

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Prof. Dr. Th. Vogt

Artifizielle UV-Exposition und Vitamin D-Status: Systematisches Review mit Metaanalyse zu möglichen Einflussfaktoren

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Humanmedizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2017

vorgelegt von:

Nadine Danielle Jager

geb. am: 05.08.1990 in Völklingen

Tag der Promotion:

Dekan: Prof. Dr. M.D. Menger

1. Berichterstatter: Prof. Dr. J. Reichrath

2. Berichterstatter:

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

TABELLENVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

| | | |
|----------|--|----------|
| 1 | ZUSAMMENFASSUNG | 1 |
| 1.1 | Deutsche Zusammenfassung | 1 |
| 1.2 | Abstract..... | 2 |
| 2 | EINLEITUNG | 3 |
| 2.1 | Motivation und Ziel der Arbeit..... | 3 |
| 2.2 | Vitamin D-Physiologie | 4 |
| 2.2.1 | Begriffserklärung und Struktur | 4 |
| 2.2.2 | Vitamin D-Quellen und Photochemie von Vitamin D ₃ | 5 |
| 2.2.3 | Vitamin D-Stoffwechsel im menschlichen Körper..... | 6 |
| 2.3 | Vitamin D-Funktionen im menschlichen Körper | 8 |
| 2.3.1 | Endokrine Funktionen..... | 9 |
| 2.3.2 | Autokrine und parakrine Funktionen | 12 |
| 2.4 | Vitamin D-Mangel assoziierte Erkrankungen | 13 |
| 2.4.1 | Osteoporose und Frakturen | 13 |
| 2.4.2 | Sekundärer Hyperparathyreoidismus..... | 14 |
| 2.4.3 | Muskelschwäche und Fallneigung..... | 14 |
| 2.4.4 | Maligne Erkrankungen..... | 14 |
| 2.4.5 | Autoimmun- und Infektionskrankheiten..... | 15 |
| 2.4.6 | Diabetes mellitus Typ 2 und metabolisches Syndrom..... | 17 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 2.4.7 | Kardiovaskuläre Erkrankungen | 18 |
| 2.4.8 | Erkrankungen des zentralen Nervensystems | 19 |
| 2.5 | Vitamin D-Mangel..... | 21 |
| 2.5.1 | Vitamin D-Mangel: Definition | 22 |
| 2.5.2 | Vitamin D-Mangel: Ursachen..... | 22 |
| 2.5.3 | Situation in Deutschland..... | 24 |
| 2.5.4 | Situation weltweit | 24 |
| 2.6 | Vitamin D-Substitution..... | 25 |
| 2.6.1 | Orale Vitamin-Substitution..... | 25 |
| 2.6.2 | UV-bestrahlte Haut | 27 |
| 2.7 | Faktoren, die den Vitamin D-Serumspiegel beeinflussen | 32 |
| 2.7.1 | 25(OH)D ₃ -Baselinewert..... | 32 |
| 2.7.2 | Hautpigmentierung | 33 |
| 2.7.3 | Alter | 35 |
| 2.7.4 | Geographische Lage..... | 36 |
| 2.7.5 | UVB-Exposition und kutane Vitamin D ₃ -Synthese..... | 39 |
| 2.7.6 | Orale Nahrungsaufnahme und Medikamenteneinnahme..... | 41 |
| 2.8 | Fragestellung dieser Arbeit..... | 43 |
| 3 | MATERIAL UND METHODEN | 44 |
| 3.1 | Literaturrecherche..... | 44 |
| 3.2 | Ein- und Ausschlusskriterien..... | 45 |
| 3.2.1 | Ein- und Ausschlusskriterien für Probanden | 45 |
| 3.2.2 | Ein- und Ausschlusskriterien für Studien | 45 |
| 3.3 | Metaanalytische Methodik..... | 46 |

| | | |
|----------|---|------------|
| 4 | ERGEBNISSE | 48 |
| 4.1 | Ergebnisse der Literaturrecherche | 48 |
| 4.2 | Beschreibung der Primärstudien..... | 49 |
| 4.3 | Metaanalyse | 58 |
| 4.4 | Subgruppenanalyse | 59 |
| 4.4.1 | Einflussgröße Bestrahlungsstärke auf den 25(OH)D ₃ -Serumanstieg | 59 |
| 4.4.2 | Einflussgröße bestrahlte KOF auf den 25(OH)D ₃ -Serumanstieg | 60 |
| 4.4.3 | Einflussgröße Zeitintervalle zwischen den Bestrahlungen und Gesamtdauer auf den 25(OH)D ₃ -Serumanstieg..... | 62 |
| 4.4.4 | Einflussgröße Baselinewert auf den 25(OH)D ₃ -Serumanstieg..... | 62 |
| 4.4.5 | Spontanverlauf der 25(OH)D ₃ -Werte | 64 |
| 5 | DISKUSSION..... | 65 |
| 5.1 | Kritische Betrachtung der eigenen Untersuchung | 66 |
| 5.1.1 | Diskussion der Primärstudien | 66 |
| 5.1.2 | Diskussion der Metaanalyse | 67 |
| 5.2 | Vergleich der eigenen Ergebnisse mit denen aus der Literatur | 68 |
| 5.2.1 | Bestrahlungsstärke | 68 |
| 5.2.2 | Bestrahlte KOF | 70 |
| 5.2.3 | Bestrahlungsdauer und -intervall | 72 |
| 5.2.4 | 25(OH)D ₃ -Baselinewert..... | 73 |
| 5.2.5 | Weitere Faktoren..... | 73 |
| 5.3 | Schlussfolgerungen / Konklusionen | 75 |
| 6 | LITERATURVERZEICHNIS..... | 77 |
| 7 | PUBLIKATION / DANKSAGUNG | 101 |

| | | |
|----------|--------------------------|---|
| 7.1 | Publikation..... | Fehler! Textmarke nicht definiert. |
| 7.2 | Danksagung | Fehler! Textmarke nicht definiert. |
| 8 | LEBENS LAUF | 102 |
| 9 | ANHANG | 103 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Strukturformel von Vitamin D ₂ und Vitamin D ₃ | 5 |
| Abbildung 2: Vitamin D-Stoffwechsel | 8 |
| Abbildung 3: Genomische Effekte des 1,25(OH) ₂ D ₃ : Komplexbildung zwischen 1,25(OH) ₂ D ₃ , VDR und RXR induziert durch Bindung an VDRE eine Transkriptionsänderung..... | 9 |
| Abbildung 4: Renal und extrarenal produziertes 1,25(OH) ₂ D ₃ und seine endokrinen, autokrinen und parakrinen Funktionen | 10 |
| Abbildung 5: Wirkungen von 1,25(OH) ₂ D ₃ (blau) und PTH (rot) auf den Blutcalciumspiegel | 11 |
| Abbildung 6: Rolle des Vitamin D (1,25(OH) ₂ D ₃) im Immunsystem..... | 17 |
| Abbildung 7: Vitamin D-Funktionen im Überblick..... | 21 |
| Abbildung 8: Eindringtiefe der UV-Strahlung in die Haut | 29 |
| Abbildung 9: Zusammenhang zwischen Baseline-25(OH)D ₃ -Wert und 25(OH)D ₃ -Anstieg.. | 33 |
| Abbildung 10: Vitamin D-Serumkonzentration nach einer Ganzkörperbestrahlung von gesunden jungen und älteren Probanden mit 1 MED..... | 36 |
| Abbildung 11: Zusammenhang zwischen 25(OH)D ₃ -Serumspiegel und geographischem Breitengrad | 38 |
| Abbildung 12: Saisonale Veränderung der 25(OH)D ₃ -Spiegel 58 australischer Aborigines nach Geschlecht. Die Daten wurden von Mai 2008 bis Dezember 2009 erhoben..... | 39 |
| Abbildung 13: 25(OH)D ₃ -Anstieg in Abhängigkeit der Dosis (in SED) verschiedener Bestrahlungssysteme. | 41 |
| Abbildung 14: Abhängigkeit des 25(OH)D ₃ -Serumanstieges vom Cholesterinwert: mit steigendem Cholesterinwert nimmt der Anstieg des 25(OH)D ₃ zu | 42 |
| Abbildung 15: Ablauf einer Metaanalyse | 46 |
| Abbildung 16: Flussdiagramm zum Ablauf der Literaturrecherche | 49 |
| Abbildung 17: Zusammenhang zwischen bestrahlter KOF und 25(OH)D ₃ -Anstieg..... | 61 |
| Abbildung 18: Zusammenhang zwischen 25(OH)D ₃ -Baselinewert und -Anstieg..... | 63 |

| | |
|---|--------|
| Tabelle 1: Vitamin D-Gehalt verschiedener Nahrungsmittel | 27 |
| Tabelle 2: Charakteristika der einbezogenen Studien (n=15) | 57 |
| Tabelle 3: Einflussgröße Bestrahlungsstärke auf den 25(OH)D ₃ -Serumanstieg | 60 |
| Tabelle 4: Einflussgröße bestrahlte Körperoberfläche auf den 25(OH)D ₃ -Serumanstieg | 61 |
| Tabelle 5: Einflussgröße Zeitintervalle zwischen den Bestrahlungen und Gesamtdauer auf den 25(OH)D ₃ -Serumanstieg | 62 |
| Tabelle 6: Einflussgröße Baselinewert auf den 25(OH)D ₃ -Serumanstieg nach BB-UVB-Phototherapie | 63 |
| Tabelle 7: Spontanverlauf der 25(OH)D ₃ -Werte (ohne Bestrahlung) | 64 |
| Tabelle 8: Daten aus Primärstudien (n=15) | Anhang |
| Tabelle 9: Zeitpunkt Blutentnahme und 25(OH)D ₃ -Bestimmungsmethode der 15 Primärstudien..... | Anhang |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------------------------------------|---|
| ΔH | 25(OH)D ₃ -Differenz |
| 1,25(OH) ₂ D ₃ | 1,25-Dihydroxyvitamin D ₃ , Calcitriol |
| 25(OH)D ₃ | 25-Hydroxyvitamin D, Calcidiol, 25-Hydroxycholecalciferol |
| 7-DHC | 7-Dehydrocholesterol, Provitamin D ₃ |
| 95% KI | 95% Konfidenzintervall |
| BB-UVB | Broadband-, Breitband-UVB |
| BMI | Body Mass Index |
| BSA | Body Surface Area |
| CIE | Commission Internationale de l'Eclairage, Internationale Beleuchtungskommission |
| CLIA | Chemiluminescence Immunoassay (Chemilumineszenz-Immunassay) |
| DGE | Deutsche Gesellschaft für Ernährung |
| DNA | Desoxyribonukleinsäure |
| Gr. | Gruppe |
| HPLC-MS | High Performance Liquid Chromatography Mass Spectrometry (Verbindung von Flüssigkeitschromatographie mit der Massenspektrometrie) |
| HWZ | Halbwertszeit |
| IE | Internationale Einheiten |
| KHK | Koronare Herzerkrankung |
| KOF | Körperoberfläche |
| LSF | Lichtschutzfaktor |
| MED | Minimale Erythemdosis |
| MEDLINE | Medical Literature Analysis and Retrieval System Online, Meta-Datenbank |
| n | Anzahl (je nach Kontext) |

| | |
|--------------|--|
| n.a. | nicht angegeben |
| NB-UVB | Narrowband-, Schmalband-UVB |
| NK-Zellen | Natürliche Killerzellen |
| nm | Nanometer |
| PTH | Parathormon |
| RANK | Receptor Activator of nuclear factor (NF)- κ B |
| RANKL | Receptor Activator of nuclear factor (NF)- κ B Ligand |
| RIA | Radioimmunoassay (Radioimmunassay) |
| RCT | Randomisierte kontrollierte Studie |
| SED | Standard Erythemdosis |
| SLE | Systemischer Lupus Erythematoses |
| TLR | Toll-like-Rezeptor |
| TNF | Tumornekrosefaktor |
| UV-Strahlung | Ultraviolettstrahlung |
| UVA | Ultraviolettes Licht mit einer Wellenlänge von 320 – 380 nm |
| UVB | Ultraviolettes Licht mit einer Wellenlänge von 280 – 320 nm |
| VDBP | Vitamin D-bindendes Protein |
| VDR | Vitamin D-Rezeptor |
| VDRE | Vitamin D-responsibles / empfängliches Element |

1 Zusammenfassung

1.1 Deutsche Zusammenfassung

Ziel der Arbeit war es, den aktuellen Wissensstand zur Relevanz bestimmter Einflussgrößen (Bestrahlungsdosis (in Standard Erythem Dosis (SED)), Fläche des bestrahlten Hautareals, Bestrahlungsdauer, Fraktionierung der Bestrahlungsdosis, Baseline 25(OH)D₃-Serumwert, Alter, Geschlecht) auf die UV-induzierte kutane Vitamin D-Synthese herauszuarbeiten. Dazu führten wir in Übereinstimmung mit den Richtlinien von *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA)* und *Meta-analysis of Observational studies in Epidemiology (MOOSE)* eine Literaturrecherche (MEDLINE 01/1960-07/2016) mit dem Ziel eines systematischen Reviews mit Metaanalyse durch. Um eine ausreichende Standardisierung zu gewährleisten, konzentrierten wir unsere Analyse auf die Exposition mit artifiziellen Bestrahlungssystemen. Zur Beurteilung der Auswirkungen auf die kutane Vitamin D-Synthese, wurden Veränderungen im Vitamin D-Status (25(OH)D₃-Serumkonzentration) betrachtet. Die Literaturrecherche fand unter Verwendung folgender Suchbegriffe statt: *UV, UV radiation, UVB, ultraviolet, ultraviolet radiation, SED, Standard Erythem Dose, vitamin D, vitamin D3, vitamin D increase, 25(OH)D3, 25-Hydroxyvitamin D, 25-Hydroxycholecalciferol*. In unserer Primäranalyse konnten 1099 Studien identifiziert werden, von denen unter Berücksichtigung von Ein- und Ausschlusskriterien 15 Studien in die Metaanalyse eingeflossen sind.

Es konnte herausgefunden werden, dass nach Bestrahlung des gesamten Körpers (100% Körperoberfläche) mit 1 SED und einem Baselinewert von 50 nmol/l, der erwartete 25(OH)D₃-Anstieg 15,87 nmol/l beträgt. In einer Meta-Regression untersuchten wir welche Faktoren für die Heterogenität zwischen den Studien verantwortlich sind. Im Gegensatz zur Fläche der bestrahlten Körperoberfläche ($p = 0,334$) hatte die Gesamtdosis ($p < 0,0001$) und der 25(OH)D₃-Baselinewert ($p < 0,005$) einen signifikanten Einfluss auf den 25(OH)D₃-Anstieg. Dabei führt ein höherer 25(OH)D₃-Baselinewert zu einem geringeren 25(OH)D₃-Zuwachs nach Bestrahlung. Unsere Ergebnisse sprechen dafür, dass eine Einzelbestrahlung zwischen 0,75 und 3 SED die höchste Effektivität bezüglich UV-vermittelter Vitamin D-Synthese aufweist. Weiterhin konnte die Halbwertszeit von 25(OH)D₃ auf 2 Monaten geschätzt werden. Unsere Ergebnisse sollten beim Einsatz von artifiziellen Bestrahlungssystemen zur Optimierung des Vitamin D-Status berücksichtigt werden.

1.2 Abstract

Background: Vitamin D deficiency is a worldwide health problem. Under most living conditions in Europe and North America up to 90% of the body's requirement of vitamin D have to be fulfilled by the UVB-induced cutaneous synthesis of this prohormone. As a consequence, it is of high scientific interest, to determine the impact of various factors on UVB-induced cutaneous vitamin D production, measured as serum 25(OH)D₃ concentration. **Objective:** It was the aim of this systematic review and meta-analysis to investigate our present scientific knowledge on this topic. Additionally, the half-life of 25(OH)D₃ was estimated. **Method:** A systematic literature search was conducted using *MEDLINE* and cross-referenced studies to investigate the impact of exposure to artificial UV-sources on vitamin D status. Relevant parameters included the 25(OH)D₃ serum level before and after exposure, time of exposure, the UV source and dose (in standard erythema dose (SED)). Summary mean differences and 95% confidence intervals (95% CI) were derived from random-effects meta-analysis to account for possible heterogeneity across studies. Furthermore, meta-regression was conducted to account for dose (in SED), 25(OH)D₃ baseline level and exposed body surface area (BSA). **Results & Conclusion:** We found 15 papers published in the past 7 years. Results from meta-regression suggest a statistically significant impact of dose and baseline 25(OH)D₃ level on increase of 25(OH)D₃-level ($p < 0,01$). The mean 25(OH)D₃-increase per SED was estimated to be 0,19 nmol/l (95% CI: 0,11; 0,26). Exposed BSA was not statistically significant associated with the increase of 25(OH)D₃. In conclusion, our study indicates, that single doses between 0,75 and 3 SED result in the highest increase in serum 25(OH)D₃ per dose unit (SED). Exposure with higher single doses of UVB resulted in less pronounced increase in serum 25(OH)D₃ per dose unit. The exposure should be fragmented to several units with a lower dose, instead of one single exposure with a higher dose. The increase in 25(OH)D₃ serum concentration was not proportional to the amount of exposed BSA. Partial exposure of the BSA resulted in relatively higher increase of 25(OH)D₃ serum concentration per $\Delta H / \text{SED} / 1\% \text{ BSA}$ as compared to the whole body. E.g. exposure of face and hands resulted leads to an 8-fold higher increase in $\Delta H / \text{SED} / 1\% \text{ BSA}$ as compared to whole body irradiation. Beside we found out, that the baseline 25(OH)D₃ level is crucial. The lower the baseline, the higher the 25(OH)D₃ augmentation after irradiation. The 25(OH)D₃ level decreases per nmol/l by 0,39 nmol/l on average. The half-life of 25(OH)D₃ can be assumed to be about two months.

2 Einleitung

2.1 Motivation und Ziel der Arbeit

Aus gutem Grund ist der Mangel an Vitamin D in den letzten Jahren in den Mittelpunkt des gesundheitlichen Interesses gerückt. Zahlreiche Studien zeigen, dass Vitamin D essentiell für den Knochen- und Calciumhaushalt ist (Dusso et al. 2005; Wacker & Holick, 2013). Darüber hinaus scheint Vitamin D von Bedeutung zu sein für die Prävention und Behandlung vieler verschiedener Krankheiten, wie Osteoporose (Holick, 2004), Diabetes mellitus Typ 1 und 2 (Littorin et al., 2006; Suzuki et al., 2006), Hypertonie, kardiovaskuläre Erkrankungen (Zittermann & Koerfer, 2008), Multiple Sklerose (Munger et al., 2006) und verschiedener Krebsarten, wie beispielsweise Mamma-, Prostata- oder Koloncarcinom (Holick, 2006; Schwartz & Skinner, 2007). Daher ist es nicht verwunderlich, dass mittels Vitamin D-Supplementierung die Gesamtmortalität einer Bevölkerung gesenkt werden kann (Autier & Gandini, 2007; Zittermann et al., 2009a). Eine Untersuchung aus dem Jahre 2007 schätzte, dass ein adäquater Vitamin D-Spiegel eine Ersparnis der Gesundheitskosten in Europa von etwa 187 Millionen Euro pro Jahr erbringen würde, wohingegen die Kosten der Vitamin D-Versorgung sich nur auf 10 Millionen Euro pro Jahr belaufen würden (Grant et al., 2009).

Die Zahl der Menschen mit Vitamin D-Mangel steigt jedoch an (Holick, 2007, 2014). Gründe dafür sind unter anderem, dass viel darüber publiziert wird, wie karzinogen zu viel Sonnenexposition sein kann (Elwood & Jopson, 1997; Reichrath & Reichrath, 2012) und die damit einhergehende Verwendung hoher Lichtschutzfaktoren (Matsuoka et al., 1987). Außerdem verbringen wir im Vergleich zu unseren Vorfahren immer weniger Zeit im Freien (Holick, 1987; Thieden et al., 2009). Verschiedene Studien schätzen, dass weltweit mehr als 50% der Erwachsenen und Kinder einen zu geringen Vitamin D-Spiegel aufweisen, vor allem in den westlichen Industrieländern (Holick, 2006c, 2014, 2002; Holick & Chen, 2008). Untersuchungen in Deutschland im Zeitraum von 1997 bis 1999 ergaben, dass fast 60% aller Personen unter einem Vitamin D-Mangel leiden, wobei Frauen über 65 Jahre mit 75% besonders schwer betroffen waren (Hintzpeter et al., 2008a). In einer neueren Studie wurde festgestellt, dass sogar im Sommer über die Hälfte der deutschen Bevölkerung einen unzureichenden Vitamin D-Spiegel aufweist (Richter et al., 2014).

Da es nahezu unmöglich ist, dauerhaft die ausreichende Menge dieses wichtigen Stoffes durch die Nahrung zuzuführen (Holick & Chen, 2008), gibt es verschiedene Methoden den

Vitamin D-Spiegel effektiv zu steigern. Dies ist einerseits möglich durch orale Substitution und andererseits durch kutane Produktion (Holick, 2007). Die Haut bildet die Vorstufe von Vitamin D durch Ultraviolette Bestrahlung (UV-Bestrahlung). Insbesondere UVB-Strahlung, deren Spektrum von 280 bis 320 Nanometern (nm) reicht, regt die kutane Vitamin D-Produktion an (Holick et al., 1980a). UVB-Strahlen befinden sich im natürlichen Sonnenlicht. Es ist aber auch möglich, durch künstliche UVB-Quellen dieses Licht zu simulieren (Diffey, 2002). In unseren nördlichen Breitengraden werden die UVB-Photonen im Winter vollständig eliminiert, wodurch kein Vitamin D produziert werden kann (Webb et al., 1988). Folglich sind wir in diesen Monaten auf andere Quellen angewiesen.

In der Literatur ist gut belegt, dass durch künstliche UV-Bestrahlung der Vitamin D-Spiegel effizient gesteigert werden kann (Bogh et al., Wulf, 2012; Lagunova et al., 2013). Hierbei ist es von großer gesundheitlicher Relevanz die optimalen Bedingungen für mögliche Einflussgrößen auf den Vitamin D-Serumspiegel herauszuarbeiten. Daher ist das Ziel der vorliegenden Arbeit, mit Hilfe der aktuellen Literatur, die Faktoren für einen suffizienten Vitamin D-Serumspiegel zu untersuchen.

2.2 Vitamin D-Physiologie

2.2.1 Begriffserklärung und Struktur

Vitamin D ist ein fettlösliches Vitamin und gehört zur Gruppe der hormonell aktiven Steroide. Unter den Begriff „Vitamin D“ (Calciferol) fallen sowohl Vitamin D₂ (Ergocalciferol), als auch Vitamin D₃ (Cholecalciferol, Calcitol). Vitamin D₂ wird im Körper durch aus der Nahrung aufgenommene pflanzliche Sterinderivate synthetisiert. Vitamin D₃ hingegen ist die wichtigste physiologische Form des Vitamin D im Menschen und wird entweder über tierische Lebensmittel zugeführt und im Darm resorbiert oder mit Hilfe von UVB-Strahlung in der Haut gebildet. Diese beiden Vitamin D-Formen unterscheiden sich durch eine Seitenkette in ihrer Strukturformel (Abb. 1). Nach metabolischer Aktivierung sind beide Vitamin D-Formen hormonell aktiv und haben die Funktion eines Prohormons, welches im Körper in seine aktive Form, das Hormon 1,25(OH)₂D₃ (1,25-Dihydroxyvitamin D₃, Calcitriol) umgewandelt wird (Holick et al., 1980b). Daher ist die Bezeichnung „Vitamin“ eigentlich historisch anzusehen, da Vitamine definitionsgemäß Stoffe sind, die der Körper selbst nicht synthetisieren kann und daher auf eine exogene Zufuhr angewiesen ist. Die hormonelle Funktion verdankt 1,25(OH)₂D₃, wie die meisten lipophilen Hormone, seinem intrazellulären Rezeptor, dem Vitamin D-Rezeptor (VDR) (Haussler et al., 1998). Der VDR wirkt als Transkriptions-

faktor und hat somit Einfluss auf die Proteinbiosynthese. Strukturell ähneln die Calciferole den Steroidhormonen, zu denen auch unter anderem Cortisol und Aldosteron gehören.

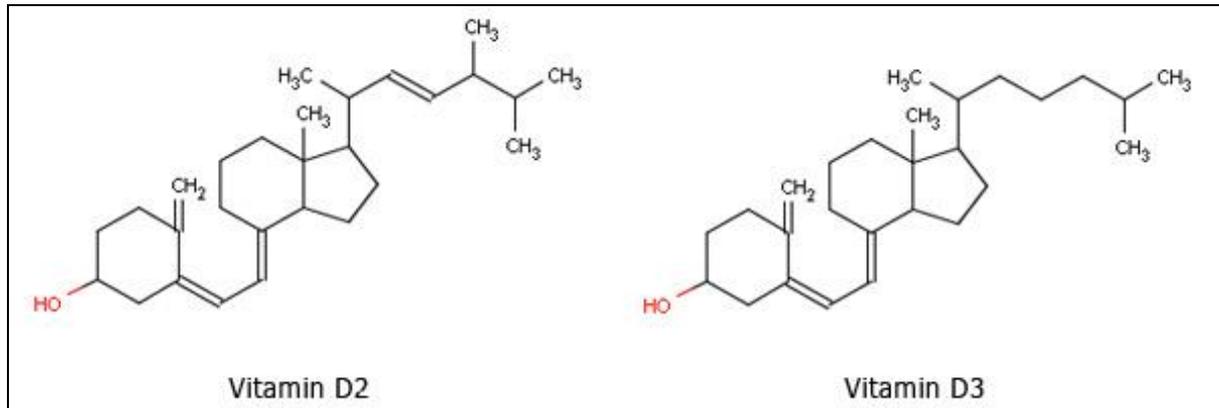


Abbildung 1: Strukturformel von Vitamin D₂ und Vitamin D₃ (Quelle: http://reflexions.ulg.ac.be/cms/c_21144/en/vitamin-d-under-the-sun-exactly?portal=j_55&printView=true)

2.2.2 Vitamin D-Quellen und Photochemie von Vitamin D₃

Vitamin D ist zwar wie andere Vitamine in pflanzlichen, sowie tierischen Lebensmitteln enthalten, ihm kommt aber eine Sonderrolle zu, da der menschliche Körper in der Lage ist, durch Ultraviolettstrahlung (UV-Strahlung) dieses Vitamin selbst zu synthetisieren. Nur etwa 5-10% des Vitamin D-Bedarfs werden durch die Nahrung gedeckt (Holick, 2003). Laut der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) beträgt der Vitamin D-Bedarf pro Tag 20 µg (800 Internationale Einheiten (IE)), die nutritive Zufuhr beträgt laut den Daten der Nationalen Verzehrstudie (NVS) von 2008 jedoch nur 2,2 µg (88 IE) bei den Frauen und 2,9 µg (116 IE) bei den Männern, wobei die größten Mengen an Vitamin D in fettreichem Fisch und Lebertran enthalten sind (Lu et al., 2007). Allein aus ökologischer Sicht ist es daher unmöglich auf diese Weise den Vitamin D-Bedarf zu decken.

Die restlichen 90-95% müssten durch UVB-Strahlung (280-320 nm) der Haut gebildet werden (Holick, 2003; Lehmann & Meurer, 2010). Hierbei bildet 7-DHC (7-Dehydrocholesterol, Provitamin D₃), welches aus Cholesterin entsteht, das photochemische Substrat für die Bildung von Vitamin D₃ in der Haut. 7-DHC findet sich vor allem im Stratum spinosum und Stratum basale der Haut (Norman, 1998). Durch kutane UVB-Bestrahlung mit einer Dosis von mindestens 18 mJ/cm² kommt es zu einer Ringspaltung des 7-DHC (Hollis, 2005), wodurch erst Prävitamin D₃ entsteht, welches thermodynamisch instabil ist und durch eine zeit- und temperaturabhängige Reaktion in Vitamin D₃ (Cholecalciferol) umgewandelt wird. Dieser Prozess benötigt Wärme, da es sich um eine thermische Isomerisierung handelt und

dauert etwa 8 Stunden bis zur vollständigen Umwandlung (Holick, 1995). Unter UV-Ganzkörperbestrahlung kommt es nach 12-24 Stunden zu Maximalwerten der Vitamin D₃-Serumkonzentration, 50% des Prävitamin D₃ sind bereits 2,5 Stunden nach der UV-Bestrahlung in Vitamin D₃ umgewandelt (Holick et al., 1981). Bei längerer UVB-Bestrahlung kann es aber nicht zu einer Vitamin D-Intoxikation kommen, weil Prävitamin D₃ in einer reversiblen Reaktion wieder in 7-DHC umgewandelt wird, welches reversibel zu Tachysterol und Lumisterol abgebaut wird (Webb et al., 1989; Wolpowitz & Gilcrest, 2006). In Wellenlängenbereichen von über 300 nm wird aus Prävitamin D₃ durch eine irreversible Reaktion Toxisterol A (Holick et al., 1981). Auch Vitamin D₃ ist photolabil. Wenn es nicht schnell genug in die Blutbahn gelangt, wird es in einer irreversiblen Reaktion in verschiedene unwirksame Produkte umgewandelt, wie Suprasterole und 5,6-Transvitamin D₃ (Holick et al., 1987). Auf diese Weise schützt sich der Körper durch Produktion von inaktiven Vitamin D-Metaboliten vor einer Überdosierung.

Ist Vitamin D₃ erst einmal in der Haut fertig synthetisiert, wird es anschließend aufgrund seiner Fettlöslichkeit an Transportproteine, wie das Vitamin D-bindende Protein (VDBP) oder Albumin, gebunden und gelangt in die Blutbahn. Mit der Nahrung aufgenommenes Vitamin D₂ und D₃ wird intestinal resorbiert und ebenso vor allem an das VDBP gebunden.

2.2.3 Vitamin D-Stoffwechsel im menschlichen Körper

Vitamin D₃ benötigt für seine Aktivierung 2 Hydroxylierungsschritte. Der Erste davon findet in der Leber statt, der Zweite in der Niere (Lehmann & Meurer, 2010) (Abb. 2). Das aktivierte Endprodukt stellt das 1,25(OH)₂D₃ (1,25-Dihydroxyvitamin D₃, Vitamin D-Hormon, Calcitriol) dar, welches 1971 von Michael F. Holick entdeckt und als Hormon deklariert wurde (Holick et al., 1971).

Zuerst wird das in der Blutbahn zirkulierende Vitamin D zur Leber transportiert. Hier wird es in C-25-Position ein erstes Mal hydroxyliert (25-Hydroxylierung). Diese Reaktion wird durch das mikrosomale Cytochrom P450-Enzym CYP27A1, welches zu den 25-Hydroxylasen gehört, katalysiert (Holick, 2007; Jones, 2008). Neben CYP27A1 spielt bei dieser Umwandlung auch das Cytochrom P450-Enzym CYP2R1 eine wesentliche Rolle (Cheng et al., 2003; Shinkyō et al., 2004). Der dabei entstandene Metabolit 25(OH)D₃ (25-Hydroxyvitamin D, Calcidiol, 25-Hydroxycholecalciferol) gelangt nach seiner Bildung rasch in den Blutkreislauf, wo er an das VDBP gebunden wird.

Ein Teil des fettlöslichen $25(\text{OH})\text{D}_3$ wird im Fettgewebe und in geringem Maße auch im Muskel gespeichert und in Mangelsituationen wieder an das Blut abgegeben (Mawer et al., 1972; Wortsman et al., 2000). Hinsichtlich der Halbwertszeit (HWZ) des, in der Blutbahn zirkulierenden $25(\text{OH})\text{D}_3$, herrschen uneinheitliche Meinungen. Verschiedene Studien berichten je nach Vitamin D-Gesamtstatus von etwa 2 bis 3 Wochen (Holick, 2006c; Jones, 2008; Vicchio et al., 1993). Reinhold Vieth, sowie Jones berichten sogar von einer HWZ von etwa 2 Monaten (Jones, 2008; Vieth, 1999). Nach der Einnahme hoher Dosen Vitamin D (50.000 IE / Tag) kann die HWZ sogar auf bis zu 90 Tage steigen (F. Wu et al., 2003).

Ein anderer Teil des an VDBP gebundenen $25(\text{OH})\text{D}_3$ gelangt über die Blutzirkulation zur Niere, wo es weiter verstoffwechselt wird. Anschließend wird dieser VDBP- $25(\text{OH})\text{D}_3$ -Komplex von Nierenzellen aufgenommen. Die Aufnahme in die Nierenzelle erfolgt über Endozytose mit Hilfe der Proteine Megalin und Cubilin. Im Anschluss wird das VDBP durch Peptidasen vom $25(\text{OH})\text{D}_3$ abgespalten (Dusso et al., 2005). In den Mitochondrien der Tubuluszellen der Niere wird das nun ungebundene $25(\text{OH})\text{D}_3$ ein zweites Mal hydroxyliert in 1α -Position. Diese Reaktion wird mit Hilfe des Cytochrom P450-Enzyms CYP27B1 (1α -Hydroxylase) katalysiert, welche in der Mitochondrienmembran verankert ist (Holick, 2007). Durch diese Reaktion entsteht das, nun biologisch aktive Hormon $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, welches erneut in die Blutzirkulation gerät. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ bindet mit sehr hoher Affinität an den VDR (Hart et al., 2006). Dieser aktivierte Vitamin D-Metabolit erreicht über die Blutzirkulation seine Zielorgane, wie zum Beispiel Darm, Knochen, Nebenschilddrüse oder die Niere selbst, wo er über den VDR wirkt.

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ kann jedoch laut neueren Untersuchungen nicht nur in der Niere gebildet werden, sondern auch extrarenal (Hewison et al., 2007; Holick, 2007; Lehmann & Meurer, 2003; Jones, 2007). Verschiedene Zellen (unter anderem Keratinozyten, Makrophagen, B- und T-Zellen, dendritische Zellen, Osteoblasten, Dickdarmzellen, Prostata- und verschiedene Krebszellen) besitzen durch das Enzym 1α -Hydroxylase (CYP27B1) die Fähigkeit zur $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Synthese aus $25(\text{OH})\text{D}_3$. In den Keratozyten der Haut konnte sowohl das Enzym 25 -Hydroxylase, als auch das Enzym 1α -Hydroxylase nachgewiesen werden, sodass Keratozyten die enzymatische Ausstattung besitzen aus 7-DHC komplett autonom $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ zu bilden (Bikle et al., 1986; Lehmann et al., 1999). Es wird davon ausgegangen, dass das extrarenal gebildete $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ jeweils an Ort und Stelle seine gewebsspezifische Funktionen erfüllt (Holick, 2007), wie zum Beispiel die Regulation von Zellwachstum,

Differenzierung oder Apoptose der Zellen. Weiterhin hat das $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ mit nur 5-15 Stunden eine wesentlich kürzere HWZ als $25(\text{OH})\text{D}_3$ (Hart et al., 2006; Jones, 2008).

Der Vitamin D-Abbau findet in den Zielzellen und den Tubuluszellen der Niere statt. Hier wird $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ zu $24,25(\text{OH})_3\text{D}$ hydroxyliert. Diese Reaktion wird durch das Enzym 24-Hydroxylase (CYP24A1) katalysiert. Die Bildung der 24-Hydroxylase wird unter anderem durch Anwesenheit von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ angeregt, wodurch überhöhte Spiegel des Hormons verhindert werden (Lehmann & Meurer, 2010). Das Abbauprodukt, die biologisch inaktive, wasserlösliche Calcitronsäure, wird letztendlich über die Galle ausgeschieden (Holick, 2007).

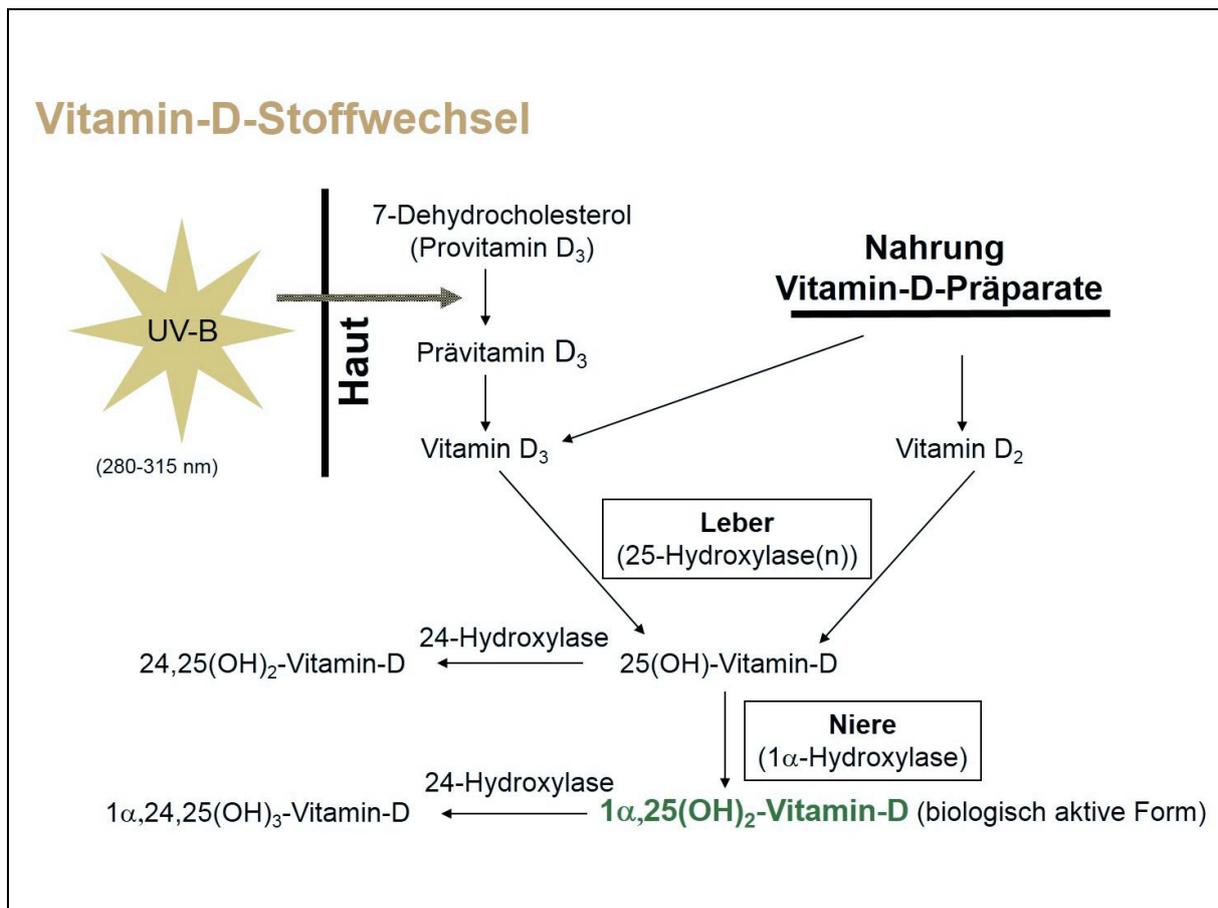


Abbildung 2: Vitamin D-Stoffwechsel (Quelle: Bundesamt für Strahlenschutz, <https://www.bfs.de/DE/themen/opt/uv/wirkung/akut/vitamin.html>)

2.3 Vitamin D-Funktionen im menschlichen Körper

Die aktive Form des Vitamin D₃ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ hat vielfältige positive Wirkungen im menschlichen Körper. Lange bekannt ist, dass $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ eine wichtige Rolle im Calcium- und Phosphatstoffwechsel spielt. Die Funktion des $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ bei anderen physiologischen und pathologischen Prozessen im menschlichen Körper ist jedoch erst in den letzten Jahren be-

geschrieben worden (Holick, 2007). In den Zellen der Zielorgane wirkt $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ wie ein Steroidhormon. Es bindet an den intrazellulären VDR, der zu den Kernrezeptoren gezählt wird, und gelangt so in den Zellkern. Hier ist die Bindung des VDR an einen weiteren Rezeptor erforderlich, den sogenannten Retinoid-X-Rezeptor (RXR). Durch die Bindung vom VDR an den RXR kommt es zu einer Konformationsänderung des VDR, wodurch die Bindung von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ermöglicht wird (Abb. 3). Der so gebildete Vitamin-VDR-RXR-Komplex assoziiert dann mit dem Vitamin D-responsiblen Elementen (VDRE) und hat nun, durch Veränderung der Transkription von verschiedenen Vitamin D-responsiblen Genen der Desoxyribonukleinsäure (DNA), Auswirkung auf die Proteinbiosynthese und somit auf die Steuerung und biologische Wirkung der Zelle (Dusso et al., 2005; Ringe et al., 2003).

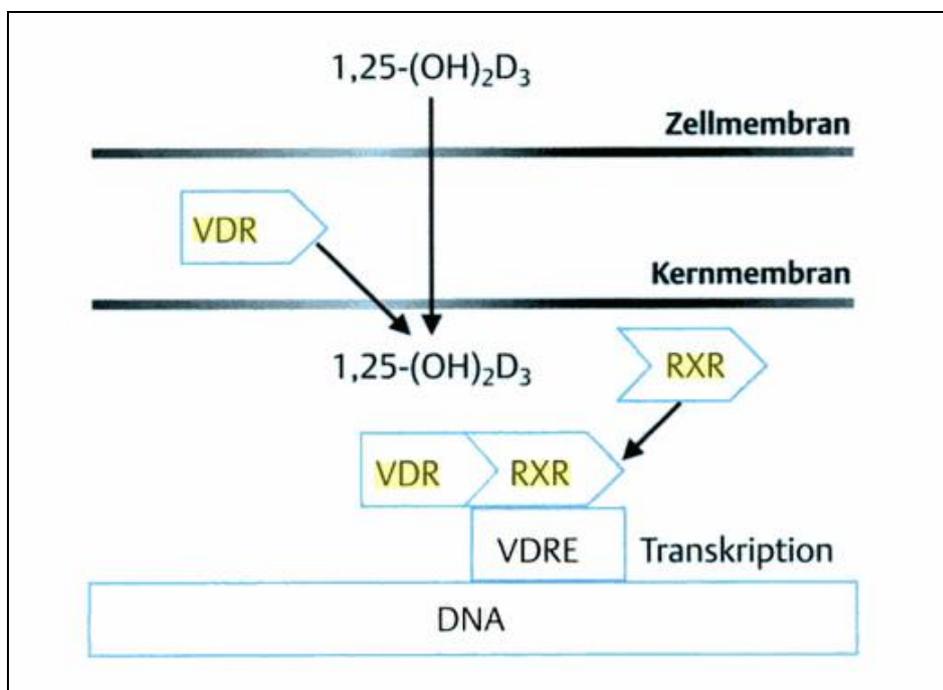


Abbildung 3: Genomische Effekte des $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$: Komplexbildung zwischen $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, VDR und RXR induziert durch Bindung an VDRE eine Transkriptionsänderung (Quelle: Ringe et al., 2003)

2.3.1 Endokrine Funktionen

Hormone können auf 3 verschiedene Arten wirken. Zum einen endokrin, das heißt, das gebildete Hormon wird über die Blutzirkulation zu seinem Wirkort transportiert. Zum anderen autokrin und parakrin, was bedeutet, dass das Hormon auf die Abgabezelle selbst oder in ihrer unmittelbaren Nähe einen Einfluss hat. Während das renal gebildete $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ in erster Linie endokrine, calzämische Funktionen erfüllt, hat das lokal gebildete $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ autokrine und parakrine nichtcalzämische Aufgaben (Dusso et al., 2005; Morris & Anderson,

2010). $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ entfaltet seine endokrine Wirkung, die im Folgenden genauer beschrieben wird, vor allem an den Nieren, dem Darm, am Knochen und der Nebenschilddrüse (Dusso et al., 2005) (Abb. 4).

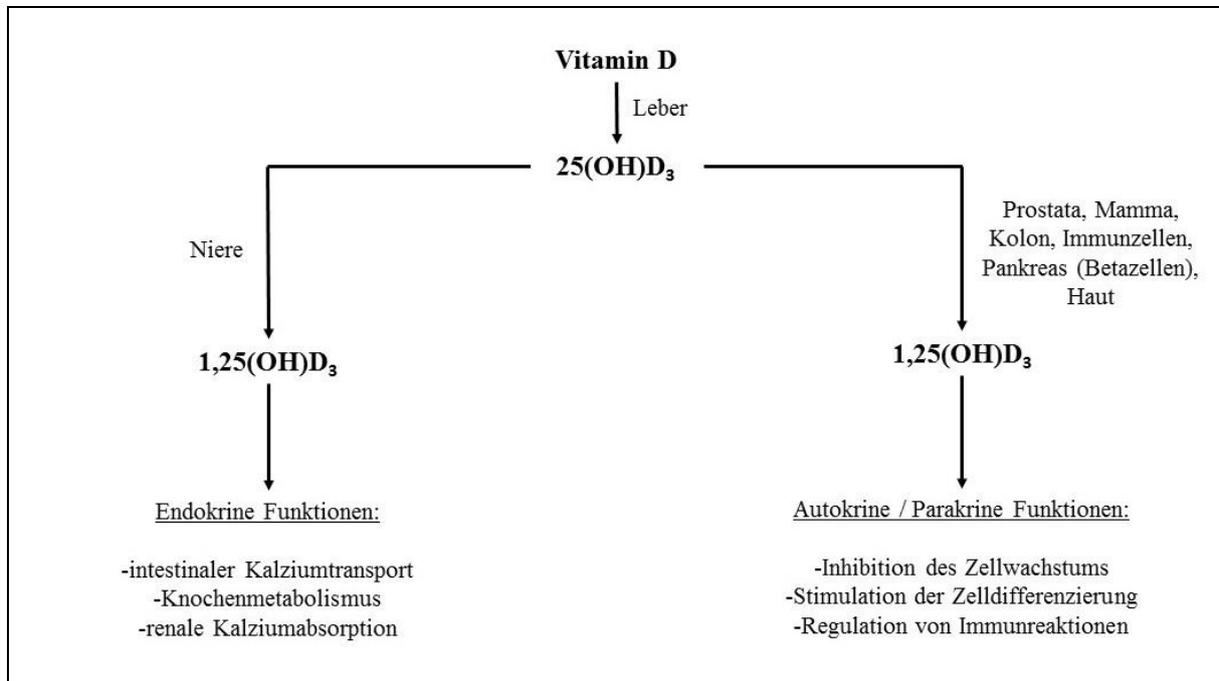


Abbildung 4: Renal und extrarenal produziertes $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ und seine endokrinen, autokrinen und parakrinen Funktionen (modifiziert nach Dusso et al., 2005)

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ist dafür verantwortlich den Calciumspiegel im Blut aufrecht zu erhalten (Anderson et al. 2003). Calcium ist entscheidend für viele Steuerungsprozesse und Zellfunktionen im menschlichen Körper. Unter anderem ist es an der Muskelkontraktion, Blutgerinnung und der neuromuskulären Erregbarkeit beteiligt (Pape et al., 2014). Dies geschieht über 3 verschiedene Wege. Einerseits induziert $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ die intestinale Calcium- und Phosphatresorption, andererseits stimuliert es die Calciumretention und Phosphatausscheidung der Niere. Der dritte Weg führt über den Knochenstoffwechsel (Abb. 5), da über 99% des Körpercalciums im Knochen lokalisiert ist (DeLuca, 2004; Pape et al., 2014). Hier bewirkt $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ über die Aktivierung von Osteoblasten einen Knochenaufbau, indem es die Osteoblasten dazu anregt den *Receptor Activator of NF- κ B Ligand* (RANKL) zu sezernieren. RANKL ist dann in der Lage an den passenden Rezeptor *Receptor Activator of NF- κ B* (RANK) zu binden, welcher sich in der Membran von Osteoklasten befindet. Osteoklasten sorgen für eine Knochenresorption. Über diesen Mechanismus sorgt das $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ dafür, dass Knochenaufbau und -abbau in einem gesunden Gleichgewicht zueinander stehen (DeLuca, 2004). Weiterhin wirkt $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ über eine Hemmung des Parathormons (PTH), ein Peptidhormon, das in der

Nebenschilddrüse sezerniert wird, indirekt knochenstärkend. PTH seinerseits sorgt, wie Calcitriol, für eine Calciumresorption im Darm und der Niere (Pape et al., 2014). Anders als $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ bewirkt PTH jedoch am Knochen eine Osteolyse durch Aktivierung der Osteoklasten, wodurch der Calcium- und Phosphatserumspiegel durch Freisetzung aus dem Knochen gesteigert werden (Pape et al., 2014). PTH ist für eine schnelle Mobilisation von Calcium aus dem Knochen geeignet, längerfristig würde es jedoch durch die Osteoklastenaktivierung eine Entmineralisierung des Knochens bewirken. Daher wirkt PTH durch Aktivierung der 1α -Hydroxylase (CYP27B1) der Niere indirekt stimulierend auf $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, welches den Knochenabbau durch verstärkte Mineralisation wieder ausgleicht (Pape et al., 2014). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ und PTH zu einem Anstieg des Calciumspiegels führen und hier synergistisch wirken. Beim Knochenstoffwechsel hingegen besitzen sie gegenteilige Funktionen, hier überwiegt beim PTH der Knochenabbau, und beim $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ der Knochenaufbau (Huppelsberg & Walter, 2013).

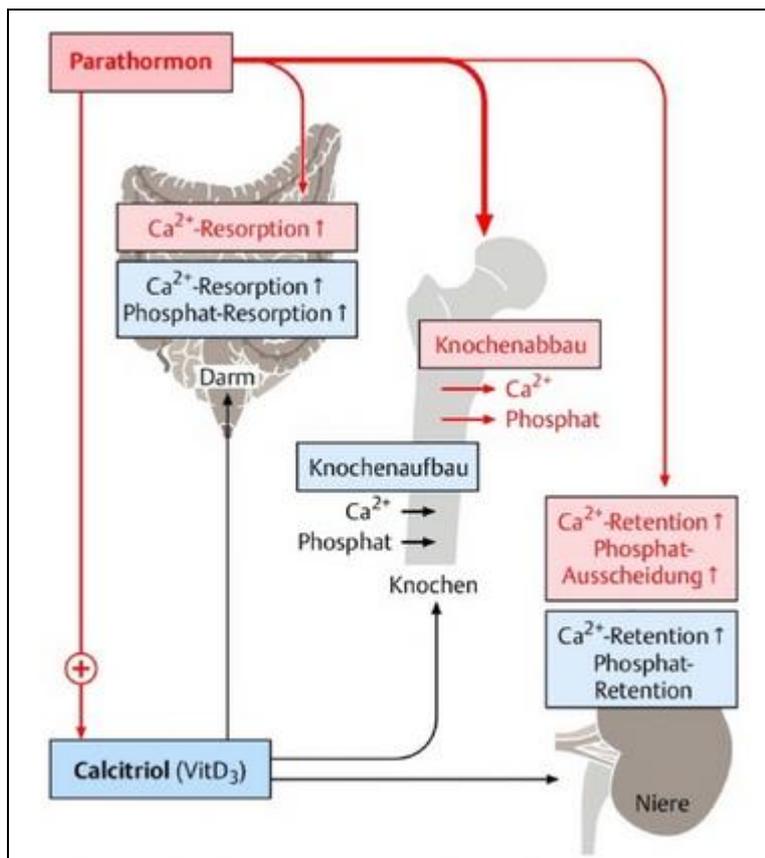


Abbildung 5: Wirkungen von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (blau) und PTH (rot) auf den Blutcalciumspiegel (Quelle: Huppelsberg & Walter, 2013)

Die renale Produktion von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ hängt also vom Plasma-PTH-Spiegel, vom Calcium- und Phosphat-Serumspiegel ab, wobei vor allem das bei Hypocalcämie ausgeschüttete PTH,

aber auch eine Hypophosphatämie die Ausschüttung von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ fördern (DeLuca, 2004; Holick, 2006c). Der menschliche Organismus besitzt aber noch weitere Regulatoren des Vitamin D-Stoffwechsels. Wenn im Blut ein niedriger $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Serumspiegel vorliegt, stimuliert $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ seine eigene Produktion aus $25(\text{OH})\text{D}_3$ in der Niere über eine Autoregulation. Das zirkulierende $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ hemmt jedoch gleichzeitig seine Synthese über eine negative Feedback-Hemmung, sodass es nicht zu einer Überproduktion kommen kann (Lehmann & Meurer, 2010). Der Fibroblasten-Wachstums-Faktor 23 (FGF 23), welcher im Knochengewebe synthetisiert wird, hemmt die 1α -Hydroxylase der Niere und somit den Aufbau des aktiven $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (Hruska et al., 2008; Shimada et al., 2004). Darüber hinaus wird die $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Synthese durch verschiedene Zytokine, wie den Tumornekrosefaktor α (TNF α) oder Interferon γ (IFN γ), reguliert (Holick, 2003, 2007).

2.3.2 Autokrine und parakrine Funktionen

Das, in der Leber produzierte, $25(\text{OH})\text{D}_3$ hat zwar eine circa 100-1.000 Mal niedrigere biologische Aktivität als $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, liegt dafür aber in viel höherer Serumkonzentration vor. Da es durch eine Hydroxylierungsreaktion in den aktiven Metaboliten umgewandelt werden kann, hat es großen Einfluss auf die Funktion von extrarenalen Zellarten, die das Enzym CYP27B1 exprimieren (Lou et al., 2010). Voraussetzung für eine effiziente Umwandlung von $25(\text{OH})\text{D}_3$ in die aktive Form $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, ist daher einerseits das CYP27B1, das Vorhandensein des nukleären VDR und andererseits ausreichend Substrat, also $25(\text{OH})\text{D}_3$ (Hintzpetter et al., 2008a). Nur wenn diese Voraussetzungen erfüllt sind, kann das $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ an den Zielzellen seine Effekte ausüben (Wu et al., 2002).

Diverse Untersuchungen zeigen, dass der VDR, sowie CYP27B1 an vielen verschiedenen extrarenalen Organen und Zellen des Körpers, wie Prostata, Brust, Haut, Gehirn, Darm, Lunge, Immunzellen, Muskelzellen und Betazellen des Pankreas exprimiert werden, wodurch $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ an diesen Stellen seine Wirkung entfalten kann (DeLuca, 2004; Dusso et al., 2005; Holick, 2005a; Zehnder et al., 2001). $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ kontrolliert so direkt oder indirekt mehr als 200 Gene, die unter anderem verantwortlich sind für die Zelldifferenzierung, Hemmung der Zellproliferation, Apoptose und Immunmodulation verschiedener Gewebe und Zellen (Holick, 2006c; Nagpal et al., 2005). Neuere Untersuchungen schreiben dem $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sogar eine Beeinflussung von mehr als 3.000 Genen, also etwa 10% des menschlichen Genoms zu (Morris & Anderson, 2010).

2.4 Vitamin D-Mangel assoziierte Erkrankungen

Durch den Einfluss des $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ kann die Transkription vieler Vitamin D-sensitiver Gene verändert werden. Als Folge kann sich die biologische Funktion dieser Zellen ändern. Bei einem Vitamin D-Mangel wird nicht mehr ausreichend aktives $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ gebildet, wodurch die rezeptorvermittelte Zellregulation entfällt und es zur Entstehung vieler verschiedener Krankheiten kommen kann (Holick, 2007; Holick & Chen, 2008). 2 unabhängige Metaanalysen aus den Jahren 2007 und 2009 kamen zu dem Ergebnis, dass durch Vitamin D-Supplementation einer Bevölkerung die Mortalität signifikant gesenkt werden kann (Autier & Gandini, 2007; Zittermann et al., 2009a). Eine seit 2011 laufende Großstudie publizierte, dass Patienten mit besonders niedrigem Vitamin D-Spiegel ein 31% höheres Sterberisiko hatten, verglichen mit Patienten mit hohen Vitamin D-Werten (Paulose-Ram et al., 2017). Daraus ergibt sich, dass ein adäquater Vitamin D-Status an der Prävention und Therapie vieler Erkrankungen beteiligt ist (DeLuca, 2004; Grant et al., 2009; Grant & Holick, 2005; Morris & Anderson, 2010). Im Folgenden wird auf einige dieser Hypovitaminose-assoziierten Erkrankungen, wie Diabetes mellitus, Multiple Sklerose, Hypertonie und Osteoporose genauer eingegangen.

2.4.1 Osteoporose und Frakturen

Ohne Vitamin D würden nur 10-15% des durch die Nahrung aufgenommenen Calciums und etwa 60% des Phosphats intestinal resorbiert werden (DeLuca, 2004). Bei einem Vitamin D-Mangel kommt es also zu einer geringeren Calciumresorption und dadurch zu einer Hypocalcämie, wodurch regulatorisch der PTH-Spiegel steigt (Chapuy et al., 1997). PTH stimuliert zwar die $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Synthese in der Niere, führt aber auch zu einer erhöhten Osteoklastenaktivität am Knochen und dadurch zum Knochenabbau. Durch diesen Knochendichteverlust kommt es zunächst zu Osteopenie und im weiteren Verlauf zur Osteoporose mit erhöhter Frakturneigung (Bakhtiyarova et al., 2006; Boonen et al., 2006; Chapuy et al., 1997; Lips, 2001). In einer Studie konnte der Zusammenhang zwischen der Knochendichte und dem $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Serumspiegel nachgewiesen werden (Bischoff-Ferrari et al., 2006). Osteoporose ist sehr verbreitet, vor allem unter Frauen nach der Menopause. Etwa 33% der Frauen zwischen 60 und 70 Jahren leiden unter Osteoporose. Unter den 80-Jährigen und Älteren sind es sogar 66% (Boonen et al., 2006; Lips et al., 2006). Untersuchungen zufolge haben Frauen ein 47- und Männer ein 22-prozentiges Risiko, in ihrem gesamten Leben eine Osteoporoseverschuldete Fraktur zu erleiden (Boonen et al., 2006). In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass durch eine Vitamin D-Einnahme das Osteoporose- und Frakturrisiko signi-

fikant gesenkt werden kann (Larsen et al., 2004; Weaver et al., 2016). Die Zahl aller Knochenbrüche ging durch Vitamin D- und Calciumsupplementierung um 15% zurück, die Zahl der Frakturen der Hüfte sogar um 30% (Weaver et al., 2016). Auch Osteomalazie beziehungsweise Rachitis, die juvenile Osteomalazie, beruht auf einem Vitamin D-Mangel und dem daraus resultierenden Abbau der mineralisierten Knochenmatrix (Gloth et al., 1991). Anders als bei Osteoporose kommt es hier aber zu Knochenschmerzen (Gloth et al., 1991). Der Grund dafür könnte sein, dass die Knochenmatrix unter dem schmerzempfindlichen Periost liegt. Durch Wasseranlagerungen des demineralisierenden Knochens, kann es zum Druck gegen das Periost kommen, was zu klopfendem Knochenschmerz führen kann (Holick, 2006b).

2.4.2 Sekundärer Hyperparathyreoidismus

Wie bereits beschrieben kommt es durch einen Vitamin D-Mangel zu einer hypocalcämiegetriggerten Stimulation der Nebenschilddrüse (Glandula parathyroidea) und so zur PTH-Ausschüttung (Chapuy et al., 1997). Selbst der reine Vitamin D-Mangel, ohne niedrigen Calciumserumspiegel, kann zur Aktivierung der Nebenschilddrüse führen. Aus dieser Überstimulation folgt nach einiger Zeit der sekundäre Hyperparathyreoidismus, bei dem der erhöhte PTH-Spiegel zu gestörtem Knochenstoffwechsel und Begünstigung von Spontanfrakturen führt (Lips, 2001).

2.4.3 Muskelschwäche und Fallneigung

Auch der Skelettmuskel verfügt über VDRs. Hohe Vitamin D-Spiegel führen dadurch zu einer erhöhten Kontraktilität und Kontraktionsgeschwindigkeit des Muskels (Bischoff-Ferrari et al., 2006; Holick, 2006c). Ein Mangel an Vitamin D kann sich durch Muskelschwäche, Fibromyalgie und erhöhte Fallneigung bemerkbar machen (Plotnikoff & Quigley, 2003). Einer fünfmonatigen Studie aus dem Jahr 2007 zufolge, wurde die Fallneigung in einem Altenheim durch die Einnahme von 800 IE Vitamin plus Calcium pro Tag um etwa 70% reduziert (Broe et al., 2007).

2.4.4 Maligne Erkrankungen

1,25(OH)₂D₃ reguliert die Proliferation und terminale Zelldifferenzierung verschiedener normaler Zellen, aber auch von Krebszellen (Dusso et al., 2005; Holick, 2006c; Nagpal et al., 2005). Aus diesem Grund sind viele gängige Krebserkrankungen wie Brust-, Prostata-, Darmkrebs und Lymphome mit einem Vitamin D-Mangel assoziiert (Giovannucci et al., 2006;

Gorham et al., 2005; Grant, 2002; Hanchette & Schwartz, 1992; Holick, 2006a). In einer 2007 durchgeführten, placebokontrollierten Doppelblindstudie, die sich über einen Zeitraum von 4 Jahren erstreckte, führte die Einnahme 1100 IE Vitamin D und 1500 mg Calcium pro Tag zu einer signifikanten Senkung von 77% der Sterblichkeit durch maligne Erkrankungen (Lappe et al., 2007). Eine andere Studie konnte zeigen, dass innerhalb der Studienpopulation die niedrigsten und höchsten $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Spiegel in Abhängigkeit vom Breitengrad des Wohnortes der Personen waren. Außerdem konnte die Höhe des $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Spiegels in Zusammenhang mit der Verteilung von Brustkrebs-Mortalitätsraten gebracht werden. Probanden mit dem niedrigsten Vitamin D-Serumspiegel, hatten im Vergleich zu Personen mit den höchsten Vitamin D-Spiegeln, ein 50% höheres Risiko an Mammacarcinom zu erkranken (Garland et al., 2006). Lokal produziertes $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ hat durch seine antikarzinogenen Effekte eine protektive Wirkung bei der Pathogenese verschiedener Malignome. Es sorgt für eine Hemmung des Tumorwachstums bei gleichzeitiger Induktion der Tumorzell-Apoptose und hemmt die Tumormetastasierung und Tumordinvasion durch Hemmung der Angiogenese (Bouillon et al., 2008; Deeb et al., 2007; Peterlik et al., 2009) (Abb. 7). Ein anderer antikarzinogener Effekt ist die vermehrte Synthese der Tumorsuppressorgene p21 und p27, die den Körper vor unkontrollierter Teilung genomisch geschädigter Zellen schützen (Dackiw et al., 2004; Park et al., 2000). Des Weiteren führt eine Vitamin D-Einnahme bei Diagnosestellung maligner Brust-, Dickdarm-, Prostataerkrankungen und des malignen Melanoms zu einer Erhöhung der Überlebensrate dieser Patienten (Ross et al., 2011; Shanafelt et al., 2011).

2.4.5 Autoimmun- und Infektionskrankheiten

Das $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ist ein potenter Immunmodulator, da auch immunkompetente Zellen, wie B- und T-Lymphozyten, Makrophagen, Monozyten, dendritische Zellen und Epithelzellen den VDR exprimieren und durch das Enzym CYP27B1 zur $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Synthese befähigt sind (DeLuca, 2004; Holick, 2007; Provvedini et al., 1983). Das systemisch gebildete oder lokal produzierte $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ fördert oder hemmt die Proliferation vieler Zellen des angeborenen und erworbenen Immunsystems (van Etten & Mathieu, 2005).

Zu den Zellen der angeborenen, unspezifischen Immunabwehr gehören unter anderem die Granulozyten, Monozyten, Makrophagen und Natürlichen Killerzellen (NK-Zellen). Hier induziert $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ die Bildung des antimikrobiell wirksamen Peptids, dem sogenannten Cathelicidin LL-37. LL-37 wird bei erfolgter Infektion ausgeschüttet und hat eine bakterizide Wirkung (Bikle, 2008; van Etten & Mathieu, 2005). Eine weitere Funktionen des $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ im angeborenen Immunsystem ist die Förderung der Differenzierung von Mo-

nozyten zu Makrophagen bei gleichzeitiger Anhebung der Phagozytoserate der Makrophagen (Ströhle et al., 2011; van Etten & Mathieu, 2005). Eine verminderte Phagozytose-Aktivität der Makrophagen steht in Zusammenhang mit einer niedrigen Serumkonzentration an Vitamin D (Ströder & Kasal, 1970). Bei einer Infektion mit dem *Mycobacterium tuberculosis* wird durch Aktivierung des Toll-like-Rezeptors (TLR) die Expression des VDR und der 1α -Hydroxylase CYP27B1 hochreguliert, wodurch mehr $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ gebildet werden kann (Abb. 7). So kommt es zu einer erhöhten Phagozytoserate und einer erhöhten Expression des antimikrobiell wirkenden Cathelicidins (Liu et al., 2006; Stenger & Modlin, 2002). Eine Metaanalyse zeigte, dass Personen mit adäquatem Vitamin D-Status ein etwa 30% niedrigeres Risiko aufwiesen, an Tuberkulose zu erkranken (Nnoaham & Clarke, 2008). $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ kann in diesem Zusammenhang aber nicht nur zur Prävention, sondern auch zur Therapie der Tuberkulose genutzt werden (Selvaraj, 2011).

Im erworbenen, spezifischen Immunsystem, zu dem unter anderem die B- und T-Lymphozyten gehören, sorgt das $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ dagegen überwiegend für eine Supprimierung der zytotoxischen (regulatorischen) T-Zellen. Diese T-Zellen sind an der Produktion von dem Tumornekrosefaktor α (TNF α) und anderen proinflammatorischen Zytokinen beteiligt. So können durch Hemmung dieser T-Zellen Entzündungsprozesse abgeschwächt werden. Außerdem sorgt $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ dafür, dass mehr T-Helferzellen im Vergleich zu den zytotoxischen Zellen produziert werden (Lemire et al., 1995; McCann & Ames, 2008). Auf diese Weise kann $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ überschießende Entzündungsreaktionen eindämmen, die eine zentrale Rolle bei Autoimmunkrankheiten, wie Diabetes mellitus Typ 1, Multipler Sklerose oder rheumatoider Arthritis spielen (Arnson et al., 2007; Kimball et al., 2007; Orton et al., 2011). Kinder, bei denen mittels Tabletten Vitamin D substituiert wurde, hatten ein signifikant geringeres Risiko in ihrem Leben einen Diabetes mellitus Typ 1 zu entwickeln (Zittermann, 2003). Womöglich schützt $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, durch Hemmung der entzündlich wirkenden Zytokine, vor der Zerstörung der Beta-Zellen des Pankreas (Zittermann, 2003). Im B-Zell-Stoffwechsel sorgt $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ für eine Hemmung der Proliferation von aktivierten B-Lymphozyten. Durch diese Hemmung werden weniger Plasmazellen und so weniger Antikörper gebildet (Chen et al., 2007b). Dieser Mechanismus spielt eine Rolle bei der Entstehung von Autoimmunkrankheiten wie beispielsweise dem systemischen Lupus erythematoses (SLE) (Chen et al., 2007b). Es konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass Patienten, die an SLE leiden, einen niedrigen Vitamin D-Serumspiegel aufweisen (Adams et al., 2007; Adorini & Penna, 2008). Weiterhin beeinflusst $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ die Aktivität der Dendri-

tischen Zellen, welche zum Beispiel wichtige Funktionen in der Antigenerkennung besitzen (Penna & Adorini, 2000). Da auch Atemwegsepithelzellen $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ bilden können, hat es auch hier durch Cathelicidin-Bildung eine wichtige Aufgabe in der Infektabwehr. Erreger greifen auf ihrem Weg zumeist erst die Epithelzellen der Atemwege an, wo sie durch die vermehrte, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -induzierte, Cathelicidin-Produktion und dessen antibakterielle und antivirale Wirkung, abgewehrt werden können (Hansdottir et al., 2008; Yim et al., 2007). Dadurch ist die Anfälligkeit gegenüber Krankheitserregern, die zu Influenza oder Infektionen der oberen Atemwege führen, bei einem niedrigen Vitamin D-Spiegel erhöht (Cannell et al. 2008; Laaksi et al., 2007).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ zahlreiche Funktionen als Immunmodulator besitzt (Abb. 6, 7). Daher ist es nicht verwunderlich, dass viele Beobachtungsstudien den Zusammenhang zwischen einem Vitamin D-Defizit und verschiedenen Autoimmunerkrankheiten, wie Multiple Sklerose, SLE, Diabetes mellitus Typ 1 oder dem SLE und Infektionskrankheiten, wie Influenza und Tuberkulose zeigen (Arnson et al., 2007; Hansdottir et al., 2008; Zittermann, 2003).

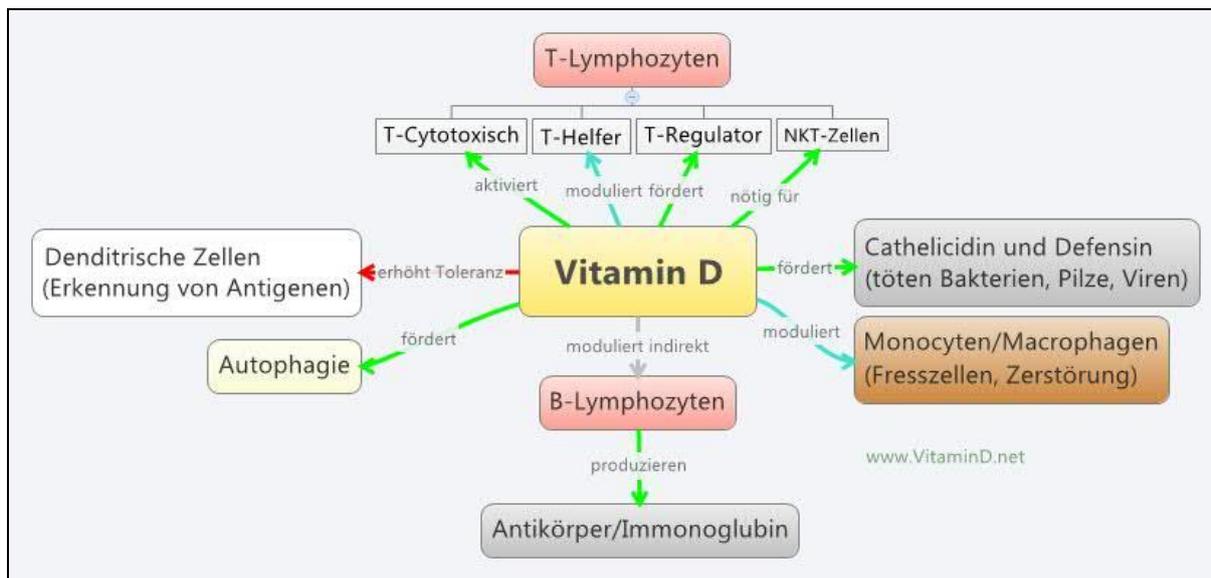


Abbildung 6: Rolle des Vitamin D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) im Immunsystem (Quelle: <http://www.vitamind.net/files/2015/09/Vitamin-D-Immunsystem-2.jpg>)

2.4.6 Diabetes mellitus Typ 2 und metabolisches Syndrom

Der Typ 2 Diabetes beruht auf einer Insulinresistenz und ist häufig assoziiert mit dem metabolischen Syndrom, zu dem, neben der gestörten Glukosetoleranz, ein erhöhter Blutdruck, abdominelle Adipositas und erhöhte Triglyceridspiegel zählen (Renz-Polster & Krautzig, 2012). Laut des deutschen Gesundheitsberichtes Diabetes von 2010 sind 90% der an Diabetes

mellitus erkrankten Personen vom Typ 2 betroffen, Prävalenz steigend („Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2010,“ 2009). Die Internationale Diabetes Federation spricht von der „Epidemie des 21. Jahrhunderts“, von der 2003 bereits 194 Millionen Menschen weltweit betroffen waren. 10 Jahre später, also 2013 waren es mit 382 Millionen Erkrankten fast doppelt so viele.

1,25(OH)₂D₃ wirkt rezeptorvermittelt an den Betazellen des Pankreas, welche für die Insulinsekretion verantwortlich sind (Abb. 7). Auf diese Weise wirkt Vitamin D auch im Glukose- und Fettstoffwechsel als Regulator (Mathieu et al., 2005; Palomer et al., 2008; Reis et al., 2005). Ein Vitamin D-Mangel ist eine Prädisposition für die Entwicklung eines Diabetes mellitus 2 (Lindqvist et al., 2010), womöglich durch fehlende Suppression des Zytokins TNF α , welches zur Dysfunktion der Betazellen und so zur Insulinresistenz führen kann (Chiu et al., 2004; Mathieu et al., 2005). Der genaue Mechanismus ist jedoch noch unklar (Alvarez & Ashraf, 2010). Eine im Jahr 2007 durchgeführte Metaanalyse zeigte den Zusammenhang zwischen einem niedrigen Vitamin D-Serumspiegel und dem Auftreten vom Typ 2 Diabetes und dem metabolischen Syndrom (Pittas et al., 2007). Ein anderer Risikofaktor für das metabolische Syndrom ist die Adipositas. Laut der Deutschen Adipositas Gesellschaft wird ein Body Mass Index (BMI) ab einem Wert von größer als 30 kg/m² als Adipositas bezeichnet. Übergewichtige oder adipöse Personen haben einen signifikant niedrigeren 25(OH)D₃- sowie 1,25(OH)₂D₃-Serumspiegel im Vergleich zu Normalgewichtigen (Ford et al. 2005; Knekt et al., 2008; Tai et al., 2008). Der Grund hierfür wird in der Tatsache vermutet, dass Vitamin D bei adipösen Personen vermehrt im Fettgewebe gespeichert wird und es dadurch zu geringeren Werten des im Blut zirkulierenden 25(OH)D₃ kommt (Gilbert-Diamond et al., 2010; Reichrath et al., 2012).

Aber auch in der Therapie des bereits bestehenden Diabetes mellitus wirkt sich eine Vitamin D-Supplementierung positiv aus. So kann ein adäquater Vitamin D-Status beispielsweise protektiv vor einer diabetischen Nephropathie wirken (Zhang et al., 2008). Eine andere Studie zeigte, dass unter Vitamin D-Gabe die Schmerzen, durch die bei Diabetikern häufig vorkommende Neuropathie, signifikant gesenkt werden konnte (P. Lee & Chen, 2008).

2.4.7 Kardiovaskuläre Erkrankungen

Ursache der meisten kardiovaskulären Krankheiten, wie arterielle Hypertonie, Koronare Herzkrankheit (KHK), Herzinfarkt und Schlaganfall (Apoplex) ist die Arteriosklerose. Arteriosklerose wiederum hat viele Risikofaktoren, von denen einige nicht beeinflussbar sind, wie

das Geschlecht. Andere, wie Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2 und Bewegungsmangel dagegen schon (Renz-Polster & Krautzig, 2012). Wie im vorherigen Kapitel beschrieben, gehören das metabolische Syndrom und der Typ 2 Diabetes zu Risikofaktoren, bei denen ein ausreichender Vitamin D-Status protektive Wirkung zeigt (Knekt et al., 2008; O’Keefe et al., 2008).

1,25(OH)₂D₃ werden aber noch weitere kardioprotektive Eigenschaften zugesprochen. Zum einen soll es an einer Senkung des Blutdrucks (Abb. 7) beteiligt sein (Wang, 2016; Zittermann et al., 2003). In einer Studie wurden Patienten, die an Hypertonie leiden, dreimal pro Woche über 3 Monate hinweg, mit künstlichem UVB bestrahlt. Hierdurch kam es zu einem Abfall des systolischen, sowie diastolischen Blutdrucks um 6 Millimeter-Quecksilbersäule (mmHg) (Krause et al., 1998). Bei normotonen Patienten konnte allerdings keine Blutdrucksenkung festgestellt werden (Zittermann et al., 2009b). Diese Wirkung beruht auf dem 1,25(OH)₂D₃-induzierten Reninabfall (Li et al., 2004; Vaidya & Williams, 2012). Renin wird in der Niere gebildet und setzt eine Reaktionskaskade in Gang, deren Ziel die Blutdrucksteigerung ist (Pape et al., 2014). Zum anderen trägt 1,25(OH)₂D₃ durch seine entzündungshemmende Wirkung an der Prävention von entzündlichen Herzkrankheiten bei und kann bei Bestehen einer Herzinsuffizienz deren Fortschreiten möglicherweise bremsen (Schleithoff et al., 2006).

Insgesamt legen verschiedene Studien nahe, dass Vitamin D die kardiale Gesamtmortalität senkt (Dobnig et al., 2008; Schöttker et al., 2014; Zittermann, 2006).

2.4.8 Erkrankungen des zentralen Nervensystems

Einige Zellen des Zentralen Nervensystems (ZNS) besitzen den VDR und die enzymatische Ausstattung zur Synthese von 1,25(OH)₂D₃. Zu diesen Zellen gehören unter anderem Neurone, Astrozyten, Mikrogliazellen, sowie Oligodentroyten (Eyles et al., 2005; McCann & Ames, 2008).

Es gibt Forschungsergebnisse, die darauf hindeuten, dass verschiedenen Erkrankungen, die das ZNS betreffen, mit einem Vitamin D-Mangel in Verbindung stehen (McCann & Ames, 2008). Zu diesen Erkrankungen gehört die saisonale Depression, deren Auftreten mit den jährlich zu- und abnehmenden Sonnenstunden korreliert (Berk et al., 2007). Verschiedene Studien zeigen, dass die Vitamin D-Serumspiegel von depressiven Patienten unterhalb derer von Gesunden liegen (Annweiler et al., 2010; Wilkins et al., 2006). Weiterhin zeigen einige Untersuchungen eine signifikante Verbesserung der depressiven Symptome unter Vitamin D-Einnahme (Gloth

et al., 1999; Jorde et al., 2008). Sogar gesunde Personen, bei denen in den Wintermonaten Vitamin D substituiert wird, beschreiben einen stimmungsaufhellenden Effekt (Lansdowne & Provost, 1998).

Auch Schizophrenie und Demenz stehen im Verdacht mit einem niedrigen Vitamin D-Status assoziiert zu sein (Eyles et al., 2005; J. McGrath et al., 2002). Epidemiologischen Beobachtungen zeigen, dass niedrige Vitamin D-Werte mit einer erhöhten Schizophrenie-Prävalenz einhergehen (McGrath et al., 2011). Dabei scheint bereits die Schwangerschaft und das erste Lebensjahr von großer Bedeutung für das Erkrankungsrisiko im späteren Leben zu sein (McGrath et al., 2004; McGrath et al., 2010). Durch eine Vitamin D-Supplementation im ersten Jahr nach der Geburt kam es, in einer Studie mit über 9.000 Probanden, vor allem bei den Männern zu 90% weniger Schizophrenie-Erkrankungen (McGrath et al., 2004).

Demenzen vom Typ Alzheimer beruhen auf einer Großhirnatrophie, die mit dem Verlust von Neuronen und Synapsen einhergeht. Mikroskopisch kommt es zu extrazellulären Amyloid-Plaque-Ablagerungen (Pape et al., 2014). In einer 2011 im Labor durchgeführten Untersuchung, haben Forscher herausgefunden, dass es durch eine geringe VDR-Expression vermehrt zu Amyloid-Ablagerungen kam. Weiterhin wurde herausgefunden, dass durch Vitamin D-Gabe vermehrt VDR exprimiert wird und die Neuronen vor Apoptose geschützt werden (Dursun et al., 2011). In weiteren Studien konnte der positive Zusammenhang zwischen dem Vitamin D-Status und der kognitiven Leistungsfähigkeit von Personen gezeigt werden (Annweiler et al., 2010; Rondanelli et al., 2007).

Vitamin D scheint also sowohl für die Gehirnentwicklung (J. McGrath et al., 2004), als auch für den Erhalt der mentalen Funktionen (Rondanelli et al., 2007) wichtig zu sein.

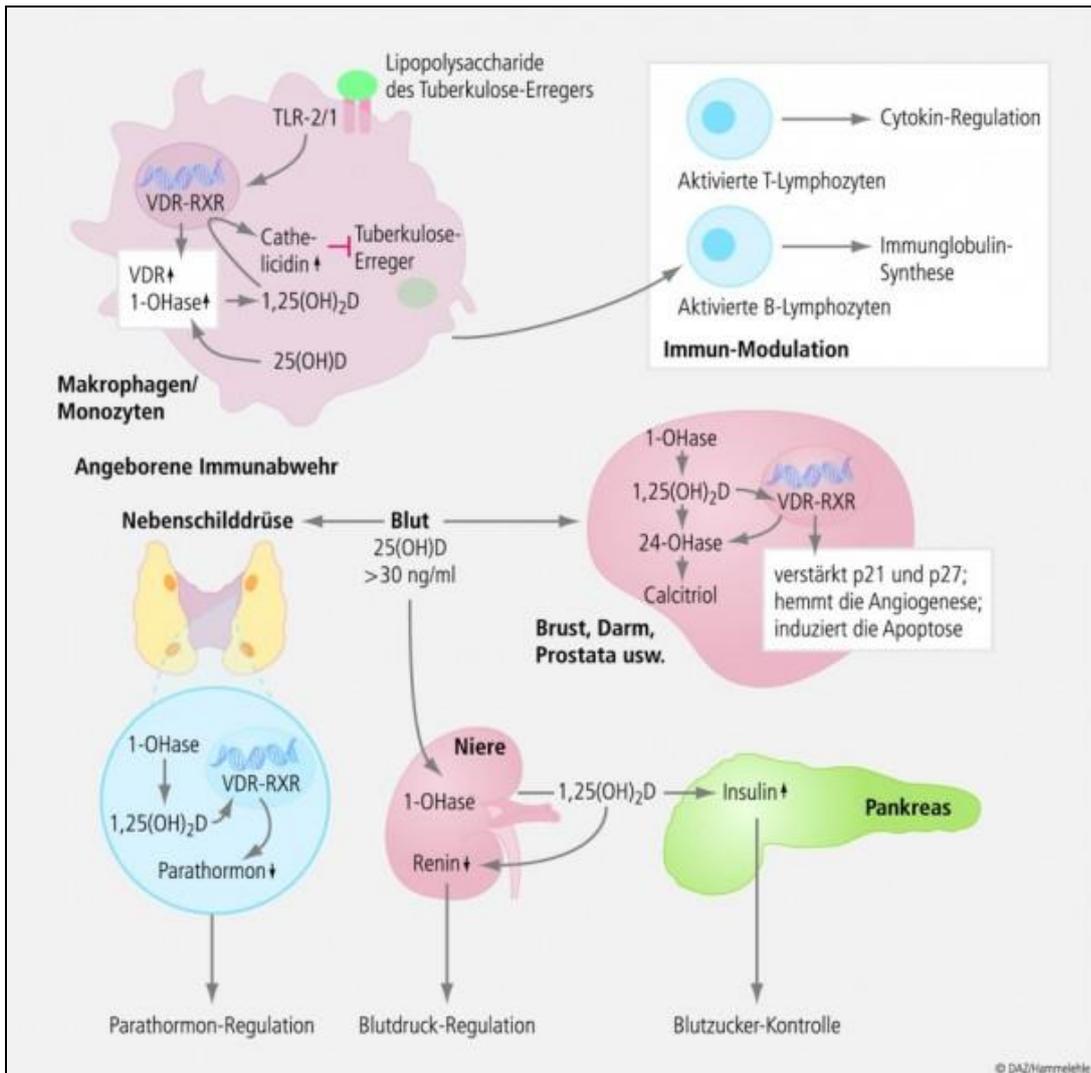


Abbildung 7: Vitamin D-Funktionen im Überblick (Quelle: https://www.deutsche-apothekezeitung.de/_Resources/Persistent/e055dc75e92a915e207e6f7adf190de97ee9de55/k4_948_233474_234052-610x600.jpg)

2.5 Vitamin D-Mangel

Aufgrund der zahlreichen gesundheitlichen und ökonomischen Vorteile eines ausgewogenen Vitamin D-Spiegels, ist es von großer Wichtigkeit, einem Mangel vorzubeugen. An dieser Stelle stellt sich die Frage, welcher Laborwert zur Bestimmung der Vitamin D-Versorgung herangezogen werden kann. Zunächst zirkulieren die 2 Vitamin D-Metabolite 25(OH)D₃ und 1,25(OH)₂D₃ an VDBP gebunden im Blut. 1,25(OH)₂D₃ stellt die biologisch aktive Form dar und wirkt an der Zielzelle. 25(OH)D₃, die Vorstufe, liegt dagegen in viel höherer Konzentration vor, besitzt eine längere HWZ und stellt die Speicherform dar (Vicchio et al., 1993). Darüber hinaus spiegelt der 25(OH)D₃-Wert im Blut die Vitamin D-Versorgung der letzten 3 bis 4 Monate wider, während der 1,25(OH)₂D₃-Spiegel nur die Versorgung der letzten Stun-

den bis Tage anzeigt (Jones, 2008). Weiterhin verhält sich der 25(OH)D₃-Serumwert proportional zur Vitamin-D-Aufnahme über die Nahrung, beziehungsweise zur Vitamin D-Produktion durch UV-Exposition. Daher wird die Serumkonzentration von 25(OH)D₃ auch als „Vitamin D-Status“ bezeichnet (DeLuca, 1988).

2.5.1 Vitamin D-Mangel: Definition

Zur genauen Definition und Abgrenzung eines Vitamin D-Mangels bedarf es Richtwerten für Konzentrationsgrenzen. Diese 25(OH)D₃-Werte sind zum Teil je nach Autor uneinheitlich, werden aber zumeist wie folgt angegeben (Holick, 2009):

- Vitamin D-Mangel: < 50 nmol/l (< 20 ng/ml)
- Vitamin D-Insuffizienz: 50 - 75 nmol/l (20 - 30 ng/ml)
- Vitamin D-Suffizienz (Optimum): >75 nmol/l (> 30 ng/ml)
- Vitamin D-Toxizität: > 375 nmol/l (> 150 ng/ml)

Die Serumkonzentrationen werden durchweg in nmol/l angegeben, können aber durch Division mit dem Faktor 2,5 in ng/ml umgerechnet werden.

Bischoff-Ferrari und Kollegen versuchten in einer Übersichtsarbeit die optimale 25(OH)D₃-Serumkonzentration zu ermitteln und kamen ebenso zu dem Schluss, dass Werte von etwa 100 nmol/l ideal sind (Bischoff-Ferrari et al., 2006). Die höchsten je gemessenen 25(OH)D₃-Werte, allein durch natürliche Sonnenbestrahlung, wurden bei einem Farmer in Puerto Rico gemessen und betragen 225 nmol/l (Haddock et al., 1982).

2.5.2 Vitamin D-Mangel: Ursachen

Aufgrund des Sonnenstandes ist in Deutschland, sowie in anderen Ländern Mitteleuropas, im Winterhalbjahr (von November bis März) eine kutane Vitamin D-Produktion nicht möglich (Burgaz et al., 2007). In diesem Zeitraum ist der Sonneneinfallswinkel flacher und die UVB-Photonen müssen einen längeren Weg durch die Ozonschicht zurücklegen, wodurch sie absorbiert und so eliminiert werden (Spina et al., 2005; Webb et al., 1988). Daher ist in dieser Zeit die Vitamin D-Versorgung auf die Nahrung beschränkt. Wie bereits erwähnt, ist dies nur unzureichend möglich, da nutritiv nur etwa 5-10% unseres Vitamin D-Bedarfs gedeckt werden (Holick, 2003). Dem hinzu kommt, dass in Europa, im Gegensatz zu anderen Ländern, sehr wenige Lebensmittel mit Vitamin D angereichert werden.

Ein weiterer Grund für eine ungenügende Vitamin D-Produktion der Haut kann mangelnde Sonnenexposition, auch während den Sommermonaten, sein. Dies kann zum einen an unzureichendem Aufenthalt im Freien, von beispielsweise bettlägerigen Personen, liegen (Holick, 1987). Zum anderen können Kleidungsgewohnheiten der Grund dafür sein. Zum Beispiel durch das Tragen von Schleiern oder Kopftüchern kann wesentlich weniger Vitamin D in der Haut gebildet werden (Lips, 2007). Darüber hinaus kann der Gebrauch von Sonnenschutzmitteln eine Ursache darstellen. Bereits ein Lichtschutzfaktor (LSF) von 8 führt zu einer verminderten kutanen Vitamin D-Synthese (Matsuoka et al., 1987). Bei Verwendung eines LSF von 15-30 wird bis zu 99% weniger Vitamin D produziert (Clemens et al., 1982; Holick, 2006b; Matsuoka et al., 1987). Dazu ist jedoch eine Auftragungsdicke von mindestens 2 mg/cm² nötig (Faurich et al., 2012). Außerdem sind Dunkelhäutige stärker von einem Vitamin D-Mangel betroffen als hellhäutige Personen des gleichen Breitengrades, da der hohe Melanin-Gehalt der Haut die Vitamin D-Bildung erschwert (Clemens et al., 1982; Gordon et al., 2004; Webb et al., 1988). Dennoch sind auch besonders hellhäutige Personen (Hauttyp I nach Fitzpatrick) aufgrund der häufig konsequenten Anwendung von Sonnenschutzmitteln oft unterversorgt mit Vitamin D (Raimondi et al., 2008).

Weiterhin kann es im Zuge verschiedener Erkrankungen, wie chronischen Darmerkrankungen, zu einem Mangel kommen (Holick, 2005b). Bei chronischen Darmerkrankungen wie Malabsorptionsstörungen, Colitis ulcerosa und Morbus Crohn stellt die verminderte intestinale Vitamin D-Resorption den Grund des Mangels dar (Lo et al., 1985). Ferner kann es im Zuge von Lebererkrankungen durch die verminderte 25(OH)D₃-Produktion zu einem unausgewogenen Vitamin D-Spiegel kommen (Holick, 2006b). Auch verschiedene Medikamente können sich negativ auf den Vitamin D-Status oder auf die Funktion des Vitamin D auswirken. Dazu gehören Glukokortikoide, einige Antiepileptika, Heparin und Tuberkulostatika (Nettekoven et al., 2008; Thomas et al., 1998; Zhou et al., 2006).

Schwangere, stillende Frauen und Neugeborene sind auch häufig von einem Vitamin D-Mangel betroffen. Der Grund hierfür ist der erhöhte Bedarf in dieser Zeit und der geringe Vitamin D-Anteil in der Muttermilch (Hollis & Wagner, 2004; Lee et al., 2007). Des Weiteren konnten bei adipösen Personen besonders niedrige 25(OH)D₃-Werte festgestellt werden (Tai et al., 2008). Die Erklärung hierfür wird darin vermutet, dass Fettgewebe in der Lage ist Vitamin D zu speichern. Durch die übermäßige Speicherung des Vitamin D im Fett, steht nicht mehr genügend freies Vitamin D zur Verfügung, wodurch es zu Mangelerscheinungen kommen kann (Gilbert-Diamond et al., 2010; Zoya et al., 2010). Zusätzlich spielt das Alter bei der

Effektivität der kutanen Vitamin D-Produktion eine Rolle, da mit zunehmendem Alter der 7-DHC-Gehalt der Haut sinkt (Holick, 1995).

Im Kapitel 2.7 wird auf einige der genannten Ursachen genauer eingegangen. Abschließend lässt sich sagen, dass es aus den genannten Gründen sinnvoll erscheint, den Vitamin D-Status zu kontrollieren und bei Bedarf auf ein adäquates Maß anzuheben (Richter et al., 2014).

2.5.3 Situation in Deutschland

Laut der DGE beträgt der Referenzwert für die tägliche Vitamin D-Zufuhr 800 IE pro Tag. Um diese Empfehlung zu erfüllen, müsste man täglich etwa 400 Gramm Makrele zu sich nehmen, 11 Eier essen oder 32 Liter Milch trinken. Daher ist es kaum verwunderlich, dass die durchschnittliche nutritive Zufuhr nur bei etwa 100 IE pro Tag liegt (Hintzpeter et al., 2008b). Da ein Vitamin D-Mangel nicht mit unmittelbaren Beschwerden einhergeht, weiß ein Großteil der Bevölkerung über sein Defizit nicht Bescheid. Dennoch hat der Mangel auf Dauer gesundheitliche Folgen und zieht so Kosten für das Gesundheitssystem nach sich. Schätzungen zufolge könnten durch eine suffiziente Vitamin D-Versorgung immense Gesundheitskosten eingespart werden (Grant et al., 2009; Zittermann, 2010).

Repräsentative Untersuchungen der Jahre 1997 bis 1999 in Deutschland zeigten, dass im Zeitraum von November bis April ein Großteil der Bevölkerung von einem Vitamin D-Mangel betroffen war. 57% der Männer und 58% der Frauen hatten $25(\text{OH})\text{D}_3$ -Werte von unter 50 nmol/l (Hintzpeter et al., 2008b). Eine andere Studie zeigte, dass selbst im Sommerhalbjahr 8% der Population mangelhaft versorgt und 47% nur insuffizient mit Vitamin D versorgt sind (Richter et al., 2014).

Kinder und Erwachsene mit Migrationshintergrund, die in Deutschland leben, sind von einem Vitamin D-Mangel besonders stark betroffen (Erkal et al., 2006; Hintzpeter et al., 2008a). Vor allem in Deutschland ansässige Türkinnen fielen aufgrund des Tragens eines Kopftuches oder Schleiers durch äußerst niedrige $25(\text{OH})\text{D}_3$ -Werte auf. Hier waren sogar im Sommer im Mittel 65% der Frauen von einem Vitamin D-Mangel betroffen (Erkal et al., 2006)

2.5.4 Situation weltweit

Nicht nur Deutschland ist vom Vitamin D-Mangel betroffen. Auch andere europäische und nicht-europäische Länder haben mit diesem Problem zu kämpfen (Holick & Chen, 2008).

In einer italienischen Studie wurde der $25(\text{OH})\text{D}_3$ -Serumwert älterer Personen (über 89 Jahre) gemessen. Dieser lag bei 99 von 104 Probanden unter 5 nmol/l (Passeri et al., 2008). Auch

britische Forscher kamen zu dem Ergebnis, dass mit 47% der unter 45-Jährigen mit Werten unter 40 nmol/l im Winter und Frühjahr ein Großteil der Bevölkerung mit Vitamin D mangelversorgt sind (Hyppönen & Power, 2007). Eine nordamerikanische Studie, an der 300 Jugendliche teilnahmen, waren 42% der Heranwachsenden nur insuffizient mit Vitamin D versorgt (Gordon et al., 2004).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass weltweit mehr als 50% der Menschen von einem Vitamin D-Mangel oder einer -Insuffizienz betroffen sind (Holick, 2014, 2002). Davon sind etwa 40 bis 100% der älteren Menschen mit 25(OH)D₃-Werten von unter 25 nmol/l in Amerika und Europa mangelhaft mit Vitamin D versorgt (Chapuy et al., 1997; Holick, 2006b; Lips et al., 2006; McKenna, 1992).

2.6 Vitamin D-Substitution

Da in unseren Breitengraden im Winter keine natürliche Vitamin D-Bildung durch die Sonne möglich ist und die nutritive Zufuhr nur einen geringen Bruchteil unseres Bedarfs deckt, gibt es in den Monaten November bis März 2 Möglichkeiten den 25(OH)D₃-Spiegel aufrecht zu erhalten. Dazu gehören Supplementierung mit Vitamin D-Präparaten und die Bestrahlung der Haut mit künstlichen UV-Quellen (Holick, 2007).

2.6.1 Orale Vitamin-Substitution

Eine Möglichkeit der Vitamin D-Zufuhr ist die orale Substitution (Grant et al., 2009). Hierbei stellt sich oft die Frage, wie viel Vitamin D der Mensch benötigt. Die DGE empfiehlt eine Vitamin D-Zufuhr von 800 IE pro Tag. Wie bereits beschrieben, ist dies durch eine konventionelle Ernährung kaum einhaltbar (Tab. 1). Im Durchschnitt werden nur knapp 100 IE Vitamin D pro Tag über die Nahrung aufgenommen (Hintzpeter et al., 2008b). Große Mengen an Vitamin D₃ sind nur in fettigem Fisch zu erwarten (Chen et al., 2007a). Dies ist der Grund aus dem die Eskimos am Nordpol trotz der geringen Sonnenscheindauer gut versorgt sind mit Vitamin D. Weiterhin ist diese Einnahmeempfehlung der DGE alleinig zur Prävention der Rachitis und Osteoporose geeignet (Greer, 2008). Zum Erreichen eines optimalen Vitamin D-Status und zur Prävention anderer Erkrankungen, wie Krebs oder Diabetes, sind höhere Dosen notwendig (Bischoff-Ferrari et al., 2006). Daher postulieren einige Autoren, dass die empfohlene Vitamin D-Zufuhr der DGE unzureichend ist (Porojnicu et al., 2008). Eine gesunde junge Person beispielsweise kann innerhalb von 15 Minuten unter optimalen Bedingungen und Ganzkörperbestrahlung, beziehungsweise in Badebekleidung, mit 1 Minimalen Erythemdosis (MED), etwa 10.000-20.000 IE Vitamin D₃ produzieren (Adams et al., 1982; Holick, 2010;

Holick et al., 2007; Reichrath, 2006). Hierbei war der 25(OH)D₃-Spiegel für einen signifikant längeren Zeitraum erhöht, verglichen mit der oralen Vitamin D-Einnahme (Holick, 2010).

In einigen Ländern werden verschiedene Nahrungsmittel, wie zum Beispiel Milch, mit Vitamin D angereichert (Calvo et al., 2005). Laut einer Studie aus dem Jahre 2006 beugt dies aber ebenfalls nur unzureichend einem Vitamin D-Mangel vor (Laaksi et al., 2006).

Bei der oralen Substitution stehen sowohl Vitamin D₂, als auch Vitamin D₃ zur Verfügung, wobei die biologische Wirksamkeit des Vitamin D₂ womöglich geringer ist als die des Vitamin D₃ (Trang et al., 1998). Außerdem gilt zu beachten, in welchem Vehikel das Vitamin D angeboten wird, da Vitamin D in Öl besser resorbiert wird, als in Ethanol und hierdurch eine höhere Bioverfügbarkeit gewährleistet wird (Grossmann & Tangpricha, 2010). Speziell Personengruppen mit erhöhtem Hautkrebsrisiko sind auf die orale Vitamin D-Substitution angewiesen. Dazu gehören Personen mit Hauttyp I nach Fitzpatrick oder Personen unter immunsuppressiver Behandlung (Raimondi et al., 2008). Da der autokrine Vitamin D-Syntheseweg auf permanente Vitamin D₃-Zufuhr angewiesen ist, ist die regelmäßige Vitamin D-Einnahme (täglich oder wöchentlich), der Hochdosis-Bolus-Substitution überlegen (Hollis & Wagner, 2013).

Eine Vitamin D-Intoxikation ist extrem selten und wird in erster Linie durch Einnahme zu hoher Dosen von Vitaminpräparaten erreicht. Erst bei Dosierungen von etwa 50.000 IE und 25(OH)D₃-Spiegeln von über 375 nmol/l kommt es zu einer Hypervitaminose, welche zu Hypercalzämie und Hyperphosphatämie führen kann (Holick, 2007; Jones, 2008; Vieth, 1990, 1999). Infolge der Hypercalzämie kann es zu Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit oder Obstipation kommen. Die Annahme, dass eine erhöhte Vitamin D-Einnahme zur Entstehung von Nierensteinen führen kann, konnte mittlerweile widerlegt werden (Institute of Medicine (US), 2011; Taylor et al., 2004). Sowohl die DGE, als auch das amerikanische Institut für Medizin sehen 25(OH)D₃-Serumspiegel von mindestens 50 nmol/l als ausreichend an (Institute of Medicine (US), 2011). Laut Vieth und Kollegen führt erst eine tägliche Gabe von 4.000 IE zu einem optimalen 25(OH)D₃-Siegeln von etwa 100 nmol/l (Vieth, 1999).

| Quelle | Vitamin D-Gehalt (IE \pm 25 ng) pro 100g | Lebensmittelmenge in g für die tägliche Abdeckung eines Vitamin D-Bedarfs von <u>800 IE</u> (Empfehlung DGE) | Lebensmittelmenge in g für die tägliche Abdeckung eines Vitamin D-Bedarfs von <u>4.000 IE</u> |
|---------------------|--|--|---|
| Lebertran | ~12.000 IE | ~7 g | ~34 g |
| Hering | ~1.040 IE | ~80 g | ~380 g |
| Lachs | ~680 IE | ~120 g | ~580 g |
| Sardinen | ~440 IE | ~180 g | ~1 kg |
| Ei | ~72 IE /Ei | ~11 Eier | ~56 Eier |
| Champignons, roh | ~48 IE | ~1,6 kg | ~8,4 kg |
| Butter | ~48 IE | ~1,6 kg | ~8,4 kg |
| Milch (3,5% Fett) | ~2,5 IE | ~32 l | ~160 l |
| Angereicherte Milch | ~44 IE | ~1,8 l | ~9 l |

Tabelle 1: Vitamin D-Gehalt verschiedener Nahrungsmittel (modifiziert nach Gröber & Holick, 2014; Holick, 2007)

2.6.2 UV-bestrahlte Haut

Da Vitamin D nicht nur mit der Nahrung zugeführt werden kann, sondern auch vom Körper selbst synthetisiert werden kann, ist es streng genommen ein Prohormon. Diese körpereigene Vitamin D-Synthese wird durch kutane Bestrahlung mit Ultraviolettstrahlung (UV-Bestrahlung) induziert (Dusso et al., 2005).

UV-Strahlung ist eine für das menschliche Auge unsichtbare elektromagnetische Strahlung. Sie kann laut DIN Norm 5031 eingeteilt werden in verschiedene Spektren mit entsprechenden Wellenlängenbereichen:

- UVA-Strahlen: 380 nm - 320 nm
- UVB-Strahlen: 320 nm - 280 nm
- UVC-Strahlen: 280 nm - 100 nm

Die UV-Strahlen der Sonne bestehen zu 90-100% aus UVA- und 0-10% aus UVB-Strahlen. Die UVC-Strahlen werden vollständig durch die Ozonschicht der Atmosphäre gefiltert (Commission Internationale de l'Eclairage (CIE), 2006). Die biologische Wirkung der verschiedenen Strahlenarten werden durch ihre Eindringtiefe bzw. Absorption bestimmt. Je kür-

zer die Wellenlänge, desto geringer ist ihre Eindringtiefe, desto größer ist jedoch die Absorption und die Energie.

Das Optimum der kutanen Prävitamin D₃-Synthese liegt im Wellenlängenspektrum von 285 bis 305 nm, mit einem Maximum bei 298nm, also im kurzwelligen UVB-Bereich. Oberhalb von 315nm kann keine Vitamin D-Produktion mehr nachgewiesen werden (Commission Internationale de l'Eclairage (CIE), 2006; MacLaughlin et al., 1982). Aufgrund der geringeren Eindringtiefe gelangen die UVB-Strahlen nur bis in das Stratum basale der Epidermis (Abb. 8). Hier induzieren sie die Umwandlung von 7-DHC und fördern die Melanogenese. So kommt es zur Vitamin D-Produktion und zur Bräunung (Spätpigmentierung) bzw. Rötung der Haut (Norman, 1998). Gleichzeitig ist es vor allem die UVB-Strahlung, die durch Induktion von DNA-Schäden, verantwortlich ist für Sonnenbrand, und ein Risiko für Hauttumoren darstellt (Diffey, 2002). Hierbei scheinen insbesondere Sonnenbrände infolge kurzzeitiger, intensiver Sonnenexposition in der Kindheit für die Entwicklung eines Malignem Melanoms im späteren Leben verantwortlich zu sein (Osterlind et al., 1988; Rass & Reichrath, 2008). Weiterhin erhöht übermäßige UV-Exposition, speziell von Gesicht und Händen, das Nichtmelanom-Hautkrebsrisiko (Kennedy et al., 2003). Dahingegen stellen kontinuierlich verteilte, kurze Sonnenbäder kein Krebsrisiko dar (Osterlind et al., 1988).

Die UVA-Strahlen gelangen wegen ihrer höheren Wellenlängen in tiefere Hautschichten (Abb. 8) und sorgen dort für oxidativen Stress und Hautalterung durch Degradierung der Bindegewebsstrukturen (Huang et al., 2009; Moll et al., 2010). Außerdem kommt es unmittelbar nach der Bestrahlung mit UVA zur sogenannten Sofortpigmentierung, welche durch Verdunklung des Melanins zustande kommt, jedoch nicht von langer Dauer ist.

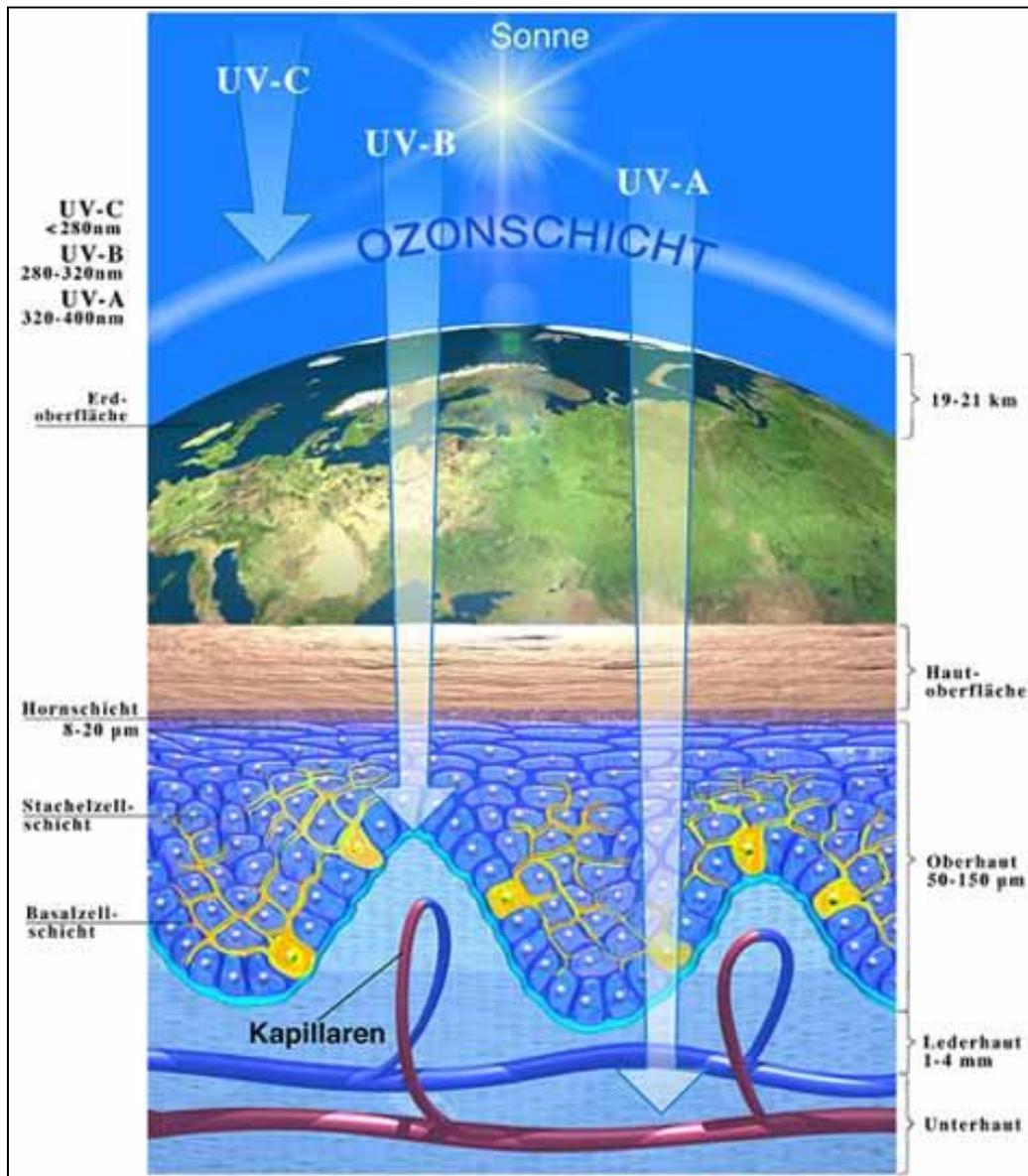


Abbildung 8: Eindringtiefe der UV-Strahlung in die Haut (Quelle: <http://www.unsererahut.de/de/sonne/UV-Strahlung.php>)

Da das Spektrum und die Energie des natürlichen Sonnenlichtes von vielen Faktoren, wie zum Beispiel der Jahreszeit oder der Wetterlage abhängt und daher schlecht steuerbar ist, finden vor allem in experimentellen Studien oder in der Therapie verschiedener Hautkrankheiten, künstliche UV-Quellen Anwendung (Diffey, 2002). Weitere Vorteile der künstlichen Alternative sind die Möglichkeit der wiederholten Einstellung der gleichen Bestrahlungsstärke, sowie die Option der Ganzkörperbestrahlung (Commission Internationale de l'Eclairage (CIE), 2016). Ihren Ursprung hat die therapeutische Nutzung des Sonnenlichtes (Heliotherapie) in Deutschland im 19. Jahrhundert dank der Entdeckung der Rachitisprävention durch Kurt Huldshinsky (Rauschmann et al., 2003).

Die Energie der Bestrahlung (Bestrahlungsstärke, Dosis) kann in verschiedenen Einheiten angegeben werden. Zum einen in Joule (J), wobei Joule pro Quadratmeter (J/m^2) die effektive, spektral gewichtete Dosis darstellt. Bei der effektiv gewichteten Dosis gehen Faktoren wie das Strahlenspektrum der UV-Quelle mit ein. Zum anderen gibt es 2 erythemgewichtete Maßeinheiten: Die *Minimale Erythemdosis* (MED) und die *Standard Erythemdosis* (SED).

Es war seit Jahren üblich die Einheit MED, angegeben in J/m^2 , zu verwenden. Die MED ist ein subjektives Maß und wird durch ein Testfeld (meist am Gesäß) durch stufenweises Ansteigen der Bestrahlungsstärke, bis zum Erreichen eines Erythems, ermittelt (Moll et al., 2010). Diese Einheit gilt mittlerweile in experimentellen Studien als obsolet, da sie durch individuelle Faktoren wie den Hauttyp, die anatomische Lokalisation, radiometrischen Kenngrößen der Strahlungsquelle oder die Zeit zwischen den Bestrahlungen mitbestimmt wird und daher für einen interindividuellen Vergleich ungeeignet ist (Commission Internationale de l'Eclairage (CIE), 1998). Sie gibt im Grunde lediglich die individuelle Empfindlichkeit gegenüber UV-Strahlung an (Diffey, 2002). Ein MED kann bei Probanden mit den Hauttypen I-IV beispielsweise zwischen 1,5 und 6 SED liegen (Commission Internationale de l'Eclairage (CIE), 1998). Bei einem Breitengrad von 42° Nord, wie es in Rom oder Boston der Fall ist, ist an einem Sommermittag eine MED für einen hellhäutigen jungen Erwachsenen nach 10 bis 12 Minuten erreicht. Dies wäre für einen dunkelhäutigen Menschen erst nach 120 Minuten der Fall (Hollis, 2005).

Die Einheit SED dagegen ist unabhängig vom jeweiligen Hauttyp bzw. der Hautpigmentierung und erlaubt somit eine Vergleichbarkeit. Daher sollte, laut der internationalen Beleuchtungskommission, zukünftig die Einheit SED zur Angabe der effektiven Bestrahlungsdosis verwendet werden. 1 SED ist äquivalent zu einer effektiven Bestrahlungsstärke von $100J/m^2$ bei 298 nm (Commission Internationale de l'Eclairage (CIE), 1998; Diffey, 2002). Die Sonneneinwirkung an einem klaren Sommertag über den ganzen Tag hinweg in Europa, beispielsweise, entspricht etwa einer Bestrahlungsstärke von 30-40 SED (Diffey, 2002).

Reine UVA-Bestrahlung der Haut führt in der Regel nicht zur Vitamin D-Produktion der Haut. Auch sollte es zu keiner Erythembildung kommen, es sei denn, es liegt eine pathologische Photosensibilität vor (Diffey, 2002). Jedoch führt sowohl natürliche, als auch künstliche UVB-Bestrahlung der Haut zu einem Vitamin D-Anstieg, gemessen als $25(OH)D_3$ -Wert im Blut (Datta et al., 2012). So wird der Aufenthalt in der Sonne von einigen Autoren empfohlen, um einen Vitamin D-Mangel zu vermeiden, beziehungsweise entgegen zu wirken (Holick, 2014; Moan et al., 2008; Reichrath & Nürnberg, 2009). Auch der $25(OH)D_3$ -Anstieg durch

künstliche UVB-Bestrahlung ist gut belegt in der Literatur (Bogh et al., 2012; Lagunova et al., 2013). Beim Vergleich von natürlicher und künstlicher Lichtexposition, stellte sich die künstliche Alternative als effektiver heraus (Datta et al., 2012).

Bei der artifiziellen Bestrahlung wird je nach UVB-Teilspektrum unterschieden zwischen der Bestrahlung mit Schmalband-UVB (NB-UVB) und Breitband-UVB (BB-UVB) (Diffey, 2002). Bei der NB-UVB-Bestrahlung beschränkt sich die Lichtemission auf den therapeutisch relevanten Bereich mit einem Emissionsmaximum im Bereich von 311-313 nm. Diese Schmalband-Heliotherapie wird bei Hauterkrankungen, wie der Psoriasis oder atopischen Dermatitis, angewendet (Berneburg et al., 2005; Meduri et al., 2007). In einer Studie, in der die beiden Teilspektren miteinander verglichen wurden, hat sich die BB-UVB-Therapie als effektiver in Bezug auf die Vitamin D-Produktion herausgestellt (Osmancevic et al., 2009).

Grigalavicius et al. fanden heraus, dass eine UVB-Ganzkörperbestrahlung mit 2 SED, dreimal pro Woche, zu einem 25(OH)D₃-Anstieg von 7,8 nmol/l führt (Grigalavicius et al., 2015). Bogh et al. postulieren, dass eine UVB-Bestrahlung von 88% der Körperoberfläche (KOF) mit 1 SED jede zweite Woche im Winter ausreichen, um den Vitamin D-Status über den Winter hinweg aufrecht zu erhalten (Bogh et al., 2012). In einer anderen Studie wurde die UVB-Bestrahlung der Haut mit der oralen Substitution in Bezug auf den 25(OH)D₃-Anstieg verglichen. Sie kam zu dem Ergebnis, dass die Einnahme von 2.000 IE Vitamin D₃ pro Tag, über 30 Tage hinweg, einer Ganzkörperbestrahlung von 4,8 SED zweimal pro Woche, entsprechen (Lagunova et al., 2013). Laut Dowdy ist der Vitamin-Anstieg nach der Einnahme von 1.000 IE Vitamin D₃ gleichzusetzen mit einer natürlichen Bestrahlung von 25% KOF mit 0,25 MED (Dowdy et al., 2010).

Es konnte auch gezeigt werden, dass es möglich ist, den 25(OH)D₃-Wert zu erhöhen durch die Benutzung gewöhnlicher Sonnenbänke mit UVB-Anteil (Moan et al., 2009; Thieden et al., 2008). Da Sonnenbänke jedoch einen hohen Anteil UVA-Strahlung besitzen, sollte diese Alternative zur kutanen Vitamin D-Synthese nicht empfohlen werden (Commission Internationale de l'Eclairage (CIE), 2016; Porojnicu et al., 2008).

Die optimalen Bestrahlungsbedingungen zur adäquaten Vitamin D-Versorgung sind jedoch schwer zu ermitteln, da sie von vielen Faktoren, wie dem Spektrum der UV-Quelle abhängt. Weiterhin spielt der Pigmentierungsgrad der Haut eine entscheidende Rolle, da Melanin UV-Strahlen absorbiert (Clemens et al., 1982; Commission Internationale de l'Eclairage (CIE), 2006).

Wie bereits beschrieben schützt sich der Körper nach zu langer UV-Bestrahlung durch Produktion inaktiver Vitamin D-Metabolite vor einer Überdosierung (Webb et al., 1989). Durch diesen Mechanismus werden die Vorteile der kutanen Vitamin D-Produktion gegenüber der nutritiven Zufuhr, beziehungsweise der oralen Supplementation deutlich, bei der eine Überdosierung zwar schwer zu erreichen, aber dennoch möglich ist (Holick, 2007; Jones, 2008). Des Weiteren bewirkt bei längerer Bestrahlung die zunehmende Pigmentierung der Haut eine Hemmung der Vitamin D₃-Produktion (Clemens et al., 1982). Darüber hinaus profitieren vor allem Patienten mit einer Malabsorptionsstörung, wie zum Beispiel Morbus Crohn, von einer therapeutischen UVB-Bestrahlung (Koutkia et al., 2001). Da Vitamin D ein fettlöslicher Stoff ist, kommt es bei dieser Personengruppe nach oraler Vitamin D-Aufnahme zu keinem Anstieg des 25(OH)D₃ im Serum (Farraye et al., 2011).

2.7 Faktoren, die den Vitamin D-Serumspiegel beeinflussen

Viele Studien beschäftigen sich mit dem Thema, welche Faktoren den Vitamin D-Serumspiegel, beziehungsweise den Anstieg des 25(OH)D₃, beeinflussen. Dazu gehören physiologische-, genetische-, sowie Umweltfaktoren. Im Folgenden möchte ich einige davon zusammenfassen.

2.7.1 25(OH)D₃-Baselinewert

Mehrere Autoren berichten von der Abhängigkeit des 25(OH)D₃-Anstieges nach UVB-Bestrahlung vom Baseline-, also Ausgangswert des 25(OH)D₃-Serumspiegels (Bogh et al., 2010; Cicarma et al., 2010; Grigalavicius et al., 2015; Moan et al., 2009). Hierbei wurde eine negative Korrelation zwischen dem 25(OH)D₃-Baselinewert und dem Anstieg beobachtet. Je niedriger der 25(OH)D₃-Baselinewert, desto höher ist der 25(OH)D₃-Serumspiegel-Anstieg (Abb. 9). Bogh und Kollegen bestrahlten 50 Probanden mit verschiedenen Baselinewerten, jedoch mit derselben UV-Dosis (Bogh et al., 2010). Die Patienten wurden je nach Baselinewert in 3 Gruppen eingeteilt. Die 15 Probanden mit dem anfänglich niedrigsten Vitamin D-Werten (< 25 nmol/l), hatten dabei den größten 25(OH)D₃-Anstieg zu verzeichnen.

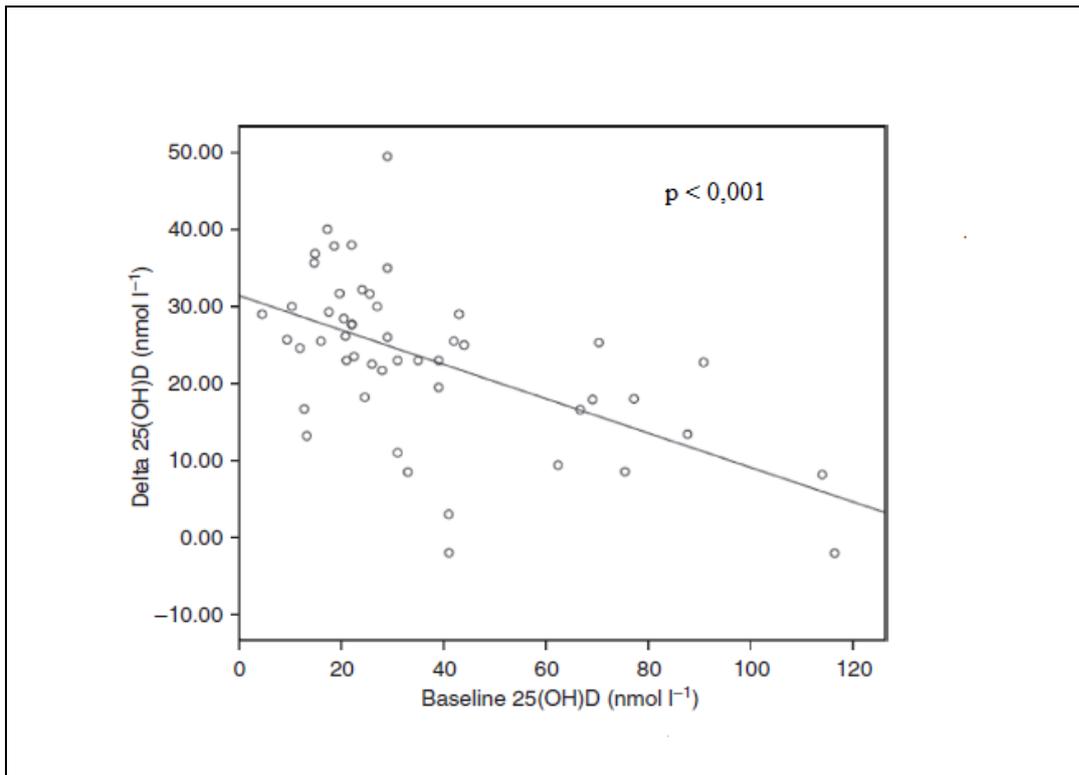


Abbildung 9: Zusammenhang zwischen Baseline-25(OH)D₃-Wert und 25(OH)D₃-Anstieg (übernommen und modifiziert nach Bogh et al., 2010)

Auch Grigalavicius und Kollegen kamen zu diesem Ergebnis (Grigalavicius et al., 2015). Sie fanden auch heraus, dass die Bestrahlung bei höheren 25(OH)D₃-Baselinewerten (> 60 nmol/l) ineffektiver ist.

2.7.2 Hautpigmentierung

Laut dem amerikanischen Dermatologen Fitzpatrick gibt es je nach Pigmentierungsgrad, Sonnenempfindlichkeit und weiteren individuellen Faktoren 6 verschiedene Hauttypen. Hierbei ist Hauttyp I der hellste, keltische Typ und Hauttyp VI beschreibt dunkelbraune bis schwarze Haut (Fitzpatrick, 1988). Je heller der Hauttyp, desto kürzer ist die Eigenschutzzeit, und desto höher der empfohlene LSF. Die Eigenschutzzeit ist die Zeit, die sich ungebräunte Haut maximal der Mittagssonne aussetzen kann, bevor sie ein Erythem erleidet (Moll et al., 2010). Wie bereits beschrieben, kann unter gleichen äußeren Bedingungen 1 MED für einen hellhäutigen jungen Erwachsenen (Hauttyp I) nach 10 bis 12 Minuten erreicht sein, für einen dunkelhäutigen Menschen (Hauttyp VI) aber erst nach 120 Minuten (Hollis, 2005).

Der hauteigene Bestandteil Melanin, welcher sich bei Sonneneinstrahlung vermehrt und verdunkelt, ist ein natürlicher Sonnenschutz. Je dunkler die Haut, desto mehr Melanin ist in ihr enthalten. Das Pigment Melanin absorbiert sowohl UVA- als auch UVB-Strahlung und ver-

ringert so die Vitamin D₃-Synthese (Quevedo et al., 1975). Des Weiteren durchläuft unsere Haut eine saisonale Variation. Im Sommer entsteht durch häufige UV-Exposition nach etwa 4 Wochen die sogenannte Sommerhaut (Jablonski & Chaplin, 2000). Die Sommerhaut ist im Vergleich zur Winterhaut pigmentierter, besser durchblutet und dicker. Neben der Pigmentierung, ist auch die Verdickung der Haut und somit das Entstehen einer Lichtschwiele ein wirksamer UV-Schutz (Reichrath et al., 2012). Auf diese Weise schützt sich der Körper längerfristig vor einer zu hohen Vitamin D₃-Bildung (Holick et al., 1981).

Weiterhin können dadurch dunkelhäutige Personen mit Hauttyp V-VI aufgrund ihrer starken Pigmentierung in der Regel keinen Sonnenbrand bekommen. Sie besitzen aber auch im Vergleich zu hellhäutigen Personen (Hauttyp I-II), eine um bis zu 95% verminderte Vitamin D₃-Bildungskapazität. Dies entspricht der Verwendung eines LSF von 30 einer hellhäutigen Person (Matsuoka et al., 1987). Da helle Hauttypen auf die konsequente Verwendung von Sonnenschutzmitteln angewiesen sind, stellen sowohl Hauttyp I, als auch Hauttyp VI einen Risikofaktor für einen Vitamin D-Mangel dar (Holick, 2007; Reichrath, 2006).

In der Studie von Clemens et al. wurde der 25(OH)D₃-Anstieg bei Personen mit hellem und dunklen Hauttyp nach einer UVB-Bestrahlung miteinander verglichen. Der Anstieg war bei den Personen mit hellem Hauttyp bis zu sechsmal größer im Vergleich zu den dunkelhäutigen Probanden (Clemens et al., 1982). Lo und Kollegen konnten zeigen, dass zum Anheben des 25(OH)D₃-Serumspiegels bei dunkelhäutigen Asiaten eine doppelt- bis dreifach höhere Bestrahlungsdosis notwendig war, im Vergleich zu hellhäutigen Kaukasiern (Lo et al., 1986). Eine andere Studie untersuchte den Vitamin D-Status von über 10.000 Kindern in Deutschland (Hintzpeter et al., 2008a). Hierbei wurde der 25(OH)D₃-Wert sowohl von deutschen, als auch von Kindern mit Migrationshintergrund bestimmt. Bei den Kindern mit ausländischer Abstammung wurden signifikant niedrigere 25(OH)D₃-Werte festgestellt, besonders bei solchen mit dunkel pigmentierter Haut.

Der höhere Gehalt am Pigment Melanin scheint also für die geringere Effektivität der Haut Vitamin D₃ bilden zu können, verantwortlich zu sein (Bell et al., 1985; Holick, 1995). Die Hauttypen V und VI findet man deutlich häufiger in äquatorialer Nähe, beispielsweise in Afrika. Hier ist die Sonnenexposition, verglichen mit der hiesigen, deutlich stärker und so ist die dunklere Haut besser an diese Gegebenheit angepasst (Björn, 2015). Insgesamt postulieren unabhängige Studien den Zusammenhang zwischen einem hellen Hauttyp und, im Vergleich zu dunkleren Hauttypen, effektiverer kutaner Vitamin D₃-Produktion (Harris & Dawson-Hughes, 1998; Hintzpeter et al., 2008a; Kift et al., 2013; Lo et al., 1986).

Dahingegen kamen Bogh et al. zu dem Schluss, dass es keinen Unterschied in der Vitamin D₃-Bildungskapazität der verschiedenen Hauttypen gibt (Bogh et al., 2010). Diesbezüglich herrscht also eine uneinheitliche Meinung.

2.7.3 Alter

Bei der Untersuchung von Hautbiopsien von Probanden im Alter von acht bis 92 Jahre, fanden Wissenschaftler heraus, dass es einen Zusammenhang zwischen Alter und der Dicke der Epidermis, sowie deren Gehalt an 7-DHC, gibt (MacLaughlin & Holick, 1985). 7-DHC stellt den Ausgangsstoff der Vitamin D₃-Synthesen in der Haut dar (Lehmann et al., 2001). Mit steigendem Alter nahm die Dicke der Haut und deren 7-DHC-Gehalt ab. Um sicher zu stellen, dass somit auch die Vitamin D₃-Produktion verringert ist, wurden die Hautproben mit UVB-Strahlung ausgesetzt und im Anschluss wurde der Prävitamin D₃-Anteil gemessen. Dabei stellte sich heraus, dass die 8 bis 18-jährigen Probanden im Vergleich zu den 77 bis 82-jährigen Probanden mehr als doppelt so viel Prävitamin D₃ gebildet hatten (MacLaughlin & Holick, 1985).

Auch andere Studien kommen zu dem Schluss, dass der 7-DHC-Gehalt, sowie die Fähigkeit der Haut Vitamin D₃ zu bilden, ab einem Alter von etwa 65 Jahren abnimmt (Holick, 1994, 1995; Holick et al., 1989) (Abb. 10).

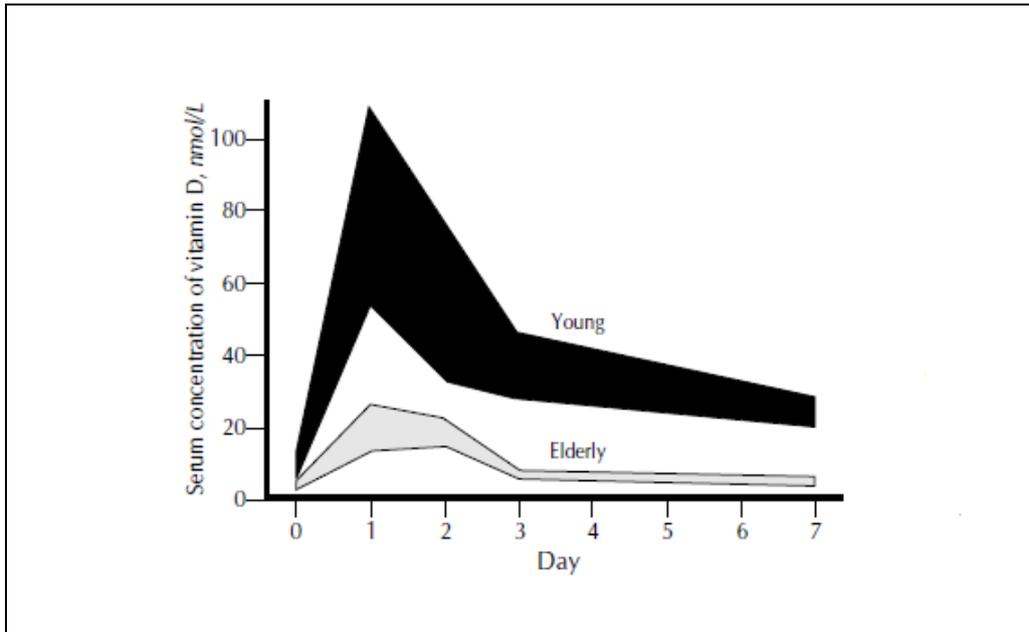


Abbildung 10: Vitamin D-Serumkonzentration nach einer Ganzkörperbestrahlung von gesunden jungen und älteren Probanden mit 1 MED (übernommen von Holick, 1994)

Jedoch existieren auch hier uneinheitliche Meinungen. In der Arbeit von Knuschke und Kollegen konnte keine altersabhängige 7-DHC-Konzentration nachgewiesen werden (Knuschke et al., 2012).

2.7.4 Geographische Lage

Der geographische Breitengrad, Höhenlage, Jahres- und Tageszeit sowie die Wetterbedingungen haben, aufgrund der variablen UV-Strahlung und -Dosis, einen enormen Einfluss darauf wie viel UVB-Strahlung die Haut erreicht und somit auf die kutane Vitamin D₃-Produktion (Holick, 1987, 1995).

Die Wirkung der Sonnenstrahlung hängt von ihrem Einstrahlwinkel auf die Erdoberfläche ab und ist daher je nach Breitengrad sowie Jahres- und Tageszeit verschieden (Spina et al., 2005). Sowohl die Strahlenmenge (Quantität) als auch deren Spektrum (Qualität) werden durch den Breitengrad sowie die Jahres- bzw. Tageszeit maßgeblich beeinflusst (Webb et al., 1988).

In allen Regionen mit einem Breitengrad oberhalb des 33. nördlichen bzw. südlichen Breitengrades, reicht die Sonneneinstrahlung im Winterhalbjahr (von November bis März) zur Vitamin D₃-Produktion nicht aus, da der Sonneneinstrahlwinkel zu gering ist (Holick, 2011). Je niedriger dieser Winkel ist, desto mehr verschiebt sich das UV-Spektrum in Richtung der langwelligeren UVA-Strahlen (Commission Internationale de l'Eclairage (CIE), 2006). So

kommt es, dass in diesen Regionen im Winter die UVB-Photonen vollständig eliminiert werden und keine wesentliche kutane Vitamin D₃-Produktion stattfinden kann. Dieser kurzweilige UVB-Anteil fehlt in dieser Zeit. Daher reicht in unseren nördlichen Breitengraden (Deutschland, 52° Nord) die Sonnenexposition im Winterhalbjahr nicht aus, um eine adäquate Vitamin D-Versorgung sicher zu stellen (Holick, et al., 1980b; Holick, 1981, 1987; Webb et al., 1988).

Nur bei einem steilen Einfallswinkel von über 35 Grad ist die effiziente Sonnenwirkung gegeben. Dies ist in unseren Breitengraden nur in den Sommermonaten zwischen 10 und 14 Uhr der Fall. Dies ist jedoch genau die Zeit, in der aufgrund der hohen UV-Strahlung eine direkte Sonnenexposition, vermieden werden sollte („Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Prävention von Hautkrebs,“ 2014). In diesem Zeitraum wird etwa die Hälfte der UV-Tagesdosis abgegeben. Zum Beispiel ist der Zenitwinkel im Winter gleichzusetzen mit Einfallswinkel der Sonne am frühen Morgen oder am Nachmittag im Sommer. Entsprechend ist selbst in Äquatornähe vor 9 Uhr und nach 16 Uhr so gut wie keine kutane Vitamin D₃-Synthese möglich (Holick, 2011).

Webb und Kollegen setzten menschliche Hautproben in verschiedenen Orten verschiedener Breitengrade ein Jahr lang der Sonne aus (Webb et al., 1988). Dabei fanden sie heraus, dass in Boston (42° Nord) von November bis Februar kein Prävitamin D₃ aus 7-DHC gebildet werden konnte. In Edmonton (52° Nord) weitete sich der sogenannte Vitamin D Winter sogar um 2 Monate aus, hier fand von Oktober bis März keine Prävitamin D₃-Synthese statt. In niedrigeren Breitengraden dagegen (Los Angeles, 34° Nord und Puerto Rico, 18° Nord) konnte ganzjährig Prävitamin D₃ synthetisiert werden. Die kutane Vitamin D₃-Synthese ist also wesentlich von der geographischen Lage abhängig (Abb. 11).

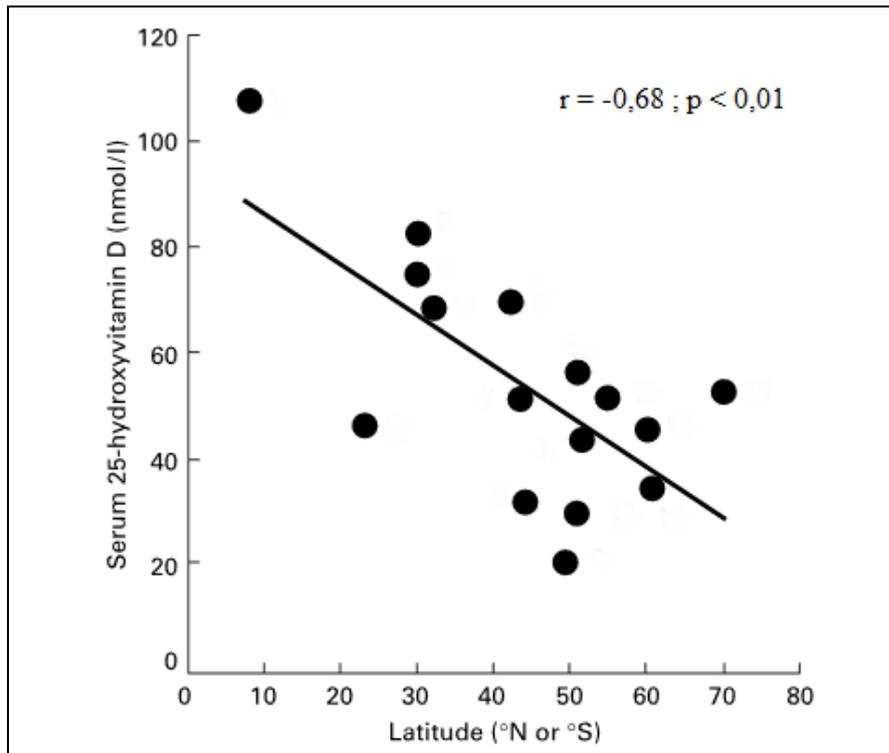


Abbildung 11: Zusammenhang zwischen 25(OH)D₃-Serumspiegel und geographischem Breitengrad (übernommen und modifiziert nach Zittermann et al, 2005)

Da Wasser die Fähigkeit besitzt UV-Strahlen zu absorbieren, haben auch Wetterlagen mit vielen Wolken einen Einfluss darauf, wie viele UV-Strahlen die Erdoberfläche erreichen. Eine ausgeprägte Wolkendecke kann die Vitamin D₃-Bildung der Haut um bis zu 50% verringern (Holick, 2011). Dagegen führt die Reduktion der Dicke der Ozonschicht dazu, dass mehr energiereiche UVB-Strahlung die Erdoberfläche erreicht (Diffey, 2002).

Nicht nur die Lage zum Äquator, das aktuelle Wetter und die Ozonschicht spielen eine Rolle bei der kutanen Vitamin D₃-Bildung, auch die Höhenlage ist entscheidend (Holick et al., 2007). In hohen Bergregionen ist mit einer erhöhten UV-Exposition zu rechnen, alle 1.000 Meter nimmt die UV-Strahlung um 15% zu.

Als Folge der genannten Gründe kommt es zu einer starken saisonalen Variation des 25(OH)D₃ im Serum, mit niedrigen Werten im Winter und Hohen im Sommer (Beadle et al., 1980; Harris & Dawson-Hughes, 1998; Hintzpetter et al., 2008a; Webb et al., 1990). Eine in Dänemark (56° Nord) durchgeführte Studie, untersuchte die 25(OH)D₃-Werte von 2.016 Frauen im Sommer, und verglich diese mit den Winter-Werten (Brot et al., 2001). Dabei nahmen die Versuchsteilnehmerinnen keinerlei Vitamin D-Präparate ein. Die Werte stiegen abrupt im Juni an und blieben bis zum Oktober erhöht. Im Mittel betrug der 25(OH)D₃-Serumspiegel im Sommer 60 nmol/l. Unter den Probandinnen mit erhöhter Sonnenexposition

betragen die Werte sogar um die 110 nmol/l. Im Winter dagegen fiel der 25(OH)D₃-Spiegel ab auf Werte unter 40 nmol/l.

Ähnliche Ergebnisse wurden von Webb und Kollegen in einer longitudinalen Beobachtungsstudie publiziert (Webb et al., 2010). Hier wurden die höchsten 25(OH)D₃-Werte im September und die niedrigsten im Februar und März gemessen. Doch selbst die Aborigines in Australien (25° Süd) haben, trotz ihres nahezu ausschließlichen Aufenthaltes im Freien und der Nähe zum Äquator, im Winter einen niedrigeren Vitamin D-Status als im Sommer (Vanlint et al. 2011) (Abb. 12).

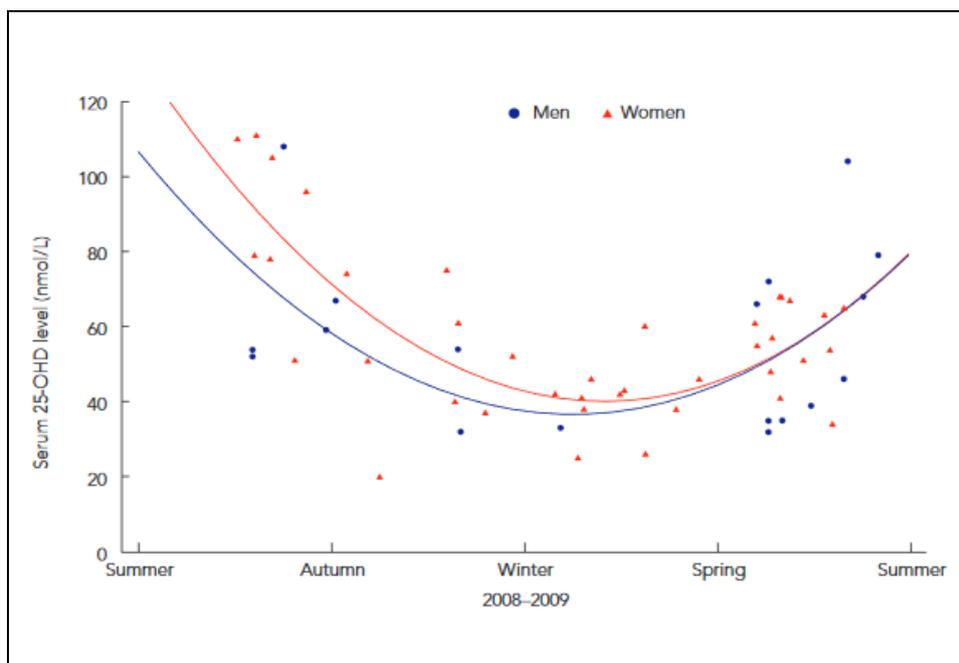


Abbildung 12: Saisonale Veränderung der 25(OH)D₃-Spiegel 58 australischer Aborigines nach Geschlecht. Die Daten wurden von Mai 2008 bis Dezember 2009 erhoben (übernommen von Vanlint et al., 2011)

2.7.5 UVB-Exposition und kutane Vitamin D₃-Synthese

Nicht alleine der Einfallswinkel der Sonnenstrahlung erschwert die UVB-induzierte Vitamin D₃-Produktion im Winter. Auch die kürzere Tageszeit und kühleren Temperaturen mit daraus resultierenden Kleidungsgehnheiten lassen es nicht zu, dass viel Strahlung die Haut erreicht. Der Anteil der exponierten KOF hat nämlich einen Einfluss auf die Höhe des 25(OH)D₃-Anstiges nach UV-Exposition (Commission Internationale de l'Éclairage (CIE), 2016; Webb et al., 2011).

Da die Kleidung den Anteil der exponierten Hautoberfläche mitbestimmt, sind besonders Frauen, die sich aufgrund ihrer Glaubensrichtung verschleiern, von einem ausgeprägten Vi-

tamin D-Mangel betroffen (Alagöl et al., 2000; Guzel, et al. 2001; Hatun et al., 2005; Hintz-peter et al., 2008a). Das Ergebnis einer Untersuchung aus dem Jahre 2013 ergab alarmierend niedrige 25(OH)D₃-Serumspiegel in England lebender Asiaten (Kift et al., 2013). Ihr 25(OH)D₃-Spiegel war im Vergleich zur weißhäutigen Population selbst im Sommer um 43 nmol/l niedriger. Dank der Ausrüstung der Probanden mit einem Dosimeter, konnte man sehen, dass beide Gruppen gleich viel Zeit im Freien verbrachten. Daher werden als Gründe des niedrigeren Vitamin D-Status, die höhere Hautpigmentierung, sowie die Vermeidung der prallen Sonne durch einen höheren Anteil bedeckter Hautoberfläche durch die Kleidung vermutet.

Auch andere Studien berichten über den Zusammenhang zwischen bestrahlter KOF und der kutanen Vitamin D₃-Produktion (Bogh et al., 2011a; Osmancevic et al., 2015b). Jedoch kommt es auch darauf an, welche Körperregion der Strahlung ausgesetzt wird. Verschiedene anatomische Körperregionen variieren stark in ihrer Vitamin D₃-Bildungseffizienz (Knuschke et al., 2012). Beispielsweise ist die 25(OH)D₃-Synthese-Effektivität im Gesicht höher als am Rücken.

Neben der exponierten KOF hat auch die Dosis und das Spektrum der Bestrahlung eine Bedeutung für die kutane Vitamin D₃-Synthese. Wie bereits beschrieben, ist nur im Bereich des UVB-Spektrums eine kutane Vitamin D₃-Bildung möglich (Commission Internationale de l'Eclairage (CIE), 2006). Aber auch die Dosis ist entscheidend. Bis zum Erreichen eines bestimmten Sättigungswertes steigt der 25(OH)D₃-Anstieg nach Bestrahlung mit steigender Dosis an (Bogh et al., 2011a, 2011b; Grigalavicius et al., 2015) (Abb. 13).

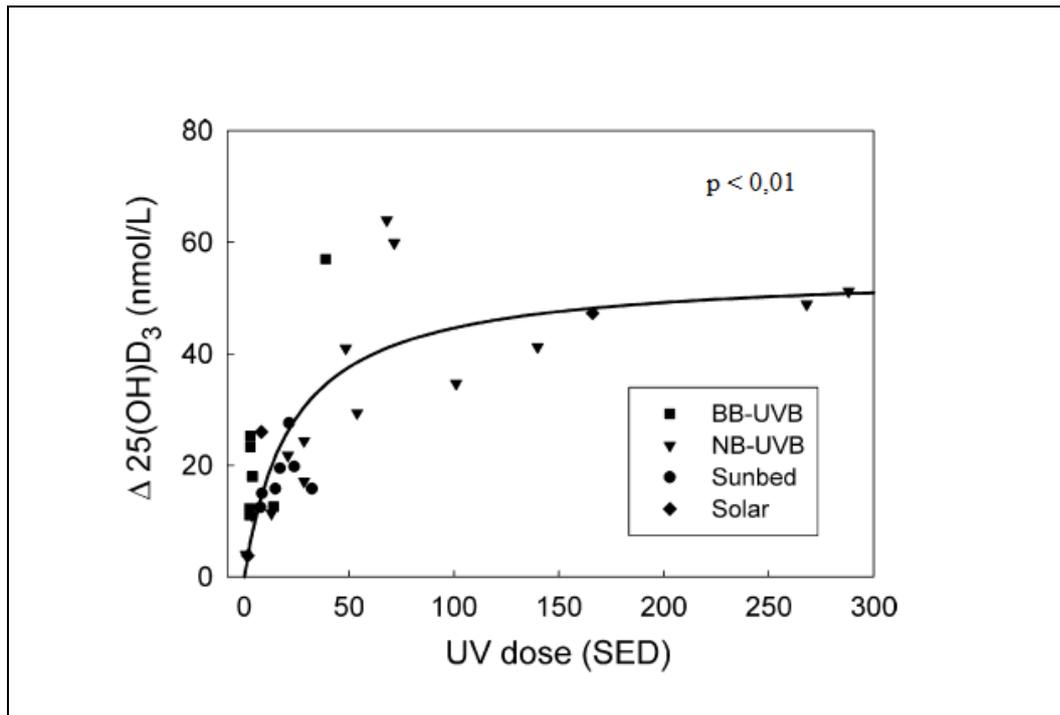


Abbildung 13: 25(OH)D₃-Anstieg in Abhängigkeit der Dosis (in SED) verschiedener Bestrahlungssysteme (BB-UVB, NB-UVB, Sonnenbank, natürliches Sonnenlicht bzw. Sonnensimulator; übernommen und modifiziert nach Grigalavicius et al., 2015).

Weiterhin verbringen wir aufgrund unseres modernen Lebensstils gehäuft Zeit in geschlossenen Räumen und immer weniger im Freien. Wenn, dann vorwiegend nach Feierabend, welcher zumeist im Nachmittag liegt und somit in einer Zeit, in der keine wesentliche 25(OH)D₃-Produktion mehr stattfinden kann (Holick, 2011, 2007; Richter et al., 2014). Da Fensterglas UVB-Strahlen absorbiert, erbringt Sonnenexposition hinter einer Fensterscheibe auch keine Vitamin D₃-Produktion (Holick, 1995).

Darüber hinaus kommt es durch die Benutzung von Sonnenschutzmitteln zu einer verminderten Synthesekapazität der Haut für Vitamin D₃ (Holick, 1987). Bereits die Verwendung eines LSF von 8 führt zu einer beträchtlichen Verminderung der kutanen Vitamin D₃-Produktion von bis zu 95% (Matsuoka et al., 1987, 1988, 1990).

2.7.6 Orale Nahrungsaufnahme und Medikamenteneinnahme

Einen geringen Teil von etwa 10% des Vitamin D-Bedarfs können wir durch die Nahrung decken (Holick, 2003). Hierdurch wird der Vitamin D-Status, wenn auch nur geringfügig, mit beeinflusst. Doch je nachdem welche Nahrungsmittel wir zu uns nehmen, kann den 25(OH)D₃-Serumspiegel auch beeinflussen. Beispielsweise Nahrungsmittel mit einem hohen Gehalt an Magnesium oder Cholesterin können sich günstig auf den 25(OH)D₃-Spiegel aus-

wirken. Für die Umwandlung von $25(\text{OH})\text{D}_3$ in $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ wird Magnesium benötigt. Daher reduziert ein ausgewogener Magnesiumhaushalt das Risiko für einen Vitamin D-Mangel (Paulose-Ram et al., 2017). Da die Bildung des 7-DHC vom Cholesterol ausgeht, ist auch dieser Stoff essentiell für einen adäquaten Vitamin D-Status. In unabhängigen Studien konnte eine positive Korrelation zwischen den beiden Stoffen festgestellt werden (Bogh et al., 2010; Pérez-Castrillón et al., 2007) (Abb. 14). Andererseits kann ein ausgewogener Vitamin D-Status vor zu hohen Cholesterinwerten schützen und stellt somit einen protektiven Faktor in Bezug auf kardiovaskulären Krankheiten dar (Cutillas-Marco et al., 2013).

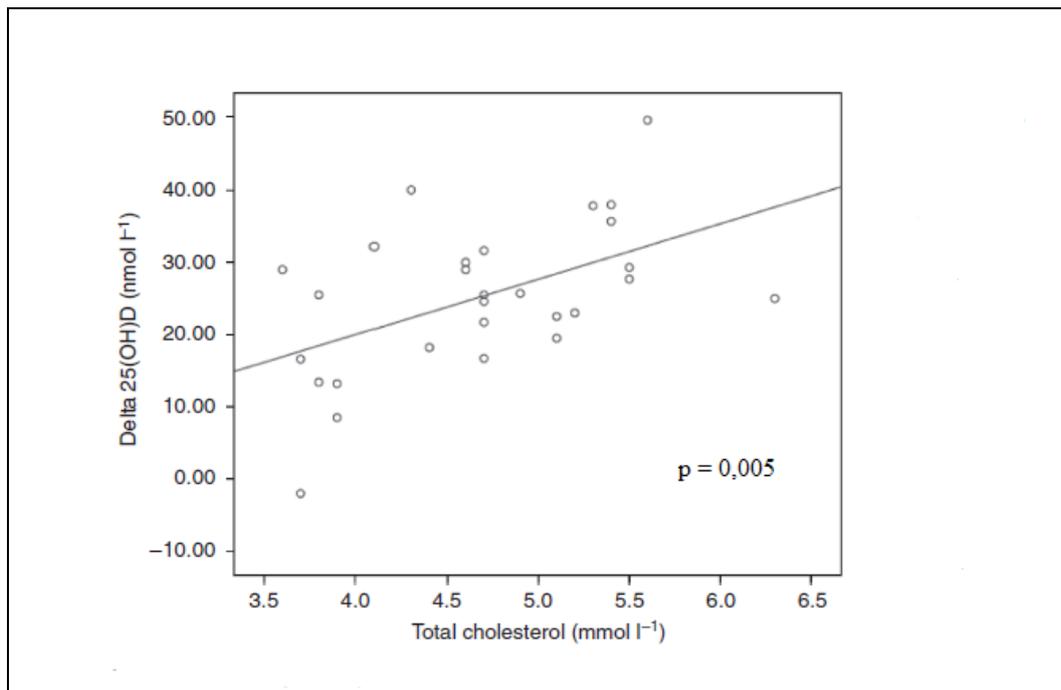


Abbildung 14: Abhängigkeit des $25(\text{OH})\text{D}_3$ -Serumanstieges vom Cholesterinwert: mit steigendem Cholesterinwert nimmt der Anstieg des $25(\text{OH})\text{D}_3$ zu (übernommen und modifiziert nach Bogh et al., 2010).

Weiterhin können enterale Absorptionsstörungen die intestinale Vitamin D-Resorption beeinflussen. Hierzu gehören chronische Darmerkrankungen wie Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn. Bei diesen Erkrankungen führt eine orale Vitamin D Einnahme nicht zum gewünschten $25(\text{OH})\text{D}_3$ -Anstieg (Farraye et al., 2011).

Ein anderer Grund für einen ausbleibenden $25(\text{OH})\text{D}_3$ -Anstieg im Serum kann eine Langzeiteinnahme bestimmter Medikamente sein. Ein Vitamin D-Mangel ist unter Epileptikern besonders häufig (Teagarden et al., 2014). Grund dafür scheinen die antiepileptischen Medikamente wie Carbamazepin, Phenytoin oder Valproinsäure zu sein (Nettekoven et al., 2008; Teagarden et al., 2014). Untersuchungen des $25(\text{OH})\text{D}_3$ -Spiegels von Epileptikern zeigten, dass über 75% der Probanden mit Werten unter 50 nmol/l einen Vitamin D-Mangel aufwiesen

und 21% insuffizient mit Vitamin D versorgt waren (Nettekoven et al., 2008). Auch Cortisonpräparate wie Dexamethason oder Budesonid, welche häufig eingesetzt werden, können einen Rezeptor aktivieren, welcher den Vitamin D-Katabolismus beschleunigt (Searing et al., 2010; Zhou et al., 2006). Daneben kann eine medikamentöse Therapie mit Johanniskraut, Antiöstrogenen wie Tamoxifen, Bisphosphonaten, Heparin, Tuberkulostatika, Zytostatika oder eine antiretrovirale Therapie sich negativ auf dem 25(OH)D₃-Serumspiegel auswirken (Brown & Qaqish, 2006; Fink, 2011; Powles et al., 1996; Thomas et al., 1998).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die kutane Vitamin D₃-Synthese von vielen nicht-beeinflussbaren Faktoren, wie der Jahres- und Tageszeit, der geographischen Lage oder dem Pigmentierungsgrad der Haut abhängt. Daher ist das Potential der Haut, Vitamin D₃ zu bilden ein ständig variierender Prozess (Commission Internationale de l'Éclairage (CIE), 2016; Webb et al., 2011).

2.8 Fragestellung dieser Arbeit

Vitamin D-Mangel stellt ein weltweites Gesundheitsproblem dar. Bis zu 90% unseres Vitamin D-Bedarfs decken wir durch UV-induzierte kutane Synthese. Um Empfehlungen zum richtigen Umgang mit solarer und artifizieller UV-Strahlung zu optimieren, ist es wichtig die Bedeutung möglicher Einflussfaktoren der kutanen Vitamin D-Produktion zu kennen. Daher war es das Ziel dieses systematischen Reviews mit Metaanalyse, den Einfluss von verschiedenen individuellen, sowie Umweltfaktoren, auf den Vitamin D-Status nach Exposition mit künstlichen UV-Beleuchtungssystemen zu untersuchen. Zu diesen Faktoren gehören: Bestrahlungsdosis der künstlichen UV-Quelle (in SED), Fläche des bestrahlten Hautareals (KOF in %), Bestrahlungsdauer, Fraktionierung der Bestrahlungsdosis, Baselinewert (Ausgangswert) des 25(OH)D₃, BMI, Alter und Hauttyp.

3 Material und Methoden

3.1 Literaturrecherche

Im Vorhinein wurde die Fragestellung des systematischen Reviews mit Metaanalyse formuliert. Metaanalysen basieren auf einer selektiven Literaturrecherche (Ressing et al., 2009). Daher wurde nach Festlegung der Fragestellung und der Ein- und Ausschlusskriterien eine umfangreiche und möglichst erschöpfende Literatursuche durchgeführt. Für die Suche, der für die Fragestellung relevanten, Publikationen wurden verschiedene Quellen herangezogen. Zum einen wurde eine Internetrecherche via *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)* durchgeführt. *MEDLINE* ist eine Meta-Datenbank der amerikanischen Nationalbibliothek für Medizin, in der über 21 Millionen Artikel verwaltet werden. Mittels *PubMed* können Recherchen im *MEDLINE* unternommen werden. Der Zugriff auf diese Literaturdatenbank erfolgte im Lizenzrahmen der Universität des Saarlandes. Zusätzlich wurden Querverweise bereits gefundener Literatur genutzt und es erfolgte eine händische Literatursuche in der Bibliothek der Universität des Saarlandes.

Der Zeitraum der Recherche erstreckte sich von Mai bis Juli 2016 und berücksichtigte Studien, die zwischen 01/1960 und 07/2016 veröffentlicht wurden. Als Suchbegriffe wurden folgende englischsprachige Wörter in sinnvoller Kombination, sowie im Einzelnen verwendet: *UV, UV radiation, UVB, ultraviolet, ultraviolet radiation, SED, Standard Erythem Dose, vitamin D, vitamin D3, vitamin D increase, 25(OH)D3, 25-Hydroxyvitamin D, 25-Hydroxycholecalciferol*. Die Suchstrategie im *MEDLINE* wurde folgendermaßen durchgeführt:

#1 Search (*UV OR UV radiation OR UVB OR ultraviolet OR ultraviolet radiation OR SED OR Standard Erythem Dose*)

#2 Search (*vitamin D OR vitamin D3 OR vitamin D increase OR 25(OH)D3 OR 25-Hydroxyvitamin D OR 25-Hydroxycholecalciferol*)

#3 Search (#1 AND #2)

Titel und Abstract aller in der Primärsuche gefundenen Studien wurden auf ihre mögliche Relevanz beurteilt. Bei Unschlüssigkeit wurde Rücksprache mit Professor Dr. med. Jörg Reichrath gehalten. Von den Studien, die geeignet erschienen, wurde der Volltext gelesen und

hinsichtlich methodischer Eignung geprüft. Anschließend wurden die Ein- und Ausschlusskriterien, sowie die zu extrahierenden Daten festgelegt (s. Kapitel 3.2).

Nach der Identifikation aller geeigneten Studien wurden die relevanten Informationen aus den Studien extrahiert und in einer Tabelle zusammengefügt. Zu diesen relevanten Daten gehören Autor der Studie, Publikationsjahr, Art der Studie, Ort der Messung, Anzahl der Probanden, Alter (Mittelwert), Bestrahlungsquelle, Bestrahlungsdosis (in SED), Bestrahlungsdauer, bestrahlte KOF (in %), 25(OH)D₃-Baselinewert (Mittelwert) vor Bestrahlung, 25(OH)D₃-Anstieg (Mittelwert) nach Bestrahlung, sowie das 95% Konfidenzintervall (95% KI), die Standardabweichung oder der p-Wert dieses Anstieges.

Beim Fehlen von Daten wurden die Autoren der jeweiligen Studie kontaktiert und um deren Vervollständigung gebeten.

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Ein- und Ausschlusskriterien wurden sowohl für Probanden als auch für die Primärstudien festgelegt.

3.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien für Probanden

Eingeschlossen wurden gesunde Probanden, beziehungsweise Probanden, mit leichter Psoriasis oder Atopischer Dermatitis. Die Probanden wurden nur miteinbezogen, wenn sie 2 bis 3 Monate vor, sowie während der gesamten Studienlaufzeit, keinen Urlaub in Regionen oberhalb 45 Grad nördlicher Breite verbracht haben, nicht im Solarium waren und keine Vitamin D-Tabletten eingenommen haben. Außerdem mussten die Probanden 18 Jahre oder älter sein.

Exkludiert wurden Probanden, die Medikamente einnehmen, welche zu einer Photosensibilisierung führen können oder Einfluss auf den Vitamin D-Status haben können. Ebenso durften die teilnehmenden Probanden kein cholesterinsenkendes Mittel einnehmen.

3.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien für Studien

Nur Studien an menschlichen Probanden wurden in die Metaanalyse miteinbezogen. Ein weiteres Einschlusskriterium für diese Metaanalyse war das Studiendesign. Es wurden nur randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) und Beobachtungsstudien inkludiert. Der Messzeitpunkt der Studien musste im Winterhalbjahr liegen, sodass eine kutane Vitamin D₃-Bildung durch die Umgebungssonne ausgeschlossen werden kann. Weiterhin mussten alle benötigten Daten, wie beispielsweise die Angabe des 25(OH)D₃-Serumstieges als Mittelwert, in der Stu-

die auffindbar sein oder über Kontakt zu den Autoren beschaffbar sein. Es wurden nur Studien eingeschlossen, bei denen die Bestrahlungsdosis in der Einheit SED angegeben war (s. Kapitel 2.7.5).

Ausgeschlossen wurden Studien, die an Hautbiopsien oder Tieren durchgeführt wurden. Vom Studiendesign her wurden Metaanalysen und Fallberichte nicht berücksichtigt. Auch Studien, bei denen die Bestrahlungsdosis in MED oder J/m² angegeben war, wurden exkludiert.

3.3 Metaanalytische Methodik

Die statistische Auswertung erfolgte in Form einer Metaanalyse. Eine Metaanalyse ist ein statistisches Verfahren und hat den Zweck, die Ergebnisse der verschiedenen Primärstudien quantitativ zusammenzufassen und zu bewerten, sodass eine übergreifende Aussage getroffen werden kann. Dies ist möglich durch die Berechnung eines Gesamteffektschätzers. Weiterhin können mögliche Faktoren einer vorhandenen Heterogenitäten unter den Studien, beziehungsweise unter den Subgruppen, mit Hilfe einer Meta-Regression aufgedeckt werden (Lipsey & Wilson, 2000; Petitti, 2000). Die Meta-Regression basiert auf dem *restricted maximum likelihood Schätzer*. Die eingeschlossenen Studien sollten möglichst hinsichtlich der Fragestellung, sowie des Studiendesigns vergleichbar sein (Lipsey & Wilson, 2000).

Auf diese Weise kann das Ergebnis einer Metaanalyse als Grundlage für evidenzbasierte Entscheidungsfindung in der Medizin dienen (Mak et al., 2010). Die folgende Graphik zeigt schematisch den Ablauf einer Metaanalyse.

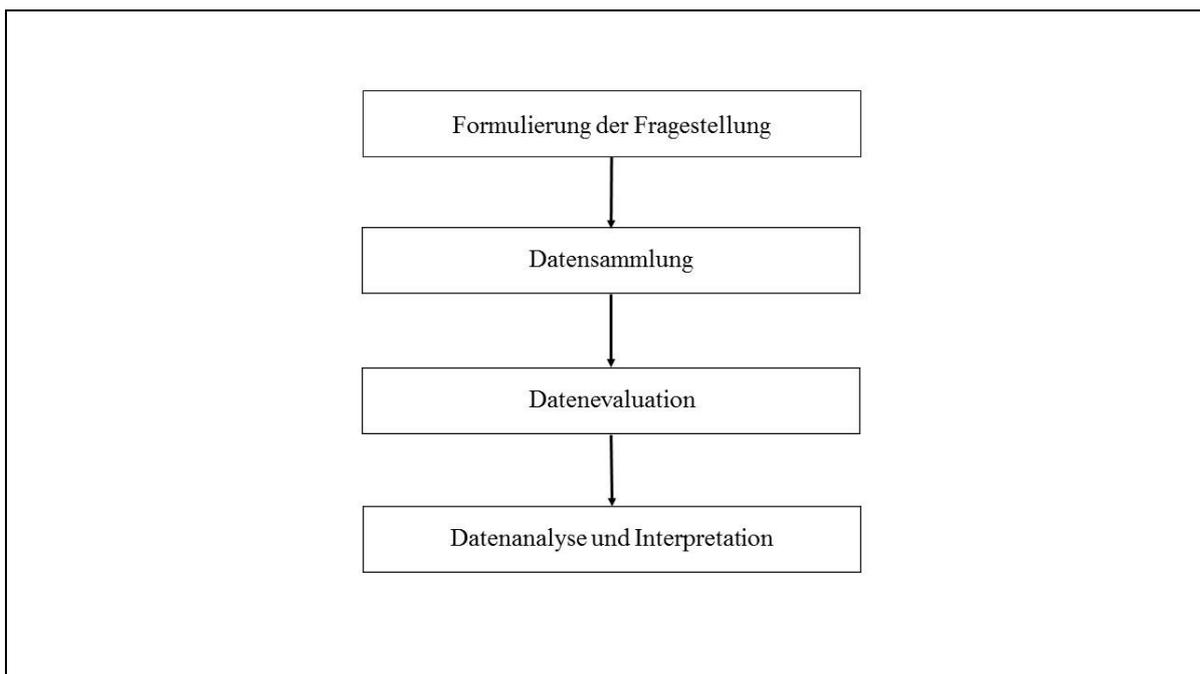


Abbildung 15: Ablauf einer Metaanalyse (modifiziert nach Cooper et al. 2009)

Nach Festlegung der Fragestellung und Formulierung der Ein- und Ausschlusskriterien, erfolgte die Datensammlung und -evaluation, welche im Kapitel 3.1 genau erläutert wurde. Das Ergebnis der Literaturrecherche und damit die in die Metanalyse eingegangenen Primärstudien sind in Tabelle 2 im Kapitel 4.2 dargestellt.

In der nächsten Phase, der Datenanalyse, wurden statistische Auswertungsmethoden verwendet. Bei einigen Studien war es notwendig den Standardfehler mit Hilfe des p-Wertes und des zugehörigen 25(OH)D₃-Anstieges zu schätzen (Cochrane Handbook, 2011). Zur Berechnung des Gesamteffektschätzers sollte, bei Vorhandensein von signifikanter statistischer Heterogenität zwischen den Studien, das Modell für zufällige Effekte (*random effect model*) statt des Modells für feste Effekte (*fixed effects model*) genutzt werden (Blettner, Krahn, & Schlattmann, 2014; DerSimonian & Laird, 1986). Daher wurden in der vorliegenden Arbeit mit Hilfe des metaanalytischen *random effects model* die Mittelwertdifferenzen und 95% KI geschätzt. Mögliche Einflussfaktoren wie zum Beispiel die Dosis oder die KOF wurden in einer Meta-Regression bei der Schätzung des Effekts berücksichtigt. Für diese metaanalytische Betrachtung wurde das Programm *R*, Version 3.2.4 mit dem Paket *metafor* verwendet.

Weiterhin wurde mittels *StatsDirect* eine Subgruppenanalyse durchgeführt, um mögliche Ursachen für Heterogenität zu identifizieren und die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen. Das Ergebnis der Subgruppenanalyse wurde in Form von Tabellen abgebildet.

Außerdem wurde das Programm *IBM SPSS*, Version 23, genutzt, um Korrelationen als Streudiagramm darzustellen.

Die Betrachtung eines möglichen Publikationsbias war in den Subgruppen aufgrund der kleinen Studienanzahl (maximal 2 Studien je Subgruppe) nicht durchführbar.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Literaturrecherche

Mittels der Suchbegriffe *UV, UV radiation, UVB, ultraviolet, ultraviolet radiation, SED, Standard Erythem Dose, vitamin D, vitamin D3, vitamin D increase, 25(OH)D3, 25-Hydroxyvitamin D, 25-Hydroxycholecalciferol* konnten 1.094 Zitationen im *MEDLINE* identifiziert werden. Weiterhin konnten mittels händischer Suche in der Universitätsbibliothek, sowie durch Querverweise in den Literaturangaben bereits gefundener Studien weitere 5 Studien zu der Fragestellung gefunden werden, sodass insgesamt 1.099 Studien vorlagen und in die Vorauswahl miteinbezogen wurden.

Diese 1.099 Studien wurden zunächst bezüglich Titel und Abstract beurteilt. Sofern notwendig wurden wegen fehlendem Bezug zur Fragestellung oder Nichterfüllen der Ein- und Ausschlusskriterien im Anschluss 1.054 Studien ausgeschlossen. Von den verbleibenden 45 wurde der Volltext gelesen und auf Vorhandensein der relevanten Daten sowie methodische Eignung geprüft. Wegen Nichterfüllen unserer Kriterien wurden wiederum 30 Studien ausgeschlossen. Häufige Ausschlussgründe waren die Angabe der Bestrahlungsdosis in MED oder J/m². Aus Gründen der Standardisierung, sowie aus den genannten Gründen in Kapitel 2.7.5. wurden nur Studien mit der Bestrahlungseinheit SED mit in die Untersuchung einbezogen. Aus diesem Grund wurden 25 Studien ausgeschlossen. Ein anderer Ausschlussgrund lag an der falschen Messgröße. Es wurden weitere 4 Studien exkludiert, da 1,25(OH)₂D₃-Wert anstelle des 25(OH)D₃- Wertes gemessen wurde. Ein weiterer Grund für den Ausschluss von 1 Studie war die Angabe des 25(OH)D₃-Serumanstieges als Median statt als Mittelwert.

Von den verbleibenden 15 Primärstudien wurden allesamt in die metaanalytische Auswertung miteinbezogen. 7 der 15 Primärstudien sind vom Studientyp her RCTs, die Verbleibenden sind Beobachtungsstudien. Die Gesamtzahl der Studienteilnehmer der 15 Primärstudien, die mit künstlichen UV-Quellen bestrahlt wurden, beträgt 829.

Ein Flussdiagramm veranschaulicht den Algorithmus der Literaturrecherche (Abb. 16).

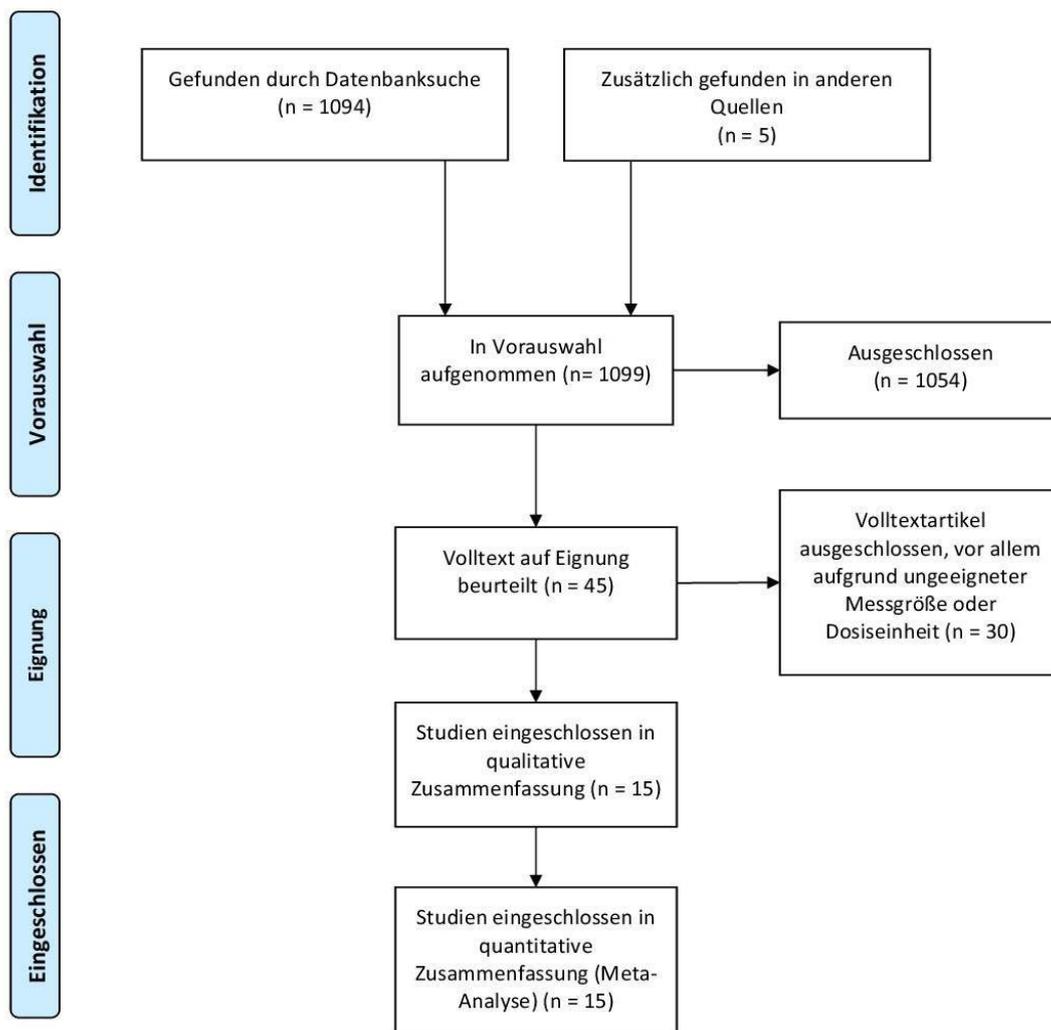


Abbildung 16: Flussdiagramm zum Ablauf der Literaturrecherche (Quelle: www.prisma-statement.org)

4.2 Beschreibung der Primärstudien

Insgesamt konnten 15 Studien zum Thema künstlicher UV-Bestrahlung und dem daraus resultierenden 25(OH)D₃-Serumspiegel identifiziert werden (Ala-Houhala et al., 2012; Biersack et al., 2016; Bogh et al., 2011b, 2010, Bogh et al., 2011a, 2012; Chel et al., 2011; Datta et al., 2012; Karppinen et al., 2016; Lagunova et al., 2013; McKenzie et al., 2012; Rhodes et al., 2010; Sallander et al., 2013; Vähävihi et al., 2010a, 2010b).

Die Studien sind entweder RCTs oder Beobachtungsstudien (Tab. 2).

Im Folgenden werden die 15 Primarstudien kurz zusammengefasst.

- 1- Bogh et al. (2011a): Diese RCT wurde in Kopenhagen, Dänemark (56° Nord) im Februar und März in 2 aufeinander folgenden Jahren 2008 und 2009 durchgeführt. Die Anzahl der Probanden, die die Studie zu Ende geführt haben, betrug 92. Diese Studie untersuchte den Zusammenhang der bestrahlten KOF und UV-Dosis in Bezug auf den Vitamin D-Status. Die Probanden wurden in verschiedene Gruppen unterteilt und mit unterschiedlicher Dosis, zwischen 3, 6 und 12 SED Gesamtdosis, bestrahlt. Die Bestrahlung erfolgte alle 2 bis 3 Tage, insgesamt viermal, mittels einer BB-UVB-Quelle. Die bestrahlte KOF wurde ebenso variiert zwischen 6, 12 und 24%. Der Mittelwert des 25(OH)D₃-Baselinewertes aller Gruppen betrug 35,8 nmol/l und der 25(OH)D₃-Anstieg nach Intervention betrug minimal 10,2 und maximal 38,5 nmol/l (s. Anhang, Tab. 8). Das Ergebnis der Studie zeigte, dass eine positive Korrelation zwischen der bestrahlten KOF und 25(OH)D₃-Anstieg sowie zwischen der UVB-Dosis und dem 25(OH)D₃-Anstieg beobachtet werden konnte. Jedoch fiel bei der Betrachtung der unterschiedlichen KOF auf, dass nur bei 6% ($p < 0,0001$) und 12% ($p = 0,0004$), nicht aber bei 24% eine signifikante Assoziation vorlag. Auch bei der Dosis konnten nur bei einer niedrigen Gesamtdosis von 3 SED, beziehungsweise einer Einzelbestrahlungsdosis von 0,75 SED ($p < 0,0001$), eine signifikante positive Korrelation zwischen der Dosis und der bestrahlten KOF festgestellt werden. Zwischen 25(OH)D₃-Baselinewert und dem Anstieg gab es eine negative Korrelation.

Zusammenfassend konnte festgestellt werden, dass der 25(OH)D₃-Anstieg hauptsächlich von der UVB-Dosis abhängt und dass bei geringen Dosen auch die exponierte KOF entscheidend ist.

- 2- Bogh et al. (2011b): Diese RCT fand ebenso in Kopenhagen, Dänemark (56° Nord) statt, jedoch von Januar bis März 2008. Die Zahl der Studienteilnehmer belief sich auf 55. Das Ziel der Studie war es, den Einfluss der BB-UVB-Dosis und der Bestrahlungszeit auf den Vitamin D-Status zu untersuchen. Die Probanden wurden in verschiedene Gruppen eingeteilt und je nach Gruppe mit einer Gesamtdosis zwischen 1,5 und 3, 6 und 12 SED bestrahlt. Innerhalb der Gruppen wurde wiederum unterschieden wie lange die Teilnehmer der Bestrahlungsquelle ausgesetzt wurden. Diese Bestrahlungszeit variierte zwischen 1, 5, 10 und 20 Minuten. Die Teilnehmer wurden insgesamt viermal über 8 Tage hinweg bestrahlt. Die bestrahlte KOF blieb konstant bei

24%. Der 25(OH)D₃-Baselinewert betrug im Mittel 31,2 nmol/l, der Anstieg variierte zwischen 11,6 und 29,4 nmol/l.

Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass der 25(OH)D₃-Anstieg abhängig ist von der Dosis, nicht aber von der Bestrahlungslänge (in Minuten).

- 3- Bogh et al. (2012): Diese RCT fand von Oktober 2008 bis Februar 2009 in Kopenhagen, Dänemark (56° Nord) statt. 55 Teilnehmer nahmen an dieser Studie teil, beziehungsweise führten sie zu Ende. Diese RCT beschäftigte sich mit dem Einfluss des Dosisintervalls und der Bestrahlungshäufigkeit auf den 25(OH)D₃-Anstieg. Die Probanden wurden in 3 Gruppen eingeteilt. Es wurden jeweils 88% der KOF mit einer Einzelbestrahlungsdosis von 1 SED bestrahlt. Der Unterschied zwischen den Gruppen bestand darin, dass sich zum einen die Gesamthäufigkeit der Bestrahlungen unterschied, sie variierte zwischen 4 und 17 BB-UVB-Bestrahlungen. Zum anderen unterschieden sich die Gruppen in dem Intervall, in dem die Teilnehmer bestrahlt wurden. Die Teilnehmer der ersten Gruppe wurden einmal pro Woche bestrahlt, die der zweiten Gruppe alle 2 Wochen und die dritte Gruppe nur alle 4 Wochen. Weiterhin gab es eine Kontrollgruppe, die keinerlei Intervention erfuhr. Es konnte festgestellt werden, dass der 25(OH)D₃-Anstieg nur bei einer wöchentlichen Bestrahlung signifikant anstieg ($p < 0,0001$). Eine UVB-Bestrahlung alle 2 Wochen führte lediglich zum Erhalt beziehungsweise nur zum leichten Abfall des 25(OH)D₃-Wertes ($p = 0,16$). Die Bestrahlung alle 4 Wochen führte zu einem signifikanten Abfall des 25(OH)D₃-Serumspiegels ($p < 0,0001$).

Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass eine Bestrahlung von 88% KOF alle 2 Wochen mit 1 SED ausreichend ist, um den Vitamin D-Status über den Winter hinweg aufrecht zu erhalten.

- 4- Datta et al. (2012): Diese Beobachtungsstudie fand in Kopenhagen, Dänemark (56° Nord) statt. Das Ziel dieser Studie war es, den 25(OH)D₃-Anstieg nach Bestrahlung mit künstlichen BB-UVB-Lampen und natürlicher solarer Bestrahlung, zu vergleichen. Die solare Bestrahlung fand von März bis September 2008 statt, die künstliche UV-Bestrahlung von März bis April 2011, sowie im Februar 2012. Die Anzahl der Probanden aus der Gruppe der künstlichen Bestrahlung betrug 46. Diese wurden wiederum 2 verschiedenen Gruppen zugewiesen. In beiden Gruppen wurden lediglich das Gesicht und die Hände (5% KOF) bestrahlt. Die eine Gruppe wurde allerdings mit einer Gesamtdosis von 3 SED und die andere Gruppe mit insgesamt 6 SED bestrahlt.

Im Ergebnis konnte gezeigt werden, dass die höhere Bestrahlungsdosis auch zu einem höheren 25(OH)D₃-Anstieg führte. Außerdem war der 25(OH)D₃-Anstieg nur in der Gruppe mit der höheren Bestrahlungsdosis (6 SED) signifikant ($p < 0,05$). Weiterhin konnte festgestellt werden, dass die Bestrahlung mit künstlichen UV-Quellen im Gegensatz zur natürlichen Strahlung der Sonne bis zu achtmal effektiver ist hinsichtlich des 25(OH)D₃-Serumsanstieg. Um einen 25(OH)D₃-Anstieg von 1 nmol/l zu erreichen, benötigte es 4,1 solare SED, jedoch nur 0,52 SED der künstlichen Bestrahlungsquelle.

- 5- Lagunova et al. (2013): Diese RCT wurde in Oslo, Norwegen (59° Nord) von Dezember 2007 bis Februar 2008 abgehalten. Die Fragestellung dieser Arbeit war der Unterschied zwischen oraler Vitamin D-Substitution und BB-UVB-Bestrahlung in Bezug auf den 25(OH)D₃-Serumsanstieg. Je Gruppe gab es 11 Studienteilnehmer. Die Gruppe der oralen Substitution erhielt 2.000 IE Vitamin D₃ pro Tag über 30 Tage hinweg. Die andere Gruppe wurde zweimal pro Woche, über fünf Wochen hinweg, insgesamt zehnmal, mit einer Gesamtdosis von 23,8 SED, bestrahlt. Die bestrahlte KOF betrug 80%. Der durchschnittliche 25(OH)D₃-Anstieg nach den Interventionen betrug in der Gruppe der Vitamin D-Substitution 25,3 nmol/l und in der Gruppe, die bestrahlt wurde, 19,8 nmol/l.

Demnach stellten die Autoren fest, dass eine Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 23,8 SED in etwa gleichwertig ist mit einer täglichen Vitamin D₃-Einnahme von 2.000 IE.

- 6- Bogh et al. (2010): Diese Beobachtungsstudie fand in Kopenhagen, Dänemark (56° Nord) von Januar bis März des Jahres 2008 an 96 Probanden statt. Die Studie hatte verschiedene Fragestellungen. Zum einen den Zusammenhang zwischen 25(OH)D₃-Baselinewert und Cholesterinspiegel hinsichtlich des 25(OH)D₃-Anstieges. Zum anderen den Zusammenhang zwischen Pigmentierungsgrad, beziehungsweise dem Hauttyp, und dem 25(OH)D₃-Anstieg. Die Probanden wurden in verschiedene Gruppen unterteilt, je nach Baselinewert und Pigmentierungsgrad. Allesamt wurden mittels einer BB-UVB-Quelle auf 24% KOF, mit einer kumulativen Dosis von 12 SED bestrahlt. Die Probanden wurden alle 2 bis 3 Tage und insgesamt viermal (je mit einer Dosis von 3 SED) bestrahlt.

Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass eine negative Korrelation zwischen dem Baselinewert und dem 25(OH)D₃-Anstieg besteht ($p < 0,001$), sowie eine positive Korrelation zwischen dem Cholesterinspiegel und dem 25(OH)D₃-Anstieg ($p =$

0,005). Es konnte aber keine Korrelation zwischen dem Hauttyp und dem 25(OH)D₃-Anstieg festgestellt werden.

- 7- Sallander et al. (2013): Die von Sallander et al. durchgeführte RCT erstreckte sich von Dezember 2011 bis März 2012 und fand in Stockholm, Schweden (59° Nord) statt. Insgesamt 75 Personen nahmen an der Studie teil. Das Ziel der Studie war es, den 25(OH)D₃-Anstieg nach Bestrahlung mit verschiedenen Beleuchtungssystemen zu vergleichen. Dabei wurden die Probanden in 4 Gruppen aufgeteilt. Je nach Gruppe kamen nur BB-UVB-, BB-UVB mit UVA- oder nur UVA-Strahlung zum Einsatz. Die vierte Gruppe war die Kontrollgruppe. Es wurde jeweils der komplette Körper (100% KOF) mit verschiedenen Dosen bestrahlt (s. Anhang, Tab. 8). Insgesamt wurden die Studienteilnehmer fünfmal über 2 Wochen bestrahlt.

Sallander et al. kamen zu dem Schluss, dass sowohl UVB-, als auch UVA-Strahlung in der Lage ist, den 25(OH)D₃-Spiegel zu erhöhen, wobei der Anstieg nach UVA-Bestrahlung geringer war (4,4 nmol/l, $p < 0,02$), im Vergleich zur UVB-Gruppe (11,1 nmol/l, $p = 0,001$). Weiterhin kam es in der UVA-Gruppe erst nach einer Bestrahlungszeit von mehr als 9 Minuten zu einem signifikanten 25(OH)D₃-Anstieg. Geringere Bestrahlungszeiten hatten keinen Effekt auf den 25(OH)D₃-Serumspiegel.

- 8- Chel et al. (2011): Diese Beobachtungsstudie wurde in Warmond, Niederlande (52° Nord) in einem Altersheim an 8 Altersheimbewohnern durchgeführt. Aufgrund der Bettlägerigkeit der Personen ist der Messzeitpunkt in diesem Fall zu vernachlässigen. Die Fragestellung dieser Studie war, ob eine wöchentliche BB-UVB-Bestrahlung der Hälfte der KOF (50% KOF) den Vitamin D-Spiegel effizient steigern kann. Die 8 Probanden wurden insgesamt über 8 Wochen mit je 1 SED, also einer Gesamtdosis von 8 SED bestrahlt. Der durchschnittliche 25(OH)D₃-Baselinwert betrug 28,5 nmol/l. Nach Intervention stieg der 25(OH)D₃-Serumspiegel um 18 nmol/l an ($p < 0,001$).

Die Autoren haben aus diesem Ergebnis geschlossen, dass eine wöchentliche Bestrahlung mit 1 SED von 50% KOF ausreichend ist, um einen signifikanten Anstieg des 25(OH)D₃-Serumspiegels zu erreichen. Nach Meinung der Autoren, war dieser Zeitraum zum Erreichen eines optimalen 25(OH)D₃-Serumspiegels jedoch zu kurz.

- 9- McKenzie et al. (2012): Diese RCT fand auf der Südhalbkugel in Auckland, Neuseeland (37° Süd) im Winter 2006 und 2007 statt. 119 Probanden nahmen daran teil. Ziel der Studie war es, den Einfluss verschiedener Bestrahlungsgeräte, in Bezug auf den

25(OH)D₃-Anstieg zu vergleichen. Die Probanden wurden in 2 Gruppen aufgeteilt. Die erste Gruppe wurde mit einem Bestrahlungsgerät mit hauptsächlich UVA-Emission bestrahlt, Gruppe 2 dagegen mit NB-UVB- Lampen. Das Spektrum der UVA-Quelle sollte das Sonnenspektrum eines Wintermittags imitieren und die UVB-Quelle das Spektrum eines Sommermittags. Weiterhin wurden die Teilnehmer dieser Studie zweimal pro Woche über 12 Wochen, also insgesamt 24 Mal bestrahlt. Es wurde jeweils der gesamte Körper (100% KOF) bestrahlt. Die Gesamtdosis der UVA-Gruppe betrug 17 SED, die der UVB-Gruppe 268 SED.

Im Ergebnis der Studie konnte festgestellt werden, dass UVB-Bestrahlung im Gegensatz zur UVA-Bestrahlung hinsichtlich des 25(OH)D₃-Anstieges pro SED etwa fünfmal so effektiv ist.

10-Ala-Houhala et al. (2012): Diese Beobachtungsstudie wurde von Dezember 2010 bis März 2011 in Tampere, Finnland (61° Nord) an 33 Studienteilnehmern durchgeführt. Die Autoren wollten mit Hilfe der Studie den Unterschied zwischen einer NB-UVB-Bestrahlung und oraler Vitamin D-Substitution herausfinden. Die Teilnehmer der Substitutions-Gruppe erhielten 800 IE Vitamin D₃ pro Tag, was der Empfehlung der DGE für die tägliche Vitamin D-Zufuhr entspricht. Die Teilnehmer der zweiten Gruppe wurden dreimal pro Woche über 4 Wochen, also insgesamt 12 Mal, bestrahlt. Dabei wurde eine Gesamtdosis von 48,4 SED verwendet und die gesamte KOF miteinbezogen (100% KOF). Der durchschnittliche 25(OH)D₃-Anstieg in der Substitutions-Gruppe betrug 20,2 nmol/l ($p < 0,001$), in der NB-UVB-bestrahlten Gruppe 41 nmol/l ($p < 0,001$).

Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass 12 NB-UVB-Bestrahlungen zu einem größeren 25(OH)D₃-Serumanstieg führen, als die tägliche Einnahme von 800 IE Vitamin D₃. Weiterhin konnte festgestellt werden, dass auch 2 Monate nach Intervention, die 25(OH)D₃-Serumspiegel, insbesondere der Gruppe, die bestrahlt wurde, noch erhöht waren im Vergleich zu den Ausgangswerten.

11-Vähävihi et al. (2010a): Diese Beobachtungsstudie fand in Päijät-Häme und Kanta-Häme, Finnland (67° Nord) von Dezember bis März der Jahre 2004 bis 2006 statt. Insgesamt wurden 42 Teilnehmerinnen mit künstlichen UVB-Quellen bestrahlt und 11 mittels eines Sonnensimulators. Ziel der Studie war es, den Einfluss von NB-UVB und der bestrahlten KOF auf den 25(OH)D₃-Serumspiegel zu untersuchen. Die Probanden bestanden ausschließlich aus Frauen und wurden in 3 verschiedene Gruppen aufge-

teilt. Jede Gruppe wurde mittels NB-UVB mit 13 SED Gesamtdosis bestrahlt, jedoch an verschiedenen Körperregionen. Die erste Gruppe wurde ganzkörperbestrahlt (100%), bei der zweiten Gruppe wurden 29% KOF (Kopf und Arme) bestrahlt und bei der dritten Gruppe nur der Bauch (6% KOF). Die Bestrahlung fand an 7 aufeinanderfolgenden Tagen statt. Nach der Bestrahlung des gesamten Körpers kam es zu einem durchschnittlichen 25(OH)D₃-Anstieg von 11,4 nmol/l, nach Bestrahlung von 29% KOF betrug der Anstieg 11 nmol/l und bei 6% KOF lag der Anstieg bei 4 nmol/l.

Vähävihi und Kollegen kamen zu dem Schluss, dass NB-UVB-Bestrahlungen über 7 Tage hinweg, den Vitamin D-Status im Winter deutlich verbessern kann. Auch 2 Monate nach der Bestrahlung lagen, im Vergleich zu den Ausgangswerten, erhöhte 25(OH)D₃-Serumspiegel vor, der 25(OH)D₃-Maximalwerte wurde 2 Wochen nach Bestrahlung gemessen.

12- Vähävihi et al. (2010b): Diese Beobachtungsstudie wurde von Januar bis März in den Jahren 2008 und 2009 in Tampere, Finnland (61° Nord) abgehalten. 51 Probanden nahmen an der Studie teil, wovon 8 an einer Psoriasis und 18 Probanden an Atopischer Dermatitis litten. Die restlichen Probanden waren gesund und ohne bekannte Hauterkrankungen. Die Fragestellung der Studie war es, ob 15 NB-UVB-Bestrahlungen mit einer Gesamtdosis von 71,5 SED, im Winter den Vitamin D-Status verbessern. Die Studienteilnehmer wurden dreimal pro Woche, über 5 Wochen hinweg, auf 100% KOF bestrahlt. Der 25(OH)D₃-Anstieg betrug unter den Psoriatikern 59,9 nmol/l, unter den Atopikern 68,2 nmol/l und unter den gesunden Probanden 90,7 nmol/l. In allen 3 Gruppen konnten signifikante 25(OH)D₃-Serumanstiege gemessen werden ($p < 0,001$).

Die Autoren haben aus dem Ergebnis geschlossen, dass NB-UVB-Behandlungen im Winter den Vitamin D-Status anhebt, sowie Psoriasis als auch Atopische Dermatitis verbessert.

13- Karppinen et al. (2016): An dieser RCT nahmen 34 Teilnehmer statt. Die Studie fand von Oktober 2013 bis März 2014 in Tampere, Finnland (61° Nord) statt. Das Ziel dieser RCT war es, herauszufinden, ob NB-UVB-Bestrahlungen des gesamten Körpers (100% KOF) mit 2 SED alle 2 Wochen den 25(OH)D₃-Spiegel über den Winter hinweg aufrechterhalten können. Die Probanden wurden in zwei Gruppen eingeteilt, wobei die erste Gruppe insgesamt 13 Mal, mit einer kumulativen Dosis von 25 SED, bestrahlt wurde. Die zweite Gruppe stellte die Kontrollgruppe dar. In der Gruppe, die be-

strahlt wurde, kam es nach den 13 Bestrahlungen in 6 Monaten, zu einem 25(OH)D₃-Anstieg von 11,7 nmol/l ($p = 0,029$). In der Kontrollgruppe hingegen kam es zu einem 25(OH)D₃-Abfall von 11,1 nmol/l ($p = 0,012$).

So kamen die Autoren zu dem Ergebnis, dass NB-UVB-Bestrahlungen alle 2 Wochen im Winter den Vitamin D-Status nicht nur aufrechterhält, sondern auch erhöht.

14-Biersack et al. (2016): Folgende Beobachtungsstudie wurde von Dezember 2011 bis März 2012 in Berlin, Deutschland (52° Nord) an 20 freiwilligen Studentinnen durchgeführt. Die Studienteilnehmerinnen erhielten insgesamt 3 BB-UVB-Bestrahlungen über 5 Tage hinweg. 90% der KOF wurden je nach Hauttyp mit einer Gesamtdosis von 3,5 SED (Hauttyp I) oder einer Gesamtdosis von 4,375 SED (Hauttyp II+III) bestrahlt. Im Durchschnitt kam es zu einem 25(OH)D₃-Anstieg von 13,9 nmol/l (95% KI: 9,4; 18,4) nach 3 Bestrahlungen. Außerdem wurde eine signifikante negative Korrelation zwischen dem Baselinewert und dem 25(OH)D₃-Serumstieg festgestellt ($p = 0,027$).

Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass BB-UVB-Bestrahlungen im Winter eine geeignete Methode darstellen, den 25(OH)D₃-Serumspiegel zu erhöhen, vor allem bei Vorliegen eines Vitamin D-Mangels.

15-Rhodes et al (2010): Diese Beobachtungsstudie wurde von Januar bis Februar der Jahre 2006 und 2007 in Manchester, England (53,5° Nord) durchgeführt. Insgesamt nahmen 109 Studienteilnehmer daran teil. Die Fragestellung dieser Beobachtungsstudie war, ob die empfohlene UV-Bestrahlung ausreichend ist, um einen Vitamin D-Status von 80 nmol/l zu erhalten. Dazu wurden die Probanden 13 Minuten lang auf 35% KOF mittels BB-UVB-Quellen bestrahlt. Insgesamt fand die Bestrahlung über 6 Wochen hinweg, dreimal die Woche, statt. Die Studienteilnehmer wurden 18 Mal mit einer kumulativen Dosis von 23,4 SED bestrahlt. Vor Bestrahlung hatten 2,9% einen 25(OH)D₃-Wert von 80 nmol/l oder mehr. Nach 18 Bestrahlungen lag dieser Anteil bei 26,2% und damit immer noch deutlich unter den angestrebten 100%.

Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die empfohlenen UV-Exposition zwar den 25(OH)D₃-Spiegel hebt, jedoch nicht ausreichend ist, um einen suffizienten 25(OH)D₃-Serumspiegel (> 80 nmol/l) zu erreichen.

Die wichtigsten Charakteristika der 15 in die Metanalyse einbezogenen Studien sind in Tabelle 2 dargestellt. Eine ausführlichere Übersicht findet sich in Tabelle 8 im Anhang.

| Studie | Studienart | Messzeitraum | Ort | Anzahl Probanden |
|------------------------------|--------------------|----------------------------------|---|------------------|
| 1-Bogh et al. (2011a) | RCT | Februar-März 2008+2009 | Kopenhagen, Dänemark (56°N) | 92 |
| 2-Bogh et al. (2011b) | RCT | Januar-März 2008 | Kopenhagen, Dänemark (56°N) | 55 |
| 3-Bogh et al. (2012) | RCT | Oktober 2008-Februar 2009 | Kopenhagen, Dänemark (56°N) | 55 |
| 4-Datta et al. (2012) | Beobachtungsstudie | März-April 2011 und Februar 2012 | Kopenhagen, Dänemark (56°N) | 29 |
| 5-Lagunova et al. (2013) | RCT | Dezember 2007-Februar 2008 | Oslo, Norwegen (59°N) | 11 |
| 6-Bogh et al. (2010) | Beobachtungsstudie | Januar-März 2008 | Kopenhagen, Dänemark (56°N) | 96 |
| 7-Sallander et al. (2013) | RCT | Dezember 2011-März 2012 | Stockholm, Schweden (59°N) | 75 |
| 8-Chel et al. (2011) | Beobachtungsstudie | n.a. (Altenheimpatienten) | Warmond, Niederlande (52°N) | 8 |
| 9-McKenzie et al. (2012) | RCT | Winter 2006+2007 | Auckland, Neuseeland (37°S) | 119 |
| 10-Ala-Houhala et al. (2012) | Beobachtungsstudie | Dezember 2010-März 2011 | Tampere, Finnland (61°N) | 33 |
| 11-Vähävihi et al. (2010a) | Beobachtungsstudie | Dezember-März 2004-2006 | Päijät-Häme und Kanta-Häme, Finnland (67°N) | 42 |
| 12-Vähävihi et al. (2010b) | Beobachtungsstudie | Januar-März 2008+2009 | Tampere, Finnland (61°N) | 51 |
| 13-Karppinen et al. (2016) | RCT | Oktober 2013-März 2014 | Tampere, Finnland (61°N) | 34 |
| 14-Biersack et al. (2016) | Beobachtungsstudie | Dezember 2011-März 2012 | Berlin, Deutschland (52°N) | 20 |
| 15-Rhodes et al (2010) | Beobachtungsstudie | Januar-Februar 2006+2007 | Manchester, England (53,5°N) | 109 |

Note. n.a.=nicht angegeben, RCT=Randomized controlled trial

Tabelle 2: Charakteristika der Primärstudien (n=15)

4.3 Metaanalyse

Da die Daten der 15 Primärstudien in Bezug auf die KOF, den 25(OH)D₃-Baselinewert und die Bestrahlungsdosis behandlungsrelevante Unterschiede aufweisen, wurde eine Meta-Regression durchgeführt, um mögliche Ursachen einer vorhandenen Heterogenität ($I^2 = 99,8\%$) unter allen 15 Primärstudien zu identifizieren. Insgesamt wurden 54 Gruppen (s. Anhang, Tab. 8) aus den 15 Primärstudien mit Hilfe der Meta-Regression untersucht. In dieser Meta-Regression wurden folgende 3 Faktoren untersucht: die bestrahlte KOF (in %), die Bestrahlungsdosis (in SED) und der 25(OH)D₃-Baselinewert. Andere Faktoren, wie Alter, BMI oder Hauttyp wurden bei dieser Betrachtung nicht mit einbezogen, da hier eine geringere Heterogenität zwischen den Studien vorliegt beziehungsweise teilweise keinerlei Informationen zu finden waren. Der Einfluss dieser Merkmale ist jedoch aus der Literatur bekannt.

Mit Hilfe des metanalytischen Modells für zufällige Effekte konnte aus den Mittelwertdifferenzen der durchschnittliche 25(OH)D₃-Anstieg nach UV-Bestrahlung, ermittelt werden. Das Ergebnis zeigt, dass die Gesamtdosis ($p < 0.0001$), sowie der 25(OH)D₃-Baselinewert ($p < 0,005$) einen statistisch signifikanten Einfluss auf den durchschnittlichen 25(OH)D₃-Anstieg hat. Ein Teil der Heterogenität lässt sich daher auf die Gesamtdosis und den Baselinewert zurückführen. Im Gegensatz dazu hat die exponierte KOF einen geringeren, nicht signifikanten Einfluss auf den durchschnittlichen 25(OH)D₃-Anstieg ($p = 0,334$).

Bei einer Bestrahlung mit einer Dosis von 1 SED kam es im Durchschnitt zu einem Anstieg des 25(OH)D₃-Serumspiegels von 0,19 nmol/l (95% KI: 0,11; 0,26). Je höher der 25(OH)D₃-Baselinewert, desto niedriger der 25(OH)D₃-Anstieg. Je 1 nmol/l sinkt der 25(OH)D₃-Wert durchschnittlich um 0,39 nmol/l (95% KI: -0,66; -0,12).

Mittels folgender Formel lässt sich der erwartete Effekt in den von uns berücksichtigten Studien berechnen:

$$E(\Delta H 25(OH)D_3) = 30,18 + 0,19 \times x_1 - 0,39 \times x_2 + 0,05 \times x_3$$

$x_1 = \text{Dosis (SED)}$
 $x_2 = \text{Baselinewert}$
 (nmol/l)
 $x_3 = \text{KOF (\%)}$

Mit Hilfe dieser Formel lässt sich beispielsweise der erwartete 25(OH)D₃-Anstieg bei einem Baselinewert von 50 nmol/l und einer Bestrahlungsdosis von 1 SED auf 100% KOF berechnen. Dieser erwartete 25(OH)D₃-Serumanstieg kann durch Einsetzen der Variablen in die

Formel mit 15,87 nmol/l angegeben werden. Im Vergleich hierzu beträgt der erwartete 25(OH)D₃-Anstieg bei einem Baselinewert von 90 nmol/l und gleichbleibender Bestrahlungsdosis sowie KOF nur 0,27 nmol/l.

4.4 Subgruppenanalyse

Die Subgruppenanalysen wurden mit Hilfe von Mittelwertdifferenzen mit dem Programm *StatsDirect* berechnet.

Der Begriff Subgruppen bezeichnet eine Untergruppe der Studienpopulation. Diese Untergruppen wurden zu einer homogenen Gruppe zusammengeführt, welche in Bezug auf eine bestimmte Variable untersucht werden sollte. In der vorliegenden Arbeit wurden zunächst alle vorliegenden Daten gesichtet und vergleichbare Gruppen, beispielsweise in Bezug auf die Dosis der Bestrahlung, herausgesucht. Unter Konstanthaltung der übrigen Variablen, wurde die zu untersuchende Variable variiert, mit dem Ziel, deren Einfluss auf den 25(OH)D₃-Spiegel, zu ermitteln. Beispielsweise wurde nur die Dosis der Bestrahlung variiert, um den Einfluss der Dosis auf den 25(OH)D₃-Spiegel zu untersuchen. Die Problematik bestand in der geringen Anzahl vergleichbarer Gruppen. Somit ergab sich für die einzelnen Subgruppen eine geringe Studiengröße. Es konnten maximal 2 Gruppen aus verschiedenen Studien gefunden werden, welche die gleiche Intervention (gleiche Dosis, UV-Quelle, KOF und Intervall) erhalten hatten.

4.4.1 Einflussgröße Bestrahlungsstärke auf den 25(OH)D₃-Serumanstieg

Zunächst wurden, soweit vorhanden, mittels des Programms *StatsDirect* jeweils 2 Gruppen (aus den Studien 1 und 4) mit identischer Gesamtbestrahlungsdosis, gleicher bestrahlter KOF, derselben UV-Quelle und dem gleichen Bestrahlungsintervall bezüglich des 25(OH)D₃-Anstieges zusammengefügt. In diesem Fall waren selbst der Zeitpunkt der Blutentnahmen, sowie die 25(OH)D₃-Bestimmungsmethode gleich (s. Anhang, Tab. 9). Danach wurden diese Untergruppen anderen vergleichbaren Untergruppen, jedoch jeweils mit der doppelten Gesamtbestrahlungsdosis (3 SED, 6 SED, 12 SED) gegenübergestellt. Beim Vergleich von 3 SED zu 6 SED konnte festgestellt werden, dass sich der Anstieg des 25(OH)D₃ zwar nicht verdoppelte, jedoch zunahm. Nun wurde die dritte Untergruppe betrachtet, welche wiederum mit der doppelten Gesamtbestrahlungsdosis (12 SED) bestrahlt wurde. In diesem Fall nahm die 25(OH)D₃-Serumkonzentration im Vergleich zu der Bestrahlung mit 6 SED ab. Unter diesen Untersuchungsbedingungen liegt die effektivste Bestrahlungsdosis für den 25(OH)D₃-

Anstieg zwischen einer Gesamtdosis von 3 und 12 SED, beziehungsweise zwischen einer Einzelbestrahlungsdosis von 0,75 und 3 SED, liegt (Tab. 3).

| Studie | Einzelbestrahlungsdosis (SED) | Gesamtdosis (SED) | % KOF | ΔH 25(OH)D ₃ | $\Delta H / SED$ (gesamt) | $\Delta H / SED / 1\% KOF$ |
|--------|-------------------------------|-------------------|-------|---------------------------------|---------------------------|----------------------------|
| 1+4 | 0,75 | 3 | 6 | 6,63 | 2,21 | 0,37 |
| 1+4 | 1,5 | 6 | 6 | 16,24 | 2,7 | 0,45 |
| 1 | 3 | 12 | 6 | 29,4 | 2,45 | 0,41 |

Note. ΔH 25(OH)D₃= 25(OH)D₃-Anstieg (nmol/l), %KOF=%-Angabe der bestrahlten Körperoberfläche, SED=Standard Erythem Dosis; Verdopplung der Einzel- bzw. Gesamtdosis bei Konstanthalten der bestrahlten Körperoberfläche, sowie gleicher Bestrahlungsquelle (BB-UVB). Anzahl und Intervall der Bestrahlungen sind identisch. Die Studien sind bezüglich der Hauttypen vergleichbar.

Tabelle 3: Einflussgröße Bestrahlungsstärke auf den 25(OH)D₃-Serumanstieg

4.4.2 Einflussgröße bestrahlte KOF auf den 25(OH)D₃-Serumanstieg

Auch hier wurden mittels *StatsDirect* jeweils 2 Gruppen (aus den Studien 1+4 und 1+2) mit identischer Gesamtdosis, gleicher bestrahlter KOF, derselben UV-Quelle (BB-UVB) und dem gleichen Bestrahlungsintervall, hinsichtlich des 25(OH)D₃-Anstieges, zusammengefügt. Danach wurden diese Untergruppen anderen vergleichbaren Gruppen gegenübergestellt. Die einzige Variable war in diesem Fall die bestrahlte KOF. Ebenso wurde eine Studie gefunden (11), in der eine andere Bestrahlungsquelle (NB-UVB) genutzt wurde, jedoch ebenfalls die Bedingungen konstant blieben, unter alleiniger Variation der bestrahlten KOF.

In beiden Fällen konnte festgestellt werden, dass der Serumanstieg des 25(OH)D₃ nicht proportional zum Anteil exponierter Körperoberfläche war. Im Vergleich zur exponierten KOF konnte bei Bestrahlung der geringsten KOF, der größte 25(OH)D₃-Serumanstieg erzielt werden. Die Bestrahlung des nahezu kompletten Körpers führte demgegenüber zu dem geringsten 25(OH)D₃-Serumanstieg (nach Division durch die exponierte KOF). In Bezug auf $\Delta H / SED / 1\% KOF$ konnte bei der BB-UVB-Bestrahlung von nur 6% KOF, was in etwa einer Bestrahlung des Gesichtes und der Hände entspricht, ein achtfach höherer 25(OH)D₃-Anstieg im Vergleich zu einer Bestrahlung des nahezu gesamten Körpers (90% KOF) festgestellt werden. Bei der NB-UVB-Bestrahlung sah das Ergebnis ähnlich aus. Hier war der 25(OH)D₃-Anstieg nach Bestrahlung von 6% KOF, verglichen mit 100% KOF, 5 bis 6-fach höher in Bezug auf $\Delta H / SED / 1\% KOF$ (Tab. 4). Unter diesen Untersuchungsbedingungen führte eine Erhöhung der bestrahlten KOF ab einer KOF von 24% nicht mehr zu einer Effizienzsteigerung hinsicht-

lich der 25(OH)D₃-Synthese (Tab. 4). Zu beachten gilt jedoch, dass in Studie 14 ein wesentlich höherer 25(OH)D₃-Baselinewert vorlag, was ebenfalls einen Grund für den geringeren 25(OH)D₃-Anstieg darstellen kann (s. Anhang, Tab. 8).

| Studie | UV-Quelle | Gesamtdosis (SED) | % KOF | ΔH | ΔH / SED | ΔH / SED / 1%KOF |
|--------|-----------|-------------------|-------|-------|----------|------------------|
| 1+4 | BB-UVB | 3 | 6 | 6,63 | 2,21 | 0,37 |
| 1+2 | BB-UVB | 3 | 24 | 20,13 | 6,71 | 0,28 |
| 14 | BB-UVB | 3,5 | 90 | 13,9 | 3,97 | 0,04 |
| 11 | NB-UVB | 13 | 6 | 4 | 0,31 | 0,05 |
| 11 | NB-UVB | 13 | 29 | 11 | 0,85 | 0,03 |
| 11 | NB-UVB | 13 | 100 | 11,4 | 0,88 | 0,009 |

Note. ΔH = 25(OH)D₃-Anstieg (nmol/l), %KOF = %-Angabe der bestrahlten Körperoberfläche, SED = Standard Erythem Dosis,

NB = Narrowband, Schmalband; BB = Broadband, Breitband

Variierung der bestrahlten Körperoberfläche und Bestrahlungsquelle (Schmalband vs. Breitband) bei Konstanthalten der Gesamtbestrahlungsdosis.

Tabelle 4: Einflussgröße bestrahlte Körperoberfläche auf den 25(OH)D₃-Serumanstieg

Dieses Ergebnis lässt sich auch im Streudiagramm veranschaulichen (Abb. 17).

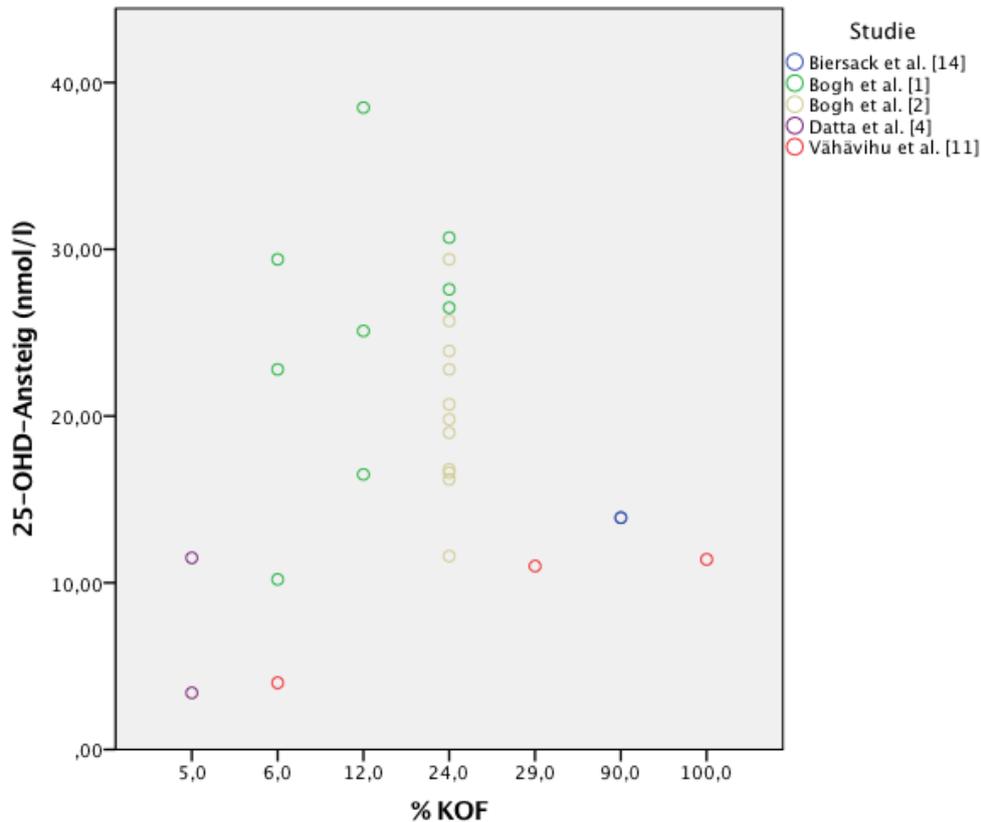


Abbildung 17: Zusammenhang zwischen bestrahlter KOF und 25(OH)D₃-Anstieg

4.4.3 Einflussgröße Zeitintervalle zwischen den Bestrahlungen und Gesamtdauer auf den 25(OH)D₃-Serumanstieg

In diesem Fall konnten keine eindeutig vergleichbaren Gruppen gefunden werden. Dennoch wurde versucht, den Einfluss der Bestrahlungsintervalle sowie der Gesamtbestrahlungsdauer auf den 25(OH)D₃-Anstieg zu veranschaulichen. Es konnten 3 Studien gefunden werden mit vergleichbaren Bestrahlungsdosis und bestrahlter KOF. Das Bestrahlungsintervall variiert zwischen jeden zweiten Tag und einmal alle 4 Wochen und die Gesamtbestrahlungsdauer betrug zwischen 5 und 112 Tagen.

Es zeigte sich, dass eine Bestrahlung nur alle 4 Wochen zu einem Abfall des 25(OH)D₃-Wertes führt, obwohl im Vergleich zu den anderen Untergruppen, hier die längste Gesamtdauer und die größte Bestrahlungsdosis zur Anwendung kam. Weiterhin führt eine insgesamt nur dreimalige Bestrahlung jeden zweiten Tag zu einem höheren 25(OH)D₃-Anstieg als eine fünfmalige Bestrahlung mit einer niedrigeren Dosis (Tab. 5). Eine Fraktionierung der Gesamtdosis in mehrere Einzelbestrahlungen mit niedriger Dosis führt also zu einem höheren 25(OH)D₃-Anstieg, als eine einmalige Bestrahlung mit höherer Gesamtdosis.

| Studie | Bestrahlungsintervall | Häufigkeit der Bestrahlung | Gesamtdauer (Tage) | Gesamtdosis (SED) | % KOF | ΔH | $\Delta H / SED$ | $\Delta H / SED / 1\%KOF$ | $\Delta H / SED / 1\%KOF / Tag$ |
|--------|-----------------------|----------------------------|--------------------|-------------------|-------|------------|------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 3 | Alle 4 Wochen | 5x | 112 | 5 | 88 | -8,6 | -1,72 | -0,02 | -0,00018 |
| 7 | Alle 2-3 Tage | 5x | 14 | 2,7 | 100 | 11,1 | 4,1 | 0,04 | 0,0029 |
| 14 | Jeden 2. Tag | 3x | 5 | 3,5 | 90 | 13,9 | 3,97 | 0,04 | 0,008 |

Note. ΔH = 25(OH)D₃-Anstieg (nmol/l), %KOF = %-Angabe der bestrahlten Körperoberfläche, SED = Standard Erythem Dosis

Variierung der Bestrahlungsintervalle, Häufigkeit und Gesamtdauer bei etwa gleichen Gesamtbestrahlungsdosen, sowie bestrahlten Körperoberflächen und Konstanthalten der Bestrahlungsquelle (BB-UVB).

Tabelle 5: Einflussgröße Zeitintervalle zwischen den Bestrahlungen und Gesamtdauer auf den 25(OH)D₃-Serumanstieg

4.4.4 Einflussgröße Baselinewert auf den 25(OH)D₃-Serumanstieg

Zur Verdeutlichung der Einflussgröße Baselinewert auf den 25(OH)D₃-Anstieg wurden aus den 15 Studien, Gruppen mit verschiedenen Baselinewerten extrahiert, und der Größe nach aufsteigend aufgelistet. Aus Tabelle 5 lässt sich die negative Korrelation zwischen dem 25(OH)D₃-Anstieg und dessen Baselinewert ableiten. Die niedrigsten 25(OH)D₃-Ausgangswerte führten unter diesen Untersuchungsbedingungen zu dem größten 25(OH)D₃-Anstieg. Ebenso zeigt das Streudiagramm in Abbildung 18 diesen Zusammenhang. Hier ist

durch das Bestimmtheitsmaß R^2 erkennbar, dass 3,5% der Varianz des 25(OH)D₃-Anstieges durch den Baselinewert erklärbar sind.

| Studie | Gesamtdosis (SED) | % KOF | Baseline 25(OH)D ₃ | ΔH | ΔH / SED | ΔH / SED / 1%KOF |
|--------|-------------------|-------|-------------------------------|------|----------|------------------|
| 6 | 12 | 24 | 21,3 | 26,9 | 2,24 | 0,093 |
| 6 | 12 | 24 | 27,8 | 25,3 | 2,1 | 0,088 |
| 2 | 12 | 24 | 31,2 | 23,9 | 1,99 | 0,082 |
| 6 | 12 | 24 | 36,5 | 23,3 | 1,94 | 0,080 |
| 15 | 23,4 | 35 | 44 | 26 | 1,11 | 0,032 |
| 3 | 12 | 88 | 71,9 | 4,4 | 0,37 | 0,004 |

Note. ΔH = 25(OH)D₃-Anstieg (nmol/l), %KOF = %-Angabe der bestrahlten Körperoberfläche, SED = Standard Erythem Dosis

Variierung der Baseline- bzw. Ausgangs-25(OH)D₃-Werte bei Konstanthalten der Gesamtbestrahlungsdosis, der Bestrahlungsquelle und Variierung bzw. Konstanthalten der bestrahlten Körperoberfläche.

Tabelle 6: Einflussgröße Baselinewert auf den 25(OH)D₃-Serumanstieg nach BB-UVB-Phototherapie

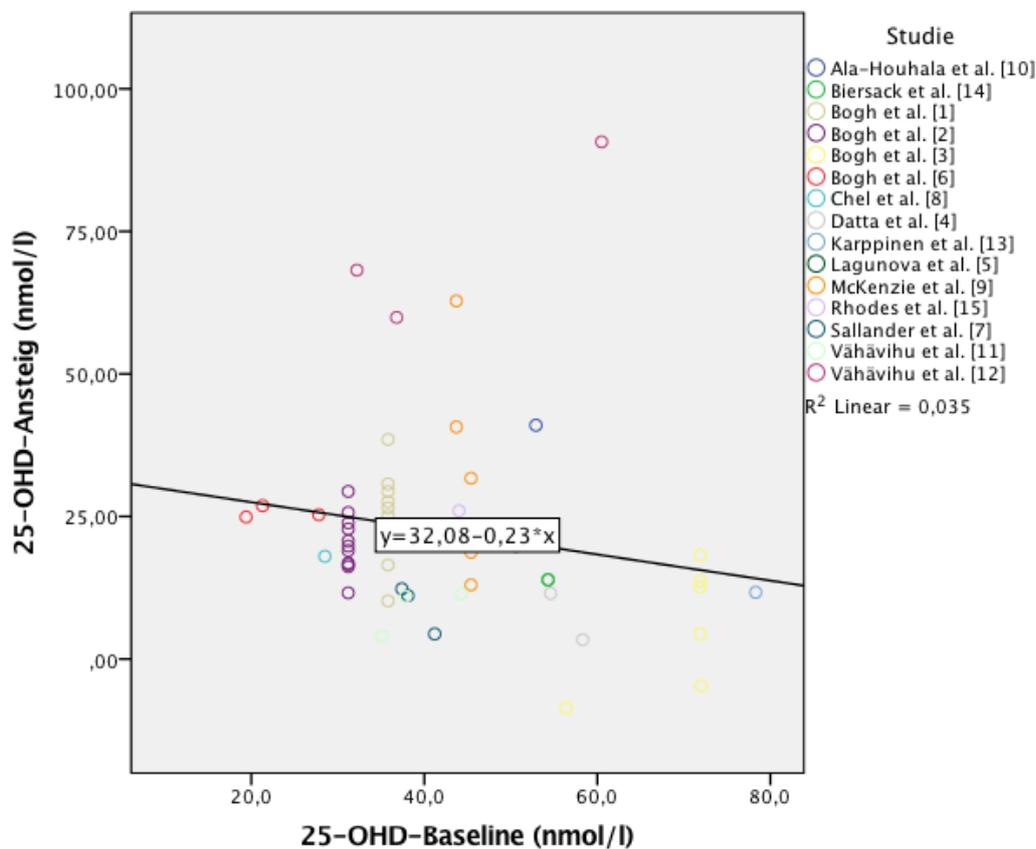


Abbildung 18: Zusammenhang zwischen 25(OH)D₃-Baselinewert und -Anstieg

4.4.5 Spontanverlauf der 25(OH)D₃-Werte

Zunächst wurden die Ergebnisse der 3 Kontrollgruppen aus den 15 Primärstudien herausgesucht und in Tabellenform gebracht. Es zeigt sich, dass es in jeder Untergruppe ohne Bestrahlung zu einem Abfall des 25(OH)D₃-Wertes kommt. Weiterhin lässt sich aus diesen Daten die HWZ von 25(OH)D₃ ableiten. Bei Betrachtung der Werte aus Studie 3 fällt auf, dass sich der 25(OH)D₃-Wert innerhalb von 8 Wochen, also 2 Monaten nahezu halbiert (von 64,8 auf 34,2 nmol/l).

| Studie | Baseline 25(OH)D ₃ | Gesamtdauer (Tage / Wochen) | Abfall 25(OH)D ₃ | Abfall 25(OH)D ₃ /Tag |
|--------|-------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| 7 | 39,6 | 14 / 2 | 1,42 | 0,12 |
| 3 | 64,8 | 112 / 16 | 24,7 | 0,22 |
| 3 | 34,2 | 56 / 8 | 30,6 | 0,55 |
| 13 | 76,8 | 168 / 24 | 11,1 | 0,07 |

Note. 25(OH)D₃-Werte in nmol/l, Messungen jeweils im Winterhalbjahr
 Ergebnisse aus Studie 3 (64,8 und 34,2) sprechen dafür, dass die HWZ etwa 2 Monate beträgt.

Tabelle 7: Spontanverlauf der 25(OH)D₃-Werte (ohne Bestrahlung)

5 Diskussion

Aufgrund der hohen Prävalenz eines Vitamin D-Mangels in Deutschland (Hintzpeter et al., 2008b, 2008a) und der hohen Gesundheitskosten, die durch einen suffizienten Vitamin D-Status gespart werden könnten (Grant et al., 2009), ist es von großem gesundheitlichem Interesse herauszufinden, welche Faktoren den 25(OH)D₃-Anstieg beeinflussen. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die aktuelle Literatur auf Studien zu untersuchen, die den 25(OH)D₃-Anstieg nach künstlicher UV-Exposition gemessen haben. Insgesamt konnten 15 Primärstudien mit einer Gesamtanzahl von 829 Studienteilnehmern zu diesem Thema gefunden werden. Weiterhin war es Fragestellung dieser Arbeit, inwiefern Faktoren wie die Bestrahlungsdosis, die bestrahlte KOF, die Bestrahlungsdauer, das Bestrahlungsintervall sowie der 25(OH)D₃-Baselinewert, einen Einfluss auf den 25(OH)D₃-Anstieg haben. Darüber hinaus wurde die HWZ von 25(OH)D₃ geschätzt.

Zu den wichtigsten Resultaten gehört das Ergebnis der Meta-Regression. Dabei konnte mit Hilfe des Modells für zufällige Effekte gezeigt werden, dass die Gesamtdosis und der 25(OH)D₃-Baselinewert, im Gegensatz zur KOF, einen statistisch signifikanten Einfluss auf den durchschnittlichen 25(OH)D₃-Anstieg hat. Außerdem konnte der durchschnittliche 25(OH)D₃-Anstieg infolge einer Bestrahlung mit 1 SED approximiert werden. Dieser Anstieg liegt bei 0,19 nmol/l. Mit Hilfe der Subgruppenanalyse konnte herausgefunden werden, dass die effektivste Bestrahlungsdosis, das heißt die Dosis, die zu dem größten 25(OH)D₃-Anstieg führt, zwischen einer Einzelbestrahlungsdosis von 0,75 und 3 SED liegt. Bei der exponierten KOF wurde festgestellt, dass die Bestrahlung geringer KOF zu einem höheren Anstieg führt, als eine Ganzkörperbestrahlung in Bezug auf $\Delta H / SED / 1\% \text{ KOF}$. Weder die Bestrahlungsdosis, noch die exponierte KOF waren proportional zum 25(OH)D₃-Anstieg. Bei der Betrachtung der Gesamtdauer und der Fragmentierung der Bestrahlung konnten die Ergebnisse zeigen, dass eine Fragmentierung, und somit häufigere Bestrahlung mit geringerer Dosis, zu höheren 25(OH)D₃-Anstiegen führt, als eine einmalige Bestrahlung mit einer höheren Dosis. Der 25(OH)D₃-Baselinewert wies eine negative Korrelation zum 25(OH)D₃-Anstieg auf, wobei der 25(OH)₃-Wert pro 1 nmol/l durchschnittlich um 0,39 nmol/l sinkt. Ferner wurde die HWZ des 25(OH)D₃ auf 2 Monate geschätzt.

5.1 Kritische Betrachtung der eigenen Untersuchung

5.1.1 Diskussion der Primärstudien

Insgesamt konnten 15 Studien zu dem Themenbereich künstliche UV-Bestrahlung und dem daraus resultierenden 25(OH)D₃-Anstieg gefunden werden. Die gefundenen Primärstudien waren allesamt in Bezug auf ihre Ein- und Ausschlusskriterien sehr ähnlich formuliert und es wurde jeweils darauf geachtet, dass es zu keiner Verzerrung des 25(OH)D₃-Anstieges, infolge einer solaren kutanen Vitamin D₃-Bildung kommen konnte. Jedoch fiel bei der Auswertung der 15 Primärstudien auf, dass sich die Studien teilweise im Zeitpunkt der Blutentnahme, sowie in der 25(OH)D₃-Bestimmungsmethode unterschieden (s. Anhang, Tab. 9).

Der Zeitpunkt der Blutentnahme nach der letzten Bestrahlung variierte zwischen 2 Stunden und 3 Tagen. Die Blutentnahme erfolgte jedoch in den meisten Fällen 2 bis 3 Tage nach der letzten Bestrahlung. Nach einer oralen Einnahme von 100.000 IE Vitamin D₃, erreicht der 25(OH)D₃-Wert nach 7 Tagen ein Maximum und ist nach etwa 4 Monaten (112 Tagen) wieder zum ursprünglichen Baselinewert zurückgekehrt (Heaney et al., 2008). Vähävihi et al. berichten nach einer Bestrahlung an 7 aufeinanderfolgenden Tagen von maximalen 25(OH)D₃-Werten 2 Wochen nach Bestrahlung (Vähävihi et al., 2010a). Dementsprechend kann der Zeitpunkt der Blutentnahme einen Einfluss auf die jeweilige Höhe des 25(OH)D₃-Serumspiegels haben. So ist es möglich, dass durch die unterschiedlichen Blutabnahme-Termine leichte Verzerrungen der 25(OH)D₃-Werte nach Bestrahlung entstanden sind.

Je nach Studie kamen außerdem 3 verschiedene Messmethoden für den 25(OH)D₃-Serumspiegel zum Einsatz. Dazu gehören das Chemilumineszenz-Immunoassay (CLIA), die Verbindung von Flüssigchromatographie mit der Massenspektrometrie (HPLC-MS) und das Radioimmunoassay (RIA). Es gibt grundlegende Unterschiede bei der Durchführung, sowie im Messergebnis der verschiedenen Messmethoden (Janssen et al., 2012; Roth et al., 2008; Snelman et al., 2010). Wie im Kapitel 2.6.1 beschrieben, haben Essgewohnheiten einen geringen Einfluss auf den 25(OH)D₃-Anstieg. Dennoch kann es durch den Vitamin D₂-Anteil in der Nahrung oder in Tabletten zu Verzerrungen der Ergebnisse kommen (Nguyen et al., 2014; Wallace et al., 2010). Lediglich die 25(OH)D₃-Bestimmungsmethode CLIA misst alleinig den 25(OH)D₃-Anteil und lässt den 25(OH)D₂-Anteil, welcher infolge von Vitamin D-Zufuhr durch die Nahrung ansteigt, außer Acht. Diese 25(OH)D₃-Messmethode kam in 3 der 15 Primärstudien zur Anwendung (s. Anhang, Tab. 9). Die 25(OH)D₃-Messmethoden der restlichen Studien berücksichtigten diesen Unterschied nicht, daher kann in diesen Fällen der gemessene

25(OH)D₃-Anstieg fälschlicherweise zu hoch ausgefallen sein. Laut Snellmann und Kollegen kann bei der HPLC-MS-Messmethoden von den höchsten 25(OH)₃-Messergebnissen ausgegangen werden, folgend von RIA, und CLIA auf Platz 3 (Snellman et al., 2010). Aber wenn die Vitamin D₂-Einnahme während der Untersuchungsperiode niedrig bleibt, kann dieser Einfluss auf den sonst UV-induzierten 25(OH)D₃-Anstieg vernachlässigt werden (Osmanovic et al., 2015b).

In die 15 Primärstudien wurden nur Studienteilnehmer inkludiert, die bis zu 2 Monate vor Versuchsbeginn, keine Vitamin D-Tabletten eingenommen hatten. Weiterhin hatten die Probanden einen Fragebogen auszufüllen, in dem sie hinsichtlich ihrer Essgewohnheiten befragt wurden. Auf diese Weise wurde versucht die Verzerrung durch orale Vitamin D-Einnahmen auf ein Minimum zu reduzieren.

5.1.2 Diskussion der Metaanalyse

Da in den Studien gleichzeitig mehrere relevante Daten gemessen wurden, die nicht unabhängig voneinander sein können, wurde eine Meta-Regression durchgeführt. Mit Hilfe dieses metaanalytischen Werkzeuges ließ sich bestimmen, welche Variablen nach dem Herausrechnen von überlappenden Validitäten noch einen statistisch signifikanten Einfluss auf den 25(OH)D₃-Anstieg aufwiesen.

Eine weitere Methode der statistischen Auswertung war die Subgruppenanalyse. Die 15 Primärstudien weisen eine große Heterogenität in Bezug auf alle relevanten Daten auf. Aufgrund der Vielzahl an Variationsmöglichkeiten der Untersuchungsparameter (Dosis, KOF, Bestrahlungsintervall, Bestrahlungsquelle etc.) konnte nur eine geringe Anzahl an vergleichbaren Studien gefunden werden. Weiterhin wurden, aufgrund des Einschlusskriteriums der Dosisangabe in SED, einige Studien exkludiert. Maximal 2 Studien, beziehungsweise 2 Gruppen innerhalb der Studien, konnten identifiziert werden, die eine identische Intervention erhalten hatten. Dennoch wurde die größtmögliche Anzahl vergleichbarer Gruppen ausgeschöpft und am Ende war es möglich, für jeden Einflussfaktor das gesuchte Ergebnis zu ermitteln.

Einerseits stellt eine Heterogenität unter Primärstudien ein Problem für die Vergleichbarkeit unter den Studien dar. Andererseits fördert jedoch genau diese Heterogenität in Metaanalysen den Erkenntniszuwachs. Wenn lediglich genaue Replikationen von bereits durchgeführten Studien in die Metaanalyse einfließen würden, wäre der Erkenntniszuwachs eher gering (Glass et al., 1984).

Weiterhin musste in einigen Fällen der p-Wert, also der Signifikanzwert, zur Berechnung des Standardfehlers herangezogen werden. Dies war nur in den Fällen notwendig, in denen weder eine Angabe in der Primärstudie gemacht war, noch die Möglichkeit bestand, die Daten über Kontakt zu den Autoren zu ermitteln. Durch diese Form der Ermittlung des Standardfehlers, kann es zu einer geringen Verzerrung der Ergebnisse gekommen sein, da es sich hierbei um eine partielle Schätzung handelt. Um diese eventuelle Ungenauigkeit möglichst zu kompensieren, wurde das Konfidenzintervall konservativ mit 2% statt 1,96% berechnet. Damit wurde ein Weg gefunden, alle Primärstudien mit in die Metaanalyse einzubeziehen, um so die Aussagekraft der Arbeit zu maximieren.

5.2 Vergleich der eigenen Ergebnisse mit denen aus der Literatur

5.2.1 Bestrahlungsstärke

Das Ergebnis der Meta-Regression zeigte, dass die Bestrahlungsdosis einen statistisch signifikanten Einfluss auf den 25(OH)D₃-Anstieg hat. Dieser Zusammenhang gilt bereits als wissenschaftlich belegt (Bogh et al., 2011a, 2011b; Datta et al., 2012; McKenzie et al., 2012). Cicarma und Kollegen publizierten, dass 30-60% des 25(OH)D₃-Anstieges von der Dosis abhängen (Cicarma et al., 2010). Auch eine Metaanalyse, in deren Auswertung 18 Primärstudien einfließen, kam zu dem Ergebnis, dass eine positive Korrelation zwischen der UV-Dosis in SED und dem Anstieg von 25(OH)D₃ existiert (Grigalavicius et al., 2015). In dieser Metaanalyse wurden jedoch auch Studien, deren Bestrahlungseinheit in J/m² angegeben war, berücksichtigt.

Aus der Subgruppenanalyse lässt sich schließen, dass die effektivste Bestrahlungsdosis zwischen 0,75 und 3 SED Einzelbestrahlungsdosis liegt. Hier wird deutlich, dass der 25(OH)D₃-Anstieg nach UV-Exposition einen nichtlineareren Zusammenhang aufweist. Höhere Bestrahlungsdosen führen nicht unweigerlich zu einem höheren 25(OH)D₃-Anstieg. Auch die Metaanalyse von Grigalavicius und Kollegen kam zu dem Schluss, dass der Zusammenhang von UV-Dosis (in SED) und der 25(OH)D₃-Anstieg nicht als Gerade, sondern als Sättigungskurve dargestellt werden kann. Niedrige UV-Gesamtdosen (< 20 SED) führen zu einem relativ hohen 25(OH)D₃-Zuwachs, wohingegen sehr hohe Dosen (> 70 SED) keinen Anstieg über 55 nmol/l mehr ergeben (Grigalavicius et al., 2015).

Bogh et al. berichten von einem 25(OH)D₃-Anstieg von 24,7 nmol/l nach einer Bestrahlung mit 12 SED auf 24% KOF (Bogh et al., 2011b, Studie 2 der Primärstudien). Rhodes et al. dagegen geben einen 25(OH)D₃-Anstieg von 26 nmol/l nach Bestrahlung von 35% KOF mit

23,4 SED an (Rhodes et al., 2010, Studie 15 der Primärstudien). Beim Vergleich dieser beiden Studien fällt auf, dass es trotz deutlich höherer Dosis, nicht zu einem entsprechend höheren 25(OH)D₃-Anstieg kommt.

Der Grund hierfür scheint das Erreichen eines Sättigungswertes zu sein. Nach Bestrahlung mit hohen Dosen kommt es statt zur Vitamin D₃-Produktion überwiegend zur Produktion von biologisch inaktiven Vitamin D-Metaboliten wie Tachysterol und Lumisterol (Bogh et al., 2011a; Holick et al., 1981, 1987; Wolpowitz & Gilcrest, 2006). Über diesen Mechanismus schützt sich die Haut unter anderem vor einer Vitamin D-Intoxikation. Da die 25(OH)D₃-Bildung durch den 7-DHC-Gehalt in der Haut limitiert wird (Matsuoka et al., 1988; Webb et al., 1988), könnte auch der Verbrauch dieser Ressource ein Grund für das Erreichen des Sättigungswertes sein.

Dieses Ergebnis der effektivsten Einzelbestrahlungsdosis kann einen wichtigen Beitrag leisten in der Auswahl der geeigneten UV-Dosis der Heliotherapie. Vor allem in Fällen, in denen aufgrund von Malabsorptionsstörungen, wie Morbus Crohn, eine orale Vitamin D-Substitution nicht zum gewünschten Vitamin D-Status führt (s. 2.6.2). Hier ist es von großem Vorteil zu wissen, welche UV-Dosis zum größtmöglichen 25(OH)D₃-Anstieg führt, da eine zu geringe Dosis eventuell keinen Effekt hat und eine dauerhafte Bestrahlung, mit zu hohen UV-Dosen, auch negative Konsequenzen nach sich ziehen kann. So kann es bei jahrelanger UV-Exposition zu verschiedenen Arten von gut- und bösartigen Hauttumoren kommen (Difey, 2002).

Weiterhin konnte mit Hilfe der Meta-Regression herausgefunden werden, dass es pro Bestrahlung mit 1 SED, zu einem 25(OH)D₃-Anstieg von 0,19 nmol/l kommt. Hier gilt zu beachten, dass in dieses Ergebnis verschieden bestrahlte KOF, sowie unterschiedliche 25(OH)D₃-Ausgangswerte miteinbezogen wurden. Eine andere Studie untersuchte denselben Zusammenhang. Die Autoren kamen in dem Fall zu dem Resultat, dass pro Bestrahlung mit 1 SED der durchschnittliche 25(OH)D₃-Anstieg 3,9 nmol/l beträgt (Grigalavicius et al., 2015). Diese Studie unterscheidet sich von der vorliegenden Arbeit insofern, als dass ein standardisierter Wert für die KOF herangezogen wurde. Der 25(OH)D₃-Anstieg wurde jeweils auf 100% KOF umgerechnet. Da sich jedoch, laut neuesten Erkenntnissen, verschiedene anatomische Körperregionen bezüglich ihrer Vitamin D₃-Bildungseffizienz unterscheiden (Knuschke et al., 2012), kann diese Berechnung zu einer Verunreinigung der Daten geführt haben. McKenzie et al. ermittelten den (initialen) 25(OH)D₃-Anstieg nach 7 Tagen Ganzkörperbestrahlung. Dieser betrug im Durchschnitt 5 nmol/l pro SED. Dieser hohe 25(OH)D₃-Anstieg pro 1 SED ist auf-

grund der Bestrahlung des gesamten Körpers (100% KOF) der Probanden zu erklären. Im Laufe der nächsten Wochen der Bestrahlung wurde dieser Anstieg jedoch geringer (McKenzie et al., 2012).

5.2.2 Bestrahlte KOF

Darüber hinaus konnte bei der Meta-Regression kein signifikanter Zusammenhang zwischen der exponierten KOF und dem 25(OH)D₃-Anstieg festgestellt werden. Ebenso zeigt die Subgruppenanalyse, dass der Serumanstieg des 25(OH)D₃ nicht proportional zum Anteil der exponierten KOF ist. Die Bestrahlung einer vergleichsweise geringen KOF, führt interessanterweise in Bezug auf $\Delta H / \text{SED} / 1\% \text{ KOF}$ zu einem wesentlich höheren 25(OH)D₃-Anstieg. Nach Bestrahlung von lediglich 6% KOF kommt es nach BB-UVB-Bestrahlung zu einem achtfach höheren 25(OH)D₃-Anstieg im Vergleich zur Ganzkörperbestrahlung (in Bezug auf $\Delta H / \text{SED} / 1\% \text{ KOF}$). Ab einer KOF von 24% führt eine Erhöhung der bestrahlten KOF nicht mehr zu einer Effizienzsteigerung hinsichtlich der 25(OH)D₃-Synthese.

Mit Hilfe der Formel aus der Meta-Regression lässt sich der erwartete 25(OH)D₃-Anstieg berechnen. Bei einem 25(OH)D₃-Baselinewert von 50 nmol/l und einer Bestrahlungsstärke von 1 SED ergibt sich daraus ein erwarteter 25(OH)D₃-Serumanstieg von 11,75 nmol/l bei 10% KOF, sowie 15,87 nmol/l bei 100% KOF. Dieser Unterschied im 25(OH)D₃-Anstieg ist vergleichsweise gering, wenn man bedenkt, dass 90% mehr Fläche einbezogen sind.

Auch die Ergebnisse anderer Studien lassen darauf schließen, dass kein linearer Zusammenhang zwischen der KOF und dem 25(OH)D₃-Zuwachs existiert (Barth et al. 1992; Matsuoka et al., 1990; Osmancevic et al., 2015b). Osmancevic und Kollegen teilten ihre Probanden in 3 Gruppen ein und bestrahlten 5% ($\Delta H = 6,1 \text{ nmol/l}$), 50% ($\Delta H = 12 \text{ nmol/l}$) oder 100% KOF ($\Delta H = 8,5 \text{ nmol/l}$) mit derselben Dosis. Das Ergebnis zeigte auch hier, dass der durchschnittliche 25(OH)D₃-Anstieg geteilt durch die exponierte KOF ($\Delta H / 1\% \text{ KOF}$) bei 5% KOF am größten war (Osmancevic et al., 2015b). Eine andere Studie berichtet vom Erreichen eines Plateaus oder Sättigungswertes ab einer Bestrahlung von 33 % KOF (Matsuoka et al., 1990), was etwa dem Ergebnis der Subgruppenanalyse entspricht. In beiden Studien diskutieren die Autoren einen schneller erreichten Sättigungswert bei der Exposition größerer Körperareale.

Bogh et al. berichten ebenso von einem nichtlinearen Zusammenhang zwischen dem 25(OH)D₃-Anstieg und der bestrahlten KOF (Bogh et al., 2011a). Dennoch konnte hier ein positiver signifikanter Zusammenhang zwischen 25(OH)D₃-Anstieg und der KOF festgestellt werden. Jedoch nur im Fall einer Bestrahlung von 6 und 12% KOF, nicht bei 24%. Hierbei

scheint jedoch auch die Dosis einen Einfluss zu haben. Die Autoren kamen daher zu dem Schluss, dass Dosis und KOF in einer Interaktion stehen, bei der die Dosis einen größeren Einfluss auf den Anstieg des 25(OH)D₃ hat, als die KOF. Die KOF war in der Studie von Bogh et al. nur bei geringen Bestrahlungsdosen von 0,75 SED entscheidend für den 25(OH)D₃-Anstieg. Weiterhin berichten Datta et al. von einem signifikanten 25(OH)D₃-Zuwachs infolge einer Bestrahlung des Gesichtes und der Hände, was in etwa 5% KOF entspricht (Datta et al., 2012). Hierbei war jedoch der Anstieg nur bei einer Einzelbestrahlungsdosis von 1,5 SED und nicht bei 0,75 SED signifikant.

Vähävihi und Kollegen stellten fest, dass es nach Bestrahlung des gesamten Körpers (100% KOF), verglichen mit einer Bestrahlung von Kopf und Armen (29% KOF), zu etwa dem gleichen 25(OH)D₃-Anstieg kommt (Vähävihi et al., 2010a, s. Anhang, Tab. 8). Dies könnte daran liegen, dass 25(OH)D₃ die 25-Hydroxylase der Leber über eine negative Feedbackhemmung reguliert (Bogh et al., 2012). Vähävihi et al. vermuten dagegen, dass Hautareale, welche am häufigsten der Sonne exponiert werden, wie Gesicht, Arme oder Hände, ein schnelleres und effektiveres Vitamin D₃-Synthese-System besitzen (Vähävihi et al., 2010a). Jedoch konnte beim direkten Vergleich der 25(OH)D₃-Bildungseffektivität zwischen der Haut am Bauch und der Haut von Gesicht und Armen kein bedeutender Unterschied festgestellt werden (Vähävihi et al., 2010a). Daher vermuten die Autoren, dass es einen gewissen Sättigungspunkt in der 25(OH)D₃-Synthese gibt, an dem die Hydroxylierungskapazität und damit die Vitamin D₃-Bildungs-Kapazität ausgeschöpft ist. Weiterhin könnte ein unterschiedlicher 7-DHC-Gehalt verschiedener Körperregionen eine Erklärung darstellen.

Auch Osmanovic und Kollegen verglichen verschiedene Körperregionen in Bezug auf ihre Effektivität der Vitamin D₃-Bildung. Sie kamen zu dem Schluss, dass die verglichenen Regionen sich hinsichtlich ihrer Vitamin D₃-Bildungskapazität unterscheiden (Osmanovic et al., 2015b). Knuschke et al. postulieren die gleiche Hypothese. Die Autoren konnten in ihrer Studie herausfinden, dass sich die verschiedenen anatomischen Körperregionen um bis zu 400% in ihrer Vitamin D₃-Syntheseeffizienz unterscheiden (Knuschke et al., 2012). Die Hautareale korrelierten signifikant mit der jeweiligen Erythemempfindlichkeit. Das heißt Körperregionen mit einer geringen Erythemempfindlichkeit besitzen eine geringe 25(OH)D₃-Bildungseffektivität. In der Studie wurden die 25(OH)D₃-Anstiege nach Bestrahlung verschiedener Hautareale miteinander verglichen. Zu diesen Hautarealen gehörten Unterarme und Hände, Waden, vordere Oberschenkel, Gesicht, Bauch und Rücken. Es konnte festgestellt werden, dass die 25(OH)D₃-Syntheseeffektivität im Gesicht am größten ist, folgend von

Bauch, Rücken und Oberschenkel. Die geringste 25(OH)D₃-Syntheseeffektivität wurde an Unterarmen und Händen gemessen, was den Stellen mit der geringsten UV-Erythemempfindlichkeit entspricht. Dieses Resultat deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien, in denen der höchste 25(OH)D₃-Anstieg nach Bestrahlung der geringsten KOF (in Bezug auf $\Delta H / SED / 1\%$ KOF) gemessen wurde. In diesen Fällen wurde zumeist das Gesicht (5-6% KOF) exponiert (Datta et al., 2012; Osmanovic et al., 2015b, 2015a).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass KOF und Dosis in einer Interaktion stehen, wobei die Dosis einen stärkeren Einfluss auf den 25(OH)D₃-Anstieg zu haben scheint, als die KOF. Bei gering bestrahlter KOF sollte eine höhere Einzelbestrahlungsdosis gewählt werden (Bogh et al., 2011a; Datta et al., 2012). Der Grund für die höhere Vitamin D₃-Bilddungseffektivität infolge vergleichsweise gering bestrahlter KOF ist noch nicht schlussendlich geklärt und bedarf weiterer Forschung.

5.2.3 Bestrahlungsdauer und -intervall

Ein weiteres Ergebnis der Subgruppenanalyse war, dass die Dauer der Bestrahlung und das Bestrahlungsintervall einen Einfluss auf den 25(OH)D₃-Anstieg haben. Bogh et al. bestrahlten Studienteilnehmer jeweils mit 1 SED, aber in unterschiedlichen zeitlichen Abständen (Bogh et al., 2012). Bei wöchentlicher Bestrahlung kam es zu einem 25(OH)D₃-Anstieg. Wenn die Probanden nur alle 2 Wochen bestrahlt wurden, konnte der 25(OH)D₃-Serumwert relativ konstant gehalten werden und die monatliche Bestrahlung führte zu einem deutlichen 25(OH)D₃-Abfall. In dieser Untersuchung hatte jedoch die Dosis einen wichtigen Stellenwert, da solche Probanden, die häufiger bestrahlt wurden, am Ende der Intervention eine höhere kumulative Dosis erhalten hatten. Um eine möglichst hohe Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurden für die Subgruppenanalyse der vorliegenden Arbeit nur Studien ähnlicher Gesamtdosis, aber mit verschiedenen Bestrahlungsintervallen berücksichtigt. Es konnte gezeigt werden, dass eine Fraktionierung der Gesamtdosis in mehrere Einzelbestrahlungen mit niedriger Dosis, zu einem höheren 25(OH)D₃-Anstieg, als eine einmalige Bestrahlung mit der gleichen Gesamtdosis, führt (Tab. 5). Die maximale 25(OH)D₃-Bildung ist innerhalb von 20 Minuten UV-Exposition erreicht. Längere Bestrahlungen resultieren in der Produktion biologisch inaktiver Vitamin D-Metabolite und steigern den 25(OH)D₃- Spiegel nicht weiter (Holick et al., 1987; Vieth, 1999).

In der Metaanalyse von Grigalavicius et al. wurde die Gesamtdauer (in Tagen) von 18 Studien miteinander verglichen und festgestellt, dass je länger die Probanden bestrahlt wurden, desto

kleiner der 25(OH)D₃-Anstieg pro SED ausfiel (Grigalavicius et al., 2015). Ebenso stellten Lesiak und Kollegen fest, dass die ersten 10 von 20 NB-UVB-Bestrahlungen zu einem deutlich höheren 25(OH)D₃-Anstieg führen als die folgenden 10 Bestrahlungen (Lesiak et al., 2011). Auch McKenzie et al. kamen zu dem Ergebnis, dass der initiale 25(OH)D₃-Anstieg, im Vergleich zum Ende der Intervention, höher ist (McKenzie et al., 2012). Eine weitere Studie untersuchte den Vitamin D-Status infolge gewöhnlicher Sonnenbanknutzung (Thieden et al., 2008). Die Autoren stellten auch in dieser RCT fest, dass der 25(OH)D₃-Anstieg nach einigen Bestrahlungen ein Plateau erreicht.

Der Grund für den abnehmenden Zuwachs des 25(OH)D₃-Serumspiegels nach längerer Bestrahlung (in Tagen) könnte einerseits am höheren 25(OH)D₃-Wert zu diesem Zeitpunkt liegen. Es zeigte sich bereits in verschiedenen Studien, dass mit steigendem Baseline-25(OH)D₃-Wert, der Anstieg geringer ausfällt (Bogh et al., 2011b; Sallander et al., 2013). Andererseits könnte wiederum das Erreichen eines individuellen 25(OH)D₃-Sättigungswertes mit anschließender Produktion inaktiver Metabolite die Ursache dafür darstellen (Grigalavicius et al., 2015; Lesiak et al., 2011). Eine weitere mögliche Erklärung ist der zunehmende Melaninhalt der Haut, wodurch mehr UVB-Strahlung absorbiert und weniger 25(OH)D₃ gebildet wird (Holick, 1995; Thieden et al., 2008).

Schlussendlich waren bei geringer Bestrahlungsdauer (< 15 Minuten) und Fraktionierung der Bestrahlungsdosis, die höchsten 25(OH)D₃-Anstiege zu verzeichnen.

5.2.4 25(OH)D₃-Baselinewert

Das Ergebnis des Einflusses des Baselinewertes auf den 25(OH)D₃-Anstieg ist konform mit den Resultaten vorangegangener Untersuchungen (Bogh et al., 2010; Cicarma et al., 2010; Grigalavicius et al., 2015; Moan et al., 2009). Je niedriger der Baselinewert war, desto höher war der 25(OH)D₃-Zuwachs nach Bestrahlung. Insofern wurden diese Ergebnisse mit der vorliegenden Arbeit repliziert. Mittels der Meta-Regression konnte geschätzt werden, dass der 25(OH)D₃-Wert pro 1 nmol/l durchschnittlich um 0,39 nmol/l sinkt. Auch der Vergleich der erwarteten 25(OH)D₃-Serumanstiege bei einem Baselinewert von 50 nmol/l (Anstieg: 15,87 nmol/l) und 90 nmol/l (Anstieg: 0,27 nmol/l) zeigt welche große Auswirkung die Höhe des 25(OH)D₃-Ausgangswertes auf den Anstieg nach UV-Exposition zu haben scheint.

5.2.5 Weitere Faktoren

Ein weiteres Ergebnis dieser Arbeit war die Approximierung der HWZ von 25(OH)D₃. Mit Hilfe der Daten einer Studie (Bogh et al., 2012, Studie 3 der Primärstudien), in der eine Grup-

pe über die Wintermonate weder Vitamin D-Präparate zu sich nahm, noch bestrahlt wurde, konnte diese geschätzt werden. Nach 2 Monaten hatte sich der 25(OH)D₃-Wert nahezu halbiert. Daraus lässt sich schließen, dass diese Zeit der HWZ des 25(OH)D₃ entspricht.

Beim Vergleich mit vorhandenen Literaturbefunden besteht keine eindeutige Annahme bezüglich dieser Fragestellung. Fakt ist, dass die HWZ abhängig ist von der zugeführten Dosis und vom 25(OH)D₃-Ausgangswert, beziehungsweise vom Vitamin D-Gesamtstatus, und daher schwer zu ermitteln. Verschiedene Autoren berichten von etwa 2 bis 3 Wochen (Holick, 2006c; Jones, 2008; Vicchio et al., 1993). Die Schätzung der HWZ von 2 Monaten, deckt sich mit den Ergebnissen anderer Autoren (Jones, 2008; Vieth, 1999). In der Literatur wird sogar eine HWZ von 90 Tagen nach der Einnahme hoher Dosen Vitamin D (50.000 IE / Tag) beschrieben (F. Wu et al., 2003).

Hinsichtlich des Einflusses des *Body Mass Index* (BMI) und des Pigmentierungsgrades auf den 25(OH)D₃-Anstieg konnte anhand der vorliegenden Daten keine Aussage getroffen werden. Die Gründe hierfür sind divers.

In Bezug auf den BMI war die Datenlage der Primärstudien zu einseitig, das heißt es waren nicht genügend Daten über die Spannweite der Verteilungsmöglichkeiten vorhanden. In der Literatur ist allerdings gut belegt, dass eine Assoziation zwischen dem BMI und dem 25(OH)D₃-Wert vorliegt. Dabei liegt der Vitamin D-Status von adipösen Personen in der Regel unterhalb dem, von normalgewichtigen Personen. Der Grund hierfür scheint die 25(OH)D₃-Speicherung im Fettgewebe zu sein (Gilbert-Diamond et al., 2010; Knekt et al., 2008; Osancevic et al., 2015a).

Auch ein Vergleich der Hauttypen, beziehungsweise der Pigmentierungsgrade, war nicht zu realisieren. Hier lag der Grund darin, dass die Studien zwar nannten, wie viel Probanden pro Hauttyp vorkamen, jedoch nicht spezifisch nach Hauttypen die Gruppen aufteilten. Lediglich eine Studie stellt eine Ausnahme dar, in welcher jedoch keine bedeutende Assoziation zwischen dem Hauttyp und 25(OH)D₃-Anstieg festgestellt werden konnte (Bogh et al., 2010, Studie 6 der Primärstudien). Die vorherrschende Meinung der aktuellen Literaturbefunde ist jedoch inkonsistent mit diesem Ergebnis (s. 2.7.2). Je dunkler der Hauttyp ist, desto geringer scheint der 25(OH)D₃-Anstieg nach gleicher Bestrahlung zu sein (Clemens et al., 1982; Harris & Dawson-Hughes, 1998; Hintzpeter et al., 2008a; Kift et al., 2013).

5.3 Schlussfolgerungen / Konklusionen

Ein Mangel an Vitamin D kann schwere gesundheitliche Konsequenzen nach sich ziehen und ist daher in den letzten Jahren in den Mittelpunkt des gesundheitlichen Interesses gerückt. Dieser Mangel geht jedoch nicht mit direkten Symptomen einher und wird daher meist nur per Zufall oder gar nicht entdeckt (Chapuy et al., 1997; Holick, 2006c, 2007). Der Vitamin D-Mangel ist in den Wintermonaten in nördlichen Breitengraden, wie in Deutschland, besonders ausgeprägt (Hintzpeter et al., 2008b). Der Ausgleich dieses Mangels kann die Gesamtmortalität und die Gesundheitskosten senken und ist daher von großem ökonomischen und gesundheitlichem Interesse (Grant et al., 2009, 2005; Schöttker et al., 2014).

Zusammenfassend sind insbesondere die Erkenntnisse darüber, welche Bestrahlungsdosis zu welchem 25(OH)D₃-Anstieg führt und welche Bestrahlungsdosis, sowie welcher Anteil der exponierten KOF am effektivsten in Bezug auf den 25(OH)D₃-Anstieg ist, von gesundheitlichem Interesse. Dieses Wissen ist auch von besonderer Relevanz für Patienten, die aufgrund einer Störung der intestinalen Vitamin D-Absorption auf eine artifizielle Bestrahlung zur Vitamin D₃-Synthese angewiesen sind (Koutkia, Lu, Chen, & Holick, 2001). Mit Hilfe unserer ermittelten Formel aus der Meta-Regression lässt sich für beliebige Bestrahlungsdosen, KOF und 25(OH)D₃-Ausgangswerte, der erwartete 25(OH)D₃-Serumspiegel berechnen. Hierdurch lässt sich sowohl bei der Dosis, als auch bei der exponierten KOF, das Risiko eines Schadens durch zu hohe UV-Dosierungen oder unnötig exponierte KOF minimieren. Alleine in Deutschland leiden derzeit, laut einer Studie der BARMER GEK, etwa 450.000 Personen an den chronische entzündlichen Darmerkrankungen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Erschwerend hinzu kommt, dass die Häufigkeit dieser Erkrankungen weiter zunimmt, bedingt durch den höheren Lebensstandard und verbesserte hygienische Bedingungen (Stallmach et al., 2012).

Nach dem aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand lässt sich sagen, dass bei maßvoller UV-Exposition die protektiven Effekte der Sonnenstrahlung, den mutagenen Auswirkungen, überwiegen (Bogh et al., 2012; Commission Internationale de l'Eclairage (CIE), 2016; Reichrath, 2006). Unter Abwägung der Vor- und Nachteile, sollte UV-Exposition mit maximalem Nutzen und minimalem Risiko genutzt werden. Hierbei liefern die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit einen wichtigen Beitrag. Exposition geringer KOF (< 24%), bei geringer Dosis (0,75 bis 3 SED) und Dauer (etwa 15 bis 20 Minuten) und möglichst häufig sind am effektivsten zum Erreichen eines optimalen Vitamin D-Status.

Da artifizielle Bestrahlung, im Vergleich zur solaren Bestrahlung, bis zu achtfach effektiver ist (Datta et al., 2012) und die HWZ von kutan produzierten Vitamin D₃ länger ist, im Vergleich zur oralen Aufnahme (Holick, 2010), ist die Heliotherapie eine geeignete Methode, um einen adäquaten Vitamin D-Status zu erreichen. Weiterhin hat diese Form der Vitamin D-Supplementierung, im Vergleich zur oralen Supplementierung, den Vorteil, dass sie dabei helfen kann, Polymedikationen und Medikamentenwechselwirkungen zu verringern. Darüber hinaus hat die Wirkung des Sonnenlichts nicht nur Einfluss auf den Vitamin D-Status, sondern auch direkte immunsuppressive Effekte, sowie positive Auswirkungen auf das Wohlbefinden (Chel et al., 2011; Lucas & Ponsonby, 2006; Lucas et al., 2006; Ponsonby et al., 2002).

Dennoch gilt zu beachten, dass die optimale Bestrahlungsdosis zur adäquaten Vitamin D-Versorgung schwer zu ermitteln ist, da sie von vielen verschiedenen Faktoren, wie der UV-Quelle, aber auch von individuellen Faktoren, wie dem 25(OH)D₃-Baselinewert, dem Alter oder dem Pigmentierungsgrad der Haut, abhängt (Commission Internationale de l'Éclairage (CIE), 2006; Heaney, 2005; Webb & Engelsen, 2006). Auch McKenzie und Kollegen berichten von einer hohen Variabilität bei gleicher Intervention von Individuum zu Individuum, welche sich in der statistischen Auswertung durch einen hohen Standardfehler und große 95% KI ausdrückt (McKenzie et al., 2012).

Zukünftige Forschungen hinsichtlich UV-Exposition und dem daraus resultierenden 25(OH)D₃-Anstieg sollten einheitliche Dosiseinheiten in SED-Form angeben und einheitliche Zeitpunkte für die Blutentnahme und 25(OH)D₃-Bestimmungsmethoden wählen, um eine bessere Vergleichbarkeit für spätere Übersichtsarbeiten zu ermöglichen (Binkley et al., 2004; Commission Internationale de l'Éclairage (CIE), 1998; Diffey, 2002; Morris, 2005).

Weiterhin wäre es wünschenswert durch zukünftige Projekte herauszufinden, welchen Einfluss UVA-Strahlung auf die kutane Vitamin D₃-Synthese hat, da hier uneinheitliche Ansichten existieren (Diffey, 2002; Sallander et al., 2013). Sallander et al. berichten von einem 25(OH)D₃-Anstieg infolge reiner UVA-Bestrahlung (Sallander et al., 2013). Da dies Fragen in Bezug auf das optimale UV-Spektrum für die kutane Vitamin D₃-Bildung aufwirft und diese im Rahmen dieser Arbeit nicht zu klären waren, sollten auf diesem Gebiet in Zukunft weitere Forschungen angestellt werden.

6 Literaturverzeichnis

- 1- Adams, J. S., Clemens, T. L., Parrish, J. A., & Holick, M. F. (1982). Vitamin-D synthesis and metabolism after ultraviolet irradiation of normal and vitamin-D-deficient subjects. *The New England Journal of Medicine*, 306(12), 722–725. <https://doi.org/10.1056/NEJM198203253061206>
- 2- Adams, J. S., Liu, P. T., Chun, R., Modlin, R. L., & Hewison, M. (2007). Vitamin D in defense of the human immune response. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1117, 94–105. <https://doi.org/10.1196/annals.1402.036>
- 3- Adorini, L., & Penna, G. (2008). Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. *Nature Clinical Practice. Rheumatology*, 4(8), 404–412. <https://doi.org/10.1038/ncprheum0855>
- 4- Alagöl, F., Shihadeh, Y., Boztepe, H., Tanakol, R., Yarman, S., Azizlerli, H., & Sandalci, O. (2000). Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish women. *Journal of Endocrinological Investigation*, 23(3), 173–177. <https://doi.org/10.1007/BF03343702>
- 5- Ala-Houhala, M. J., Vähävihi, K., Hasan, T., Kautiainen, H., Ylianttila, L., Viljakainen, H. T., ... Reunala, T. (2012). Comparison of narrowband ultraviolet B exposure and oral vitamin D substitution on serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *The British Journal of Dermatology*, 167(1), 160–164. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.10990.x>
- 6- Alvarez, J. A., & Ashraf, A. (2010). Role of vitamin d in insulin secretion and insulin sensitivity for glucose homeostasis. *International Journal of Endocrinology*, 2010, 351385. <https://doi.org/10.1155/2010/351385>
- 7- Anderson, P. H., May, B. K., & Morris, H. A. (2003). Vitamin D metabolism: new concepts and clinical implications. *The Clinical Biochemist. Reviews*, 24(1), 13–26.
- 8- Annweiler, C., Schott, A. M., Rolland, Y., Blain, H., Herrmann, F. R., & Beauchet, O. (2010). Dietary intake of vitamin D and cognition in older women: a large population-based study. *Neurology*, 75(20), 1810–1816. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181fd6352>
- 9- Annweiler, C., Schott, A.-M., Berrut, G., Chauviré, V., Le Gall, D., Inzitari, M., & Beauchet, O. (2010). Vitamin D and ageing: neurological issues. *Neuropsychobiology*, 62(3), 139–150. <https://doi.org/10.1159/000318570>
- 10- Arnson, Y., Amital, H., & Shoenfeld, Y. (2007). Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 66(9), 1137–1142. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.069831>
- 11- Autier, P., & Gandini, S. (2007). Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of Internal Medicine*, 167(16), 1730–1737. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.16.1730>
- 12- Bakhtiyarova, S., Lesnyak, O., Kyznesova, N., Blankenstein, M. A., & Lips, P. (2006). Vitamin D status among patients with hip fracture and elderly control subjects in Yekaterinburg, Russia. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Os-*

- teoporosis Foundation of the USA*, 17(3), 441–446. <https://doi.org/10.1007/s00198-005-0006-9>
- 13-Barth, J., Gerlach, B., Knuschke, P., & Lehmann, B. (1992). Serum 25(OH)D3 and ultraviolet exposure of residents in an old people's home in Germany. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*, 9(5), 229–231.
- 14-Beadle, P. C., Burton, J. L., & Leach, J. F. (1980). Correlation of seasonal variation of 25-hydroxycalciferol with UV radiation dose. *The British Journal of Dermatology*, 103(3), 289–293.
- 15-Bell, N. H., Greene, A., Epstein, S., Oexmann, M. J., Shaw, S., & Shary, J. (1985). Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in blacks. *The Journal of Clinical Investigation*, 76(2), 470–473. <https://doi.org/10.1172/JCI111995>
- 16-Berk, M., Sanders, K. M., Pasco, J. A., Jacka, F. N., Williams, L. J., Hayles, A. L., & Dodd, S. (2007). Vitamin D deficiency may play a role in depression. *Medical Hypotheses*, 69(6), 1316–1319. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2007.04.001>
- 17-Berneburg, M., Röcken, M., & Benedix, F. (2005). Phototherapy with narrowband vs broadband UVB. *Acta Dermato-Venereologica*, 85(2), 98–108. <https://doi.org/10.1080/00015550510025579>
- 18-Biersack, M. G., Hajdukiewicz, M., Uebelhack, R., Franke, L., Piazena, H., Klaus, P., ... Detert, J. (2016). Sustained Increase of 25-Hydroxyvitamin D Levels in Healthy Young Women during Wintertime after Three Suberythemal UV Irradiations-The MUVY Pilot Study. *PloS One*, 11(7), e0159040. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159040>
- 19-Bikle, D. D. (2008). Vitamin D and the immune system: role in protection against bacterial infection. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 17(4), 348–352. <https://doi.org/10.1097/MNH.0b013e3282ff64a3>
- 20-Bikle, D. D., Nemanic, M. K., Gee, E., & Elias, P. (1986). 1,25-Dihydroxyvitamin D3 production by human keratinocytes. Kinetics and regulation. *The Journal of Clinical Investigation*, 78(2), 557–566. <https://doi.org/10.1172/JCI112609>
- 21-Binkley, N., Krueger, D., Cowgill, C. S., Plum, L., Lake, E., Hansen, K. E., ... Drezner, M. K. (2004). Assay variation confounds the diagnosis of hypovitaminosis D: a call for standardization. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89(7), 3152–3157. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031979>
- 22-Bischoff-Ferrari, H. A., Giovannucci, E., Willett, W. C., Dietrich, T., & Dawson-Hughes, B. (2006). Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 84(1), 18–28.
- 23-Björn, L. O. (2015). *Photobiology: The Science of Light and Life* (3rd ed. 2015). New York: Springer.
- 24-Blettner, M., Krahn, U., & Schlattmann, P. (2014). Meta-Analysis in Epidemiology. In W. Ahrens & I. Pigeot (Eds.), *Handbook of Epidemiology* (pp. 1377–1411). Springer New York. https://doi.org/10.1007/978-0-387-09834-0_21
- 25-Bogh, M. K. B., Schmedes, A. V., Philipsen, P. A., Thieden, E., & Wulf, H. C. (2010). Vitamin D production after UVB exposure depends on baseline vitamin D and total cholesterol but not on skin pigmentation. *The Journal of Investigative Dermatology*, 130(2), 546–553. <https://doi.org/10.1038/jid.2009.323>

- 26-Bogh, M. K. B., Schmedes, A. V., Philipsen, P. A., Thieden, E., & Wulf, H. C. (2011a). Interdependence between body surface area and ultraviolet B dose in vitamin D production: a randomized controlled trial. *The British Journal of Dermatology*, *164*(1), 163–169. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.10082.x>
- 27-Bogh, M. K. B., Schmedes, A. V., Philipsen, P. A., Thieden, E., & Wulf, H. C. (2011b). Vitamin D production depends on ultraviolet-B dose but not on dose rate: a randomized controlled trial. *Experimental Dermatology*, *20*(1), 14–18. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2010.01201.x>
- 28-Bogh, M. K. B., Schmedes, A. V., Philipsen, P. A., Thieden, E., & Wulf, H. C. (2012). A small suberythemal ultraviolet B dose every second week is sufficient to maintain summer vitamin D levels: a randomized controlled trial. *The British Journal of Dermatology*, *166*(2), 430–433. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10697.x>
- 29-Boonen, S., Bischoff-Ferrari, H. A., Cooper, C., Lips, P., Ljunggren, O., Meunier, P. J., & Reginster, J.-Y. (2006). Addressing the musculoskeletal components of fracture risk with calcium and vitamin D: a review of the evidence. *Calcified Tissue International*, *78*(5), 257–270. <https://doi.org/10.1007/s00223-005-0009-8>
- 30-Bouillon, R., Carmeliet, G., Verlinden, L., van Etten, E., Verstuyf, A., Luderer, H. F., ... Demay, M. (2008). Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocrine Reviews*, *29*(6), 726–776. <https://doi.org/10.1210/er.2008-0004>
- 31-Broe, K. E., Chen, T. C., Weinberg, J., Bischoff-Ferrari, H. A., Holick, M. F., & Kiel, D. P. (2007). A higher dose of vitamin d reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study. *Journal of the American Geriatrics Society*, *55*(2), 234–239. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01048.x>
- 32-Brot, C., Vestergaard, P., Kolthoff, N., Gram, J., Hermann, A. P., & Sørensen, O. H. (2001). Vitamin D status and its adequacy in healthy Danish perimenopausal women: relationships to dietary intake, sun exposure and serum parathyroid hormone. *The British Journal of Nutrition*, *86 Suppl 1*, S97-103.
- 33-Brown, T. T., & Qaqish, R. B. (2006). Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS (London, England)*, *20*(17), 2165–2174. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32801022eb>
- 34-Burgaz, A., Akesson, A., Oster, A., Michaëlsson, K., & Wolk, A. (2007). Associations of diet, supplement use, and ultraviolet B radiation exposure with vitamin D status in Swedish women during winter. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *86*(5), 1399–1404.
- 35-Calvo, M. S., Whiting, S. J., & Barton, C. N. (2005). Vitamin D intake: a global perspective of current status. *The Journal of Nutrition*, *135*(2), 310–316.
- 36-Cannell, J. J., Zaslhoff, M., Garland, C. F., Scragg, R., & Giovannucci, E. (2008). On the epidemiology of influenza. *Virology Journal*, *5*, 29. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-5-29>
- 37-Chapuy, M. C., Preziosi, P., Maamer, M., Arnaud, S., Galan, P., Hercberg, S., & Meunier, P. J. (1997). Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, *7*(5), 439–443.

- 38-Chel, V. G. M., Ooms, M. E., Pavel, S., de Gruijl, F., Brand, A., & Lips, P. (2011). Prevention and treatment of vitamin D deficiency in Dutch psychogeriatric nursing home residents by weekly half-body UVB exposure after showering: a pilot study. *Age and Ageing*, *40*(2), 211–214. <https://doi.org/10.1093/ageing/afq159>
- 39-Chen, T. C., Chimeh, F., Lu, Z., Mathieu, J., Person, K. S., Zhang, A., ... Holick, M. F. (2007a). Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, *460*(2), 213–217. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2006.12.017>
- 40-Chen, S., Sims, G. P., Chen, X. X., Gu, Y. Y., Chen, S., & Lipsky, P. E. (2007b). Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on human B cell differentiation. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, *179*(3), 1634–1647.
- 41-Cheng, J. B., Motola, D. L., Mangelsdorf, D. J., & Russell, D. W. (2003). De-orphanization of cytochrome P450 2R1: a microsomal vitamin D 25-hydroxylase. *The Journal of Biological Chemistry*, *278*(39), 38084–38093. <https://doi.org/10.1074/jbc.M307028200>
- 42-Chiu, K. C., Chu, A., Go, V. L. W., & Saad, M. F. (2004). Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *79*(5), 820–825.
- 43-Cicarma, E., Mørk, C., Porojnicu, A. C., Juzeniene, A., Tam, T. T. T., Dahlback, A., & Moan, J. (2010). Influence of narrowband UVB phototherapy on vitamin D and folate status. *Experimental Dermatology*, *19*(8), e67-72. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2009.00987.x>
- 44-Clemens, T. L., Adams, J. S., Henderson, S. L., & Holick, M. F. (1982). Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D₃. *Lancet (London, England)*, *1*(8263), 74–76.
- 45-Cochrane Handbook. (2011). 7.7.7.2 Standard errors from confidence intervals and P values: difference measures. Retrieved May 13, 2017, from http://handbook.cochrane.org/chapter_7/7_7_7_2_obtaining_standard_errors_from_confidence_intervals_and.htm
- 46-Commission Internationale de l'Éclairage (CIE). (1998). Erythema Reference Action Spectrum and Standard Erythema Dose, CIE ISO 17166. Retrieved from <zotero://attachment/6/>
- 47-Commission Internationale de l'Éclairage (CIE). (2006). Action Spectrum for the Production of Previtamin D₃ in Human Skin, CIE 174. Retrieved from http://www.cie.co.at/index.php/Publications/index.php?i_ca_id=450
- 48-Commission Internationale de l'Éclairage (CIE). (2016). Maintaining Summer Levels of 25(OH)D during Winter by Minimal Exposure to Sunbeds: Requirements and Weighing the Advantages and Disadvantages, CIE 219. Retrieved from http://www.cie.co.at/index.php/Publications/index.php?i_ca_id=1014
- 49-Cooper, H., Hedges, L. V., & Valentine, J. C. (2009). *The Handbook of Research Synthesis and Meta-Analysis*. Russell Sage Foundation.
- 50-Cutillas-Marco, E., Prosper, A. F., Grant, W. B., & Morales-Suárez-Varela, M. M. (2013). Vitamin D status and hypercholesterolemia in Spanish general population. *Dermato-Endocrinology*, *5*(3), 358–362. <https://doi.org/10.4161/derm.27497>

- 51-Dackiw, A. P. B., Ezzat, S., Huang, P., Liu, W., & Asa, S. L. (2004). Vitamin D3 administration induces nuclear p27 accumulation, restores differentiation, and reduces tumor burden in a mouse model of metastatic follicular thyroid cancer. *Endocrinology*, *145*(12), 5840–5846. <https://doi.org/10.1210/en.2004-0785>
- 52-Datta, P., Bogh, M. K., Olsen, P., Eriksen, P., Schmedes, A. V., Grage, M. M.-L., ... Wulf, H. C. (2012). Increase in serum 25-hydroxyvitamin-D3 in humans after solar exposure under natural conditions compared to artificial UVB exposure of hands and face. *Photochemical & Photobiological Sciences: Official Journal of the European Photochemistry Association and the European Society for Photobiology*, *11*(12), 1817–1824. <https://doi.org/10.1039/c2pp25093d>
- 53-Deeb, K. K., Trump, D. L., & Johnson, C. S. (2007). Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nature Reviews. Cancer*, *7*(9), 684–700. <https://doi.org/10.1038/nrc2196>
- 54-DeLuca, H. F. (1988). The vitamin D story: a collaborative effort of basic science and clinical medicine. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, *2*(3), 224–236.
- 55-DeLuca, H. F. (2004). Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *80*(6 Suppl), 1689S–96S.
- 56-DerSimonian, R., & Laird, N. (1986). Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials*, *7*(3), 177–188. [https://doi.org/10.1016/0197-2456\(86\)90046-2](https://doi.org/10.1016/0197-2456(86)90046-2)
- 57-Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2010. (2009). *Info Diabetologie*, *3*(6), 13–13. <https://doi.org/10.1007/BF03371089>
- 58-Diffey, B. L. (2002). Sources and measurement of ultraviolet radiation. *Methods (San Diego, Calif.)*, *28*(1), 4–13.
- 59-Dobnig, H., Pilz, S., Scharnagl, H., Renner, W., Seelhorst, U., Wellnitz, B., ... Maerz, W. (2008). Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin d and 1,25-dihydroxyvitamin d levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Archives of Internal Medicine*, *168*(12), 1340–1349. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.12.1340>
- 60-Dowdy, J. C., Sayre, R. M., & Holick, M. F. (2010). Holick's rule and vitamin D from sunlight. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, *121*(1–2), 328–330. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2010.04.002>
- 61-Dursun, E., Gezen-Ak, D., & Yilmazer, S. (2011). A novel perspective for Alzheimer's disease: vitamin D receptor suppression by amyloid- β and preventing the amyloid- β induced alterations by vitamin D in cortical neurons. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, *23*(2), 207–219. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-101377>
- 62-Dusso, A. S., Brown, A. J., & Slatopolsky, E. (2005). Vitamin D. *American Journal of Physiology. Renal Physiology*, *289*(1), F8-28. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00336.2004>
- 63-Elwood, J. M., & Jopson, J. (1997). Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. *International Journal of Cancer*, *73*(2), 198–203.
- 64-Erkal, M. Z., Wilde, J., Bilgin, Y., Akinci, A., Demir, E., Bödeker, R. H., ... Holick, M. F. (2006). High prevalence of vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism and generalized bone pain in Turkish immigrants in Germany: identification of risk factors. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis*

- sis Foundation of the USA*, 17(8), 1133–1140. <https://doi.org/10.1007/s00198-006-0069-2>
- 65-Eyles, D. W., Smith, S., Kinobe, R., Hewison, M., & McGrath, J. J. (2005). Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 29(1), 21–30. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2004.08.006>
- 66-Farraye, F. A., Nimitphong, H., Stucchi, A., Dendrinou, K., Boulanger, A. B., Vijjeswarapu, A., ... Holick, M. F. (2011). Use of a novel vitamin D bioavailability test demonstrates that vitamin D absorption is decreased in patients with quiescent Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 17(10), 2116–2121. <https://doi.org/10.1002/ibd.21595>
- 67-Faurschou, A., Beyer, D. M., Schmedes, A., Bogh, M. K., Philipsen, P. A., & Wulf, H. C. (2012). The relation between sunscreen layer thickness and vitamin D production after ultraviolet B exposure: a randomized clinical trial. *The British Journal of Dermatology*, 167(2), 391–395. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.11004.x>
- 68-Fink, M. (2011). Vitamin D deficiency is a cofactor of chemotherapy-induced mucocutaneous toxicity and dysgeusia. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 29(4), e81-82. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.5317>
- 69-Fitzpatrick, T. B. (1988). The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Archives of Dermatology*, 124(6), 869–871.
- 70-Ford, E. S., Ajani, U. A., McGuire, L. C., & Liu, S. (2005). Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care*, 28(5), 1228–1230.
- 71-Garland, C. F., Garland, F. C., Gorham, E. D., Lipkin, M., Newmark, H., Mohr, S. B., & Holick, M. F. (2006). The role of vitamin D in cancer prevention. *American Journal of Public Health*, 96(2), 252–261. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2004.045260>
- 72-Gilbert-Diamond, D., Baylin, A., Mora-Plazas, M., Marin, C., Arsenault, J. E., Hughes, M. D., ... Villamor, E. (2010). Vitamin D deficiency and anthropometric indicators of adiposity in school-age children: a prospective study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 92(6), 1446–1451. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29746>
- 73-Giovannucci, E., Liu, Y., Rimm, E. B., Hollis, B. W., Fuchs, C. S., Stampfer, M. J., & Willett, W. C. (2006). Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *Journal of the National Cancer Institute*, 98(7), 451–459. <https://doi.org/10.1093/jnci/djj101>
- 74-Glass, G.V., MacGaw, B., & Smith, M.L. (1984). *Meta-analysis in social research*. Retrieved from <http://library.wur.nl/WebQuery/clc/220413>
- 75-Gloth, F. M., Lindsay, J. M., Zelesnick, L. B., & Greenough, W. B. (1991). Can vitamin D deficiency produce an unusual pain syndrome? *Archives of Internal Medicine*, 151(8), 1662–1664.
- 76-Gloth, F. M., Alam, W., & Hollis, B. (1999). Vitamin D vs broad spectrum phototherapy in the treatment of seasonal affective disorder. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 3(1), 5–7.

- 77-Gordon, C. M., DePeter, K. C., Feldman, H. A., Grace, E., & Emans, S. J. (2004). Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, *158*(6), 531–537. <https://doi.org/10.1001/archpedi.158.6.531>
- 78-Gorham, E. D., Garland, C. F., Garland, F. C., Grant, W. B., Mohr, S. B., Lipkin, M., ... Holick, M. F. (2005). Vitamin D and prevention of colorectal cancer. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, *97*(1–2), 179–194. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2005.06.018>
- 79-Grant, W. B. (2002). An estimate of premature cancer mortality in the U.S. due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. *Cancer*, *94*(6), 1867–1875.
- 80-Grant, W. B., Cross, H. S., Garland, C. F., Gorham, E. D., Moan, J., Peterlik, M., ... Zittermann, A. (2009). Estimated benefit of increased vitamin D status in reducing the economic burden of disease in western Europe. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, *99*(2–3), 104–113. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2009.02.003>
- 81-Grant, W. B., Garland, C. F., & Holick, M. F. (2005). Comparisons of Estimated Economic Burdens due to Insufficient Solar Ultraviolet Irradiance and Vitamin D and Excess Solar UV Irradiance for the United States. *Photochemistry and Photobiology*, *81*(6), 1276–1286. <https://doi.org/10.1562/2005-01-24-RA-424>
- 82-Grant, W. B., & Holick, M. F. (2005). Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. *Alternative Medicine Review: A Journal of Clinical Therapeutic*, *10*(2), 94–111.
- 83-Greer, F. R. (2008). 25-Hydroxyvitamin D: functional outcomes in infants and young children. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *88*(2), 529S–533S.
- 84-Grigalavicius, M., Moan, J., Dahlback, A., & Juzeniene, A. (2015). Vitamin D and ultraviolet phototherapy in Caucasians. *Journal of Photochemistry and Photobiology. B, Biology*, *147*, 69–74. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2015.03.009>
- 85-Gröber, U., & Holick, M. F. (2014). *Vitamin D: Die Heilkraft des Sonnenvitamins* (3., überarbeitete und erweiterte 2015). Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- 86-Grossmann, R. E., & Tangpricha, V. (2010). Evaluation of vehicle substances on vitamin D bioavailability: a systematic review. *Molecular Nutrition & Food Research*, *54*(8), 1055–1061. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200900578>
- 87-Guzel, R., Kozanoglu, E., Guler-Uysal, F., Soyupak, S., & Sarpel, T. (2001). Vitamin D status and bone mineral density of veiled and unveiled Turkish women. *Journal of Women's Health & Gender-Based Medicine*, *10*(8), 765–770. <https://doi.org/10.1089/15246090152636523>
- 88-Haddock L., Corcino J., & Vazquez MD. (1982). 25(OH)D serum levels in the normal Puerto Rican population and in subjects with tropical sprue and parathyroid disease. *Puerto Rican Health Sci J*.
- 89-Hanchette, C. L., & Schwartz, G. G. (1992). Geographic patterns of prostate cancer mortality. Evidence for a protective effect of ultraviolet radiation. *Cancer*, *70*(12), 2861–2869.
- 90-Hansdottir, S., Monick, M. M., Hinde, S. L., Lovan, N., Look, D. C., & Hunninghake, G. W. (2008). Respiratory epithelial cells convert inactive vitamin D to its active form: potential effects on host defense. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, *181*(10), 7090–7099.

- 91-Harris, S. S., & Dawson-Hughes, B. (1998). Seasonal changes in plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations of young American black and white women. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 67(6), 1232–1236.
- 92-Hart, G. R., Furniss, J. L., Laurie, D., & Durham, S. K. (2006). Measurement of vitamin D status: background, clinical use, and methodologies. *Clinical Laboratory*, 52(7–8), 335–343.
- 93-Hatun, S., Islam, O., Cizmecioglu, F., Kara, B., Babaoglu, K., Berk, F., & Gökalp, A. S. (2005). Subclinical vitamin D deficiency is increased in adolescent girls who wear concealing clothing. *The Journal of Nutrition*, 135(2), 218–222.
- 94-Haussler, M. R., Whitfield, G. K., Haussler, C. A., Hsieh, J. C., Thompson, P. D., Selznick, S. H., ... Jurutka, P. W. (1998). The nuclear vitamin D receptor: biological and molecular regulatory properties revealed. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 13(3), 325–349. <https://doi.org/10.1359/jbmr.1998.13.3.325>
- 95-Heaney, R. P. (2005). The Vitamin D requirement in health and disease. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 97(1–2), 13–19. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2005.06.020>
- 96-Heaney, R. P., Armas, L. A. G., Shary, J. R., Bell, N. H., Binkley, N., & Hollis, B. W. (2008). 25-Hydroxylation of vitamin D3: relation to circulating vitamin D3 under various input conditions. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 87(6), 1738–1742.
- 97-Hewison, M., Burke, F., Evans, K. N., Lammas, D. A., Sansom, D. M., Liu, P., ... Adams, J. S. (2007). Extra-renal 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in human health and disease. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 103(3–5), 316–321. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2006.12.078>
- 98-Hintzpeter, B., Mensink, G. B. M., Thierfelder, W., Müller, M. J., & Scheidt-Nave, C. (2008b). Vitamin D status and health correlates among German adults. *European Journal of Clinical Nutrition*, 62(9), 1079–1089. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602825>
- 99-Hintzpeter, B., Scheidt-Nave, C., Müller, M. J., Schenk, L., & Mensink, G. B. M. (2008a). Higher prevalence of vitamin D deficiency is associated with immigrant background among children and adolescents in Germany. *The Journal of Nutrition*, 138(8), 1482–1490.
- 100- Holick, M. F. (1981). The cutaneous photosynthesis of previtamin D3: a unique photoendocrine system. *The Journal of Investigative Dermatology*, 77(1), 51–58.
- 101- Holick, M. F. (1987). Photosynthesis of vitamin D in the skin: effect of environmental and life-style variables. *Federation Proceedings*, 46(5), 1876–1882.
- 102- Holick, M. F. (1994). McCollum Award Lecture, 1994: vitamin D--new horizons for the 21st century. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 60(4), 619–630.
- 103- Holick, M. F. (1995). Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 61(3 Suppl), 638S–645S.
- 104- Holick, Michael F. (2002). Vitamin D: the underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. Retrieved May 3, 2017, from <http://journals.lww.com/co->

- endocrinology/Fulltext/2002/02000/Vitamin_D__the_underappreciated_D_lightful_hormone.11.a
spx
- 105- Holick, M. F. (2003). Vitamin D: A millenium perspective. *Journal of Cellular Biochemistry*, 88(2), 296–307. <https://doi.org/10.1002/jcb.10338>
- 106- Holick, M. F. (2004). Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 79(3), 362–371.
- 107- Holick, M. F. (2005a). The vitamin D epidemic and its health consequences. *The Journal of Nutrition*, 135(11), 2739S–48S.
- 108- Holick, M. F. (2005b). Vitamin D for health and in chronic kidney disease. *Seminars in Dialysis*, 18(4), 266–275. <https://doi.org/10.1111/j.1525-139X.2005.18402.x>
- 109- Holick, M. F. (2006). Vitamin D: its role in cancer prevention and treatment. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 92(1), 49–59. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.014>
- 110- Holick, M. F. (2006a). Calcium plus vitamin D and the risk of colorectal cancer. *The New England Journal of Medicine*, 354(21), 2287–2288; author reply 2287–2288. <https://doi.org/10.1056/NEJMc060753>
- 111- Holick, M. F. (2006b). High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clinic Proceedings*, 81(3), 353–373. <https://doi.org/10.4065/81.3.353>
- 112- Holick, M. F. (2006c). Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *The Journal of Clinical Investigation*, 116(8), 2062–2072. <https://doi.org/10.1172/JCI29449>
- 113- Holick, M. F. (2007). Vitamin D deficiency. *The New England Journal of Medicine*, 357(3), 266–281. <https://doi.org/10.1056/NEJMra070553>
- 114- Holick, M. F. (2009). Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Annals of Epidemiology*, 19(2), 73–78. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2007.12.001>
- 115- Holick, M. F. (2010). Vitamin D: extraskelatal health. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 39(2), 381–400, table of contents. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2010.02.016>
- 116- Holick MF. (2011). *Vitamin D. Photobiology of Vitamin D* (Vol. Volume 1). Elsevier.
- 117- Holick, M. F. (2014). Sunlight, ultraviolet radiation, vitamin D and skin cancer: how much sunlight do we need? *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 810, 1–16.
- 118- Holick, M. F., Schnoes, H. K., DeLuca, H. F., Suda, T., & Cousins, R. J. (1971). Isolation and identification of 1,25-dihydroxycholecalciferol. A metabolite of vitamin D active in intestine. *Biochemistry*, 10(14), 2799–2804.

- 119- Holick, M. F., MacLaughlin, J. A., Clark, M. B., Holick, S. A., Potts, J. T., Anderson, R. R., ... Elias, P. (1980a). Photosynthesis of previtamin D3 in human skin and the physiologic consequences. *Science (New York, N.Y.)*, 210(4466), 203–205.
- 120- Holick, M. F., Uskokovic, M., Henley, J. W., MacLaughlin, J., Holick, S. A., & Potts, J. T. (1980b). The photoproduction of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 in skin: an approach to the therapy of vitamin-D-resistant syndromes. *The New England Journal of Medicine*, 303(7), 349–354. <https://doi.org/10.1056/NEJM198008143030701>
- 121- Holick, M. F., MacLaughlin, J. A., & Doppelt, S. H. (1981). Regulation of cutaneous previtamin D3 photosynthesis in man: skin pigment is not an essential regulator. *Science (New York, N.Y.)*, 211(4482), 590–593.
- 122- Holick, M. F., Smith, E., & Pincus, S. (1987). Skin as the site of vitamin D synthesis and target tissue for 1,25-dihydroxyvitamin D3. Use of calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D3) for treatment of psoriasis. *Archives of Dermatology*, 123(12), 1677–1683a.
- 123- Holick, M. F., Matsuoka, L. Y., & Wortsman, J. (1989). Age, vitamin D, and solar ultraviolet. *Lancet (London, England)*, 2(8671), 1104–1105.
- 124- Holick, M. F., Chen, T. C., Lu, Z., & Sauter, E. (2007). Vitamin D and skin physiology: a D-lightful story. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 22 Suppl 2, V28-33. <https://doi.org/10.1359/jbmr.07s211>
- 125- Holick, M. F., & Chen, T. C. (2008). Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 87(4), 1080S–6S.
- 126- Hollis, B. W., & Wagner, C. L. (2004). Assessment of dietary vitamin D requirements during pregnancy and lactation. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 79(5), 717–726.
- 127- Hollis, B. W. (2005). Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *The Journal of Nutrition*, 135(2), 317–322.
- 128- Hollis, B. W., & Wagner, C. L. (2013). Clinical review: The role of the parent compound vitamin D with respect to metabolism and function: Why clinical dose intervals can affect clinical outcomes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98(12), 4619–4628. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2653>
- 129- Huang, X. X., Bernerd, F., & Halliday, G. M. (2009). Ultraviolet A within sunlight induces mutations in the epidermal basal layer of engineered human skin. *The American Journal of Pathology*, 174(4), 1534–1543. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2009.080318>
- 130- Huppelsberg, J., & Walter, K. (2013). *Kurzlehrbuch Physiologie* (4th ed.). Stuttgart: Thieme.
- 131- Hyppönen, E., & Power, C. (2007). Hypovitaminosis D in British adults at age 45 y: nationwide cohort study of dietary and lifestyle predictors. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 85(3), 860–868.
- 132- Institute of Medicine (US). (2011). *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. (A. C. Ross, C. L. Taylor, A. L. Yaktine, & H. B. Del Valle, Eds.). Wash-

- ington (DC): National Academies Press (US). Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/>
- 133- Jablonski, N. G., & Chaplin, G. (2000). The evolution of human skin coloration. *Journal of Human Evolution*, 39(1), 57–106. <https://doi.org/10.1006/jhev.2000.0403>
- 134- Janssen, M. J. W., Wielders, J. P. M., Bekker, C. C., Boesten, L. S. M., Buijs, M. M., Heijboer, A. C., ... van den Ouweland, J. M. W. (2012). Multicenter comparison study of current methods to measure 25-hydroxyvitamin D in serum. *Steroids*, 77(13), 1366–1372. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2012.07.013>
- 135- Jones, G. (2007). Expanding role for vitamin D in chronic kidney disease: importance of blood 25-OH-D levels and extra-renal 1 α -hydroxylase in the classical and nonclassical actions of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D(3). *Seminars in Dialysis*, 20(4), 316–324. <https://doi.org/10.1111/j.1525-139X.2007.00302.x>
- 136- Jones, G. (2008). Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 88(2), 582S–586S.
- 137- Jorde, R., Sneve, M., Figenschau, Y., Svartberg, J., & Waterloo, K. (2008). Effects of vitamin D supplementation on symptoms of depression in overweight and obese subjects: randomized double blind trial. *Journal of Internal Medicine*, 264(6), 599–609. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2008.02008.x>
- 138- Karppinen, T., Ala-Houhala, M., Ylianttila, L., Kautiainen, H., Viljakainen, H., Reunala, T., & Snellman, E. (2016). Narrowband Ultraviolet B Exposures Maintain Vitamin D Levels During Winter: A Randomized Controlled Trial. *Acta Dermato-Venereologica*, 96(4), 490–493. <https://doi.org/10.2340/00015555-2269>
- 139- Kennedy, C., Bajdik, C. D., Willemze, R., De Gruijl, F. R., Bouwes Bavinck, J. N., & Leiden Skin Cancer Study. (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. *The Journal of Investigative Dermatology*, 120(6), 1087–1093. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2003.12246.x>
- 140- Kift, R., Berry, J. L., Vail, A., Durkin, M. T., Rhodes, L. E., & Webb, A. R. (2013). Lifestyle factors including less cutaneous sun exposure contribute to starkly lower vitamin D levels in U.K. South Asians compared with the white population. *The British Journal of Dermatology*, 169(6), 1272–1278. <https://doi.org/10.1111/bjd.12518>
- 141- Kimball, S. M., Ursell, M. R., O'Connor, P., & Vieth, R. (2007). Safety of vitamin D3 in adults with multiple sclerosis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 86(3), 645–651.
- 142- Knekt, P., Laaksonen, M., Mattila, C., Härkänen, T., Marniemi, J., Heliövaara, M., ... Reunanen, A. (2008). Serum vitamin D and subsequent occurrence of type 2 diabetes. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 19(5), 666–671. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e318176b8ad>
- 143- Knuschke, P., Lehmann, B., Püschel, A., & Rönsch, H. (2012, October). UV-abhängige Vitamin D Synthese - Bilanzierung der Expositionszeit durch UV zur Produktion des optimalen Vitamin D3-Bedarfs im menschlichen Körper: Vorhaben 3607S04538. Retrieved April 29, 2017, from <https://doris.bfs.de/jspui/handle/urn:nbn:de:0221-201210029658>

- 144- Koutkia, P., Lu, Z., Chen, T. C., & Holick, M. F. (2001). Treatment of vitamin D deficiency due to Crohn's disease with tanning bed ultraviolet B radiation. *Gastroenterology*, *121*(6), 1485–1488.
- 145- Krause, R., Bühring, M., Hopfenmüller, W., Holick, M. F., & Sharma, A. M. (1998). Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet (London, England)*, *352*(9129), 709–710. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)60827-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)60827-6)
- 146- Laaksi, I. T., Ruohola, J.-P. S., Ylikomi, T. J., Auvinen, A., Haataja, R. I., Pihlajamäki, H. K., & Tuohimaa, P. J. (2006). Vitamin D fortification as public health policy: significant improvement in vitamin D status in young Finnish men. *European Journal of Clinical Nutrition*, *60*(8), 1035–1038. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602414>
- 147- Laaksi, I., Ruohola, J.-P., Tuohimaa, P., Auvinen, A., Haataja, R., Pihlajamäki, H., & Ylikomi, T. (2007). An association of serum vitamin D concentrations < 40 nmol/L with acute respiratory tract infection in young Finnish men. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *86*(3), 714–717.
- 148- Lagunova, Z., Porojnicu, A. C., Grant, W. B., Bruland, Ø., & Moan, J. E. (2010). Obesity and increased risk of cancer: does decrease of serum 25-hydroxyvitamin D level with increasing body mass index explain some of the association? *Molecular Nutrition & Food Research*, *54*(8), 1127–1133. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200900512>
- 149- Lagunova, Z., Porojnicu, A. C., Aksnes, L., Holick, M. F., Iani, V., Bruland, O. S., & Moan, J. (2013). Effect of vitamin D supplementation and ultraviolet B exposure on serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in healthy volunteers: a randomized, crossover clinical trial. *The British Journal of Dermatology*, *169*(2), 434–440. <https://doi.org/10.1111/bjd.12349>
- 150- Lansdowne, A. T., & Provost, S. C. (1998). Vitamin D3 enhances mood in healthy subjects during winter. *Psychopharmacology*, *135*(4), 319–323.
- 151- Lappe, J. M., Travers-Gustafson, D., Davies, K. M., Recker, R. R., & Heaney, R. P. (2007). Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *85*(6), 1586–1591.
- 152- Larsen, E. R., Mosekilde, L., & Foldspang, A. (2004). Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population-based 3-year intervention study. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, *19*(3), 370–378. <https://doi.org/10.1359/JBMR.0301240>
- 153- Lee, J. M., Smith, J. R., Philipp, B. L., Chen, T. C., Mathieu, J., & Holick, M. F. (2007). Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants. *Clinical Pediatrics*, *46*(1), 42–44. <https://doi.org/10.1177/0009922806289311>
- 154- Lee, P., & Chen, R. (2008). Vitamin D as an analgesic for patients with type 2 diabetes and neuropathic pain. *Archives of Internal Medicine*, *168*(7), 771–772. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.7.771>
- 155- Lehmann, B., Tiebel, O., & Meurer, M. (1999). Expression of vitamin D3 25-hydroxylase (CYP27) mRNA after induction by vitamin D3 or UVB radiation in keratinocytes of human skin equivalents--a preliminary study. *Archives of Dermatological Research*, *291*(9), 507–510. <https://doi.org/10.1007/s004030050445>

- 156- Lehmann, B., Genehr, T., Knuschke, P., Pietzsch, J., & Meurer, M. (2001). UVB-induced conversion of 7-dehydrocholesterol to 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ in an in vitro human skin equivalent model. *The Journal of Investigative Dermatology*, *117*(5), 1179–1185. <https://doi.org/10.1046/j.0022-202x.2001.01538.x>
- 157- Lehmann, B., & Meurer, M. (2003). Extrarenal sites of calcitriol synthesis: the particular role of the skin. *Recent Results in Cancer Research. Fortschritte Der Krebsforschung. Progres Dans Les Recherches Sur Le Cancer*, *164*, 135–145.
- 158- Lehmann, B., & Meurer, M. (2010). Vitamin D metabolism. *Dermatologic Therapy*, *23*(1), 2–12. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8019.2009.01286.x>
- 159- Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Prävention von Hautkrebs. (2014). Retrieved May 23, 2017, from <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>
- 160- Lemire, J. M., Archer, D. C., Beck, L., & Spiegelberg, H. L. (1995). Immunosuppressive actions of 1,25-dihydroxyvitamin D₃: preferential inhibition of Th1 functions. *The Journal of Nutrition*, *125*(6 Suppl), 1704S–1708S.
- 161- Lesiak, A., Narbutt, J., Pawlaczyk, M., Sysa-Jedrzejowska, A., & Krzyścin, J. (2011). Vitamin D serum level changes in psoriatic patients treated with narrowband ultraviolet B phototherapy are related to the season of the irradiation. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*, *27*(6), 304–310. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0781.2011.00617.x>
- 162- Li, Y. C., Qiao, G., Uskokovic, M., Xiang, W., Zheng, W., & Kong, J. (2004). Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, *89–90*(1–5), 387–392. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2004.03.004>
- 163- Lindqvist, P. G., Olsson, H., & Landin-Olsson, M. (2010). Are active sun exposure habits related to lowering risk of type 2 diabetes mellitus in women, a prospective cohort study? *Diabetes Research and Clinical Practice*, *90*(1), 109–114. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2010.06.007>
- 164- Lips, P. (2001). Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocrine Reviews*, *22*(4), 477–501. <https://doi.org/10.1210/edrv.22.4.0437>
- 165- Lips, P. (2007). Vitamin D status and nutrition in Europe and Asia. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, *103*(3–5), 620–625. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2006.12.076>
- 166- Lips, P., Hosking, D., Lippuner, K., Norquist, J. M., Wehren, L., Maalouf, G., ... Chandler, J. (2006). The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *Journal of Internal Medicine*, *260*(3), 245–254. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2006.01685.x>
- 167- Lipsey, M., & Wilson, D. (2000). *Practical Meta-Analysis (Applied Social Research Methods)*. Sage Publications, Inc. Retrieved from <http://www.amazon.ca/exec/obidos/redirect?tag=citeulike09-20&path=ASIN/0761921680>
- 168- Littorin, B., Blom, P., Schölin, A., Arnqvist, H. J., Blohmé, G., Bolinder, J., ... Sundkvist, G. (2006). Lower levels of plasma 25-hydroxyvitamin D among young adults at diagnosis of autoimmune type 1 diabetes compared with control subjects: re-

- sults from the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetologia*, 49(12), 2847–2852. <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0426-x>
- 169- Liu, P. T., Stenger, S., Li, H., Wenzel, L., Tan, B. H., Krutzik, S. R., ... Modlin, R. L. (2006). Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science (New York, N.Y.)*, 311(5768), 1770–1773. <https://doi.org/10.1126/science.1123933>
- 170- Lo, C. W., Paris, P. W., Clemens, T. L., Nolan, J., & Holick, M. F. (1985). Vitamin D absorption in healthy subjects and in patients with intestinal malabsorption syndromes. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 42(4), 644–649.
- 171- Lo, C. W., Paris, P. W., & Holick, M. F. (1986). Indian and Pakistani immigrants have the same capacity as Caucasians to produce vitamin D in response to ultraviolet irradiation. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 44(5), 683–685.
- 172- Lou, Y.-R., Molnár, F., Peräkylä, M., Qiao, S., Kalueff, A. V., St-Arnaud, R., ... Tuohimaa, P. (2010). 25-Hydroxyvitamin D(3) is an agonistic vitamin D receptor ligand. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 118(3), 162–170. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2009.11.011>
- 173- Lu, Z., Chen, T. C., Zhang, A., Persons, K. S., Kohn, N., Berkowitz, R., ... Holick, M. F. (2007). An evaluation of the vitamin D3 content in fish: Is the vitamin D content adequate to satisfy the dietary requirement for vitamin D? *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 103(3–5), 642–644. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2006.12.010>
- 174- Lucas, R. M., & Ponsonby, A.-L. (2006). Considering the potential benefits as well as adverse effects of sun exposure: can all the potential benefits be provided by oral vitamin D supplementation? *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 92(1), 140–149. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.019>
- 175- Lucas, R. M., Repacholi, M. H., & McMichael, A. J. (2006). Is the current public health message on UV exposure correct? *Bulletin of the World Health Organization*, 84(6), 485–491. <https://doi.org/S0042-96862006000600018>
- 176- MacLaughlin, J. A., Anderson, R. R., & Holick, M. F. (1982). Spectral character of sunlight modulates photosynthesis of previtamin D3 and its photoisomers in human skin. *Science (New York, N.Y.)*, 216(4549), 1001–1003.
- 177- MacLaughlin, J., & Holick, M. F. (1985). Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *The Journal of Clinical Investigation*, 76(4), 1536–1538. <https://doi.org/10.1172/JCI112134>
- 178- Mak, A., Cheung, M. W. L., Fu, E. H. Y., & Ho, R. C. M. (2010). Meta-analysis in medicine: an introduction. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 13(2), 101–104. <https://doi.org/10.1111/j.1756-185X.2010.01471.x>
- 179- Mathieu, C., Gysemans, C., Giulietti, A., & Bouillon, R. (2005). Vitamin D and diabetes. *Diabetologia*, 48(7), 1247–1257. <https://doi.org/10.1007/s00125-005-1802-7>
- 180- Matsuoka, L. Y., Ide, L., Wortsman, J., MacLaughlin, J. A., & Holick, M. F. (1987). Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 64(6), 1165–1168. <https://doi.org/10.1210/jcem-64-6-1165>

- 181- Matsuoka, L. Y., Wortsman, J., Hanifan, N., & Holick, M. F. (1988). Chronic sunscreen use decreases circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. A preliminary study. *Archives of Dermatology*, *124*(12), 1802–1804.
- 182- Matsuoka, L. Y., Wortsman, J., & Hollis, B. W. (1990). Use of topical sunscreen for the evaluation of regional synthesis of vitamin D₃. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *22*(5 Pt 1), 772–775.
- 183- Mawer, E. B., Backhouse, J., Holman, C. A., Lumb, G. A., & Stanbury, S. W. (1972). The distribution and storage of vitamin D and its metabolites in human tissues. *Clinical Science*, *43*(3), 413–431.
- 184- McCann, J. C., & Ames, B. N. (2008). Is there convincing biological or behavioral evidence linking vitamin D deficiency to brain dysfunction? *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, *22*(4), 982–1001. <https://doi.org/10.1096/fj.07-9326rev>
- 185- McGrath, J., Selten, J.-P., & Chant, D. (2002). Long-term trends in sunshine duration and its association with schizophrenia birth rates and age at first registration--data from Australia and the Netherlands. *Schizophrenia Research*, *54*(3), 199–212.
- 186- McGrath, J., Saari, K., Hakko, H., Jokelainen, J., Jones, P., Järvelin, M.-R., ... Isohanni, M. (2004). Vitamin D supplementation during the first year of life and risk of schizophrenia: a Finnish birth cohort study. *Schizophrenia Research*, *67*(2–3), 237–245. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2003.08.005>
- 187- McGrath, J. J., Eyles, D. W., Pedersen, C. B., Anderson, C., Ko, P., Burne, T. H., ... Mortensen, P. B. (2010). Neonatal vitamin D status and risk of schizophrenia: a population-based case-control study. *Archives of General Psychiatry*, *67*(9), 889–894. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.110>
- 188- McGrath, J., Brown, A., & St Clair, D. (2011). Prevention and schizophrenia--the role of dietary factors. *Schizophrenia Bulletin*, *37*(2), 272–283. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq121>
- 189- McKenna, M. J. (1992). Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *The American Journal of Medicine*, *93*(1), 69–77.
- 190- McKenzie, R., Scragg, R., Liley, B., Johnston, P., Wishart, J., Stewart, A., & Prematunga, R. (2012). Serum 25-hydroxyvitamin-D responses to multiple UV exposures from solarium: inferences for exposure to sunlight. *Photochemical & Photobiological Sciences: Official Journal of the European Photochemistry Association and the European Society for Photobiology*, *11*(7), 1174–1185. <https://doi.org/10.1039/c2pp05403e>
- 191- Meduri, N. B., Vandergriff, T., Rasmussen, H., & Jacobe, H. (2007). Phototherapy in the management of atopic dermatitis: a systematic review. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*, *23*(4), 106–112. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0781.2007.00291.x>
- 192- Moan, J., Dahlback, A., & Porojnicu, A. C. (2008). At what time should one go out in the sun? *Advances in Experimental Medicine and Biology*, *624*, 86–88. https://doi.org/10.1007/978-0-387-77574-6_7
- 193- Moan, J., Lagunova, Z., Cicarma, E., Aksnes, L., Dahlback, A., Grant, W. B., & Porojnicu, A. C. (2009). Sunbeds as vitamin D sources. *Photochemistry and Photobiology*, *85*(6), 1474–1479. <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.2009.00607.x>

- 194- Moll, I., Bahmer, J., Bayerl, C., Augustin, M., & Bahmer, F. A. (2010). *Duale Reihe Dermatologie* (7th ed.). Stuttgart: Thieme.
- 195- Morris, H. A. (2005). Vitamin D: a hormone for all seasons--how much is enough? *The Clinical Biochemist. Reviews*, 26(1), 21–32.
- 196- Morris, H. A., & Anderson, P. H. (2010). Autocrine and paracrine actions of vitamin d. *The Clinical Biochemist. Reviews*, 31(4), 129–138.
- 197- Munger, K. L., Levin, L. I., Hollis, B. W., Howard, N. S., & Ascherio, A. (2006). Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA*, 296(23), 2832–2838. <https://doi.org/10.1001/jama.296.23.2832>
- 198- Nagpal, S., Na, S., & Rathnachalam, R. (2005). Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocrine Reviews*, 26(5), 662–687. <https://doi.org/10.1210/er.2004-0002>
- 199- Nettekoven, S., Ströhle, A., Trunz, B., Wolters, M., Hoffmann, S., Horn, R., ... Hahn, A. (2008). Effects of antiepileptic drug therapy on vitamin D status and biochemical markers of bone turnover in children with epilepsy. *European Journal of Pediatrics*, 167(12), 1369–1377. <https://doi.org/10.1007/s00431-008-0672-7>
- 200- Nguyen, V. T. Q., Li, X., Castellanos, K. J., Fantuzzi, G., Mazzone, T., & Braunschweig, C. A. (2014). The accuracy of vitamin D assays of circulating 25-hydroxyvitamin D values: influence of 25-hydroxylated ergocalciferol concentration. *Journal of AOAC International*, 97(4), 1048–1055.
- 201- Nnoaham, K. E., & Clarke, A. (2008). Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Epidemiology*, 37(1), 113–119. <https://doi.org/10.1093/ije/dym247>
- 202- Norman, A. W. (1998). Sunlight, season, skin pigmentation, vitamin D, and 25-hydroxyvitamin D: integral components of the vitamin D endocrine system. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 67(6), 1108–1110.
- 203- O’Keefe, J. H., Gheewala, N. M., & O’Keefe, J. O. (2008). Dietary strategies for improving post-prandial glucose, lipids, inflammation, and cardiovascular health. *Journal of the American College of Cardiology*, 51(3), 249–255. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.10.016>
- 204- Orton, S.-M., Wald, L., Confavreux, C., Vukusic, S., Krohn, J. P., Ramagopalan, S. V., ... Ebers, G. C. (2011). Association of UV radiation with multiple sclerosis prevalence and sex ratio in France. *Neurology*, 76(5), 425–431. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31820a0a9f>
- 205- Osmancevic, A., Landin-Wilhelmsen, K., Larkö, O., Wennberg, A.-M., & Krogstad, A. L. (2009). Vitamin D production in psoriasis patients increases less with narrowband than with broadband ultraviolet B phototherapy. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*, 25(3), 119–123. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0781.2009.00418.x>
- 206- Osmancevic, A., Gillstedt, M., Landin-Wilhelmsen, K., Wennberg Larkö, A.-M., Larkö, O., Holick, M. F., & Krogstad, A.-L. (2015a). Size of the exposed body surface area, skin erythema and body mass index predict skin production of vitamin D. *Journal of Photochemistry and Photobiology. B, Biology*, 149, 224–229. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2015.06.008>

- 207- Osmančević, A., Sandström, K., Gillstedt, M., Landin-Wilhelmsen, K., Larkö, O., Wennberg Larkö, A.-M., ... Krogstad, A.-L. (2015b). Vitamin D production after UVB exposure - a comparison of exposed skin regions. *Journal of Photochemistry and Photobiology, B, Biology*, 143, 38–43. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2014.12.026>
- 208- Osterlind, A., Tucker, M. A., Stone, B. J., & Jensen, O. M. (1988). The Danish case-control study of cutaneous malignant melanoma. II. Importance of UV-light exposure. *International Journal of Cancer*, 42(3), 319–324.
- 209- Palomer, X., González-Clemente, J. M., Blanco-Vaca, F., & Mauricio, D. (2008). Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 10(3), 185–197. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2007.00710.x>
- 210- Pape, H.-C., Kurtz, A., & Silbernagl, S. (2014). *Physiologie* (7th ed.). Stuttgart: Thieme.
- 211- Park, W. H., Seol, J. G., Kim, E. S., Jung, C. W., Lee, C. C., Binderup, L., ... Lee, Y. Y. (2000). Cell cycle arrest induced by the vitamin D(3) analog EB1089 in NCI-H929 myeloma cells is associated with induction of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27. *Experimental Cell Research*, 254(2), 279–286. <https://doi.org/10.1006/excr.1999.4735>
- 212- Passeri, G., Vescovini, R., Sansoni, P., Galli, C., Franceschi, C., Passeri, M., & Italian Multicentric Study on Centenarians (IMUSCE). (2008). Calcium metabolism and vitamin D in the extreme longevity. *Experimental Gerontology*, 43(2), 79–87. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2007.06.013>
- 213- Paulose-Ram, R., Burt, V., Broitman, L., & Ahluwalia, N. (2017). Overview of Asian American Data Collection, Release, and Analysis: National Health and Nutrition Examination Survey 2011-2018. *American Journal of Public Health*, e1–e6. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2017.303815>
- 214- Penna, G., & Adorini, L. (2000). 1 Alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 164(5), 2405–2411.
- 215- Pérez-Castrillón, J. L., Vega, G., Abad, L., Sanz, A., Chaves, J., Hernandez, G., & Dueñas, A. (2007). Effects of Atorvastatin on vitamin D levels in patients with acute ischemic heart disease. *The American Journal of Cardiology*, 99(7), 903–905. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.11.036>
- 216- Peterlik, M., Grant, W. B., & Cross, H. S. (2009). Calcium, vitamin D and cancer. *Anticancer Research*, 29(9), 3687–3698.
- 217- Petitti, D. B. (2000). *Meta-Analysis, Decision Analysis, and Cost-Effectiveness Analysis: Methods for Quantitative Synthesis in Medicine*. Oxford University Press, USA.
- 218- Pittas, A. G., Lau, J., Hu, F. B., & Dawson-Hughes, B. (2007). The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92(6), 2017–2029. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0298>

- 219- Plotnikoff, G. A., & Quigley, J. M. (2003). Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo Clinic Proceedings*, 78(12), 1463–1470. <https://doi.org/10.4065/78.12.1463>
- 220- Ponsonby, A.-L., McMichael, A., & van der Mei, I. (2002). Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. *Toxicology*, 181–182, 71–78.
- 221- Porojnicu, A. C., Bruland, O. S., Aksnes, L., Grant, W. B., & Moan, J. (2008). Sun beds and cod liver oil as vitamin D sources. *Journal of Photochemistry and Photobiology. B, Biology*, 91(2–3), 125–131. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2008.02.007>
- 222- Powles, T. J., Hickish, T., Kanis, J. A., Tidy, A., & Ashley, S. (1996). Effect of tamoxifen on bone mineral density measured by dual-energy x-ray absorptiometry in healthy premenopausal and postmenopausal women. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 14(1), 78–84. <https://doi.org/10.1200/JCO.1996.14.1.78>
- 223- Provvedini, D. M., Tsoukas, C. D., Deftos, L. J., & Manolagas, S. C. (1983). 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. *Science (New York, N.Y.)*, 221(4616), 1181–1183.
- 224- Quevedo, W. C., Fitzpatrick, T. B., Pathak, M. A., & Jimbow, K. (1975). Role of light in human skin color variation. *American Journal of Physical Anthropology*, 43(3), 393–408. <https://doi.org/10.1002/ajpa.1330430321>
- 225- Raimondi, S., Sera, F., Gandini, S., Iodice, S., Caini, S., Maisonneuve, P., & Fargnoli, M. C. (2008). MC1R variants, melanoma and red hair color phenotype: a meta-analysis. *International Journal of Cancer*, 122(12), 2753–2760. <https://doi.org/10.1002/ijc.23396>
- 226- Rass, K., & Reichrath, J. (2008). UV damage and DNA repair in malignant melanoma and nonmelanoma skin cancer. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 624, 162–178. https://doi.org/10.1007/978-0-387-77574-6_13
- 227- Rauschmann, M. A., Eberhardt, C., Patzel, U., & Thomann, K.-D. (2003). Rachitic knock knees in children. *Der Orthopade*, 32(2), 101–109. <https://doi.org/10.1007/s00132-002-0425-7>
- 228- Reichrath, J. (2006). The challenge resulting from positive and negative effects of sunlight: how much solar UV exposure is appropriate to balance between risks of vitamin D deficiency and skin cancer? *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 92(1), 9–16. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.010>
- 229- Reichrath, J., & Nürnberg, B. (2009). Cutaneous vitamin D synthesis versus skin cancer development: The Janus faces of solar UV-radiation. *Dermato-Endocrinology*, 1(5), 253–261.
- 230- Reichrath, J., Lehmann & Spitz (2012). *Vitamin D - Update 2012*.
- 231- Reichrath, J., & Reichrath, S. (2012). Hope and challenge: the importance of ultraviolet (UV) radiation for cutaneous vitamin D synthesis and skin cancer. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation. Supplementum*, 243, 112–119. <https://doi.org/10.3109/00365513.2012.682876>

- 232- Reis, A. F., Hauache, O. M., & Velho, G. (2005). Vitamin D endocrine system and the genetic susceptibility to diabetes, obesity and vascular disease. A review of evidence. *Diabetes & Metabolism*, 31(4 Pt 1), 318–325.
- 233- Renz-Polster, H., & Krautzig, S. (2012). *Basislehrbuch Innere Medizin: kompakt-greifbar-verständlich* (5th ed.). München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH.
- 234- Rensing Meike, Maria Blettner, & Stefanie J. Klug. (2009). Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen. Retrieved May 8, 2017, from <https://www.aerzteblatt.de/archiv/65225/Systematische-Uebersichtsarbeiten-und-Metaanalysen>
- 235- Rhodes, L. E., Webb, A. R., Fraser, H. I., Kift, R., Durkin, M. T., Allan, D., ... Berry, J. L. (2010). Recommended summer sunlight exposure levels can produce sufficient (> or =20 ng ml(-1)) but not the proposed optimal (> or =32 ng ml(-1)) 25(OH)D levels at UK latitudes. *The Journal of Investigative Dermatology*, 130(5), 1411–1418. <https://doi.org/10.1038/jid.2009.417>
- 236- Richter, K., Breitner, S., Webb, A. R., Huth, C., Thorand, B., Kift, R., ... KORA Study Group. (2014). Influence of external, intrinsic and individual behaviour variables on serum 25(OH)D in a German survey. *Journal of Photochemistry and Photobiology, B, Biology*, 140, 120–129. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2014.07.018>
- 237- Ringe, J. D., Bischoff, H. A., Bremer, C., & Burckhardt, P. (2003). *Calcium plus Vitamin D - Schlüsselrolle in der Osteoporosebehandlung* (1., Aufl.). Stuttgart ; New York: Thieme.
- 238- Rondanelli, M., Trotti, R., Opizzi, A., & Solerte, S. B. (2007). Relationship among nutritional status, pro/antioxidant balance and cognitive performance in a group of free-living healthy elderly. *Minerva Medica*, 98(6), 639–645.
- 239- Ross, A. C., Manson, J. E., Abrams, S. A., Aloia, J. F., Brannon, P. M., Clinton, S. K., ... Shapses, S. A. (2011). The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(1), 53–58. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2704>
- 240- Roth, H. J., Schmidt-Gayk, H., Weber, H., & Niederau, C. (2008). Accuracy and clinical implications of seven 25-hydroxyvitamin D methods compared with liquid chromatography-tandem mass spectrometry as a reference. *Annals of Clinical Biochemistry*, 45(Pt 2), 153–159. <https://doi.org/10.1258/acb.2007.007091>
- 241- Sallander, E., Wester, U., Bengtsson, E., & Wiegand Edström, D. (2013). Vitamin D levels after UVB radiation: effects by UVA additions in a randomized controlled trial. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*, 29(6), 323–329. <https://doi.org/10.1111/phpp.12076>
- 242- Schleithoff, S. S., Zittermann, A., Tenderich, G., Berthold, H. K., Stehle, P., & Koerfer, R. (2006). Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 83(4), 754–759.
- 243- Schöttker, B., Jorde, R., Peasey, A., Thorand, B., Jansen, E. H. J. M., Groot, L. de, ... Consortium on Health and Ageing: Network of Cohorts in Europe and the

- United States. (2014). Vitamin D and mortality: meta-analysis of individual participant data from a large consortium of cohort studies from Europe and the United States. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *348*, g3656.
- 244- Schwartz, G. G., & Skinner, H. G. (2007). Vitamin D status and cancer: new insights. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, *10*(1), 6–11. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e328011aa60>
- 245- Searing, D. A., Zhang, Y., Murphy, J. R., Hauk, P. J., Goleva, E., & Leung, D. Y. M. (2010). Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *125*(5), 995–1000. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.03.008>
- 246- Selvaraj, P. (2011). Vitamin D, vitamin D receptor, and cathelicidin in the treatment of tuberculosis. *Vitamins and Hormones*, *86*, 307–325. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386960-9.00013-7>
- 247- Shanafelt, T. D., Drake, M. T., Maurer, M. J., Allmer, C., Rabe, K. G., Slager, S. L., ... Cerhan, J. R. (2011). Vitamin D insufficiency and prognosis in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, *117*(5), 1492–1498. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-07-295683>
- 248- Shinkyō, R., Sakaki, T., Kamakura, M., Ohta, M., & Inouye, K. (2004). Metabolism of vitamin D by human microsomal CYP2R1. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *324*(1), 451–457. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.09.073>
- 249- Snellman, G., Melhus, H., Gedeberg, R., Byberg, L., Berglund, L., Wernroth, L., & Michaëlsson, K. (2010). Determining vitamin D status: a comparison between commercially available assays. *PloS One*, *5*(7), e11555. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011555>
- 250- Spina, C., Tangpricha, V., Yao, M., Zhou, W., Wolfe, M. M., Maehr, H., ... Holick, M. F. (2005). Colon cancer and solar ultraviolet B radiation and prevention and treatment of colon cancer in mice with vitamin D and its Gemini analogs. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, *97*(1–2), 111–120. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2005.06.003>
- 251- Stallmach, Häuser, L Hoest, & Marschall. (2012). Die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ... - Barmer GEK. Retrieved from <https://www.yumpu.com/de/document/view/15919925/die-chronisch-entzundlichen-darmerkrankungen-barmer-gek>
- 252- Stenger, S., & Modlin, R. L. (2002). Control of Mycobacterium tuberculosis through mammalian Toll-like receptors. *Current Opinion in Immunology*, *14*(4), 452–457.
- 253- Ströder, J., & Kasal, P. (1970). Evaluation of phagocytosis in rickets. *Acta Paediatrica Scandinavica*, *59*(3), 288–292.
- 254- Ströhle, A., Wolters, M., & Hahn, A. (2011). Micronutrients at the interface between inflammation and infection--ascorbic acid and calciferol. Part 2: calciferol and the significance of nutrient supplements. *Inflammation & Allergy Drug Targets*, *10*(1), 64–74.

- 255- Suzuki, A., Kotake, M., Ono, Y., Kato, T., Oda, N., Hayakawa, N., ... Itoh, M. (2006). Hypovitaminosis D in type 2 diabetes mellitus: Association with microvascular complications and type of treatment. *Endocrine Journal*, *53*(4), 503–510.
- 256- Tai, K., Need, A. G., Horowitz, M., & Chapman, I. M. (2008). Vitamin D, glucose, insulin, and insulin sensitivity. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, *24*(3), 279–285. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2007.11.006>
- 257- Taylor, E. N., Stampfer, M. J., & Curhan, G. C. (2004). Dietary factors and the risk of incident kidney stones in men: new insights after 14 years of follow-up. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, *15*(12), 3225–3232. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000146012.44570.20>
- 258- Teagarden, D. L., Meador, K. J., & Loring, D. W. (2014). Low vitamin D levels are common in patients with epilepsy. *Epilepsy Research*, *108*(8), 1352–1356. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.06.008>
- 259- Thieden, E., Jørgensen, H. L., Jørgensen, N. R., Philipsen, P. A., & Wulf, H. C. (2008). Sunbed radiation provokes cutaneous vitamin D synthesis in humans—a randomized controlled trial. *Photochemistry and Photobiology*, *84*(6), 1487–1492. <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.2008.00372.x>
- 260- Thieden, E., Philipsen, P. A., Heydenreich, J., & Wulf, H. C. (2009). Vitamin D level in summer and winter related to measured UVR exposure and behavior. *Photochemistry and Photobiology*, *85*(6), 1480–1484. <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.2009.00612.x>
- 261- Thomas, M. K., Lloyd-Jones, D. M., Thadhani, R. I., Shaw, A. C., Deraska, D. J., Kitch, B. T., ... Finkelstein, J. S. (1998). Hypovitaminosis D in medical inpatients. *The New England Journal of Medicine*, *338*(12), 777–783. <https://doi.org/10.1056/NEJM199803193381201>
- 262- Trang, H. M., Cole, D. E., Rubin, L. A., Pierratos, A., Siu, S., & Vieth, R. (1998). Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *68*(4), 854–858.
- 263- Vähävihi, K., Ylianttila, L., Kautiainen, H., Viljakainen, H., Lamberg-Allardt, C., Hasan, T., ... Snellman, E. (2010a). Narrowband ultraviolet B course improves vitamin D balance in women in winter. *The British Journal of Dermatology*, *162*(4), 848–853. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.09629.x>
- 264- Vähävihi, K., Ala-Houhala, M., Peric, M., Karisola, P., Kautiainen, H., Hasan, T., ... Reunala, T. (2010b). Narrowband ultraviolet B treatment improves vitamin D balance and alters antimicrobial peptide expression in skin lesions of psoriasis and atopic dermatitis. *The British Journal of Dermatology*, *163*(2), 321–328. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.09767.x>
- 265- Vaidya, A., & Williams, J. S. (2012). The relationship between vitamin D and the renin-angiotensin system in the pathophysiology of hypertension, kidney disease, and diabetes. *Metabolism: Clinical and Experimental*, *61*(4), 450–458. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2011.09.007>
- 266- van Etten, E., & Mathieu, C. (2005). Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, *97*(1–2), 93–101. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2005.06.002>

- 267- Vanlint, S. J., Morris, H. A., Newbury, J. W., & Crockett, A. J. (2011). Vitamin D insufficiency in Aboriginal Australians. *The Medical Journal of Australia*, *194*(3), 131–134.
- 268- Vicchio, D., Yergey, A., O'Brien, K., Allen, L., Ray, R., & Holick, M. (1993). Quantification and kinetics of 25-hydroxyvitamin D3 by isotope dilution liquid chromatography/thermospray mass spectrometry. *Biological Mass Spectrometry*, *22*(1), 53–58. <https://doi.org/10.1002/bms.1200220107>
- 269- Vieth, R. (1990). The mechanisms of vitamin D toxicity. *Bone and Mineral*, *11*(3), 267–272.
- 270- Vieth, R. (1999). Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *69*(5), 842–856.
- 271- Wacker, M., & Holick, M. F. (2013). Vitamin D - effects on skeletal and extraskelatal health and the need for supplementation. *Nutrients*, *5*(1), 111–148. <https://doi.org/10.3390/nu5010111>
- 272- Wallace, A. M., Gibson, S., de la Hunty, A., Lamberg-Allardt, C., & Ashwell, M. (2010). Measurement of 25-hydroxyvitamin D in the clinical laboratory: current procedures, performance characteristics and limitations. *Steroids*, *75*(7), 477–488. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2010.02.012>
- 273- Wang, T. J. (2016). Vitamin D and Cardiovascular Disease. *Annual Review of Medicine*, *67*, 261–272. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-051214-025146>
- 274- Weaver, C. M., Alexander, D. D., Boushey, C. J., Dawson-Hughes, B., Lappe, J. M., LeBoff, M. S., ... Wang, D. D. (2016). Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, *27*(1), 367–376. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3386-5>
- 275- Webb, A. R., Kline, L., & Holick, M. F. (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. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *67*(2), 373–378. <https://doi.org/10.1210/jcem-67-2-373>
- 276- Webb, A. R., DeCosta, B. R., & Holick, M. F. (1989). Sunlight regulates the cutaneous production of vitamin D3 by causing its photodegradation. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *68*(5), 882–887. <https://doi.org/10.1210/jcem-68-5-882>
- 277- Webb, A. R., Pilbeam, C., Hanafin, N., & Holick, M. F. (1990). An evaluation of the relative contributions of exposure to sunlight and of diet to the circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D in an elderly nursing home population in Boston. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *51*(6), 1075–1081.
- 278- Webb, A. R., & Engelsen, O. (2006). Calculated ultraviolet exposure levels for a healthy vitamin D status. *Photochemistry and Photobiology*, *82*(6), 1697–1703. <https://doi.org/10.1562/2005-09-01-RA-670>
- 279- Webb, A. R., Kift, R., Durkin, M. T., O'Brien, S. J., Vail, A., Berry, J. L., & Rhodes, L. E. (2010). The role of sunlight exposure in determining the vitamin D sta-

- tus of the U.K. white adult population. *The British Journal of Dermatology*, 163(5), 1050–1055. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.09975.x>
- 280- Webb, A. R., Kift, R., Berry, J. L., & Rhodes, L. E. (2011). The vitamin D debate: translating controlled experiments into reality for human sun exposure times. *Photochemistry and Photobiology*, 87(3), 741–745. <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.2011.00898.x>
- 281- Wilkins, C. H., Sheline, Y. I., Roe, C. M., Birge, S. J., & Morris, J. C. (2006). Vitamin D deficiency is associated with low mood and worse cognitive performance in older adults. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 14(12), 1032–1040. <https://doi.org/10.1097/01.JGP.0000240986.74642.7c>
- 282- Wolpowitz, D., & Gilchrest, B. A. (2006). The vitamin D questions: how much do you need and how should you get it? *Journal of the American Academy of Dermatology*, 54(2), 301–317. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.11.1057>
- 283- Wortsman, J., Matsuoka, L. Y., Chen, T. C., Lu, Z., & Holick, M. F. (2000). Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 72(3), 690–693.
- 284- Wu, S., Chun, R., Gacad, M. A., Ren, S., Chen, H., & Adams, J. S. (2002). Regulation of 1,25-dihydroxyvitamin d synthesis by intracellular vitamin d binding protein-1. *Endocrinology*, 143(10), 4135. <https://doi.org/10.1210/en.2002-220568>
- 285- Wu, F., Staykova, T., Horne, A., Clearwater, J., Ames, R., Mason, B., ... Reid, I. (2003). Efficacy of an oral, 10-day course of high-dose calciferol in correcting vitamin D deficiency. *The New Zealand Medical Journal*, 116(1179), U536.
- 286- Yim, S., Dhawan, P., Rangunath, C., Christakos, S., & Diamond, G. (2007). Induction of cathelicidin in normal and CF bronchial epithelial cells by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Journal of Cystic Fibrosis: Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society*, 6(6), 403–410. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2007.03.003>
- 287- Zehnder, D., Bland, R., Williams, M. C., McNinch, R. W., Howie, A. J., Stewart, P. M., & Hewison, M. (2001). Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin d(3)-1 alpha-hydroxylase. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 86(2), 888–894. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.2.7220>
- 288- Zhang, Z., Sun, L., Wang, Y., Ning, G., Minto, A. W., Kong, J., ... Li, Y. C. (2008). Renoprotective role of the vitamin D receptor in diabetic nephropathy. *Kidney International*, 73(2), 163–171. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002572>
- 289- Zhou, C., Assem, M., Tay, J. C., Watkins, P. B., Blumberg, B., Schuetz, E. G., & Thummel, K. E. (2006). Steroid and xenobiotic receptor and vitamin D receptor crosstalk mediates CYP24 expression and drug-induced osteomalacia. *The Journal of Clinical Investigation*, 116(6), 1703–1712. <https://doi.org/10.1172/JCI27793>
- 290- Zittermann, A. (2003). Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *The British Journal of Nutrition*, 89(5), 552–572. <https://doi.org/10.1079/BJN2003837>
- 291- Zittermann, A. (2006). Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 92(1), 39–48. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.001>

- 292- Zittermann, A. (2010). The estimated benefits of vitamin D for Germany. *Molecular Nutrition & Food Research*, 54(8), 1164–1171. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200900494>
- 293- Zittermann, A., Schleithoff, S. S., Tenderich, G., Berthold, H. K., Körfer, R., & Stehle, P. (2003). Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *Journal of the American College of Cardiology*, 41(1), 105–112.
- 294- Zittermann, A., Schleithoff, S. S., & Koerfer, R. (2005). Putting cardiovascular disease and vitamin D insufficiency into perspective. *The British Journal of Nutrition*, 94(4), 483–492.
- 295- Zittermann, A., & Koerfer, R. (2008). Protective and toxic effects of vitamin D on vascular calcification: clinical implications. *Molecular Aspects of Medicine*, 29(6), 423–432. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2008.04.002>
- 296- Zittermann, A., von Helden, R., Grant, W., Kipshoven, C., & Ringe, J. D. (2009a). An estimate of the survival benefit of improving vitamin D status in the adult german population. *Dermato-Endocrinology*, 1(6), 300–306. <https://doi.org/10.4161/derm.1.6.10970>
- 297- Zittermann, A., Frisch, S., Berthold, H. K., Götting, C., Kuhn, J., Kleesiek, K., ... Koerfer, R. (2009b). Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 89(5), 1321–1327. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.27004>

7 Publikation / Danksagung

8 Lebenslauf

9 Anhang

| Studie | Stichprobe | n | Alter | BMI | UV-Quelle | UV-Dosis (gesamt) | %KOF | Dauer (Tage) | 25-OHD-Baseline (nmol/l) | 25-OHD-Anstieg (nmol/l) | 0,95 KI | 0,95 KI | SD | SE | p-value |
|-----------------|-----------------------------------|-----------|-------|------|-----------|-------------------|------|--------------|--------------------------|-------------------------|---------|---------|----|-------------|---------|
| Bogh et al. [1] | n=92, 9 Gruppen, je n=10-11 | | 32,8 | 23,7 | BB-UVB | 3 | 6 | 8 | 35,8 | 10,2 | 5,06 | 15,34 | | 2,621709 | 0,0001 |
| Bogh et al. [1] | | | 32,8 | 23,7 | | 3 | 12 | 8 | 35,8 | 16,5 | 8,19 | 24,81 | | 4,24099951 | 0,0001 |
| Bogh et al. [1] | | | 32,8 | 23,7 | | 3 | 24 | 8 | 35,8 | 26,5 | -8,69 | 61,69 | | 17,95647181 | 0,14 |
| Bogh et al. [1] | | | 32,8 | 23,7 | | 6 | 6 | 8 | 35,8 | 22,8 | 11,3 | 34,29 | | 5,860290842 | 0,0001 |
| Bogh et al. [1] | | | 32,8 | 23,7 | | 6 | 12 | 8 | 35,8 | 25,1 | 12,46 | 37,74 | | 6,451460532 | 0,0001 |
| Bogh et al. [1] | | | 32,8 | 23,7 | | 6 | 24 | 8 | 35,8 | 27,6 | -9,06 | 64,26 | | 18,70183479 | 0,14 |
| Bogh et al. [1] | | | 32,8 | 23,7 | | 12 | 6 | 8 | 35,8 | 29,4 | 14,59 | 44,21 | | 7,556690822 | 0,0001 |
| Bogh et al. [1] | | | 32,8 | 23,7 | | 12 | 12 | 8 | 35,8 | 38,5 | 19,11 | 57,9 | | 9,895666553 | 0,0001 |
| Bogh et al. [1] | | | 32,8 | 23,7 | | 12 | 24 | 8 | 35,8 | 30,7 | -10,07 | 71,47 | | 20,8024032 | 0,14 |
| Bogh et al. [2] | n=55, 11 Gruppen, je n=5 | 5 | 31,8 | 24,5 | BB-UVB | 12 | 24 | 8 | 31,2 | 29,4 | 11,89 | 46,91 | | 8,934739754 | 0,001 |
| Bogh et al. [2] | | 5 | 31,8 | 24,5 | | 12 | 24 | 8 | 31,2 | 19,8 | 8 | 31,6 | | 6,017273712 | 0,001 |
| Bogh et al. [2] | | 5 | 31,8 | 24,5 | | 12 | 24 | 8 | 31,2 | 25,7 | 10,39 | 41 | | 7,810299717 | 0,001 |
| Bogh et al. [2] | | 5 | 31,8 | 24,5 | | 12 | 24 | 8 | 31,2 | 23,9 | 9,66 | 38,14 | | 7,263274834 | 0,001 |
| Bogh et al. [2] | | 5 | 31,8 | 24,5 | | 6 | 24 | 8 | 31,2 | 16,6 | 6,71 | 26,48 | | 5,044785031 | 0,001 |
| Bogh et al. [2] | | 5 | 31,8 | 24,5 | | 6 | 24 | 8 | 31,2 | 22,8 | 9,22 | 36,38 | | 6,92898185 | 0,001 |
| Bogh et al. [2] | | 5 | 31,8 | 24,5 | | 6 | 24 | 8 | 31,2 | 16,2 | 6,55 | 25,85 | | 4,923223946 | 0,001 |
| Bogh et al. [2] | | 5 | 31,8 | 24,5 | | 3 | 24 | 8 | 31,2 | 19 | 7,68 | 30,32 | | 5,774151542 | 0,001 |
| Bogh et al. [2] | | 5 | 31,8 | 24,5 | | 3 | 24 | 8 | 31,2 | 20,7 | 8,37 | 33,03 | | 6,290786153 | 0,001 |
| Bogh et al. [2] | | 5 | 31,8 | 24,5 | | 1,5 | 24 | 8 | 31,2 | 11,6 | 4,69 | 18,5 | | 3,525271468 | 0,001 |
| Bogh et al. [2] | | 5 | 31,8 | 24,5 | | 1,5 | 24 | 8 | 31,2 | 16,8 | 6,79 | 26,8 | | 5,105565574 | 0,001 |
| Bogh et al. [3] | n=55, 4 Gruppen | 15 (Gr.1) | 36 | 24 | BB-UVB | 4 | 88 | 28 | 71,9 | 18,2 | 9,03 | 27,37 | | 4,677951461 | 0,0001 |
| Bogh et al. [3] | | 15 (Gr.1) | 36 | 24 | | 8 | 88 | 56 | 71,9 | 13,7 | 6,8 | 20,6 | | 3,521315111 | 0,0001 |
| Bogh et al. [3] | | 15 (Gr.1) | 36 | 24 | | 12 | 88 | 84 | 71,9 | 4,4 | 2,18 | 6,62 | | 1,13093332 | 0,0001 |

| | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------|---------------------|-----------|------|-----------------|--------|------|------|-------|--------|-------|-------------|-------------|-------|
| Bogh et al. [3] | 15 (Gr.1) | 36 | 24 | 17 | 88 | 112 | 71,9 | 12,6 | 6,25 | 18,95 | 3,238581781 | 0,0001 | |
| Bogh et al. [3] | 14 (Gr.2) | 36 | 24 | 9 | 88 | 112 | 72 | -4,7 | -11,26 | 1,86 | 3,345025359 | 0,16 | |
| Bogh et al. [3] | 12 (Gr.3) | 36 | 24 | 5 | 88 | 112 | 56,4 | -8,6 | -12,93 | -4,27 | 2,210460581 | 0,0001 | |
| Bogh et al. [3] | 14 (Gr.4) | 36 | 24 | 0 | 0 | 0 | 64,8 | -24,7 | -37,29 | -12,3 | 6,374351442 | 0,0001 | |
| Datta et al. [4] | n=29, 2 Gruppen | 14 | 40 | n.a. | BB-UVB | 6 | 5 | 8 | 54,6 | 11,5 | 3,721403073 | 0,002 | |
| Datta et al. [4] | 15 | 40 | n.a. | BB-UVB | 3 | 5 | 8 | 58,3 | 3,4 | 7,6 | 2,145310941 | 0,113 | |
| Lagunova et al. [5] | n=11 | 11 | 37,1 | 22,9 | BB-UVB | 23,8 | 80 | 35 | 50,6 | 19,8 | ±5,4 | 1,6281613 | |
| Bogh et al. [6] | n=96, 4 Gruppen | 50 | 31 | 25,1 | BB-UVB | 12 | 24 | 8 | 36,5 | 23,3 | ±10,6 | 1,4990664 | |
| Bogh et al. [6] | 28 | 31 | 25,8 | 12 | 24 | 8 | 27,8 | 25,3 | 21,41 | 29,12 | ±10,5 | 1,9843135 | |
| Bogh et al. [6] | 9 | 41,3 | 26 | 12 | 24 | 8 | 19,4 | 24,9 | 9,62 | 40,18 | ±13,5 | 7,7942286 | |
| Bogh et al. [6] | 9 | 41,3 | 26 | 12 | 24 | 8 | 21,3 | 26,9 | 19,32 | 34,48 | ±6,7 | 3,8682468 | |
| Sallander et al. [7] | n=75, 4 Gruppen | 23 | 45 | 24,3 | BB-UVB | 2,7 | 100 | 14 | 38,1 | 11,1 | 13,7 | 0,001 | |
| Sallander et al. [7] | 23 | 44 | 23,5 | BB-UVB + UVA | 2,6 | 100 | 14 | 37,4 | 11,1 | 16,1 | 16,1 | 0,001 | |
| Sallander et al. [7] | 10 | 41 | 22,6 | UVA | 3,5 | 100 | 14 | 41,2 | 0,64 | 8,1 | 8,1 | 0,02 | |
| Sallander et al. [7] | 19 | 46 | 23,1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 39,6 | -4,1 | -1,2 | -1,2 | 0,29 | |
| Chel et al. [8] | n=8 | 8 | 79 | n.a. | BB-UVB | 8 | 50 | 56 | 28,5 | 18 | 28,72 | 5,470248829 | 0,001 |
| McKenzie et al. [9] | n=119, 2 Gruppen | 61 (Gr.1) | 58,1 | 34,1 | UVA | 7,7 | 100 | 42 | 45,4 | 18,7 | ±1,2 | 0,1536443 | |
| McKenzie et al. [9] | 61 (Gr.1) | 58,1 | 34,1 | 9,3 | 100 | 42 | 45,4 | 13 | 12,67 | 13,33 | ±1,3 | 0,1664479 | |
| McKenzie et al. [9] | 61 (Gr.1) | 58,1 | 34,1 | 17,1 | 100 | 84 | 45,4 | 31,7 | 31,32 | 32,08 | ±1,5 | 0,1929553 | |

| | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------|-----------------|------|------|--------|-------|-----|-----|------|-------|-------|-------|------|-----------|
| McKenzie et al. [9] | 58 (Gr.2) | 57,8 | 33,2 | NB-UVB | 101 | 100 | 42 | 43,7 | 40,7 | 40,21 | 41,19 | ±1,9 | 0,2494822 |
| McKenzie et al. [9] | 58 (Gr.2) | 57,8 | 33,2 | | 166 | 100 | 42 | 43,7 | 22,1 | 21,63 | 22,57 | ±1,9 | 0,2494822 |
| McKenzie et al. [9] | 58 (Gr.2) | 57,8 | 33,2 | | 268 | 100 | 84 | 43,7 | 62,8 | 62,21 | 63,39 | ±2,3 | 0,3020048 |
| Ala-Houhala et al. [10] | n=33 | 43,8 | 26,2 | NB-UVB | 48,4 | 100 | 28 | 52,9 | 41 | 34,8 | 47,2 | | 0,001 |
| Vähäviuhu et al. [11] | n=42, 3 Gruppen | 42 | n.a. | NB-UVB | 13 | 100 | 7 | 44,3 | 11,4 | 8,9 | 14,1 | | 0,001 |
| Vähäviuhu et al. [11] | 9 | 44 | n.a. | NB-UVB | 13 | 29 | 7 | 37,8 | 11 | 6,2 | 16,7 | | 0,0046 |
| Vähäviuhu et al. [11] | 14 | 35 | n.a. | NB-UVB | 13 | 6 | 7 | 35,1 | 4 | 1,4 | 6,3 | | 0,011 |
| Vähäviuhu et al. [12] | n=51, 3 Gruppen | 48 | n.a. | NB-UVB | 71,5 | 100 | 35 | 36,8 | 59,9 | 53,5 | 66,9 | | |
| Vähäviuhu et al. [12] | 18 | 33 | n.a. | NB-UVB | 71,5 | 100 | 35 | 32,2 | 68,2 | 55,4 | 80,1 | | |
| Vähäviuhu et al. [12] | 15 | 42 | n.a. | NB-UVB | 71,5 | 100 | 35 | 60,5 | 90,7 | 63,8 | 123,4 | | |
| Karppinen et al. [13] | n=34, 2 Gruppen | 35 | 23 | NB-UVB | 25 | 100 | 168 | 78,3 | 11,7 | 1,9 | 20 | | 0,029 |
| Karppinen et al. [13] | 18 | 36 | 25,2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 76,8 | -11,1 | -19,4 | -2,7 | | 0,022 |
| Biersack et al. [14] | n=20, 2 Gruppen | 23 | 21,2 | BB-UVB | 3,5 | 90 | 5 | 54,3 | 13,9 | 9,4 | 18,4 | | 0,027 |
| Biersack et al. [14] | 18 | 23 | 21,2 | BB-UVB | 4,375 | 90 | 5 | 54,3 | 13,9 | 9,4 | 18,4 | | 0,027 |
| Rhodes et al. [15] | n=109 | / | / | BB-UVB | 23,4 | 35 | 42 | 44 | 26 | 22,75 | 29,5 | | |

Tabelle 8: Daten aus Primärstudien (n=15)

| Studie | Zeitpunkt Blutentnahme nach letzter Bestrahlung | 25(OH)D ₃ -Bestimmungsmethode |
|--------|---|--|
| 1 | 48 Stunden / 2 Tage | HPLC-MS |
| 2 | 48 Stunden / 2 Tage | HPLC-MS |
| 3 | 48 Stunden / 2 Tage | HPLC-MS |
| 4 | 48 Stunden / 2 Tage | HPLC-MS |
| 5 | 3 Tage | HPLC-MS |
| 6 | 48 Stunden / 2 Tage | HPLC-MS |
| 7 | 48 Stunden / 2 Tage | CLIA |
| 8 | 2 Stunden | RIA |
| 9 | n.a. | RIA |
| 10 | vor der letzten Bestrahlung + 1&2 Monate danach | RIA |
| 11 | 24 Stunden / 1 Tag + 2 Monate | RIA |
| 12 | 48 Stunden / 2 Tage + 1 Monat | RIA |
| 13 | n.a. | CLIA |
| 14 | 3 Tage + 1&1,5 Monate | CLIA |
| 15 | n.a. | HPLC-MS |

Note. CLIA = chemiluminescence immunoassay, HPLC-MS = high performance liquid chromatography mass spectrometry, RIA = radioimmunoassay

Tabelle 9: Zeitpunkt Blutentnahme nach Bestrahlung und 25(OH)D₃-Bestimmungsmethode der 15 Primärstudien