswertung von Material und bei der inhaltlich-materiellen Anfertigung der Arbeit nur von den genannten Personen in der jeweils angegebenen Weise Hilfe erfahren und insbesondere nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten in Anspruch genommen habe.

.....

Ort, Datum

.....

Unterschrift