

Ressortforschungsberichte zur kerntechnischen Sicherheit und zum Strahlenschutz

**UV-abhängige Vitamin D Synthese - Bilanzierung der
Expositionszeit durch UV zur Produktion des optimalen
Vitamin D3-Bedarfs im menschlichen Körper
- Vorhaben 3607S04538**

**Auftragnehmer:
Technische Universität Dresden
Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus
Klinik und Poliklinik für Dermatologie**

P. Knuschke

B. Lehmann

A. Püschel

H. Rönsch

Das Vorhaben wurde mit Mitteln des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (BMU) und im Auftrag des Bundesamtes für Strahlenschutz (BfS) durchgeführt.

Dieser Band enthält einen Ergebnisbericht eines vom Bundesamt für Strahlenschutz im Rahmen der Ressortforschung des BMU (UFOPLAN) in Auftrag gegebenen Untersuchungsvorhabens. Verantwortlich für den Inhalt sind allein die Autoren. Das BfS übernimmt keine Gewähr für die Richtigkeit, die Genauigkeit und Vollständigkeit der Angaben sowie die Beachtung privater Rechte Dritter. Der Auftraggeber behält sich alle Rechte vor. Insbesondere darf dieser Bericht nur mit seiner Zustimmung ganz oder teilweise vervielfältigt werden.

Der Bericht gibt die Auffassung und Meinung des Auftragnehmers wieder und muss nicht mit der des BfS übereinstimmen.

BfS-RESFOR-70/12

Bitte beziehen Sie sich beim Zitieren dieses Dokumentes immer auf folgende URN:
urn:nbn:de: 0221-201210029658

Salzgitter, Oktober 2012

Schlussbericht

zum Vorhaben des Bundesamtes für Strahlenschutz (BfS) - 3607S04538 -

„UV-abhängige Vitamin D Synthese – Bilanzierung der Expositionszeit durch UV zur Produktion des optimalen Vitamin D₃ Bedarfes im menschlichen Körper“

verfasst von P. Knuschke, B. Lehmann, A. Püschel, H. Rönsch

Auftragnehmer:	Technische Universität Dresden Medizinische Fakultät „Carl Gustav Carus“ Klinik und Poliklinik für Dermatologie (Komm. Direktor: Prof. Dr. med. G. Wozel)
Förderkennzeichen:	3607S04538
Projektleiter:	Dipl.-Phys. P. Knuschke
Laufzeit des Vorhabens:	01.12.2007 bis 30.11.2010
Verlängerung:	01.12.2010 bis 31.05.2011

Gesamtziel des Vorhabens

Ziel des Vorhabens ist es, das quantitative sowie qualitative Verhältnis von UV-Exposition (natürliche oder künstliche) und Vitamin-D-Level im Körper unter verschiedenen Randbedingungen und in verschiedenen Bevölkerungsgruppen zu bestimmen. Hierauf basierend sollen Empfehlungen zur optimalen UV-Exposition differenziert nach Bevölkerungsgruppen erarbeitet werden, um den Ansprüchen an einen gesundheitsfördernden Strahlenschutz gerecht zu werden.

Das BfS-Vorhaben 3607S04538 „UV-abhängige Vitamin D Synthese – Bilanzierung der Expositionszeit durch UV zur Produktion des optimalen Vitamin D₃ Bedarfes im menschlichen Körper“ wurde unter Mitarbeit von

- PD Dr. med. Andrea Bauer
 - Prof. Dr. rer. nat. Sybille Bergmann
 - Dipl.-Phys. Peter Knuschke
 - Dr. rer. nat. Bodo Lehmann
 - Frau Kristin Mersiowsky
 - Dipl.-Ing. (FH) Andrea Püschel
 - Dipl.-Soz. Henriette Rönsch
 - Herrn René Stemmler
- sowie den studentischen Hilfskräften
- Herrn Robert Selent
 - Frau Barbara Singh
- umgesetzt.

Dem ehemaligen Klinikdirektor Prof. Dr. med. Michael Meurer sei an dieser Stelle für die Unterstützung bei der Umsetzung des Vorhabens gedankt.

Der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, namentlich den Herren Dipl.-Ing. Marco Janßen und Dip.-Ing. Günter Ott sei für die Unterstützung durch die hochauflösende spektralradiometrische Vermessung der UV-Bestrahlungstechnik und der Interkalibrierung der Messtechnik der AG Experimentelle Photobiologie der Klinik und Poliklinik für Dermatologie gedankt.

Hinweis:

„Der Bericht gibt die Auffassung und Meinung des Auftragnehmers wieder und muss nicht mit der Meinung des Auftraggebers (Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit) übereinstimmen.“

Inhaltsverzeichnis

1	Kurzfassung	8
2	Abstract	9
3	Kurzdarstellung der Vorgaben	10
3.1	<i>Aufgabenstellung.....</i>	<i>10</i>
3.2	<i>Voraussetzungen</i>	<i>11</i>
3.2.1	Untersuchungstechnische Voraussetzungen	11
3.2.2	Einzubringende Erfahrungen aus früheren relevanten Studien	11
3.3	<i>Planung und Ablauf des Vorhabens.....</i>	<i>14</i>
3.4	<i>Wissenschaftlicher und technischer Stand – Update 2011.....</i>	<i>16</i>
3.4.1	Einleitung und theoretische Grundlagen	16
3.4.1.1	Der kutane Vitamin-D ₃ -Stoffwechsel.....	16
3.4.1.2	Der systemische Vitamin-D-Stoffwechsel.....	18
3.4.2	Verschiedene Vitamin-D-Quellen – Einfluss auf den Serumspiegel von 25OHD	21
3.4.2.1	UVB-bestrahlte Haut.....	21
3.4.2.2	Supplementierung mit Vitamin-D-Präparaten.....	22
4	Schaffung der Voraussetzung für die experimentellen Studien A-E	24
4.1	<i>Fragebögen und Datenbank – Arbeitsschritt 2 –</i>	<i>24</i>
4.1.1	Entwicklung von Fragebögen zum Verhalten der Probanden gegenüber Sonnenstrahlung	24
4.1.2	Probandendokumentationsbögen	24
4.1.3	Datenbankanpassung und -erweiterung.....	24
4.1.4	Erfassung der Ernährungsgewohnheiten	24
4.1.5	Probandendatenerfassung.....	24
4.2	<i>Material und Methoden</i>	<i>25</i>
4.2.1	Bestimmung von 25OHD ₃ und 1,25(OH) ₂ D ₃	25
4.2.2	Lichttestung an der Haut mit simulierter Solarstrahlung (LT/SSR) bzw. mit der UV-Strahlung des zum Einsatz kommenden Phototherapiegerätes – mit Erläuterung zu: MED, SED –	25
4.2.3	Hautfarbmessung – Pigmentierungsgrad.....	28
4.2.4	Optische Kohärenz-Tomographie OCT	28
4.2.5	Künstliche UV-Strahlenquelle (Studien A, B, C, D)	28
4.2.6	Bestrahlungstechnik.....	30
4.2.7	Erythemdosis-kontrollierte UV-Exposition der Probanden im UV-Bestrahlungsgerät (Studien A, B, C, D).....	30
4.2.8	Erythemdosis-kontrollierte UV-Exposition der Probanden bei definierter solarer UV-Exposition (Studie E.1 und E.2)	30
4.2.9	UV-Personendosimetrie bei künstlichen und solaren UV-Expositionen der Studien B, C, D, E.1, E.2 sowie UV-Personenmonitoring – Erfassung der individuellen solaren UV-Expositionen und der Einflussfaktoren in Studie E.3	31
4.2.10	Fotodokumentation	32
4.2.11	Statistische Analysen.....	32
4.3	<i>Ethikkommission.....</i>	<i>32</i>
4.4	<i>Probanden</i>	<i>33</i>
4.4.1	Ein- und Ausschlusskriterien für Probanden.....	33
4.4.2	Probandenrekrutierung – dermatologischer Hautcheck – Feinplanung.....	34
4.4.3	Studienorganisation E.1 und E.2 für solare UV-Expositionen	34

5	Eingehende Darstellung der Studie A-E.....	35
5.1	Studie A „Untersuchung des 7-DHC-Gehaltes in der Haut ohne und mit UV-Exposition“	35
5.1.1	Studiendesign.....	35
5.1.2	Durchführung.....	35
5.1.3	Ergebnisdarstellung.....	36
5.1.4	Statistische Auswertung.....	36
5.1.4.1	Hypothesenprüfung.....	36
5.1.4.2	Prüfen von Gleichheitshypothesen	37
5.1.5	Einfluss der kutanen 7-DHC-Konzentration auf die UVB-induzierte Erhöhung des Vitamin-D-Status	37
5.2	Studie B „Untersuchung der Photosynthese-Effektivität in der Haut von 7-DHC zu 25OHD ₃ im Serum für Hautareale unterschiedlicher Körperregionen“	46
5.2.1	Hintergrund.....	46
5.2.2	Studiendesign.....	46
5.2.3	Durchführung.....	47
5.2.4	Ergebnisdarstellung.....	47
5.2.5	Statistische Auswertung.....	47
5.2.5.1	Hypothesenprüfung.....	47
5.2.5.2	Prüfen von Gleichheitshypothesen	48
5.3	Studie C „Untersuchung des 25OHD ₃ -Serumspiegels in Abhängigkeit von applizierter biologisch-wirksamer Bestrahlung H_{eff} und von exponierter Hautfläche A_{Haut} mittels simulierter Solarstrahlung“ . 52	
5.3.1	Studiendesign.....	52
5.3.2	Durchführung.....	52
5.3.2.1	Teilstudie C.1 Erythem-wirksame Bestrahlung $H_{er} = 0,1$ MED (individuell)	52
5.3.2.2	Teilstudie C.2 Erythem-wirksame Bestrahlung $H_{er} = 0,3$ MED (individuell)	53
5.3.2.3	Teilstudie C.3 Erythem-wirksame Bestrahlung $H_{er} = 0,7$ MED (individuell)	53
5.3.3	Ergebnisse und Diskussion zu Studien C.1, C.2 und C.3	53
5.3.3.1	Ergebnisse.....	53
5.3.3.2	Diskussion Ergebnisse Studie C – insbesondere Teilstudien C.3.1 und C.3.2	56
5.3.4	Statistische Auswertung.....	58
5.3.4.1	Hypothesenprüfung.....	58
5.3.4.2	Prüfen von Gleichheitshypothesen	59
5.3.4.3	Explorative Signifikanztests	59
5.3.5	Teilstudie C.4 „Minimal wirksame mittlere erythem-effektive Bestrahlung H_{er} zur Anhebung des 25OHD ₃ -Serumspiegels von Hauttyp II (aus C.1 – C.3) appliziert bei Hauttyp III im Winter mit deutlicher Restpigmentierung“	63
5.3.5.1	Studiendesign	63
5.3.5.2	Ergebnisdarstellung	63
5.3.5.3	Statistische Auswertung	65
5.3.6	25OHD ₃ -Bildungseffektivität von 80jährigen im Vergleich zu unter 65jährigen Personen.....	66
5.4	Studie D „Abhängigkeit der Photosynthese-Effektivität der Vitamin-D-Bildung vom UV-Strahlungsspektrum“	67
5.4.1	Studiendesign.....	67
5.4.2	Durchführung.....	67
5.4.2.1	Teilstudie D.1 Erythem-wirksame Bestrahlung $H_{er} = 0,1$ MED (individuell)	67
5.4.2.2	Teilstudie D.2 Erythem-wirksame Bestrahlung $H_{er} = 0,3$ MED (individuell)	68
5.4.2.3	Teilstudie D.3 Erythem-wirksame Bestrahlung $H_{er} = 0,7$ MED (individuell)	68
5.5	Ergebnisdarstellung Studie D vs. Studie C – Diskussion des Einflusses verschiedener UV-Spektralanteile.....	68
5.5.1	Statistische Auswertung.....	68
5.5.1.1	Hypothesenprüfung.....	68
5.5.1.2	Explorative Ergänzung der hypothesenprüfenden Tests in Studie C.....	68
5.5.1.3	Prüfen von Gleichheitshypothesen	69
5.5.1.4	Explorative Signifikanztests	69
5.5.2	Ergebnisse und Diskussion der Studien D.1, D.2 und D.3 in Relation zu den Studien C.1, C.2 und C.3	70

5.6	<i>Studien E.1 und E.2 in Studie E „Erhöhung des 25OHD₃-Serumspiegels durch definierte solare UV-Bestrahlung H_{er} an Sonnentagen unter vorgegebenen, alltagsnahen Expositionsbedingungen für die Haut der Probanden“</i>	73
5.6.1	Studiendesign E.1/E.2	73
5.6.2	Durchführung.....	73
5.6.2.1	Studie E.1 Erhöhung des 25OHD ₃ -Serumspiegels durch solare UV-Expositionen auf Gesicht und Hände	74
5.6.2.2	Studie E.2 Erhöhung des 25OHD ₃ -Serumspiegels durch solare UV-Ganzkörperexpositionen	74
5.6.3	Solare UV-Exposition Studien E.1/E.2	74
5.6.3.1	Ablauf der Besonnungen	74
5.6.3.2	Bestimmung der Bestrahlungsdaten H _{er} des erythem-effektiven Anteils der Globalstrahlung zur Realisierung von 0,1; 0,3 bzw. 0,7 MED auf der Haut	74
5.6.3.3	Gesundheitsschutz der Probanden.....	75
5.6.3.4	Dosierung der UV-Exposition.....	75
5.6.3.5	Messung der individuellen Probandenexposition	75
5.6.3.6	Körperverteilung der solaren UV-Exposition in Relation zur Referenzposition Brust	75
5.6.3.7	Besonnungskampagnen.....	75
5.6.4	Ergebnisdarstellung Studie E.1/E.2	76
5.6.5	Statistische Auswertung.....	81
5.6.5.1	Hypothesenprüfung.....	81
5.6.5.2	Prüfen von Gleichheitshypothesen	82
5.6.5.3	Explorative Signifikanztests	82
5.7	<i>Studie E.3 „Weiterer Verlauf des 25OHD₃-Serumspiegels unter Alltagsbedingungen über 2 Jahre unter Erfassung der individuellen solaren UV-Exposition der Probanden und der Globalstrahlung“</i>	83
5.7.1	Studiendesign.....	83
5.7.2	Durchführung.....	83
5.7.3	Statistische Auswertung.....	84
5.7.3.1	Hypothesenprüfung.....	84
5.7.3.2	Prüfen von Gleichheitshypothesen	84
5.7.3.3	Explorative Signifikanztests	84
5.7.4	Ergebnisdarstellung.....	85
5.8	<i>Übergreifende Ergebnisse aus den Studien A-E</i>	92
5.9	<i>Zusammenfassung und Ausblick</i>	96
6	Voraussichtlicher Nutzen und Verwertbarkeit der Ergebnisse	99
7	Erfolgte und geplante Publikationen	100
8	Literaturverzeichnis	102
9	Abkürzungsverzeichnis	110
10	Tabellenverzeichnis	112
11	Abbildungsverzeichnis	113
12	Anhang 1: Organisation und Design der Studie	117
13	Anhang 2: Messungen und Ergebnisdaten	127
14	Anhang 3: Statistik	142
14.1	<i>Studie A</i>	142
14.1.1	Hypothesenprüfung	142
14.1.2	Prüfen von Gleichheitshypothesen.....	142
14.2	<i>Studie B</i>	143
14.2.1	Hypothesenprüfung	143

14.2.2	Prüfen von Gleichheitshypothesen	144
14.3	<i>Studie C und D</i>	146
14.3.1	Hypothesenprüfung	146
14.3.2	Prüfen von Gleichheitshypothesen	149
14.3.3	Explorative Signifikanztests.....	150
14.4	<i>Studie E.1 und E.2</i>	151
14.4.1	Hypothesenprüfung	151
14.4.2	Prüfen von Gleichheitshypothesen	153
14.4.3	Explorative Signifikanztests.....	154
14.5	<i>Studie E.3</i>	154
14.5.1	Hypothesenprüfung	154
14.5.2	Prüfen von Gleichheitshypothesen	155
14.5.3	Explorative Signifikanztests.....	155
14.6	<i>Studie C.4</i>	156
14.6.1	Hypothesenprüfung	156
14.7	<i>Weitere Berechnungen</i>	157
15	Anhang 4: Ausführliche Literaturstudie 2007/08 1. Zwischenbericht (Arbeitsschritt 1)	159
15.1	<i>Einleitung / Übersicht</i>	159
15.2	<i>Aktueller Wissensstand (Literaturübersicht)</i>	160
15.2.1	Der Vitamin-D ₃ -Stoffwechsel in der Haut	160
15.3	<i>Vitamin-D₃-Synthese in der Haut</i>	162
15.4	<i>UV-Strahlenklima und Vitamin D</i>	163
15.4.1	Sonnenstrahlung und geografische Lage	163
15.4.2	Individuelle UV-Exposition	164
15.5	<i>Fazit und Forschungsziele</i>	166
16	Anhang 5: Proposal – Abklärung neuer Erkenntnisse aus BfS-StSch4538	168
17	Erfolgskontrollbericht: BfS-Vorhaben StSch 4538	170

1 Kurzfassung

Die gesundheitsschädigenden Wirkungen auf die Haut und die Augen des Menschen durch UV-Strahlung sind seit Jahren nachgewiesen und weiten Teilen der Bevölkerung bekannt. Der UV-B-Anteil der Sonnenstrahlung zieht bei Überdosierung als Akutreaktion den Sonnenbrand oder als chronischen Effekt eine Erhöhung des Hautkrebsrisikos nach sich. Derselbe UV-B-Bereich bewirkt aber auch die Einleitung der essentiellen Vitamin-D-Bildung. Die UV-induzierte Vitamin-D-Synthese in der Haut deckt zu mehr als 90 % den Vitamin-D-Bedarf ab, unsere typische Ernährung nur 10 %.

Aufgrund dieser gegensätzlichen Wirkungen liegen widersprüchliche Empfehlungen in Bezug auf gesundheitsfördernde UV-Bestrahlung vor.

Ziel des Vorhabens ist es, das quantitative sowie qualitative Verhältnis von UV-Exposition und Vitamin-D-Status im Körper unter verschiedenen Randbedingungen und in verschiedenen Bevölkerungsgruppen zu bestimmen. Hierauf basierend sollen Empfehlungen zur optimalen UV-Exposition differenziert nach Bevölkerungsgruppen erarbeitet werden, um den Ansprüchen an einen gesundheitsfördernden Strahlenschutz gerecht zu werden.

Eine eingangs erstellte und abschließend aktualisierte Literaturstudie stellt den derzeitigen Kenntnisstand zum Vitamin-D-Stoffwechsel, zu den regulierenden Prozessen durch das Hormon Vitamin D₃ und zum momentanen Diskussionsstand über den optimalen Vitamin-D-Status für den Menschen zusammen.

In einer Serie von Studien wurde der Anstieg des Vitamin-D-Status (25OH-Vitamin D₃ und 1,25OH-Vitamin D₃) in Abhängigkeit von der UV-Exposition der Haut ermittelt. Expositionsparameter waren die biologisch wirksame UV-Dosis (bezogen auf die minimale Erythemdosis MED = persönliche Sonnenbrandschwellendosis der Probanden) und die Größe der bestrahlten Hautareale (zum einen alltagstypisch: Gesicht und Hände, zum anderen: der ganze Körper).

Die seriellen UV-Expositionen erfolgten mit natürlicher solarer UV-Strahlung oder mit künstlicher simulierter Solarstrahlung oder mit Solarienstrahlung. Die insgesamt 240 Probanden wurden für die einzelnen Studien des Projektes bezüglich UV-Hauttyp II bzw. III, Alter und Geschlecht strukturiert rekrutiert. Erfasst wurden auch Daten bezüglich des Eigenschutzverhaltens der Haut gegenüber UV-Strahlung, um zu analysieren, inwieweit diese Faktoren einen Einfluss auf die Vitamin-D-Bildungseffizienz haben.

Fazit:

In den Wintermonaten, vor Beginn der jeweiligen Untersuchungen, lag der Mittelwert für das 25OH-Vitamin D₃ mit 18 ng/ml unterhalb des Normbereiches (20-60 ng/ml).

Zweimal wöchentliche UV-Expositionen mit 10 % der MED senkrecht auf Gesicht und Hände bewirkten einen signifikanten Anstieg des Vitamin-D-Status. Der Zuwachs stieg mit der UV-Dosis und/oder mit der bestrahlten Körperfläche bei UV-Strahlung, die der Mittags Sommersonne entspricht.

Die Expositionen mit simulierter Solarstrahlung führten unter identischen Bedingungen (auch klimatisch) zu gleichen 25OHD-Anstiegen unabhängig von Ausgangsstatus. Bei den Solarexpositionen traten deutliche individuelle Variationen zwischen den Untersuchten auf. Aber es gab auch Variationen für den gesamten Gruppenmittelwert, die mit sehr niedrigen Außentemperaturen während der Solarexpositionen in Verbindung gebracht werden könnten.

Bei Solarienstrahlerexpositionen analoger Dosierungen ging die Vitamin-D-Bildungseffizienz mit steigender UV-Dosis und/oder Körperfläche auf 30 % zurück, verglichen mit dem simulierten Sommersonnenspektrum.

Konstante, vergleichbare Expositions- und Synthesebedingungen für die Haut in einem UV-Bestrahlungsgerät führen zu definierten Bedingungen, die sich in fast deckungsgleichem Vitamin-D-Zuwachs bei allen Probanden eines Expositionsschemas widerspiegeln. Auf analoge solare UV-Expositionen unter freiem Himmel sind diese Bedingungen nicht in jedem Fall übertragbar.

Wir konnten unsere Vermutung bestätigen, dass verschiedene anatomische Hautareale sich in ihrer Vitamin-D-Bildungseffizienz stark voneinander unterscheiden. Diese variiert um bis zu 400 % und korreliert in hohem Grade signifikant mit der UV-Erythemempfindlichkeit des jeweiligen Hautareals.

Die Konzentration des Provitamin D (7-Dehydrocholesterol), des Ausgangsstoffs für die Vitamin-D-Bildung in der Haut, zeigte keine Altersabhängigkeit. Mit steigender aktinischer UV-Exposition und signifikant bei 1 MED ist nach 24 h eine Erhöhung der 7-DHC-Konzentration nachzuweisen.

Im Alltag haben globale Faktoren auf die UV-Personendosis (meteorologische Faktoren, solare Globalstrahlung) und persönliche Verhaltensfaktoren, die die Hautexposition beeinflussen (u.a. auch durch externer Sonnenschutzmittel), stärkeren Einfluss auf den individuellen Vitamin-D-Status im Jahresverlauf als Alter, UV-Hauttyp oder Geschlecht. Das weist die Studie in einer Personengruppe aus, deren Vitamin-D-Status dreimal jährlich über zwei Jahre verfolgt wurde. Simultan erfolgte dabei ein UV-Personenmonitoring, durch das auch die o.g. Einflussfaktoren kontinuierlich erfasst wurden.

2 Abstract

UV-dependent vitamin D₃ synthesis – balancing of UV exposure time and the production of an optimal vitamin D₃ status in men

The adverse health effects on human skin and eyes by UV radiation have been well known for years. They are known to the public, too. Increased exposures by the UV-B fraction of solar radiation cause e.g. sun burn as an acute skin reaction or an increased risk on skin cancer as a chronic effect. Radiation of the same spectral UV-B range is necessary to induce the essential vitamin D metabolism in men. The UV-induced vitamin D synthesis in the skin supplies the body with more than 90 % while our typical nutrition contributes no more than 10 %.

These photobiological effects are diametrically opposed. Therefore, up to now there are contradictory recommendations to the public concerning the health effects of solar UV exposure.

The aim of this research project was to evaluate the quantitative and qualitative relations of UV exposure and the vitamin D status in men taking into account different conditions in the population. In result, well-balanced recommendations on optimal UV exposures for the different fractions of the population should be elaborated, realizing health protection aspects against detrimental UV effects.

A literature survey (updated in 2011) summarizes the current knowledge on the vitamin D metabolism, on the effects of the hormone vitamin D and on the stage of the current discussion on the optimal vitamin D status.

In a number of studies of this project the effects of UV exposure on the vitamin D status (25OH-vitamin D₃ and 1,25OH-vitamin D₃) were investigated. Exposure parameters were the photobiologically effective UV dose (with respect to the minimal erythema dose MED = individual sun burn dose in each investigated volunteer) and the extent of the exposed skin area: face and hands (like everyday conditions) or whole body respectively.

Serial UV exposures were applied by natural solar UV radiation or by simulated solar radiation or by sunbed UV lamps. All studies of the project (240 volunteers) were structured concerning UV skin type II and III, age and sex. In addition, data on the natural skin protection of the volunteers against UV radiation were measured in order to evaluate possible correlations between individual UV sensitivity and the efficiency of vitamin D synthesis.

In result: In winter time, before starting the studies, the mean 25OH-vitamin D serum level of 18 ng/ml of the volunteers was in the deficiency range (< 20 ng/ml).

UV exposures of 10 % MED applied twice a week vertically to face and hands caused significant increases of the 25OH-vitamin D serum level. The increase rised with higher UV doses and/or larger skin area exposed to UV radiation of the solar summer spectrum. While the increase of the 25OH-vitamin D serum level in the UV cabinet was roughly independent from the basic level, under solar exposure conditions there were distinct variations between subjects as well as different outcomes for the whole group, which possibly depended on low outdoor temperatures during the solar exposures.

Exposures by sunbed UV lamps lead to decreasing efficiencies in vitamin D production. An increase of the biologically effective UV dose and/or of the UV-exposed skin area decreased the vitamin D efficiency down to 30 % compared to simulated solar radiation.

Because of strong differences in UV erythema sensitivity of the skin of different anatomical locations, we hypothesized similar relations in the efficiency of UV-induced vitamin D synthesis. The efficiency of UV-induced vitamin D synthesis varies up to 400 % between the anatomical locations of the body.

The investigation of the content of provitamin D (7-Dehydrocholesterol), the source of the vitamin D synthesis in the skin, and of the influence of UV exposure on the level of this content results in new findings, too. Suberythral UV exposures do not influence the 7-DHC-concentration in the skin. 1 MED leads to a significant increase of 7-DHC after 24 h.

Under every day life conditions, global influences on the personal UV dose (solar global radiation, meteorological effects, outdoor temperature) and individual behaviour concerning UV exposure of the skin (among other things the use of topical sunscreens) have distinctly stronger effects on the individual vitamin D status around the year than age, UV skin type, or sex. This is suggested by the data of one of our studies, in which the vitamin D status of the volunteers was measured three times a year over two years. Simultaneously, in a personal UV monitoring the personal UV dose and the above mentioned factors were captured continuously.

The results provide a large base for recommendations to the public concerning a careful use of solar UV exposures in summer in order to realize vitamin D serum levels in the optimal range.

But, the results also raise a lot of questions. Answers to these questions will be essential for establishing recommendations on UV exposure and the realization of an optimal vitamin D status around the year – without an increasing risk on skin cancer due to long-term effects.

3 Kurzdarstellung der Vorgaben

Die Ultraviolett(UV)-Strahlung der Sonne ist ein Risikofaktor für die Ausbildung von Hautkrebs. Andererseits wird das unabdingbar nötige Vitamin D zu etwa 90 % durch die Bildung in unserer Haut mit Hilfe der UV-Strahlung der Sonne abgedeckt. Unsere Ernährungsbasis bietet keinen höheren Beitrag als bis 10 % des Vitamin-D-Bedarfs. Jedoch ist insbesondere im letzten Jahrzehnt eine Vielzahl positiver Wirkungen diskutiert worden, die mit dem Vitamin-D-Status in Verbindung stehen – weit mehr als die Absicherung des Knochenstoffwechsels.

Ziel des BfS-Forschungsprojektes war es, eine Basis für wissenschaftlich fundierte Relationen zu schaffen zwischen ausreichendem Schutz vor zu hohen UV-Expositionen einerseits und den minimal notwendigen solaren UV-Expositionen andererseits, um einen optimalen Vitamin-D-Status im Körper zu gewährleisten. Diese minimal notwendigen UV-Dosen hängen u.a. vom Alter, vom UV-Hauttyp, von den bestrahlten Arealen der Haut und deren Fläche ab.

Diese Zusammenhänge gilt es wissenschaftlich zu quantifizieren, um Vorschläge für gezielte Verhaltensempfehlungen an die Bevölkerung zu geben.

3.1 Aufgabenstellung

Ziel des Vorhabens war es, das quantitative Verhältnis von UV-Exposition und Vitamin-D₃-Level unter verschiedenen Randbedingungen und in verschiedenen Bevölkerungsgruppen (Alter, Geschlecht, UV-Hautempfindlichkeit, Schwangere) näher zu charakterisieren. Hierauf basierend sollte eine Empfehlung zur optimalen UV-Exposition differenziert nach Bevölkerungsgruppen erarbeitet werden, um den Ansprüchen an einen gesundheitsfördernden Strahlenschutz gerecht zu werden.

Um dieses Ziel zu erreichen, sollte

- eine umfassende Literaturrecherche zum Vitamin-D-Stoffwechsel mit Schwerpunkt:
 - regulierende Prozesse durch Vitamin D₃
 - Altersabhängigkeit eines optimalen Vitamin-D-Status
 - Methoden zur Bestimmung der Konzentration von 25OH-Vitamin-D im Serum sowie von Provitamin D (7-DHC), der Ausgangssubstanz in der Haut
 - Einfluss von UV-Strahlung auf die Veränderung der Komponenten des Vitamin-D-Stoffwechsels, unter Berücksichtigung des Körperfettstatus
 - Einfluss von seriellen UV-Expositionen auf Herz-Kreislauf-Parameter wie Blutdruck und Ruhepuls erstellt werden.
- ein Expositionsdesign für Studien erstellt werden:
 - serielle UV-Bestrahlungen auf Teilkörper (Gesicht und Hände) sowie Ganzkörper.
 - UV-Strahlung mit höherem (vergleichsweise gemäß Klasse II Runder-Tisch-Solarien (RTS)) bzw. geringerem UVB-Anteil im Spektrum (vergleichsweise RTS-Klasse Ic) sowie UV-Strahlung durch solare UV-Strahlung.
 - UV-Dosen müssen definitiv suberythematos bleiben.
- die Auswahl geeigneter Probanden unter Berücksichtigung des Geschlechts, des Alters, des Gesundheitszustandes, des Hauttyps (vorzugsweise Hauttyp II und/oder III), der Pigmentation der Haut, und unter Ausschluss von Faktoren, die die Haut belasten, wie Rauchen, Trinken, Drogenkonsum etc., erfolgen. Es sollten keine Solariengänger in die Studie aufgenommen werden. Des Weiteren sollte sichergestellt werden, dass die Probanden keine Medikamente zu sich nahmen, die phototoxische bzw. photosensibilisierende Reaktionen hätten auslösen können. Die Probandenanzahl sollte so gewählt werden, dass eine aussagekräftige Statistik erstellt werden konnte. Dazu war Fallzahlplanung vorzunehmen.
- ein Satz folgender Parameter untersucht werden:
 - 7-DHC-Konzentration in der Haut ohne und nach Bestrahlung mit steigenden UV-Dosen.
 - 25OHD im Serum vor und nach UV-Exposition.
 - Bodymass-Index (Körperfett der Probanden), Blutdruckwerte und weitere Parameter lt. Literatur.

3.2 Voraussetzungen

3.2.1 Untersuchungstechnische Voraussetzungen

Voraussetzungen an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Medizinische Fakultät der TU Dresden:
Experimentelle Basis

Seit über 15 Jahren bestimmen die experimentelle Photobiologie, die dermato-endokrinologischen Forschungen des Vitamin-D-Labors sowie die Mitwirkung an Gründung und Arbeit des AK Dermato-Endokrinologie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft die Forschungsschwerpunkte der Klinik und Poliklinik für Dermatologie an der TU Dresden.

Sowohl in der Experimentellen Photobiologie als auch im Vitamin-D-Forschungslabor sind die personellen Voraussetzungen zur wissenschaftlichen Leitung des Vorhabens mit entsprechender Fachkompetenz aus langjähriger Arbeit auf den Sektoren der UV-Dosimetrie und Wirkungsforschung sowie des Vitamin-D-Stoffwechsels gegeben.

Apparative Voraussetzungen

Die wesentlichen Spezialausrüstungen zur Durchführung des Vorhabens waren bereits vorhanden:

Klinisch-chemische Analytik:

- Vitamin-D-Analytik (7-DHC, Prävitamin D₃, Vitamin D₃, und 25OHD₃) mittels RP-HPLC, NP-HPLC als „Goldstandard“ einschließlich Diodenarray-Detektor; Titerplattenreader für Ligandenbindungssassay von 25OHD
- Analytik von 1 α ,25(OH)₂D₃ (Calcitriol) mittels ELISA (wäre aber auch mit β - und γ - Counter für ³H (Tritium) bzw. ¹²⁵I möglich gewesen)
- Hautgewebeaufbereitung mit Festphasenextraktion aus Hautbiopsien (Bestimmung von 7-DHC, Prävitamin D₃ und Vitamin D₃)

UV-Phototherapie-/Solarienbestrahlungsgeräte ausschließlich für Forschungseinsatz:

- 3 Ganzkörperbestrahlungsgeräte
- Teilkörperbestrahlungsgerät
- UV-Strahlerbesatz:
 - 1 Type simulierte Solarstrahlung (für $\lambda < 360$ nm gemäß Sonne $\gamma_s = 60^\circ$)
 - 1 Type gemäß RTS-Klasse II
 - 1 Type gemäß RTS-Klasse Ic

Geräte doppelmonochromator-spektroradiometrisch vermessen:

1nm-Spalt, 1nm-Schritt, > 10⁵ dyn. Bereich

durch: Fa. Gigahertz-Optik GmbH; Puchheim; BAuA Dortmund

Photodiagnostik zur Bestimmung der individuellen MED

- MED-Bestimmung bezüglich o.g. Solarienstrahler
- MED-Bestimmung mittels SSR (1 KW Xe-Lampe mit Schott-WG-Filter) für Solaruntersuchungen

Kalibrierte UV-Messtechnik

UV-Messstation der Dermatologie/TU Dresden (Dauerbetrieb 10min-Takt seit 1996):

- Biometer vom Robertson-Berger-Typ (Kalibrierung 2007)
- Datenlogger P9801 mit Erythemsensor, ICNIRP-Sensor, UVA-Sensor (Hersteller: Fa. Gigahertz-Optik GmbH)
- Präzisionsoptometer P9710 mit Erythemsensor (Handgerät, Fa. Gigahertz-Optik GmbH)
- transportables Spektroradiometer (Diodenarray)

Meteorologische Daten

- über Deutschen Wetterdienst
- online-Daten

Probandenrekrutierung und Probandenführung:

Die AG Photodermatologie führte in den letzten 11 Jahren vier Forschungsprojekte mit mehrjährigen Studien mit größeren Probandenzahlen (n = 180, n = 650, n = 120, n = 60) durch.

Für Rekrutierung größerer Probandengruppen vor photobiologisch/photodermatologischem Hintergrund und Führung derartiger Probandengruppen liegen die erforderlichen Erfahrungen vor.

3.2.2 Einzubringende Erfahrungen aus früheren relevanten Studien

UV-Personenmonitoring der Verteilung solarer aktinischer Expositionen in der Bevölkerung

Die Arbeitsgruppe Experimentelle Photobiologie führte mehrere bundesgeförderte Forschungsprojekte auf dem Gebiet der Untersuchungen zu den Relationen von gesundheitsfördernden und gesundheitsschädigenden Wirkungen der UV-Strahlung auf den Menschen, dem Schutz vor beruflichen und freizeithlichen Überexpositionen sowie auf dem Gebiet des UV-Personenmonitorings biologisch-wirksamer UV-Expositionen durch (Knuschke et al., 2000, 2004, 2007, 2010). Es konnte eine Datenbank zur Verteilung biologisch-wirksamer UV-Personendosen (Arbeit, Freizeit, Urlaub) in den Bevölkerungsgruppen angelegt werden.

Die Abhängigkeit der aktinischen Wirksamkeit von UV-Strahlung vom Einfallswinkel (Kosinus-Response) erforderte, dass zu den personendosimetrischen Messungen in Brustposition die Körperverteilung der jahreszeitlich variierenden, meteorologisch und tätigkeitsbeeinflussten UV-Exposition der Haut durch Solarstrahlung erfasst wurde. Das erfolgte kumulativ über 3 bzw. 5 Tage unter Alltagsbedingungen (Knuschke et al., 2000, 2004, 2007). Diese Relationen geben den tatsächlichen wirksamen Anteil der solaren Globalstrahlung wieder, der aktinisch – auch Vitamin-D-effektiv – wirksam wird.

Aus unseren Daten konnten wir eine Referenzbasis niedrigster mittlerer UV-Expositionen im Jahresverlauf und niedrigster mittlerer kumulativer UV-Jahresexpositionswerte (aus Werktags-, Freizeit- und Urlaubsexpositionen) vorschlagen. Auf diese Referenzbasis können sowohl erhöhte UV-Expositionen beispielsweise von UV-exponierten Arbeitsplätzen bezogen werden, aber auch die Einschätzung der Risiken durch Solariennutzung oder eine Risiko-Nutzen-Abschätzung in der dermatologischen UV-Phototherapie erfolgen (Knuschke et al., 2007, 2008).

In gleicher Weise können die photobiologisch wirksamen UV-Expositionen dieser Referenzbasis, die einen bedeutenden Anteil der Bevölkerung repräsentiert, für die Bilanzierung der UV-Exposition zur Produktion des optimalen Vitamin-D₃-Bedarfes im menschlichen Körper herangezogen werden.

Ausgleich von Vitamin-D-Mangel und Folgeerkrankungen

Bei den o.g. Untersuchungen stand bereits die Frage, inwieweit es neben einem latenten Überexpositionsrisiko der Bevölkerung Bevölkerungsgruppen gibt, die keiner Sonnenstrahlung ausgesetzt sind. Beispielsweise für langliegende Patienten bzw. Pflegeheimbewohner war von vorn herein von einem Sonnenbestrahlungsmangel auszugehen. Für solche Personen konnten wir deutlich erniedrigte solare UV-Personendosen und einen Vitamin-D-Mangel (Barth et al., 1993a) nachweisen.

Arbeiten von Vitamin-D-Forschungslabor und Experimenteller Photobiologie zur Untersuchung der Relationen von minimal notwendigen photobiologischen UV-Expositionen, oraler Vitamin-D-Substitution und Vitamin-D-Serumstatus bei Pflegeheimbewohnern als Risikogruppe und bei gesunden Personen ergaben:

Bei bettlägerigen/mobilen Pflegeheimbewohnern stellten wir in einer Untersuchung (Barth et al., 1991) stark erniedrigte 25OHD₃-Serumspiegel fest (Februar: $4,1 \pm 2,0$ ng/ml n=17 / $6,3 \pm 2,7$ ng/ml n=14; August: $9,8 \pm 3,9$ ng/ml n=7 / $14,6 \pm 6,3$ ng/ml n=22). Auch die Vergleichsgruppe junger Erwachsener (mittleres Alter: 25 a) zeigte im Winter (Februar) mit $16,2 \pm 7,2$ ng/ml deutlich erniedrigte Werte. In dieser Gruppe erfolgte weiterhin eine Untersuchung zur Potenz eines photodermatologischen SUP-Strahlers bzw. des photodermatologischen Schmalbandstrahlers Philips-TL01 (74 % der UV-Bestrahlungsstärke bei $\lambda_{max} = 311-313$ nm) auf den 25OHD₃-Serumspiegel.

Auch der Schmalbandstrahler hebt deutlich den 25OHD₃-Serumspiegel an, obwohl das Prävitamin-D₃-Aktionsspektrum (entspricht 1991 dem im CIE-Technical Report 2006) für das Emissionsmaximum 311-313 nm nur eine Wirksamkeit bei 1-2 Promille ausweist. So bot sich dieser Strahler mit Hauptemission im energieärmeren, langwelligen UVB-Bereich für weiteres Untersuchen auch aus Sicht des gesundheitlichen Strahlenschutzes an.

Simultan zu den Vitamin-D-Untersuchungen wurde mittels Polysulfonfilm (PSF)-Personendosimetern die erythem- und Vitamin-D-effektive Bestrahlung H_{er} bzw. H_{VD3} sowohl bei den Pflegeheimbewohnern als auch bei erwachsenen Innenbeschäftigten als Vergleichspersonen erfasst (Barth et al., 1993a; Knuschke et al., 1993; Knuschke et al., 1994).

Da das Prävitamin-D₃-Aktionsspektrum im Maximum einen ähnlichen spektralen Verlauf zeigt wie das Erythem-Aktionsspektrum, fanden wir folgerichtig, dass die Messung und Bewertung von UV-Strahlung bezüglich des Anhebens des 25OHD₃-Serumspiegels eine relevante und individuell bestimmbare Größe in der erythem-effektiven Bestrahlung H_{er} orientiert an der individuellen minimalen Erythemdosis (MED) hat.

Unter Einsatz des photodermatologischen Schmalbandstrahlers Philips-TL01 wurden 1992-1993 Untersuchungen zu minimal erforderlichen UV-Expositionen (UV-Dosis, Hautfläche, Bestrahlungsfrequenz pro Woche) zur Einleitung des Vitamin-D₃-Stoffwechsel durchgeführt (Flade 1997):

- Exponierte Körperflächen: Ganzkörper einseitig; Oberkörper einseitig; Gesicht/Hände/Arme
- biologisch-effektive Bestrahlung H_{er} : 0,6 MED (individuell); 0,3 MED (individuell)
- Bestrahlungsfrequenz: 3x pro Woche, 2x pro Woche

Im Ergebnis dieser Studie konnten wir bei Pflegeheim- und Altersheimbewohnern feststellen:

- Körperflächen von Gesicht, Händen und Armen
- 2x wöchentlich
- biologisch-effektive UV-Exposition $H_{er} = 0,3$ MED
- über 6 Wochen appliziert

hob die erniedrigten Vitamin-D₃-Serumspiegel (25OHD₃) von $11,2 \pm 5,3$ ng/ml auf $22,7 \pm 3,6$ ng/ml bei $n=7$ an, was zum Zeitpunkt der Studie aus Sicht des Knochenstoffwechsels als ausreichender Level angesehen wurde. (Die einjährige Nachbeobachtung wies im Folgewinter wiederum Serumspiegel von nur $10,8 \pm 2,6$ ng/ml aus.)

Die einseitigen Oberkörper-Bestrahlungen bewirkten vom Basislevel aus eine Anhebung in den Konzentrationsbereich von 34 ng/ml, die einseitige Ganzkörper-Bestrahlung auf einen Bereich 39 ng/ml. Auch die Cholecalciferol-Substitution mit 400 I.U./d (10 µg Vitamin D₃; zum Studienzeitpunkt empfohlene Tagesdosis für Erwachsene) bewirkte eine Erhöhung des 25OHD₃-Serumspiegels auf > 20 ng/ml (Barth et al., 1993b, Flade, 1997).

Eine weitere Studie über einen Zeitraum von 2,5 Jahren, der drei Winterperioden umfasste (1994-1997), erfolgte mit diesen Expositionsparametern (Gesicht, Hände und Arme, 2 mal wöchentliche UV-Exposition mit 0,3 MED) in vier Gruppen (je $n = 12$) mobiler Altersheimbewohner. Diese minimierten UV-Expositionen bezüglich Dosis, Hautfläche und Bestrahlungsfrequenz wurden in einer ersten Gruppe über den gesamten Studienzeitraum angewendet. Für eine zweite Gruppe erfolgte die UV-Bestrahlung nur im Winterhalbjahr von Oktober bis April. Eine dritte Gruppe erhielt eine Substitution mit Cholecalciferol (400 I.U./d). Eine vierte unbehandelte Gruppe diente als Kontrolle. Neben dem Vitamin-D-Status erfolgte die Erfassung von klinisch-chemischen und Knochenstatus-relevanten Daten, sowie Blutdruckmessungen vor und nach jeder UV-Bestrahlung. In diesem Zeitraum konnte für die kontinuierlich phototherapierte Gruppe der 25OHD₃-Serumspiegel auch in den Wintermonaten im Bereich ≥ 20 ng/ml gehalten werden. Für die unbehandelte Kontrollgruppe zeigte der Jahresverlauf der 25OHD₃-Serumspiegel und der (niedrigen) biologisch-wirksamen Personendosen, bestimmt mittels UV-Personenmonitoring, eine deutliche Korrelation.

Es konnte konstatiert werden:

„Die durchgeführte niedrig-dosierte UV-Phototherapie kann den ein Vitamin-D-Defizit bewirkenden Sonnenbestrahlungsmangel kompensieren. Mit 30 % der individuellen MED (ca. 7 min. Mittagssonne im Sommer) sollte keinerlei Expositionsrisiko bestehen. Vergleichbare Kompensationseffekte sind durch die orale Gabe von Vitamin D₃ zu erzielen“ (Knuschke et al., 1996; Liepe et al., 1996; Knuschke et al., 1997).

Hier ist allerdings korrigierend anzumerken, dass die minimale Erythemdosis in den beiden o. g. Studien jeweils an der Innenseite des Unterarms bestimmt wurde. Verglichen mit der zumeist – auch in den Studien dieses Projektes – am Rücken bestimmten MED ergibt sich eine Relation MED(Unterarm innen) : MED(Rücken) = 1,7 : 1 (Olson et al., 1966; vgl. Kap. 5.2, Studie B). Die applizierten 0,3 MED(Unterarm innen) in den genannten Studien entsprachen $\approx 0,5$ MED(Rücken). Die auf mitteleuropäische Sommersonne mittags bezogenen 7 min entsprächen somit 12 min. Diese Zeiten sind aber nur für senkrechte Einstrahlung der Sonne gültig. Bei aufrechter Körperhaltung im Alltag ist die biologische Wirksamkeit auf Gesicht, Hände und Arme nur 30 % davon.

Weiterhin untersuchten wir unter diesen expositionsminimierten, photobiologisch-dosierten Bestrahlungsparametern die Wirksamkeit von Solarienstrahlern zur UV-induzierten Vitamin-D-Synthese bei Personen jüngeren und mittleren Lebensalters. Prinzipiell konnte die Einleitung der Vitamin-D-Synthese für zwei Solarienstrahlertypen bestätigt werden (Knuschke et al., 1999). Anmerkung: Bestrahlungsparameter der Geräte entsprechen heute RTS-Klasse II sowie RTS-Klasse Ic.

Letztlich musste aber vor einer Nutzung der Solarienstrahler zum Ausgleich des erniedrigten Vitamin-D-Serumspiegels im Winter in unseren Breiten gewarnt werden: Die Applikation einer ausreichenden Vitamin-D₃-wirksamen Dosis (s.o.) durch Solarienstrahler (insbesondere RTS-Klasse Ic) führt gleichzeitig zu einer unverhältnismäßig hohen Exposition der Haut mit UVA-Strahlung – die nach neueren Erkenntnissen aber eine nicht unbedeutende Rolle für die Photokarzinogenese von NMSC und malignem Melanom spielen kann.

UV-Eigenschutzreaktion der Haut im Jahresverlauf bezüglich der photobiologischen Wirksamkeit von solarer bzw. künstlicher UV-Strahlung

Für die Bestimmung des quantitativen Verhältnisses zwischen UV-Exposition und deren photobiologischer Wirksamkeit auf die Vitamin-D₃-Produktion in der Epidermis ist das Eigenschutzverhalten der Haut mit Melaninpigmentierung und Lichtschwielereaktion der Epidermis (Krüger et al., 2007) gegenüber solarer und artifizieller UV-Strahlung zu berücksichtigen. Untersuchungen zum UV-Eigenschutz der Haut im Jahresverlauf durch Solarstrahlung und solaren Personendosen entsprechende Expositionen durch künstliche UV-Strahlung (simulierte Solarstrahlung) wurden in einem BAuA-Forschungsprojekt durchgeführt (Knuschke et al., 2010).

Diese Ergebnisse können bei den auszuarbeitenden Empfehlungen zu detaillierteren Hinweisen für die Bevölkerung führen. Sie können mittelbare Rückschlüsse zum Einfluss des Pigmentierungsgrades von Personen eines Hauttyps erlauben, wenn die ausführliche Literaturrecherche keine weiteren diesbezüglichen Erkenntnisse bringt.

3.3 Planung und Ablauf des Vorhabens

Das Vorhaben wurde in sechs Arbeitsabschnitten geplant (Tabelle 1). Die experimentellen Studien erfolgten im Arbeitsabschnitt 3.

Tab. 1 Übersicht zum geplanten Ablauf – Arbeitsplan

Arbeitsschritt 1: Ausführliche Literaturstudie
Arbeitsschritt 2: Erstellung Fragebogen und Datenbank - Probandendaten-Dokumentation - Vitamin-D-stoffwechselrelevante Prob.daten
Arbeitsschritt 3: Studie A bis Studie E zur UV-abhängigen Vitamin-D-Synthese:
Studie A „Untersuchung des 7-DHC-Gehaltes in der Haut“ - ohne und mit UV-Bestrahlung (UVR) - Hautbiopsien + Aufarbeitung - HPLC
Studie B „Untersuchung der Photosynthese-Effektivität von 7-DHC in der Haut zu 25OHD ₃ im Serum für Hautareale unterschiedlicher Körperregionen“ - 3x UVR je 500cm ² -Hautareal in sechs Körperregionen - HPLC
Studie C (simulierte Solarstrahlung): Studie C.1 / Studie C.2 (geschachtelt – parallel zu Studie B) „Erythem-wirksame Bestrahlung H _{er} = 0,1 / 0,3 MED (individuell)“ - 3 Wo. UVR Gesicht/Hände; 3 Wo. Pause; 3 Wo. Ganzkörper - HPLC Studie C.3 „Erythem-wirksame Bestrahlung H _{er} = 0,7 MED (individuell)“ - 3 Wo. UVR Gesicht/Hände; 3 Wo. Pause; 3 Wo. Ganzkörper - HPLC
Studie C.4 (HT III stark pigmentiert) „Erythem-wirksame Bestrahlung H _{er} = 0,2 SED“ - 3 Wo. UVR Gesicht/Hände; 3 Wo. Pause; 3 Wo. Ganzkörper - HPLC
Studie D (Solarienstrahlung): Studie D.1 / Studie D.2 (geschachtelt) „Erythem-wirksame Bestrahlung H _{er} = 0,1 / 0,3 MED (individuell)“ - 3 Wo. UVR Gesicht/Hände; 3 Wo. Pause; 3 Wo. Ganzkörper - UV-Strahler Typ Cosmolux RApplus (typischer Solarienstrahler der RTS-Klasse Ic) - HPLC Studie D.3 „Erythem-wirksame Bestrahlung H _{er} = 0,7 MED (individuell)“ - 3 Wo. UVR Gesicht/Hände; 3 Wo. Pause; 3 Wo. Ganzkörper - UV-Strahler Typ Cosmolux RApplus (typischer Solarienstrahler der RTS-Klasse Ic) - HPLC
Studie E (Solarstrahlung) Studie E.1 „Erhöhung des 25OHD ₃ -Serumspiegels durch solare UV-Expositionen auf Gesicht und Hände“ (2 Dosisstufen) - je Dosisstufe 4 solare UVR in 2 Wo.; Expositionskontrolle mittels PSF-Personendosimetrie (Studie E.4) Studie E.2 „Erhöhung des 25OHD ₃ -Serumspiegels durch solare UV-Ganzkörperexpositionen“ (2 Dosisstufen) - je Dosisstufe 4 solare UVR in 2 Wo.; Expositionskontrolle mittels PSF-Personendosimetrie (Studie E.4)
Studie E.3 „Weiterer Verlauf des 25OHD ₃ -Serumspiegels unter Alltagsbedingungen über 2 Jahre unter Erfassung der individuellen solaren UV-Exposition der Probanden und der Globalstrahlung“ - 25OHD ₃ -Kontrollen: Sep/Jan/Mai/Sep/Jan/Mai - simultan: kontinuierliches UV-Personenmonitoring (14d-Takt)

Arbeitsschritt 4:	Auswertung der Studiendaten
Arbeitsschritt 5:	Ausarbeitung eines Vorschlages für differenzierte Empfehlungen zu Aufenthaltszeiten im Freien an die Bevölkerung für ein Optimum bezüglich UV-Schutz und Vitamin-D ₃ -Produktion
Arbeitsschritt 6:	Abschätzung mittlerer Vitamin-D ₃ -Level in den Bevölkerungsgruppen aus der Datenbank der Dermatologie/TU Dresden zu individuellen UV-Expositionen (inklusive Bekleidungsstatus) im Jahresverlauf

Kurzcharakteristik der Studien A-E:

In **Studie A** soll der Gehalt an Provitamin D in der Oberhaut bestimmt werden. Das Provitamin D (7-Dehydrocholesterol, kurz 7-DHC) wird durch solare UV-Strahlung im UV-B-Bereich in Prävitamin D (Vorstufe des Vitamin D) umgewandelt. Dieser Gehalt soll altersabhängig sein. Weiterhin sinkt er bei in-vitro-Untersuchungen durch die Umbildung zu Prävitamin D. Es ist die Frage, ob es bei höherer UV-Exposition auf die Haut zu einer momentanen Erschöpfung des Provitamin D kommen kann, bevor es wieder nachgebildet wird.

In **Studie B** soll untersucht werden, ob die Bildung von Vitamin D in allen Hautarealen des Körpers gleichberechtigt passiert. Die Sonnenbrandempfindlichkeit der Haut zeigt zwischen den Körperregionen bis 400 % Unterschied. Es ist zu vermuten, dass sich die Vitamin-D-Bildungsrate pro Körperfläche bei gleicher UV-Dosis ebenfalls unterscheidet. Da die Körperareale, die im Alltag der Sonne ausgesetzt sind und zur Vitamin-D-Bildung beitragen, vom Bekleidungsstatus der jeweiligen Jahreszeit abhängen, muss für wissenschaftlich begründete Verhaltensempfehlungen bezüglich erforderlicher Besonnungszeiten und besonnener Hautflächen für eine optimale Vitamin-D-Bildung dieser Einfluss bekannt sein.

In **Studie C** soll die Menge von gebildetem Vitamin D im Blutserum in Abhängigkeit von der Größe der bestrahlten Hautfläche (Gesicht und Arme wie meist im Alltag bzw. ganzer Körper) und für verschieden hohe UV-Dosen untersucht werden. Dazu kommt in Studie C simulierte Solarstrahlung zum Einsatz. Es soll auch geprüft werden, ob die sonnenbrand-unempfindlichere Haut von UV-Hauttyp III bei gleicher UV-Dosis weniger Vitamin D bildet als die Haut von UV-Hauttyp II. Bestrahlt wird mit künstlicher UV-Strahlung, die im UV-Bereich gut der Sonnenstrahlung entspricht.

In **Studie D** soll die Menge von gebildetem Vitamin D im Blutserum von Probanden des Hauttyps II in Abhängigkeit von der Größe der bestrahlten Hautfläche (Gesicht und Arme wie meist im Alltag bzw. ganzer Körper) und für verschieden hohe UV-Dosen untersucht werden. Im Gegensatz zu Studie C kommen Solarienstrahler zum Einsatz. Deren Strahlung hat prozentual einen deutlich höheren UVA-Anteil als die Solarstrahlung. Die Frage ist, ob im Fall von „UVA-Strahlenquellen“ (mit minimaler Wirksamkeit bezüglich Vitamin-D-Bildung, da photobiologisch fast ausschließlich im UVA-Bereich wirksam) die Orientierung an der Sonnenbrandwirksamkeit zur biologischen Dosissteuerung vergleichbare Vitamin-D-Steigerungen erzielen lässt, wie im Fall der Studie C mit simulierter Solarstrahlung.

In **Studie E** erfolgen zum einen in den Studien E.1 und E.2 Untersuchungen analog zu Studie C. Jedoch erfolgen hier die Vitamin-D-Untersuchungen mit der natürlichen Sonnenstrahlung. In Studie E.3 wird mit vierteljährlichen Kontrollen der Vitamin-D-Status über zwei Jahre verfolgt. Einerseits erfolgt bei uns im Winter keine Vitamin-D-Bildung durch die Sonne, andererseits erfolgt in sonnenscheinreicher Zeit, insbesondere im Urlaub mit längeren Außenaufhalten als gewöhnlich, eine gewisse „Überproduktion“ an Vitamin D, das im Unterhautfettgewebe abgespeichert und in Mangelzeiten abgerufen werden kann. Um die solare UV-Strahlung, die im Jahresverlauf Vitamin-D-bildend einwirkt, zu erfassen, erfolgt neben den Vitamin-D-Statuskontrollen ein kontinuierliches UV-Personenmonitoring zur Messung und Bewertung der alltäglich aufgenommenen solaren UV-Strahlung.

3.4 Wissenschaftlicher und technischer Stand – Update 2011

3.4.1 Einleitung und theoretische Grundlagen

3.4.1.1 Der kutane Vitamin-D₃-Stoffwechsel

Provitamin D₃ (7-Dehydrocholesterol, 7-DHC) ist das photochemische Substrat für die Bildung von Vitamin D₃ in der Haut. 7-DHC wird höchstwahrscheinlich durch eine mehrstufige Synthese direkt in der Haut gebildet und nicht, wie früher vermutet, über die Blutzirkulation aus dem Darm in die Haut transportiert (Glossmann, 2010).

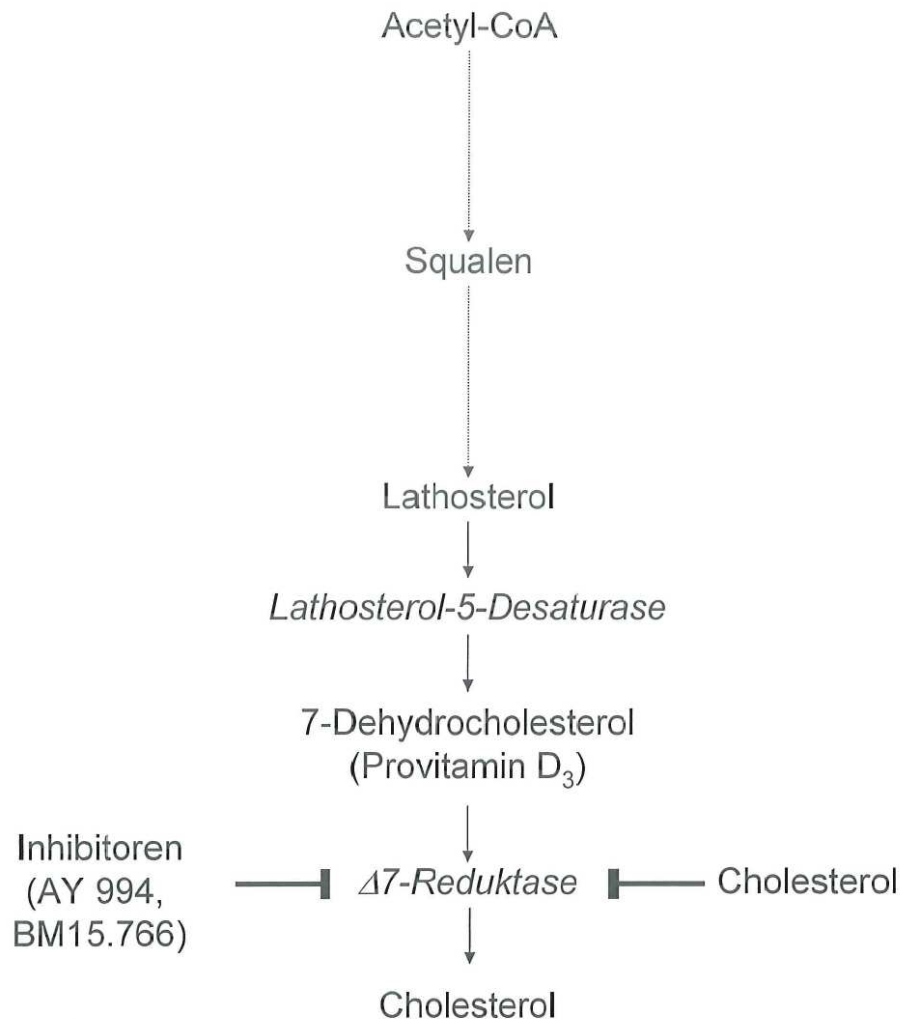


Abb. 1 Synthese von 7-Dehydrocholesterol (Provitamin D₃, 7-DHC) in der Haut

Der Ausgangsstoff für die kutane 7-DHC-Synthese ist Acetyl-CoA (Abb. 1). Über Squalen und Lathosterol wird nach enzymatischer Einfügung einer Doppelbindung 7-DHC gebildet. 7-DHC befindet sich mit Cholesterol (CHOL) in einem biochemischen Gleichgewicht. Die Gleichgewichtseinstellung wird durch das Enzym 7-DHC- Δ^7 -Reduktase katalysiert (Kandutsch, 1962; Bonjour, 1987). Zwei synthetische Inhibitoren (AY9944 und BM15.766) können die 7-DHC- Δ^7 -Reduktase nahezu vollständig hemmen. Das durch epidermale Keratinozyten eingeschleuste CHOL kann die Aktivität der 7-DHC- Δ^7 -Reduktase ebenfalls vermindern (Glossmann, 2010). Die Konzentrationen von 7-DHC und CHOL in humaner Haut verdeutlichen, dass das Gleichgewicht zwischen beiden Metaboliten weit auf der CHOL-Seite liegt (7-DHC: 35,7 $\mu\text{g/g}$ Trockengewicht; CHOL: 4,3 mg/g Trockengewicht) (Moody et al., 1990). Interessanterweise korreliert die Erhöhung des Serumspiegels von 25OHD₃ nach UV-Exposition positiv mit dem Serum-Basalspiegel von CHOL (total) (Bogh et al., 2010).

Der 7-DHC-Spiegel in normaler Haut von Erwachsenen weist eine erhebliche Variabilität auf und ist zudem in starkem Maß von der Bestimmungsmethode abhängig (Konzentrationsbereich: 1,9 bis 75 $\mu\text{g/cm}^2$ Haut (Norman, 1998; Axelson, 1991; Bekemeier, 1966; Davie et al., 1980; Obi-Tabot et al., 2000). Möglicherweise ist die Aktivität der 7-DHC- Δ^7 -Reduktase in der Haut regional unterschiedlich

exprimiert, so dass der lokale 7-DHC-Spiegel erheblichen Schwankungen unterliegen könnte. Diese Sachlage macht deutlich, dass bei gleicher UV-Dosis und gleichem Hauttyp erhebliche interindividuelle Schwankungen hinsichtlich der Syntheserate von Prävitamin D₃ und somit von Vitamin D₃ resultieren können. Es ist sogar denkbar, dass bei ein und demselben Individuum nach Bestrahlung gleicher Hautflächen von unterschiedlichen Körperregionen mit einer definierten UV-Dosis unterschiedliche Mengen von Prävitamin D₃ entstehen. Das bedeutet, dass nach Bestrahlung mit UVB die entstandene Menge an Prävitamin D₃ nicht nur von der Hautfläche sondern möglicherweise auch von der anatomischen Lokalisation der bestrahlten Haut abhängig ist. Nach einer Ganzkörperbestrahlung könnte demzufolge die Hautoberfläche in Abhängigkeit vom kutanen 7-DHC-Spiegel sehr differenziert zur Erhöhung des Vitamin-D-Status im Serum beitragen.

Orientierende Versuche von Nemanic et al. (1983) hatten gezeigt, dass die Konzentration von 7-DHC in epidermalen Keratinozyten *in vitro* durch eine Reihe von hormonalen Einflussfaktoren reguliert wird. Epidermal growth factor (EGF, 10⁻⁹ M) erhöht den 7-DHC-Spiegel, wohingegen 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ (Calcitriol, 1,2 x 10⁻⁸ M), Hydrokortison (HC, 10⁻⁶ M) und niedrige Ca²⁺-Konzentrationen (0,3 mM) zu einer 7-DHC-Erniedrigung führen. Einem anderen Bericht zu Folge erhöht Calcitriol in Rattenhaut die Bildung von 7-DHC. Die Folge wäre vermutlich eine positive Feedback-Regulation bei der Produktion von Vitamin D₃ (Esvelt et al., 1980). Im Gegensatz zur Ratte liegt beim Menschen nahezu das gesamte 7-DHC in unveresterter Form vor (Takada et al., 1981a). In der Haut von Mensch und Ratte liegt demgegenüber der größte Teil des 7-DHC als Sulfat vor (Bindung an die Hydroxylgruppe in 3 β -Position) (Axelson, 1987). Die biologische Bedeutung dieser Sulfatierung, die sich auch auf Prävitamin D₃ und Vitamin D₃ erstreckt, ist derzeit nicht bekannt. Darüber hinaus liegen etwa 25% des gesamten 7-DHC in humaner Haut als 24-Dehydroprovitamin D₃ vor (Holick et al., 1985). Es konnte überzeugend nachgewiesen werden, dass nach Sonnenexposition in der Haut von jungen Ratten sowohl Prävitamin D₃ als auch 24-Dehydro-Prävitamin D₃ gebildet wird; es folgte die Isomerisierung zu Vitamin D₃ und 24-Dehydro-Vitamin D₃. Die physiologische Funktion von 24-Dehydro-Vitamin D₃ ist derzeit nicht bekannt (Holick et al., 1985).

UV-Strahlung ist aber nicht nur zur photochemischen Spaltung von 7-DHC befähigt, sondern kann in Rattenhaut auch zur Konzentrationserhöhung von 7-DHC beitragen. Im Vergleich zu unbestrahlten Kontrolltieren konnte eine um etwa 60 % gesteigerte 7-DHC-Bildung gemessen werden (Takada, 1983). Der Cholesterolgehalt in bestrahlten Ratten zeigte dagegen keine Veränderungen. Darüber hinaus wurde in diesen Experimenten von Takada nachgewiesen, dass Prävitamin D₃ und Vitamin D₃ den 7-DHC-Spiegel anheben, indem sie nach Bindung an ein sterol activator protein (SAP) die 7-DHC- Δ^7 -Reduktase in Rattenhaut hemmen. Diese Ergebnisse zeigen, dass die Wirkung von UV-Strahlung auf den 7-DHC-Spiegel möglicherweise nicht direkt, sondern indirekt über gebildetes Prävitamin D₃, Vitamin D₃ und sogar Calcitriol (Lehmann et al., 2001, 2005) vermittelt werden kann. Es bleibt zu klären, ob diesbezüglich Spezies-Unterschiede zwischen Ratte und Mensch bestehen. Es ist bemerkenswert, dass die Konzentration von 7-DHC in der Epidermis etwa 20mal höher ist als sein direktes Photolyseprodukt Prävitamin D₃ (Holick et al., 1980). Da 7-DHC das photochemische Substrat für die Synthese von Prävitamin D₃ / Vitamin D₃ darstellt, könnte eine höhere 7-DHC-Konzentration in der Haut bei gleicher UV-Dosis eine verstärkte Synthese von Prävitamin D₃ / Vitamin D₃ nach sich ziehen (Bonjour et al., 1987; Morris, 1999). Tatsächlich konnte in Experimenten mit Ratten gezeigt werden, dass nach Applikation des 7-DHC- Δ^7 -Reduktase-Inhibitors HCG-917 nicht nur der kutane 7-DHC-Spiegel, sondern auch der Serumspiegel von 25OHD₃ signifikant angehoben werden konnte (Bonjour et al., 1987). Andererseits gibt das hohe Masseverhältnis von 7-DHC zu Prävitamin D₃ in UVB-bestrahlter Haut zur Vermutung Anlass, dass die kutane 7-DHC-Menge möglicherweise nicht den absolut limitierenden Faktor für die photochemische Synthese von Prävitamin D₃ und Vitamin D₃ darstellt. Demgegenüber hat die Gruppe um Holick festgestellt, dass die kutane Konzentration von 7-DHC bei älteren Personen abnimmt, wodurch auch die Synthesekapazität für Prävitamin D₃ (*ex vivo*) eine Abnahme um mehr als 50 % erfahren kann (MacLaughlin und Holick, 1985). In anderen Berichten konnte die inverse Beziehung zwischen dem kutanen 7-DHC-Spiegel und dem Alter nicht bestätigt werden – jüngere und ältere Menschen zeigten ähnliche 7-DHC-Konzentrationen in der Haut (Davie und Lawson, 1980). Allerdings ist zu berücksichtigen, dass die spektrale Energieverteilung der in diesen Studien verwendeten UV-Lampen erhebliche Unterschiede aufweist, so dass voneinander abweichende Ergebnisse durchaus vorkommen können. Es scheint, dass nur ein kleiner Teil der epidermalen 7-DHC-Menge für eine schnelle photochemische Umwandlung in Prävitamin D₃ zur Verfügung steht, wobei die Erneuerung dieses 7-DHC-Pools nur langsam vonstatten geht (Davie und Lawson, 1980).

Die UV-bestrahlte Haut von Europäern kann den Vitamin-D-Bedarf zu mehr als 95% decken und ist somit ganz entscheidend für die Bereitstellung dieses Vitamins verantwortlich (Lehmann und Meurer, 2010). Durch UVB-Strahlung (280-315 nm) wird nur ein kleiner Teil (\approx 1,3 %) des Provitamin D₃ in Prävitamin D₃ überführt (Davie und Lawson, 1980), das dann in einer zeit- und temperaturabhängigen

Isomerisierungsreaktion in Vitamin D₃ (Cholecalciferol) umgewandelt wird. Für die UVB-induzierte Umwandlung von 7-DHC in Prävitamin D₃ ist im Hauttyp II *ex vivo* mindestens eine Dosis von 18-20 mJ/cm² erforderlich (Webb et al., 1988). Nach fortlaufender UVB-Bestrahlung kommt es jedoch nicht zu einer Vitamin-D₃-Intoxikation, weil Prävitamin D₃ und Vitamin D₃ in reversiblen und irreversiblen photochemischen Reaktionen in Tachysterol und Lumisterol bzw. Suprasterol I, Suprasterol II und 5,6-trans-Vitamin D₃ umgewandelt werden. Aber auch die Retransformation von Prävitamin D₃ in 7-DHC wurde experimentell nachgewiesen. Bei Wellenlängen > 300 nm entsteht in einer irreversiblen Reaktion aus Prävitamin D₃ vermehrt Toxisterol A (Orlova und Terenetsjaya, 2009). Dieser *in-vitro*-Befund zeigt, dass möglicherweise auch *in vivo* „fotochemische Konkurrenzreaktionen“ zwischen der Bildung von Prävitamin D₃ und seiner irreversiblen Fototransformation zu Toxisterol A bestehen könnten. Das könnte auch die drastische Verminderung der Syntheserate von Prävitamin D₃ bei Wellenlängen > 300 nm erklären.

Wenn junge Erwachsene einer UV-Ganzkörperbestrahlung ausgesetzt werden, erreichen die Serumkonzentrationen von Vitamin D₃ nach 12 bis 24 h Maximalwerte (Adams et al., 1982; Clemens et al., 1982; Holick et al., 1989; Tian et al., 1983). Die Halbwertszeit ($\tau_{1/2}$) für die Umwandlung von Prävitamin D₃ in Vitamin D₃ beträgt in normaler humaner Haut etwa 2,5 h (Tian et al., 1983). Innerhalb von vier $\tau_{1/2}$ -Intervallen (10 h) werden demzufolge 93,75 % Prävitamin D₃ in Vitamin D₃ umgewandelt. Das gebildete Vitamin D₃ wird also, verglichen mit den 12- bis 24stündigen Maximalwerten nach UV-Bestrahlung, relativ rasch aus der Haut in das zirkulierende Blut ausgeschleust. Über diesen Syntheseweg wird überwiegend der Vitamin-D-Bedarf des Menschen gedeckt; nur ein kleiner Teil wird dem Organismus über die Nahrung zugeführt (Der Terminus „Vitamin D“ entspricht der Summe aus kutan gebildetem Vitamin D₃ (Cholecalciferol) plus Vitamin D₃ und Vitamin D₂ (Ergocalciferol), welche mit der Nahrung zugeführt werden). Nach Bindung an Carrier-Proteine (insbesondere Vitamin-D-Bindungsprotein (DBP)) wird Vitamin D zur Leber transportiert und dort am C₂₅-Kohlenstoffatom hydroxyliert.

Fettgewebe und in geringerem Maße auch Muskelgewebe können Vitamin D speichern, so dass die Synthese von 25OHD in der Leber invers mit der Fettgewebismenge assoziiert ist (Buffington et al., 1993; Bell et al., 1985; Liel et al., 1988). Bei Mangelzuständen wird gespeichertes Vitamin D vom Fettgewebe langsam wieder in den Blutkreislauf abgegeben und steht somit als zusätzliches Substrat für die Leber zur Verfügung. Statistische Berechnungen haben gezeigt, dass das Lebensalter, die Fettmasse, die physische Aktivität und der Monat der Blutabnahme zu etwa 21 % die Varianz des Vitamin-D-Status (Serumkonzentration von 25OHD) bestimmen (Lucas et al., 2005). Vitamin D ist ein fettlösliches Vitamin; viele Menschen mit Fettabsorptionsstörungen lassen daher nach oraler Aufnahme von Vitamin D therapierefraktär keinen eindeutigen Anstieg des Serumspiegels von 25OHD erkennen. Diese Personengruppe ist dann vollständig auf das in der Haut gebildete Vitamin D₃ angewiesen.

Vitamin D₃ aus der Haut sowie nutritiv zugeführtes Vitamin D₃ und Vitamin D₂ wird an Transportproteine (vitamin-D-binding protein (DBP) und Albumin / Chylomikronen) gebunden und vor allem zur Leber aber auch zu anderen Geweben und Zellen transportiert, wo es weiter metabolisiert wird.

3.4.1.2 Der systemische Vitamin-D-Stoffwechsel

Das aus Haut, Nahrung und Vitamin-Präparaten stammende Vitamin D ist biologisch nahezu inaktiv und benötigt für seine intrinsische Aktivierung zwei Hydroxylierungsschritte in Leber (25-Hydroxylierung) und Niere (1 α -Hydroxylierung) (Abb. 2).

Ein Teil des Vitamin D wird im Fettgewebe zwischengespeichert (Halbwertszeit \approx 2 Monate) (Jones, 2008). Im Darm absorbiertes Vitamin D wird zunächst an Chylomikronen gebunden und geht nur langsam auf das Vitamin-D-Bindungsprotein (DBP) über (Haddad et al., 1993). Demgegenüber erfolgt der Transport von kutan gebildetem Vitamin D₃ sofort über DBP (Haddad et al., 1993). Möglicherweise kann deshalb oral zugeführtes Vitamin D leichter in peripherem Fettgewebe und Muskelgewebe gespeichert werden (Mawer et al., 1971). Der Übergang in Fett-, Muskel- und Lebergewebe erklärt die relativ kurze Halbwertszeit (\approx 4-6 h) nach Gabe physiologisch relevanter Vitamin-D-Dosen (Mawer et al., 1971).

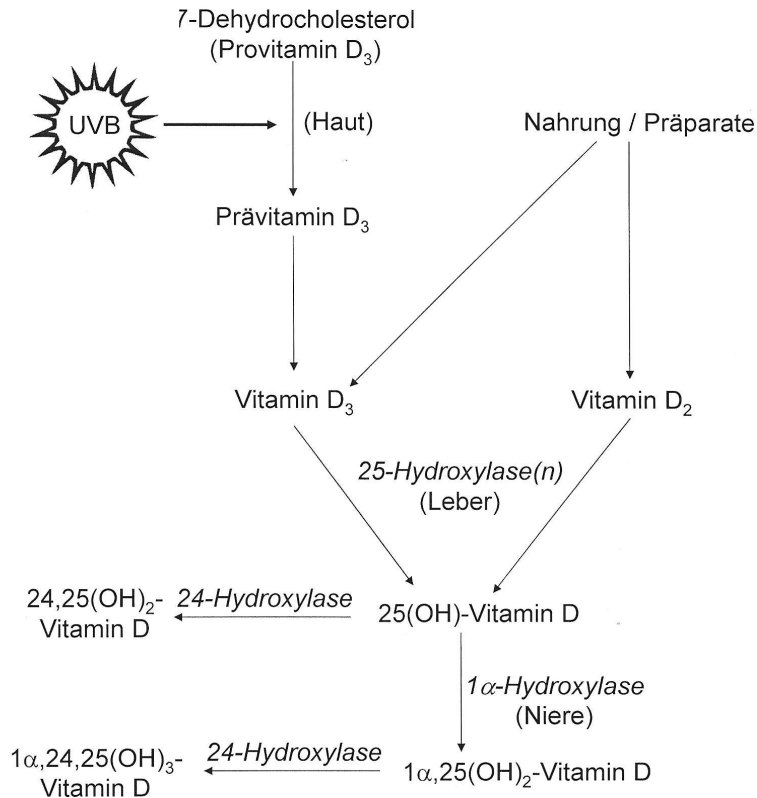


Abb. 2 Vitamin-D-Stoffwechsel

Die 25-Hydroxylierung von Vitamin D in der Leber wird hauptsächlich durch das mitochondriale Enzym CYP27A1 und das mikrosomale Enzym CYP2R1 katalysiert (Jones, 2008). Beide Enzyme unterliegen keiner strikten Regulation (Jones et al., 2006). 25OHD gelangt nach seiner hepatischen Bildung sehr rasch in den Blutkreislauf, wo es relativ fest an DBP gebunden wird. In Rattenlebern konnte nachgewiesen werden, dass der katabole Abbau von 25OHD in der Leber durch niedrige Kalziumspiegel beschleunigt wird. Die polaren Inaktivierungsprodukte werden dann über die Galle ausgeschieden. Anscheinend wird dieser Abbau auch durch den Vitamin-D-Metaboliten $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ vermittelt, der in Folge eines sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) in erhöhter Konzentration vorliegen kann (Clements et al., 1987). In Übereinstimmung damit wurde gefunden, dass die hohen Calcitriolspiegel bei sHPT mit einem hohen „turnover“ (Umsatz) von 25OHD verbunden sind. Bei hohem Serumspiegel von $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ ist die Halbwertszeit von 25OHD kürzer; ein bestehender Vitamin-D-Mangel kann dadurch zusätzlich verstärkt werden (Davies et al., 1997).

Hepatisch gebildetes 25OHD gelangt relativ rasch in die Blutzirkulation, wo es an ein Transportprotein (Vitamin-D-Bindungsprotein, DBP) gebunden wird. Die Halbwertszeit von 25OHD im Blut soll 13 bis 19 Tage betragen. Nach neueren Messungen beträgt die Halbwertszeit nur ungefähr 10 Tage (Vicchio et al., 1993). Die Serumkonzentration von 25OHD, auch „Vitamin-D-Status“ genannt, ist die höchste aller Vitamin-D-Metaboliten im Blut (DeLuca, 1988). Die Konzentration des zirkulierenden 25OHD hat großen Einfluss auf die Funktion vieler Zellspezies, weil es intrazellulär in das Hormon Calcitriol umgewandelt werden kann. Calcitriol reguliert unter anderem die Proliferation, Differenzierung und

Apoptose von Zellen *in vitro* und *in vivo*. Ein erniedrigter Serumspiegel von 25OHD kann Krebs und andere chronische Erkrankungen nach sich ziehen, so dass die Höhe des Serumspiegels von 25OHD immer wieder aufs Neue diskutiert und bewertet wird. Gegenwärtig werden Richtlinien für die Konzentrationsgrenzen von Vitamin-D-Suffizienz, Vitamin-D-Insuffizienz, Vitamin-D-Mangel und Vitamin-D-Toxizität wie folgt angegeben (Jones, 2007; Holick, 2009):

- | | | |
|------------------------------------|---------------------|--------------------|
| 1. Vitamin-D-Suffizienz (Optimum): | 40 - 80 ng 25OHD/ml | (100 - 200 nmol/l) |
| 2. Vitamin-D-Insuffizienz: | 10 - 40 ng 25OHD/ml | (25 - 100 nmol/l) |
| 3. Vitamin-D-Mangel: | < 10 ng 25OHD/ml | (< 25 nmol/l) |
| 4. Vitamin-D-Toxizität: | > 80 ng 25OHD/ml | (> 200 nmol/l) |

Heutzutage werden bereits 25OHD-Serumkonzentrationen ≥ 30 ng/ml (75 nmol/l) von vielen Autoren als optimal angesehen (Hollis, 2005b; Bischoff-Ferrari et al., 2006; Rhodes et al., 2010).

Die biologische Aktivität von 25OHD ist im Vergleich zum $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ etwa 1000x geringer. Da jedoch die Serumkonzentration von 25OHD etwa 1000x höher ist als die von $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$, ist die biologische Wirkung von 25OHD möglicherweise nicht zu vernachlässigen (Lou et al., 2010).

Das in der Leber gebildete 25OHD wird nahezu vollständig an Vitamin-D-Bindungsprotein (DBP) gebunden zur Niere transportiert. Durch einen Endozytose-Mechanismus wird es von den Nierenzellen aufgenommen. Das Carrier-Protein DBP wird durch Peptidasen vom 25OHD abgetrennt. Der nunmehr ungebundene Vitamin-D-Metabolit wird im proximalen Tubulus der Niere durch das Enzym CYP27B1 in 1α -Position hydroxyliert, wodurch das Hormon $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin D (Calcitriol) entsteht. Calcitriol wird danach nahezu vollständig an DBP gebunden und erreicht über die Zirkulation seine Targetorgane (Niere, Darm, Knochen, Nebenschilddrüse u.a.), wo es rezeptorvermittelt wirkt. Die Halbwertszeit von $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ beträgt 10-20 h (Levine et al., 1985; Fakhri et al., 2007). Von anderen Autoren wird eine kürzere Halbwertszeit angegeben (4 - 6 h) (Hart et al., 2006), so dass der katabole Abbau von Calcitriol eine wichtige Rolle spielen dürfte.

Die 1α -Hydroxylierung von 25OHD in der Niere unterliegt einer Produkthemmung durch das Endprodukt $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$; gleichzeitig wird die 24-Hydroxylierung von 25OHD zu $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ im Sinne eines katabolen Effekts eingeleitet. Die renale Calcitriolsynthese wird vor allem durch das Parathormon (PTH) stimuliert. Als second messenger fungiert hierbei anscheinend das zyklische Adenosinmonophosphat (c-AMP) (Kumar, 1990). Seit einigen Jahren ist bekannt, dass PTH auch direkt über den Promotor der 1α -Hydroxylase (CYP27B1) wirken kann (Brenza und DeLuca, 2000). Überschüssige Aufnahme von Vitamin D₃ bei gleichzeitiger Kalziumrestriktion schwächt die stimulierende Wirkung von PTH auf die renale 1α -Hydroxylierung von 25OHD₃; die metabolische clearance von Calcitriol wird dagegen verstärkt (Beckman et al., 1995). Andere Stimulatoren der renalen 1α -Hydroxylase (CYP27B1) sind niedrige Serumspiegel von Calcitriol (Autoregulation!), hypokalzämische Zustände (indirekt über PTH-Stimulierung!) und hypophosphatämische Zustände. Über die stimulierende Wirkung von Insulin, Prolactin, Calcitonin, Thyroxin und von Steroidhormonen existieren unterschiedliche Auffassungen (Reichel et al., 1989; Lal et al., 1999). Seit einiger Zeit ist bekannt, dass Fibroblasten-Growth-Factor 23 (PGF23) als essentieller negativer Regulator wirkt, indem er die Expression der CYP27B1 mRNA hemmt (Shimada et al., 2004). Calcitriol hemmt die Produktion von PTH in der Nebenschilddrüse auf direktem und indirektem Weg (über das Serum Kalzium) (Moosgard et al., 2007).

Der PTH-Anstieg bei älteren Personen trägt anscheinend nicht zu einer altersbedingten Abnahme des Vitamin-D-Status bei, weil die Serumspiegel von 25OHD im Alter relativ stabil bleiben (Sherman et al., 1990). Die inverse Korrelation von PTH und 25OHD bei Männern, die definitiv altersunabhängig ist, deutet jedoch darauf hin, dass der Vitamin-D-Status eine wichtige Determinante für den PTH-Spiegel darstellt. Es wurde postuliert, dass der erhöhte 25OHD-Spiegel im Serum die PTH-Sekretion auf zweierlei Art vermindern kann: (a) Erhöhung der Kalziumabsorption im Dünndarm und Normalisierung des Kalziumspiegels und (b) direkte Hemmung der PTH-Sekretion in den Nebenschilddrüsen (Bell et al., 1988). Dass hohe 25OHD-Spiegel über das Substratangebot eine permissive Rolle auf die renale Produktion von $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ haben, ist eher unwahrscheinlich (Bouillon et al., 1987; Vieth et al., 1990). Vor wenigen Jahren wurde nachgewiesen, dass im Gewebe der Nebenschilddrüse ebenfalls 1α -Hydroxylaseaktivität von CYP27B1 exprimiert wird. Das Gewebe verfügt darüber hinaus über einen LRP-2/Megalin-Mechanismus, so dass die Nebenschilddrüse ähnlich wie die Niere befähigt ist, den Komplex [25OHD x VDBP] via Endozytose aufzunehmen. Das VDBP wird intrazellulär durch Peptidasen abgespalten und der freie Metabolit kann zum Hormon $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ hydroxyliert werden (Segersten et al., 2002; Vieth et al., 2003).

Bei der Feed-back-Regulation zwischen PTH-Sekretion und der Synthese von $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ ist zu beachten, dass letzteres seine eigene Synthese durch eine klassische Produkthemmung vermindern kann (Colston et al., 1977; Henry et al., 1992). Darüber hinaus kann eine hohe Kalziumkonzentration sowie eine Phosphatrestriktion die renale 1α -Hydroxylase hemmen und somit die Synthese von Calcitriol reduzieren (Gray et al., 1983).

3.4.2 Verschiedene Vitamin-D-Quellen – Einfluss auf den Serumspiegel von 25OHD

3.4.2.1 UVB-bestrahlte Haut

Die Versorgung des menschlichen Organismus mit Vitamin D wird durch den Serumspiegel von 25OHD (Vitamin-D-Status) charakterisiert. Die höchste Serumkonzentration von 25OHD, die jemals bei einem Menschen nach Sonnenexposition gemessen wurde, bezieht sich auf einen Bauern aus Puerto Rico und beträgt 225 nmol/l (90,1 ng/ml) (Haddock et al., 1982). In Mittel- und Nordeuropa werden solche Spitzenwerte nach Sonnenexposition nicht erreicht. Der höchste individuelle Serumspiegel von 25OHD nach Bestrahlung mit einer künstlichen UV-Strahlenquelle wurde mit 274 nmol/l (109,8 ng/ml) angegeben (Krause et al., 1998). Das Hauptproblem bei der Bewertung der 25OHD-Serumspiegel nach Exposition mit künstlicher UV-Strahlung ist die exakte Angabe der Strahlendosis, da meist eine erhebliche Variabilität der bestrahlten Hautoberfläche sowie der Häufigkeit und UV-Expositionsdauer vorliegt. Nach mehreren UV-Bestrahlungen und Ganzkörperexposition wurde bei den Messwerten in der Regel eine Plateau-Bildung gefunden, dessen Mittelwert zwischen 48 und 151 nmol/l (19 - 61 ng/ml) schwanken kann (Vieth, 1999). Mehrere Studien haben gezeigt, dass der absolute Anstieg der Serumkonzentration von 25OHD nach UV-Bestrahlung invers mit der jeweiligen 25OHD-Ausgangskonzentration korreliert. In einer Studie von Mawer et al. (1984) war der Anstieg des 25OHD-Serumspiegels bei einer Ausgangskonzentration von < 25 nmol/l (10 ng/ml) doppelt so hoch wie bei Personen mit Serumspiegeln von > 50 nmol/l (20 ng/ml). In einer anderen Studie (Snell et al., 1978) wurde gezeigt, dass bei Personen mit einer Ausgangskonzentration von < 10 nmol/l (4 ng/ml) nach UV-Bestrahlung ein Anstieg um 30 nmol/l (12 ng/ml) resultierte, wohingegen bei Personen mit einem initialen Serumspiegel von 50 nmol/l (20 ng/ml) der Anstieg sogar zu vernachlässigen war. In vier Studien wurde nachgewiesen, dass eine Ganzkörperbestrahlung mit Sonnenlicht einer oralen Vitamin-D-Aufnahme von ungefähr 250 µg (10.000 IU) entspricht (Stamp, 1975; Davie et al., 1982; Chel, 1998; Holick, 1995). In der Haut entsteht Vitamin D₃; oral wird demgegenüber Vitamin D₃ oder Vitamin D₂ zugeführt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass im Hinblick auf die Steigerung der Serumkonzentration von 25OHD das Vitamin D₂ weniger effektiv ist als Vitamin D₃ (Trang et al., 1998).

Die UV-Exposition mit Dosen > 1 MED führt nicht zu einem weiteren Anstieg der Vitamin-D₃-Produktion. Unter diesen Bedingungen kommt es offensichtlich zu reversiblen Isomerisierungen und irreversiblen Inaktivierungen von Prävitamin D₃ und Vitamin D₃. Die Konzentration von Prävitamin D₃ in weißer Haut erreicht etwa 20 Minuten nach UV-Bestrahlung ihr Maximum / Gleichgewicht (Holick, 1995). In pigmentierter Haut kann dieser Prozess 3-6mal länger dauern. Melanin hat jedoch keinen Einfluss auf die absolute Menge an Vitamin D₃, die nach Sonnenexposition erhalten wird (Lo et al., 1986). Altersmäßige Veränderungen der kutanen 7-DHC-Konzentration scheinen keine entscheidende Rolle für die kutane Produktionskapazität von Vitamin D₃ zu spielen.

In der Studie von Davie und Lawson (1980) wurden 18 Testpersonen verteilt über 7 Tage insgesamt 15 min bestrahlt. Drei von insgesamt 18 Personen zeigten überraschenderweise keinen Anstieg der Konzentration von 25OHD im Serum. Bei keinem Probanden kam es nach 2,5 min Bestrahlungszeit zu einem 25OHD-Anstieg. Unter Berücksichtigung des Plasmavolumens war es nach 17 Tagen mit Bestrahlung möglich, den Anstieg von 25OHD in nmol pro cm² bestrahlte Hautfläche zu errechnen (Anstieg = 0,024 nmol/cm²). Nach Bestrahlung von 600 cm² Rückenhaut über insgesamt 15 min kam es bei den meisten Probanden zu einem raschen Anstieg des Serumspiegels von 25OHD mit anschließender Plateau-Bildung. Nach Bestrahlung über mehrere Wochen kam es demgegenüber zu einer verlängerten Plateau-Bildung der 25OHD-Konzentration. Die o.g. genannten Autoren kamen zu dem Schluss, dass die kutane Vitamin-D₃-Synthese zwar rasch aber limitiert abläuft, und dass der beträchtliche Anstieg von 25OHD nach Ganzkörperbestrahlung durch den Vitamin-D₃-Anteil verursacht wird, der nach den ersten UV-Bestrahlungen entstanden ist.

Die bestrahlte Hautoberfläche sollte mindestens 5 % (0,05 x 15600 cm² = 780 cm²) der gesamten Hautoberfläche betragen, wenn die UV-Bestrahlung signifikante Auswirkungen auf den Serumspiegel von 25OHD haben soll. Der in dieser Hautfläche produzierten Vitamin-D₃-Menge sind ≈ 1000 ng 25OHD äquivalent, die sich im Blut verteilen. Nach UVB-Bestrahlung von Gesicht und Armen (Personen des Hauttyps II) mit 1 MED ließen sich im Serum nur marginale Vitamin-D₃-Mengen nachweisen (Matsuoka et al., 1990).

Für eine gewisse Ernüchterung sorgen die Ergebnisse von Rhodes et al. (2010), die im Winter (UVB im Sonnenlicht zu vernachlässigen!) nach Ganzkörperbestrahlung mit simuliertem Sonnenlicht (1,3 SED auf 35 % der KO, 3x wöchentlich für 6 Wo. – äquivalent zu 13 min Sonnenexposition in der Mittagszeit) in einer englischen Population erhalten wurden. Die empfohlene Sommer-Sonnen-Exposition (13 min in der Mittagszeit, 3x wöchentlich über 6 Wochen auf 35 % der KO) reichte zwar bei 90 % der Testpersonen, um einen suffizienten aber dennoch suboptimalen Vitamin-D-Status (≥ 20 ng/ml; 50 nmol/l) zu erreichen, nicht aber die optimale 25OHD-Serumkonzentration von

≥ 32 ng/ml (80 nmol/l), die nur 26,2 % der Studienteilnehmer erreichten. Diese Studie wirft im Hinblick auf die Empfehlungen zur Erreichung eines optimalen Vitamin-D-Status neue Fragen auf.

3.4.2.2 Supplementierung mit Vitamin-D-Präparaten

Die orale Gabe von Vitamin D ist bei verminderter oder fehlender Sonnenexposition ein probates Mittel, den Vitamin-D-Status anzuheben. Das Vehikel (Öl, Laktose, Ethanol u. ä.), mit dem die Zuführung von Vitamin D erfolgt, hat einen erheblichen Einfluss auf die Resorption im Dünndarm und somit auf das Substratangebot für die Leber (Grossmann und Tangpricha, 2010). Vitamin D in Öl wird in jedem Fall besser resorbiert als in Ethanol.

Aus Abb. 3 ist ersichtlich, dass die Serumkonzentration von 25OHD nach etwa 1 Monat kontinuierlicher Gabe von Vitamin D₃ (400, 1000, 2000 und 10.000 IU) ein Plateau ausbildet (Davie et al., 1982; Himmelstein et al., 1990; Vieth, 1999). Aus diesem Grund sollte die Supplementierung mit Vitamin D₃ mindestens 4 Wochen (1 Monat) aufrechterhalten werden.

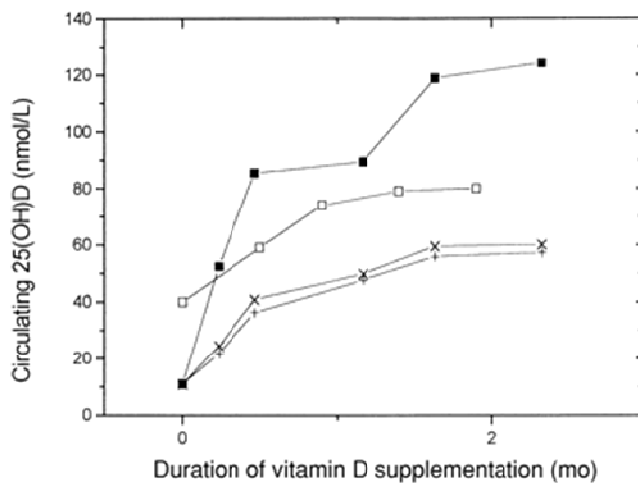


Abb. 3 Einfluss der Supplementierungsdauer auf den Mittelwert des Serumspiegels von 25OHD nach oraler Einnahme steigender Vitamin-D₃-Mengen: (+) 10 µg (400 IU) n=28, (x) 25 µg (1000 IU) n=28, (□) 50 µg (2000 IU) n=64, (■) 250 µg (10.000 IU) n=28 (Davie et al., 1982; Himmelstein et al., 1990; Vieth, 1999)

Der optimale Vitamin-D-Status (≈ 30 ng 25OHD₃ / ml) wurde erst nach oraler Gabe von 2000 IU (50 µg Vitamin D₃) erreicht. Nach Supplementierung mit 1000 IU (25 µg) wurden demgegenüber nur etwa 75 % des optimalen Vitamin-D-Status erreicht (Vieth, 1999).

In einer erst kürzlich erschienenen Publikation (Terushkin et al, 2010) wird die Äquivalenz von kutaner Vitamin-D₃-Produktion nach Sonnenexposition und oraler Supplementierung mit Vitamin D₃ im Norden (Boston) und Süden (Florida) der USA mit Hilfe eines mathematischen Modells abgeschätzt. In Boston waren um 12 Uhr mittags (EST) 3-8 min Sonnenexposition (0,25 MED) von 25,5 % Hautoberfläche (Hauttyp III) notwendig, um 400 IU Vitamin D₃ (10 µg) zu erzeugen; in Florida waren dafür nur 3-6 min erforderlich. Für die Synthese von 1000 IU Vitamin D₃ (25 µg) waren generell längere Bestrahlungszeiten notwendig. Wegen der ungünstigen Nebeneffekte der UV-Strahlung empfehlen die o.g. Autoren die orale Supplementierung mit Vitamin D₃ als sichersten Weg, den Vitamin-D-Status auf optimale Werte anzuheben. In jedem Fall muss die sogenannte „Holick-Regel“ (Holick, 2002), wonach die kutane Vitamin-D₃-Produktion nach Sonnenexposition mit 0,25 MED (Boston, Mittagszeit) auf 25 % KO der oralen Aufnahme von 1000 IU Vitamin D₃ (25 µg) äquivalent ist, auf ihre Richtigkeit überprüft werden. Zudem ist fraglich, ob die orale Gabe von 1000 IU Vitamin D₃ für eine optimale Anhebung des Vitamin-D-Status auf ≥ 80 nmol/l in jedem Fall ausreicht (Vieth, 1999).

Von Haney (2005) wurde die erforderliche Menge an Vitamin D₃ berechnet, um den Serumspiegel von 25OHD₃ nach oraler Aufnahme von Vitamin D₃ auf die optimale Konzentration von 80 nmol/l (32 ng/ml) anzuheben. Es wurde in grober Näherung folgende lineare Abhängigkeit gefunden:

$$\Delta 25\text{OHD}_3 \text{ (nmol/l)} = f(\text{Vitamin D}_3 \text{ Dosis (}\mu\text{g/Tag)})$$

$$y = 0,700 x - 0,038 \quad (m = 0,7 \text{ nmol/l} \times \mu\text{g} \times \text{Tag}^{-1} \text{ mit } r^2 = 0,749 \text{ (} 0,7 \text{ nmol/l} = 0,28 \text{ ng/ml)})$$

Tab. 2 Erforderliche orale Vitamin-D₃-Zufuhr zur zügigen Erhöhung der 25OHD₃-Serumkonzentration in Abhängigkeit vom Ausgangswert

Serumkonzentration von 25OHD ₃	Tägliche orale Vitamin-D ₃ -Dosis (µg)	Anstieg m (tan α) (nmol/l x µg x Tag ⁻¹)
20-40 (8 – 16 ng/ml)	55 µg (2200 IU)	2,0
40-60 (16- 24 ng/ml)	45 µg (1800 IU)	1,2
60-80 (24-32 ng/ml)	29 µg (1160 IU)	0,7
> 80	0 µg (0 IU)	

Tabelle 2 macht deutlich, dass die Erhöhung des Vitamin-D-Status im Serum in starkem Maß von der 25OHD-Ausgangskonzentration abhängig ist. Die Beispiele lassen auch erkennen, dass die zugeführte Vitamin-D₃-Dosis eindeutig über 1000 IU liegen muss, wenn eine Erhöhung der Vitamin-D-Status auf mindestens 80 nmol/l erreicht werden soll.

Interessanterweise besteht bei Normalpersonen kein linearer Zusammenhang zwischen dem Serumspiegeln von Vitamin D₃ und 25OHD₃ (Binkley et al., 2007; Hollis et al., 2007; Jacob, 1984). Dagegen wurde eine positive Korrelation zwischen den Plasmaspiegeln von Vitamin D und 25OHD (r = 0,79; p < 0.001) bei schwarzen und weißen Dialyse-Patienten gefunden (Jacob et al., 1984).

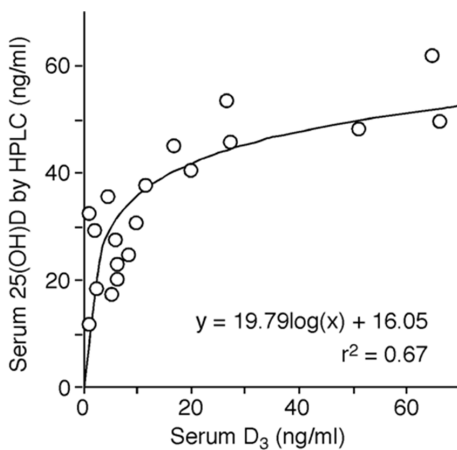


Abb. 4 Logarithmische Korrelation der Serumspiegel von Vitamin D₃ und 25OHD₃ bei Normalpersonen (n=19) bei einer mittleren Sonnenexpositionsdauer ohne Sonnenschutzmittel von 20,2 h/w und einem mittleren Sonnenexpositionsindex von 10,9 (Binkley et al. 2007)

Binkley et al. (2007) fanden bei Normalpersonen zwar keinen linearen sondern einen logarithmischen Zusammenhang zwischen den Serumkonzentrationen von Vitamin D₃ und 25OHD₃ (Abb. 4). Dieser Zusammenhang war allerdings erst oberhalb von 15-20 ng Vitamin D₃ pro ml Serum erkennbar, wo der Serumspiegel von 25OHD₃ in der Regel ≥ 30 ng/ml war. Es ist bemerkenswert, dass trotz gleicher Expositionsbedingungen auch niedrige Serumspiegel von Vitamin D₃ gemessen wurden. Das bedeutet, dass die „Vitamin-D₃-Antwort“ des Individuums auf annähernd gleiche Sonnenexposition sehr unterschiedlich ausfallen kann. Bei niedrigen Vitamin-D₃-Serumkonzentrationen von 2 bis 10 ng/ml können 25OHD₃-Serumkonzentrationen zwischen 12 und 37 ng/ml (30 - 90 nmol/l) resultieren; bei Vitamin-D₃-Konzentrationen von 15 ng/ml bis 60 ng/ml wurden mittlere 25OHD₃-Konzentrationen von 38 bis 50 ng/ml gemessen (95 - 125 nmol/l) (Binkley et al., 2007). Mit anderen Worten, die konzentrationserhöhende Wirkung von Vitamin D₃ auf die hepatische Produktion von 25OHD₃ lässt im Konzentrationsbereich von 15-60 ng/ml unverhältnismäßig nach.

Bei Normalpersonen scheint eine „kontrollierte Sättigungskinetik“ vorzuliegen. Wahrscheinlich unterliegen die 25-Hydroxylasen in der Leber (CYP27A1 und/oder CYP2R1) einer Produkt- und/oder Substrathemmung (Hollis et al., 2007; Stephenson, 2007; Bhattacharyya et al., 1973). Angeblich soll erst dann ein optimaler Vitamin-D-Status erreicht sein, wenn äquimolare Konzentrationen von Vitamin D₃ und 25OHD₃ (> 100 nmol/l) im zirkulierenden Blut vorliegen (Hollis et al., 2007). Bei einem molaren Verhältnis $C_{\text{Vitamin D}_3} / C_{25\text{OHD}_3} \geq 0,3$ scheint die maximale Geschwindigkeit (v_{max}) für den Umsatz von Vitamin D₃ in 25OHD₃ erreicht zu sein. Im Normalfall arbeiten die 25-Hydroxylasen jedoch unter den Bedingungen eines Vitamin-D-Substrat-Mangels; die Umsatzgeschwindigkeit zu 25OHD₃ ist dann viel geringer als bei v_{max} . Wenn Menschen wegen zu geringer Sonnenexposition oder exogener Vitamin-D-Zufuhr einen Vitamin-D-Mangel aufweisen, scheint sich das endokrine Vitamin-D-System analog zu anderen endokrinen Systemen zu verhalten, die nicht durch Substratverfügbarkeit limitiert sind (Hollis et al., 2007).

4 Schaffung der Voraussetzung für die experimentellen Studien A-E

4.1 Fragebögen und Datenbank

– Arbeitsschritt 2 –

4.1.1 Entwicklung von Fragebögen zum Verhalten der Probanden gegenüber Sonnenstrahlung

- Erfassung des typisches Alltagsverhalten gegenüber Sonnenstrahlung mit Arbeitsweg, Freizeitverhalten, Aufenthaltszeiten im Freien, typischem Bekleidungsstatus, Benutzung von Sonnenbrille und Lichtschutzsubstanzen (s. Anhang 1, Abb. 2 - 5) für
 - sonnige Woche im Sommerhalbjahr
 - regnerische Woche im Sommerhalbjahr
 - sonnige Woche im Winterhalbjahr
 - trübe bis regnerische Woche im Winterhalbjahr
- Angaben zum Urlaub im vorangegangenen Jahr mit Urlaubsablauf und Verhalten, Lage des Urlaubsortes (s. Anhang 1, Abb. 6)

Die Befragungsbögen wurden zur Datenbank des UV-Personenmonitoring kompatibel aufgestellt sowie Anpassungen an der Datenbanksoftware vorgenommen.

4.1.2 Probandendokumentationsbögen

- Dokumentationsbogen für dermatologischen Hautcheck (Anh. 1, Abb. 7 a, b)
- MED-Bestimmung jeweils mittels simulierter Solarstrahlung sowie der UV-Strahlerquellen der jeweiligen Studie
- Daten der Optischen Kohärenztomographie (OCT) zu Messung der Epidermisdicke
- Hautfarbmessdaten bezüglich Pigmentierungsgrad
- Serumwerte für 25-OHD-Werte, 1,25OHD-Werte, Parathormon PTH
- hauttyprelevante Daten (Knuschke et al., 2007)
- Körpergröße, Gewicht, BMI
- Systolischer, diastolischer Blutdruck, Puls

4.1.3 Datenbankanpassung und -erweiterung

- Anpassung einer MS-Access-Datenbank zur Erfassung von Hautfarb- und Epidermisdickedaten an die Datenprotokolle für die Studien A-E
- Erweiterung der Datenbank zur Erfassung der klinisch-chemischen Parameter sowie der Körperstatur- und Blutdruckparameter

4.1.4 Erfassung der Ernährungsgewohnheiten

- In Zusammenarbeit mit dem Institut für klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik (IKL) des Universitätsklinikums Dresden wurden Schwerpunkte einer Ernährungsbefragung mit Zielrichtung Vitamin-D-Status erarbeitet.
- Umsetzung des entwickelten Fragebogens (Anh. 1, Abb. 8 a, b) in eine Internet-basierte Befragung der Probanden

4.1.5 Probandendatenerfassung

- Erfassung personenbezogener Daten für das Probandenmanagement, wie Name, Kontaktadresse, Telefon, E-Mail, Probandengeldüberweisung

Sicherheit der personenbezogenen Daten:

Die Datenerfassung und -verarbeitung erfolgte gemäß Sächsischem Datenschutzgesetz und Bundesdatenschutzgesetz.

Sämtliche Probandendaten wurden pseudonymisiert über eine Personennummer (PN/Pers-Nr.) erfasst. Die Daten sind unter dieser PN in einem Access-Datenbanksystem gespeichert. Die personenbezogenen Daten zum Probandenmanagement wurden extern auf verschlossener Diskette als Schlüsseldatei gespeichert. Diese Datei enthält auch für weitere Auswertearbeiten an den gewonnenen Messdaten keine erforderlichen Informationen, sodass nach Abschluss des Projektes diese Datei gemäß Datenschutzregelung für pseudonymisierte Daten gelöscht wird und die Daten dann anonymisiert sind.

4.2 Material und Methoden

4.2.1 Bestimmung von 25OHD₃ und 1,25(OH)₂D₃

Für die Analytik des Vitamin-D-Status verwenden wir eine HPLC-Methode (Fa. Chromsystems, München), welche die simultane Bestimmung von 25OHD₃ und 25OHD₂ gestattet. Zur Qualitätssicherung der Methode ist das Vitamin-D-Forschungslabor in einem zyklischen Ringversuch eingebunden (Anh. 2, Abb. 7 a-d)

Der 25OHD-Serumspiegel von Normalpersonen wird überwiegend durch 25OHD₃ repräsentiert und liegt in einem Konzentrationsbereich von 10-80 ng/ml (25-200 nM) vor (Hollis, 2005b). Im Serum von gesunden Personen deutscher Nationalität liegt nach unseren bisherigen Erfahrungen der Spiegel von 25OHD₂ sehr häufig unterhalb der analytischen Nachweisgrenze.

Für die Analytik von 1 α ,25(OH)₂D₃ (Calcitriol) sollte ursprünglich ein Verfahren mit β - und γ -Counter für ³H (Tritium) bzw. ¹²⁵I verwendet werden. Aufgrund des hohen Probenaufkommens wäre diese Methode zu aufwendig gewesen, deswegen wurde das ELISA-Verfahren verwendet.

Die Bestimmung der 7-DHC-Konzentration in der Haut erfolgte nach Hautgewebeaufbereitung mit Festphasenextraktion aus Biopsien mittels HPLC-Technik.

4.2.2 Lichttestung an der Haut mit simulierter Solarstrahlung (LT/SSR) bzw. mit der UV-Strahlung des zum Einsatz kommenden Phototherapiegerätes – mit Erläuterung zu: MED, SED –

Die Bestimmung der Erythemschwelldosis erfolgte durch photodiagnostische Lichttestung mit Solarsimulatorstrahlung (SSR-LT) am DERMOLUM UM (Fa. Müller Optik-Elektronik GmbH, Moosinning, Abb. 5 a):

- 1 kW Xe-Lampe + Schott-Filter WG 305/1mm + IR-Filter (dichroitischer Spiegel)
- Lichttreppe mit 6 Expositionsspotspots \varnothing 16 mm (Abb. 5 b)
- 20%ige Bestrahlungsprogression
- Anfangsdosis der Lichttreppe wählbar
(anpassbar an individuelle UV-Empfindlichkeit des Probanden)
- Dosis H_{er}: erythem-effektiv kalibriert (in J/m²)
- Messung der Bestrahlungsstärke E für alle 6 Spots vor jeder MED-Testung:
Thermopile des DERMOLUM UM

Erläuterung zu den Begriffen SED und MED nach DIN EN 14255-4:

- minimale Erythemdosis (MED): UV-Strahlungsdosis, die ein gerade bemerkbares Erythem auf einer individuellen Person erzeugt
- Standarderythemdosis (SED): standardisiertes Maß von erythemverursachender UV-Strahlung

ANMERKUNG 1: 1 SED entspricht einer erythemwirksamen Bestrahlung von 100 J/m².

ANMERKUNG 2: Die Definition der Standarderythemdosis wurde ISO/CIE 17166 entnommen.

ANMERKUNG 3: Die MED ist ein subjektives Maß, das auf der Rötung der Haut beruht; es hängt von vielen Variablen ab, z.B. der individuellen Empfindlichkeit gegenüber UVR, radiometrischen Kenngrößen der Strahlungsquelle, der Hautpigmentierung, dem Bereich des Körpers, der Zeitdauer, die zwischen Bestrahlung und Wahrnehmen der Rötung vergangen ist, (typischer Wert: 24 Stunden) usw. (ISO/CIE 17166 entnommen). Sie sollte ausschließlich für Beobachtungsstudien an Menschen und Tieren vorbehalten sein. Die MED wird entweder in J/m² oder SED angegeben.

Zur Ermittlung der MED im Bestrahlungsgerät bezüglich der jeweils zum Einsatz kommenden UV-Strahlertypen wird eine Filterlichttreppe mit 7-facher geometrische Dosissteigerung durch Neutralglasfilter \varnothing 2 cm (Dermatologie, TU Dresden; Knuschke und Pinzer 1996) angewendet (Abb. 6 a-b).

(Bem.: Diese Methoden sind in der Photodermatologie der Klinik Teil der Routinediagnostik für Patienten mit Photodermatosen bzw. für Patienten vor Aufnahme einer UV-Phototherapie.)

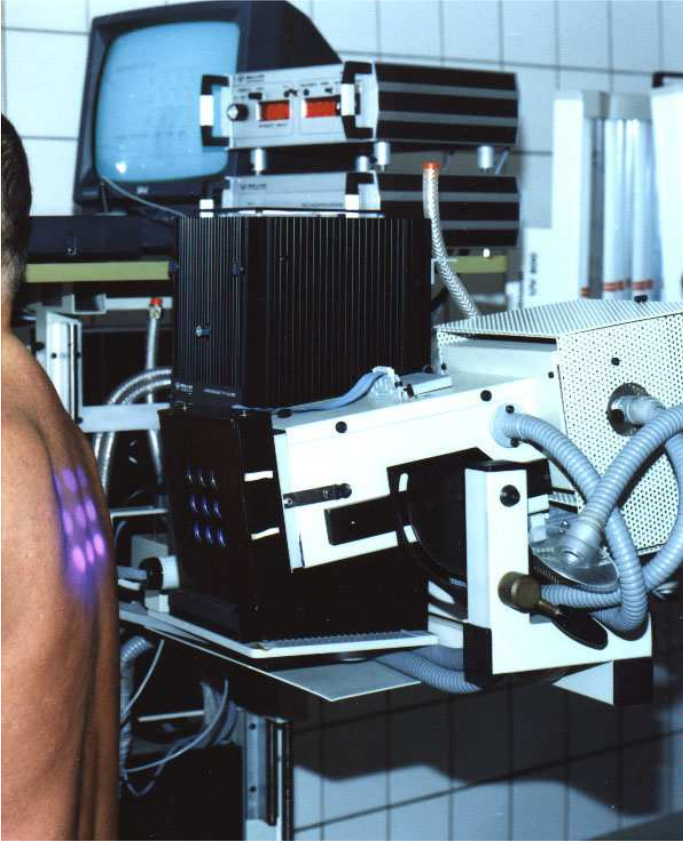


Abb. 5 a Photodiagnostische MED-Bestimmung am Dermolum UM (9 Spots in Patientendiagnostik)



Abb. 5 b Photodiagnostische MED-Bestimmung: Graduierte Erythemreaktion 24 h nach UV-Testdosen mit 1,2facher (20%iger) geometrischer Steigerung über 6 (im Projekt F 1986) der 9 SSR-Lichttestfelder des Dermolum UM

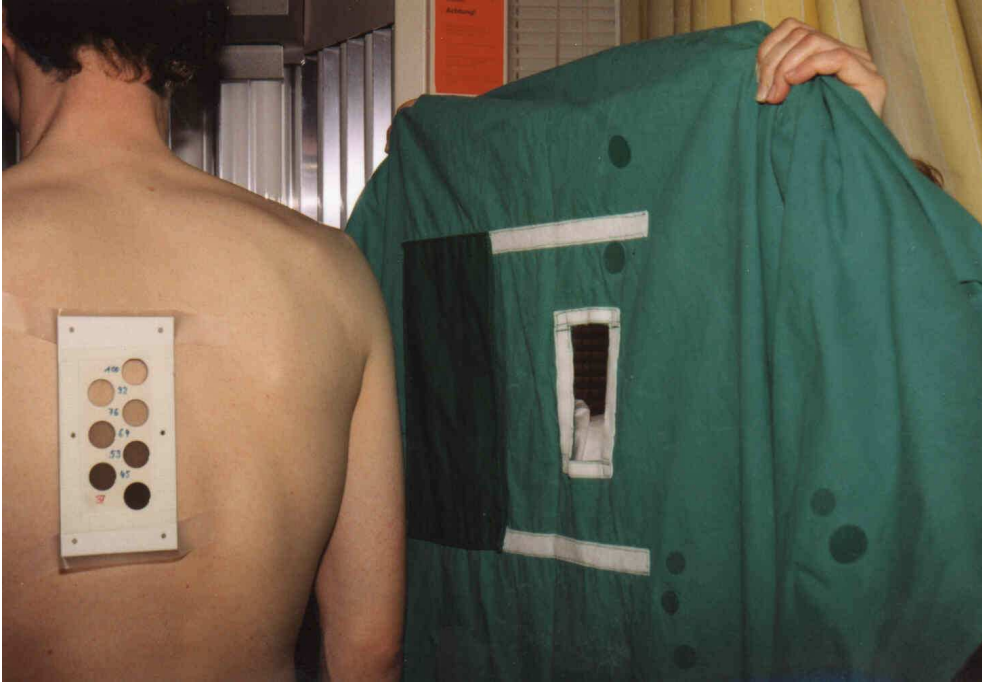


Abb. 6 a Photodiagnostische MED-Bestimmung direkt im UV-Phototherapiegerät: UV-Testset der Dermatologie / TU Dresden (Knuschke et al., 1996) mit Neutralglasfiltertreppe



Abb. 6 b Photodiagnostische MED-Bestimmung im UV-Phototherapiegerät: Graduierte Erythemreaktion 24 h nach UV-Testdosen mit 1,2facher (20%iger) geometrischer Steigerung über 7 Lichttestfelder

Die Bestimmung der Rötungsgrade (s. Tab. 3) 24 h nach der UV-Phototesting erfolgte visuell.

Tab. 3 Skala für visuelle Lichttestbefundung für Erythemgrad bzw. Pigmentierungsgrad in der UV-Photodiagnostik

Skala	UV-Erythem (24h)	Beschreibung
0	-	keine Veränderung
1	((+))	minimale Andeutung
2	(+))	diffuse Rötung
3	(+)	zarte Rötung, diffuser Übergang
4	+))	zarte Rötung, nahezu abgegrenzt
5	MED +	zarte Rötung, deutlich abgegrenzt
6	+(+)	leichte Rötung
7	++	deutliche Rötung, kein Ödem
8	++(+)	starke Rötung, kaum Ödem
9	+++	Rötung purpur, Ödem

Die Messung der spektralen Bestrahlungsstärke $E_{\lambda}(\lambda)$ der Solarsimulatorstrahlung des DERMOLUM UM (Abb. 5 a) sowie die Interkalibrierung der Messtechnik erfolgte durch die BAuA Dortmund mit der Dermatologie/TU Dresden. Dabei kam ein Doppelmonochromator-Spektrometriometer TDM 300 (Fa. Bentham, UK) der BAuA Dortmund zum Einsatz. Die erythem-effektiven Expositionsparameter für H_{er} zur MED-Bestimmung wurden durch wiederholte Kalibrierungen vor und nach den Studien des Projektes in den Messkampagnen vom 14.12.2006 und vom 01.12.2010 bestätigt.

4.2.3 Hautfarbmessung – Pigmentierungsgrad

Mittels Chromameter CR200 (Fa. Minolta, Japan) erfolgte zu Studienbeginn jeder Studie und am Studienende die Messung der Hautfarbparameter der Stirn, der linken Wange, des linken Handrückens, des linken Unterarmes, am Rücken, am Bauch, dem Gesäß, des linken Oberschenkels und der linken Wade. Die Messdaten wurden sowohl im $L^*a^*b^*$ -Farbkoordinatensystem, als auch im Yxy-Farbkoordinatensystem erfasst. Im erstgenannten Farbsystem weist die $+b^*$ -Komponente des Farbvektors den Gelbanteil aus ($-b^*$ den Blauanteil, $+a^*$ den Rotanteil, $-a^*$ den Grünanteil, $+L^*$ bis $-L^*$ ist die Helligkeit von weiß über grau zu schwarz). Über den b^* -Wert kann der Melanin-Pigmentierungsgrad der Haut qualitativ erfasst werden. Der $+a^*$ -Wert gibt den Rötungsgrad der Haut qualitativ wieder.

4.2.4 Optische Kohärenz-Tomographie OCT

Das Verfahren des OCT-Gerätes DERMA 840 (Klinisches Sensing und Monitoring, TU Dresden) gestattet Schnittbilder der oberen Hautschichten bis zu 2 mm Tiefe, vergleichbar zu solchen durch das Ultraschall-Verfahren an der Haut. Jedoch ist die Auflösung mehr als zehnfach höher, was ein Ausmessen der Epidermisdicke mit einer Auflösung von $10\mu\text{m}$ ermöglicht.

4.2.5 Künstliche UV-Strahlenquelle (Studien A, B, C, D)

Für die Bestrahlung mit künstlicher UV-Strahlung kamen zum Einsatz:

- für Studie A, B, C: UV-Strahler vom Typ Arimed B (Fa. Cosmedico-Licht, Stuttgart), die für Wellenlängen $\lambda < 360$ nm gut dem mitteleuropäischen Mittagssonnenspektrum im Sommer (Sonnenhöhenwinkel $\gamma_s = 60^\circ$) entsprechen. Die aktinische Wirksamkeit dieses Phototherapiestrahlertyps für die Heimbehandlung liegt über der für RTS-Klasse II.
- für Studie D: UV-Strahler vom Typ Cosmolux RApplus (Fa. Cosmedico-Licht, Stuttgart) als typischer Solarienstrahler der RTS-Klasse Ic.



Abb. 7 Durchführung der UV-Bestrahlung von Gesicht und Händen mit Messung der applizierten, erythem-effektiven Bestrahlung H_{er} mit Breitbandradiometer P 9710 mit Erythemsensor



Abb. 8 Durchführung der UV-Ganzkörperbestrahlung mit Messung der applizierten erythem-effektiven Bestrahlung H_{er} mit Breitbandradiometer P 9710 mit Erythemsensor

4.2.6 Bestrahlungstechnik

Die genannten UV-Strahlertypen kamen im Heimbestrahlungsgerät Swing-Professional 700 mit 7x 100 W (Strahlerlänge 180 cm) zum Einsatz.

- für Teilkörperbestrahlungen (Studien A, B, C, D) als Einzelgerät über einer Liege (Abb. 7)
- für Ganzkörperbestrahlungen (Studien C, D) als Standgeräte-Zusammenstellung von drei Swing-Professional 700 (Abb. 8)

4.2.7 Erythemdosis-kontrollierte UV-Exposition der Probanden im UV-Bestrahlungsgerät (Studien A, B, C, D)

Das Präzisionsoptometer P9710 mit Erythemsensor UV-3704 (Fa. Gigahertz-Optik GmbH, Puchheim) wurde im Dosis-Mode betrieben:

- Anzeige der momentanen erythem-effektiven Bestrahlungsstärke E_{er} in W/m^2
- Anzeige der kumulativen erythem-effektiven Bestrahlung H_{er} in J/m^2 ab Beginn der jeweiligen UV-Exposition
- Positionierung des UV-Sensors
 - Teilkörperbestrahlung: zwischen den Händen (Abb. 7)
 - Ganzkörperbestrahlung: vor dem Bauch (Abb. 8)

Beim Erreichen der laut Studienprotokoll vorgesehenen erythem-effektiven Bestrahlung H_{er} wurde das Swing 700 abgeschaltet. So konnten exakt definierte erythem-effektive UV-Expositionen bezogen auf die individuelle MED des Probanden realisiert werden.

4.2.8 Erythemdosis-kontrollierte UV-Exposition der Probanden bei definierter solarer UV-Exposition (Studie E.1 und E.2)

Die zum Zeitpunkt der Applikation (Mittagssonne) einwirkende erythem-effektive Bestrahlung E_{er} („sonnenbrandeffektive Intensität“) wurde durch ein Präzisionsoptometer P 9710 mit Erythemsensor UV3704 ermittelt (Abb. 9). Das Messgerät wurde an der seit 10 Jahren betriebene Messstation der Dermatologie/TU Dresden zur Messung der erythem(sonnenbrand-)wirksamen UV-Strahlung der Sonne interkalibriert (analog Knuschke et al., 2007). Es wurde ab Start der Probandenexpositionen auf einer großen Freifläche (Elbwiesen, Abb. 10) die Messung im Dosis-Mode bis zum Erreichen der geplanten erythem-effektiven Bestrahlung H_{er} (bezogen auf einen mittleren Hauttyp II sowie Hauttyp III) durchgeführt. Nach Erreichen der Zieldosis je Hauttypgruppe wurde die UV-Exposition beendet.



Abb. 9 Messung des erythem-effektiven Anteils der Globalstrahlung mit Breitbandradiometer P 9710 mit Erythemsensor



Abb. 10 Teil der 40-köpfigen Probandengruppe von Studie E.1/2 bei solarer Ganzkörperexposition auf den Dresdener Elbwiesen

Zusätzliches Präzisionsoptometer P 9710 mit Erythemsensor:

Da die Untersuchungen der Studie E.1 und E.2 zeitgleich mit den UV-Bestrahlungen der Studie C.3 liefen, war ein zweites Gerät zur Messung der erythem-effektiven Bestrahlung H_{er} der Sonne für die exakte Dosierung – insbesondere bei Wolkenzug – notwendig (Die Breitbandradiometer der UV-Messstation der Dermatologie/TU Dresden geben zwar die aktuelle erythem-effektive Bestrahlungsstärke wieder, die Bestrahlung ist aber erst nach Auslesen von Datenlogger bzw. PC möglich – war somit hierfür nicht nutzbar).

Über eine Leihvereinbarung mit der Firma Gigahertz-Optik GmbH wurde ein zweites Gerät genutzt.

4.2.9 UV-Personendosimetrie bei künstlichen und solaren UV-Expositionen der Studien B, C, D, E.1, E.2 sowie UV-Personenmonitoring – Erfassung der individuellen solaren UV-Expositionen und der Einflussfaktoren in Studie E.3

Zur aktinischen Messung von körpertopografisch abhängigen UV-Dosen kamen Polysulfonfilm(PSF)-Dosimeter (Dermatologie, TU Dresden; Krins et al., 1998; Krins et al., 2000; Knuschke und Krins, 2000) zum Einsatz (Abb. 11 a, b).

Das UV-Personenmonitoring erfolgte in gleicher Weise, wie in Knuschke et al. (2007) für die „Kontinuierliche PSF-Messung“ beschrieben (vgl. auch Krins et al. 1998, 2000).

Zum Einsatz kamen UV-Personendosimeter mit Polysulfonfilm als Sensor. Simultan wurde die erythem-effektive Globalstrahlung der Sonne mit einem Breitbandradiometer vom Robertson-Berger-Typ erfasst. Im Rahmen des UV-Personenmonitoring führten alle Probanden ein Probandentagebuch. Registriert wurden die Aufenthaltszeiten im Freien, der Bekleidungsstatus und die Nutzung von externen Sonnenschutzmitteln in diesen Zeiten. Sämtliche Daten wurden in einer Datenbank recherchierbar gespeichert. Die Untersuchungen erfolgten für Studie E.3 von Mai 2008 bis Mai 2010.

(a) Frontansicht



(b) Rückenansicht



Abb. 11 a, b Messung der Körperverteilung der solaren UV-Exposition der Studien E.2.1 und E.2.2 mit Bezug zur Referenzmessposition Brust aller anderen Studienprobanden mit PSF-Personendosimetern

4.2.10 Fotodokumentation

Zusätzlich erfolgte im Fall der schriftlichen Einwilligung eine Porträt-Aufnahme zur digitalen Fotodokumentation (PowerShot A95; Fa. Canon, Japan). Damit konnte zusätzlich zu den schriftlichen Dokumentationen und den UV-Phototestungen zur MED-Bestimmung der Hauttyp aus der Fotodokumentation zur jeweiligen Personennummer – falls während der Auswertungen erforderlich – rückgerufen werden.

4.2.11 Statistische Analysen

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe von SPSS Statistics 17.0. Die angewendeten Testverfahren (doppelte bzw. gepaarte T-Tests zum Vergleich des 25OHD₃-Levels zwischen 2 Gruppen, ANOVA zum Vergleich des 25OHD₃-Levels zwischen mehr als 2 Gruppen, Korrelationskoeffizienten nach Pearson bzw. Spearman) sind für jede Hypothese im Einzelnen beschrieben. Alle hypothesenprüfenden Test wurden auf einem Signifikanzniveau von $p = 0,05$ durchgeführt.

4.3 Ethikkommission

Das Projekt mit seinen invasiven und nicht-invasiven Untersuchungsmethoden war der Ethikkommission zur Begutachtung vorzulegen.

Der Antrag an Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der TU Dresden zum BfS-Projekt StSch4538 beinhaltete:

- Übersicht zum BfS-Projekt StSch 4538,
- Leistungsbeschreibung BfS zu StSch 4538,
- Prüfplan,
- Arbeitsanweisungen:
 - zur Bestimmung der individuellen UV-Empfindlichkeit am Solarsimulator des DERMOLUM UM,
 - Bedienungsanweisung dosisgesteuerte UV-Bestrahlung Swing 700/Relax 1004,
 - Bedienungsanweisung Optische Kohärenz-Tomografie – Derma 840,

- Protokolle für Studien A-E,
- Probandeninformation für Studien A, B, C, D, E,
- Aufklärung zur Stanzbiopsie/Bereich Dermatochirurgie (Zusatzaufklärung zu Studie A),
- Einverständniserklärung zur Teilnahme sowie zum Datenschutz,
- Angaben zur Biometrie (Fallzahlplanung),
- Einschätzung zur Versicherungspflichtigkeit des Projektes durch UKD-Versicherer.

Zur Absicherung der Probanden besteht eine Probanden-Haftpflichtversicherung durch die Einrichtung.

Zusätzlich wurde empfohlen, für die Probanden, die ausschließlich zu Studienuntersuchungszwecken ins Uniklinikum kommen, eine Wegeunfallversicherung abzuschließen, was erfolgte.

Es liegt ein positives Votum der Ethikkommission vor.

4.4 Probanden

4.4.1 Ein- und Ausschlusskriterien für Probanden

Einschlusskriterien

- Geschlecht: männlich, weiblich
- UV-Hauttyp: HT II, normal pigmentiert
HT III, normal pigmentiert
HT III, deutliche Restpigmentierung im Winter (Studie C.4)
- Altersgruppen: 18-30 a, 40-65 a, 70-80 a^{*)}
- Bodymaß-Index: < 25, > 25
- Eingegrenzt^{*)}: Schwangere

Ausschlusskriterien

- Rauchen, Trinken, Drogenkonsum
- Solariennutzung
- kein Urlaub in extrem sonnenreichem Umfeld in den letzten 4-5 Monaten
- keine Einnahme von Medikamenten, die den Vitamin-D-Stoffwechsel oder die weiter beobachteten Parameter (z.B. Blutdruck) beeinflussen könnten
- keine Photodermatosen in der Anamnese, keine Einnahme phototoxischer oder photosensibilisierender Medikamente:
Erhöhte Photosensibilität in der photodiagnostischen Lichttestung schließt die Teilnahme aus Sicherheitsgründen für den Probanden aus.

- ^{*)}Anmerkung:
1. Für die Studien inkl. deren Teilstudien von A bis E mit mehr als 300 Probanden war es aus den Erfahrungen früherer Projekte bekannt, dass für alle acht Studien eine altersmäßig gleichverteilte Probandenstruktur mit vertretbarem Aufwand nicht realisierbar sein würde. Deswegen wurden für eine entsprechende statistische Auswertbarkeit Probanden hinsichtlich der Forschungsfragen in zwei abgesetzten Altersstufen mit 18 bis 30 Jahren sowie 40 bis 65 Jahren rekrutiert, um diese beiden Altersgruppen miteinander vergleichen zu können.
 2. Schwangere wurden nur exemplarisch in die Solarexpositionsuntersuchungen unter Alltagsbedingungen (Studie E.3) einbezogen, sofern sie erst während des Untersuchungszeitraumes schwanger wurden und sich zur weiteren Teilnahme an den Blutentnahmen und dem UV-Personenmonitoring bereiterklärten (vgl. Kap. 5.7.4).
 3. Für die Bevölkerungsgruppe älter als 70 Jahre konnte für die auszuarbeitenden Empfehlungen auf die Untersuchungsergebnisse aus der Klinik bei mobilen Altersheimbewohnern zurückgegriffen werden. Damit konnte man auf Probanden aus dieser Lebensaltergruppe verzichten und ihnen u.a. die doch belastende, größere Anzahl von Blutentnahmen zu ersparen.
Wegen der mit steigendem Lebensalter steigenden Wundheilungsrisiken wurde diese Altersgruppe auch nicht in die Studie A (Bestimmung der 7-DHC-Konzentration in der Haut aus Stanzbiopsien) einbezogen.
 4. Nichtgeschäftsfähige Personen, z.B. Kinder, wurden im Vorfeld als Untersuchungsklientel ausgeschlossen

4.4.2 Probandenrekrutierung – dermatologischer Hautcheck – Feinplanung

- Die Probandenrekrutierungen erfolgten im Vorfeld der einzelnen Studien beginnend etwa 3 Monate vorher.
- Dem ersten Termin für jeden Probanden ging die mündliche und schriftliche Aufklärung voraus.
- Der Proband musste vor Beginn sein Einverständnis zur freiwilligen Teilnahme und zur Erhebung seiner personenbezogenen Daten und deren datenschutzgerechter Verarbeitung nach einer Bedenkzeit von mindestens 24 h schriftlich erklärt haben.
- Nach erfolgter Einverständniserklärung erfolgte ein dermatologischer Hautcheck unter dem Gesichtswinkel der Ein- und Ausschlusskriterien.
- Zur Umsetzung des jeweiligen Studienprotokolls musste eine Feinplanung erfolgen, die auch die terminlichen Möglichkeiten der Probanden berücksichtigen musste. Im Verlauf der Studie war dann auf spontane Verschiebungen/Ausfälle (dienstlich, gesundheitlich) unter Absicherung der zeitlichen Randbedingungen des Studienprotokolls zu reagieren. Im Anh. 1, Abb. 1 wird die Zeitstaffelung am Beispiel Studienteil C.3.1 sowie der Schlussuntersuchungen zu C.3.1 gezeigt.
- Das Klientel für Studie E unterschied sich von den Probanden der Studien A-D (weitgehend Mitarbeiter des Uniklinikum und Studenten). Es stand für die Ablaufplanung als zusätzliche Randbedingung über 8 Wochen Dauer für jeden Tag die absolut flexible Verfügbarkeit für die Mittagszeit als Bedingung. Es musste auch die Bereitschaft gegeben sein, ggf. an Wochenenden von einem Tag auf den anderen teilzunehmen, um die insgesamt 16 Besonnungstermine abzusichern. Diese Randbedingungen gestalteten die Probandenrekrutierung trotz eingeschaltetem lokalem Rundfunk und der Presse in der letztlich Umsetzung sehr aufwendig.

4.4.3 Studienorganisation E.1 und E.2 für solare UV-Expositionen

Im Gegensatz zu den Studien C und D gab es die Zielvorgabe, dass zwei solare Expositionen pro Woche zu realisieren waren, möglichst nicht an zwei aufeinander folgenden Tagen. Eine Vorausplanung war nicht möglich.

Um die erforderlichen erythem-effektiven UV-Bestrahlungen H_{er} durch Sonnenexpositionen in Zeiten unter 2 Stunden zu realisieren, waren die Untersuchungen von ausreichenden meteorologischen Bedingungen abhängig, gerade im April: niederschlagsfrei; möglichst sonnig/zumindest nicht zu stark bewölkt; ausreichend warm.

Wetterprognosen:

Für die Wetterprognosen, auf deren Basis die Probanden einbestellt wurden, wurden die folgenden Internet-Links genutzt:

- http://wetterstationen.meteo-media.de/messnetz/eu_d
- <http://www.wetter.com>
- <http://www.wetteronline.de/Sachsen/Dresden>
- <http://www.wetterspiegel.de/de/europa/deutschland/sachsen>

Trotz der Forderung und der Zusagen zu jeder Zeit verfügbar zu sein, war das über zwei Monate nicht realisierbar. Im Interesse der Absicherung vollständiger Studiendaten wurden regelmäßig bis zu vier Zusatztermine pro Woche durchgeführt, sowie an den einzelnen Tagen für jeweils eine Anzahl „Zuspätkommer“ separate Dosisplanregimes durchgeführt.

5 Eingehende Darstellung der Studie A-E

5.1 Studie A „Untersuchung des 7-DHC-Gehaltes in der Haut ohne und mit UV-Exposition“

5.1.1 Studiendesign

Probanden

- UV-Hauttyp: HT II, normal pigmentiert (n = 20)
HT III, normal pigmentiert (n = 20)

gleichverteilt:

- Altersgruppen: 18-30 a; 40-65 a
- Geschlecht: männlich; weiblich

UV-Bestrahlungstechnik und Dokumentation

siehe Kap. 4.2

Studiendesign

- Untersuchungszeitraum - Mai/Anfang Juni
- Vitamin-D-Status - 25OHD₃ und 1,25OHD₃ aus Blutproben (nur Ausgangswert)
- photodiagnostische MED-Bestimmungen - siehe Kap. 4.2.2
- Erythem-effektive Bestrahlung - 0 SED
H_{er} der Gesäßhautareale für - 0,35 SED
die Stanzbiopsien zur 7-DHC- - 1,05 SED
Bestimmung - 2,50 SED

Durchführung

- Voruntersuchungen Epidermisdickebestimmung, Pigmentierungsgrad, BMI-Bestimmung
- Photodiagnostische MED-Bestimmungen - am Rücken: Arimed B, Solarsimulator/Dermolum UM
- am Gesäß: Arimed B
- 24h nach UV-Exposition 4 Stanzbiopsien aus einem unbestrahlten sowie mit 0,35 SED, 1,05 SED und 2,50 SED exponierten Gesäßhautareal der photodiagnostischen Lichttestung
- unmittelbar nach Biopsie: Präparation der Hautproben für Lagerung unter -80 °C bis zur schrittweisen 7-DHC-Analytik
- Durchführungszeitraum 05.05.09 bis 10.06.09

5.1.2 Durchführung

7-Dehydrocholesterol, das Provitamin D₃, wird unter UV-Strahlung ($\lambda < 315$ nm) in Prävitamin D₃ umgebildet. Dazu gibt es auch eine Reihe *in-vitro*-Untersuchungen. Dabei wird ausgewiesen, dass mit steigender Dosis der UV-Exposition die Bildung des Prävitamin D₃ und der inerten Photoprodukte Lumesterol und Tachesterol zunimmt und der 7-DHC-Gehalt abnimmt.

Daher wurde angenommen, dass es mit steigender UV-Exposition der Haut und damit nachweislichem Anstieg des Vitamin-D-Status zu einem gewissen Absinken des 7-DHC-Gehaltes in der Haut kommt.

7-Dehydrocholesterol befindet sich zu etwa 65 % in der Epidermis. Etwa 35 % sind in der oberen Dermis enthalten.

Um den 7-DHC-Gehalt in der Haut zu bestimmen, wurden bei jedem Probanden vier Hautstanzen (dermato-chirurgische Hautbiopsien) entnommen. Nach der Aufarbeitung des Gewebematerials und der Messung des 7-DHC-Gehaltes je Probe galt es, eine normierte Vergleichbarkeit zwischen den Proben je Proband und zwischen den Probanden herzustellen. Die 7-DHC-Bestimmung ist ein experimentelles Verfahren, kein standardisiertes Routineverfahren der klinischen Chemie.

Die Hautstanzen hatten einen einheitlichen Durchmesser (\varnothing 6 mm), jedoch sind die Stanztiefen unterschiedlich. Von den Proben wurde unmittelbar nach Entnahme die Masse bestimmt.

Es wurden die Auswertungen des 7-DHC-Gehaltes zum einen auf die Probenmasse normiert, zum anderen auf die Hautfläche normiert (Fläche der Stanze) durchgeführt. Da nicht nur Epidermis und obere Dermis, sondern auch tiefere Gewebeschichten bei der Hautbiopsie enthalten sind, zeigte sich in der Auswertung ein großer Einfluss der Probenmasse auf den 7-DHC-Gehalt. Augenscheinlich wurde es durch die vier Proben eines Probanden, bei dem die Stanzen eine nur sehr geringe Tiefe im Vergleich zu den Proben der anderen Probanden hatte. Aufgrund der geringen Probenmasse lagen die auf Probenmasse normierten 7-DHC-Werte etwa vierfach höher gegenüber sämtlichen anderen

Proben. Bei der Normierung auf Hautfläche waren die Werte für den genannten Probanden mit flachen Stanzen keine Ausreißer.

Damit zeigte sich die Normierung des gemessenen 7-DHC-Gehaltes je Probe auf die Hautfläche als sinnvolle Vergleichsbasis. Um den Einfluss von Ausreißern in der Auswertung zu berücksichtigen, wurde neben Mittelwert \pm Standardabweichung auch der Medianwert herangezogen.

5.1.3 Ergebnisdarstellung

Der Vergleich des 7-DHC-Gehaltes zeigte für die unbestrahlte Haut für Mittelwert (kleines Quadrat in der Box der Boxplotdarstellung) und Median (Strich für den 50. Perzentil in der Box der Boxplotdarstellung) nur minimale Unterschiede, sowohl bezüglich der Altersgruppen 18-30 Jahre bzw. 40-65 Jahre (Abb. 12 a; vgl. Kap. 5.1.4.1, Hypothese A₁), als auch bezüglich des UV-Hauttyps II bzw. III (Abb. 12 b; vgl. Kap. 5.1.4.2, Hypothese A₅), als auch bezüglich des Geschlechtes (Abb. 12 c; vgl. Kap. 5.1.4.2, Hypothese A₆). Weiter zu untersuchen ist der Fakt der UV-Expositionsabhängigkeit des 7-DHC-Gehaltes in der Haut. UV-Expositionen von 0,25 SED und 0,75 SED führen weitgehend zu keiner Änderung im 7-DHC-Gehalt bei allen drei o.g. Gruppenstrukturierungen bezüglich der Auswertung. Demgegenüber kommt es 24 Stunden nach UV-Exposition mit $H_{er} = 1,8$ SED (entspricht 0,7 MED für mittleren Hauttyp II; 0,5 MED für mittleren Hauttyp III) nicht zu einem Absinken des 7-DHC-Gehaltes in der Haut wegen gesteigerter Umbildung zu Prävitamin D₃, sondern es kommt zu einem Anstieg des 7-DHC-Gehaltes in der Haut. Einziger Dosis-Wirkungsverlauf, der etwas abweicht, ist der Medianwert für die Altersgruppe 40-65 Jahre – auch im Gegensatz zum Mittelwert der Untergruppe: Ist der Ausgangsgehalt an 7-DHC zwar gleich hoch wie für jüngere Menschen, aber die hypothetische Neusynthese etwas geringer effizient?

Dieser essentiellen Fragestellung müsste für eindeutige Empfehlungen zukünftig noch nachgegangen werden.

5.1.4 Statistische Auswertung

5.1.4.1 Hypothesenprüfung

Alle hypothesenprüfenden Tests wurden auf einem Signifikanzniveau von $p = 0,05$ durchgeführt.

Hypothese A₁: Mit zunehmendem Alter nimmt der 7-DHC-Gehalt in der Haut ab (vgl. Anh. 3, Tab. 1).

Test: Zur Hypothesenprüfung wurde der 7-DHC-Gehalt in der Haut von 18-30jährigen mit dem in der Haut der 40-65jährigen verglichen. Außerdem wurde der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman zwischen Alter und 7-DHC-Gehalt bestimmt.

Ergebnis: Die untersuchte Gruppe der 40-65jährigen weist im Durchschnitt einen höheren 7-DHC-Gehalt in der Haut auf ($3,21 \mu\text{g}/\text{mm}^2$) als die Gruppe der 18-30jährigen ($2,95 \mu\text{g}/\text{mm}^2$). Der Korrelationskoeffizient $r_s = 0,012$. Es gibt also keinen Hinweis darauf, dass der 7-DHC-Gehalt mit zunehmendem Alter sinkt.

Hypothese A₂: Durch UV-Exposition sinkt der 7-DHC-Gehalt in der Haut (vgl. Anh. 3, Tab. 2).

Test: Es wurde der 7-DHC-Gehalt in der Haut vor Exposition und nach der 3. Exposition verglichen.

Ergebnis: Vor der Expositionsserie lag der 7-DHC-Gehalt bei $3,08 \mu\text{g}/\text{mm}^2$, danach bei $4,47 \mu\text{g}/\text{mm}^2$. Es gibt also keinen Hinweis auf eine Abnahme durch UV-Exposition. Ein explorativ durchgeführter gepaarter T-Test weist aus, dass der Anstieg des 7-DHC-Gehaltes durch UV-Exposition hoch signifikant ist.

Hypothese A₃: Bei größerer Epidermisdicke ist der 7-DHC-Gehalt in der Haut höher (vgl. Anh. 3, Tab. 3).

Test: Es wurde getestet, ob Epidermisdicke und 7-DHC-Gehalt vor der Expositionsserie korrelieren.

Ergebnis: Es konnte kein Zusammenhang festgestellt werden ($r = 0,202$).

Hypothese A₄: Mit steigendem BMI steigt der 7-DHC-Gehalt in der Haut (vgl. Anh. 3, Tab. 4).

Test: Es wurde getestet, ob BMI und 7-DHC-Gehalt vor der Expositionsserie korrelieren.

Ergebnis: Zwischen BMI und 7-DHC-Gehalt besteht ein schwacher, aber signifikanter positiver Zusammenhang ($r = 0,315$).

5.1.4.2 Prüfen von Gleichheitshypothesen

Durch Signifikanztests kann nicht nachgewiesen werden, dass eine Variable *keinen* Einfluss hat. Eine Reihe von nicht signifikant ausfallenden Tests kann aber dennoch als Stütze von Gleichheitshypothesen gedeutet werden.

Hypothese A₅: Der 7-DHC-Gehalt ist unabhängig vom Hauttyp (vgl. Anh. 3, Tab. 5).

Test: Der 7-DHC-Ausgangswert von Hauttyp II und Hauttyp III wurde verglichen.

Ergebnis: Der mittlere 7-DHC-Gehalt für Hauttyp II liegt bei 3,06 µg/mm², für Hauttyp III bei 3,02 µg/mm². Diese geringfügige Abweichung ist nicht signifikant.

Hypothese A₆: Der 7-DHC-Gehalt ist unabhängig vom Geschlecht (vgl. Anh. 3, Tab. 6).

Test: Der 7-DHC-Ausgangswert von Männern und Frauen wurde verglichen.

Ergebnis: Der mittlere 7-DHC-Gehalt beträgt bei Frauen 3,20 µg/mm², bei Männern 2,88 µg/mm². Diese Abweichung ist nicht signifikant.

Hypothese A₇: Der 7-DHC-Gehalt ist unabhängig vom Pigmentierungsgrad (vgl. Anh. 3, Tab. 7).

Test: Es wurde geprüft, ob Farbwert +b* und 7-DHC-Gehalt vor den Expositionen korrelieren.

Ergebnis: Es wurde kein Zusammenhang beobachtet (r = -0,160).

5.1.5 Einfluss der kutanen 7-DHC-Konzentration auf die UVB-induzierte Erhöhung des Vitamin-D-Status

Das kutane Provitamin D₃ (7-DHC) bildet das photochemische Substrat für die Synthese von Vitamin D₃. Es ist demzufolge denkbar, dass die Höhe des kutanen 7-DHC-Spiegels die Höhe des Vitamin-D-Status wesentlich mitbestimmt. Unsere Untersuchungen haben jedoch gezeigt, dass zwischen der 7-DHC-Konzentration und der Serumkonzentration von 25OHD₃ nur eine schwache positive Korrelation besteht; d.h. konkret, dass 1 µg 7-DHC/mm² ≈ 29 ng 25OHD₃/ml und 6 µg 7-DHC/mm² ≈ 34 ng 25OHD₃/ml entsprechen. Mit anderen Worten, einer 6-fachen Erhöhung der 7-DHC-Konzentration steht nur eine 1,17-fache Erhöhung des Vitamin-D-Status gegenüber. In unseren Experimenten konnten wir keine Abnahme der kutanen 7-DHC-Konzentration mit zunehmendem Alter der Testpersonen nachweisen (Abb. 12 a; vgl. Kap. 5.1.4.1, Hypothese A₁).

Unsere Ergebnisse stehen im Einklang mit einer Studie von Davie und Lawson (1980), wo nach UV-Bestrahlung von jungen und alten Menschen kein signifikanter Unterschied im 25OHD-Serumspiegel festgestellt wird. Das steht jedoch im Gegensatz zu anderen Mitteilungen, wonach die Haut von alten Menschen eine geringere 7-DHC-Konzentration aufweist als junge Haut. Die Vitamin-D₃-Produktionskapazität von Älteren sollte demzufolge geringer sein als die von jungen Menschen (Need et al., 1993; MacLaughlin und Holick, 1985). Altersmäßige Veränderungen der kutanen 7-DHC-Konzentration scheinen eher keine entscheidende Rolle für die kutane Produktionskapazität von Vitamin D₃ zu spielen. Nur etwa 1,3 % des kutanen Prohormons 7-DHC werden in Vitamin D₃ überführt (Davie und Lawson, 1980).

Weitere Untersuchungen haben gezeigt, dass steigende UVB-Dosen sogar eine Erhöhung des kutanen 7-DHC-Spiegels bewirken können (Abb. 12 a-c).

Folgende Medianwerte wurden bei unterschiedlichen Strahlendosen (0; 0,35; 1,05 und 2,50 SED) für 7-DHC ermittelt:

unbestrahlte Haut:	2,9 µg/mm ² Haut	(100 %)
0,35 SED:	2,7 µg/mm ² Haut	(93,1 %)
1,05 SED:	3,0 µg/mm ² Haut	(103,4 %)
2,50 SED:	4,5 µg/mm ² Haut	(155,2 %)

Bei einigen Testpersonen führten bereits relativ niedrige UV-Dosen von D = 0,35 - 1,05 SED zu einer Erhöhung der 7-DHC-Konzentration auf Werte von > 3 µg/mm² Biopsie; bei höheren Dosen kam es dagegen verschiedentlich zu einer Abnahme der 7-DHC-Konzentration (D = 1,05 - 2,50 SED zu Werten ≤ 3 µg/mm² Biopsie).

Interessanterweise wurde in Rattenhaut gefunden, dass UV-Strahlung (280-360 nm; λ_{max} = 305 nm; 115 mJ/cm² täglich für 4 Wo.) nicht nur zur photochemischen Spaltung von 7-DHC befähigt ist, sondern auch zur Konzentrationserhöhung von 7-DHC beitragen kann. Im Vergleich zu unbestrahlten Kontrolltieren konnte eine um etwa 60 % gesteigerte 7-DHC-Bildung gemessen werden (Takada, 1983). Der Cholesterolgehalt in bestrahlten Ratten zeigte dagegen keine Veränderungen. Darüber

hinaus wurde in diesen Experimenten von Takada nachgewiesen, dass Prävitamin D₃ und Vitamin D₃ den 7-DHC-Spiegel anheben, indem sie nach Bindung an ein sterol activator protein (SAP) die 7-DHC- Δ^7 -Reduktase in Rattenhaut hemmen. Diese Ergebnisse zeigen, dass die Wirkung von UV-Strahlung auf den 7-DHC-Spiegel möglicherweise nicht direkt, sondern indirekt über gebildetes Prävitamin D₃, Vitamin D₃ und sogar Calcitriol (Lehmann et al., 2001, 2005) vermittelt werden kann. Es ist aber auch möglich, dass die UV-Strahlung eine direkte deaktivierende Wirkung auf die 7-DHC- Δ^7 -Reduktase und/oder die NADPH Koenzymkonzentration in der Haut hat, so dass die Umwandlung von 7-DHC in CHOL vermindert abläuft. Es bleibt zu klären, ob diesbezüglich Spezies-Unterschiede zwischen Ratte und Mensch bestehen. Es ist allerdings zu berücksichtigen, dass die Konzentration von 7-DHC in der Epidermis etwa 20mal höher ist als sein direktes Photolyseprodukt Prävitamin D₃ (Holick et al., 1980). Da 7-DHC das photochemische Substrat für die Synthese von Prävitamin D₃ / Vitamin D₃ darstellt, könnte theoretisch eine höhere 7-DHC-Konzentration in der Haut bei gleicher UV-Dosis eine verstärkte Synthese von Prävitamin D₃ / Vitamin D₃ nach sich ziehen (Bonjour et al., 1987; Morris, 1999). Tatsächlich konnte in Experimenten mit Ratten gezeigt werden, dass nach Applikation des 7-DHC- Δ^7 -Reduktase-Inhibitors HCG-917 nicht nur der kutane 7-DHC-Spiegel sondern auch der Serumspiegel von 25OHD₃ signifikant angehoben werden konnte (Bonjour et al., 1987). Unsere Ergebnisse zeigen jedoch, dass die UV-induzierten Veränderungen des kutanen 7-DHC-Spiegels keine relevante Auswirkung auf den Vitamin-D-Status haben. Das hohe Masseverhältnis von 7-DHC zu Prävitamin D₃ in UVB-bestrahlter Haut gibt zu der Vermutung Anlass, dass die kutane 7-DHC-Menge möglicherweise nicht den absolut limitierenden Faktor für die photochemische Synthese von Prävitamin D₃ und Vitamin D₃ darstellt.

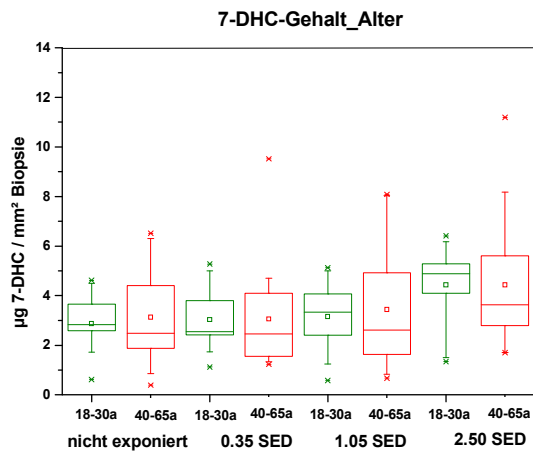


Abb. 12 a 7-DHC-Gehalt pro Hautfläche in Abhängigkeit vom Alter
 - für unbestrahlte Haut (Probe 0)
 - UV-exponierte Haut (Proben: 1 = 0,35 SED; 2 = 1,05 SED; 3 = 2,5 SED)

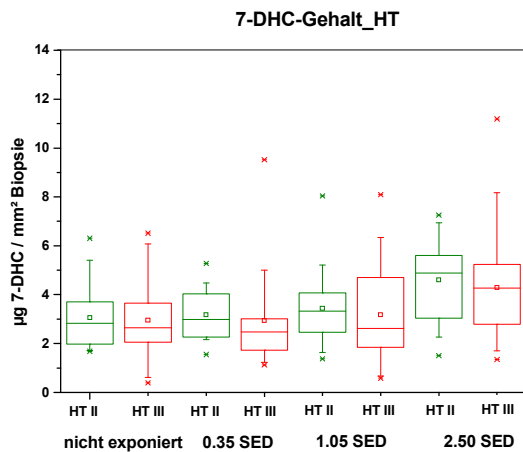


Abb. 12 b 7-DHC-Gehalt pro Hautfläche in Abhängigkeit vom Hauttyp
 - für unbestrahlte Haut (Probe 0)
 - UV-exponierte Haut (Proben: 1 = 0,35 SED; 2 = 1,05 SED; 3 = 2,5 SED)

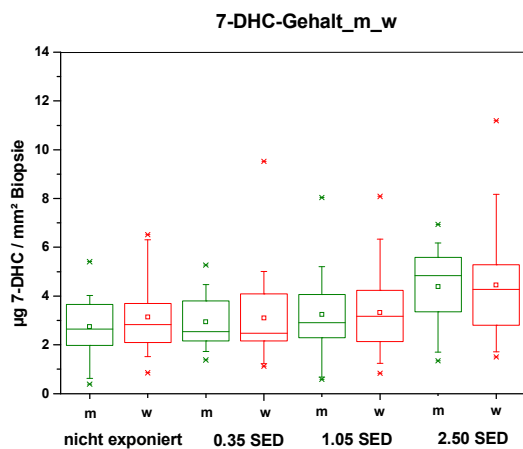


Abb. 12 c 7-DHC-Gehalt pro Hautfläche in Abhängigkeit vom Geschlecht
 - für unbestrahlte Haut (Probe 0)
 - UV-exponierte Haut (Proben: 1 = 0,35 SED; 2 = 1,05 SED; 3 = 2,5 SED)

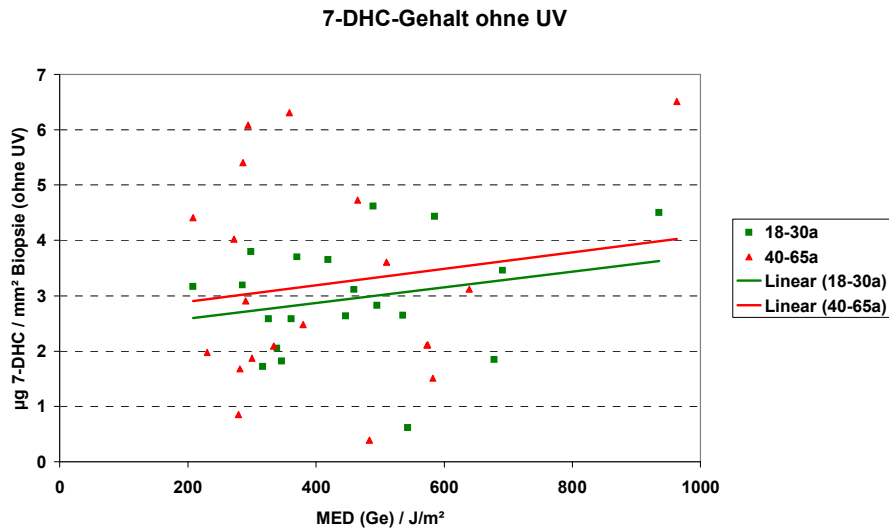


Abb. 13 a 7-DHC-Gehalt pro Hautfläche von nicht UV-exponierter Haut in Relation zur MED an der Entnahmestelle Gesäß – Einfluss Alter (lineare Regression)

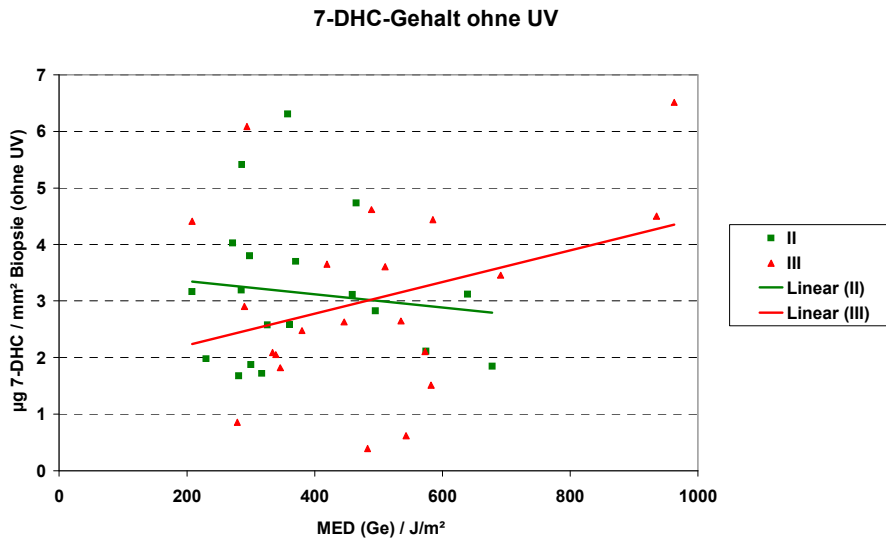


Abb. 13 b 7-DHC-Gehalt pro Hautfläche von nicht UV-exponierter Haut in Relation zur MED an der Entnahmestelle Gesäß – Einfluss UV-Hauttyp (lineare Regression)

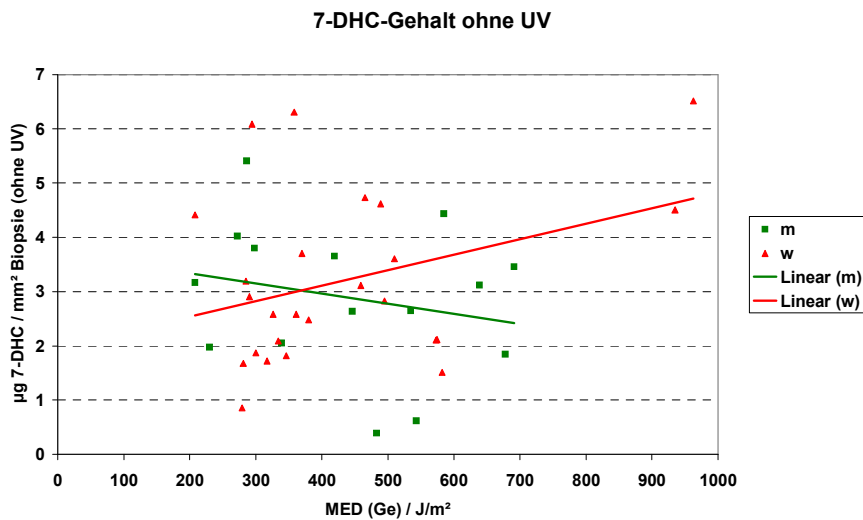


Abb. 13 c 7-DHC-Gehalt pro Hautfläche von nicht UV-exponierter Haut in Relation zur MED an der Entnahmestelle Gesäß – Einfluss Geschlecht (lineare Regression)

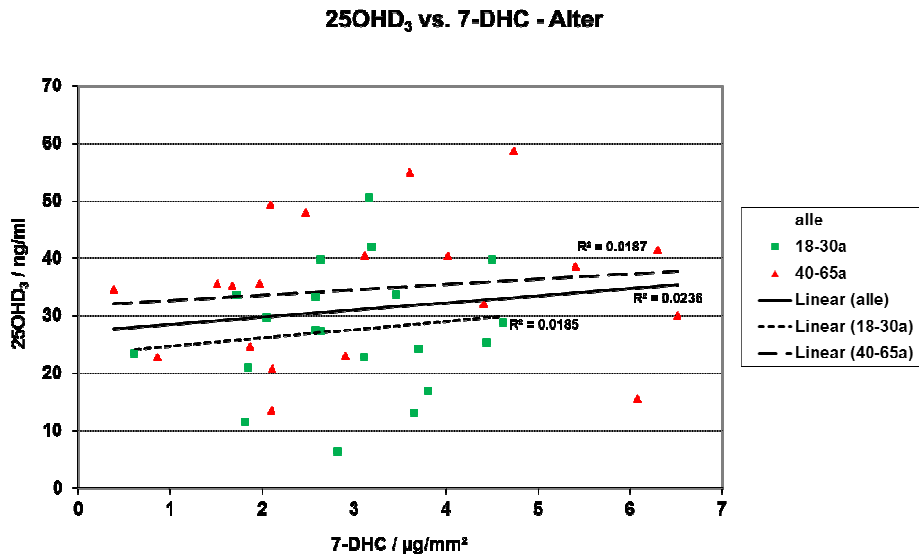


Abb. 14 a 25OHD₃-Serumspiegel in Relation zum 7-DHC-Gehalt pro Hautfläche bei nicht UV-exponierter Haut – Einfluss Alter (lineare Regression)

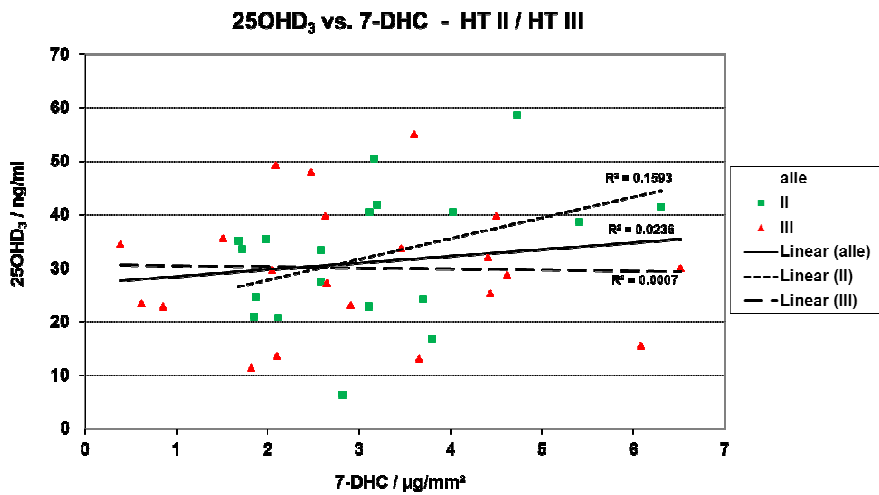


Abb. 14 b 25OHD₃-Serumspiegel in Relation zum 7-DHC-Gehalt pro Hautfläche bei nicht UV-exponierter Haut – Einfluss UV-Hauttyp (lineare Regression)

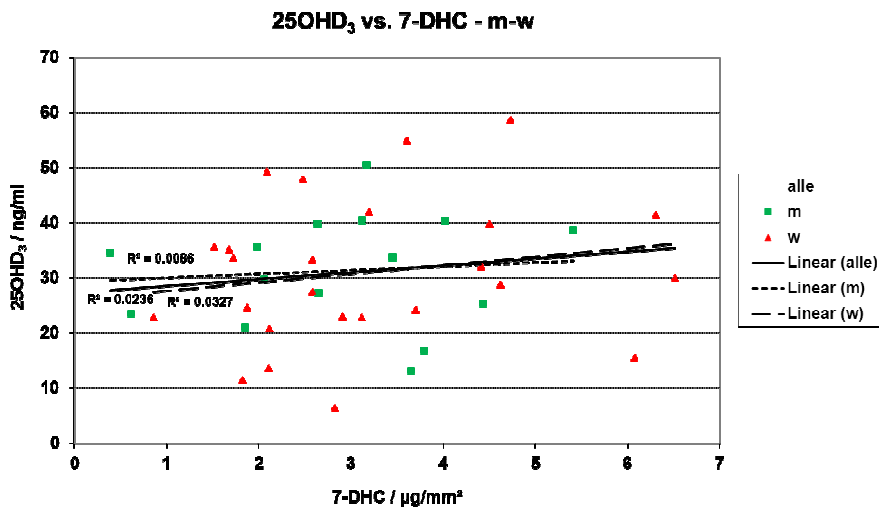


Abb. 14 c 25OHD₃-Serumspiegel in Relation zum 7-DHC-Gehalt pro Hautfläche bei nicht UV-exponierter Haut – Einfluss Geschlecht (lineare Regression)

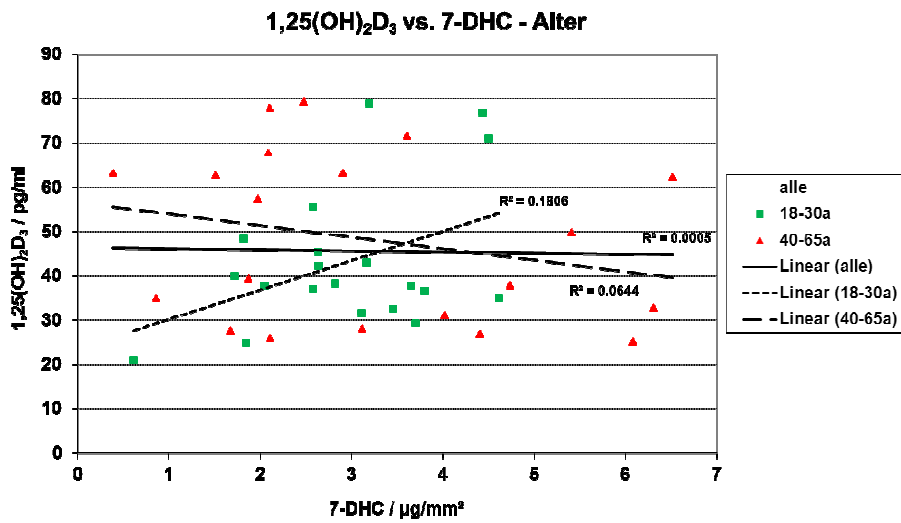


Abb. 15 a 1,25(OH)₂D₃-Serumspiegel in Relation zum 7-DHC-Gehalt pro Hautfläche bei nicht UV-exponierter Haut – Einfluss Alter (lineare Regression)

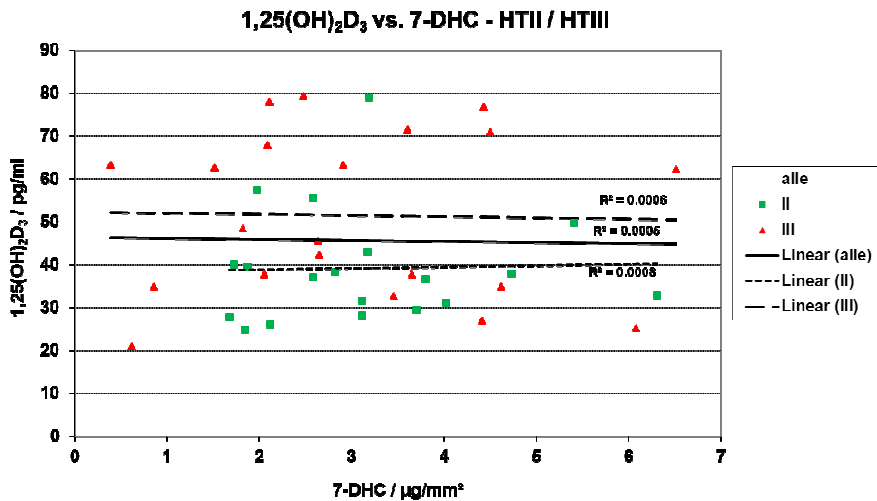


Abb. 15 b 1,25(OH)₂D₃-Serumspiegel in Relation zum 7-DHC-Gehalt pro Hautfläche bei nicht UV-exponierter Haut – Einfluss UV-Hauttyp (lineare Regression)

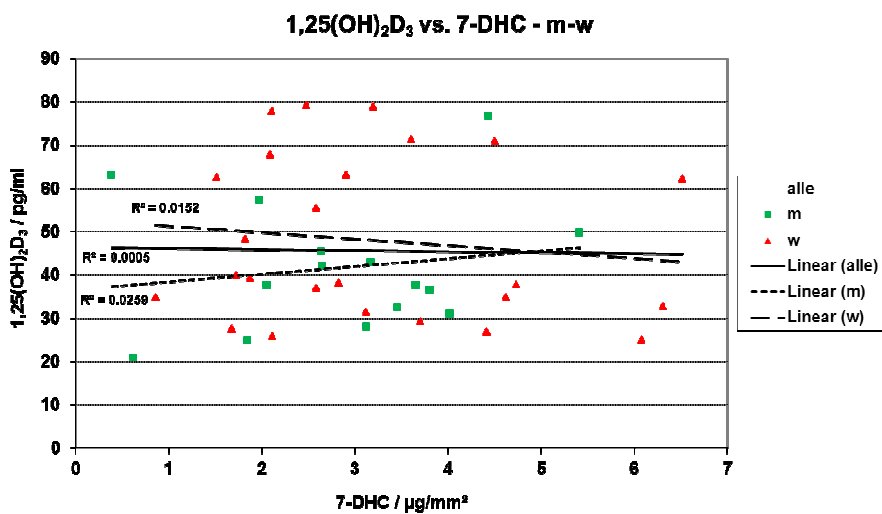


Abb. 15 c 1,25(OH)₂D₃-Serumspiegel in Relation zum 7-DHC-Gehalt pro Hautfläche bei nicht UV-exponierter Haut – Einfluss Geschlecht (lineare Regression)

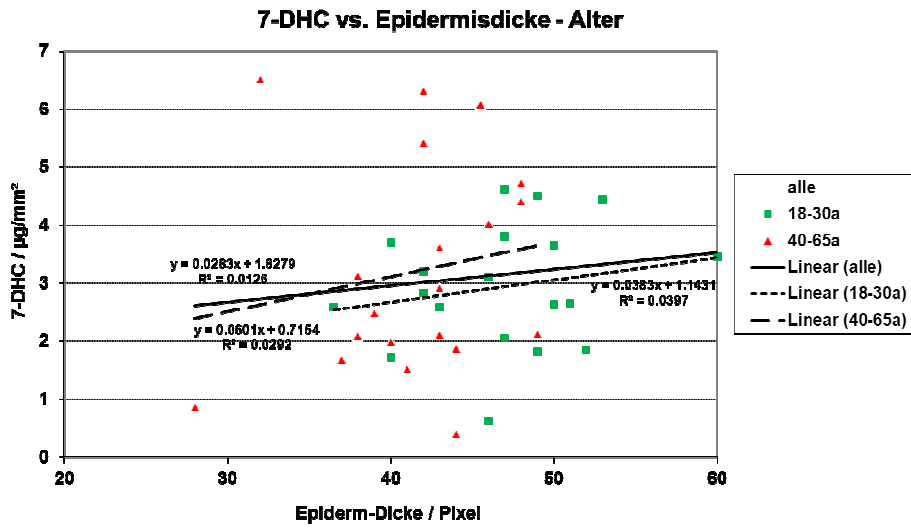


Abb. 16 a 7-DHC-Gehalt pro Hautfläche von nicht UV-exponierter Haut in Relation zur Epidermisdicke am Gesäß – Einfluss Alter (lineare Regression)

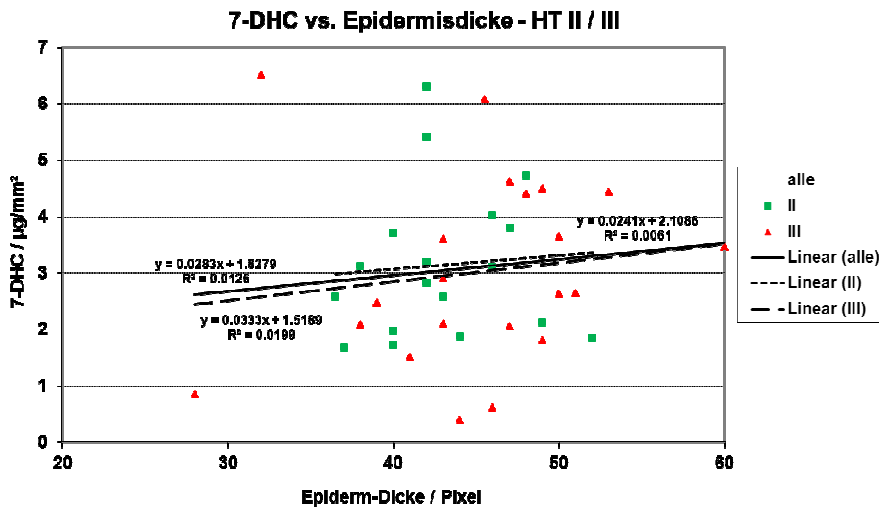


Abb. 16 b 7-DHC-Gehalt pro Hautfläche von nicht UV-exponierter Haut in Relation zur Epidermisdicke am Gesäß – Einfluss UV-Hauttyp (lineare Regression)

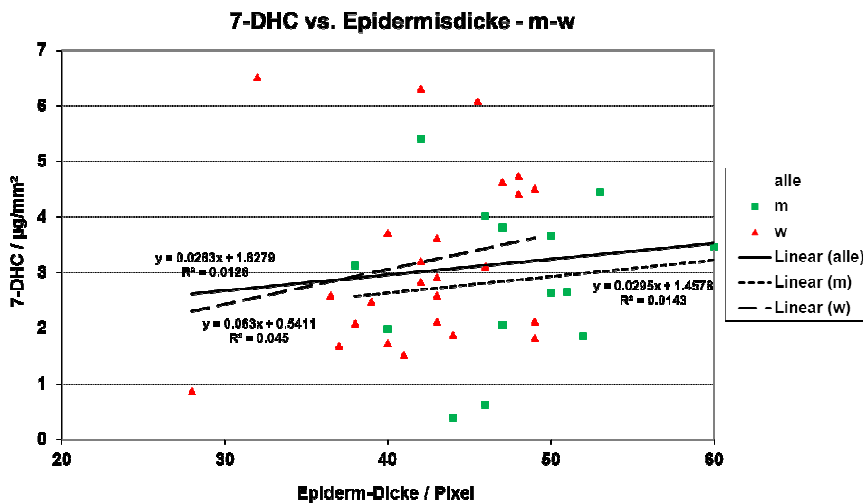


Abb. 16 c 7-DHC-Gehalt pro Hautfläche von nicht UV-exponierter Haut in Relation zur Epidermisdicke am Gesäß – Einfluss Geschlecht (lineare Regression)

7-DHC in der Haut (Studie A_Monochromator)

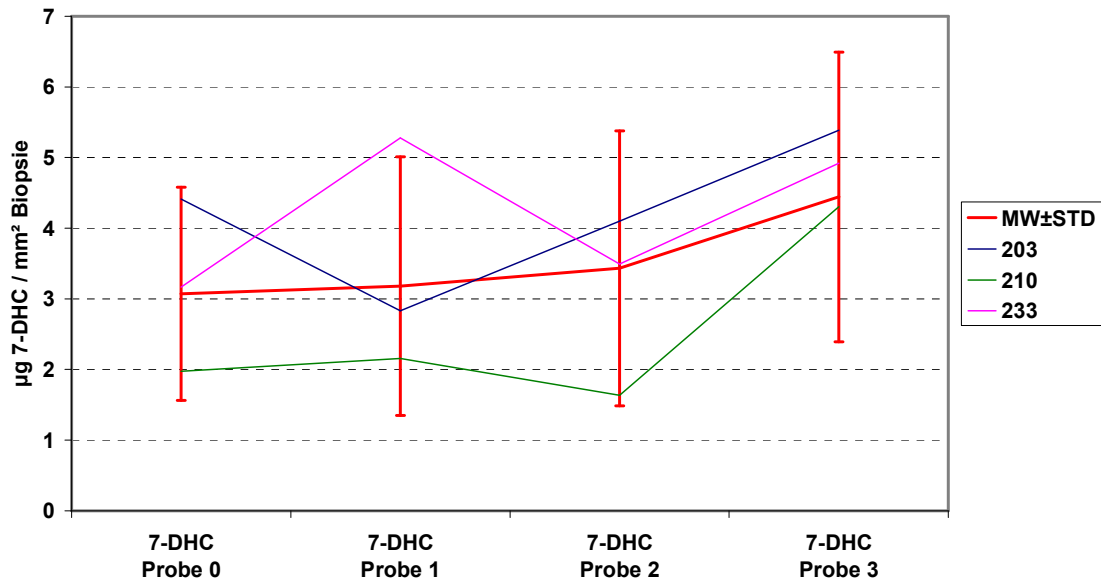


Abb. 17 7-DHC-Gehalt pro Hautfläche exemplarisch von drei Probanden
 - für unbestrahlte Haut (Probe 0)
 - für **monochromatisch** UV-exponierte Haut ($\lambda = 300 \text{ nm}$)
 (Proben: 1 = 0,35 SED; 2 = 1,05 SED; 3 = 2,5 SED)

7-DHC in der Haut (Studie A_flache Stanze)

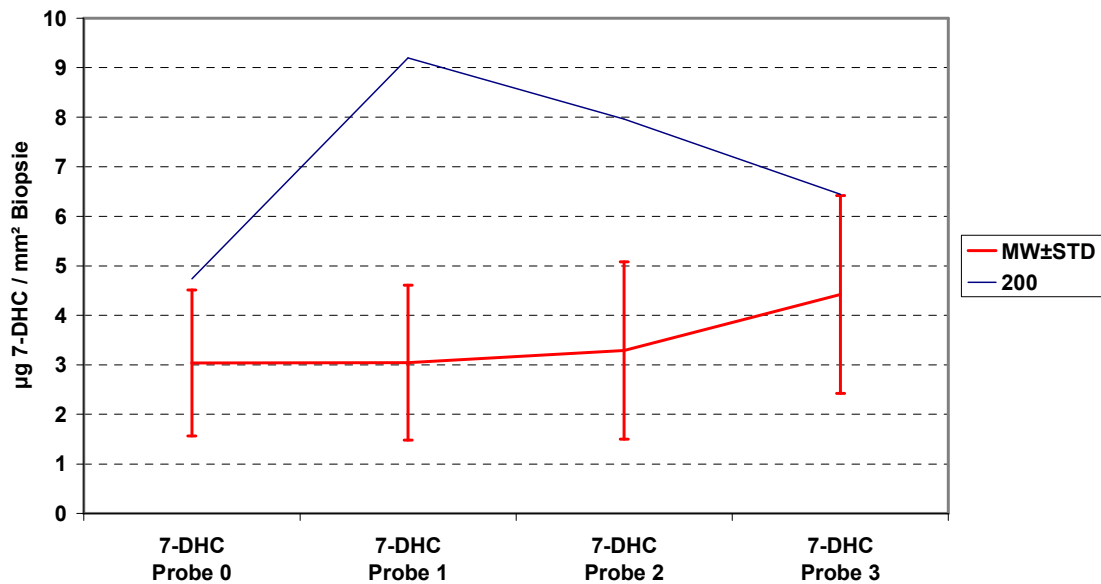


Abb. 18 7-DHC-Gehalt pro Hautfläche bei einer flachen Stanze (Einzelbefund) in Relation zu den Mittelwerten der Studie A

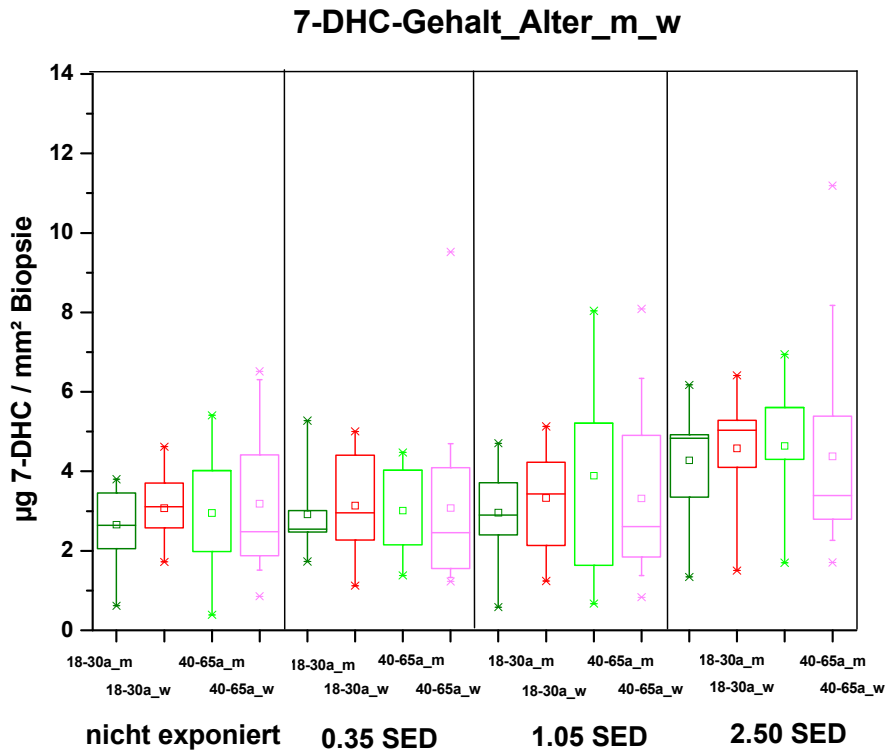


Abb. 19 7-DHC-Gehalt pro Hautfläche von nicht UV-exponierter Haut in Relation zum Alter an der Entnahmestelle Gesäß – Einfluss Geschlecht

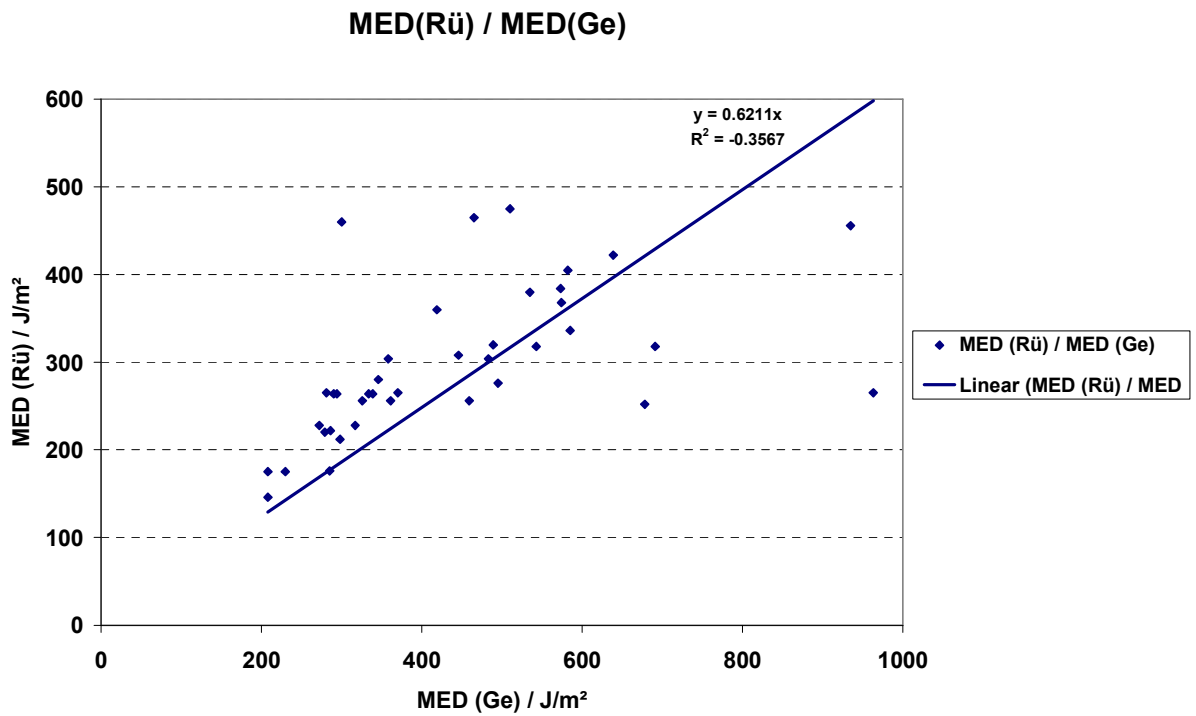


Abb. 20 MED(Rücken) vs. MED(Gesäß)

5.2 Studie B „Untersuchung der Photosynthese-Effektivität in der Haut von 7-DHC zu 25OHD₃ im Serum für Hautareale unterschiedlicher Körperregionen“

5.2.1 Hintergrund

Die minimale Erythemdosis MED ist über die Körperregionen der Menschen keine konstante Größe. So ist die MED für den Handrücken etwa vierfach höher als für das Gesicht oder den Rücken, etwa doppelt so hoch wie am Unterarm usw. Es ist also anzunehmen, dass es ähnlich große Unterschiede in der Effektivität bezüglich der photosynthetischen Umbildung von Provitamin D₃ (7-DHC) zu Prävitamin D₃ gibt. Als Basis für die späteren Empfehlungen unter Berücksichtigung von solarer UV-Bestrahlung und exponierten Hautarealen müssen mögliche Unterschiede zwischen Körperarealen bekannt sein.

Anmerkung: Inwieweit zwischen den Hautarealen Unterschiede bezüglich des Aktionsspektrums auftreten, kann nicht gesagt werden. Blickt man auf die Studien zum Aktionsspektrum des UV-Erythems, wurden diese am Rücken bzw. Gesäß ausgeführt. Für andere Körperregionen liegen keine Ergebnisse vor, aus denen man Rückschlüsse für ggf. Änderungen im Aktionsspektrum der Prävitamin-D₃-Bildung ziehen könnte.

5.2.2 Studiendesign

Probanden:

- UV-Hauttyp: HT II, normal pigmentiert (n = 10)
HT III, normal pigmentiert (n = 10)

gleichverteilt:

- Alter: 18-30 a
- Geschlecht: männlich; weiblich

UV-Bestrahlungstechnik und Dokumentation

siehe Kap. 4.2

Studiendesign

- Untersuchungszeitraum - Wintermonate (ohne solare Störeinflüsse bzgl. Vitamin-D-Status)
- photodiagnostische MED-Bestimmungen - siehe Kap. 4.2.2
- Vitamin-D-Status - 25OHD₃ aus Blutproben (1,25OHD₃ nur Ausgangs- und Endwert)

- bestrahlte Hautareale je Proband - Unterarm + Hände
- Waden
- Oberschenkel/vorn
- Gesicht
- Bauch
- Rücken
- Bestrahlte Hautfläche je Areal - A_{Haut} = 500 cm²
- UV-Dosis - je 0,7 MED (individuell – Rücken)
- Zeitablauf UV-Bestrahlungen - Blutprobe (Ausgangswert im Winter)
 - 1. Areal (3 x: Do-Mo-Mi bzw. Fr-Di-Do)
 - Blutprobe
 - 13 Tage „Auswaschphase“
 - 2. Areal (3 x Do-Mo-Mi bzw. Fr-Di-Do)
 - Blutprobe
 - 13 Tage „Auswaschphase“
 - 3. Areal (3 x: Do-Mo-Mi bzw. Fr-Di-Do)
 - Blutprobe
 - 13 Tage „Auswaschphase“
 - 4. Areal (3 x Do-Mo-Mi bzw. Fr-Di-Do)
 - Blutprobe
 - 10 Tage „Auswaschphase“
 - 5. Areal (3 x: Mo-Mi-Mo bzw. Di-Do-Di)
 - Blutprobe
 - 14 Tage „Auswaschphase“
 - 6. Areal (3 x Mi-Fr-Di bzw. Do-Mo-Mi)
 - Blutprobe (Endwert)

- Zeitpunkt Blutentnahme - 24 h nach der vorangegangenen UV-Exposition
- Effektivität der UV-Exposition - UV-Bestrahlung eines Kunstkopfes analog Probandengesicht auf 500 cm² gewölbte Fläche - Messung der Expositionsverteilung mittels PSF-Dosimetern des Gesichtes

5.2.3 Durchführung

- Voruntersuchungen MED-Bestimmung, lichtoptische Messungen für Epidermisdickebestimmung und Pigmentierungsgrad, BMI-Bestimmung (05.01.09 bis 08.01.09)
- 6 Körperareale je 3 serielle UV-Bestrahlungen mit je $H_{er} = 0,7$ MED (individuell) (08.01.09 bis 30.04.09)

5.2.4 Ergebnisdarstellung

In Tabelle 4 sind die minimalen Erythemdosen in Abhängigkeit vom Körperareal gegeben, wie von Olson et al. (1966) an 12 Probanden bestimmt. Bezogen auf die Haut des Bauches wurde daraus die UV-Erythem-Effizienz der Haut der weiteren Körperregionen berechnet.

Im Ergebnis der Probandenuntersuchungen der Studie B sind für die o.g. sechs Körperregionen der mittlere Anstieg für den 25OHD₃-Serumspiegel nach je 3 seriellen UV-Expositionen mit 0,7 MED (Rücken) angegeben. Auch daraus wurde die photobiologische Effizienz – hier aber für die 25OHD₃-Bildung berechnet.

Die 25OHD₃-Bildungseffizienz und die UV-Erythemeffizienz je untersuchtem Körperareal sind identisch, wie das Verhältnis aus beiden in Tabelle 4 zeigt!

Der 25OHD₃-Anstieg aller Probanden und differenziert nach Hauttyp II und Hauttyp III für die untersuchten sechs Körperregionen (Abb. 22; vgl. Kap. 5.2.5.2 Hypothese B₄) zeigt auch hier erneut die weitgehende Unabhängigkeit des 25OHD₃-Bildungsvermögens vom Hauttyp, wenn die UV-Exposition gemäß der photobiologischen Sensitivität der Haut, orientiert an der individuellen MED, erfolgt.

Die in Tabelle 5 angegebene effektive biologische Wirksamkeit der UV-Strahlung auf die gewölbte Gesichtsfläche von insgesamt 500 cm² wurde mittels Polysulfonfilm(PSF)-Dosimetermessungen bestimmt. PSF-Dosimeter zeichnen sich durch eine weitgehend cosinus-gerechte Winkelresponse aus (Krins et al., 2000; Bolsee et al., 2000). Für die Haut wird ebenfalls eine weitgehend cosinus-gerechte Winkelresponse angenommen.

In Abbildung 21 a ist die Verteilung der PSF-Dosimeter an einem Kunstkopf dargestellt, zur Bestimmung der photobiologischen Effektivität der UV-Strahlung unter gleichen Bestrahlungsparametern wie für das Gesicht der Probanden der Studie B. Abbildung 21 b zeigt die UV-Exposition des Kunstkopfes mit den PSF-Dosimetern.

5.2.5 Statistische Auswertung

5.2.5.1 Hypothesenprüfung

Alle hypothesenprüfenden Tests wurden auf einem Signifikanzniveau von $p = 0,05$ durchgeführt.

Hypothese B₁: Die 25OHD₃-Synthese-Effektivität ist von der Körperregion abhängig. Die Verhältnisse der 25OHD₃-Synthese-Effektivität verschiedener Körperregionen entsprechen der Verteilung der UV-Erythem-Effektivität (vgl. Anh. 3, Tab. 8,9).

$\Delta 25\text{OHD}_3(\text{Bauch}) > \Delta 25\text{OHD}_3(\text{Gesicht}) > \Delta 25\text{OHD}_3(\text{Rücken}) > \Delta 25\text{OHD}_3(\text{Wade}) > \Delta 25\text{OHD}_3(\text{Hände})$

Test: In einer Reihe von 4 gepaarten T-Tests (1-seitig) wurde die 25OHD₃-Synthese-Effektivität von Bauch und Gesicht, Gesicht und Rücken, Rücken und Waden sowie Waden und Händen verglichen. Das Signifikanzniveau wurde auf $p = 0,025$ (bei 2-seitiger Ausgabe in SPSS) angepasst (Sidak-Korrektur).

Durch weitere explorative T-Tests (ohne Anpassung des Signifikanzniveaus) wurde die 25OHD₃-Synthese-Effektivität von Oberschenkeln und Händen, Rücken und Oberschenkeln sowie Bauch und Rücken verglichen.

Ergebnis: In Übereinstimmung mit der Erythem-Effektivität ist die 25OHD₃-Synthese-Effektivität am Rücken größer als an der Wade.

In Übereinstimmung mit der Erythem-Effektivität ist die 25OHD₃-Synthese-Effektivität im Gesicht höher als am Rücken.

In Übereinstimmung mit der Erythem-Effektivität entspricht die 25OHD₃-Synthese-Effektivität im Gesicht etwa der am Bauch.

Für die Waden konnte keine signifikant geringere Effektivität als für die Hände festgestellt werden.

Die explorativen Vergleiche ergeben eine signifikant höhere Effektivität der Oberschenkel gegenüber den Händen, des Rückens gegenüber den Oberschenkeln und des Bauches gegenüber dem Rücken.

Hypothese B₂: Körperregionen mit geringerer UV-Erythem-Effektivität haben auch eine geringere 25OHD₃-Synthese-Effektivität (vgl. Anh. 3, Tab. 10,11).

Test: Hypothesenprüfend wurde getestet, ob zwischen 25OHD₃-Synthese-Effektivität einer Körperregion (individuelle Daten je Proband) und jeweiliger durchschnittlicher MED (nach Olson et al., 1962 – gleicher Wert für alle Probanden) eine negative Korrelation nach Spearman (r_s) besteht. Zusätzlich wurde untersucht, ob zwischen durchschnittlicher 25OHD₃-Synthese-Effektivität einer Körperregion und jeweiliger durchschnittlicher MED (nach Olson et al., 1962) eine Korrelation nach Pearson besteht.

Ergebnis: Zwischen MED(Körperregion) und 25OHD₃-Synthese-Effektivität besteht ein deutlicher negativer Zusammenhang ($r_s = -,782$). Auch die Mittelwerte von MED und 25OHD₃-Anstieg je Körperregion ergeben einen nahezu perfekten negativen Zusammenhang ($r = 0,967$), der trotz der geringen Fallzahl hoch signifikant ist.

Hypothese B₃: Es besteht ein negativer Zusammenhang zwischen Epidermisdicke und 25OHD₃-Anstieg (vgl. Anh. 3, Tab. 12).

Test: Getestet wurde die Korrelation zwischen Epidermisdicke (Durchschnitt aus Ausgangswert und Endwert nach 3 UV-Expositionen) und 25OHD₃-Anstieg nach 3 UV-Expositionen. Dabei wurden alle Körperregionen je Proband als eigener Fall behandelt (gepooltes Modell).

Ergebnis: Zwischen Epidermisdicke und 25OHD₃-Anstieg besteht ein schwacher, aber signifikanter negativer Zusammenhang ($r_s = -0,269$). Bei Aufteilung des Datensatzes nach Körperregionen ist keine negative Korrelation zu beobachten, bei Aufteilung nach Probandennummer teilweise sehr deutliche. Dies lässt darauf schließen, dass für eine gegebene Körperregion die individuelle Epidermisdicke keinen Einfluss auf die 25OHD₃-Synthese-Effektivität hat.

5.2.5.2 Prüfen von Gleichheitshypothesen

Durch Signifikanztests kann nicht nachgewiesen werden, dass eine Variable *keinen* Einfluss hat. Eine Reihe von nicht signifikant ausfallenden Tests kann aber dennoch als Stütze von Gleichheitshypothesen gedeutet werden.

Hypothese B₄: Die 25OHD₃-Synthese-Effektivität ist unabhängig vom Hauttyp, wenn die UV-Exposition an der individuellen minimalen Erythemdosis MED (Rücken) orientiert appliziert wird (vgl. Anh. 3, Tab. 13).

Test: Durch eine Reihe doppelter T-Tests wurden die durchschnittlichen 25OHD₃-Anstiege von Hauttyp II und III miteinander verglichen. Die Tests erfolgten für jede Körperregion und für den 25OHD₃-Anstieg während der gesamten Studie.

Ergebnis: In keinem Test war ein signifikanter Unterschied bzgl. der 25OHD₃-Synthese-Effektivität zwischen den Hauttypen II und III nachweisbar. Es wurden nur geringfügige Unterschiede zwischen den Gruppenmittelwerten beobachtet.

Hypothese B₅: Die 25OHD₃-Synthese-Effektivität ist nicht vom Geschlecht abhängig (vgl. Anh. 3, Tab. 14).

Test: Durch eine Reihe doppelter T-Tests wurden die durchschnittlichen 25OHD₃-Anstiege von Männern und Frauen miteinander verglichen. Die Tests erfolgten für jede Körperregion und für den 25OHD₃-Anstieg während der gesamten Studie.

Ergebnis: Für keine Körperregion ein signifikanter Unterschied bzgl. der 25OHD₃-Synthese-Effektivität zwischen den Hauttypen II und III nachweisbar.

Es wurden nur geringfügige Unterschiede zwischen den Gruppenmittelwerten beobachtet; außer bei den Waden war bei Frauen ein leicht höheres Ansteigen zu beobachten. Überraschend ist der relativ große und signifikante Unterschied zwischen Männern und Frauen, wenn man die 25OHD₃-Werte vor und nach der Studie vergleicht.

Diese Unterschiede müssen auf Einflüsse während der Auswaschphasen zurückzuführen sein (vgl. Hypothese B₇).

Hypothese B₆: Die in den Auswaschphasen kumulierten Änderungen sind unabhängig vom Hauttyp (vgl. Anh. 3, Tab. 15).

Test: Durch einen doppelten T-Test wurde geprüft, ob die Summe aller Änderungen des 25OHD₃-Niveaus zwischen den Expositionsphasen sich bei Hauttyp II und III unterscheidet.

Ergebnis: Bezüglich des Abfalls des 25OHD₃-Spiegels zwischen den Bestrahlungsserien ist kein Unterschied zwischen Hauttyp II (Δ 25OHD₃ = -13,6 ng/ml) und III (Δ 25OHD₃ = -13,4 ng/ml) erkennbar.

Hypothese B₇: Die in den Auswaschphasen kumulierten Änderungen sind unabhängig vom Geschlecht (vgl. Anh. 3, Tab. 16).

Test: Durch einen doppelten T-Test wurde geprüft, ob die Summe aller Änderungen des 25OHD₃-Niveaus zwischen den Expositionsphasen sich bei Männern und Frauen unterscheidet.

Ergebnis: In dieser Studie zeigt sich zwischen den Bestrahlungsserien bei den Frauen ein deutlich stärkerer Abfall des 25OHD₃-Levels (Δ 25OHD₃ = -16,8 ng/ml) als bei den Männern (Δ 25OHD₃ = -10,5 ng/ml). Die Abweichung ist auf 5%-Niveau signifikant.

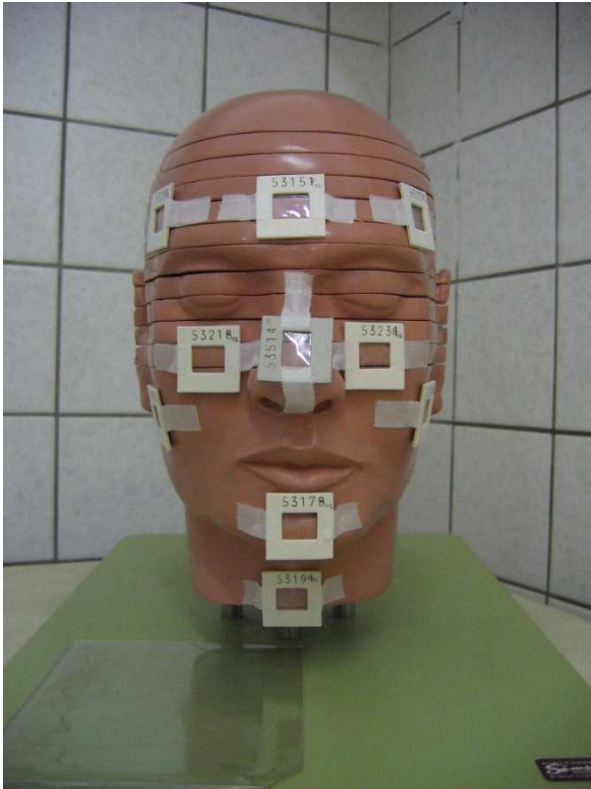


Abb. 21 a Kunstkopf mit PSF-Dosimetern zur Messung der photobiologischen Effektivität der UV-Strahlung abhängig vom Einfallswinkel



Abb. 21 b Kunstkopf mit PSF-Dosimetern UV-exponiert mit gleichen Bestrahlungsparametern wie die Probanden der Studie B im Gesicht

Tab. 4 Bestimmung der relativen Vitamin-D-Bildungseffizienz und Erythem-Effizienz bezogen auf die Haut des Bauches

Körperregion	H (297 nm) / J/m ² aus: (Olson et al., 1966)	Erythem-Effizienz = 1 / (MED/MED(Bauch))	Effizienz		Vitamin-D-Bildungseffizienz $\Delta(25\text{OHD}_3)/\Delta(25\text{OHD}_3 \text{ Bauch})$	$\Delta(25\text{OHD}_3)$ 3x 0.7MED auf 500cm ²
			VD ₃ / Ery			
Bauch	206 ± 56	1.00	1.00		1.00	5.99
Brust	204 ± 84	1.01				
Rücken	256 ± 111	0.80	1.01		0.81	4.85
Stirn	204 ± 53	1.01				
Wange	211 ± 42	0.98	1.01		0.99	3.92
Nacken	218 ± 93	0.94				
Vorderer Oberarm	380 ± 105	0.54				
Hinterer Oberarm	325 ± 101	0.63				
Vorderer Unterarm	424 ± 104	0.49				
Hinterer Unterarm	481 ± 191	0.43				
Handrücken	856 ± 177	0.24	1.12		0.27	1.61
Oberschenkel					0.38	2.29
Unterschenkel	691 ± 272	0.30	0.88		0.26	1.58

Tab. 5 Gewölbtes Gesicht (≈ 500 cm²) – Vitamin-D-Bildungseffizienz (entsprechend ebenem Hautareal)

	Kleines Gesicht	Normales Gesicht
Effektive biol. Wirksamkeit von 500 cm ² Gesicht/gewölbt	0.59	0.66
Ratio Wange/Bauch ($\Delta 25\text{OHD}_3$)	0.65	0.65
Vitamin-D-Bildungseffizienz aus 0.65 VD ₃ -Effizienz gewölbt	1.11	0.99

Abhängigkeit der 25OHD₃-Bildungseffektivität der Haut von der Körperregion

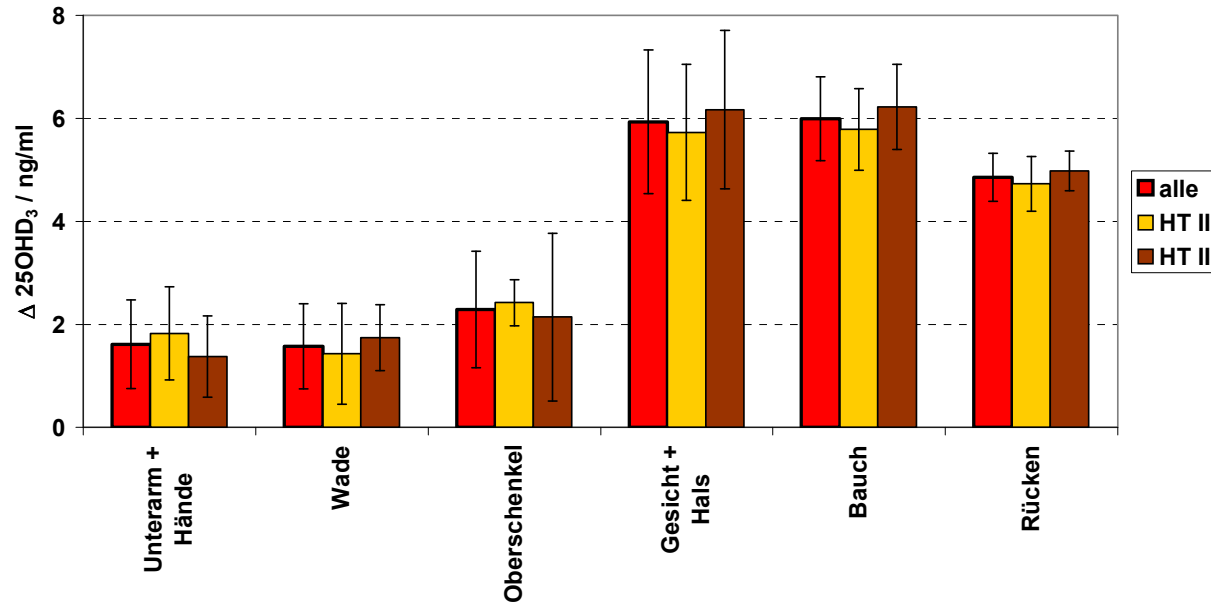


Abb. 22 Abhängigkeit der 25OHD₃-Bildungseffektivität der Haut von der Körperregion
(Werte für Gesicht+Hals: korrigiert bezüglich Einfallswinkel auf gewölbte Gesichtsfläche von 500 cm²)

5.3 Studie C „Untersuchung des 25OHD₃-Serumspiegels in Abhängigkeit von applizierter biologisch-wirksamer Bestrahlung H_{eff} und von exponierter Hautfläche A_{Haut} mittels simulierter Solarstrahlung“

5.3.1 Studiendesign

Die Methoden für die Teilstudien C.1, C.2, C.3 sind bezüglich des Untersuchungsspektrums und der Untersuchungsdurchführung analog.

Probanden:

- UV-Hauttyp: HT II, normal pigmentiert (n = 20)
HT III, normal pigmentiert (n = 20)

gleichverteilt:

- Altersgruppen: 18-30 a; 40-65 a
- Geschlecht: männlich; weiblich

Aus organisatorischen Gründen wurde die Studie C.3 in zwei Gruppen C.3.1 und C.3.2 mit je 20 Probanden aufgeteilt, die in zwei verschiedenen Zeiträumen untersucht wurden.

UV-Bestrahlungstechnik und Dokumentation

siehe Kap. 4.2

Studiendesign

- Untersuchungszeitraum - Wintermonate (ohne solare Störeinflüsse bzgl. Vitamin-D-Status)
- photodiagnostische MED-Bestimmungen - siehe Kap. 4.2.2
- Vitamin-D-Status - 25OHD₃ aus Blutproben (1,25OHD₃ nur Ausgangs- und Endwert)
- Bestrahlte Hautareale je Proband
 1. Gesicht und Hände (Hautfläche A_{Haut} ≈ 500 cm²)
 2. Ganzkörperbestrahlung (Hautfläche A_{Haut} ≤ 20.000 cm²)
- UV-Dosis
 - C.1: 0,1 MED (individuell)
 - C.2: 0,3 MED (individuell)
 - C.3.1: 0,7 MED (individuell)
 - C.3.2: 0,7 MED (individuell)
- Zeitablauf UV-Bestrahlungen
 - Blutprobe (Ausgangswert im Winter)
 - 1. Woche (2 x Gesicht + Hände)
 - Blutprobe
 - 2. Woche (2 x Gesicht + Hände)
 - Blutprobe
 - 3. Woche (2 x Gesicht + Hände)
 - Blutprobe
 - Pause: 3 Wochen „Auswaschphase“
 - Blutprobe (Ausgangswert)
 - 1. Woche (2 x Ganzkörper)
 - Blutprobe
 - 2. Woche (2 x Ganzkörper)
 - Blutprobe
 - 3. Woche (2 x Ganzkörper)
 - Blutprobe (Endwert)
- Zeitpunkt Blutentnahme - 24 h nach der vorangegangenen UV-Exposition

5.3.2 Durchführung

5.3.2.1 Teilstudie C.1 Erythem-wirksame Bestrahlung H_{er} = 0,1 MED (individuell)

- Voruntersuchungen MED-Bestimmung, lichtoptische Messungen für Epidermisdickebestimmung und Pigmentierungsgrad, BMI-Bestimmung, Blutdruckmessung (06.01.09 bis 22.01.09)
- Gesicht und Hände 6 serielle UV-Bestrahlungen mit je H_{er} = 0,1 MED (individuell) (26.01.09 bis 13.02.09)
- Ganzkörper 6 serielle UV-Bestrahlungen mit je H_{er} = 0,1 MED (individuell) (09.03.09 bis 27.03.09)

5.3.2.2 Teilstudie C.2 Erythem-wirksame Bestrahlung $H_{er} = 0,3$ MED (individuell)

- Voruntersuchungen MED-Bestimmung, lichtoptische Messungen für Epidermisdickebestimmung und Pigmentierungsgrad, BMI-Bestimmung, Blutdruckmessung (05.01.09 bis 18.02.09)
- Gesicht und Hände 6 serielle UV-Bestrahlungen mit je $H_{er} = 0,3$ MED (individuell) (16.02.09 bis 06.03.09)
- Ganzkörper 6 serielle UV-Bestrahlungen mit je $H_{er} = 0,3$ MED (individuell) (02.04.09 bis 22.04.09)

5.3.2.3 Teilstudie C.3 Erythem-wirksame Bestrahlung $H_{er} = 0,7$ MED (individuell)

Teilstudie C.3.1:

- Voruntersuchungen MED-Bestimmung, lichtoptische Messungen für Epidermisdickebestimmung und Pigmentierungsgrad, BMI-Bestimmung, Blutdruckmessung (03.03.08 bis 10.03.08)
- Gesicht und Hände 6 serielle UV-Bestrahlungen mit je $H_{er} = 0,7$ MED (individuell) (17.03.08 bis 04.04.08)
- Ganzkörper 6 serielle UV-Bestrahlungen mit je $H_{er} = 0,7$ MED (individuell) (22.04.08 bis 09.05.08)

Teilstudie C.3.2:

- Voruntersuchungen MED-Bestimmung, lichtoptische Messungen für Epidermisdickebestimmung und Pigmentierungsgrad, BMI-Bestimmung, Blutdruckmessung (20.10.08 bis 24.10.08)
- Gesicht und Hände 6 serielle UV-Bestrahlungen mit je $H_{er} = 0,7$ MED (individuell) (27.10.08 bis 14.11.08)
- Ganzkörper 6 serielle UV-Bestrahlungen mit je $H_{er} = 0,7$ MED (individuell) (01.12.08 bis 19.12.08)

5.3.3 Ergebnisse und Diskussion zu Studien C.1, C.2 und C.3

5.3.3.1 Ergebnisse

Die Ergebnisse zum Einfluss von je sechs seriellen UV-Expositionen erythem-effektiv in Höhe von 0,1 MED, 0,3 MED bzw. 0,7 MED auf den 25OHD₃-Serumspiegel sind in der Grafik Abb. 24 (mit (a)-(d) für die Absolutwerte und (e)-(h) für den Anstieg) zusammengefasst. Dabei erfolgten zuerst sechs serielle UV-Expositionen auf Gesicht und Hände der Probanden über drei Wochen. Nach einer dreiwöchigen Auswaschphase erfolgten weitere sechs serielle UV-Expositionen auf die Haut des ganzen Körpers. Die Abbildung 24 a-d zeigt den mittleren Verlauf des Absolutwertes des 25OHD₃-Serumspiegels über die gesamte Untersuchungsdauer und zusätzlich in der Differenzierung nach Alter 18-30 a bzw. 40-65 a. In der Abbildung 24 e-h wird der mittlere 25OHD₃-Anstieg nach Woche 1, 2 sowie 3 der jeweiligen seriellen UV-Bestrahlungen für die Areale Gesicht und Hände (Ge+Hä) und Ganzkörper (GK) dargestellt. Analoge Darstellungen sind im Anhang bezüglich UV-Hauttyp II bzw. III (Anh. 2, Abb. 8 a-h) und bezüglich Geschlecht (Anh. 2, Abb. 9 a-h) gegeben.

Die individuelle photobiologische Sensitivität für die Vitamin-D-Bildung wurde an der Empfindlichkeit bezüglich des UV-Erythems bemessen. Wird die applizierte biologische wirksame UV-Exposition an der individuellen MED bemessen, ist für Personen des UV-Hauttyps II bzw. III die Bildungseffektivität bezüglich 25OHD₃ weitgehend unabhängig vom Hauttyp (vgl. Kap. 5.3.4.2 Hypothese C₆; Kap. 3.2.2). Mit 0,7 MED, 0,3 MED bzw. 0,1 MED auf Gesicht und Hände wird ein mittlerer 25OHD₃-Anstieg um +4,9 ng/ml, +3,3 ng/ml bzw. +1,6 ng/ml erreicht. Durch serielle UV-Ganzkörperbestrahlungen entsprechender Dosierung werden im Mittel +16,3 ng/ml, +9,2 ng/ml bzw. +5,9 ng/ml erzielt. Jedoch war in der 3wöchigen Auswaschphase der Untersuchungen, für die die Winterperiode mit nur minimalem solaren Einfluss auf die Vitamin-D-Bildung gewählt worden war, ein Rückgang des erzielten 25OHD₃-Anstieges von 2-5 ng/ml zu verzeichnen.

Tab. 6 Relative Dosis-Wirkung-Beziehung aus 6 seriellen UV-Expositionen

MED	Gesicht + Hände (Ge+Hä)	Ganzkörper (GK)
0,1	1	3
0,3	1,5	4,5
0,7	2,5	8
Effektivität Ge+Hä zu GK:	1	3

Die Relationen der 25OHD₃-Bildungseffizienz mit 1:3 von Teilkörperbestrahlung auf Gesicht und Hände zu Ganzkörperexpositionen spiegeln auch die in Kapitel 5.2 dargelegten Erkenntnisse zur körperregionsabhängigen Bildungseffizienz wider. Die von Holick (2004) postulierte lineare, körperregionsunabhängige Hochrechnung der Bildungseffizienz mit 1:6 trifft nicht zu.

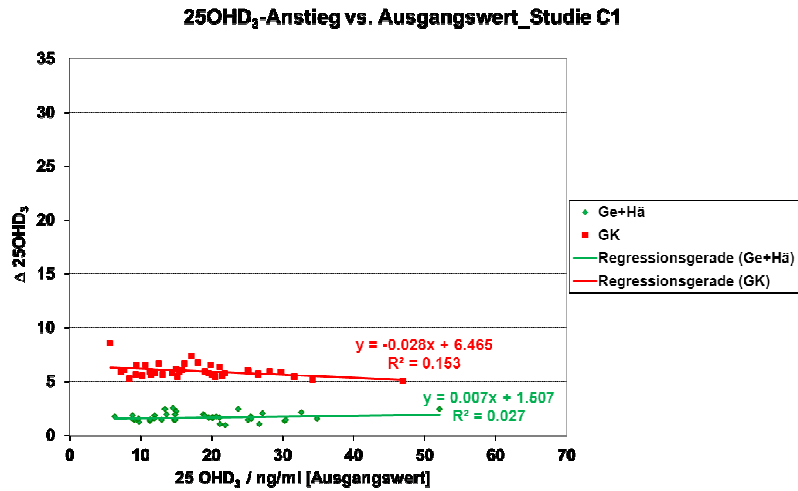


Abb. 23 a Anstieg $\Delta 25\text{OHD}_3$ bezogen auf 25OHD_3 -Ausgangswert
 - nach 6 seriellen UV-Expositionen mit 0,1 MED (Studie C.1)
 - auf Gesicht und Hände (Ge+Hä) bzw. Ganzkörper (GK)

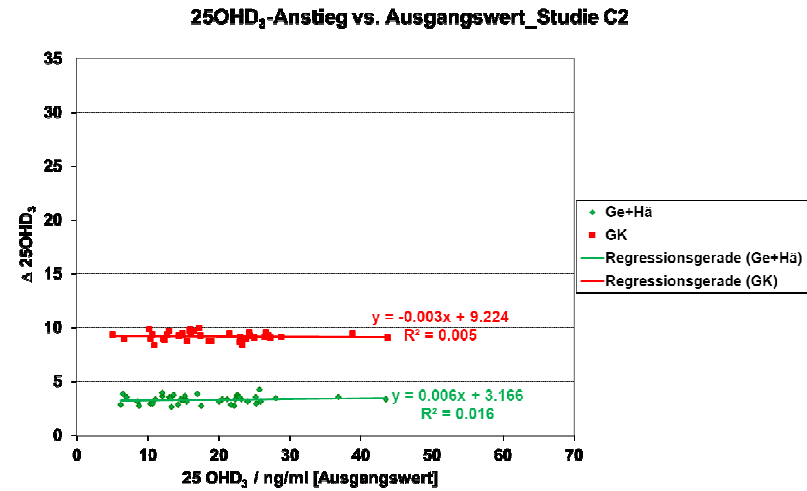


Abb. 23 b Anstieg $\Delta 25\text{OHD}_3$ bezogen auf 25OHD_3 -Ausgangswert
 - nach 6 seriellen UV-Expositionen mit 0,3 MED (Studie C.2)
 - auf Gesicht und Hände (Ge+Hä) bzw. Ganzkörper (GK)

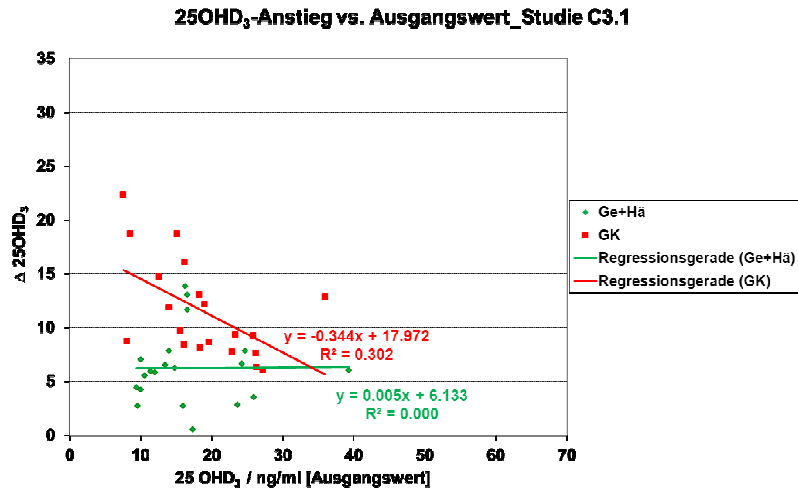


Abb. 23 c Anstieg $\Delta 25\text{OHD}_3$ bezogen auf 25OHD_3 -Ausgangswert
 - nach 6 seriellen UV-Expositionen mit 0,7 MED (Studie C.3.1)
 - auf Gesicht und Hände (Ge+Hä) bzw. Ganzkörper (GK)

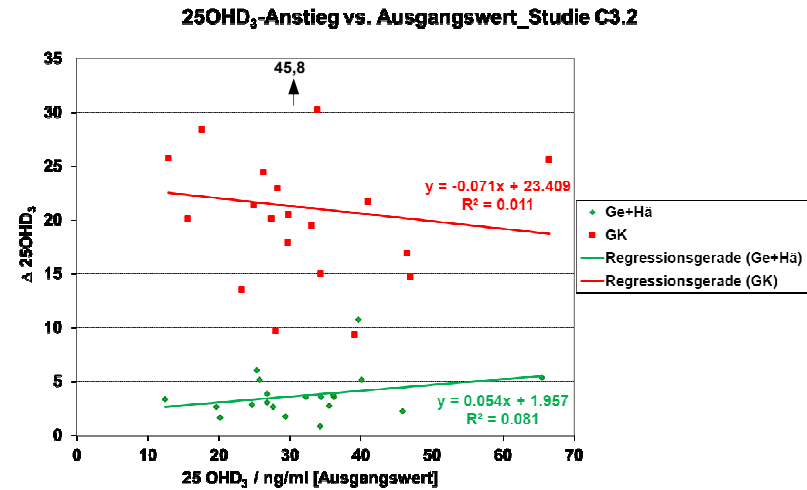


Abb. 23 d Anstieg $\Delta 25\text{OHD}_3$ bezogen auf 25OHD_3 -Ausgangswert
 - nach 6 seriellen UV-Expositionen mit 0,7 MED (Studie C.3.2)
 - auf Gesicht und Hände (Ge+Hä) bzw. Ganzkörper (GK)

Analysen des 25OHD₃-Zuwachses mittels linearer Regression bezogen auf den 25OHD₃-Ausgangswert vor Beginn der jeweils sechs seriellen UV-Expositionen sind in Abbildung 23 a-d wiedergegeben. Für die Dosisstufen 0,1 MED und 0,3 MED ergab sich sowohl nach den Teilkörperexpositionen von Gesicht und Händen als auch nach den Ganzkörperexpositionen unabhängig vom 25OHD₃-Ausgangsspiegel im Serum ein nahezu identischer Anstieg für alle Probanden.

Für die beiden zeitlich gesplitteten Teilstudien (C.3.1 und C.3.2) mit 0,7 MED ist der 25OHD₃-Zuwachs ebenfalls weitgehend vom Ausgangswert des 25OHD₃ im Serum unabhängig. Die Werte des 25OHD₃-Zuwachses streuen jedoch im Vergleich zu den UV-Expositionen mit 0,1 MED (C.1) und 0,3 MED (C.2) deutlich. In C.3.2 zeigt sich nach UV-Exposition von Gesicht und Händen sowie des Ganzkörpers kein Zusammenhang, ebenso wenig in C.3.1 nach UV-Exposition von Gesicht und Händen.

Abweichend von der weitgehenden Unabhängigkeit vom 25OHD₃-Ausgangswert war für den 25OHD₃-Anstieg nach Ganzkörperbestrahlungen in Teilstudie C.3.1 eine Korrelation zum reziproken Wert der Ausgangskonzentration festzustellen (Abb. 23 c), was unter Hypothese C₂ statistisch als signifikant belegt ist (s. Kap. 5.3.4.1).

Mögliche Erklärungen zu Einflussfaktoren, die bei höherer UV-Dosierung zum Tragen kommen können, sind unter Kap. 5.3.3.2 diskutiert.

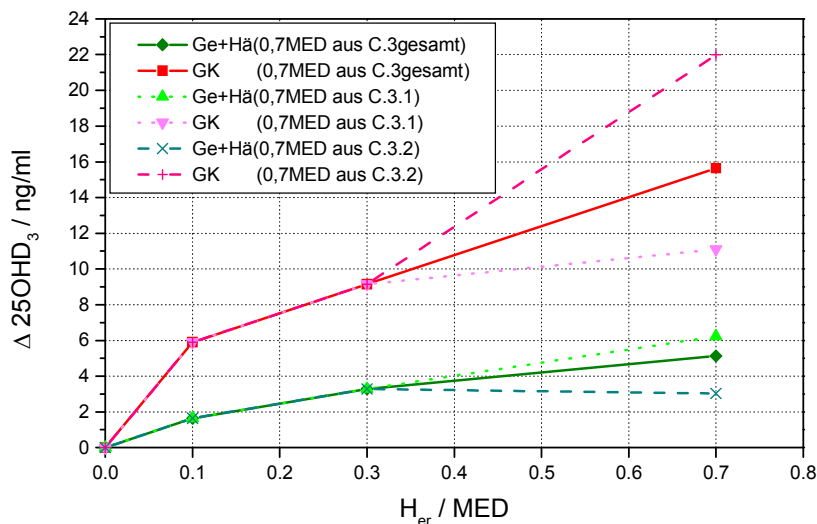


Abb. 23 e Dosis-Wirkung-Beziehung zwischen applizierter erythem-effektiver Bestrahlung H_{er} und dem 25OHD₃-Anstieg nach 6 seriellen UV-Expositionen^{*)}

- auf Gesicht und Hände (Ge+Hä: untere Kurvenschar)
- auf den ganzen Körper (GK: obere Kurvenschar)

Für 0,7 MED differenziert angegeben:

- aus gesamten Daten Studie C.3 (kompakte Linie)
- aus Daten Teilstudie C.3.1 (Punkt-Linie)
- aus Daten Teilstudie C.3.2 (Strich-Linie)

^{*)} aus Funktionen der Regressionsgeraden (Abb. 23 a-d) für mittleren 25OHD₃-Ausgangswert von 20 ng/ml berechneter 25OHD₃-Anstieg durch 6 serielle UV-Expositionen mit 0,1; 0,3 bzw. 0,7 MED

Für den mittleren 25OHD₃-Ausgangswert der Studien C.1/C.2/C.3.1/C.3.2 von 20 ng/ml (vgl. Tab. 13) wurden Dosis-Wirkung-Beziehungen (Abb. 23 e) aus den Formeln der Regressionsgeraden (Abb. 23 a-d) für 6 serielle UV-Expositionen auf Gesicht und Hände bzw. den ganzen Körper ermittelt.

Abbildung 23 e veranschaulicht:

- (A) Mit steigender erythem-effektiver UV-Dosisstufe bei den Expositionen auf Gesicht und Hände von 0,1 MED (Abb. 23 a) über 0,3 MED (Abb. 23 b) zu 0,7 MED für Teilstudie C.3.1 (Abb. 23 c) ist eine monotone Zunahme des 25OHD₃-Anstieges zu verzeichnen (Abb. 23 e). Demgegenüber zeigt sich für die Teilstudie C.3.2 mit 0,7 MED (Abb. 23 d, Abb. 23 e) nur ein Anstieg vergleichbar zur Höhe nach seriellen UV-Expositionen mit 0,3 MED (Abb. 23 b).

(B) Nach 6 seriellen UV-Ganzkörperexpositionen war eine monotone Zunahme des 25OHD₃-Anstieges von 0,1 MED (Abb. 23 a) über 0,3 MED (Abb. 23 b) zu 0,7 MED in Teilstudie C.3.1 (Abb. 23 c) festzustellen (Abb. 23 e).

Teilstudie C.3.2 verzeichnet aber in Relation zu C.1, C.2 und C.3.1 eine erhebliche Steigerung des 25OHD₃-Anstieges nach UV-Ganzkörperexposition (Abb. 23 e) – wo hingegen die Wirksamkeit auf Gesicht und Hände derselben Probanden deutlich niedriger in Relation zu den Studien C.1, C.2 und C.3.1 ausfiel (s. o.).

5.3.3.2 Diskussion Ergebnisse Studie C – insbesondere Teilstudien C.3.1 und C.3.2

Folgende o. g. Ergebnisse sollen hier diskutiert werden:

- (A) Warum ist die 25OHD₃-Bildungseffektivität nach UV-Exposition mit 0,7 MED auf Gesicht und Hände in Teilstudie C.3.2 bei gleichen Expositionsparametern deutlich niedriger als in C.3.1?
- (B) Warum ist die 25OHD₃-Bildungseffektivität nach UV-Exposition mit 0,7 MED bei Ganzkörperexposition in Teilstudie C.3.2 deutlich höher als bei gleichen Expositionsparameter in C.3.1?
- (C) Was könnte den signifikanten reziproken Zusammenhang zwischen 25OHD₃-Anstieg und 25OHD₃-Ausgangswert nach seriellen UV-Ganzkörperbestrahlungen im April (Teilstudie C.3.1) bewirken, der im Dezember bei ansonsten identischen UV-Bestrahlungsparametern (Teilstudie C.3.2) nicht zu verzeichnen war (vgl. Kap. 5.3.4.1, Hypothese C₂)?

Einleitend muss erläutert werden, dass aus organisatorischen Gründen die Studie C.3 in zwei zeitlich getrennte Teilstudien aufgeteilt werden musste. Die Zeiträume für die Teilstudie C.3.1 (03.03.-09.05.2008), aber insbesondere für die Teilstudie C.3.2 (20.10.-19.12.2008.) lagen nicht im angestrebten saisonalen Fenster zwischen Januar und April, wie für die Studien B, C.1, C.2, C.4, D.1, D.2. realisiert.

Die unter (A) und (B) genannten Effekte lassen sich mit dem saisonal zeitigen Beginn der Teilstudie C.3.2 und damit in Zusammenhang stehenden photobiologischen Effekten an der Haut erklären.

Zu (A):

Hintergrund für die niedrigere 25OHD₃-Bildungseffektivität bei der UV-Bestrahlung von Gesicht und Händen in Studie C.3.2 war offensichtlich ein höherer UV-Eigenschutz der Haut von Gesicht und Händen verglichen mit dem Rücken. Die MED am Rücken diente in Studie C.3, wie in allen Studien, als Referenzgröße für die UV-Exposition. Sie lag zum Untersuchungszeitpunkt der Ausgangsdaten der Teilstudie C.3.2 Ende Oktober sowohl für die Probanden des UV-Hauttyps II als auch des Hauttyps III deutlich über den Ausgangswerten, die für die Probanden der Studie C.3.1 bestimmt worden waren (s. Tab. 7a).

Darüber hinaus war der UV-Eigenschutz von Gesicht und Händen in Relation zum Rücken Ende Oktober stärker ausgeprägt als im März:

Der Pigmentierungsgrad von Stirn und Handrücken, bemessen relativ über Hautfarbwert b^* , lag Ende Oktober bei den Probanden von Studie C.3.2 noch $\approx 15\%$ höher als im Vergleich zum März für Studie C.3.1. Eine Erhöhung des Pigmentierungsgrades der Haut entsprechend $\Delta b^* = +15\%$ in diesem Wertebereich entspricht rund einer Erhöhung der individuellen MED um 50% (Knuschke et al., 2010).

Tab. 7a MED(Rücken) vor Beginn der Teilstudie C.3.2 (Messung: Ende Oktober) sowie der Teilstudie C.3.1 (Messung Anfang März) der Probanden des UV-Hauttyp II bzw. III

Hautregion	Teilstudie C.3.2 (Ende Oktober)	Teilstudie C.3.1 (Anfang März)	Ratio MED(Okt.) / MED(Mrz.)
Hauttyp II	429 ± 61 J/m ²	302 ± 62 J/m ²	+ 42,0 %
Hauttyp III	420 ± 120 J/m ²	375 ± 100 J/m ²	+ 12,0 %

Tab. 7b Relativer Pigmentierungsgrad der Probandenhaut (Hautfarbwert b^*) vor Beginn Teilstudie C.3.2 (Messung: Ende Oktober) sowie Teilstudie C.3.1 (Messung Anfang März)

Hautregion	Teilstudie C.3.2 (Ende Oktober)	Teilstudie C.3.1 (Anfang März)	Ratio $b^*(\text{Okt.}) / b^*(\text{Mrz.})$
$b^*(\text{Stirn})$	15,7 ± 2,7	13,7 ± 2,2	+ 14,6 %
$b^*(\text{Handrücken})$	15,6 ± 1,7	13,6 ± 2,1	+ 14,7 %
$b^*(\text{Rücken})$	16,5 ± 2,8	15,4 ± 3,0	+ 7,1 %

Der Pigmentierungsgrad von Stirn und Handrücken, bemessen relativ über Hautfarbwert b^* , lag Ende Oktober bei den Probanden von Studie C.3.2 noch $\approx 15\%$ höher als im Vergleich zum März für Studie C.3.1. Eine Erhöhung des Pigmentierungsgrades der Haut entsprechend $\Delta b^* = +15\%$ in diesem Wertebereich entspricht rund einer Erhöhung der individuellen MED um 50% (Knuschke et al., 2010). Demgegenüber lagen die Hautfarbwerte b^* (Rücken) von Ende Oktober nur um rund 7% höher als im März. Gesicht und Hände weisen Ende Oktober verglichen zur Rückenhaut relativ einen höheren UV-Eigenschutz aus, als es im März der Fall ist. Die Dosierung der UV-Expositionen auf Gesicht und Hände erfolgt aber mit der am Rücken bestimmten MED, was zu einer geringeren 25OHD₃-Ausbeute im Herbst in Teilstudie C.3.2 führte.

Zu (B):

In Weiterführung der für (A) betrachteten Effekte geht der Pigmentierungsgrad der Rückenhaut über Herbst und Winter zurück (vgl. Tab. 7). Die MED wurde im Oktober für die Probanden der Studie C.3.2 bestimmt. Die Ganzkörperbestrahlung erfolgte im Dezember. Bis dahin geht der UV-Eigenschutz zurück, was eine höhere Dosierung bedeutet. Der Rückgang von Pigmentierungsgrad und UV-Eigenschutz ist am Ende des Winters minimal (Knuschke et al., 2010). Somit war dieser Effekt in Studie C.3.1, die in dieser Zeit ausgeführt wurde, nicht zu beobachten.

Zu (C)

Ausgenommen für serielle UV-Ganzkörperexpositionen mit $0,7$ MED am Ende des Winters (Studie C.3.1 GK) fanden wir nach sechs seriellen UV-Expositionen keine Abhängigkeit zwischen 25OHD₃-Anstieg und aktuellem 25OHD₃-Status (Abb. 23 a-d; Kap. 5.3.4.1 Hypothese C₂).

In Studie C.3.2 mit 25OHD₃-Ausgangswerten von $32,3 \pm 11,0$ ng/ml (Studie C.3.1: $16,8 \pm 7,5$ ng/ml) hätte der in der Literatur diskutierte Effekt sinkender Bildungseffektivität von 25OHD₃ im Serum bei hohen Ausgangswerten deutlicher zu Tage treten müssen, als es sich in Teilstudie C.3.1 Ganzkörperbestrahlung darstellte. An einer Hypothese, welche Einflussfaktoren ursächlich sein könnten, wird noch gearbeitet.

Die in Teilstudie C.3.1 ($0,7$ MED; Ganzkörperbestrahlung) gefundene reziproke Abhängigkeit für den 25OHD₃-Anstieg vom Ausgangswert kann mit Annahmen aus der Literatur in Übereinstimmung gebracht werden:

Bei hohen 25OHD₃-Ausgangswerten kann höchstwahrscheinlich eine Produkt- und/oder Substrathemmung der hepatischen 25-Hydroxylase(n) durch 25OHD₃ bzw. Vitamin D₃ vorliegen, die die effiziente Umwandlung von Vitamin D₃ in 25OHD₃ unterdrückt. Ein solcher Mechanismus wurde zumindest in Ratten nachgewiesen (Bhattacharyya und DeLuca, 1973) und im Menschen postuliert (Hollis et al., 2007; Stephenson et al., 2007).

Da das Gesicht – bei Ganzkörperbestrahlung in gleicher Weise Bauch und Rücken – in vergleichsweise starkem Maße zur Vitamin-D₃-Bildung beiträgt (siehe Kap. 5.2), könnte auch die UVB-bedingte irreversible Umwandlung von Prävitamin D₃ in Toxisterole (*in vitro* ein dramatischer Anstieg der Umwandlung in Toxisterol bei Wellenlängen ≥ 300 nm!) bei intensiverer solarer/simulierter solarer UV-Exposition eine Rolle spielen (Orlova und Terenetskaya, 2009); auch die UVA-bedingte Isomerisierung von Vitamin D₃ zu Suprasterol I und II und 5,6-trans-Vitamin D₃ könnte hier von Bedeutung sein (Webb et al., 1989).

Da nur ein sehr geringer Teil ($\approx 1,3\%$) des kutanen Provitamin D₃ (7-DHC) in Vitamin D₃ umgewandelt wird, scheint ein Mangel des photochemischen Substrats 7-DHC eher keine entscheidende Rolle zu spielen (vgl. auch Kap. 5.1.3). Insgesamt bleiben aber die genauen Ursachen dieses Phänomens unklar.

Nach Ganzkörperbestrahlung mit $0,1$ MED wurden bei den gleichen Testpersonen erwartungsgemäß höhere 25OHD₃-Serumspiegel gemessen als nach Teilkörperbestrahlung. Daten von Thieden et al. (2009) hatten gezeigt, dass nach Bestrahlung einer relativ kleinen Körperoberfläche eine lineare Dosis-Wirkung-Beziehung resultierte, wohingegen nach Ganzkörperbestrahlung die Wirkung auf die Synthese von Vitamin D₃ eher komplexer Natur war. Nach Ganzkörperbestrahlung wurde der maximale Wirkungseffekt bereits nach wenigen Minuten Sonnenexposition erreicht. Darüber hinaus wurde erkannt, dass die Anzahl der Tage, an denen eine solare Oberkörperbestrahlung durchgeführt wurde, signifikant positiv mit dem Serumspiegel von 25OHD₃ korrelierte; wohingegen nach ausgiebigen Sonnenbädern, die dem Zweck der Bräunung dienten, im Vergleich zur Oberkörperbestrahlung kein weiterer Anstieg von 25OHD₃ i. S. gemessen wurde. Diese Beobachtungen wurden auch an Personen gemacht, die Sonnenstudios besucht hatten, wo keine Linearität zwischen Strahlendosis und Vitamin-D₃-Synthese erkennbar war (nach 5facher Erhöhung der UVR-Dosis wurde nur ein 2facher Anstieg der Vitamin-D₃-Synthese registriert (Thieden et al., 2008).

Bei hohen UV-Dosen (0,7 MED) bestand eine erhöhte interindividuelle Variabilität bei der Ausbildung des Vitamin-D-Status nach solarer UV-Exposition. Die Ursachen dafür dürften sehr komplexer Natur sein. Es ist zu vermuten, dass auch hier das Gleichgewicht zwischen Bildung, Abbau, Speicherung und Metabolisierung von Vitamin D₃ uneinheitlich ist, so dass sogar erniedrigte Serumspiegel von 25OHD₃ resultieren können. Immerhin wurde zuvor in drei Studien (Binkley et al., 2007; Hollis et al., 2007; Jacobs et al., 2008) nachgewiesen, dass einige Individuen trotz ausreichender Sonnenexposition überraschend niedrige 25OHD₃-Serumkonzentrationen aufwiesen. Es wurde weiterhin beobachtet, dass erst bei Vitamin-D₃-Serumspiegeln > 15-20 ng/ml „optimale“ 25OHD₃-Serumkonzentrationen von > 30 ng/ml (≈ 80 nmol/l) resultierten. Es wurde deshalb gefolgert, dass Personen mit einem niedrigen Vitamin-D-Status keinen ausreichenden Vitamin-D₃-Serumspiegel ausbilden können. Hierfür wurden folgende mögliche Ursachen postuliert: (a) inadäquate kutane Produktion von Vitamin D₃, (b) verstärkter photochemischer Abbau von Prävitamin D₃ oder Vitamin D₃, (c) Abnormalitäten im Abtransport von Vitamin D₃ aus der Haut in die Blutzirkulation (Binkley et al., 2007) oder (d) Verminderung der kutanen Vitamin-D₃-Synthese durch verstärkte Melaninbildung. Möglicherweise könnten diese Beobachtungen unsere Daten für Teilstudie C.3.2 mit hohen Ausgangswerten im Herbst und erniedrigten Ausgangswerten am Ende des Winters erklären. Interindividuelle Unterschiede bei der hepatischen Umwandlung von Vitamin D₃ in 25OHD₃ müssen unseres Erachtens ebenfalls in Betracht gezogen werden. Vor diesem Hintergrund ist jedenfalls fraglich, ob die Behauptung, wonach ein Vitamin-D₃-Mangel ausschließlich durch zu wenig Sonnenexposition verursacht wird, mit letzter Konsequenz aufrecht erhalten werden kann (Binkley et al., 2007).

5.3.4 Statistische Auswertung

5.3.4.1 Hypothesenprüfung

Alle hypothesenprüfenden Tests wurden auf einem Signifikanzniveau von $p = 0,05$ durchgeführt.

Hypothese C₁: Mit steigender erythem-effektiver Bestrahlung nimmt die 25OHD₃-Effektivität zu (vgl. Anh. 3, Tab. 17).

Test: Zum Vergleich der 25OHD₃-Anstiege in den Teilstudien C.1, C.2 und C.3 wurde eine ANOVA durchgeführt. Als Kontraste (1-seitig) wurden dabei C.1 gegen C.2 und C.2 gegen C.3 (MW aus C.3.1 und C.3.2) verglichen. Das Signifikanzniveau wurde auf $p = 0,051$ (bei 2-seitiger Ausgabe in SPSS) angepasst, da die Kontraste nicht orthogonal zueinander sind (Sidak-Korrektur).

Ergebnis: Eine höhere Bestrahlung H_{er} führt sowohl bei Exposition von Gesicht und Händen als auch bei Ganzkörperexposition zu einem signifikanten Anstieg der 25OHD₃-Synthese-Effektivität.

Hypothese C₂: Mit höherem 25OHD₃-Ausgangswert nimmt die Synthese-Effektivität ab (vgl. Anh. 3, Tab. 19).

Test: Da nur wenige Probanden einen hohen 25OHD₃-Ausgangswert aufwiesen, wurde die Korrelation nach Spearman zwischen dem Wert nach 2 Wochen GK-Exposition (Studie C.3) und dem darauffolgenden 25OHD₃-Anstieg in Woche 3 getestet. Die unerwarteten erheblichen Unterschiede zwischen den Teilstudien C.3.1 und C.3.2 (vgl. Kap. 5.3.3.2) legten es nahe, den Test separat für diese Gruppen durchzuführen.

Explorativ wurde der Test auch für alle anderen Teilstudien in Studie C durchgeführt. Wegen vermuteter umgekehrter Proportionalität von 25OHD₃-Ausgangswert und dem 25OHD₃-Anstieg wurde ebenfalls die Korrelation nach Pearson für $1/(\text{Anstieg in Woche 3})$ getestet.

Ergebnis: Nach 2 Wochen GK-Exposition beträgt der Mittelwert des 25OHD₃-Levels in Studie C.3.1 $26,5 \pm 7,0$ ng/ml und in Studie C.3.2 $46,6 \pm 13,4$ ng/ml.

Für Studie C.3.2 konnte kein Zusammenhang zwischen 25OHD₃-Level und Synthese-Effektivität beobachtet werden ($r_s = 0,048$). Auch die Berechnung der Korrelation über den reziproken Anstieg zeigt keinerlei Zusammenhang für C.3.2 ($r = -0,006$).

Für C.3.1 ergibt sich aber ein signifikanter mäßiger Rangkorrelationskoeffizient ($r_s = -0,453$). Ein deutlicher und hoch signifikanter Zusammenhang wurde hier zwischen 25OHD₃-Level und $1/(25\text{OHD}_3\text{-Anstieg})$ beobachtet ($r = 0,726$).

In allen anderen Teilstudien von Studie C konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen 25OHD₃-Level und Synthese-Effektivität beobachtet werden!

Hypothese C₃: Ganzkörper-UV-Exposition führt zu einem höheren 25OHD₃-Anstieg als Exposition von Gesicht und Händen (vgl. Anh. 3, Tab. 20).

Test: Hypothesenprüfend wurde für die Teilstudien C.3.1 und C.3.2 ein gepaarter T-Test (1-seitig) zwischen dem 25OHD₃-Anstieg nach Teilkörper- und nach Ganzkörperexposition durchgeführt.

Ergebnis: Die UV-Exposition des ganzen Körpers führte zu einem signifikant höheren 25OHD₃-Anstieg (Δ 25OHD₃(C.3.1) = 11,5 ng/ml; Δ 25OHD₃(C.3.2) = 21,2 ng/ml) als die Exposition von Gesicht und Händen (Δ 25OHD₃(C.3.1) = 6,21 ng/ml, Δ 25OHD₃(C.3.2) = 6,68 ng/ml). Dasselbe Ergebnis konnte auch schon für die niedrigeren erythem-effektiven Bestrahlungen in C.1 und C.2 beobachtet werden.

Hypothese C₄: Mit steigendem Alter sinkt die 25OHD₃-Synthese-Effektivität (vgl. Anh. 3, Tab. 21).

Test: Zur Hypothesenprüfung wurde in einem doppelten T-Test (1-seitig) der 25OHD₃-Anstieg in C.3.1 und C.3.2 (GK) von 18-30jährigen mit dem von 40-65jährigen verglichen.

Außerdem wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman zwischen Alter und 25OHD₃-Anstieg in C.3.1 und C.3.2 (GK) bestimmt.

Ergebnis: Die Hypothesenprüfung ergab keinen Hinweis auf eine verminderte 25OHD₃-Synthese-Effektivität bei den 40-65jährigen (Δ 25OHD₃(C.3.1) = 12,1 ng/ml; Δ 25OHD₃(C.3.2) = 19,5 ng/ml) gegenüber den 18-30jährigen (Δ 25OHD₃(C.3.1) = 10,3 ng/ml; Δ 25OHD₃(C.3.2) = 22,0 ng/ml).

Auch in anderen Teilstudien konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen festgestellt werden (Angaben zu früheren Ergebnissen für > 80 Jahre siehe Kap. 5.3.6).

Es wurde auch keine signifikante negative Korrelation zwischen Alter und 25OHD₃-Synthese-Effektivität beobachtet.

5.3.4.2 Prüfen von Gleichheitshypothesen

Durch Signifikanztests kann nicht nachgewiesen werden, dass eine Variable *keinen* Einfluss hat. Eine Reihe von nicht signifikant ausfallenden Tests kann aber dennoch als Stütze von Gleichheitshypothesen gedeutet werden.

Hypothese C₆: Die 25OHD₃-Synthese-Effektivität ist unabhängig vom Hauttyp, wenn die UV-Exposition an der individuellen minimalen Erythemdosis MED orientiert appliziert wird (vgl. Anh. 3, Tab. 23).

Test: In einer Reihe doppelter T-Tests wurde der 25OHD₃-Anstieg von Hauttyp II mit dem von Hauttyp III in den einzelnen Teilstudien verglichen.

Ergebnis: In keiner Teilstudie zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen HT II und HT III hinsichtlich der 25OHD₃-Synthese-Effektivität.

Hypothese C₇: Die 25OHD₃-Synthese-Effektivität ist unabhängig vom Geschlecht (vgl. Anh. 3, Tab. 24).

Test: In einer Reihe doppelter T-Tests wurde der 25OHD₃-Anstieg von Männern und Frauen in den einzelnen Teilstudien verglichen.

Ergebnis: In keiner Teilstudie zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen hinsichtlich der 25OHD₃-Synthese-Effektivität.

5.3.4.3 Explorative Signifikanztests

Hypothese C₈: Mit steigender Epidermisdicke sinkt die 25OHD₃-Synthese-Effektivität (vgl. Anh. 3, Tab. 25).

Test: Es wurden die Korrelationskoeffizienten nach Spearman zwischen Epidermisdicke von Bauch und Rücken und dem 25OHD₃-Anstieg bei Ganzkörperexposition bzw. zwischen Epidermisdicke von Stirn und Wange und dem 25OHD₃-Anstieg bei Teilkörperexposition bestimmt.

Ergebnis: Insgesamt konnte kein negativer Zusammenhang zwischen 25OHD₃-Synthese-Effektivität und Epidermisdicke beobachtet werden.

Verlauf

In einer Reihe gepaarter T-Tests wurde untersucht, wie sich 25OHD₃- und 1,25(OH)₂D₃-Level im Untersuchungszeitraum änderten.

25OHD₃ In jeder Teilstudie zeigt sich ein signifikanter 25OHD₃-Anstieg für jede einzelne Teilwoche.

1,25(OH)₂D₃ In jeder Teilstudie zeigt sich ein signifikanter 25OHD₃-Abfall in der Auswaschphase.

In den Teilstudien C.1-C.4 zeigen sich signifikante 1,25(OH)₂D₃-Anstiege bei Ganzkörperexposition.

Bei Exposition von Gesicht und Händen zeigen sich extreme Unterschiede, meist aber ein nicht signifikantes Abfallen.

Für die Auswaschphase zeigen sich extreme Unterschiede, meist ein nicht signifikantes Abfallen.

Tab. 8 Rangfolge der 25OHD₃-Synthese-Effektivität nach 6 seriellen UV-Expositionen mit simulierter Solarstrahlung in Studie C (Arimed B)

Exposition	Δ25OHD₃	Studie
0,1 MED (Gesicht + Hände)	1,64 ng/ml	C.1 (Gesicht + Hände)
0,3 MED (Gesicht + Hände)	3,27 ng/ml	C.2 (Gesicht + Hände)
0,7 MED (Gesicht + Hände, C.3.2)	3,68 ng/ml	C.3.2 (Gesicht + Hände)
0,1 MED (Ganzkörper)	5,93 ng/ml	C.1 (Ganzkörper)
0,7 MED (Gesicht + Hände, C.3.1)	6,21 ng/ml	C.3.1 (Gesicht + Hände)
0,3 MED (Ganzkörper)	9,16 ng/ml	C.2 (Ganzkörper)
0,7 MED (Ganzkörper, C.3.1)	11,48 ng/ml	C.3.1 (Ganzkörper)
0,7 MED (Ganzkörper, C.3.2)	21,16 ng/ml	C.3.2 (Ganzkörper)

Die beobachtete höhere Synthese-Effektivität von TK(C.3.1) gegenüber GK(C.1) ist nicht signifikant (vgl. Anh. 3, Tab. 26).

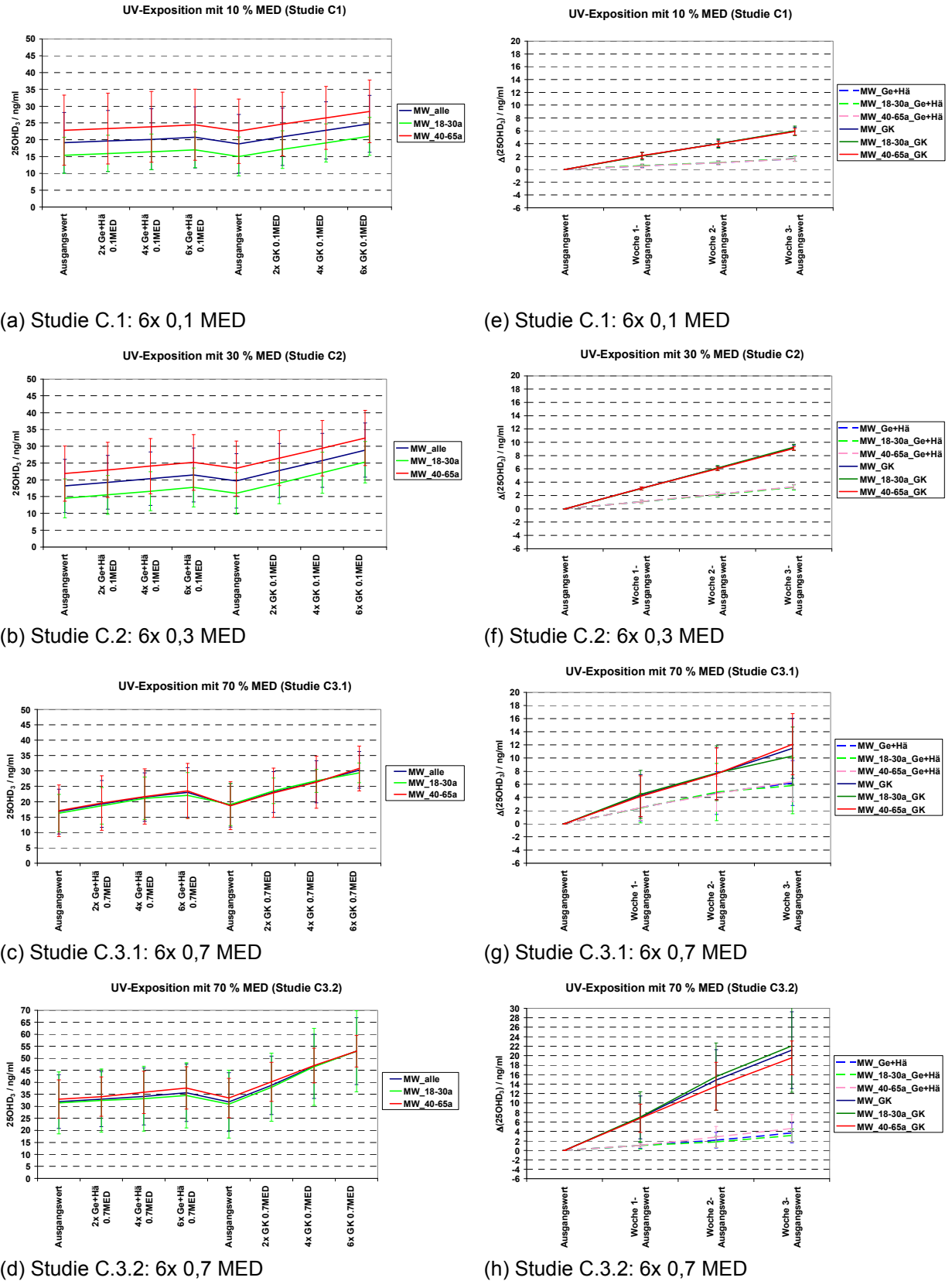
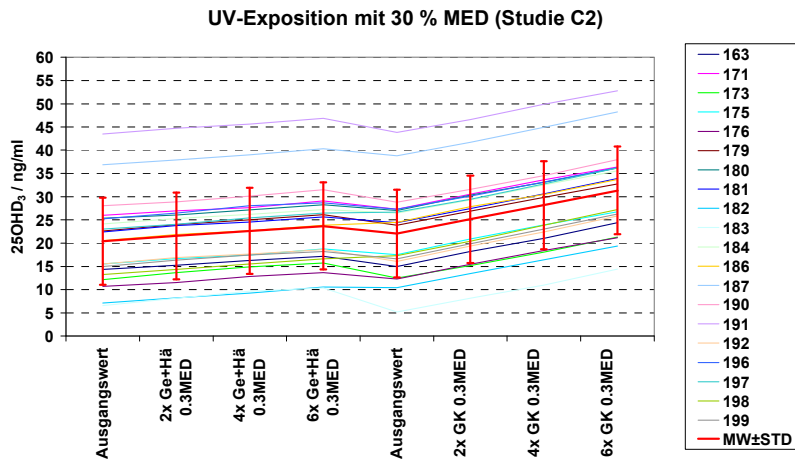
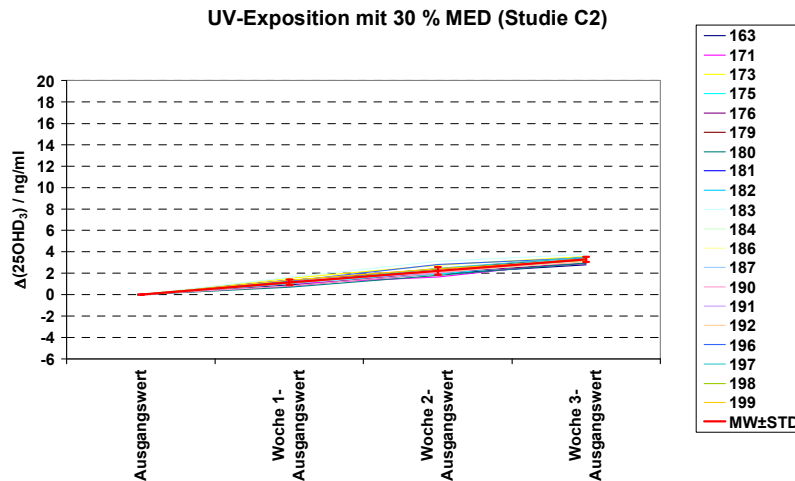


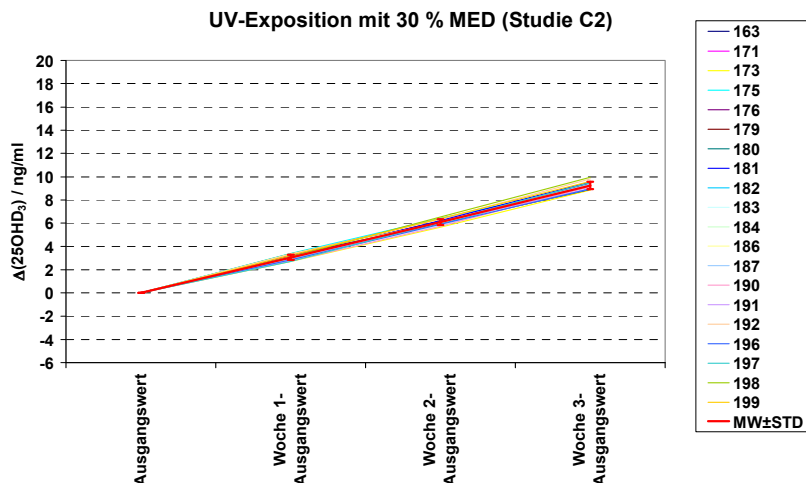
Abb. 24 a-h 25OHD₃-Serumspiegel (MW ± STD) unter seriellen UV-Expositionen mit simulierter Solarstrahlung von 0,1 MED (C.1), 0,3 MED (C.2) bzw. 0,7 MED (C.3) je 6x auf Gesicht+Hände – 3 Wo. Auswaschphase – 6x Ganzkörper (a)-(d) Absolutwerte 25OHD₃; (e)-(f) Anstiege Δ25OHD₃ Abhängigkeit Alter: 18-30 a oder 40-65 a und MW der jeweiligen Teilstudie



(a) 25OHD₃-Absolutwertentwicklung unter serieller UV-Exposition für UV-Hauttyp III (n = 20)



(b) 25OHD₃-Anstieg unter 6 seriellen UV-Expositionen auf Gesicht+Hände bei UV-Hauttyp III (n = 20)



(c) 25OHD₃-Anstieg unter 6 seriellen UV-Ganzkörperexpositionen bei UV-Hauttyp III (n = 20)

Abb. 25 a-c Individueller Verlauf des 25OHD₃-Serumspiegels unter je 6 seriellen UV-Expositionen (exemplarisch hier mit 0,3 MED für Hauttyp III) auf

- Gesicht und Hände bzw.
- Ganzkörper

Fazit: 25OHD₃-Anstieg (b), (c) ist unter 6 seriellen UV-Expositionen im Bestrahlungsgerät unabhängig vom 25OHD₃-Ausgangswert

5.3.5 **Teilstudie C.4 „Minimal wirksame mittlere erythem-effektive Bestrahlung H_{er} zur Anhebung des 25OHD₃-Serumspiegels von Hauttyp II (aus C.1 – C.3) appliziert bei Hauttyp III im Winter mit deutlicher Restpigmentierung“**

Hintergrund: Wie stark beeinflusst eine deutliche Restpigmentierung, ggf. Restlichtschwiele die 25OHD₃-Bildungseffektivität?

5.3.5.1 Studiendesign

Das Untersuchungsspektrum und die Untersuchungsdurchführung der Teilstudie C.4 erfolgt analog zu den Teilstudien C.1, C.2, C.3.

Abweichend:

- UV-Hauttyp: HT III, mit starker Restpigmentierung im Winter (n = 10)
- Altersgruppen: nur 18-30 a
- UV-Exposition: Mittelwert der UV-Exposition der Probanden des Hauttyps II aus Studie C.1: $H_{er} = 0,2$ SED

UV-Bestrahlungstechnik und Dokumentation

siehe Kap. 4.2

Studiendesign

- Untersuchungszeitraum - Wintermonate (ohne solare Störeinflüsse bzgl. Vitamin-D-Status)
- Vitamin-D-Status - 25OHD₃ aus Blutproben (1,25OHD₃ nur Ausgangs- und Endwert)
- Bestrahlte Hautareale je Proband - 1. Gesicht und Hände (Hautfläche $A_{Haut} \approx 500$ cm²)
- 2. Ganzkörperbestrahlung (Hautfläche $A_{Haut} \leq 20.000$ cm²)
- Zeitablauf UV-Bestrahlungen - Blutprobe (Ausgangswert im Winter)
- 1. Woche (2 x Gesicht + Hände)
- Blutprobe
- 2. Woche (2 x Gesicht + Hände)
- Blutprobe
- 3. Woche (2 x Gesicht + Hände)
- Blutprobe
- Pause: 3 Wochen „Auswaschphase“
- Blutprobe (Ausgangswert)
- 1. Woche (2 x Ganzkörper)
- Blutprobe
- 2. Woche (2 x Ganzkörper)
- Blutprobe
- 3. Woche (2 x Ganzkörper)
- Blutprobe (Endwert)

Durchführung

- Dermat. Hautcheck 14.12./15.12.09
- Voruntersuchungen MED-Bestimmung, lichtoptische Messungen für Epidermisdickebestimmung und Pigmentierungsgrad, BMI-Bestimmung, Blutdruckmessung (04.01.10 bis 06.01.10)
- Gesicht und Hände 6 serielle UV-Bestrahlungen mit je $H_{er} = 0,2$ SED (11.01.10 bis 29.01.10)
- Ganzkörper 6 serielle UV-Bestrahlungen mit je $H_{er} = 0,2$ SED (15.02.10 bis 05.03.10)

5.3.5.2 Ergebnisdarstellung

Von den Probanden der Studie C.4 waren 9 dem UV-Hauttyp III und ein Proband dem Hauttyp IV zuzuordnen. Es wurden Probanden mit deutlicher Restpigmentierung ausgewählt. Es sollte orientierend untersucht werden, ob das vorhandene Melanin zu einer bedeutsamen Absorption der UV-Strahlung führt. Für eine Haut mit Melaninpigmentierung, wie es für Teile der mitteleuropäischen Population im Sommer typisch ist, sollte so der Einfluss auf die Vitamin-D-Bildungseffektivität geprüft werden.

Bei Hautfarbmessungen im L*a*b*-Farbmesssystem wird der +b*(gelb)-Wert als repräsentativ für den relativen Pigmentierungsgrad herangezogen. Für die gering pigmentierten Probanden der Studie C.1

wurde vor Studienbeginn für den Hauttyp II $b^* = 16,2 \pm 2,8$ und für den Hauttyp III $b^* = 16,1 \pm 3,2$ gemessen. Demgegenüber lag dieser Farbwert für die restpigmentierten Probanden der Studie C.4 bei $b^* = 17,8 \pm 1,1$. Die mittlere MED dieser Probanden lag bei $H_{er} = 355 \pm 78 \text{ J/m}^2$.

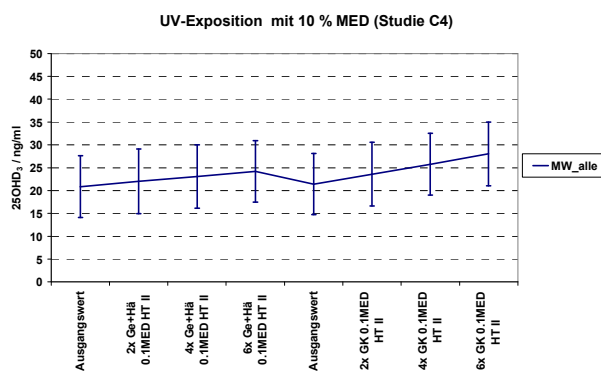
Nach je sechs erythem-effektiven UV-Expositionen mit $H_{er} = 0,2 \text{ SED}$ ¹⁾ (Mittelwert aus 0,1 MED von den Probanden des Hauttyps II aus Studie C.1) auf Gesicht und Hände sowie nach der Auswaschphase als serielle Ganzkörperexpositionen war zu konstatieren (vgl. Abb. 26 a-d): Der 25OHD₃-Serumspiegel der pigmentierten Probanden stieg, verglichen mit den Werten aus Studie C.1 (Gesicht und Hände: $+1,6 \pm 0,4 \text{ ng/ml}$; Ganzkörper $+5,9 \pm 0,6 \text{ ng/ml}$) sogar etwas stärker. Der Zuwachs betrug nach Exposition von Gesicht und Händen $3,3 \pm 0,8 \text{ ng/ml}$ und nach Ganzkörperexposition $6,6 \pm 1,0 \text{ ng/ml}$.

Der aus Literaturstudien bekannte Effekt einer zu geringen Vitamin-D-Bildung aufgrund einer Melaninabsorption der solaren UV-Strahlung in unseren mittleren Breitengrade trifft wahrscheinlich vorrangig auf die UV-Hauttypen V und VI zu (für afrikanische, indische und pakistanische Immigranten beschrieben).

Dieses orientierende Ergebnis an 10 Probanden müsste durch weitere Untersuchungen erhärtet werden.

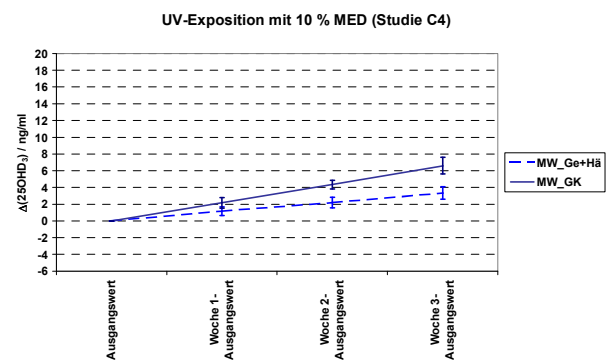
¹⁾ (Erläuterung zu den aktinischen Maßeinheiten MED und SED siehe Kap. 4.2.2)

Absolutwerte 25OHD₃ unter UV-Exposition

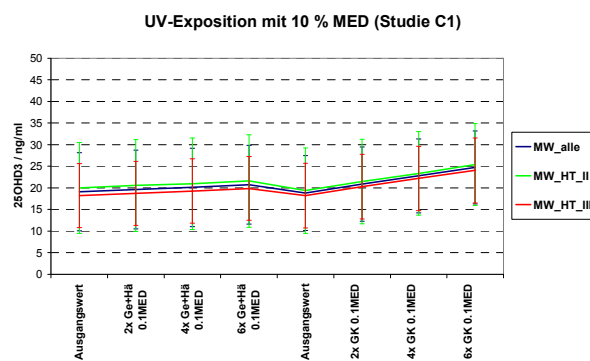


(a) Studie C.4: 0,2 SED, UV-Hauttyp III (pigment.)

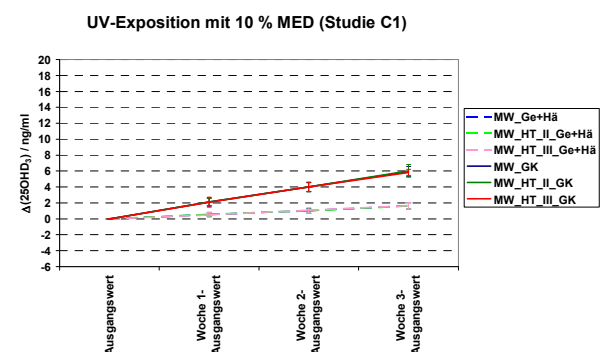
Anstieg 25OHD₃ über 6 serielle UV-Expositionen



(b) Studie C.4: 0,2 SED, UV-Hauttyp III (pigment.)



(c) Studie C.1: 0,1 MED, UV-Hauttyp II / III



(d) Studie C.1: 0,1 MED, UV-Hauttyp II / III

Abb. 26 a-d 25OHD₃-Serumspiegel (MW ± STD) unter seriellen UV-Expositionen mit simulierter Solarstrahlung

je 6x auf Gesicht+Hände – 3 Wo. Auswaschphase – 6x Ganzkörper

(a), (b) 0,2 SED bei UV-Hauttyp III mit deutlicher Restpigmentierung im Winter

(C.4: $H_{er} = 0,2 \text{ SED}$: Durchschnitt von 10 % MED Hauttyp II)

(c), (d) 0,1 MED bei UV-Hauttyp II / III ohne Restpigmentierung im Winter

5.3.5.3 Statistische Auswertung

Hypothesenprüfung

Alle hypothesenprüfenden Tests wurden auf einem Signifikanzniveau von $p = 0,05$ durchgeführt.

Hypothese C₉: Bei dunklerem Hauttyp ist die 25OHD₃-Effektivität geringer (vgl. Anh. 3, Tab. 45).

Test: In einem doppelten T-Test wurden zur Hypothesenprüfung die 25OHD₃-Anstiege der Probanden von Teilstudie C.4 mit denen der Probanden (nur HT II, 18 - 30 a) von Teilstudie C.1 verglichen (Ganzkörperexposition). Da die Zugehörigkeit zur anderen untersuchten Altersgruppe (40 - 65 a) in unseren Studien keinen Einfluss zeigte, wurde der Test auch unter Einbeziehung dieser Probanden durchgeführt und weiterhin für den Anstieg bei Teilkörperexposition.

Ergebnis: Es kann keine verminderte 25OHD₃-Synthese-Effektivität für HT III mit starker Restpigmentierung im Vergleich zu HT II nachgewiesen werden. Im Falle der UV-Exposition von Gesicht und Händen ist sogar unerwartet ein signifikant höherer Anstieg für HT III zu beobachten. Dasselbe gilt, wenn man beide Altersgruppen aus C.1 einbezieht.

5.3.6 25OHD₃-Bildungseffektivität von 80jährigen im Vergleich zu unter 65jährigen Personen

In die Untersuchungen zur Vitamin-D-Bildung unter seriellen UV-Expositionen wurden in den Studien A-E des Forschungsprojektes nur Personen älter als 18 Jahre (voll geschäftsfähig) und bis 65 Jahre einbezogen.

Für die Bevölkerungsgruppe älter als 70 Jahre konnte auf die Untersuchungsergebnisse aus zwei Studien der Klinik mit Pflegeheimbewohnern und mit mobilen Altersheimbewohnern zur Erhöhung des erniedrigten 25OHD₃-Serumspiegels durch serielle, niedrigdosierte UV-Expositionen zurückgegriffen werden. Damit konnte man auf Probanden aus dieser Lebensaltergruppe verzichten, um sie nicht u.a. mit der doch größeren Anzahl von Blutentnahmen zu belasten (vgl. Kap. 4.4.1).

In der einen Studie erfolgten bei Pflegeheimbewohnern UV-Expositionen mit dem sogenannten dermatologischen UVB-Schmalband-Strahler Philips TL01 (74 % Emission bei $\lambda = 311-313$ nm) (Barth et al., 1993b; Flade, 1997; vgl. Kap. 3.2.2). Diese wurden 3-mal wöchentlich über 6 Wochen auf Gesicht, Hände und Arme appliziert bzw. in einer halbseitigen Ganzkörperbestrahlung (frontal). Nach Bestimmung des 25OHD₃-Ausgangswertes erfolgte die erste Blutentnahme nach 2 Wochen (nach der sechsten UV-Bestrahlung). Es wurde mit 0,3 MED bestrahlt. Die individuelle MED wurde aber nicht wie in den Studien dieses Projektes am Rücken, sondern am inneren Unterarm bestimmt. Die MED(Unterarm innen) liegt im Mittel 1,7fach höher als die MED(Rücken). Somit wurde das Gesicht bzw. Gesicht und Bauch (als effektivste Hautareale zur Vitamin-D-Synthese bei einseitiger Ganzkörperexposition) mit 1,7x 0,3 MED(Rücken) also rund mit 0,5 MED(Rücken) exponiert. Weiterhin brachte die Einbeziehung der Arme zusätzlich zu Gesicht und Händen als exponierte Areale (in Studien C und D) eine Erhöhung um 20 % der effektiv wirksamen Hautfläche (vgl. Kap. 5.2: anatomische Bildungseffektivität).

In einer Langzeitstudie über zweieinhalb Jahre zur Wiederherstellung des Vitamin-D-Status von Altersheimbewohnern im Normalbereich (Knuschke et al., 1996; Liepe et al., 1996; Knuschke et al., 1997) erfolgten die UV-Expositionen (Philips TL01) zweimal wöchentlich mit 0,3 MED(Unterarm innen) auf Gesicht, Hände und Arme. Die erste Kontrolle des 25OHD₃-Serumgehaltes nach dem Ausgangswert im Januar erfolgte nach 13 Wochen (Anmerkung: Für eine Vergleichbarkeit mit den Studiendaten dieses Projektes wurde aus dem Wert des 25OHD₃-Anstiegs nach 13 Wochen ein Anstieg nach 3 Wochen mit sechs Bestrahlungen linear interpoliert.).

In Tabelle 9 sind die Bedingungen der Studien im Pflege- bzw. Altersheim gemeinsam mit denen von Studie C.2 für die untersuchten Altersgruppen 18-30 Jahre und 40-65 Jahre bezüglich der 25OHD₃-Bildungseffektivität zusammengestellt. Für eine vergleichende Abschätzung wurden alle Werte auf 6 serielle UV-Bestrahlungen mit 0,5 MED(Rücken) bezogen. Etwa dieser MED-Dosierung entsprachen die UV-Expositionen der beiden Studien im Pflege- bzw. Altersheim. Die Daten für den 25OHD₃-Zuwachs bei UV-Expositionen mit 0,5 MED(Rücken) für Studie C.2 wurden aus der Dosis-Wirkung-Kurve (Abb. 23 e) abgeleitet.

Tab. 9 Altersabhängigkeit der 25OHD₃-Bildungseffektivität (in ng/ml) nach seriellen UV-Expositionen

Alter	n =	UV-Dosis ¹⁾	Areal	25OHD ₃ -Zuwachs nach 6x UV-Expos. 0,5 MED(Rü) ²⁾	Originaldaten nach 6x 0,3 MED(Rü)	Originaldaten 0,3 MED(UA _i)	Studie
18-30	20	0,3 MED(Rü)	Ge+Hä	≈ 4,2	3.2 ± 0.4		Studie C.2
18-30	20	0,3 MED(Rü)	GK	≈ 12,4	9.3 ± 0.5		Studie C.2
40-65	20	0,3 MED(Rü)	Ge+Hä	≈ 4,2	3.3 ± 0.4		Studie C.2
40-65	20	0,3 MED(Rü)	GK	≈ 12,4	9.1 ± 0.2		Studie C.2
82.0 ± 4.8	22	0,3 MED(UA _i) ≈ 0,5 MED(Rü)	Ge+Hä+UA	2,2 ± 1,8 ³⁾		nach 26x UV-Exposit.: 11.9 ± 9.8	Knuschke et al., 1996
83.9 ± 6.0	7	0,3 MED(UA _i) ≈ 0,5 MED(Rü)	Ge+Hä+UA	3,5 ± 3,2 ³⁾		nach 6x UV-Exposit. 4.4 ± 4.0	Flade 1997; Barth et al., 1993b
81.0 ± 5.3	6	0,3 MED(UA _i) ≈ 0,5 MED(Rü)	GK _{einseitig}	10.1 ± 2.5		nach 6x UV-Exposit. 10.1 ± 2.5	Flade 1997; Barth et al., 1993b

¹⁾ MED(Rü): individuelle MED am Rücken bestimmt (Strahler: Arimed B)

MED(UA_i): individuelle MED an der Unterarminnenseite bestimmt (Strahler: Philips TL01)

²⁾ 0,3 MED(UA_i) ≈ 0,5 MED(Rü) aus Abb. 23e

³⁾ Korrektur: um 20 % von Gesicht/Händen/Armen auf Gesicht und Hände

Im Ergebnis ist zu konstatieren, dass für die 25OHD₃-Bildungseffektivität von Personen im Alter von über 80 Jahren noch immer von 50 % bis 80 % verglichen mit jungen Menschen ausgegangen werden kann. Die einseitig frontale UV-Ganzkörperbestrahlung weist einen vergleichbar hohen Wert aus wie die UV-Ganzkörperbestrahlungen in Studie C.2.

5.4 Studie D „Abhängigkeit der Photosynthese-Effektivität der Vitamin-D-Bildung vom UV-Strahlungsspektrum“

- UV-Strahlenquelle: - gemäß Solarien-Gruppe Ic (Runder-Tisch-Solarien)

Erythem-effektive Bestrahlungsstärke E_{er} / W/m ²				
Solarien-Quelle	Typ	UVB 280-320 nm	UVA 320-400 nm	UVA+B 280-400 nm
Ic / RTS		0.0005 - 0.15	0.15 - 0.2996	≤ 0.30
Cosmolux, d=30cm	Cosmolux RA plus 100W	0.038	0.052	0.090

Anmerkung: In Solarien, die als Gruppe Ic-Geräte klassifiziert sind, ist der erythem-wirksame UV-A-Anteil der Strahlung größer als der des UV-B-Bereiches. Die Summe aus beiden darf die Erythemwirksamkeit äquatorialer Sonne von $E_{er} = 0,3 \text{ W/m}^2$ nicht überschreiten.

5.4.1 Studiendesign

Die Methodik für die Teilstudien D.1, D.2 und D.3 ist bezüglich des Untersuchungsspektrums und der Untersuchungsdurchführung analog.

Probanden

- UV-Hauttyp: HT II, normal pigmentiert (n = 10)
- Altersgruppen: 18-30 a
gleichverteilt:
- Geschlecht: männlich; weiblich

UV-Bestrahlungstechnik und Dokumentation

siehe Kap. 4.2

Studiendesign

- Untersuchungszeitraum - Wintermonate (ohne solare Störeinflüsse bzgl. Vitamin-D-Status)
- photodiagnostische MED-Bestimmungen - siehe Kap. 4.2.2
- Vitamin-D-Status - 25OHD₃ aus Blutproben (1,25OHD₃ nur Ausgangs- und Endwert)
- Bestrahlte Hautareale je Proband - 1. Gesicht und Hände (Hautfläche $A_{Haut} \approx 500 \text{ cm}^2$)
- 2. Ganzkörperbestrahlung (Hautfläche $A_{Haut} \leq 20.000 \text{ cm}^2$)
- UV-Dosis
D.1: 0,1 MED (individuell)
D.2: 0,3 MED (individuell)
D.3: 0,7 MED (individuell)
- Zeitablauf UV-Bestrahlungen - Blutprobe (Ausgangswert im Winter)
- 1. Woche (2 x Gesicht + Hände)
- Blutprobe
- 2. Woche (2 x Gesicht + Hände)
- Blutprobe
- 3. Woche (2 x Gesicht + Hände)
- Blutprobe
- Pause: 3 Wochen „Auswaschphase“
- Blutprobe (Ausgangswert)
- 1. Woche (2 x Ganzkörper)
- Blutprobe
- 2. Woche (2 x Ganzkörper)
- Blutprobe
- 3. Woche (2 x Ganzkörper)
- Blutprobe (Endwert)
- Zeitpunkt Blutentnahme - 24 h nach der vorangegangenen UV-Exposition

5.4.2 Durchführung

5.4.2.1 Teilstudie D.1 Erythem-wirksame Bestrahlung $H_{er} = 0,1 \text{ MED}$ (individuell)

- Dermat. Hautcheck 14.12./15.12.09
- Voruntersuchungen MED-Bestimmung, lichtoptische Messungen für Epidermisdickebestimmung und Pigmentierungsgrad, BMI-Bestimmung, Blutdruckmessung (11.01.10 bis 15.01.10)

- Gesicht und Hände 6 serielle UV-Bestrahlungen mit je $H_{er} = 0,1$ MED (individuell)
(25.01.10 bis 12.02.10)
- Ganzkörper 6 serielle UV-Bestrahlungen mit je $H_{er} = 0,1$ MED (individuell)
(08.03.10 bis 26.03.10)

5.4.2.2 Teilstudie D.2 Erythem-wirksame Bestrahlung $H_{er} = 0,3$ MED (individuell)

- Dermat. Hautcheck 14.12./15.12.09
- Voruntersuchungen MED-Bestimmung, lichtoptische Messungen für Epidermisdickebestimmung und Pigmentierungsgrad, BMI-Bestimmung, Blutdruckmessung
(18.01.10 bis 22.01.10)
- Gesicht und Hände 6 serielle UV-Bestrahlungen mit je $H_{er} = 0,3$ MED (individuell)
(25.01.10 bis 12.02.10)
- Ganzkörper 6 serielle UV-Bestrahlungen mit je $H_{er} = 0,3$ MED (individuell)
(08.03.10 bis 26.03.10)

5.4.2.3 Teilstudie D.3 Erythem-wirksame Bestrahlung $H_{er} = 0,7$ MED (individuell)

- Dermat. Hautcheck 01.10./12.10.09
- Voruntersuchungen MED-Bestimmung, lichtoptische Messungen für Epidermisdickebestimmung und Pigmentierungsgrad, BMI-Bestimmung, Blutdruckmessung
(19.10.09 bis 23.10.09)
- Gesicht und Hände 6 serielle UV-Bestrahlungen mit je $H_{er} = 0,7$ MED (individuell)
(26.10.09 bis 13.11.09)
- Ganzkörper 6 serielle UV-Bestrahlungen mit je $H_{er} = 0,7$ MED (individuell)
(30.11.09 bis 18.12.09)

5.5 Ergebnisdarstellung Studie D vs. Studie C – Diskussion des Einflusses verschiedener UV-Spektralanteile

5.5.1 Statistische Auswertung

5.5.1.1 Hypothesenprüfung

Hypothese C.D₅: Die 25OHD₃-Synthese-Effektivität ist unabhängig vom UV-Spektrum (vgl. Anh. 3, Tab. 22).

Test: Zur Hypothesenprüfung wurden die 25OHD₃-Anstiege in Studie C.3.2 und D.3 (GK) in einem doppelten T-Test miteinander verglichen. Da in Studie D nur Probanden des Hauttyps II im Alter von 18 - 30 Jahren vertreten waren, wurden auch aus Studie C nur solche Probanden in die Auswertung einbezogen.

Der Test wurde auch für C.1 und D.1 sowie für C.2 und D.2 durchgeführt. Da sich keine Unterschiede zwischen den Altersgruppen zeigten, wurden schließlich beide in die Auswertung einbezogen, so dass auch C.3.1 und D.3 verglichen werden konnten. Weiterhin wurden dieselben Tests auch für Teilkörperexposition durchgeführt.

Ergebnis: Für Ganzkörperexposition zeigt sich bei jeder untersuchten H_{er} ein signifikant höherer Anstieg in Studie C. Bei Teilkörperexposition lässt sich für $H_{er} = 0,3$ MED und $H_{er} = 0,7$ MED ebenfalls ein signifikant höherer Anstieg in Studie C beobachten, wenn alle Altersgruppen in den Test einbezogen werden.

5.5.1.2 Explorative Ergänzung der hypothesenprüfenden Tests in Studie C

Alle Hypothesen wurden in den Teilstudien C.3.1 und C.3.2 getestet. Im Folgenden wird dargestellt, inwieweit diese Ergebnisse in den Teilstudien D.1 - D.3 bestätigt werden.

Hypothese D₁: Mit steigender erythem-effektiver Bestrahlung nimmt die 25OHD₃-Effektivität zu (vgl. Anh. 3, Tab. 18).

Ergebnis: Eine Exposition von 0,3 MED (Δ 25OHD₃(GK) = 6,03 ng/ml) führt gegenüber 0,1 MED (Δ 25OHD₃(GK) = 4,49 ng/ml) zu einer signifikant höheren 25OHD₃-Synthese-Effektivität.

Für eine Erhöhung von H_{er} auf 0,7 MED (Δ 25OHD₃(GK) = 5,52 ng/ml) konnte in dieser Studie kein Effekt gegenüber 0,3 MED nachgewiesen werden.

Stattdessen zeigt sich eine deutliche Abnahme der 25OHD₃-Synthese-Effektivität - sowohl bei TK- als auch bei GK-Exposition. Für die Teilkörperexposition ist der verminderte Anstieg von D.3 gegenüber D.2 signifikant.

Der 25OHD₃-Anstieg ist in D.3 für TK- und GK-Exposition nicht signifikant höher als in D.1.

Hypothese D₂: Mit höherem 25OHD₃-Level nimmt die Synthese-Effektivität ab (vgl. Anh. 3, Tab. 19).

Ergebnis: Wie in Studie C konnte auch in Studie D für keine Teilstudie ein signifikanter Zusammenhang zwischen 25OHD₃-Level und Synthese-Effektivität beobachtet werden.

Hypothese D₃: Ganzkörper-UV-Exposition führt zu einem höheren 25OHD₃-Anstieg als Exposition von Gesicht und Händen (vgl. Anh. 3, Tab. 20).

Ergebnis: Auch in allen Teilstudien von D führte die UV-Exposition des ganzen Körpers zu einem signifikant höheren 25OHD₃-Anstieg als die Exposition von Gesicht und Händen.

5.5.1.3 Prüfen von Gleichheitshypothesen

Durch Signifikanztests kann nicht nachgewiesen werden, dass eine Variable *keinen* Einfluss hat. Eine Reihe von nicht signifikant ausfallenden Tests kann aber dennoch als Stütze von Gleichheitshypothesen gedeutet werden. Anmerkung: Wegen der analogen Darstellung zu Studie C gibt es keine Hypothesen D₄ und D₆. Diese Hypothesen C₄ und C₆ sind nicht auf Studie D übertragbar.

Hypothese D₇: Die 25OHD₃-Synthese-Effektivität ist unabhängig vom Geschlecht (vgl. Anh. 3, Tab. 24).

Test: In einer Reihe doppelter T-Tests wurde der 25OHD₃-Anstieg von Männern und Frauen in den einzelnen Teilstudien verglichen.

Ergebnis: Auch in den Teilstudien D.1-D.3 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen hinsichtlich der 25OHD₃-Synthese-Effektivität.

5.5.1.4 Explorative Signifikanztests

Hypothese D₈: Mit steigender Epidermisdicke sinkt die 25OHD₃-Synthese-Effektivität (vgl. Anh. 3, Tab. 25).

Ergebnis: Auch für Studie D.1-D.3 konnte kein negativer Zusammenhang zwischen 25OHD₃-Synthese-Effektivität und Epidermisdicke beobachtet werden.

Verlauf in Studie D

In einer Reihe gepaarter T-Tests wurde untersucht, wie sich 25OHD₃- und 1,25(OH)₂D₃-Level im Untersuchungszeitraum änderten. Im Unterschied zu Studie C sind hier aber auch bei Ganzkörperexposition keine signifikanten Effekte auf das 1,25(OH)₂D₃-Niveau festzustellen.

25OHD₃ In jeder Teilstudie zeigt sich ein signifikanter 25OHD₃-Anstieg für jede einzelne Teilwoche.

1,25(OH)₂D₃ In jeder Teilstudie zeigt sich ein signifikanter 25OHD₃-Abfall in der Auswaschphase.

In den Teilstudien D.1-D.3 zeigen sich für Ganzkörperexposition keine signifikanten Effekte.

Bei Exposition von Gesicht und Händen zeigen sich extreme Unterschiede, meist aber ein nicht signifikantes Abfallen.

Für die Auswaschphase zeigen sich extreme Unterschiede, meist ein nicht signifikantes Abfallen.

Tab. 10 Rangfolge der 25OHD₃-Synthese-Effektivität nach 6 seriellen UV-Expositionen mit Solarienstrahlung in Studie D (Cosmolux RAplus)

UV-Exposition	Δ25OHD ₃	Studie
0,1 MED (Gesicht + Hände)	1,66 ng/ml	D.1 (Teilkörper)
0,7 MED (Gesicht + Hände)	1,92 ng/ml	D.3 (Teilkörper)
0,3 MED (Gesicht + Hände)	2,92 ng/ml	D.2 (Teilkörper)
0,1 MED (Ganzkörper)	4,49 ng/ml	D.1 (Ganzkörper)
0,7 MED (Ganzkörper)	5,52 ng/ml	D.3 (Ganzkörper)
0,3 MED (Ganzkörper)	6,03 ng/ml	D.2 (Ganzkörper)

Der Mittelwertunterschied zwischen D.2 und D.3 (Teilkörper) erweist sich in einem explorativ durchgeführten doppelten T-Test als signifikant; nicht so der Unterschied zwischen D.2 und D.3 (Ganzkörper) (vgl. Anh. 3, Tab. 26).

5.5.2 Ergebnisse und Diskussion der Studien D.1, D.2 und D.3 in Relation zu den Studien C.1, C.2 und C.3

Prinzipiell weisen die Studien D.1 im Vergleich zu C.1, D.2 im Vergleich zu C.2 und D.3 im Vergleich zu C.3 vergleichbare Dosis-Wirkung-Relationen auf. Die auftretenden Abweichungen der mittleren Absolutwerte des 25OHD₃-Zuwachses sind sinnvollerweise in der direkten Gegenüberstellung der Ergebnisse der Studien D.1 - D.3 mit denen der Studien C.1 - C.3 ersichtlich (s. Abb. 28).

Die in Studie D eingesetzten UV-Strahlenquellen sind Solarienstrahler, deren photobiologische Wirksamkeit Strahlern gemäß RTS-Klasse Ic zuzuordnen ist. Der erythem-wirksame Anteil der Strahlung wird bei dieser Solarienstrahlergruppe zu mehr als 50 % im UV-A-Spektralbereich ($\lambda > 320$ nm) emittiert – beim eingesetzten Typ Cosmolux RAplus zu 57,9 %. Demgegenüber darf der erythem-wirksame Anteil bei Solarienstrahlern gemäß RTS-Gruppe II für den UV-B-Spektralbereich ($\lambda < 320$ nm) bis zu 75 % betragen (Beispiel für einen Strahler gemäß RTS-Gruppe II: Goldarium SR: 70,9 %). Für die mitteleuropäische Mittagssonne an klaren Tagen im Sommer bei 60° Sonnehöhe beträgt dieser erythem-wirksame UV-B-Anteil in der solaren UV-Strahlung ≈ 81 %. Der in Studie C zur Sonnensimulation eingesetzten Strahlertyp Arimed B emittiert 80,0 % der erythem-wirksamen Strahlung im UVB-Bereich $\lambda < 320$ nm. (Anmerkung: Damit liegt der erythem-wirksame Anteil der Strahlung im UVB-Bereich höher als für Solarienstrahler der RTS-Klasse II. Diese liegen in der aktinischen Wirksamkeit zwischen mitteleuropäischer Sommerr Mittagssonne und RTS-Klasse Ic-Strahlern.)

Der Einfluss von je sechs seriellen UV-Expositionen mit einer erythem-wirksamen Dosis von 0,1 MED, 0,3 MED bzw. 0,7 MED auf den 25OHD₃-Serumspiegel ist in Abb. 28 als Gruppenmittelwerte \pm STD zusammengefasst dargestellt.

Es erfolgten zuerst sechs serielle UV-Expositionen über drei Wochen je Proband auf Gesicht und Hände. Nach einer dreiwöchigen Auswaschphase erfolgten weitere sechs serielle UV-Expositionen auf die Haut als Ganzkörperbestrahlung.

In Abb. 28 a-d wird für Studie C der mittlere Verlauf des 25OHD₃-Serumspiegels (absolut) über den gesamten Untersuchungszeitraum gezeigt. Neben dem Mittelwert aus allen Probanden je Teilstudie (C.1/C.2/C.3) ist die differenzierte Auswertung nach dem Alter 18-30 a bzw. 40-65 a (Abb. 28), nach den UV-Hauttypen II bzw. III (s. Anh. 2, Abb. 8) und nach Geschlecht (s. Anh. 2, Abb. 9) der Probanden dargestellt.

Im Vergleich zu diesen Ergebnissen zeigt die Abb. 28 e-h für Studie D den mittleren Verlauf des Serumspiegels (absolut) der Probanden über die Untersuchungszeit.

Ebenfalls im Links-Rechts-Vergleich der Abbildungen dargestellt ist der Mittelwert \pm STD des 25OHD₃-Anstiegs bezogen auf den Ausgangsstatus für Studie C (s. Anh. 2, Abb. 11 a-d) und Studie D (s. Anh. 2, Abb. 11 e-h). Bei ansonsten identischen Untersuchungsbedingungen je erythem-wirksamer Dosisstufe 0,1 MED, 0,3 MED und 0,7 MED unterschieden sich die Spektren der UV-Strahlenquellen. Gegenüber der solarsimulierten UV-Strahlung in Studie C weist die Solarienstrahlung gemäß RTS-Gruppe Ic höhere langwellige UV-Strahlungsanteile aus.

Für kleine exponierte Hautareale (Gesicht und Hände) und niedrigere erythem-wirksam UV-Dosen (0,1 MED und 0,3 MED) war der 25OHD₃-Anstieg in Studie C und Studie D vergleichbar. Für 0,7 MED lag er für Studie D.3 (RTS Ic) nur bei 39 % verglichen mit Studie C.3 (simuliertes Solarspektrum).

Bei Ganzkörperexposition mit niedrigeren erythem-effektiven UV-Dosen (0,1 MED und 0,3 MED) waren in den Studien D.1 und D.2 nur 76 % bzw. 83 % des 25OHD₃-Anstieges aus Studie C.1 bzw. C.2 zu verzeichnen. Für Studie D.3 lag der Wert bei Ganzkörperbestrahlung nur bei 34 % von Studie C.3.

Bei großer bestrahlter Hautfläche und höherer erythem-wirksamer Bestrahlung war für die UV-Strahler, die in Solarien typischerweise verwendet werden (hier: Cosmolux RA – RTS-Gruppe Ic) eine geringere Effektivität für die Bildung von 25OHD₃ im Serum zu verzeichnen (vgl. Kap. 5.5.1.1, Hypothese C,D₅).

Es stellt sich die Frage nach der Ursache, warum für die hohe erythem-wirksame Dosis von 0,7 MED, aber insbesondere für die deutlich größere bestrahlte Hautfläche bei den Ganzkörperbestrahlungen die Effizienz der 25OHD₃-Bildung bei den Cosmolux-Solarienstrahlern mit höherem erythem-wirksamen Anteil im UV-A verglichen mit den Arimed-B-Strahlern deutlich niedriger ist.

Eine mögliche Erklärung könnte sein:

Bei der Photosynthese von Provitamin D₃ (7-DHC) zu Prävitamin D₃ und der Photodegeneration von Vitamin D₃ unter UV-Exposition handelt es sich um zeitgleiche Prozesse im gleichen

Wellenlängenbereich. Dabei wird in der Literatur angegeben, dass das Aktionsspektrum der Photodegeneration gegenüber der Photosynthese ins Langwellige verschoben ist. Langwelligere UV-Strahlung führt zu einer höheren Vitamin-D-Degeneration in Relation zur Vitamin-D-Bildung (Webb et al., 1989).

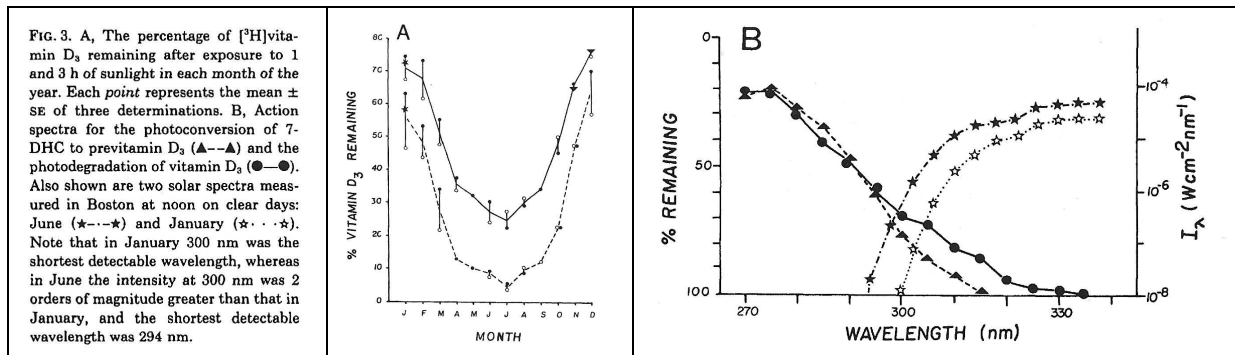


Abb. 27 Aktionsspektrum für Photokonversion von 7-DHC und Photodegradation von Vitamin D_3 aus: (Webb et al., 1989)

Der höhere langwellige Spektralanteil im UV-A-Bereich von UV-Strahlenquellen mit einer Charakteristik entsprechend RTS-Gruppe Ic in Relation zur mitteleuropäischen Solarstrahlung im Sommer (s.o.) könnte bei gleicher erythem-wirksamer Bestrahlung H_{er} neben der Photosynthese in höherem Maße zu einer Vitamin-D-Photodegeneration führen. Dieser Effekt könnte bei geringer bestrahlter Hautfläche geringer ausfallen und auch bei niedrigerer Dosierung weniger bedeutsam sein.

Fazit für die Vitamin-D-Effizienz von Solarienexpositionen:

Es wäre zu klären, in welchem Maße eine derartige Vitamin-D-Photodegeneration nach einer Ganzkörperbestrahlung in Solarien mit derartiger Strahlerbestückung in der Gesamtbilanz für den 25OHD_3 -Serumspiegel der Solariennutzer ein „Plus“ belässt.

- Sehr niedrige Solarien-Expositionen liegen in der Effizienz von simulierter Solarstrahlung vergleichbar.
- Die kosmetische Nutzung zur Bräunung erfordert aber UV-Dosen $\geq 0,7$ MED bei Ganzkörperbestrahlung. Hier zeigte sich aber ein deutliches Absinken der Vitamin-D-Bildungseffizienz der Solarienexpositionen.

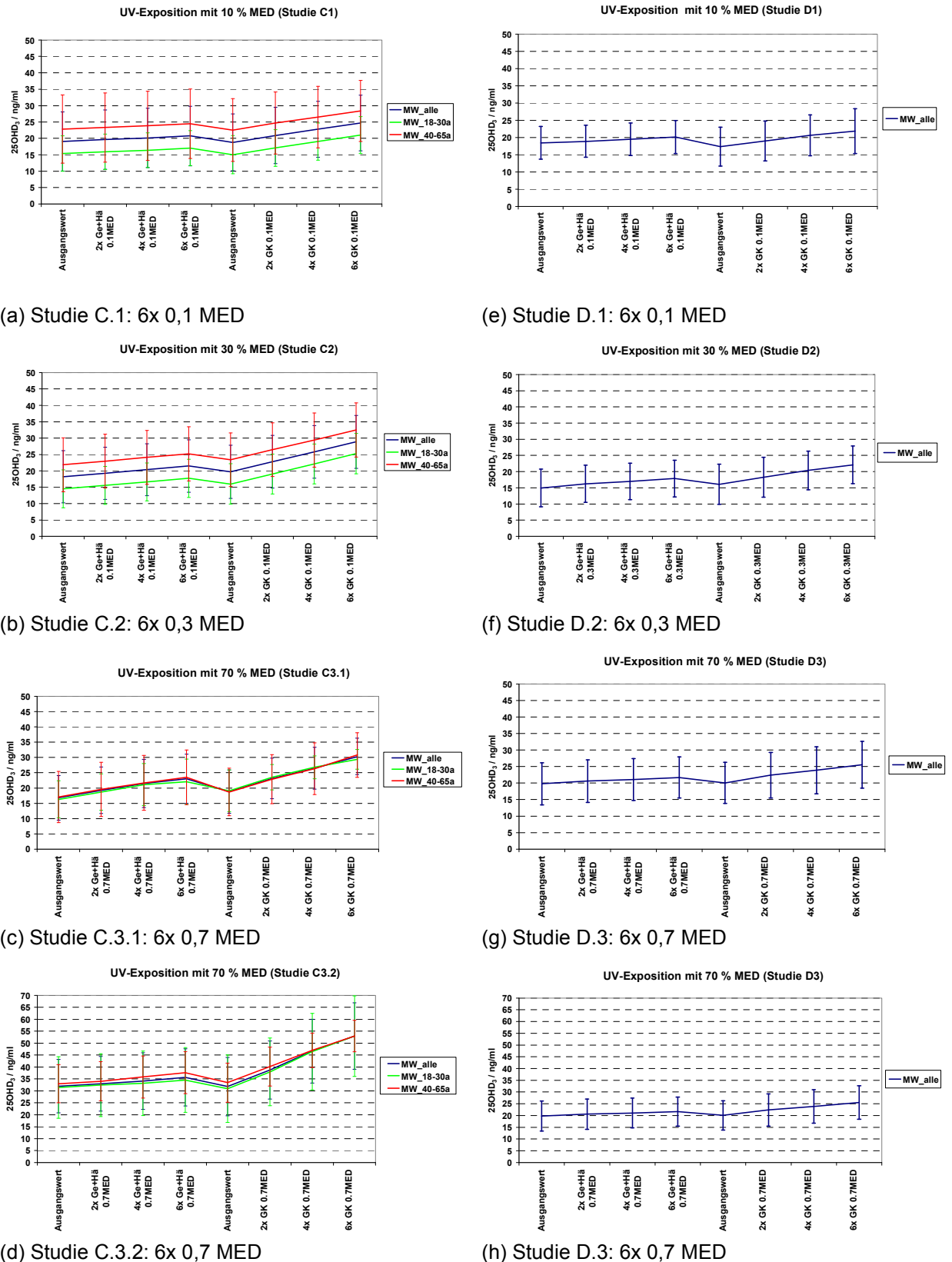


Abb. 28 a-h 25OHD₃-Serumspiegel (MW ± STD) unter seriellen UV-Expositionen mit (a)-(d) simulierter Solarstrahlung (Studie C: Arimed B) (e)-(h) Solarienstrahlung (Studie D: RTS-Klasse Ic / Cosmolux RApplus) von 0,1 MED, 0,3 MED bzw. 0,7 MED (individuell) je 6x auf Gesicht+Hände – 3 Wo. Auswaschphase – 6x Ganzkörper Alter 18-30a bzw. 40-65a (Studie C: je n = 20) bzw. Alter 18-30a (Studie D: n = 10)

5.6 Studien E.1 und E.2 in Studie E „Erhöhung des 25OHD₃-Serumspiegels durch definierte solare UV-Bestrahlung H_{er} an Sonnentagen unter vorgegebenen, alltagsnahen Expositionsbedingungen für die Haut der Probanden“

5.6.1 Studiendesign E.1/E.2

Die Methoden für die Teilstudien E.1.1, E.1.2, E.2.1, E.2.2, sind bezüglich des Untersuchungsspektrums und der Untersuchungsdurchführung analog.

Probanden

- UV-Hauttyp: HT II, normal pigmentiert (n = 20)
HT III, normal pigmentiert (n = 20)
- gleichverteilt:
- Altersgruppen: 18-30 a; 40-65 a
- Geschlecht: männlich; weiblich

UV-Expositionsmessung, -kontrolle und Dokumentation

siehe Kap. 4.2

Studiendesign

- Untersuchungszeitraum
 - Studie E.1: ab Anfang April (noch minimale solare Störeinflüsse bei kleinen exponierten Hautarealen – Gesicht und Hände)
 - Studie E.2: ab Anfang Mai (bedeutsamere solare Störeinflüsse, aber Ganzkörperexpositionen gegenüber Alltagsexposition: Gesicht und Hände)
- photodiagnostische MED-Bestimmungen
- Vitamin-D-Status
- Bestrahlte Hautareale
 - siehe Kap. 4.2.2
 - 25OHD₃ aus Blutproben (1,25OHD₃ nur Ausgangs- und Endwert)
 - Studie E.1: Gesicht und Hände (Hautfläche A_{Haut} ≈ 500 cm²)
 - Studie E.2: Ganzkörperbestrahlung (Hautfläche A_{Haut} ≤ 20.000 cm²)
 - E.1.1: 0,3 MED (Gesicht, Hände)
 - E.1.2: 0,7 MED (Gesicht, Hände)
 - E.2.1: 0,1 MED (Ganzkörper)
 - E.2.2: 0,3 MED (Ganzkörper)
 - UV-Dosis von Globalstrahlung auf Anteil durch UV-Körperverteilung (Knuschke et al., 2004, Knuschke et al., 2007) adaptiert, mit HT II mit H_{er}(1 MED) = 250 J/m²; HT III mit H_{er}(1 MED) = 350 J/m²
- Zeitablauf UV-Bestrahlungen
 - Blutprobe (Ausgangswert Ende des Winters)
 - E.1.1: zwei Wochen (4 x Gesicht + Hände)
 - Blutprobe
 - E.1.2 zwei Wochen (4 x Gesicht + Hände)
 - Blutprobe
 - E.2.1 zwei Wochen (4 x Ganzkörper)
 - Blutprobe
 - E.2.2 zwei Wochen (4 x Ganzkörper)
 - Blutprobe (Endwert)
- Zeitpunkt Blutentnahme
 - 24 h nach der vorangegangenen UV-Exposition

5.6.2 Durchführung

Die Expositionszeiten in den Studien E.1 und E.2 richteten sich **nicht** nach der individuellen MED der Probanden. Stattdessen gingen wir von einer mittleren MED von 250 J/m² für Hauttyp II und 350 J/m² für Hauttyp III aus. Basierend auf Messdaten zur jahreszeitlich variierenden Körperverteilung der solaren UV-Exposition (Knuschke et al., 2004; Knuschke et al., 2007) wurden die erythem-effektiven Bestrahlungen H_{er} für Gesicht und Hände bzw. für Gesicht, Bauch und Rücken bei Ganzkörperbestrahlung bezogen auf den erythem-effektiven Anteil der solaren Globalstrahlung berechnet. Über ein Präzisionsoptometer mit Erythemsensor im Dosismode wurden die Expositionsdauern zu den berechneten UV-Dosen für die Gruppe der Probanden des UV-Hauttyps II sowie für die Gruppe des Hauttyps III ermittelt und der Endpunkt der solaren UV-Exposition bestimmt. Damit wurden kurzfristige meteorologische Einflüsse wie Wolkenzug im Effektivwert berücksichtigt. Dieselben 40 Probanden durchliefen nacheinander die 4 Teilstudien.

- Voruntersuchungen MED-Bestimmung, lichtoptische Messungen für Epidermisdickebestimmung und Pigmentierungsgrad, BMI-Bestimmung, Blutdruckmessung (01.04.08 bis 07.04.08)

5.6.2.1 Studie E.1 Erhöhung des 25OHD₃-Serumspiegels durch solare UV-Expositionen auf Gesicht und Hände

E.1.1: 0,3 MED

- Gesicht und Hände 4 serielle UV-Bestrahlungen mit je $H_{er} = 0,3$ MED (08.04.08 bis 18.04.08)

E.1.2: 0,7 MED

- Gesicht und Hände 4 serielle UV-Bestrahlungen mit je $H_{er} = 0,7$ MED (23.04.08 bis 30.04.08)

5.6.2.2 Studie E.2 Erhöhung des 25OHD₃-Serumspiegels durch solare UV-Ganzkörperexpositionen

E.2.1 0,1 MED

- Ganzkörper 4 serielle UV-Bestrahlungen mit je $H_{er} = 0,1$ MED (07.05.08 bis 16.05.08)

E.2.2 0,3 MED

- Ganzkörper 4 serielle UV-Bestrahlungen mit je $H_{er} = 0,3$ MED (25.05.08 bis 31.05.08)

5.6.3 **Solare UV-Exposition Studien E.1/E.2**

5.6.3.1 Ablauf der Besonnungen

- Die Besonnungen der Hautareale erfolgten auf den breiten Elbwiesen.
- Treffpunkt war im Uniklinikum eine Eingangshalle, um während der organisatorischen Zeiten (PSF-Dosimeterausgabe) nicht bereits zusätzlich der Sonnenstrahlung ausgesetzt zu sein. Die Aufenthaltsflächen auf den Elbwiesen lagen 500 m entfernt.
- Der UV-Personendosimeter-Wechsel erfolgte in der Eingangshalle. Jeder Proband erhielt ein Kuvert, in dem sein Personendosimeter mit einem neuen Dosimeterfilm für die nachfolgende solare UV-Exposition enthalten war. Das Alltags-Personendosimeter (Messung der effektiven UV-Personendosis außerhalb der Besonnungskampagnen für jede Studie E.1.1, E.1.2, E.2.1 bzw. E.2.2) wurde bis zum Ende der Besonnung im Kuvert aufbewahrt und dann wieder gewechselt. Das Personendosimeter mit dem bei der Besonnung exponierten PSF wurde im personengebundenen Kuvert an die Studienmitarbeiter zurückgegeben.
- Es war mindestens eine Begleitperson aus der Arbeitsgruppe an den Elbwiesen mit anwesend. Über diese Person liefen die Start- und Beendigungsinformationen an die Probanden der verschiedenen Hauttypen (bzw. zeitversetzt gestarteten).
- Die Informationsübermittlung von der Messstelle im Uniklinikum zu den Elbwiesen liefen über zwei Mobiltelefone (Reichweite von Funksprechgeräten der Abteilung Sicherheit des UKD war zu gering).
- Außerhalb der Besonnungszeiten wurden die Probanden aufgefordert, langärmelige Kleidung auch an sonnigen, warmen Tagen zu tragen und sich reduziert im Freien aufzuhalten.

5.6.3.2 Bestimmung der Bestrahlungsdaten H_{er} des erythem-effektiven Anteils der Globalstrahlung zur Realisierung von 0,1; 0,3 bzw. 0,7 MED auf der Haut

Zur Bestimmung der Bestrahlungswerte H_{er} des erythem-effektiven Anteils der Globalstrahlung zur Realisierung von 0,1; 0,3 bzw. 0,7 MED auf der Haut für die Hautareale „Gesicht und Hände“ bzw. „Ganzkörper“ (wesentliche UV-Empfängerflächen: Gesicht, Brust/Bauch, Rücken, Oberschenkel) war die von der Mittagssonnenhöhe γ_s abhängige Körperverteilung (bei aufrechter Bewegung vergleichbar mit z.B. Freizeit, Kindergärtnerinnen; Knuschke et al., 2004; Knuschke et al., 2007) zu berücksichtigen. Für die Probanden des Hauttyps II wurde für 1 MED (Anmerkung: Daten stammen von Untersuchungen am Rücken) der mittlere Wert von 2,5 SED ($H_{er} = 250 \text{ J/m}^2$) und für die Probanden des Hauttyps III der mittlere Wert für 1 MED von 3,5 SED ($H_{er} = 350 \text{ J/m}^2$) (Din 5050) angesetzt.

Für die Studien E.1.1 und E.1.2 (Gesicht und Hände) in den KW 15-18 mit $\gamma_s = 46^\circ \dots 53^\circ$ wurden die Relationen bei $\gamma_s = 42^\circ$ zwischen Kopf_oben (entspricht Globalstrahlung) sowie Gesicht und Händen herangezogen.

Für die Studien E.2.1 und E.2.2 (Ganzkörper) in den KW 19-22 mit $\gamma_s = 56^\circ \dots 61^\circ$ wurden die Relationen bei $\gamma_s = 60^\circ$ zwischen Kopf_oben (entspricht Globalstrahlung) sowie Gesicht, Brust/Bauch, Rücken, Oberschenkel herangezogen.

Abhängig vom Sonnenhöhenwinkel ist daher die zwei- bis vierfache erythem-effektive Globalstrahlung notwendig, um an den Hautarealen die gewünschte erythem-effektive Bestrahlung zu realisieren.

5.6.3.3 Gesundheitsschutz der Probanden

Die UV-Dosen gemäß Kap. 5.6.1 gelten für die vorrangige Flächenorientierung der Haut in den untersuchten Hautarealen (z.B. Gesicht). Sogenannte Sonnenterrassen können aber im Fall der Studie E.1.2 (0,7 MED Gesicht/Hände) sowie Studie E.2.2 (0,3 MED Ganzkörper) oberhalb 1 MED liegen.

An jeden Probanden wurde das Lichtschutzpräparat ANTHELIOS W 40 Gel mit LSF 40 (Fa. La Roche-Posay, F) ausgegeben. Jeder Proband musste in den o.g. Studien das Lichtschutzpräparat auf Nasenrücken, Ohrensippen und Oberlippe (E.1.2) und zusätzlich auf den Schultern oben (E.2.2) applizieren.

Die damit ausgesparten Hautempfängerflächen zur UV-induzierten Vitamin-D-Synthese liegen unter 5 % und sollten die Untersuchungsergebnisse kaum beeinflussen.

Neben diesem UV-Hautschutz hatten die Probanden Sonnenbrillen als UV-Augenschutz zu tragen.

5.6.3.4 Dosierung der UV-Exposition

Die Messung der erythem-effektiven Bestrahlung H_{er} erfolgte rund 500 m Luftlinie entfernt auf dem Flachdach der Hauses 46 des UKD mittels Präzisionsoptometer P 9710 mit Erythemsensor (s. Abb. 9 Kap. 4.2.8). Das P 9710-Leihgerät wurde zuvor gegen das Breitbandradiometer vom Robertson-Berger-Typ (UV-S-E-T, Fa. Scientec; Re-Kalibrierung: September 2007, Fa. Kipp&Zonen, Delft/NL) interkalibriert. Die UV-Messstation der Dermatologie befindet sich 400 m Luftlinie vom Messpunkt (Haus 46) entfernt.

5.6.3.5 Messung der individuellen Probandenexposition

Für jeden Probanden wurde die individuelle, effektive Bestrahlung mittels PSF-Personendosimeter in Brustposition für jede Expositions-kampagne (16 Einzelmessungen je Proband) erfasst.

5.6.3.6 Körperverteilung der solaren UV-Exposition in Relation zur Referenzposition Brust

- Die Körperverteilungsmessungen erfolgten exemplarisch mit je einem Probanden je Untersuchungsgruppe (HT II < 30a; HT III < 30a; HT II > 40a; HT III > 40a) während der regulären Besonnungskampagnen.
- Die Körperverteilungsmessung erfolgte mit Polysulfonfilm-Dosimetern für die Studien E.1.1 und E.1.2 (Gesicht und Hände) an folgenden 6 Körperstellen:
Brust, Kopf vorn (Stirn), Kopf oben, Hand_re_au, Ha_re_in, Hand_li_au
- Für die Studien E.2.1 und E.2.2 (Ganzkörper) erfolgten die Messungen an folgenden 11 Körperstellen (s. Abb. 11 a, b Kap. 4.2.9):
Brust, Kopf vorn (Stirn), Kopf oben, Ha_re_au, Ha_re_in, Schulter_re_oben, Schulter_li_oben, Rücken, Oberschenkel_vorn, Oberschenkel_hinten, Wade_hinten

5.6.3.7 Besonnungskampagnen

Die Besonnungen der Studien E.1.1, E.1.2, E.2.1, E.2.2 erfolgten mit den in Tabelle 11 angegebenen Expositionsparametern im schattenfreien Areal der Elbwiesen (s. Abb. 10 Kap. 4.2.8).

Tab. 11 Expositionsparameter durch erythem-effektive Globalstrahlung H_{er} zur Erzielung von 0,1; 0,3 und 0,7 MED auf der Haut mittlerer UV-Hauttypen II bzw. III (abhängig vom Sonnenhöhenwinkel, vgl. Text)

Bewertungsbasis	Hauttyp	Studie E.1.1 (Gesicht/Hände)	Studie E.1.2 (Gesicht/Hände)	Studie E.2.1 (Ganzkörper)	Studie E.2.2 (Ganzkörper)
Haut (mittlerer Hauttyp)	II	0,3 MED	0,7 MED	0,1 MED	0,3 MED
	III	0,3 MED	0,7 MED	0,1 MED	0,3 MED
Globalstrahlung	II	1,50 SED	3,50 SED	1,00 SED	3,00 SED
	III	2,10 SED	4,90 SED	1,40 SED	4,20 SED

5.6.4 Ergebnisdarstellung Studie E.1/E.2

Der 25OHD₃-Ausgangsbefund Anfang April 2008 wies im Mittel für die Probanden der Studien E.1/E.2 einen Status am Rand zum Mangelbereich (< 20 ng/ml) aus: 18,9 ± 8,7 ng/ml (s. Tab. 13; Hauttyp II: 17,6 ± 8,1 ng/ml; Hauttyp III: 20,0 ± 9,4 ng/ml).

Die vier solaren UV-Expositionen mit 0,3 MED (vgl. Kap. 5.6.2: gemäß Strahlungseinfall bei aufrechtem Gang!) auf Gesicht und Hände ($\approx 400 \text{ cm}^2$ bzw. 2,6 % der mittleren KOF der Probanden) bei aufrechtem Gang wiesen im Mittel einen Anstieg für den 25OHD₃-Serumspiegel von 3,2 ± 2,5 ng/ml aus (Studie E.1.1). Vergleichbar zu Studien C und D war auch hier keine Abhängigkeit von Alter, Hauttyp und Geschlecht zu erkennen, wenn die UV-Exposition mit Bezug zur hauttypspezifischen photobiologischen Empfindlichkeit appliziert wurden (Abb. 29 a-f) (vgl. Kap. 5.6.5, Hypothese E.1/2₄; E.1/2₇; E.1/2₈).

Die viermalige Sonnenexposition von Gesicht und Händen mit einer aktinischen UV-Dosis von 0,7 MED resultierte demgegenüber nur in einer Serumspiegelerhöhung um 0,5 ± 4,1 ng/ml (Studie E.1.2).

Individuell war dabei zu verzeichnen, dass bei 7 von 10 Probanden ein weiterer Anstieg des Vitamin-D-Status zu erkennen war, wohingegen 3 Probanden überraschend einen Abfall gegenüber 0,3 MED auf Gesicht und Hände aufwiesen. Dabei fällt auf, dass die Abnahme des Vitamin-D-Status vor allem bei den Probanden auftrat, deren 25OHD₃-Ausgangskonzentration vor Bestrahlung $\geq 18 \text{ ng/ml}$ betragen hatte (vgl. Kap. 5.3.3.2). Bei Personen mit Ausgangskonzentrationen $\leq 10 \text{ ng/ml}$ war dieser Abfall nicht erkennbar.

Demgegenüber zeigte sich, dass die gesamte Körperhaut ($\approx 1,56 \text{ m}^2$ KOF, MW der Probanden, n = 40, Studie E.1/E.2) als UV-Empfänger für die photobiologische Einleitung des Vitamin-D-Stoffwechsels bereits bei 0,1 MED nach vier Sonnenexpositionen einen deutlich höheren Zuwachs bezüglich des 25OHD₃-Serumspiegel mit 7,9 ± 8,0 ng/ml auswies (Studie E.2.1). Die Verdreifachung der UV-Dosis auf 0,3 MED bei gleicher UV-exponierter Körperfläche zeigte mit 6,3 ± 8,7 ng/ml in Studie E.2.2 keine Steigerung der Bildungsrate gegenüber E.2.1. Dabei ist zu berücksichtigen, dass der mittlere Ausgangswert vor Studie E.2.2 bereits bei 30,6 ± 7,5 ng/ml und der Endwert bei 37,1 ± 8,0 ng/ml lag, so dass es evtl. zu einer Plateaubildung gekommen sein könnte (vgl. Kap. 3.4.2.1 und Kap. 5.3.3.2) – wie auch die Prüfung von Hypothese E.1/2₂ nahelegt (vgl. Kap. 5.6.5.1; Anh. 3, Tab. 28).

Die Ergebnisse der Studien C und D zeigten allerdings, dass unabhängig vom 25OHD₃-Ausgangsstatus zwischen 7 ng/ml und 44 ng/ml der 25OHD₃-Anstieg nahezu identisch ist (vgl. Abb. 25 a-c; Kap. 5.3.4.1, Hypothese C₂; Kap. 5.5.1.2, Hypothese D₂; Anh. 3, Tab.19). Damit müssen also weitere Einflussgrößen, neben den hierzu bereits unter Kapitel 5.3.3 diskutierten, eine Rolle spielen.

Die Untersuchungen in den Bestrahlungsgeräten erfolgen unter idealisierten Bedingungen. Neben den exakt reproduzierbaren UV-Dosen ist die Haut der Probanden quasi thermostatiert. Die Hauttemperatur liegt dabei über den typischen Hautwerten von 30-32 °C, bedingt durch 7x 100 W (Liegegerät) bzw. 3x 7x 100 W (Standgerät). Diese Bedingungen stellten sich über eine vergleichbar lange Bestrahlungszeit von > 10 min für alle Probanden gleichermaßen ein.

Demgegenüber waren die Temperaturbedingungen im April und Mai für die einzelnen Studien E.1.1 bis E.2.2 sehr unterschiedlich. Die meteorologischen Bedingungen (Anh. 2, Abb. 4-7) waren insbesondere bezüglich der Tageshöchsttemperaturen sehr unterschiedlich. So lagen die Mittagstemperaturen während der Messzeiten von Studie E.1.2 (0,7 MED, Ge+Hä) und E.2.2 (0,3 MED, GK) bei 12-14 °C.

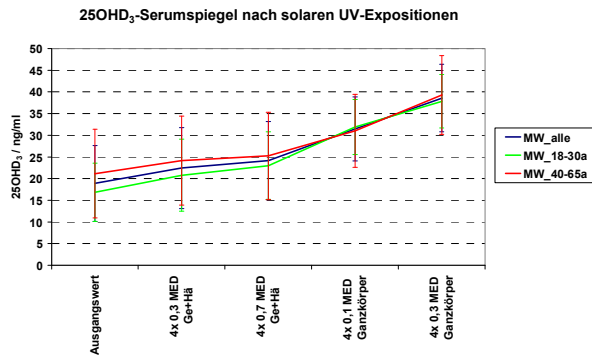
Damit stellt sich die Frage, ob neben den individuellen hepatischen Syntheseinflüssen auch die Effektivität der UV-induzierten Prävitamin-D-Bildung und die weitere thermische Umbildung zu Vitamin D in der Haut durch diese äußeren Bedingungen die Probanden der gesamten Studiengruppe betroffen hat – kommt es doch unter diesen äußeren Temperatureinflüssen nicht nur zu erheblichen individuellen Variationen in der 25OHD₃-Bildungseffektivität, sondern geht die Bildungsrate im Durchschnitt des gesamten Studienkollektivs in diesen beiden so beeinflussten Studien herab.

In der Arbeit von Tian et al. (1993) wurde festgestellt, dass Gleichgewicht und Geschwindigkeit der Prävitamin-D₃- ↔ Vitamin-D₃-Reaktion stark von der Temperatur abhängig sind. Zwar wird bei niedrigen Temperaturen das Gleichgewicht für die Bildung von Vitamin D₃ begünstigt. Aber die Umwandlungsgeschwindigkeit von Prävitamin D₃ in Vitamin D₃ erhöht sich mit steigender Temperatur.

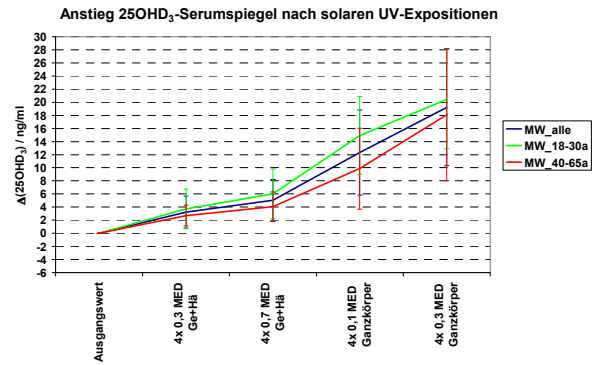
Es könnte hypothetisiert werden, dass abhängig von Umgebungstemperatur und resultierender individueller Hauttemperatur die Umwandlungsgeschwindigkeit und die Verweildauer des Vitamin D bis zum Ausschleusen über das Vitamin-D-Bindungsprotein beeinflusst werden. Höhere individuell

verschiedene Verweildauern könnten einen längeren UV-Strahleneinfluss auf die Haut bezüglich der Vitamin-D-Destruktion und damit eine geringere 25OHD₃-Bildungseffektivität nach sich ziehen. Das wäre eine hypothetische Erklärung für die deutlich höhere Variationsbreite in der 25OHD₃-Bildungseffektivität verglichen mit den Untersuchungen mit simulierter Solarstrahlung unter quasi thermostatierten Bedingungen (Studie C).

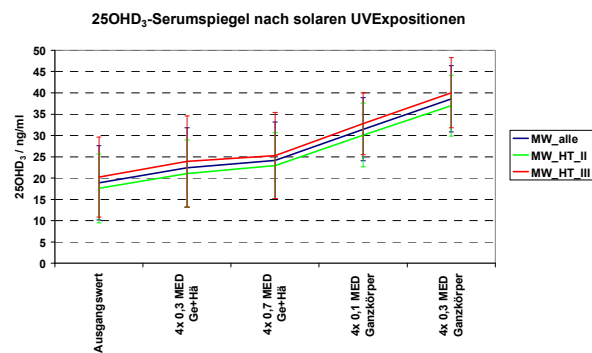
Es spielen also für die optimale Vitamin-D-Synthese offensichtlich im Alltag noch weiter globale, nicht-individuelle Faktoren eine Rolle, deren Einflussgröße es abzuklären gilt. Das unterstreichen auch die Ergebnisse der Studie E.3.

Absolutwerte 25OHD₃ unter UV-Exposition

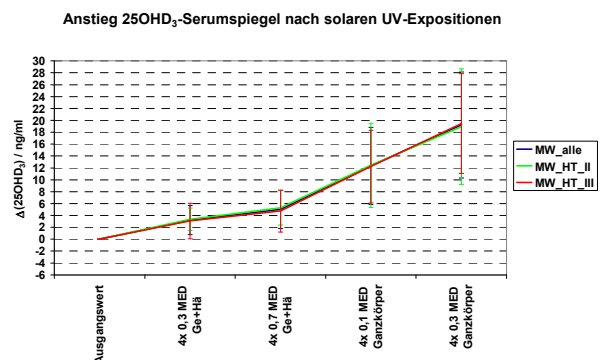
(a) Alter

Anstieg Δ 25OHD₃ nach 4 seriellen UV-Expositionen

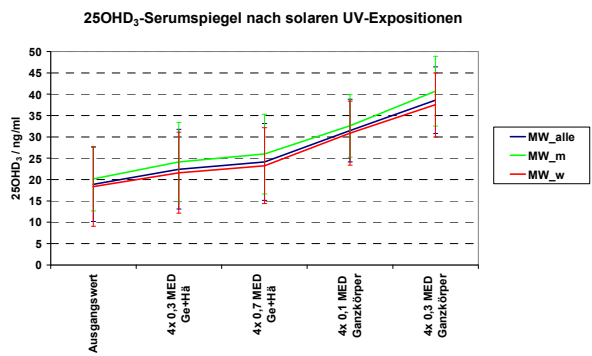
(d) Alter



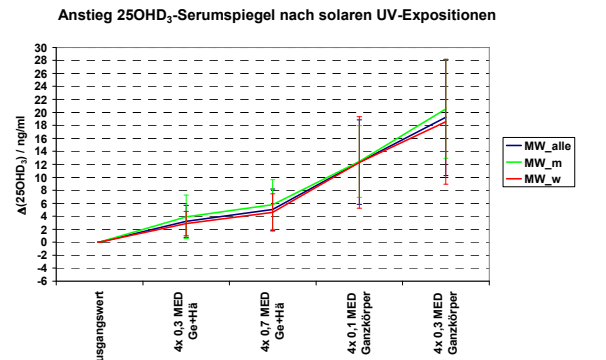
(b) UV-Hauttyp



(e) UV-Hauttyp



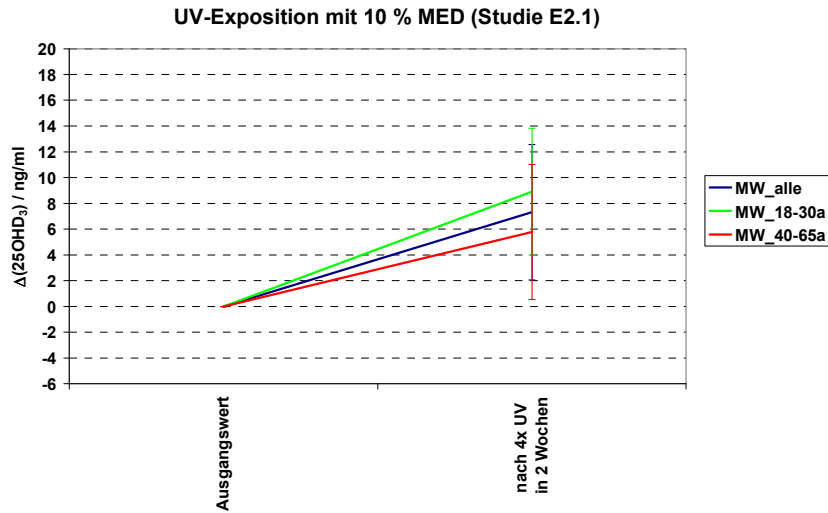
(c) Geschlecht



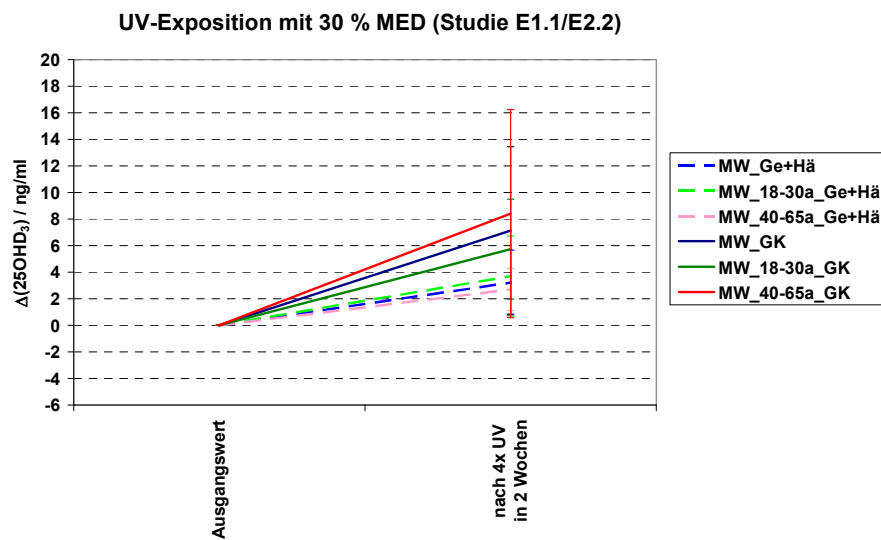
(f) Geschlecht

Abb. 29 a-f 25OHD₃-Serumspiegel (MW ± STD) unter seriellen solaren UV-Expositionen mit 4x 0,3 MED, dann 4x 0,7 MED je auf Gesicht+Hände (Studie E.1.1/E.1.2) 4x 0,1 MED, dann 4x 0,3 MED je auf Ganzkörper (Studie E.2.1/E.2.2) (a)-(c) Absolutwerte 25OHD₃; (d)-(f) Anstiege Δ 25OHD₃ Mittelwerte aller Probanden der Studie differenziert nach

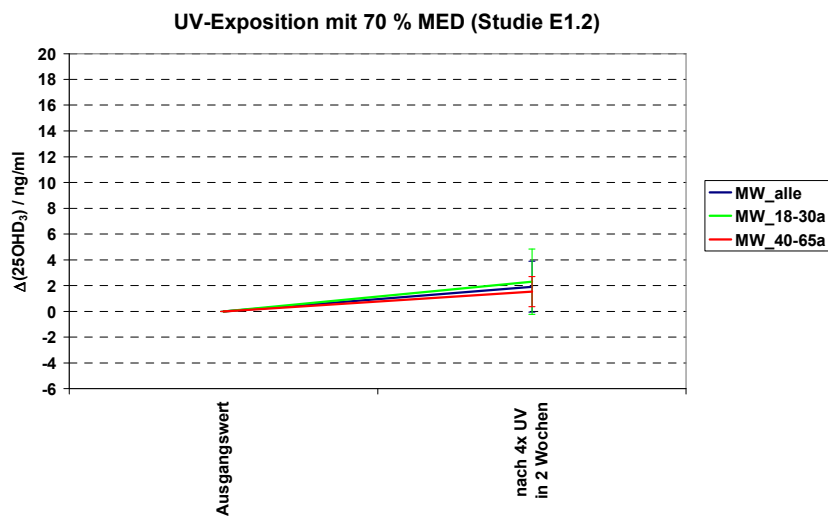
- Alter: 18-30 a oder 40-65 a
- UV-Hauttyp: II oder III
- Geschlecht: männlich oder weiblich



(a) Studie E.2.1: 4x 0,1 MED GK

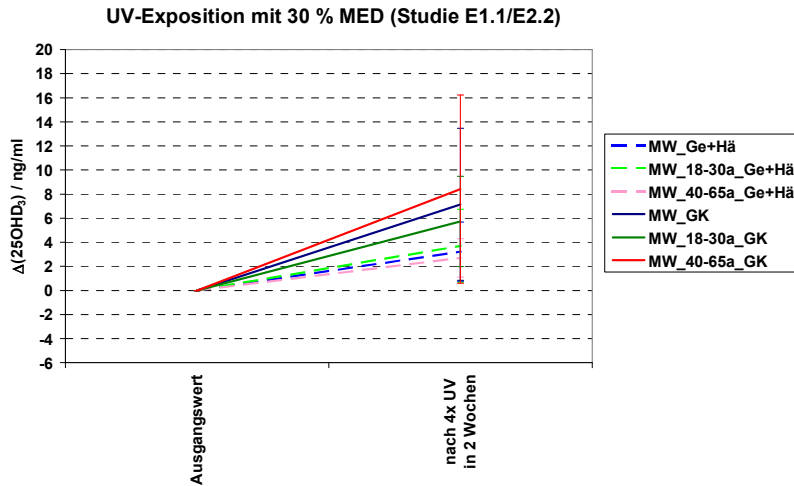


(b) Studie E.1.1: 4x 0,3 MED Ge+Hä bzw. Studie E.2.2: 4x 0,3 MED GK

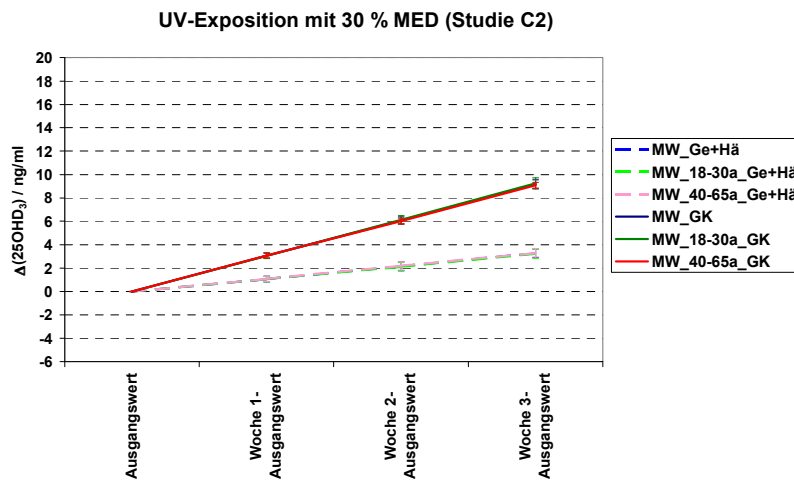


(c) Studie E.1.2: 4x 0,7 MED Ge+Hä

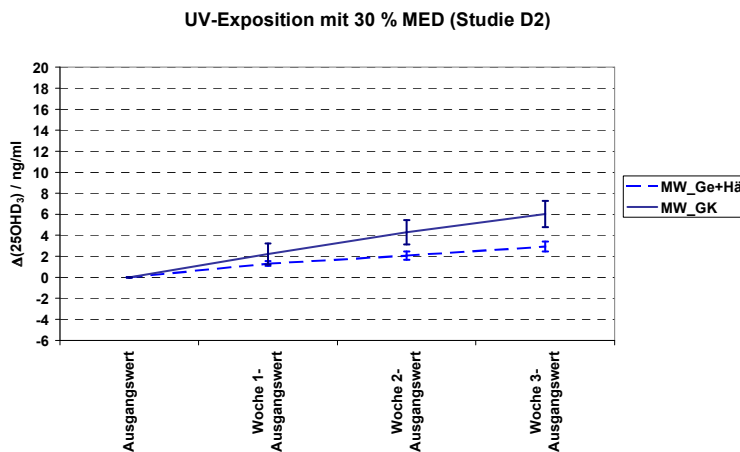
Abb. 30 a-c Anstieg 25OHD₃-Serumspiegel (MW ± STD) nach 4 seriellen solaren Expositionen abhängig vom Alter 18-30 a bzw. 40-65 a



(a) Solarstrahlung 4x 0,3 MED Ge+Hä bzw. 4x 0,3 MED GK (Studie E.1.1/E.2.2)



(b) simulierte Solarstrahlung: 6x 0,3 MED Ge+Hä bzw. 6x 0,3 MED GK (Studie C.2)



(c) Solarienstrahlung: 6x 0,3 MED Ge+Hä bzw. 6x 0,3 MED GK (Studie D.2)

Abb. 31 a-c Anstieg 25OHD₃-Serumspiegel (MW ± STD) nach seriellen UV-Expositionen mittels
 - 4x Solarstrahlung
 - 6x simulierter Solarstrahlung
 - 6x Solarienstrahlung (RTS-Klasse Ic)
 abhängig vom Alter 18-30 a bzw. 40-65 a

5.6.5 Statistische Auswertung

5.6.5.1 Hypothesenprüfung

Alle hypothesenprüfenden Tests wurden auf einem Signifikanzniveau von $p = 0,05$ durchgeführt.

Hypothese E.1/2₁: Mit steigender erythem-effektiver Bestrahlung nimmt die 25OHD₃-Effektivität zu (vgl. Anh. 3, Tab. 27).

Test: Hypothesenprüfend wurde durch einen gepaarten T-Test (1-seitig) der 25OHD₃-Anstieg bei einer Ganzkörperexposition mit 0,3 MED und mit 0,1 MED verglichen. Derselbe Test wurde auch für Teilkörperexposition durchgeführt.

Ergebnis: In Studie E.1/2 konnte kein Anzeichen für eine höhere 25OHD₃-Effektivität bei steigender erythem-effektiver Bestrahlung gefunden werden.

Hypothese E.1/2₂: Mit höherem 25OHD₃-Level nimmt die Synthese-Effektivität ab (vgl. Anh. 3, Tab. 28).

Test: Hypothesenprüfend wurde der Korrelationskoeffizient zwischen dem 25OHD₃-Level vor Teilstudie E.2.2 und dem Anstieg während Teilstudie E.2.2 (Ganzkörperexposition bei 0,3 MED) bestimmt.

Ergebnis: 25OHD₃-Level und 25OHD₃-Synthese-Effektivität korrelieren schwach negativ miteinander ($r = -0,376$). Auch in E.1.2 und E.2.2 zeigt sich signifikant ein schwacher bzw. deutlicher negativer Zusammenhang.

Hypothese E.1/2₃: Ganzkörper-UV-Exposition führt zu einem höheren 25OHD₃-Anstieg als Exposition von Gesicht und Händen (vgl. Anh. 3, Tab. 29).

Test: Es wurde ein gepaarter T-Test (1-seitig) zwischen dem 25OHD₃-Anstieg nach Teilkörper- und nach Ganzkörperexposition bei 0,3 MED durchgeführt.

Ergebnis: Der 25OHD₃-Anstieg ist bei Ganzkörperexposition ($\Delta 25\text{OHD}_3 = 7,14 \text{ ng/ml}$) signifikant höher als bei Teilkörperexposition ($\Delta 25\text{OHD}_3 = 3,11 \text{ ng/ml}$).

Hypothese E.1/2₄: Mit steigendem Alter sinkt die 25OHD₃-Synthese-Effektivität (vgl. Anh. 3, Tab. 30).

Test: Zur Hypothesenprüfung wurde in einem doppelten T-Test (1-seitig) der gesamte 25OHD₃-Anstieg in E.1 - E.2 von 18-30jährigen mit dem von 40-65jährigen verglichen, daneben auch der Anstieg in den einzelnen Teilstudien.

Außerdem wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman zwischen Alter und 25OHD₃-Anstieg bestimmt.

Ergebnis: Die Hypothesenprüfung ergab keinen Hinweis auf eine verminderte 25OHD₃-Synthese-Effektivität bei den 40-65jährigen ($\Delta 25\text{OHD}_3 = 18,1 \text{ ng/ml}$) gegenüber den 18-30jährigen ($\Delta 25\text{OHD}_3 = 20,4 \text{ ng/ml}$).

Nur in Teilstudie E.2.1 wurde explorativ ein signifikanter Unterschied festgestellt.

Es wurde keine signifikante negative Korrelation zwischen Alter und 25OHD₃-Synthese-Effektivität beobachtet.

Hypothese E.1/2₅: Bei gleicher erythem-effektiver Bestrahlung H_{er} besteht ein negativer Zusammenhang zwischen MED und 25OHD₃-Anstieg (vgl. Anh. 3, Tab. 31).

Test: Für Hauttyp II und III wurde jeweils der Korrelationskoeffizient zwischen individueller MED und 25OHD₃-Anstieg bestimmt.

Ergebnis: Es konnte kein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen individueller MED und 25OHD₃-Anstieg beobachtet werden ($r_s(\text{HT II}) = 0,126$; $r_s(\text{HT III}) = -0,029$).

Hypothese E.1/2₆: Es besteht ein positiver Zusammenhang zwischen individueller Personendosis $H_{er}(\text{PSF})$ und 25OHD₃-Anstieg (vgl. Anh. 3, Tab. 32).

Test: Zur Hypothesenprüfung wurde der Korrelationskoeffizient zwischen $H_{er}(\text{PSF})$ und 25OHD₃-Anstieg in Teilstudie E.2.2 bestimmt; daneben auch für die anderen Teilstudien. Außerdem wurden die Werte der im jeweiligen Untersuchungszeitraum von den Probanden zu tragenden Alltags-Personendosimetern in die Auswertung einbezogen.

Ergebnis: Es ist kein Zusammenhang zwischen $H_{er}(\text{PSF})$ und 25OHD₃-Anstieg erkennbar ($r(\text{E.2.2}) = -0,007$). Auch zwischen 25OHD₃-Anstieg und der gesamten Personendosis im 14d-Zeitraum (Alltag + Elbe) besteht kein Zusammenhang ($r(\text{E.2.2}) = -0,081$). (Dabei ist in jeder Teilstudie $H_{er}(4 \times \text{Elbe})$ deutlich höher als H_{er} (14d Alltag).)

5.6.5.2 Prüfen von Gleichheitshypothesen

Durch Signifikanztests kann nicht nachgewiesen werden, dass eine Variable *keinen* Einfluss hat. Eine Reihe von nicht signifikant ausfallenden Tests kann aber dennoch als Stütze von Gleichheitshypothesen gedeutet werden.

Hypothese E.1/2₇: Die 25OHD₃-Synthese-Effektivität ist unabhängig vom Hauttyp, wenn die UV-Exposition an der mittleren hauttypspezifischen minimalen Erythemdosis MED orientiert appliziert wird (vgl. Anh. 3, Tab. 33).

Test: In einer Reihe doppelter T-Tests (2-seitig) wurde der 25OHD₃-Anstieg von Hauttyp II mit dem von Hauttyp III in den einzelnen Teilstudien verglichen.

Ergebnis: Es kann auf 5%-Niveau kein Unterschied zwischen HT II und III nachgewiesen werden. Allerdings haben Personen des HT III im Untersuchungszeitraum einen deutlich niedrigeren 25OHD₃-Anstieg zu verzeichnen (Δ 25OHD₃ = 16,5 ng/ml) als Personen des HT II (Δ 25OHD₃ = 21,7 ng/ml). Bei 1-seitigem Test oder auf einem Niveau von 10% wären diese Unterschiede signifikant gewesen.

Hypothese E.1/2₈: Die 25OHD₃-Synthese-Effektivität ist unabhängig vom Geschlecht (vgl. Anh. 3, Tab. 34).

Test: In einer Reihe doppelter T-Tests wurde der 25OHD₃-Anstieg von Männern und Frauen in den einzelnen Teilstudien verglichen.

Ergebnis: In keiner Teilstudie zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen hinsichtlich der 25OHD₃-Synthese-Effektivität.

5.6.5.3 Explorative Signifikanztests

Hypothese E.1/2₉: Mit steigender Epidermisdicke sinkt die 25OHD₃-Synthese-Effektivität (vgl. Anh. 3, Tab. 35).

Test: Es wurden explorativ die Korrelationskoeffizienten zwischen Epidermisdicke von Bauch und Rücken und dem 25OHD₃-Anstieg bei Ganzkörperexposition bzw. zwischen Epidermisdicke von Stirn und Wange und dem 25OHD₃-Anstieg bei Teilkörperexposition bestimmt.

Ergebnis: Insgesamt konnte kein negativer Zusammenhang zwischen 25OHD₃-Synthese-Effektivität und Epidermisdicke beobachtet werden.

Verlauf

In einer Reihe gepaarter T-Tests wurde untersucht, wie sich 25OHD₃-, 1,25(OH)₂D₃- und S-PTH-Niveau im Untersuchungszeitraum änderte:

- Mit jeder Expositionswoche steigt das 25OHD₃-Niveau deutlich an..
- Das 1,25(OH)₂D₃-Niveau steigt während der Expositionsserien deutlich an.
- Das S-PTH-Niveau nimmt während der Expositionsserien deutlich ab.

Tab. 12 Rangfolge der 25OHD₃-Synthese-Effektivität nach 4 seriellen solaren Expositionen mit Solarstrahlung

Exposition	Δ 25OHD ₃	Studie
0,3 MED (Gesicht + Hände)	3,25 ng/ml	E.1.1 (Teilkörper)
0,7 MED (Gesicht + Hände)	3,47 ng/ml	E.1.2 (Teilkörper)
0,1 MED (Ganzkörper)	6,61 ng/ml	E.2.1 (Ganzkörper)
0,3 MED (Ganzkörper)	8,13 ng/ml	E.2.2 (Ganzkörper)

Ein explorativ durchgeführter gepaarter T-Test ergibt: Eine Ganzkörperexposition bei 0,1 MED ist effektiver als eine Teilkörperexposition bei 0,7 MED (vgl. Anh. 3, Tab. 36).

5.7 Studie E.3 „Weiterer Verlauf des 25OHD₃-Serumspiegels unter Alltagsbedingungen über 2 Jahre unter Erfassung der individuellen solaren UV-Exposition der Probanden und der Globalstrahlung“

5.7.1 Studiendesign

Probanden:

- UV-Hauttyp: HT II, normal pigmentiert (n = 18)
HT III, normal pigmentiert (n = 18)

gleichverteilt:

- Altersgruppen: 18-30 a; 40-65 a
- Geschlecht: männlich; weiblich

Anmerkung: Vier Probanden sind aus der Studie durch Wegzug bzw. Arbeitsortswchsel ausgeschieden.

Studiendesign

- Untersuchungszeitraum - Mai 2008 – Mai 2010
- photodiagnostische MED-Bestimmungen - siehe Kap. 4.2.2
- Vitamin-D-Status - 25OHD₃ und 1,25OHD₃ aus Blutproben (Ausgangswert) sowie: Vitamin-D-Status im Jahresverlauf (s.u.)
- Bestrahlte Hautareale je Proband - Alltagsbedingungen über 2 Jahre
- UV-Dosis - solare Globalstrahlung im Alltag

UV-Personenmonitoring

- Probandentagebuch und -dokumentation
- Globalstrahlungsmessung (erythem-effektiv)
- meteorologische Daten (Deutscher Wetterdienst)

mit:

- UV-Personendosimetrie - PSF-Dosimeter zur Messung der individuellen erythem-effektiven Bestrahlung H_{er} im Brustbereich jeweils kumulativ über 14 Tage

Vitamin-D-Status im Jahresverlauf

Blutabnahme

- Messtermin E.1.1^{*)} 01.04. bis 07.04.08
- Messtermin nach E.1.1 21.04.08
- Messtermin nach E.1.2 29.04. bis 30.04.08
- Messtermin nach E.2.1 19.05.08
- Messtermin nach E.2.2^{*)} 02.06. bis 03.06.08
- Messtermin Sep^{*)} 22.09. bis 29.09.08
- Messtermin Jan 22.01. bis 30.01.09
- Messtermin Mai 05.05. bis 07.05.09
- Messtermin Sep 22.09. bis 29.09.09
- Messtermin Jan^{*)} 29.01. bis 09.02.10
- Messtermin Mai^{*)} 04.05. bis 12.05.10

^{*)} zuzüglich Messung von Epidermisdicke mittels OCT, des Pigmentierungsgrades mittels Chromameter sowie von Blutdruck und Puls;
Daten zur BMI- und KOF-Bestimmung wurden nur eingangs erfasst.

5.7.2 Durchführung

Die Probanden trugen das Personendosimeter mit einem Polysulfonfilm je Messzeitraum (MZR). Jeder Messzeitraum erstreckte sich über zwei Kalenderwochen vom Montag der ersten Woche bis Sonntag der zweiten Woche. Dann wurde vom zuvor ausgewiesenen Probanden der Polysulfonfilm gewechselt. Das täglich zu führenden Probandentagebuch des UV-Personenmonitoring enthält Angaben zur Dauer im Freien mit 15min-Stufung in 5 Tageszeitbereiche ZB (unterschiedlicher solarer UV-Wirksamkeit), zu diesen Zeiten den Bekleidungsstatus und den LSF bei Verwendung von Sonnenschutzcreme. Weiterhin wurden Angaben zu Art und Dauer des Arbeitsweges sowie zu den aktuellen Freizeitaktivitäten im MZR erfasst. Für Urlaub außerhalb von Dresden und länger als 4 Tage wurden Angaben mit dem Urlaubsfragebogen erfasst. Sowohl die Messdaten der PSF-Dosimeter je Personnummer (PN), als auch die über PN pseudonymisierten Fragebogendaten, Globalstrahlungsdaten der UV-Messstation der Dermatologie/TU Dresden und die Daten des Deutschen Wetterdienstes wurden in einem komplexen Datenbanksystem zusammengeführt.

Jeweils für 8 Wochen erhielten die Probanden 4 PSF-Dosimeter sowie die Probandentagebuchbögen mit einem Rücksendekuvert für die vorangegangenen MZR.

5.7.3 Statistische Auswertung

5.7.3.1 Hypothesenprüfung

Alle hypothesenprüfenden Tests wurden auf einem Signifikanzniveau von $p = 0,05$ durchgeführt.

Hypothese E.3₁: Das 25OHD₃-Niveau korreliert mit der Globalstrahlung (vgl. Anh. 3, Tab. 37,38).

Test: Zur Hypothesenprüfung wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman zwischen individuellem 25OHD₃-Level zu jedem der 6 Messzeitpunkte und der kumulierten Globalstrahlung seit dem letzten Messzeitpunkt ermittelt. Zusätzlich wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson zwischen Globalstrahlung und mittlerem 25OHD₃-Level zu den 6 Messzeitpunkten bestimmt.

Ergebnis: Die individuellen 25OHD₃-Level korrelieren mäßig, aber signifikant mit der Globalstrahlung ($r = 0,399$).

Die mittleren 25OHD₃-Level korrelieren deutlich, aber auf 5%-Niveau nicht signifikant mit der Globalstrahlung ($r = 0,690$).

Hypothese E.3₂: Bei Hauttyp III ist das 25OHD₃-Niveau geringer als bei Hauttyp II (vgl. Anh. 3, Tab. 39).

Test: Zur Hypothesenprüfung wurde mit einem doppelten 1-seitigen T-Test das 25OHD₃-Niveau von HT II und III im September 09 verglichen. Für die anderen Messzeitpunkte wurde derselbe Test durchgeführt.

Ergebnis: Es konnten keine Unterschiede im 25OHD₃-Niveau zwischen HT II (25OHD = 32,9 ng/ml) und HT III (25OHD = 31,6 ng/ml) festgestellt werden (Sep 09). Das gilt auch für alle anderen Messzeitpunkte.

5.7.3.2 Prüfen von Gleichheitshypothesen

Durch Signifikanztests kann nicht nachgewiesen werden, dass eine Variable *keinen* Einfluss hat. Eine Reihe von nicht signifikant ausfallenden Tests kann aber dennoch als Stütze von Gleichheitshypothesen gedeutet werden.

Hypothese E.3₃: Das 25OHD₃-Niveau ist unabhängig vom Geschlecht (vgl. Anh. 3, Tab. 40).

Test: Für alle 6 Messzeiträume wurde ein doppelter T-Test durchgeführt, um das 25OHD₃-Niveau von Männern und Frauen zu vergleichen.

Ergebnis: Es kann zu keinem Messzeitpunkt ein Hinweis darauf gefunden werden, dass das 25OHD₃-Niveau vom Geschlecht abhängig wäre.

5.7.3.3 Explorative Signifikanztests

Hypothese E.3₄: Mit steigender Personendosis steigt das 25OHD₃-Niveau (vgl. Anh. 3, Tab. 41).

Test: Getestet wurde die Korrelation zwischen 25OHD₃-Änderung in jeder der 6 Messperioden und der in der jeweiligen Messperiode kumulierten Personendosis H_{er} (PSF).

Außerdem wurde die Korrelation zwischen 25OHD₃ zum Messzeitpunkt und der in der jeweiligen Messperiode kumulierten Personendosis H_{er} (PSF) getestet.

Ergebnis: Es wurden keine Korrelationen zwischen 25OHD₃-Änderungen und jeweiliger Personendosis ermittelt.

Es zeigen sich schwache Korrelationen zwischen 25OHD₃-Level und Personendosis im vorherigen Messzeitraum für September 08 ($r = 0,360$) und Mai 09 ($r = 0,337$ – auf 10%-Niveau signifikant).

Hypothese E.3₅: Mit steigendem Alter sinkt das 25OHD₃-Niveau (vgl. Anh. 3, Tab. 42).

Test: Für jeden Messzeitpunkt wurde ein doppelter T-Test zwischen den 25OHD₃-Leveln der verschiedenen Altersgruppen durchgeführt. Außerdem wurde für jeden Messzeitpunkt die Korrelation zwischen Alter und 25OHD₃-Level bestimmt.

Ergebnis: Bei den untersuchten Altersgruppen ist kein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen Alter und 25OHD₃-Niveau erkennbar.

Hypothese E.3₆: Bei größerer Epidermisdicke sinkt das 25OHD₃-Niveau (vgl. Anh. 3, Tab. 43).

Test: Zu jedem der 3 Messzeitpunkte wurde der Korrelationskoeffizient zwischen der Epidermisdicke von Stirn und Wange und 25OHD₃-Level bestimmt – auch unterteilt nach Hauttyp.

Ergebnis: Von den drei Messzeitpunkten zeigt sich nur im Mai 2010 eine mäßige signifikante negative Korrelation (Wange, $r_s = -0,394$). Für HT II zeigt sich außerdem eine deutliche signifikante negative Korrelation im Januar 2010 (Wange, $r = -0,593$).

Hypothese E.3₇: Ältere Personen haben höhere UV-Personendosen H_{er} (PSF) (vgl. Anh. 3, Tab. 44).

Test: Für alle 6 Messzeitpunkte wurde die Korrelation zwischen Alter und seit dem letzten Messzeitpunkt kumulierter Personendosis bestimmt. Außerdem wurde für jede Messperiode ein doppelter T-Test zwischen den PSF-Werten der zwei Altersgruppen durchgeführt.

Ergebnis: Für alle Messperioden außer Jan 10 bis Mai 10 zeigt sich zwischen Alter und H_{er} (PSF) signifikant eine schwache bis mittlere positive Korrelation. In jedem Messzeitraum weisen die 40-65jährigen höhere Personendosen auf als die 18-30jährigen. Für Sep 08 bis Jan 09 und von Jan 09 bis Mai 09 sind die Unterschiede signifikant.

5.7.4 Ergebnisdarstellung

In Abb. 32 a-c ist der Verlauf des Serumspiegels (MW \pm STD) für 25OHD₃, 1,25(OH)₂D₃ und S-PTH vom Ausgangsstatus der Probanden vor Beginn der Studie E.1.1 Anfang April 2008, über den Endwert nach Studie E.2.2 Ende Mai 2008 bis zum Mai 2010 dargestellt. Der erhebliche Unterschied zwischen September 2008 und September 2009 sowie zwischen Mai 2009 und Mai 2010 beruht auf den nachgewiesenen Korrelationen (vgl. Kap. 5.7.3.1, Hypothese E.3₁) von mittlerem 25OHD₃-Status und der Globalstrahlung. Die meteorologischen Schwankungen zwischen den Jahren mit ihren Einflüssen auf die solare Globalstrahlung (als einer der objektiven Einflussfaktoren auf die UV-Personendosis) und auf das Aufenthaltsverhalten im Freien (als einer der subjektiven Einflussfaktoren auf die UV-Personendosis) haben einen deutlich höheren Einfluss als angenommen. Im Jahr 2009 war der gesamte Sommer von erniedrigter Sonnenscheindauer geprägt. Nach einem Sonnenintermezzo im August waren auch die 2 Wochen vor der Blutentnahme im September von geringer Sonnenscheindauer. Analog schlugen die globalen meteorologischen Einflussfaktoren auf die Globalstrahlung und so mittelbar auf den 25OHD₃-Gesamtlevel der Gruppe durch. Im April 2009 bis Mitte Mai war bei hohen Temperaturen (nach langem Winter bis Ende März) eine sehr hohe Sonneneinstrahlung zu verzeichnen. Nach dem o.g. schlechten Sommer 2009 und erneutem langen Winter schloss sich ein kalter Mai ohne nennenswerte Sonnenscheinstunden an – was bei reduzierter Globalstrahlung wiederum einen niedrigen Gruppenmittelwert nach sich zog.

Neben den individuellen Faktoren des Alltagsverhaltens, für die nur bei hohen Sonnenscheindauern im Sommerhalbjahr (September 2008, Mai 2009) eine schwache Korrelation zwischen der individuellen Personendosis und dem individuellen 25OHD₃-Status nachzuweisen war (Kap. 5.7.3.3, Hypothese E.3₄), spielt der periodische Jahresgang der Globalstrahlung und deren Beeinflussung durch meteorologische und ggf. weitere (z.B. langanhaltende Aerosolbelastungen) Einflüsse eine Rolle.

Derartige Effekte, die größere Bevölkerungsgruppen betreffen, sind bisher noch gar nicht in dieser Art festgestellt worden.

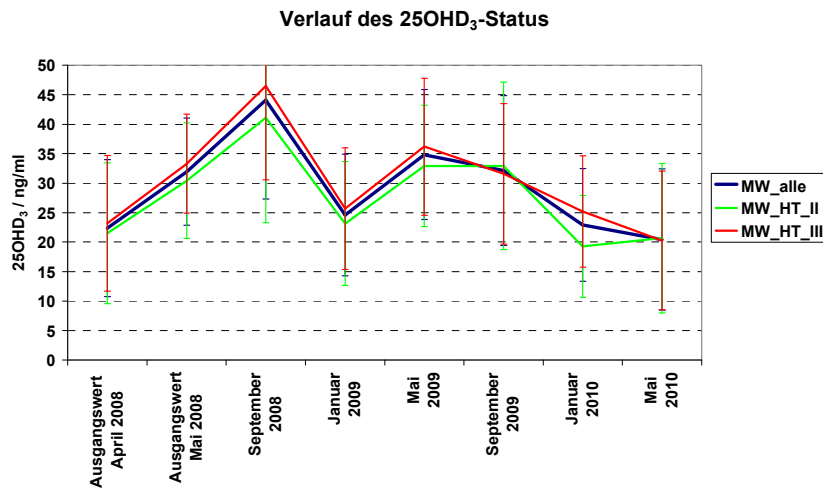
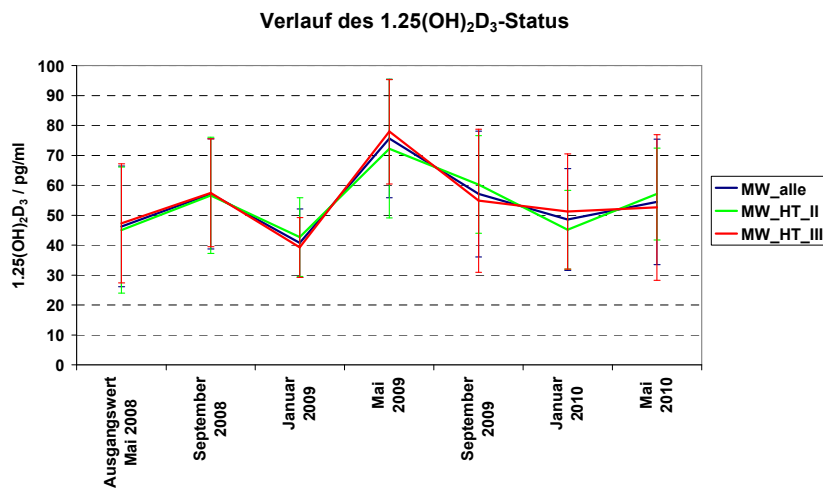
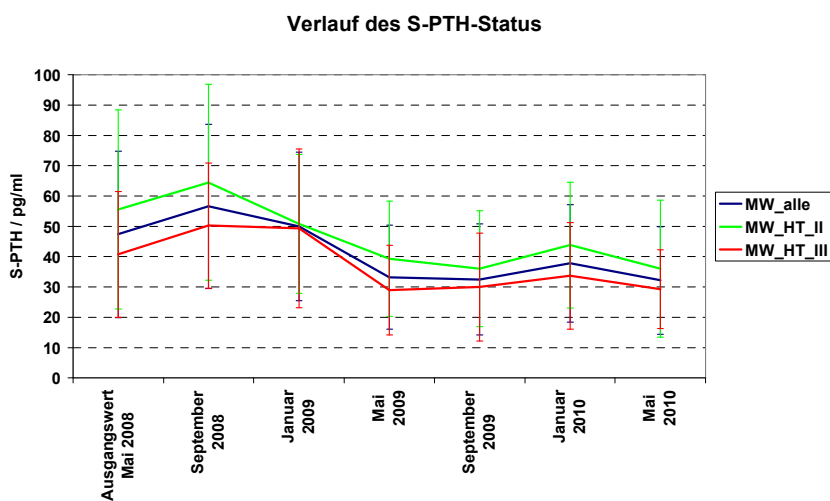
So schlägt sich auch die durchgängig höhere UV-Personendosis der Gruppe 40-65 a gegenüber 18-30 a (Abb. 37) nicht in einem signifikant höheren 25OHD₃-Status ersterer Gruppe nieder (Kap. 5.7.3.3, Hypothese E.3₅).

Nach Beendigung des Messprogramms zu Studie E.3 mit der Messung im Mai 2010 wäre es interessant gewesen, ob sich nach der langen Winterperiode, der offensichtlich die niedrigen Maiwerte geschuldet waren, und dem verregneten August/September ein ganzes Jahr mit Vitamin-D-Status auf niedrigem Level herausgebildet hätte.

Es bleibt aber die Vermutung, dass der 25OHD₃-Gruppenlevel erneut sehr niedrig gelegen haben wird. Demgegenüber folgt zwar der 1,25(OH)₂D₃-Status ebenfalls dem Jahreszyklus der aktinischen Solarexposition, ist aber stärker ausreguliert, so dass erst die lange Erniedrigungsphase des 25OHD₃-Status im Mai 2010 zu niedrigeren Werten führte (Abb. 32).

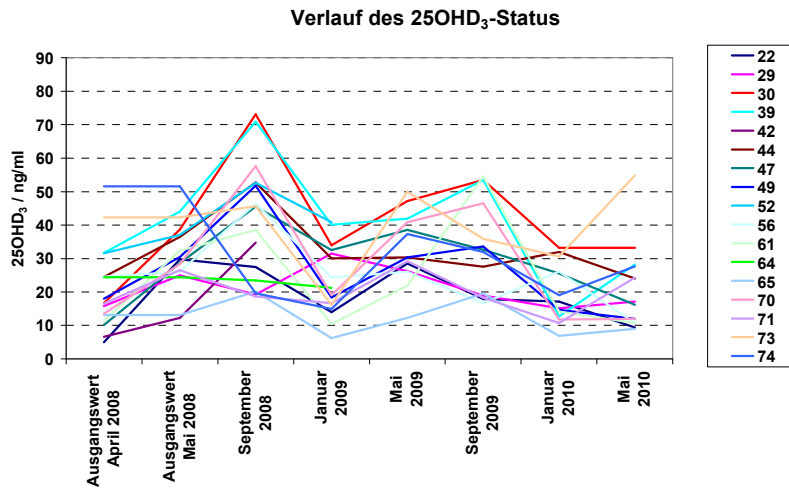
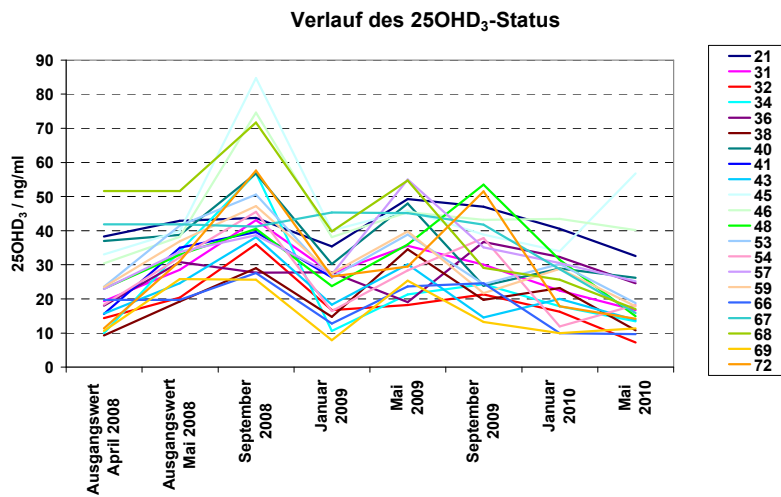
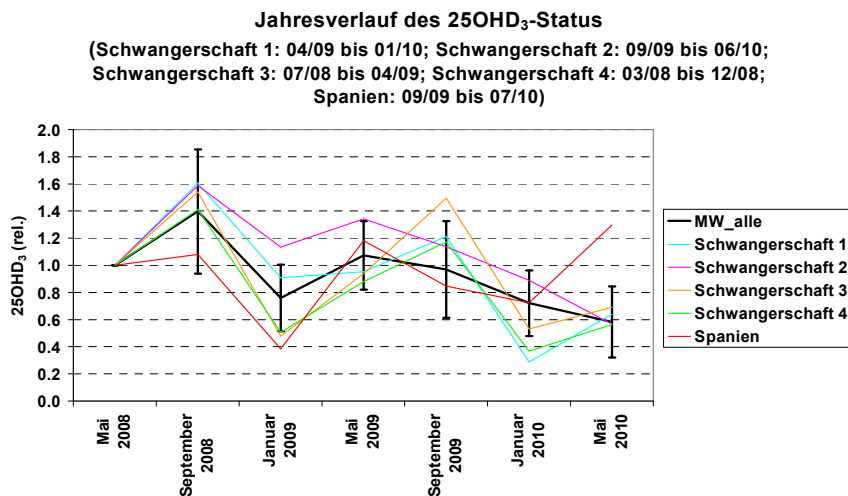
Vier Probandinnen wurden innerhalb der Studienlaufzeit schwanger. Sie erklärten sich zur weiteren Teilnahme an den Blutentnahmen und dem UV-Personenmonitoring bereit. Der individuelle Verlauf wies zum Entbindungstermin 25OHD₃-Werte etwas unterhalb der Gruppenmittelwerte (relativ zum Ausgangswert im April 2008) aus. Sonst aber waren die Werte mit dem mittleren Level vergleichbar.

Ein Einzelbefund von einem Studienteilnehmer (Abb. 33 c), der von September 2009 bis Juli 2010 in Spanien tätig war (innenbeschäftigt), weist für ihn für Januar 2010 und Juli (verglichen mit Deutschland Mai) 2010 den erwarteten gegenläufigen Trend aus.

(a) Verlauf des 25OHD₃-Status für UV-Hauttyp II bzw. III(b) Verlauf des 1,25(OH)₂D₃-Status für UV-Hauttyp II bzw. III

(c) Verlauf des S-PTH-Status für UV-Hauttyp II bzw. III

Abb. 32 a-c Verlauf des 25OHD₃-, 1,25(OH)₂D₃- und des S-PTH-Status (MW ± STD) über 2 Jahre von April/Mai 2008 bis Mai 2010, differenziert nach UV-Hauttyp II und III

(a) Individueller Verlauf des 25OHD₃-Status bei Probanden vom UV-Hauttyp II(b) Individueller Verlauf des 25OHD₃-Status bei Probanden vom UV-Hauttyp III(c) MW \pm STD Studie E.3 vs. individueller Verlauf des 25OHD₃-Status während vier Schwangerschaften und während eines beruflichen Spanienaufenthaltes von September 2009 bis Juli 2010**Abb. 33 a-c** Individueller Verlauf des 25OHD₃-Status über 2 Jahre von April/Mai 2008 bis Mai 2010 für UV-Hauttyp II bzw. III, bei vier Schwangerschaften und einem beruflichen Spanienaufenthalt

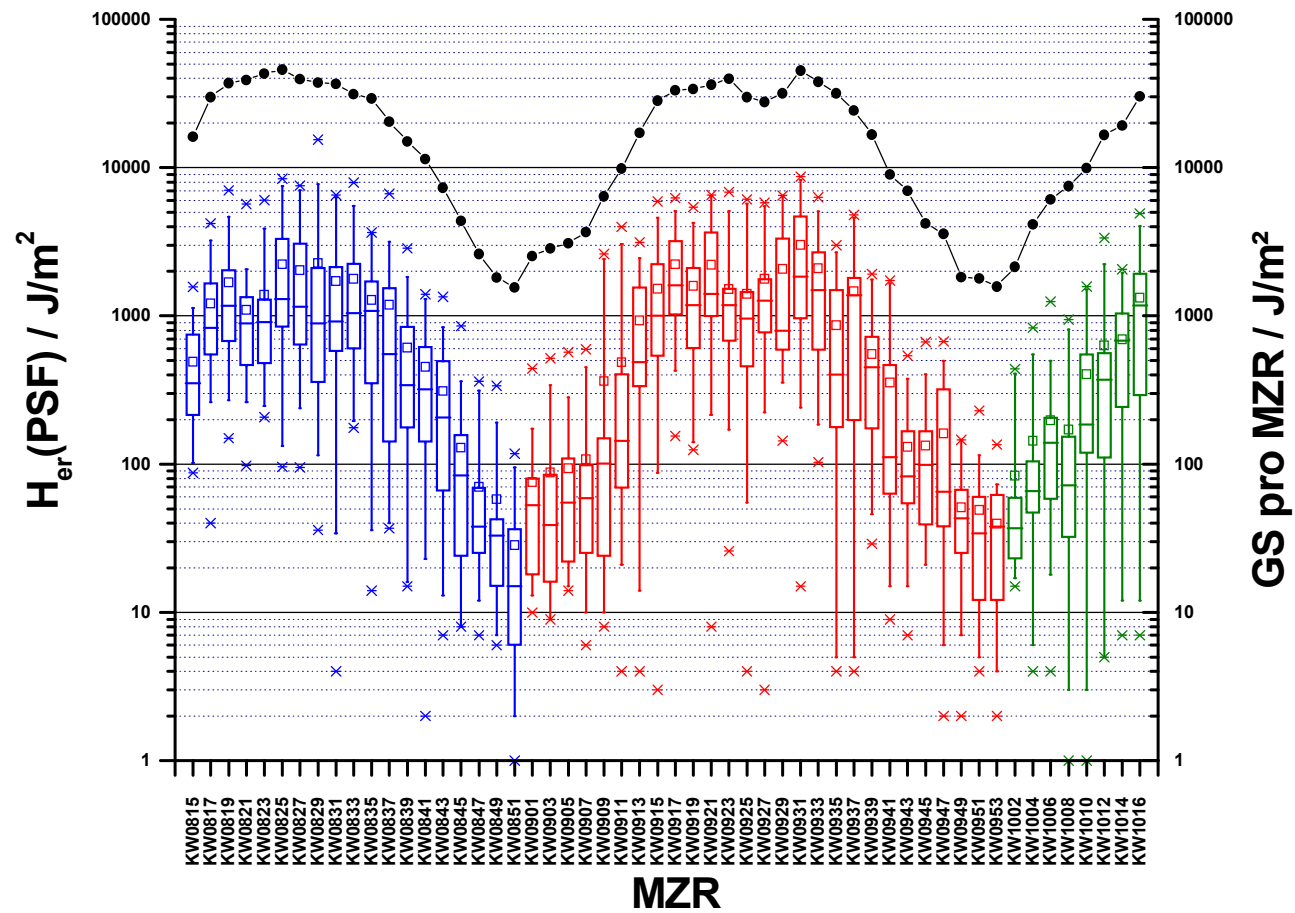


Abb. 34 Erythem-eff. Personendosis $H_{er}(PSF)$ ($n = 36$, Boxplots) und Globalstrahlung (GS) kumulativ je Messzeitraum (MZR) über je 2 Kalenderwochen (KW) – Saisonaler periodischer Verlauf über mehrere Größenordnungen –

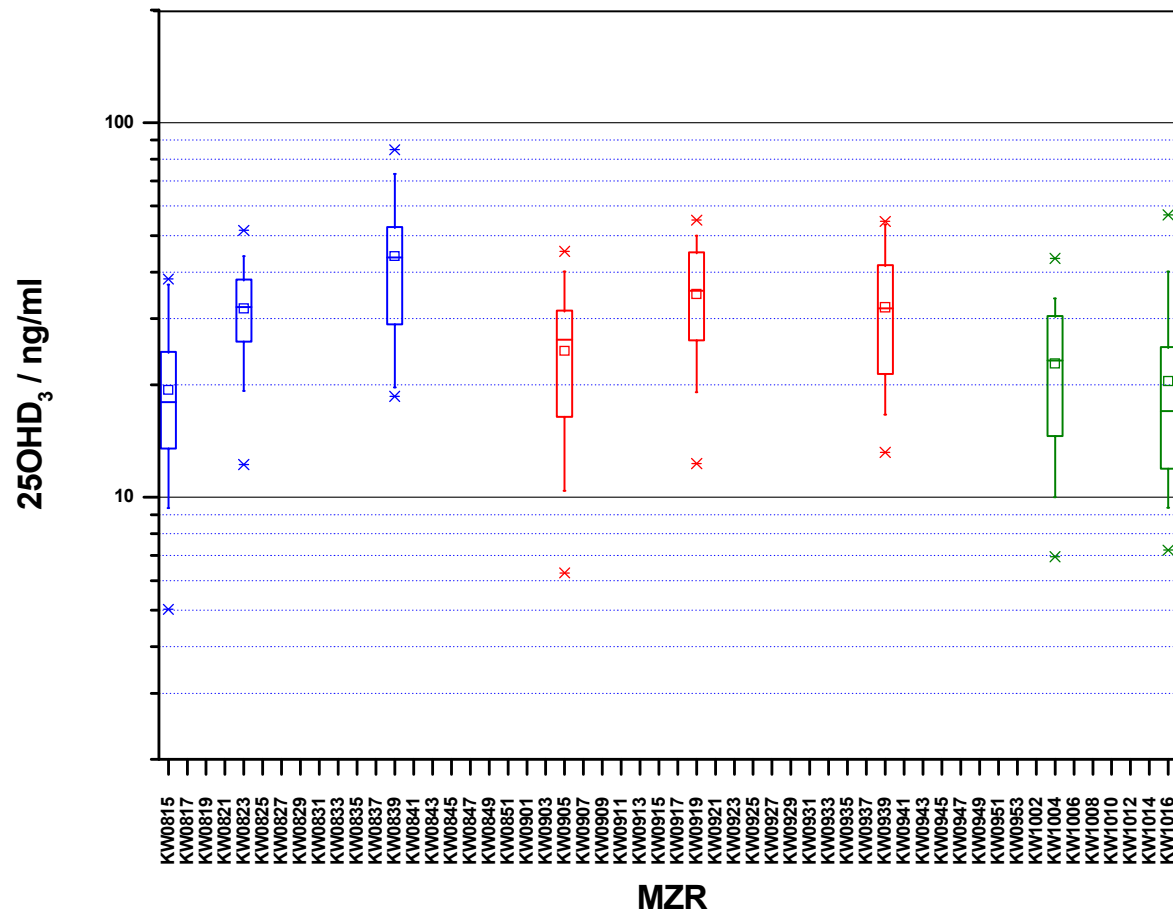


Abb. 35 25OHD₃-Status (n = 36, Boxplots) von April 2008 bis Mai 2010
 – Saisonaler periodischer Verlauf –

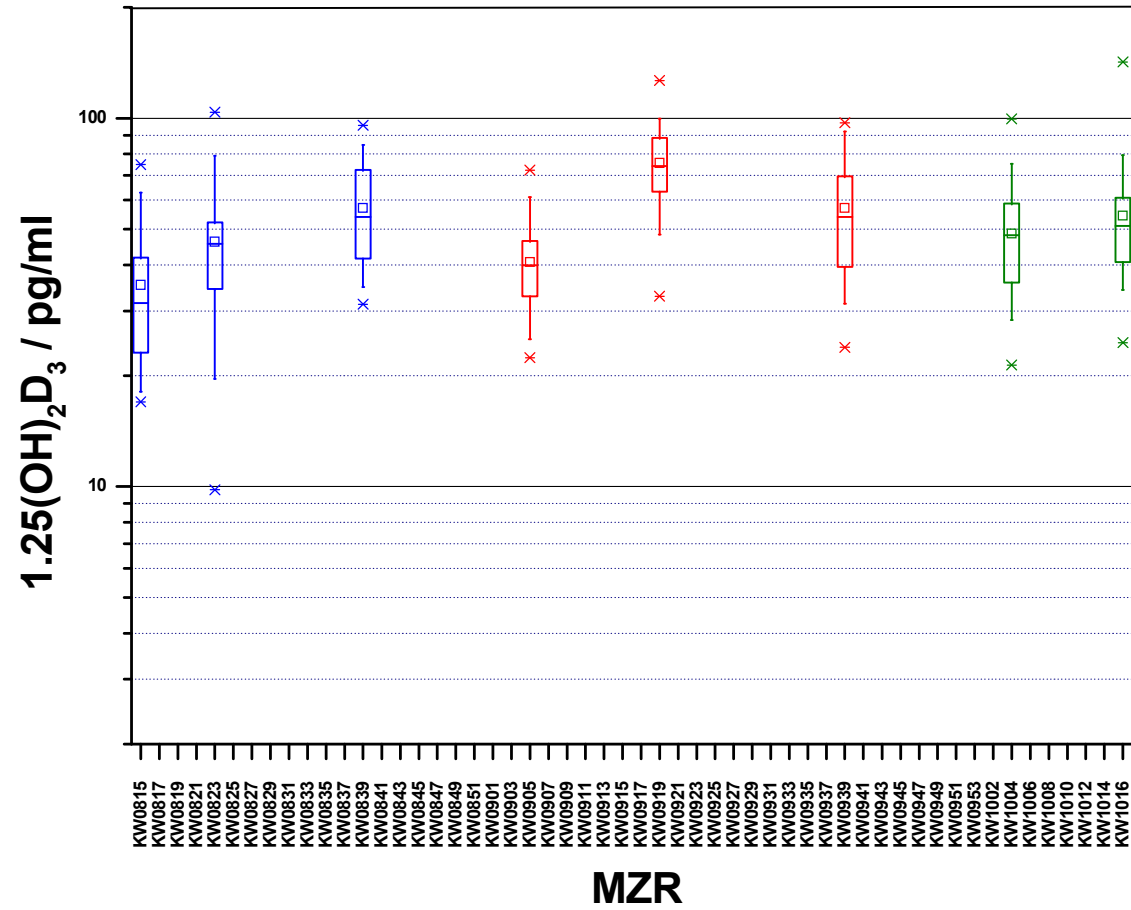


Abb. 36 1,25(OH)₂D₃-Status (n = 36, Boxplots) von April 2008 bis Mai 2010
 – Saisonaler periodischer Verlauf –

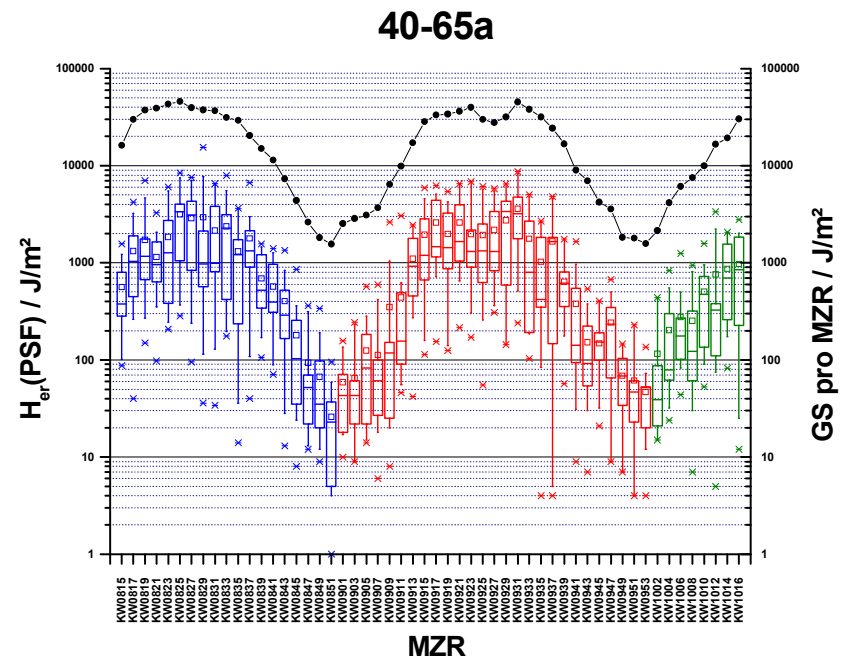
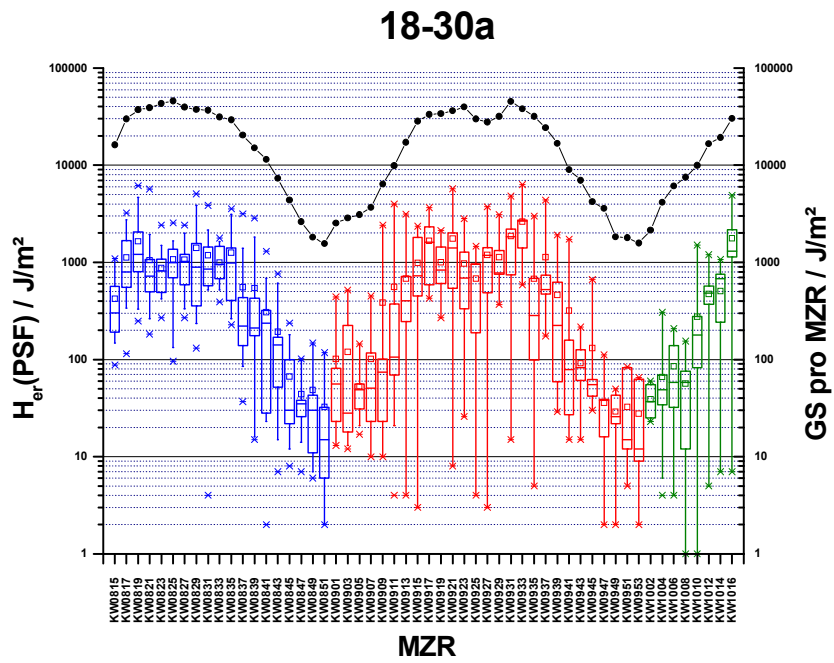


Abb. 37 Erythem-eff. Personendosis $H_{er}(PSF)$ ($n = 36$, Boxplots) und Globalstrahlung (GS) kumulativ je Messzeitraum (MZR) über je 2 Kalenderwochen (KW) – Unterschiede im Aufenthaltsverhalten im Freien: höhere UV-Personendosen bei älteren Erwachsenen verglichen mit jüngeren Erwachsenen –

5.8 Übergreifende Ergebnisse aus den Studien A-E

Es konnten eine Reihe gemeinsamer Ergebnisse aus den Untersuchungsdaten der insgesamt in die Studien A-E des Vorhabens einbezogenen n = 283 Probanden beobachtet werden.

Saisonale Verteilung des 25OHD₃-Status

Die Studien B-D erfolgten im Winter mit Beginn im Januar bzw. März. Studie E.1/2 startete Anfang April, Studie A im Mai. Um das gesamte Untersuchungsprogramm in der Projektlaufzeit einzupassen, erfolgte der Studienbeginn für C.3.2 und D.3 Ende Oktober.

Tab. 13 Saisonaler 25OHD₃-Status – Probandenausgangswerte aus Studien A-E.1 sowie aus dem Jahresverlauf in Studie E.3

Studie	Ausgangswert 25OHD ₃			Probanden n	Zeitpunkt Ausgangswert
	MW ± STD	Min	Max		
A	31,1 ± 12,1	6,4	58,6	40	05.-14. Mai 09
B	19,0 ± 10,2	7,1	38,8	20	05.-08. Jan. 09
C.1	19,1 ± 9,0	6,5	52,1	40	19.-22. Jan. 09
C.2	18,2 ± 8,0	6,3	43,5	40	26. Jan.-18. Febr. 09
C.3.1	16,8 ± 7,5	9,5	39,3	20	05.-10. März 08
C.3.2	32,3 ± 11,0	12,5	65,5	20	20.-23. Okt. 08
C.4	20,9 ± 6,8	11,0	33,4	10	04.-06. Jan. 10
D.1	18,5 ± 4,7	11,3	26,0	10	11.-26. Jan. 10
D.2	14,9 ± 5,8	6,9	25,7	10	11.-25. Jan. 10
D.3	19,8 ± 6,4	9,1	30,0	10	19.-21. Okt. 09
E.1.1	18,9 ± 8,7	5,0	38,3	40	01.-03. Apr. 08
E.3	23,7 ± 9,9	6,3	45,3	71	29. Jan.-09. Febr. 10
E.3	28,2 ± 13,6	7,2	56,8	77	04.-17. Mai 10
E.3	38,4 ± 16,0	13,2	84,8	72	22.-29. Sept. 09

Die relativen Verteilungsfunktionen zum 25OHD₃-Status für die Stichproben aus den Ausgangswerten der Probanden vor dem jeweiligen Studienbeginn weisen aus (Abb. 38):

- Ende des Sommers im September erreichten 50 % der Stichprobe Werte im Optimalbereich ≥ 30 ng/ml.
- Bis Ende Oktober geht der 25OHD₃-Status bereits zurück, aber noch 60 % haben Werte im derzeitigen Normalbereich ≥ 20 ng/ml. Dieser Status wird erst wieder im Mai erreicht.
- Im Januar und März sinkt der 25OHD₃-Status bei 50 % - 67 % unter 20 ng/ml, für 10 % sogar unter 10 ng/ml!
- Der niedrigste 25OHD₃-Status stellt sich am Ende des Winters zu Beginn des Frühjahrs ein, wenn zwar der aktinische Anteil der Solarstrahlung wieder beginnt zu steigen, die Außentemperaturbedingt kurzen Aufenthaltszeiten im Freien und der Bekleidungsstatus aber noch keine wesentliche Vitamin-D-Bildung zulassen.

Normierte Verteilungsfunktion: 25OHD₃

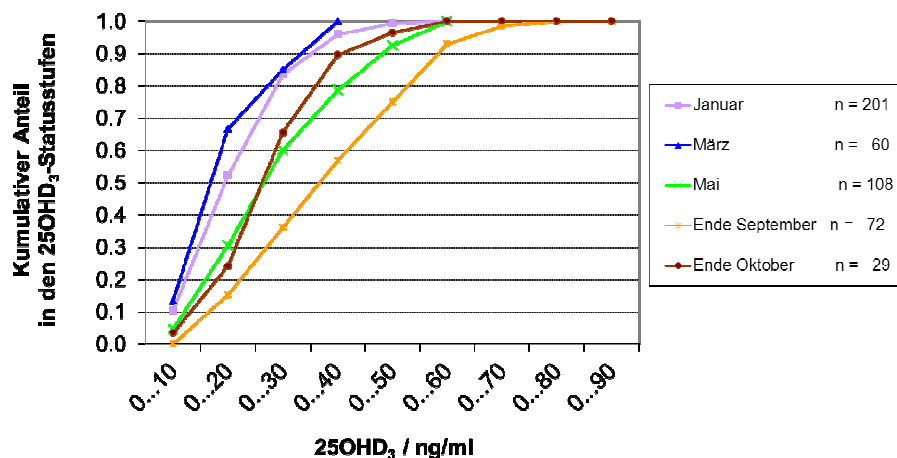


Abb. 38 Saisonale Abhängigkeit der Verteilung des 25OHD₃-Status
Normierte Verteilungsfunktion des 25OHD₃-Status der Probanden vor Beginn der Studien A-E bzw. zu den Kontrollterminen von Studie E.3

Einfluss von seriellen UVB-Expositionen auf den Blutdruck

Vor jedem Bestrahlungstermin der Studien C und D erfolgten jeweils drei Blutdruck- und Pulsmessungen, deren Mittel ausgewertet wurde. Da teilweise die Probanden auch zu spät zu ihrem Termin kamen, mussten die Blutdruckmessungen im Anschluss erfolgen (Anh. 1, Abb. 1 Zeitraster der Studien). Damit lagen nicht in jedem Fall Ruhepuls und -blutdruck vor, oder aber die Probanden kamen durchwärmt aus dem UV-Bestrahlungsgerät. So kann man unter dem Gesichtswinkel Kreislaufökonomisierung durch serielle UV-Expositionen diese Ergebnisse nicht als repräsentativ ansehen. Das Fazit (Anh. 3, Tab. 46) soll trotzdem dargelegt werden:

- Bei seriellen UV-Expositionen von 10 % MED waren keine signifikanten Absenkungen um mehr als 2 mmHg nachweisbar.
- Bei 30 % und 70 % MED waren signifikante Absenkungen für Systole und Diastole um 5 mmHg bis zu 10 mmHg nachweisbar.
- Für Studie C.3.2 war festzustellen, dass nicht nur die Ergebnisse zum 25OHD₃-Anstieg abweichend waren (für 70 % MED auf Ge+Hä war der Anstieg nur geringfügig höher als für 10 % MED), sondern es zeigte sich auch eine signifikante Erhöhung um 5 mmHg bis zu 10 mmHg im Gegensatz zu allen anderen Studien. Inwieweit eine zufällige Probandenzusammensetzung bei n = 20 hier eine Rolle spielen könnte, ist spekulativ.

Ernährungsgewohnheiten und Einfluss auf den 25OHD₃-Status

Die Auswertung der Befragung zu den Ernährungsgewohnheiten der Probanden ergab, dass sich die Antworten von Personen mit einem 25OHD₃-Level von unter 15 ng/ml nicht deutlich von den Antworten von Personen mit einem 25OHD₃-Level von über 30 ng/ml unterscheiden (vgl. Anh. 1, Abb. 8 a, b). Ein explorativ durchgeführter Wilcoxon-Mann-Whitney-Test zeigte signifikante Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen in Bezug auf die folgenden Angaben:

1. Personen, die häufiger Fisch essen, weisen ein höheres 25OHD₃-Niveau auf. 34 % der Personen mit niedrigem 25OHD₃-Level essen nie oder nur einmal im Monat Fisch; bei Personen mit höherem 25OHD₃-Level sind es nur 15 % (vgl. Anh. 3, Tab. 48).
2. Personen mit einem höheren 25OHD₃-Level trinken etwas mehr Tee als Personen mit niedrigem 25OHD₃-Level. 36 % der Personen mit niedrigem 25OHD₃-Level gaben an, selten oder nie Tee zu trinken; von den Personen mit höherem 25OHD₃-Level waren es nur 15 % (vgl. Anh. 3, Tab. 48).
3. Personen mit niedrigem 25OHD₃-Level gaben zu 14 % an, sich kein Essen von zu Hause mit zur Arbeit zu nehmen; in der anderen Gruppe sind es nur 9 % (vgl. Anh. 3, Tab. 47).
4. Alle Befragten mit höherem 25OHD₃-Level gaben an, im Urlaub täglich Frühstück und Abendbrot einzunehmen, von den Personen mit niedrigem 25OHD₃-Level waren es 92 % (vgl. Anh. 3, Tab. 47).

Diesen Signifikanztests lagen aber keine Hypothesen zugrunde – abgesehen vom positiven Einfluss einer fischreichen Ernährung. Was das Mitnehmen von Essen zur Arbeit und die Mahlzeiten im Urlaub betrifft, sind die Unterschiede zwischen den Gruppen zwar signifikant, aber dennoch gering.

Wechselwirkung der Serumkonzentrationen von 25OHD₃ mit Parathormon PTH und 1 α ,25(OH)₂D₃

In Übereinstimmung mit anderen Autoren (Moosgard et al., 2007; Mosekilde et al., 1989; Fröhlich et al., 1996) fanden wir, dass die Serumspiegel von PTH (intakt) und 1 α ,25(OH)₂D₃ bei gesunden Personen nicht miteinander korrelieren (Abb. 39 a).

Möglicherweise sind die Veränderungen innerhalb der jeweiligen Normalbereiche zu schwach, um regulatorisch wirksam werden zu können. Darüber hinaus konnten wir Literaturangaben (Vieth et al., 1991, 2003) bestätigen, wonach bei gesunden Normalpersonen kein eindeutiger Zusammenhang zwischen den Serumkonzentrationen von 1 α ,25(OH)₂D₃ und 25OHD₃ erkennbar ist (Abb. 39 b).

Demgegenüber zeigte sich eine solche zwischen 25OHD₃ und S-PTH. Dabei deutet sich von erhöhten S-PTH-Werten bei erniedrigtem 25OHD₃-Status ein logarithmischer Abfall des S-PTH zu höheren 25OHD₃-Werten an.

Wir konnten jedoch bestätigen, dass Vitamin-D-Insuffizienz (10-30 ng 25OHD₃/ml; 10-75 nmol/l) mit einem milden Hyperparathyreodismus einhergeht (Abb. 39 c).

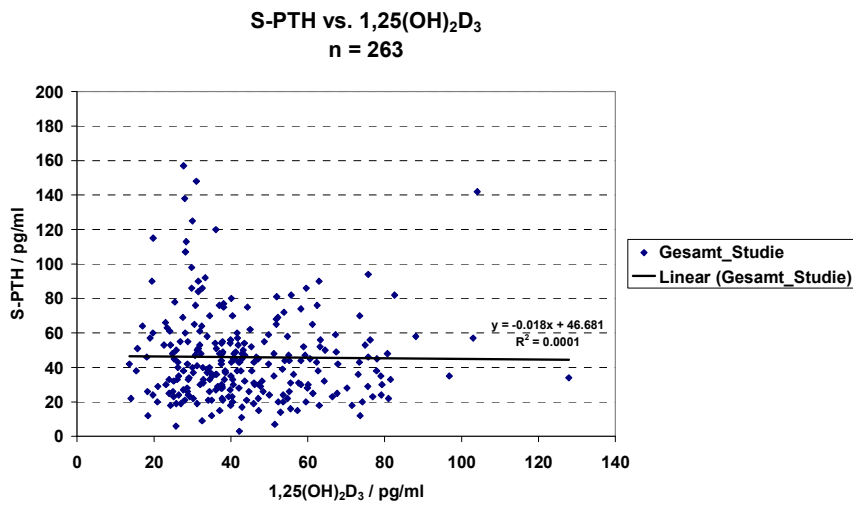
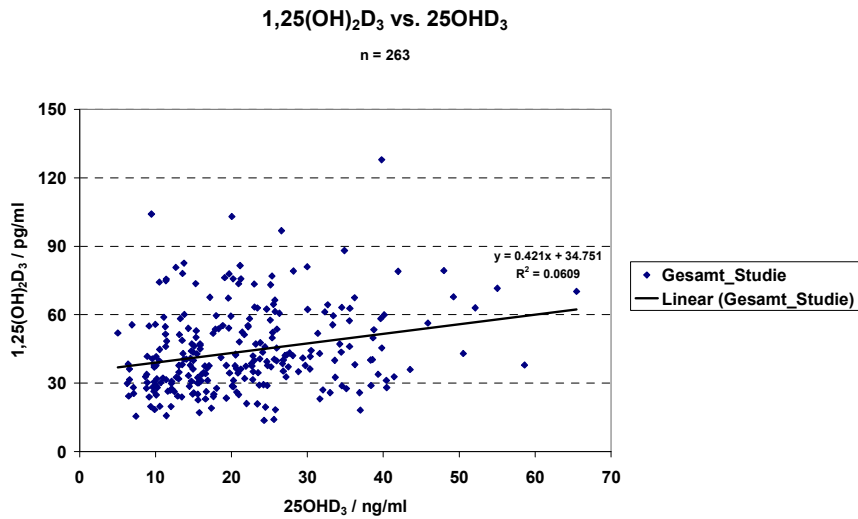
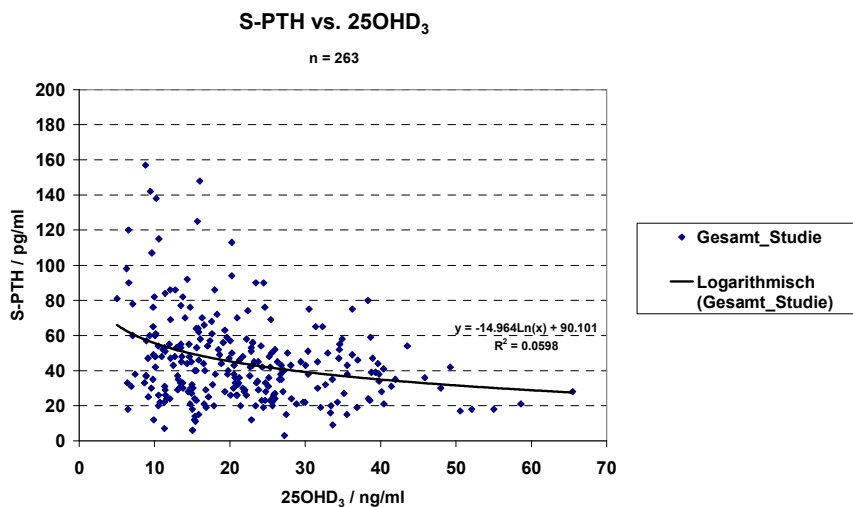
Es wurde beschrieben, dass bei gesunden Erwachsenen der PTH (intakt)-Spiegel unterhalb einer 25OHD-Konzentration von 78 nmol/l (31 ng/ml) zu steigen beginnt (Chapuy et al., 1997). Erst bei 11,6 nmol/l (4,6 ng/ml (!)) wurde ein statistisch signifikanter Anstieg auf 55 pg iPTH/ml gefunden. Oberhalb von 78 nmol 25OHD /l resultiert für den PTH-Serumspiegel ein Plateau. Andere Autoren kamen zu ähnlichen bzw. vergleichbaren Ergebnissen (Haarburger et al., 2009; Souberbielle et al., 2010). Unsere Daten entsprechen weitestgehend denen von Vieth et al. (2003), deren Daten im LOWESS-Plot (locally weighted regression and scatter plot smoothing technique) aufgetragen wurden

und definitiv keine Plateaubildung in der Beziehung zwischen den Serumspiegeln von PTH intakt und 25OHD gefunden haben. Bei Nutzung der „Drei-Parameter-Exponential-Decay-Funktion“ ($PTH = 3,54x(-0,027x25OHD) + 3,20$), wie sie von Chapuy et al. (1997) verwendet wurde, resultiert demgegenüber die Ausbildung eines Plateaus. Die fehlende Plateaubildung zwischen PTH und 25OHD im LOWESS-Plot würde allerdings die Vorgabe einer „optimalen“ oder „empfohlenen“ 25OHD-Konzentration in Frage stellen, wenn ausschließlich eine Senkung des PTH beabsichtigt ist. Mit anderen Worten, wenn ein niedrigerer PTH-Spiegel das Ziel ist, dann bewirkt eine Erhöhung der 25OHD-Konzentration einen weiteren PTH-Abfall. Ältere Menschen benötigen für die Erniedrigung des PTH-Spiegels eine höhere Vitamin-D-Zufuhr als junge Personen. Möglicherweise entwickeln ältere Personen eine Resistenz gegenüber 25OHD, ähnlich wie sie früher über $1\alpha,25(OH)_2D$ berichtet wurde (Pattanaungkul et al., 2000).

Statistische Auswertung – Korrelationen 25OHD₃, 1,25(OH)₂D₃, S-PTH

Die Korrelationen (nach Pearson) zwischen 25OHD₃, 1,25(OH)₂D₃ und S-PTH wurden in allen Studien getestet ($p = 0,05$; 1-seitig). Dabei wurden auch einzelne Teilstudien (nach Jahreszeit und nach Ähnlichkeiten im Studiendesign) zusammengefasst:

- A, B, (A,B) vor Exposition
 - (C.1-C.4,D.1-D.3), C.1-C.4, D.1-D.3 vor Exposition, nach 3 Wo. TK, nach Auswaschphase, nach 3 Wo. GK
 - E.1 und E.2 vor und nach Exposition
 - Januar – (B, C.1, C.2, C.3.1, D.1, D.2)
 - Mai – (A, E.3 nachrekrutiert)
 - Oktober – (C.3.2, D.3)
 - E.3 zu 6 Messzeitpunkten
- 25OHD – 1,25(OH)₂D₃: Es fanden sich signifikante Korrelationen für folgende Studien und Teilstudien:
 - (A,B) vor Exposition ($r = 0,336$)
 - (C.1-C.4,D.1-D.3) vor Exposition ($r = 0,248$)
 - (C.1-C.4,D.1-D.3) nach Auswaschphase ($r = 0,319$)
 - C.1 vor Exposition ($r = 0,443$) und nach 3 Wo. TK ($r = 0,468$)
 - C.3.2 vor Exposition ($r = 0,453$) und nach Auswaschphase ($r = 0,525$)
 - C.4 vor Exposition ($r = 0,621$) und nach 3 Wo. TK ($r = 0,586$)
 - Januar ($r = 0,198$)
 - E.3 Jun 08 ($r = 0,637$), Sep 08 ($r = 0,556$), Mai 09 ($r = 0,367$) und Sep 09 ($r = 0,455$)
 - 25OHD – S-PTH: Es fanden sich signifikante Korrelationen für folgende Studien und Teilstudien:
 - B vor Exposition ($r = -0,557$)
 - C.2 vor Exposition ($r = -0,310$) und nach Auswaschphase ($r = -0,317$)
 - C.3.1 vor Exposition ($r = -0,443$), nach Auswaschphase ($r = -0,613$) und nach 3 Wo. GK ($r = -0,590$)
 - D.1 nach 3 Wo. TK ($r = -0,$)
 - Januar ($r = -0,182$)
 - Mai ($r = -0,363$)
 - E.3 Sep 08 ($r = -0,377$), Jan 09 ($r = -0,341$), Sep 09 ($r = -0,539$), Jan 10 ($r = -0,323$) und Mai 10 ($r = -0,376$)
 - 1,25(OH)₂D₃ – S-PTH: Es wurden keine signifikanten negativen Korrelationen beobachtet.

(a) Keine Korrelation zwischen den Serumspiegeln von PTH (intakt) und Calcitriol ($1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$)(b) Schwache Korrelation zwischen den Serumspiegeln von $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ und 25OHD_3 (c) Korrelation zwischen den Serumspiegeln von PTH (intakt) und dem Vitamin-D-Status (25OHD_3)
Abb. 39 a-c Metabolische Relationen von 25OHD_3 , $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ und Parathormon im Serum in den Ausgangswerten aller Studienprobanden (n = 263)

5.9 Zusammenfassung und Ausblick

Dieses BfS-Vorhaben wurde in fünf Hauptstudien realisiert, die im Weiteren in Teilstudien untergliedert waren. Da diese Studien inhaltlich teilweise deutlich unterschiedliche Untersuchungsansätze und Teilziele aufwiesen, erfolgten die Detaildiskussionen bereits im Anschluss an die Ergebnisdarstellungen.

Einfluss 7-DHC

- Die UVB-induzierte Vitamin-D₃-Synthese in der Haut ist im Wesentlichen von der Qualität der UVB-Strahlung, der Strahlendosis, der Hautbeschaffenheit, der bestrahlten Hautoberfläche, vom 7-DHC-Gehalt und von den einzelnen reversiblen und irreversiblen photochemischen Reaktionen abhängig, die in die Photosynthese von Vitamin D₃ involviert sind.

Das biochemische Gleichgewicht zwischen 7-DHC und CHOL wird vor allem durch die Aktivität der 7-DHC- Δ^7 -Reduktase sowie durch das NADPH / NADP-Konzentrationsverhältnis bestimmt. In Keratinozytenkulturen ist die zelluläre 7-DHC-Konzentration im Vergleich zu normaler Haut stark erniedrigt, wird allerdings durch epidermalen Wachstumsfaktor (EGF) heraufreguliert und durch Calcitriol (1 α ,25(OH)₂D₃) und niedrige Kalziumkonzentrationen herunterreguliert. Inwieweit diese *in-vitro*-Ergebnisse *in-vivo*-Relevanz aufweisen, bleibt abzuwarten.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass der kutane 7-DHC-Spiegel wahrscheinlich keinen limitierenden Faktor für die Bildung von Prävitamin D₃ / Vitamin D₃ darstellt.

Körperverteilung der Vitamin-D-Bildungseffektivität der Haut

- Wir konnten unsere Hypothese bestätigen, dass die UV-getriggerte Bildungseffektivität von UV-exponiertem 7-DHC bis 25OHD₃ im Serum von der Körperregion der Haut abhängig ist und zwar in vergleichbarer Weise zur Körperverteilung der UV-Erythemempfindlichkeit.

Bei Gesicht und Händen als alleinig exponierten Hautarealen jeweils gleicher Fläche trägt die Gesichtshaut zu 80 % zur Vitamin-D-Bildung bei. Bei kurzärmeliger Kleidung im Sommer, also Gesicht, Arme und Hände, trägt das Gesicht allein immer noch zu 60 % zur Vitamin-D-Bildung bei. Die etwa gleiche Effektivität von Bauch und Rücken bewirkten dann die deutliche Erhöhung bei Ganzkörperexpositionen.

Die Effektivität der UV-getriggerten Vitamin-D-Bildung in der Haut weist körperregionsabhängige Variationen von bis zu 400 % auf.

Dosisabhängige Anhebung des Vitamin-D-Status durch simulierte Solarstrahlung und Solarienstrahlung

- Sowohl unter simulierter Solarstrahlung als auch unter Solarienstrahlung konnte bereits bei niedrigen aktinischen UV-Dosen von 30 % und auch schon bei 10 % der individuellen MED hochsignifikant ein Anstieg im 25OHD₃-Serumspiegel nachgewiesen werden.

- Die 25OHD₃-Bildungseffektivität ist dabei unabhängig vom Geschlecht und vom Alter für die verglichenen Altersgruppen 18-30 Jahre und 40-65 Jahre. Im Vergleich weisen auch die Bildungseffektivitäten von 80-jährigen Probanden aus unseren früheren Studien für UV-Expositionen auf Gesicht und Hände mit 50 % bis 80 % der Vitamin-D-Bildungseffizienz junger Menschen keine bedeutend geringeren Wirksamkeiten auf.

Die individuelle minimale Erythemdosis MED erwies sich – entsprechend unseren früheren Erkenntnissen – als Indikator der individuellen 25OHD₃-Bildungseffektivität.

Mögliche non-Responder auf dem hepatischen Umbildungsweg waren in diesen Bestrahlungsuntersuchungen demzufolge nicht vertreten.

Höhere UV-Dosen durch Solarienstrahlung im Bereich der typischen kosmetischen Nutzung (≥ 70 % MED) führen, insbesondere bei Ganzkörperbestrahlung, zu einer um rund 70 % geringeren 25OHD₃-Ausbeute verglichen mit simulierter Solarstrahlung.

- UVB-Strahlung gelangt in geringem (nicht exakt bekanntem) Anteil bis in die oberen dermalen Schichten, so dass nicht nur die Epidermis sondern auch die Dermis zur Vitamin-D₃-Synthese beitragen kann. Der Anteil der dermalen Vitamin-D₃-Synthese an der gesamten kutanen Vitamin-D₃-Produktion ist bisher nicht sicher bekannt.

- Der Transport von Vitamin D₃ zur Leber wird maßgeblich durch das Transportprotein DBP realisiert. Die hepatische Umwandlung von Vitamin D₃ in 25OHD₃ ist anscheinend komplexer als ursprünglich gedacht, so dass die hepatische Bildung von 25OHD₃ nicht unbedingt mit der UVB-induzierten Synthese von Vitamin D₃ in der Haut korrelieren muss. Die enzymatische Umwandlung von Vitamin D₃ in 25OHD₃ ist nicht nur vom Redox-Status (NADPH und O₂) abhängig, sondern unterliegt

höchstwahrscheinlich auch einer Substrat- und/oder Produkthemmung; 25OHD scheint die 25-Hydroxylase(n) oberhalb einer bestimmten Konzentration signifikant zu hemmen. Möglicherweise wird das Andocken von Vitamin D an das aktive Zentrum der 25-Hydroxylase(n) bei höheren 25OHD-Konzentrationen kompetitiv gehemmt. Die Serumkonzentration von 25OHD spiegelt den „Vitamin-D-Status“ eines Menschen wider. Vor diesem Hintergrund wird die Bedeutung der Basal-/Ausgangskonzentration von 25OHD erkennbar: Bei niedrigem Vitamin-D-Status kommt es zu einer substantiellen Bildung von 25OHD; bei hohem Vitamin-D-Status resultiert anscheinend im Ergebnis eines negativen Feed-back-Mechanismus eine gedrosselte 25OHD-Bildung – was aber durch unsere Studien nicht eindeutig bestätigt werden konnte.

Eine Reihe metabolischer Faktoren können den individuellen Vitamin-D-Status unabhängig von den empfangenen UV-Expositionen beeinflussen.

Erkenntnisse aus vergleichbaren UV-Expositionsprotokollen mittels Solarstrahlung und simulierter Solarstrahlung

- Es ist überraschend, dass auch Personen, die in Ländern mit sehr intensiver Sonneneinstrahlung leben, relativ häufig einen niedrigen Vitamin-D-Status aufweisen können. Das bedeutet einerseits, dass die „Vitamin-D₃-Antwort“ des Individuums nach annähernd gleicher Sonnenexposition sehr variabel ausfallen kann; andererseits muss hinterfragt werden, ob ein Vitamin-D-Mangel *ausschließlich* durch zu wenig Sonnenexposition verursacht wird (Binkley et al., 2007). Es scheint doch gute, mittlere und schlechte „Vitamin-D₃-Responder“ auf annähernd vergleichbare Sonnenexposition zu geben. Die Gründe und Ursachen für dieses Phänomen müssen gefunden werden.

Es bleibt zu klären, ob der hohen Variabilität bei der Erhöhung des „Vitamin-D-Status“ nach solarer Bestrahlung eine kutane und/oder eine hepatische Ursache zu Grunde liegt.

Um dieser Frage nachzugehen, muss in weiterführenden Versuchen neben dem Vitamin-D-Status auch der Serumspiegel von Vitamin D₃ bestimmt werden. Dadurch sollte erstens feststellbar sein, ob die Höhe des kutanen 7-DHC-Spiegels mit der Menge des gebildeten Vitamin D₃ in direkter Korrelation steht, zweitens, ob die Serumspiegel von Vitamin D₃ nach Bestrahlung mit gleichen UV-Dosen tatsächlich eine hohe interindividuelle Varianz aufweisen und drittens, ob die erreichten Maximalwerte von Vitamin D₃ mit den resultierenden Serumspiegeln von 25OHD₃ in positiver Korrelation zueinander stehen.

- Unsere eigenen Erfahrungen ergänzen diese Annahmen dahingehend, dass es offensichtlich optimale Bildungsbedingungen für 25OHD im Serum gibt, die bei unseren UV-Expositionsuntersuchungen gegeben waren und dass unter 120 Probanden der Studien B-D keine non-Responder waren, sondern es pro MED-bezogenem Expositionslevel zu vergleichbaren 25OHD₃-Anstiegen bei den künstlichen UV-Expositionen mit „thermostatiertem Körper und Haut“ kam.

Demgegenüber zeigten sich die oben beschriebenen Effekte unter Alltagsbedingungen, z.B. Solarexposition auf Gesicht und Hände bei unterschiedlichen meteorologischen Umgebungsbedingungen. Eine, auch personendosimetrisch belegte, Verdoppelung der aktinischen UV-Dosis bewirkte nur reichlich 50 % des Anstieges der niedrigeren UV-Dosierungsstufe. Ein ähnliches Resultat lag bei den solaren Ganzkörperexpositionen vor (vgl. Kap. 5.6.4).

Die Frage, inwieweit kutane Ursachen bei der Variabilität der Erhöhung des „Vitamin-D-Status“ zusätzlich umwelt-, z.B. umgebungstemperaturgetriggert sein können, ist ein weiteres Ergebnis/Hypothese aus diesem Vorhaben.

- Bisherige in der Literatur dargestellte Ergebnisse zur Ableitung eines Zusammenhanges zwischen aktinischen UV-Expositionen und 25OHD₃-Response im Serum fanden unter analogen Bedingungen wie die Studien C und D statt.

- Das auf Basis der Aufgabenstellung erarbeitete Untersuchungsprogramm sah analoge aktinische UV-Expositionen unter realen solaren Bedingungen und unter simulierten Solarexpositionen im UV-Bestrahlungsgerät vor.

Der direkte Vergleich hätte weitgehend gleiche Ergebnisse erbringen müssen, wollte man die Daten künstlicher UV-Expositionen für Ausarbeitungen von Empfehlungen an die Bevölkerung nutzen.

Diese erstmals parallel ausgeführten Untersuchungen weisen aus, dass die „Laborergebnisse“ zur UV-induzierten Vitamin-D-Synthese nicht die einzigen relevanten Einflussgrößen auf die Vitamin-D-Bildung unter Alltagsbedingungen aufzeigen.

Die Divergenz bzw. Beeinflussbarkeit solarer Vitamin-D-Synthese verglichen mit den hochproduzierbaren Expositions- und Umgebungsbedingungen in UV-Bestrahlungsgeräten

weist aus, dass zusätzliche Erkenntnisse zur Übertragbarkeit der Resultate in Empfehlungen für den Alltag der Bevölkerung erforderlich sind.

Vitamin-D-Status unter Alltagsbedingung über 2 Jahre

- Das UV-Personenmonitoring bestätigte auch in dieser Untersuchung, dass die individuellen UV-Expositionen (keine im Freien beschäftigten Probanden) im jeweils gleichen Messzeitraum über etwa zwei Größenordnungen variiert (s. Abb. 34 Kap. 5.7.4). Dabei lag das Niveau der UV-Personendosen älterer Probanden (40-65 a) höher als bei den jüngeren (18-30 a) (s. Abb. 37 Kap. 5.7.4).

Deutliche Globalstrahlungsabweichungen schlagen sich in der mittleren Personendosis nieder.

- Der individuelle 25OHD₃-Status korreliert schwach, aber signifikant mit der Globalstrahlung (Anh. 3, Tab. 37). Ein Zusammenhang mit der individuellen Personendosis war nur zu zwei sehr sonnenreichen Serum-Kontrollzeitpunkten zu finden (Anh. 3, Tab. 41).

- Analog zu den in Kap. 5.8 angegebenen Resultaten für saisonal zyklischen 25OHD₃-Serumspiegel waren am Ende des Sommers im September die höchsten Level mit 50 % bzw. 75 % der Probanden im Optimalbereich ≥ 30 ng/ml.

Es konnte aber auch ein deutlicher meteorologischer Einfluss langandauernder Wetterereignisse auf die Globalstrahlung und damit mittelbar auf den mittleren 25OHD₃-Serumspiegel von ganzen Gruppen, wie nach dem langen Winter 2009/10 und dem schlechten Frühjahr 2010, nachgewiesen werden (s. Abb. 35 Kap. 5.7.4).

Dabei blieb der ebenfalls saisonalen Zyklen folgende 1,25(OH)₂D₃-Serumspiegel besser ausreguliert (s. Abb. 36 Kap. 5.7.4).

Übereinstimmend mit den Untersuchungen von Hintzpeter (2007) fanden wir für das Winterhalbjahr, dass etwa 50 % der Untersuchten im Mangelbereich < 20 ng/ml lagen – nach sonnenreichem Sommer weniger, nach sonnenarmem Sommer mehr. Das Minimum des 25OHD₃-Serumspiegels wird Ende März erreicht.

6 Voraussichtlicher Nutzen und Verwertbarkeit der Ergebnisse

Die gesundheitsschädigenden Wirkungen von Ultraviolett-Strahlung bezüglich der kanzerogenen Wirkung auf die Haut sind epidemiologisch erwiesen. Auch die schädigenden Wirkungen auf das Auge sind bekannt. Vor dem Hintergrund der Bedeutung eines optimalen Vitamin-D-Status auf die verschiedensten Bereiche des menschlichen Organismus einerseits, der nur marginalen diätetischen Zuführung von Vitamin D mit der typischen mitteleuropäischen Ernährung andererseits, bleibt als natürliche Vitamin-D-Quelle die solar UVB-getriggerte Vitamin-D-Bildung über die Haut.

Ziel des Vorhabens war es, das quantitative sowie qualitative Verhältnis von UV-Exposition (natürliche und künstliche) und Vitamin-D-Level im Körper unter verschiedenen Randbedingungen und in verschiedenen Bevölkerungsgruppen zu bestimmen.

Für diese förderpolitischen Ziele eines gesundheitlichen Strahlenschutzes für die Bevölkerung können folgende Resultate direkt für gesundheitliche Aufklärung genutzt werden:

- Bis herab zu 10 % der Sonnenbrandschwelldosis wird generell Vitamin D gebildet.
- Ein Sonnenbaden, wie es häufig noch neben kosmetischen Zwecken im Glauben der Notwendigkeit für die Vitamin-D-Bildung vollzogen wird, ist auf keinen Fall erforderlich.
- Höhere Dosierungen über 30 % der Sonnenbrandschwelldosis steigern zwar die Bildung, aber wegen der gleichzeitig höheren UV-A-Dosis zum einen und möglichen organischen Stoffwechselfbegrenzungen zu anderen führen sie nicht in jedem Fall zu einer höheren Ausbeute an Vitamin D.
- Solarienstrahlerexpositionen niedrigster Dosierung (10 % Sonnenbrandschwelldosis) sind in der Effizienz ähnlich dem Solarspektrum.
Höhere Solarien-Dosen und größere Hautflächen führen zu einem 70%igen Absinken der Bildungseffektivität.
- Es bestehen keine besonderen Erfordernisse für ältere Erwachsene (bis 65 Jahre).
- Im höheren Alter (80 Jahre) mit beginnenden Mobilitätseinschränkungen ist der Vitamin-D-Status häufig ganzjährig im Mangelbereich – hier sollte eine alimentäre Vitamin-D-Substitution erfolgen (Ergebnis aus früheren Untersuchungen).
- Der Ausgangsstoff Provitamin D erschöpft sich bis 65 Jahre nicht. Er ist auf gleichem Niveau wie bei jungen Erwachsenen.
Auch mäßige UV-Expositionen bis an die Sonnenbrandschwelle erschöpfen das Provitamin D in der Haut nicht.

Diese im Rahmen des Projektes bestätigten Schlüsselinformationen können gesundheitlichen Aufklärungsprogrammen für die Bevölkerung sofort zugeführt werden.

Insgesamt führte das Vorhaben zu einer erheblichen Anzahl neuer Erkenntnisse und Präzisierungen des bisherigen Kenntnisstandes. Durch die teilweise deutlich umfangreicheren Untersuchungen gegenüber verschiedenen früheren Autoren wurden verschiedene Ausgangspunkte neu gesetzt. Hier liegt der Hauptnutzen der Ergebnisse der Vorhaben.

Die idealisierten Untersuchungsbedingungen in UV-Bestrahlungsgeräten mit simulierter mitteleuropäischer Sommersonne und nach vergleichbarem Protokoll ausgeführten Studien unter solaren Umgebungsbedingungen im Freien weisen auf komplexere Zusammenhänge hin.

Die im Winter – zum Ausschluss solarer Störeinflüsse – ausgeführten Studien erfolgten bei erniedrigtem Winterlevel, wären aber auf Sommer-Vitamin-D-Status als Ausgangswert zu wiederholen.

Um bevölkerungsrelevante Daten für den Alltag zu erhalten, wären sowohl mögliche klimatische Einflüsse auf das Temperaturgleichgewicht der Vitamin-D-Bildungsreaktionen zu untersuchen, als auch die individuelle Breite biologischer Einflüsse auf den Ablauf der hepatische 25OH-Vitamin-D-Bildung. Weiterhin wären ganzjährige Untersuchungen zur Langzeitstabilität eines optimalen Vitamin-D-Status vonnöten.

Aufgrund der im Rahmen der Studien C und E.1/2 erkannten Problematik können keine seriösen Empfehlungen zum Ausmaß von solaren Sommerexpositionen vorgenommen werden, die einen ganzjährig optimalen Vitamin-D-Status bei minimaler Hautbelastung durch solare UV-Strahlung gewährleisten würden.

Aus den gewonnenen Erkenntnissen, u.a. der geringen Korrelation zwischen gemessener UV-Personendosis und Vitamin-D-Status und der weitgehenden Unabhängigkeit des mittleren Vitamin-D-

Status vom UV-Hauttyp bei den wesentlichen UV-Hauttypen II und III in Deutschland, lassen sich keine Informationen zum mittleren Vitamin-D-Status einzelner Bevölkerungsgruppen ableiten. Es bestand im Rahmen des Arbeitsschrittes 5 von Seiten der Experimentellen Photobiologie/TU Dresden das zusätzliche Vorhaben, aus mittleren individuellen UV-Personendosen in Bevölkerungsgruppen von Kindergarten bis Altersheim, die aus früheren Untersuchungen in einer entsprechenden UV-Personenmonitoring-Datenbank verfügbar sind, den mittleren Vitamin-D-Status abzuschätzen. Weitere individuelle Faktoren überwiegen diesen Faktor aber in einem Maße, dass derartige Abschätzungen wenig realitätsverbunden wären.

Aufbauend auf den neuen Erkenntnissen sollten darauf basierende gezielte Untersuchungen zur Gewährleistung eines ganzjährigen optimalen Vitamin-D-Status mit $25\text{OHD}_3 > 30 \text{ ng/ml}$ initiiert werden.

In einen Proposal „Alltagsrelevante Einflüsse auf die Realisierung eines optimalen Vitamin-D-Status bei minimierter solarer UV-Exposition“ (Anh. 5) werden Ideen zur Untersuchungsrichtung unterbreitet.

7 Erfolgte und geplante Publikationen

Publikation:

- Knuschke P, Bauer A, Lehmann B, Loos A, Meurer M (2009) Effectiveness of the UV-induced vitamin-D-production in the epidermis of different anatomical locations. *Dermatologia Estetyczna* 11:434-435

Fachvorträge:

- Lehmann B (2009) Vitamin D and metabolites produced in the skin. 13th Congress of the European Society for Photobiology, Wroclaw/PL, 05.-10.09.2009
- Knuschke P, Bauer A, Lehmann B, Loos A, Meurer M (2009) Effect of anatomic location on UV induced vitamin D syntheses in the epidermis. 13th Congress of the European Society for Photobiology, Wroclaw/PL, 05.-10.09.2009
- Lehmann B, Meurer M (2009) The cutaneous vitamin D₃ pathway – relevance for dermatology? IV. Trilateral Polish-Czech-German Dermatological Symposium, Wroclaw/PL, 10.-12.09.2009
- Knuschke P, Bauer A, Lehmann B, Loos A, Meurer M (2009) Effectiveness of the UV-induced vitamin-D-production in the epidermis of different anatomical locations. IV. Trilateral Polish-Czech-German Dermatological Symposium, Wroclaw/PL, 10.-12.09.2009
- Knuschke P, Bauer A, Lehmann B, Loos A, Meurer M (2010) Variation in the effectiveness of UV induced 25OHD synthesis depending on the anatomical location of the epidermis. XXXVII. ADF-Jahrestagung, Lübeck, 18.02.-20.02.2010 (Postervortrag)
- Knuschke P (2010) Photobiologischen Wirkungen bei der Einleitung des Vitamin-D-Stoffwechsels. Tagung des PsoNet Leipzig, Leipzig, 21.04.2010
- Knuschke P, Lehmann B (2011) Der kutane Vitamin D₃ Stoffwechsel - ein bestimmender Faktor für den „Vitamin-D-Status“ des Menschen. 46. Tagung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft Dresden, 30.03. – 02.04. 2011
- Knuschke P (2011) Die Effektivität zur UV-induzierten Vitamin-D-Bildung in der Haut ist von der Körperregion abhängig. 46. Tagung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft Dresden, 30.03. – 02.04. 2011
- Lehmann B (2011) Allgemeine Physiologie. Vitamin D – Update 2011: „Von Rachitisprophylaxe zur allgemeinen Gesundheitsvorsorge“, Berlin, 09.04.2011
- Knuschke P (2011) Prävention durch Vitamin D. 16. Symposium der Deutschen Akademie für Photobiologie und Phototechnologie, 26.-27.05.2011, Weimar
- Knuschke P, Bauer A, Lehmann B, Loos A, Rönsch H (2011) Parameters influencing the efficiency of vitamin D production caused by solar radiation, solar simulated radiation or sunbed radiation. 14th Congress of the European Society for Photobiology, Genf/CH, 01.-06.09.2011
- Knuschke P, Bauer A, Lehmann B, Loos A, Rönsch H (2011) Einflussgrößen auf die Effektivität der Erhöhung des Vitamin-D-Status durch solare, simulierte solare und Solarienstrahlung. NIR2011 – Nichtionisierende Strahlung in Arbeit und Umwelt, Dortmund, 19.-21.09.2011

Geplante Publikationen:

Derzeit sind drei Publikationen zu folgender Thematik geplant:

- Variation in the effectiveness of UV induced 25OHD synthesis depending on the anatomical location of the epidermis.
- UV-exposure dependent 7-DHC-content in the skin.
- Parameters influencing the efficiency of vitamin D production caused by solar radiation, solar simulated radiation or sunbed radiation.

Promotion:

„Auswertung von Stoffwechselfparametern in Relation zum Vitamin-D-Status und Einfluss serieller photobiologisch-effektiver UV-Expositionen“

Promovendin:	Frau Anett Wunsch
Betreuer:	PD Dr. med. A. Bauer
Mentoren:	
Vitamin D und Stoffwechsel:	Dr. rer. nat. B. Lehmann
Photobiologische Effektivität:	Dipl.-Phys. P. Knuschke

8 Literaturverzeichnis

- Adams JS, Clemens TL, Parrish JA, Holick MF (1982); Vitamin-D synthesis and metabolism after ultraviolet irradiation of normal and vitamin-D-deficient subjects. *N Engl J Med* 306(12): 722-725.
- Armas LAG, Hollis BW, Heaney RP (2004); Vitamin D₂ is much less effective than vitamin D₃ in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 5387-5391.
- Axelsson M (1987); The cholecalciferol sulphate system in mammals. *J Steroid Biochem.* 26(3):369-73.
- Axelsson M (1991); Occurrence of isomeric dehydrocholesterols in human plasma. *J Lipid Res.* 32(9):1441-8.
- Barth J, Gerlach B, Lehmann B, Knuschke P (1993a); Serum 25OHD₃ and UV exposure of residents in an old people's home in East Germany – successful use of polysulphone films, *Photodermatol.Photoimmunol.Photomed.* 9:229-230.
- Barth J, Knuschke P, Lehmann B, Flade A (1993b); Psoriasis-Strahler erhöht Vitamin-D- Spiegel: Osteoporose-Prophylaxe im Altersheim. *Medical Tribune* 4:8.
- Beckman MJ, Johnson JA, Goff JP, Reinhardt TA, Beitz DC, Horst RL (1995); The role of dietary calcium in the physiology of vitamin D toxicity: excess dietary vitamin D₃ blunts parathyroid hormone induction of kidney 1-hydroxylase. *Arch Biochem Biophys.* 319(2):535-9.
- Bekemeier H (1966); Vitamin D der Haut. *Int Z Vitaminforsch.* 10:80-110.
- Bell NH, Epstein S, Greene A, Shary J, Oexmann MJ, Shaw S (1985); Evidence for alteration of the vitamin D endocrine system in obese subjects. *J Clin Invest* 76: 370-373.
- Bell NH, Epstein S, Shary J, Greene V, Oexmann MJ, Shaw S (1988); Evidence of a probable role for 25-hydroxyvitamin D in the regulation of human calcium metabolism. *J Bone Miner Res.* 3(5):489-95.
- Bhattacharyya MH, DeLuca HF (1973); The regulation of rat liver calciferol-25-hydroxylase. *J Biol Chem.* 248(9):2969-73.
- Binkley N, Novotny R, Krueger D, Kawahara T, Daida YG, Lensmeyer G, Hollis BW, Drezner MK (2007); Low vitamin D status despite abundant sun exposure. *J Clin Endocrinol Metab.* 92(6):2130-5.
- Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B (2006); Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr.* 84(1):18-28. Erratum in: *Am J Clin Nutr.* 84(5):1253. Dosage error in published abstract; MEDLINE/PubMed abstract corrected. *Am J Clin Nutr.* 86(3):809.
- Blumenthaler M, Webb AR (2003); UVR climatology. In: Helbling EW, Zagerese H (Eds.), *UV effects in aquatic organisms and ecosystems.* Royal Society of Chemistry, Cambridge.
- Bogh MK, Schmedes AV, Philipsen PA, Thieden E, Wulf HC (2010); Vitamin D production after UVB exposure depends on baseline vitamin D and total cholesterol but not on skin pigmentation. *J Invest Dermatol.* 130: 546-53.
- Bolsée D, Webb AR, Gillotay D, Dörschel B, Knuschke P, Krins A, Terenetskaya I (2000); Laboratory Facilities and Recommendations for the Characterisation of Biological Ultraviolet Dosimeters. *Applied Optics*, 39:16.
- Bonjour JP, Trechsel U, Granzer E, Klöpffer G, Müller K, Scholler D (1987); The increase in skin 7-dehydrocholesterol induced by an hypocholesterolemic agent is associated with elevated 25-hydroxyvitamin D₃ plasma level. *Pflugers Arch.* 410(1-2):165-8.
- Bouillon RA, Auwerx JH, Lissens WD, Pelemans WK (1987); Vitamin D status in the elderly: seasonal substrate deficiency causes 1,25-dihydroxycholecalciferol deficiency. *Am J Clin Nutr.* 45(4):755-63.
- Brenza HL, DeLuca HF (2000); Regulation of 25-hydroxyvitamin D₃ 1 α -hydroxylase gene expression by parathyroid hormone and 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Arch Biochem Biophys.* 381(1):143-52.
- Buffington C, Walker B, Cowan GS Jr, Scruggs D (1993); Vitamin D Deficiency in the Morbidly Obese. *Obes Surg.* 3(4):421-424.
- Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, et al. (1997); Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 7: 439-443.
- Chel VG, Ooms ME, Popp-Snijders C, Pavel S, Schothorst AA, Meulemans CC, Lips P (1998); Ultraviolet irradiation corrects vitamin D deficiency and suppresses secondary hyperparathyroidism in the elderly. *J Bone Miner Res.* 13(8):1238-42.
- Chen TC (1999); Photobiology of Vitamin D. In: *Vitamin D – Physiology, Molecular Biology, and Clinical Applications.* Ed. M. F. Holick, Humana Press, Totowa, New Jersey, p. 17-37.

- Chen TC, Chimeh F, Lu Z, Mathieu J, Person KL, Zhang A, Kohn N, Martinello S, Berkowitz R, Holick MF (2007); Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. *Arch Biochem Biophys* 460: 213-217.
- CIE S007-1998 (1998); Erythema Reference Action Spectrum and Standard Erythema Dose.
- CIE (2006), Technical report; Action spectrum for the production of previtamin D₃ in human skin. *CIE* 174: 1-12.
- Clemens TL, Adams JS, Henderson SL, Holick MF (1982); Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D₃. *Lancet* 1: 74-76.
- Clemens TL, Adams JS, Nolan JM, Holick MF (1982); Measurement of circulating vitamin D in man. *Clin Chim Acta.* 121(3):301-8.
- Clements MR, Davies M, Hayes ME, Hickey CD, Lumb GA, Mawer EB, Adams PH (1992); The role of 1,25-dihydroxyvitamin D in the mechanism of acquired vitamin D deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 37(1):17-27.
- Clements MR, Johnson L, Fraser DR (1987); A new mechanism for induced vitamin D deficiency in calcium deprivation. *Nature.* 325(6099):62-5.
- Colston KW, Evans IM, Spelsberg TC, MacIntyre I (1977); Feedback regulation of vitamin D metabolism by 1,25-dihydroxycholecalciferol. *Biochem J.* 164(1):83-9.
- Davie MW, Lawson DE (1980); Assessment of plasma 25-hydroxyvitamin D response to ultraviolet irradiation over a controlled area in young and elderly subjects. *Clin Sci (Lond)*. 58(3):235-42.
- Davie MW, Lawson DE, Emberson C, Barnes JL, Roberts GE, Barnes ND (1982); Vitamin D from skin: contribution to vitamin D status compared with oral vitamin D in normal and anticonvulsant-treated subjects. *Clin Sci (Lond)*. 63(5):461-72.
- Davies M, Heys SE, Selby PL, Berry JL, Mawer EB (1997); Increased catabolism of 25-hydroxyvitamin D in patients with partial gastrectomy and elevated 1,25-dihydroxyvitamin D levels. Implications for metabolic bone disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 82(1):209-12.
- Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R (2005); Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 16: 713-716.
- DeLuca HF (1988); The vitamin D story: a collaborative effort of basic science and clinical medicine. *FASEB J.* 2(3):224-36.
- DIN 5050 „Nichttherapeutische UV-Bestrahlungsgeräte für den menschlichen Körper“.
- Emri G, Wenczl E, van Erp P, Jans J, Roza L, Horkay I, Schothorst AA (2000); Low doses of UVB or UVA induce chromosomal aberrations in cultured human skin cells. *J Invest Dermatol* 115: 435-440.
- Engelsen O, Brustad M, Aksnes L, Lund E (2005); Daily duration of vitamin D synthesis in human skin with relation to latitude, total ozone, altitude, ground cover, aerosols and cloud thickness. *Photochem Photobiol* 81 (6): 1287-1290.
- Esvelt RP, DeLuca HF, Wichmann JK, Yoshizawa S, Zurcher J, Sar M, Stumpf WE (1980); 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ stimulated increase of 7,8-didehydrocholesterol levels in rat skin. *Biochemistry.* 19(26):6158-61.
- Fakih MG, Trump DL, Muindi JR, Black JD, Bernardi RJ, Creaven PJ, Schwartz J, Brattain MG, Hutson A, French R, Johnson CS (2007); A phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of intravenous calcitriol in combination with oral gefitinib in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res.* 13(4):1216-23.
- Farrerons J, Barnadas M, Rodrigues J, Renau A, Yoldi B, Lopez-Navidad A, Moragas J (1998); Clinically prescribed sunscreen (sun protection factor 15) does not decrease serum vitamin D concentration sufficiently either to induce changes in parathyroid function or in metabolic markers. *Br J Dermatol* 139: 422-427.
- Flade A (1997); Möglichkeiten des Ausgleichs eines Vitamin-D-Defizits bei Pflege- und Altersheimbewohnern. *Promotionsschrift, Dermatologie, Med. Fak., TU Dresden.*
- Frølich A, Storm T, Thode J (1996); Does the plasma concentration of 25-hydroxyvitamin D determine the level of 1,25-dihydroxyvitamin D in primary hyperparathyroidism? *Miner Electrolyte Metab.* 22(4):203-6.
- Garland CF, Garland FC, Gorham ED, Lipkin M, Newmark H, Mohr SB, Holick MF (2006); The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health* 96: 252-261.
- Glossmann HG (2010); Origin of 7-dehydrocholesterol (Provitamin D) in the skin. *J Invest Dermatol.* 130: 2139-41
- Grant RH, Heisler GM (2000); Estimation of ultraviolet B irradiation under variable cloud conditions. *J Appl Meteorol* 39: 904-916.

- Grant WB (2002); An estimate of premature cancer mortality in the U.S. due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. *Cancer* 94: 1867- 1875.
- Gray RW, Napoli JL (1983); Dietary phosphate deprivation increases 1,25-dihydroxyvitamin D₃ synthesis in rat kidney in vitro. *J Biol Chem*. 258(2):1152-5.
- Grossmann RE, Tangpricha V (2010); Evaluation of vehicle substances on vitamin D bioavailability: A systematic review. *Mol Nutr Food Res*. 54(8):1055-61.
- Haarburger D, Hoffman M, Erasmus RT, Pillay TS (2009); Relationship between vitamin D, calcium and parathyroid hormone in Cape Town. *J Clin Pathol*. 62(6):567-9.
- Haddad JG, Matsuoka LY, Hollis BW, Hu YZ, Wortsman J (1993); Human plasma transport of vitamin D after its endogenous synthesis. *J Clin Invest*. 91(6):2552-5.
- Haddock L, Corcino J, Vazquez MD (1982); 25OH serum levels in the normal Puerto Rican population and in subjects with tropical sprue and parathyroid disease. *Puerto Rico Health Sci J*. 1:85-91.
- Haney RP (2005); The vitamin D requirement in health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* 97: 13-19.
- Hart GR, Furniss JL, Laurie D, Durham SK (2006); Measurement of vitamin D status: background, clinical use, and methodologies. *Clin Lab*. 52(7-8):335-43.
- Hausler MR (1986); Vitamin D receptors: nature and function. *Annu Rev Nutr* 6: 527-562.
- Heikkinen AM, Tuppurainen MT, Niskanen L, Komulainen M, Penttilä I, Saarikoski S (1997); Long-term vitamin D₃ supplementation may have adverse effects on serum lipids during postmenopausal hormone replacement therapy. *Eur J Endocrinol* 13: 495-502.
- Henry HL, Dutta C, Cunningham N, Blanchard R, Penny R, Tang C, Marchetto G, Chou SY (1992); The cellular and molecular regulation of 1,25(OH)₂D₃ production. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 41(3-8):401-7.
- Himmelstein S, Clemens TL, Rubin A, Lindsay R (1990); Vitamin D supplementation in elderly nursing home residents increases 25OHD but not 1,25(OH)₂D. *Am J Clin Nutr*. 52(4):701-6.
- Hintzpetter B, Mensink GBM, Thierfelder W, Müller MJ, Scheidt-Nave C (2007); Vitamin D status and health correlates among German adults. *Eur J Clin Nutr* 1-11.
- Holick MF (1995a); Noncalcemic actions of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and clinical applications. *Bone*. 17(2 Suppl):107S-111S.
- Holick MF (1995b); Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 61(3 Suppl):638S-645S.
- Holick MF (2002); Vitamin D: the underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. *Curr Opin Endocrinol & Diabetes* 8: 87-98.
- Holick MF (2004); Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type I diabetes, heart disease and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 79: 362-371.
- Holick MF (2007); Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 357: 266-281.
- Holick MF (2009); Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol*. 19(2):73-8.
- Holick MF, Jenkins M (2005); Schützendes Sonnenlicht. Karl-F. Haug-Verlag in MVS Medizinverlage Stuttgart GmbH & Co. KG, S. 71-85.
- Holick MF, MacLaughlin JA, Clark MB, Holick SA, Potts JT Jr, Anderson RR, Blank IH, Parrish JA, Elias P (1980); Photosynthesis of previtamin D₃ in human skin and the physiologic consequences. *Science*. 210(4466):203-5.
- Holick MF, MacLaughlin JA, Dopplet SH (1981); Regulation of cutaneous previtamin D₃ photosynthesis in man: skin pigment is not an essential regulator. *Science* 211: 590-593.
- Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J (1989); Age, vitamin D, and solar ultraviolet. *Lancet*. 2(8671):1104-5.
- Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J (1995); Regular use of sunscreen on vitamin D levels. *Arch Dermatol* 131: 1337-1339.
- Holick MF, Siris ES, Binkley N, et al. (2005); Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 3215—3224.
- Holick SA, Lezin MS, Young D, Malaikal S, Holick MF (1985); Isolation and identification of 24-dehydroprovitamin D₃ and its photolysis to 24-dehydroprevitamin D₃ in mammalian skin. *J Biol Chem*. 260(22):12181-4.
- Hollis BW (2005a); Chapter 58: Detection of vitamin D and its major metabolites. In: Feldman D, Pike JW, Glorrioux FH (eds). *Vitamin D*, 2nd Edition. New York: Elsevier Academic Press, 931-950.

- Hollis BW (2005b); Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr.* 135(2):317-22.
- Hollis BW, Wagner CL, Drezner MK, Binkley NC (2007); Circulating vitamin D₃ and 25-hydroxyvitamin D in humans: An important tool to define adequate nutritional vitamin D status. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 103(3-5):631-4.
- Hypponen E, Sovio U, Wjst M, Patel S, Pekkanen J, Hartikainen A L, Jarvelinb M R (2004); Infant vitamin D supplementation and allergic conditions in adulthood: northern Finland birth cohort 1966. *Ann N Y Acad Sci* 1037: 84-95.
- IARC (1992); IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 55, Solar and ultraviolet radiation, Lyon, International Agency for Research on Cancer.
- Jacob AI, Sallman A, Santiz Z, Hollis BW (1984); Defective photoproduction of cholecalciferol in normal and uremic humans. *J Nutr.* 114(7):1313-9.
- Jacobs ET, Alberts DS, Foote JA, Green SB, Hollis BW, Yu Z, Martínez ME (2008); Vitamin D insufficiency in southern Arizona. *Am J Clin Nutr.* 87(3):608-13.
- Jolley D, Thompson SC, Marks R (1995); The effect of regular use of sunscreens on the incidence and remission of solar keratoses and levels of vitamin D in an Australian population. In *Biologic Effects of Light 1995: Proceedings of a Symposium Atlanta, USA*, (Edited by MF Holick and EG Jung), pp 452-459, Walter de Gruyter, Berlin.
- 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). *Semin Dial.* 20(4):316-24.
- Jones G (2008); Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr.* 88(2):582S-586S.
- Jones G, Byford V, West S, Masuda S, Ibrahim G, Kaufmann M, Knutson JC, Strugnell S, Mehta R (2006); Hepatic activation and inactivation of clinically-relevant vitamin D analogs and prodrugs. *Anticancer Res.* 26(4A):2589-95.
- Josefsson W, Landelius T (2000); Effects of clouds on UV irradiance: as estimated from cloud amount, cloud type, precipitation, global radiation and sunshin duration. *J Geophys Res* 105: 4927-4935.
- Kandutsch AA (1962); Enzymatic reduction of the delta7 bond of 7-dehydrocholesterol. *J Biol Chem.* 237:358-62.
- Kift R, Webb AR, Page J, Rimmer J, Janjai S (2006); A web-based tool for UV irradiance data: predictions for European and Southeast Asian sites. *Photochem Photobiol* 82: 579-586.
- Kimlin MG, Downs NJ, Parisi AV (2003); Comparison of human facial UV exposure at high and low latitudes and the potential impact on dermal vitamin D production. *Photochem Photobiol Sci* 2: 370-375.
- Kimlin MG, Olds WJ, Moore MR (2007); Location and vitamin D synthesis: Is the hypothesis validated by geophysical data? *J Photochem Photobiol B: Biology* 86: 234-239.
- Kimlin MG, Schallhorn KA (2004); Estimations of the human 'vitamin D' UV exposure in the USA. *Photochem Photobiol Sci* 3: 1067-1070.
- Knuschke P, Barth J, Gerlach B (1993); Einsatz von Polysulphonfolien zum Nachweis von UV-Bestrahlungsdefiziten, *Aktuel.Dermatol.* 19:238-240.
- Knuschke P, Barth J, Gerlach B (1994); Sun exposure and 25OHD₃-serum levels of different groups of people in Dresden / East Germany, In: EJ. Jung, MF Holick (Eds.), *Biologic effects of light* Berlin, N. York, Walter de Guyter, 53-56.
- Knuschke P, Pinzer B (1996); Prospective Documentation of UV-Exposure in Phototherapy. Environmental UV-Radiation, Risk of Skin Cancer and Primary Prevention, Hamburg, 6.-8.5.1996. In: Veröffentlichungen der Strahlenschutzkommission Band 34, Environmental UV-Radiation, Risk of Skin Cancer and Primary Prevention, Stuttgart, Jena, Lübeck, Ulm, Gustav Fischer, 376.
- Knuschke P, Darrelmann M, Gerlach B, Lehmann B, Liepe K, Neumann U, Wozel G (1996); Restoration of normal vitamin D-serum levels in elderly people by a long-term low dosage UV-phototherapy. 6th Annual Meeting of the Photomedicine Society, San Francisco/USA, 20 March 1997, *Photodematol Photoimmunol Photomed* 12:251.
- Knuschke P, Darrelmann M, Gerlach B, Lehmann B, Liepe K, Neumann U, Wozel G (1997); Normalisierung des Vitamin-D-Haushaltes älterer Menschen durch eine dosisminierte Langzeit-UV-Phototherapie 39. Tagung Deutsche Dermatologische Gesellschaft, Karlsruhe, 23.04.-26.04.1997 *Hautarzt* 48 [Suppl 1] 109.
- Knuschke P, Bocionek P, Lehmann B, Pinzer B, Meurer M (1999); Stimulation of 25OHD₃-Serum Levels by Minimized UV-Exposures of Different Sunbed Lamps in Winter Time. In: *Biological*

- Effects of Light (1998); Eds.: MF Holick, EG Jung, Kluwer Academic Publisher, Boston/London/Dordrecht, 71-73.
- Knuschke P, Krins A. (2000); UV-Personendosimetrie Teil B: Mit Verwendung des Polysulfonfilms als UV-Sensor. Schlußbericht BMBF-Vorhaben 07UVB54B, Standort: Univeristätsbibliothek Hannover und Technische Informationsbibliothek F 00 B 1544.
- Knuschke P, Kurpiers M, Koch R, Kuhlisch W, Witte K (2004); Mittlere UV-Expositionen der Bevölkerung. Schlussbericht BMBF-Vorhaben 07UVB54C/3, Standort: TIB Hannover F05B898.
- Knuschke P, Unverricht I, Ott G, Janßen M (2007); Personenbezogene Messung der UV-Exposition von Arbeitnehmern im Freien. Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Forschung, F 1777; Dortmund/Berlin/Dresden ISBN 978-3-88261-060-4.
- Knuschke P, Janßen M, Ott G (2008) Referenzbasis solarer UV-Expositionen zur Bewertung der Expositionlevel in der Bevölkerung und an Arbeitsplätzen im Freien. In: Licht und Gesundheit, Hrg.: Kaase H, Serick F, Berlin 24-29, ISBN3-9807635-0-3.
- Krause R, Bühring M, Hopfenmüller W, Holick MF, Sharma AM (1998); Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet*. 352(9129):709-10.
- Krins A, Bolsée D, Dörschel B, Gillotay D, Knuschke P (2000); Angular Dependence of the Efficiency of the UV Sensor Polysulphone Film. *Radiat Prot Dosimetry* 87:261-266.
- Krins A, Dörschel B, Henniger J, Knuschke P (1998); Mathematical Description of Measuring Effects in Personal UV-dosemeters on the Example of Polysulphone Film. *Radiat Prot Dosimetry* 78: 195 – 204.
- Krüger A, Schwabe T, Cuevas M, Knuschke P, Koch E (2007); Measurement of the Epidermal Thickness with Fourier Domain Optical Coherence Tomography in an Occupational Health Study on Natural Sun Protection of the Human Skin. In: *Advances in Medical Engineering*, Editors: TM Buzug, D Holz, S Weber, J Bongartz, M Kohl-Bareis, U Haltmann. Springer Proceedings in Physics 114:349-353, ISBN 978-3-540-68763-4.
- Kumar R (1990); Vitamin D metabolism and mechanisms of calcium transport. *J Am Soc Nephrol*. 1(1):30-42.
- Lal H, Pandey R, Aggarwal SK (1999); Vitamin D: non-skeletal actions and effects on growth. *Nutr Res* 19 (11): 1683-1718.
- Lehmann B (2005); The vitamin D₃ pathway in human skin and its role for regulation of biological processes. *Photochem Photobiol*. 81(6):1246-51.
- 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. *J Invest Dermatol* 117: 1179-1185.
- Lehmann B, Knuschke P, Meurer M (2000); UVB-induced conversion of 7-dehydrocholesterol to 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ (calcitriol) in the human keratinocyte line HaCaT. *Photochem Photobiol* 6: 803-809.
- Lehmann B, Meurer M (2010); Vitamin D metabolism. *Dermatol Ther*. 23(1):2-12.
- Lehmann B, Querings K, Reichrath J (2004); New relevance of vitamin D₃ metabolism in the skin. *Hautarzt* 55(5): 446-452.
- Lehmann B, Querings K, Reichrath J (2004); Vitamin D and skin: new aspects for dermatology. *Exp Dermatol* 13 Suppl 4: 11-15.
- Lehmann B, Sauter W, Knuschke P, Dreßler S, Meurer M (2003); Demonstration of UVB-induced synthesis of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ (calcitriol) in human skin by microdialysis. *Arch Dermatol Res* 295: 24-28.
- Levine BS, Singer FR, Bryce GF, Mallon JP, Miller ON, Coburn JW (1985); Pharmacokinetics and biologic effects of calcitriol in normal humans. *J Lab Clin Med*. 105(2):239-46.
- Liel Y, Ulmer E, Shary J, Hollis BW, Bell NH (1988); Low circulating vitamin D in obesity. *Calcif Tissue Int*. 43(4):199-201.
- Liepe K, Darrelmann M, Knuschke P, Wunderlich G, Neumann U, Franke W G, Kropp J, Wozel G (1996); Evaluation of markers of bone resorption and formation for the follow up of osteoporosis European Congress of Nuclearmedicine, Kopenhagen/Dänemark, Vortrag 14.9.-18.9.1996.
- Lips P (2001); Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev*. 22(4):477-501.
- Lo CW, Paris PW, Holick MF (1986); Indian and Pakistani immigrants have the same capacity as Caucasians to produce vitamin D in response to ultraviolet irradiation. *Am J Clin Nutr*. 44(5):683-5.

- Lou YR, Molnár F, Peräkylä M, Qiao S, Kalueff AV, St-Arnaud R, Carlberg C, Tuohimaa P (2010); 25-Hydroxyvitamin D(3) is an agonistic vitamin D receptor ligand. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 118(3):162-70.
- Lucas JA, Bolland MJ, Grey AB, Ames RW, Mason BH, Horne AM, Gamble GD, Reid IR (2005); Determinants of vitamin D status in older women living in subtropical climate. *Osteoporos Int* 16: 1641-1648.
- MacLaughlin JA, Anderson RR, Holick MF (1982); Spectral character of sunlight modulates photosynthesis of previtamin D₃ and its Photoisomers in human skin. *Science* 216: 1001-1003.
- MacLaughlin JA, Holick MF (1985); Aging decreases the capacity of skin to produce vitamin D₃. *J Clin Invest* 76: 1536-1538.
- Marks R, Foley PA, Jolley D, Knight KR, Harrison J, Thompson SC (1995); The effect of regular sunscreen use on vitamin D levels in an Australian population. Results of a randomized controlled trial. *Arch Dermatol* 131: 415-421.
- Matsuoka LY, Wortsman J, Haddad JG, Kolm P, Hollis BW (1991); Racial pigmentation and the cutaneous synthesis of vitamin D. *Arch Dermatol* 127: 536-538.
- Matsuoka LY, Wortsman J, Hanifan N, Holick MF (1988); Chronic sunscreen use decreases circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. A preliminary study. *Arch Dermatol* 124: 1802-1804.
- Matsuoka LY, Wortsman J, Haddad JG, Hollis BW (1989); In vivo threshold for cutaneous synthesis of vitamin D₃. *Lab Clin Med* 114: 301-305.
- Matsuoka LY, Wortsman J, Hollis BW (1990); Use of topical sunscreen for the evaluation of regional synthesis of vitamin D₃. *J Am Acad Dermatol*; 22: 772-775.
- Mawer EB, Berry JL, Sommer-Tsilenis E, Beykirch W, Kuhlwein A, Rohde BT (1984); Ultraviolet irradiation increases serum 1,25-dihydroxyvitamin D in vitamin-D-replete adults. *Miner Electrolyte Metab.* 10(2):117-21.
- Mawer EB, Schaefer K, Lumb GA, Stanbury SW (1971); The metabolism of isotopically labelled vitamin D₃ in man: the influence of the state of vitamin D nutrition. *Clin Sci.* 40(1):39-53.
- Moody JP, Humphries CA, Allan SM, Paterson CR (1990); Determination of 7-dehydrocholesterol in human skin by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr.* 530(1):19-27.
- Moosgaard B, Vestergaard P, Heickendorff L, Mosekilde L (2007); Plasma 1,25-dihydroxyvitamin D levels in primary hyperparathyroidism depend on sex, body mass index, plasma phosphate and renal function. *Clin Endocrinol (Oxf).* 66(1):35-42.
- Morris JG (1999); Ineffective vitamin D synthesis in cats is reversed by an inhibitor of 7-dehydrocholesterol-delta7-reductase. *J Nutr.* 129(4):903-8.
- Mosekilde L, Charles P, Lindegren P (1989); Determinants for serum 1,25-dihydroxycholecalciferol in primary hyperparathyroidism. *Bone Miner.* 5(3):279-90.
- Need AG, Morris HA, Horowitz M, Nordin C (1993); Effects of skin thickness, age, body fat, and sunlight on serum 25-hydroxyvitamin D. *Am J Clin Nutr.* 58(6):882-5.
- Nemanic MK, Bikle D, Elias PM (1983); Hormonal regulation of vitamin D₃ production in human foreskin keratinocytes. *Calcif Tissue Int* 35: Suppl , 700.
- Norman AW (1998); Sunlight, season, skin pigmentation, vitamin D, and 25-hydroxyvitamin D: integral components of the vitamin D endocrine system. *Am J Clin Nutr.* 67(6):1108-10.
- Obi-Tabot ET, Tian XQ, Chen TC, Holick MF (2000); A human skin equivalent model that mimics the photoproduction of vitamin D₃ in human skin. *In Vitro Cell Dev Biol Anim.* 36(3):201-4.
- Olson RL, Sayre RM, Everett MA (1966) Effect of Anatomic Location and Time on Ultraviolet Erythema. *Arch Derm* 93:210-215.
- Orlova TN, Terenetskaya IP (2009); Possible use of provitamin D₃ photoisomerization for spectral dosimetry of bioactive antirachitic UV radiation. *J Appl Spectrosc* 76(2): 240-4.
- Paterson CR, Moody JP, Pennington CR (1997); Skin content of 7-dehydrocholesterol in patients with malabsorption. *Nutrition*; 13: 771-773.
- Pattanaungkul S, Riggs BL, Yergey AL, Vieira NE, O'Fallon WM, Khosla S (2000); Relationship of intestinal calcium absorption to 1,25-dihydroxyvitamin D [1,25(OH)₂D] levels in young versus elderly women: evidence for age-related intestinal resistance to 1,25(OH)₂D action. *J Clin Endocrinol Metab.* 85(11):4023-7.
- Reichel H, Koeffler HP, Norman AW (1989); The role of the vitamin D endocrine system in health and disease. *N Engl J Med.* 320(15):980-91.
- Reichrath J (2003); Protecting against adverse effects of sun protection? *J Am Acad Dermatol* 49(6): 1204-1206.

- Reichrath J, Lehmann B, Carlberg C, Varani J, Zouboulis CC (2007); Vitamins as hormones. *Horm Metab Res* 39: 71-84.
- Reichrath J, Querings K (2004); No evidence for reduced 25-hydroxyvitamin D serum levels in melanoma patients. *Cancer Cause Control* 15: 97-98.
- Reid IR, Gallagher DJA, Bosworth J (1985); Prophylaxis against vitamin D deficiency in the elderly by regular sunlight exposure. *Age Ageing* 15: 35-40.
- Report on Carcinogens, 11th ed; US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program; <http://ntp-sever.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=32BA9724-F1F6-975E-7FCE50709CB4C932>.
- Rhodes LE, Webb AR, Fraser HI, Kift R, Durkin MT, Allan D, O'Brien SJ, Vail A, Berry JL (2010); Recommended summer sunlight exposure levels can produce sufficient ($>$ or $=20$ ng ml⁽⁻¹⁾) but not the proposed optimal ($>$ or $=32$ ng ml⁽⁻¹⁾) 25OHD levels at UK latitudes. *J Invest Dermatol*. 130(5):1411-8.
- Samanek AJ, Croager EJ, Gies P, Milne E, Prince R, McMichael AJ, Lucas RM, Slevin T (2006); Estimates of beneficial and harmful sun exposure times during the year for major Australian population centres. *Med J Aust* 184: 338-341.
- Sayre RM, Dowdy JC (2007); Darkness at noon: sunscreens and vitamin D₃. *Photochem Photobiol* 83: 459-463.
- Segersten U, Correa P, Hewison M, Hellman P, Dralle H, Carling T, Akerström G, Westin G (2002); 25-hydroxyvitamin D(3)-1alpha-hydroxylase expression in normal and pathological parathyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab*. 87(6):2967-72.
- Sherman SS, Hollis BW, Tobin JD (1990); Vitamin D status and related parameters in a healthy population: the effects of age, sex, and season. *J Clin Endocrinol Metab*. 71(2):405-13.
- Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y, Hasegawa H, Takeuchi Y, Fujita T, Fukumoto S, Tomizuka K, Yamashita T (2004); Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. *J Clin Invest*. 113(4):561-8.
- Snell AP, MacLennan WJ, Hamilton JC (1978); Ultra-violet irradiation and 25-hydroxy-vitamin D levels in sick old people. *Age Ageing*. 7(4):225-8.
- Solitto RB, Kraemer KH, DiGiovanna JJ (1997); Normal vitamin D levels can be maintained despite rigorous photoprotection: Six years' experience with xeroderma pigmentosum. *J Am Acad Dermatol* 37: 942-947.
- Souberbielle JC, Maury E, Friedlander G, Cormier C (2010); Vitamin D and primary hyperparathyroidism (PHPT). *J Steroid Biochem Mol Biol*. 121(1-2):199-203.
- SSK (1996); Stellungnahme der Strahlenschutzkommission, verabschiedet in der 139. Sitzung 26.-28. Juni 1996. In: BMU (Hrsg.): *Environmental UV-Radiation, Risk of Skin Cancer and Primary Prevention*. Stuttgart: Gustav Fischer 1996, 9.
- Stamp TC (1975); Factors in human vitamin D nutrition and in the production and cure of classical rickets. *Proc Nutr Soc*. 34(2):119-30.
- Stephenson A, Brotherwood M, Robert R, Atenafu E, Corey M, Tullis E (2007); Cholecalciferol significantly increases 25-hydroxyvitamin D concentrations in adults with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr*. 85(5):1307-11.
- Takada K (1983); Effect of u.v. rays on 7-dehydrocholesterol content in rat skin. *J Steroid Biochem*. 18(4): 507-9.
- Takada K, Takashima A, Kobayashi T, Shimoi Y (1981a); Application of high-performance liquid chromatography to the study of esterified 7-dehydrocholesterol in rat skin. *Biochim Biophys Acta*. 666(3):307-12.
- Takada K, Takashima A, Shimoi Y (1981b); A study of the photobiogenesis of cholecalciferol in vivo and the constraint on its 25-hydroxylation in rat. *J Steroid Biochem*. 14(12):1361-7.
- Terushkin V, Bender A, Psaty EL, Engelsen O, Wang SQ, Halpern AC (2010); Estimated equivalency of vitamin D production from natural sun exposure versus oral vitamin D supplementation across seasons at two US latitudes. *J Am Acad Dermatol*. 62(6):929.e1-9.
- Thieden E, Jørgensen HL, Jørgensen NR, Philipsen PA, Wulf HC (2008); Sunbed radiation provokes cutaneous vitamin D synthesis in humans--a randomized controlled trial. *Photochem Photobiol*. 84(6):1487-92.
- Thieden E, Philipsen PA, Heydenreich J, Wulf HC (2009); Vitamin D level in summer and winter related to measured UVR exposure and behavior. *Photochem Photobiol*. 85(6):1480-4.
- Thomas KK, Lloyd-Jones DM, Tadhani RI, et al. (1998); Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 338: 777-783.

- Tian XQ, Chen TC, Matsuoka LY, Wortsmann J, Holick MF (1993); Kinetic and thermodynamic studies of the conversion of previtamin D₃ to vitamin D₃ in human skin. *J Biol Chem* 268: 14888-14892.
- Trang HM, Cole DE, Rubin LA, Pierratos A, Siu S, Vieth R (1998); Evidence that vitamin D₃ increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D₂. *Am J Clin Nutr.* 68(4):854-8.
- Vicchio D, Yergey A, O'Brien K, Allen L, Ray R, Holick MF (1993); Quantification and kinetics of 25-hydroxyvitamin D₃ by isotope dilution liquid Chromatography/thermospray mass spectrometry. *Biol Mass Spectrometry* 22: 53-8.
- Vieth R (1999); Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr.* 69(5):842-56.
- Vieth R, Bayley TA, Walfish PG, Rosen IB, Pollard A (1991); Relevance of vitamin D metabolite concentrations in supporting the diagnosis of primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 110(6):1043-6; discussion 1046-7.
- Vieth R, Ladak Y, Walfish PG (2003); Age-related changes in the 25-hydroxyvitamin D versus parathyroid hormone relationship suggest a different reason why older adults require more vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 88(1):185-91.
- Vieth R, McCarten K, Norwich KH (1990); Role of 25-hydroxyvitamin D₃ dose in determining rat 1,25-dihydroxyvitamin D₃ production. *Am J Physiol.* 258(5 Pt 1):E7809.
- Webb AR (2006); Who, what, where and when – influences on cutaneous vitamin D synthesis. *Prog Biophys Mol Biol* 92: 17-25).
- Webb AR, DeCosta BR, Holick MF (1989); Sunlight regulates the cutaneous production of vitamin D₃ by causing its photodegradation. *J Clin Endocrinol Metab.* 68(5):882-7.
- Webb AR, Engelsen O (2006); Calculated ultraviolet exposure levels for a healthy vitamin D status. *Photochem Photobiol* 82(6): 1697-1703.
- Webb AR, Kline L, Holick MF (1988); Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D₃: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D₃ synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab.* 67(2):373-8.
- Webb AR, Steven MD, Hosking DJ, Campbell G A (1990); Correction of vitamin D deficiency in elderly long-stay patients by sunlight exposure. *J Nutr Med* 1: 201-207.
- Wolpowitz D, Gilchrist BA (2006); The vitamin D questions: How much do you need and how should you get it? *J Am Acad Dermatol* 54: 301-317.

9 Abkürzungsverzeichnis

1 α ,25(OH) ₂ D ₃	Calcitriol
25OHD ₂	Vitamin D ₂ , Ergocalciferol
25OHD ₃	Vitamin D ₃ , Cholecalciferol
7-DHC	7-Dehydrocholesterol
Abb.	Abbildung
AG	Arbeitsgruppe
AK	Arbeitskreis
au	außen
BAuA	Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin
Bem.	Bemerkung
BfS	Bundesamt für Strahlenschutz
BMI	Bodymaßindex
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
c-AMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
CHOL	Cholesterol
CIE-Standard	Internationale Beleuchtungskommission (frz.: Commission Internationale de l'Éclairage)
CoA	Coenzym A
CPD	Cyclobutanpyrimidindimere
d.h.	das heißt
DBP	Vitamin-D-Bindungsprotein
dermat.	dermatologisch
DNA	Desoxyribonukleinsäure
dyn.	dynamisch
EGF	Epidermal growth factor
erythem-eff.	erythem-effektiv
EST	Eastern Standard Time
et al.	et alii
etc.	et cetera
Fa.	Firma
PGF23	Fibroblasten-Growth-Factor 23
Ge+Hä	Gesicht und Hände
ggf.	gegebenenfalls
GK	Ganzkörperexposition
GS	Globalstrahlung
HC	Hydrokortison
HT	Hauttyp
i.S.	im Serum
ICNIRP	International Committee for Non-Ionisation Radiation Protection
in	innen
iPTH	Parathormon intakt
IR	Infrarot
IU	Internationale Einheit
Jan	Januar
Kap.	Kapitel
KOF	Körperoberfläche
KW	Kalenderwoche
li	links
LSF	Lichtschutzfaktor
MED	Minimale Erythem Dosis
mi.	Mitte
mRNA	messenger Ribonukleinsäure
MW	Mittelwert
MZR	Messzeitraum
N	Nord
n. Br.	nördliche Breite
NADP	Nicotinamidadenindinukleotidphosphat

Nebenang.	Nebenangebot
NP-HPLC	Normal Phase High
o.g.	oben genannt
OCT	Optische Kohärenztomographie
Prob.daten	Probandendaten
PSF	Polysulfonfilm
PTH	Parathormon
re.	rechts
RNA	Ribonukleinsäure
RP-HPLC	Revered Phase High
RTS-Gruppe	Festlegung durch Runden Tisch Solarien
s.	siehe
S.	Seite
s. Br.	südliche Breite
s.o.	siehe oben
s.u.	siehe unten
SAP	sterol activator protein
Sep	September
sHPT	sekundären Hyperparathyreodismus
SSR	solar simulated radiation – Solarsimulatorstrahlung
STD	Standardabweichung (Standard Deviance)
SZA	Sonnenzenitwinkel
Tab.	Tabelle
TK	Teilkörperexposition (Gesicht und Hände)
TU	Technische Universität
u.a.	unter anderem
usw.	und so weiter
UV/UVR	ultraviolette Strahlung (100 bis 400 nm)
VDBP	Vitamin-D-Bindungsprotein
VDR	Vitamin-D-Rezeptor
vgl.	vergleiche
Wo.	Woche
Xe-Lampe	Xenon-Lampe
z.B.	zum Beispiel
ZB	Zwischenbericht

Größen und Maßeinheiten:

a	Jahr
a*	+a* Rot-Komponente -a* Grün-Komponente
b*	+b* Gelb-Komponente -b* Grün-Komponente
d	Tag
E _{er}	erythem-effektive Bestrahlungsstärke
h	Stunde
H _{er}	erythem-effektive Bestrahlung
L*	Farbhelligkeit
L* a* b*	Farbmaßsystem
min	Minute
n	Anzahl
SED	Standard-Erythemdosis (H _{er} = 1 SED = 100 J/m ² erythem-effektiv)
T	Temperatur
Δ	Differenz
γ _s	Sonnenhöhenwinkel
λ	Wellenlänge der optischen Strahlung

10 Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Übersicht zum geplanten Ablauf – Arbeitsplan	14
Tab. 2	Erforderliche orale Vitamin-D ₃ -Zufuhr zur zügigen Erhöhung der 25OHD ₃ -Serumkonzentration in Abhängigkeit vom Ausgangswert.....	23
Tab. 3	Skala für visuelle Lichttestbefundung für Erythemgrad bzw. Pigmentierungsgrad in der UV-Photodiagnostik.....	28
Tab. 4	Bestimmung der relativen Vitamin-D-Bildungseffizienz und Erythem-Effizienz bezogen auf die Haut des Bauches	50
Tab. 5	Gewölbtes Gesicht (≈ 500 cm ²) – Vitamin-D-Bildungseffizienz (entsprechend ebenem Hautareal).....	50
Tab. 6	Relative Dosis-Wirkung-Beziehung aus 6 seriellen UV-Expositionen	53
Tab. 7a	MED(Rücken) vor Beginn der Teilstudie C.3.2 (Messung: Ende Oktober) sowie der Teilstudie C.3.1 (Messung Anfang März) der Probanden des UV-Hauttyp II bzw. III	56
Tab. 7b	Relativer Pigmentierungsgrad der Probandenhaut (Hautfarbwert +b*) vor Beginn Teilstudie C.3.2 (Messung: Ende Oktober) sowie Teilstudie C.3.1 (Messung Anfang März).....	56
Tab. 8	Rangfolge der 25OHD ₃ -Synthese-Effektivität nach 6 seriellen UV-Expositionen mit simulierter Solarstrahlung in Studie C (Arimed B).....	60
Tab. 9	Altersabhängigkeit der 25OHD ₃ -Bildungseffektivität (in ng/ml) nach seriellen UV-Expositionen	66
Tab. 10	Rangfolge der 25OHD ₃ -Synthese-Effektivität nach 6 seriellen UV-Expositionen mit Solarienstrahlung in Studie D (Cosmolux RAplus).....	69
Tab. 11	Expositionsparameter durch erythem-effektive Globalstrahlung H _{er} zur Erzielung von 0,1; 0,3 und 0,7 MED auf der Haut mittlerer UV-Hauttypen II bzw. III (abhängig vom Sonnenhöhenwinkel, vgl. Text)	75
Tab. 12	Rangfolge der 25OHD ₃ -Synthese-Effektivität nach 4 seriellen solaren Expositionen mit Solarstrahlung.....	82
Tab. 13	Saisonaler 25OHD ₃ -Status – Probandenausgangswerte aus Studien A-E.1 sowie aus dem Jahresverlauf in Studie E.3	92

11 Abbildungsverzeichnis

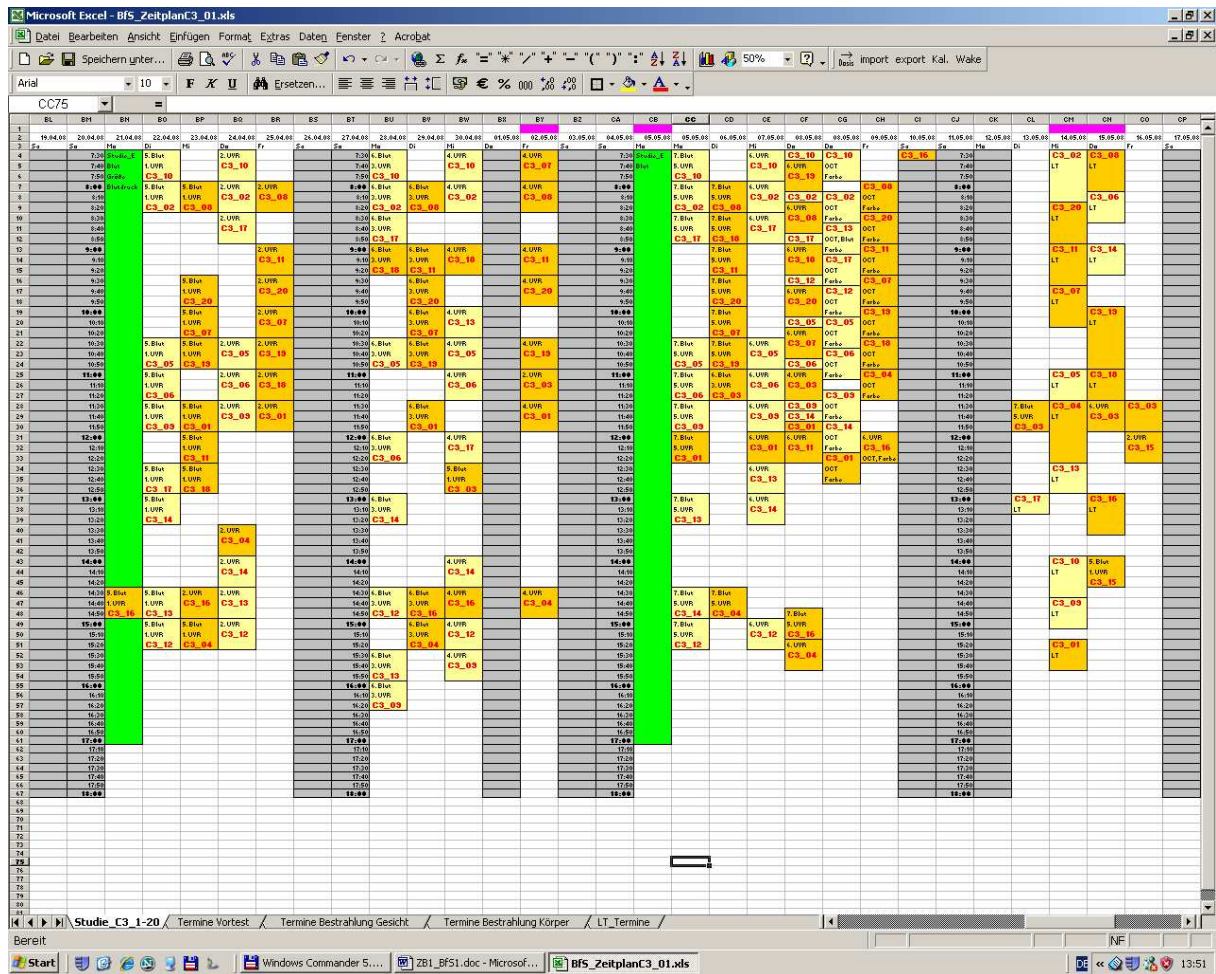
Abb. 1	Synthese von 7-Dehydrocholesterol (Provitamin D ₃ , 7-DHC) in der Haut.....	16
Abb. 2	Vitamin-D-Stoffwechsel	19
Abb. 3	Einfluss der Supplementierungsdauer auf den Mittelwert des Serumspiegels von 25OHD nach oraler Einnahme steigender Vitamin-D ₃ -Mengen: (+) 10 µg (400 IU) n=28, (×) 25 µg (1000 IU) n=28, (□) 50 µg (2000 IU) n=64, (■) 250 µg (10.000 IU) n=28 (Davie et al., 1982; Himmelstein et al., 1990; Vieth, 1999).....	22
Abb. 4	Logarithmische Korrelation der Serumspiegel von Vitamin D ₃ und 25OHD ₃ bei Normalpersonen (n=19) bei einer mittleren Sonnenexpositionsdauer ohne Sonnenschutzmittel von 20,2 h/w und einem mittleren Sonnenexpositionsindex von 10,9 (Binkley et al. 2007).....	23
Abb. 5 a	Photodiagnostische MED-Bestimmung am Dermolum UM (9 Spots in Patientendiagnostik).....	26
Abb. 5 b	Photodiagnostische MED-Bestimmung: Graduierte Erythemreaktion 24 h nach UV-Testdosen mit 1,2facher (20%iger) geometrischer Steigerung über 6 (im Projekt F 1986) der 9 SSR-Lichttestfelder des Dermolum UM	26
Abb. 6 a	Photodiagnostische MED-Bestimmung direkt im UV-Phototherapiegerät: UV-Testset der Dermatologie / TU Dresden (Knuschke et al., 1996) mit Neutralglasfiltertreppe	27
Abb. 6 b	Photodiagnostische MED-Bestimmung im UV-Phototherapiegerät: Graduierte Erythemreaktion 24 h nach UV-Testdosen mit 1,2facher (20%iger) geometrischer Steigerung über 7 Lichttestfelder	27
Abb. 7	Durchführung der UV-Bestrahlung von Gesicht und Händen mit Messung der applizierten, erythem-effektiven Bestrahlung H _{er} mit Breitbandradiometer P 9710 mit Erythemsensor	29
Abb. 8	Durchführung der UV-Ganzkörperbestrahlung mit Messung der applizierten erythem-effektiven Bestrahlung H _{er} mit Breitbandradiometer P 9710 mit Erythemsensor	29
Abb. 9	Messung des erythem-effektiven Anteils der Globalstrahlung mit Breitbandradiometer P 9710 mit Erythemsensor	30
Abb. 10	Teil der 40-köpfigen Probandengruppe von Studie E1/2 bei solarer Ganzkörperexposition auf den Dresdener Elbwiesen.....	31
Abb. 11 a, b	Messung der Körperverteilung der solaren UV-Exposition der Studien E.2.1 und E.2.2 mit Bezug zur Referenzmessposition Brust aller anderen Studienprobanden mit PSF-Personendosimetern	32
Abb. 12 a	7-DHC-Gehalt pro Hautfläche in Abhängigkeit vom Alter - für unbestrahlte Haut (Probe 0) - UV-exponierte Haut (Proben: 1 = 0,35 SED; 2 = 1,05 SED; 3 = 2,5 SED).....	39
Abb. 12 b	7-DHC-Gehalt pro Hautfläche in Abhängigkeit vom Hauttyp - für unbestrahlte Haut (Probe 0) - UV-exponierte Haut (Proben: 1 = 0,35 SED; 2 = 1,05 SED; 3 = 2,5 SED).....	39
Abb. 12 c	7-DHC-Gehalt pro Hautfläche in Abhängigkeit vom Geschlecht - für unbestrahlte Haut (Probe 0) - UV-exponierte Haut (Proben: 1 = 0,35 SED; 2 = 1,05 SED; 3 = 2,5 SED).....	39
Abb. 13 a	7-DHC-Gehalt pro Hautfläche von nicht UV-exponierter Haut in Relation zur MED an der Entnahmestelle Gesäß – Einfluss Alter (lineare Regression).....	40
Abb. 13 b	7-DHC-Gehalt pro Hautfläche von nicht UV-exponierter Haut in Relation zur MED an der Entnahmestelle Gesäß – Einfluss UV-Hauttyp (lineare Regression)	40

Abb. 13 c	7-DHC-Gehalt pro Hautfläche von nicht UV-exponierter Haut in Relation zur MED an der Entnahmestelle Gesäß – Einfluss Geschlecht (lineare Regression).....	40
Abb. 14 a	25OHD ₃ -Serumspiegel in Relation zum 7-DHC-Gehalt pro Hautfläche bei nicht UV-exponierter Haut – Einfluss Alter (lineare Regression).....	41
Abb. 14 b	25OHD ₃ -Serumspiegel in Relation zum 7-DHC-Gehalt pro Hautfläche bei nicht UV-exponierter Haut – Einfluss UV-Hauttyp (lineare Regression).....	41
Abb. 14 c	25OHD ₃ -Serumspiegel in Relation zum 7-DHC-Gehalt pro Hautfläche bei nicht UV-exponierter Haut – Einfluss Geschlecht (lineare Regression).....	41
Abb. 15 a	1,25(OH) ₂ D ₃ -Serumspiegel in Relation zum 7-DHC-Gehalt pro Hautfläche bei nicht UV-exponierter Haut – Einfluss Alter (lineare Regression).....	42
Abb. 15 b	1,25(OH) ₂ D ₃ -Serumspiegel in Relation zum 7-DHC-Gehalt pro Hautfläche bei nicht UV-exponierter Haut – Einfluss UV-Hauttyp (lineare Regression).....	42
Abb. 15 c	1,25(OH) ₂ D ₃ -Serumspiegel in Relation zum 7-DHC-Gehalt pro Hautfläche bei nicht UV-exponierter Haut – Einfluss Geschlecht (lineare Regression).....	42
Abb. 16 a	7-DHC-Gehalt pro Hautfläche von nicht UV-exponierter Haut in Relation zur Epidermisdicke am Gesäß – Einfluss Alter (lineare Regression).....	43
Abb. 16 b	7-DHC-Gehalt pro Hautfläche von nicht UV-exponierter Haut in Relation zur Epidermisdicke am Gesäß – Einfluss UV-Hauttyp (lineare Regression).....	43
Abb. 16 c	7-DHC-Gehalt pro Hautfläche von nicht UV-exponierter Haut in Relation zur Epidermisdicke am Gesäß – Einfluss Geschlecht (lineare Regression).....	43
Abb. 17	7-DHC-Gehalt pro Hautfläche exemplarisch von drei Probanden - für unbestrahlte Haut (Probe 0) - für monochromatisch UV-exponierte Haut ($\lambda = 300 \text{ nm}$) (Proben: 1 = 0,35 SED; 2 = 1,05 SED; 3 = 2,5 SED).....	44
Abb. 18	7-DHC-Gehalt pro Hautfläche bei einer flachen Stanze (Einzelbefund) in Relation zu den Mittelwerten der Studie A.....	44
Abb. 19	7-DHC-Gehalt pro Hautfläche von nicht UV-exponierter Haut in Relation zum Alter an der Entnahmestelle Gesäß – Einfluss Geschlecht.....	45
Abb. 20	MED(Rücken) vs. MED(Gesäß).....	45
Abb. 21 a	Kunstkopf mit PSF-Dosimetern zur Messung der photobiologischen Effektivität der UV-Strahlung abhängig vom Einfallswinkel.....	49
Abb. 21 b	Kunstkopf mit PSF-Dosimetern UV-exponiert mit gleichen Bestrahlungsparametern wie die Probanden der Studie B im Gesicht.....	49
Abb. 22	Abhängigkeit der 25OHD ₃ -Bildungseffektivität der Haut von der Körperregion (Werte für Gesicht+Hals: korrigiert bezüglich Einfallswinkel auf gewölbte Gesichtsfläche von 500 cm ²).....	51
Abb. 23 a	Anstieg $\Delta 25\text{OHD}_3$ bezogen auf 25OHD ₃ -Ausgangswert - nach 6 seriellen UV-Expositionen mit 0,1 MED (Studie C.1) - auf Gesicht und Hände (Ge+Hä) bzw. Ganzkörper (GK).....	54
Abb. 23 b	Anstieg $\Delta 25\text{OHD}_3$ bezogen auf 25OHD ₃ -Ausgangswert - nach 6 seriellen UV-Expositionen mit 0,3 MED (Studie C.2) - auf Gesicht und Hände (Ge+Hä) bzw. Ganzkörper (GK).....	54
Abb. 23 c	Anstieg $\Delta 25\text{OHD}_3$ bezogen auf 25OHD ₃ -Ausgangswert - nach 6 seriellen UV-Expositionen mit 0,7 MED (Studie C.3.1) - auf Gesicht und Hände (Ge+Hä) bzw. Ganzkörper (GK).....	54
Abb. 23 d	Anstieg $\Delta 25\text{OHD}_3$ bezogen auf 25OHD ₃ -Ausgangswert - nach 6 seriellen UV-Expositionen mit 0,7 MED (Studie C.3.2) - auf Gesicht und Hände (Ge+Hä) bzw. Ganzkörper (GK).....	54
Abb. 23 e	Dosis-Wirkung-Beziehung zwischen applizierter erythem-effektiver Bestrahlung H_{er} und dem 25OHD ₃ -Anstieg nach 6 seriellen UV-Expositionen *) - auf Gesicht	

	und Hände (Ge+Hä: untere Kurvenschar) - auf den ganzen Körper (GK: obere Kurvenschar) Für 0,7 MED differenziert angegeben: - aus gesamten Daten Studie C.3 (kompakte Linie) - aus Daten Teilstudie C.3.1 (Punkt-Linie) - aus Daten Teilstudie C.3.2 (Strich-Linie) *) aus Funktionen der Regressionsgeraden (Abb. 23 a-d) für mittleren 25OHD ₃ -Ausgangswert von 20 ng/ml berechneter 25OHD ₃ -Anstieg durch 6 serielle UV-Expositionen mit 0,1; 0,3 bzw. 0,7 MED55	55
Abb. 24 a-h	25OHD ₃ -Serumspiegel (MW ± STD) unter seriellen UV-Expositionen mit simulierter Solarstrahlung von 0,1 MED (C.1), 0,3 MED (C.2) bzw. 0,7 MED (C.3) je 6x auf Gesicht+Hände – 3 Wo. Auswaschphase – 6x Ganzkörper (a)-(d) Absolutwerte 25OHD ₃ ; (e)-(f) Anstiege Δ25OHD ₃ Abhängigkeit Alter: 18-30 a oder 40-65 a und MW der jeweiligen Teilstudie61	61
Abb. 25 a-c	Individueller Verlauf des 25OHD ₃ -Serumspiegels unter je 6 seriellen UV-Expositionen (exemplarisch hier mit 0,3 MED für Hauttyp III) auf - Gesicht und Hände bzw. - Ganzkörper Fazit: 25OHD ₃ -Anstieg (b), (c) ist unter 6 seriellen UV-Expositionen im Bestrahlungsgerät unabhängig vom 25OHD ₃ -Ausgangswert62	62
Abb. 26 a-d	25OHD ₃ -Serumspiegel (MW ± STD) unter seriellen UV-Expositionen mit simulierter Solarstrahlung je 6x auf Gesicht+Hände – 3 Wo. Auswaschphase – 6x Ganzkörper (a), (b) 0,2 SED bei UV-Hauttyp III mit deutlicher Restpigmentierung im Winter (C.4: H _{er} = 0,2 SED: Durchschnitt von 10 % MED Hauttyp II) (c), (d) 0,1 MED bei UV-Hauttyp II / III ohne Restpigmentierung im Winter64	64
Abb. 27	Aktionsspektrum für Photokonversion 7-DHC und Photodegradation von Vitamin D ₃ aus: (Webb et al., 1989)71	71
Abb. 28 a-h	25OHD ₃ -Serumspiegel (MW ± STD) unter seriellen UV-Expositionen mit (a)-(d) simulierter Solarstrahlung (Studie C: Arimed B) (e)-(h) Solarienstrahlung (Studie D: RTS-Klasse Ic / Cosmolux RAplus) von 0,1 MED, 0,3 MED bzw. 0,7 MED (individuell) je 6x auf Gesicht+Hände – 3 Wo. Auswaschphase – 6x Ganzkörper Alter 18-30a bzw. 40-65a (Studie C: je n = 20) bzw. Alter 18-30a (Studie D: n = 10)72	72
Abb. 29 a-f	25OHD ₃ -Serumspiegel (MW ± STD) unter seriellen solaren UV-Expositionen mit 4x 0,3 MED, dann 4x 0,7 MED je auf Gesicht+Hände (Studie E.1.1/E.1.2) 4x 0,1 MED, dann 4x 0,3 MED je auf Ganzkörper (Studie E.2.1/E.2.2) (a)-(c) Absolutwerte 25OHD ₃ ; (d)-(f) Anstiege Δ25OHD ₃ Mittelwerte aller Probanden der Studie differenziert nach - Alter: 18-30 a oder 40-65 a - UV-Hauttyp: II oder III - Geschlecht: männlich oder weiblich78	78
Abb. 30 a-c	Anstieg 25OHD ₃ -Serumspiegel (MW ± STD) nach 4 seriellen solaren Expositionen abhängig vom Alter 18-30 a bzw. 40-65 a79	79
Abb. 31 a-c	Anstieg 25OHD ₃ -Serumspiegel (MW ± STD) nach seriellen UV-Expositionen mittels - 4x Solarstrahlung - 6x simulierter Solarstrahlung - 6x Solarienstrahlung (RTS-Klasse Ic) abhängig vom Alter 18-30 a bzw. 40-65 a80	80
Abb. 32 a-c	Verlauf des 25OHD ₃ -, 1,25(OH) ₂ D ₃ - und des S-PTH-Status (MW ± STD) über 2 Jahre von April/Mai 2008 bis Mai 2010, differenziert nach UV-Hauttyp II und III86	86
Abb. 33 a-c	Individueller Verlauf des 25OHD ₃ -Status über 2 Jahre von April/Mai 2008 bis Mai 2010 für UV-Hauttyp II bzw. III, bei vier Schwangerschaften und einem beruflichen Spanienaufenthalt87	87
Abb. 34	Erythem-eff. Personendosis H _{er} (PSF) (n = 36, Boxplots) und Globalstrahlung (GS) kumulativ je Messzeitraum (MZR) über je 2 Kalenderwochen (KW) – Saisonaler periodischer Verlauf über mehrere Größenordnungen –88	88
Abb. 35	25OHD ₃ -Status (n = 36, Boxplots) von April 2008 bis Mai 2010 – Saisonaler periodischer Verlauf –89	89
Abb. 36	1,25(OH) ₂ D ₃ -Status (n = 36, Boxplots) von April 2008 bis Mai 2010 – Saisonaler periodischer Verlauf –90	90
Abb. 37	Erythem-eff. Personendosis H _{er} (PSF) (n = 36, Boxplots) und Globalstrahlung (GS) kumulativ je Messzeitraum (MZR) über je 2 Kalenderwochen (KW) –	

	Unterschiede im Aufenthaltsverhalten im Freien: höhere UV-Personendosen bei älteren Erwachsenen verglichen mit jüngeren Erwachsenen –	91
Abb. 38	Saisonale Abhängigkeit der Verteilung des 25OHD ₃ -Status Normierte Verteilungsfunktion des 25OHD ₃ -Status der Probanden vor Beginn der Studien A-E bzw. zu den Kontrollterminen von Studie E.3	92
Abb. 39 a-c	Metabolische Relationen von 25OHD ₃ , 1,25(OH) ₂ D ₃ und Parathormon im Serum in den Ausgangswerten aller Studienprobanden (n = 263).....	95

12 Anhang 1: Organisation und Design der Studie



Anh. 1, Abb. 1 Studienablaufplan C.3.1 bei gleichzeitiger Durchführung der Studien E.1.1-E.2.2 (Studienablaufplan; hier nicht gezeigt)

Bitte machen Sie hier Angaben über Ihre Aufenthaltszeiten im Freien, zu Ihrer Kleidung und zum Lichtschutzfaktor im entsprechenden Tageszeitraum. Machen Sie zunächst die Angabe über Ihre Aufenthaltszeiten im Freien. Kreuzen Sie dann an, ob Sie im entsprechenden Tagesabschnitt kurzärmelig (A) bekleidet waren, ob Sie einen kurzen Rock oder eine kurze Hose (B) getragen haben, ob Sie einen freien Oberkörper (OK) hatten, ob Sie eine Kopfbedeckung (K) trugen und ob Sie eine Sonnenbrille (S) getragen haben. Falls Sie ein Sonnenschutzmittel verwendet haben, tragen Sie bitte in der Spalte LSF den Lichtschutzfaktor des Präparates ein.

A - kurzärmelig B - kurze Hose oder Rock OK - freier Oberkörper
 K - mit Kopfbedeckung S - Sonnenbrille LSF - benutzter Lichtschutzfaktor

Runden Sie die Dauer auf viertel Stunden auf oder ab (Bsp: 45 Min. = 0,75 ; 1 Std. = 1). Aufenthalt in Fahrzeugen ist kein Aufenthalt im Freien! Geben Sie die Zeiten getrennt an als:

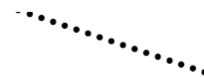
Woche mit schönem Wetter:

Tag	Arbeitszeit		von 7 bis 9 Uhr							von 9 bis 12 Uhr							von 12 bis 14 Uhr							von 14 bis 17 Uhr							von 17 bis 19 Uhr						
	von	bis	Zeit	LSF	A	B	K	OK	S	Zeit	LSF	A	B	K	OK	S	Zeit	LSF	A	B	K	OK	S	Zeit	LSF	A	B	K	OK	S	Zeit	LSF	A	B	K	OK	S
Beispiel																																					
Mo																																					
Di																																					
Mi																																					
Do																																					
Fr																																					
Sa																																					
So																																					

Woche mit schlechtem Wetter:

Tag	Arbeitszeit		von 7 bis 9 Uhr							von 9 bis 12 Uhr							von 12 bis 14 Uhr							von 14 bis 17 Uhr							von 17 bis 19 Uhr						
	von	bis	Zeit	LSF	A	B	K	OK	S	Zeit	LSF	A	B	K	OK	S	Zeit	LSF	A	B	K	OK	S	Zeit	LSF	A	B	K	OK	S	Zeit	LSF	A	B	K	OK	S
Mo																																					
Di																																					
Mi																																					
Do																																					
Fr																																					
Sa																																					
So																																					

Anh. 1, Abb. 3 Fragebogen über Verhalten der Probanden gegenüber Sonnenstrahlung im Sommer (Rückseite)



Sonne und Vitamin D

Liebe Teilnehmerin, lieber Teilnehmer,

bitte beantworten Sie die **Fragen 1.1 bis 2.2** zu Ihren Aktivitäten drinnen und draußen. Geben Sie bitte auf der Rückseite Ihre **Aufenthaltszeiten** im Freien für diese Jahreszeit an.

November/Dezember/Januar/Februar

1. Woche mit schönem Wetter (heiter bis sonnig)

1.1 Welche Variante(n) des Arbeitsweges benutzen Sie? Wie viele Tagen waren das je Variante in dieser Arbeitswoche?	Nov. - Febr.	zu Fuß	Fahrrad	Auto + zu Fuß		Öffentliche Verkehrsmittel + zu Fuß + Fahrrad + Auto			
	Hin- und Rückweg in Minuten pro Tag	min	min	min	min	min	min	min	min
	Anzahl der Tage	Tage	Tage	Tage		Tage			

Welchen Freizeitaktivitäten bzw. Hobbies gingen Sie nach?	Freizeit im Freien - mit körperl. Aktivität	Freizeit im Freien - ohne körperl. Aktivität	Freizeit im Gebäude - ohne körperl. Aktivität	Freizeit im Gebäude - mit körperl. Aktivität	Rest
	Angeln <input type="checkbox"/>	Motorrad <input type="checkbox"/>	Fernsehen/PC <input type="checkbox"/>	Fitness <input type="checkbox"/>	keine <input type="checkbox"/>
Ballspiel/außen <input type="checkbox"/>	Reisen/Ausflüge <input type="checkbox"/>	Freunde/Disco/ <input type="checkbox"/>	Hallensport, <input type="checkbox"/>	sonstiges <input type="checkbox"/>	
Eigenheim <input type="checkbox"/>	Sportzuschauer <input type="checkbox"/>	Besuche im Haus <input type="checkbox"/>	Eissporthalle <input type="checkbox"/>		
Eislaufen/außen <input type="checkbox"/>		Kinder <input type="checkbox"/>	Schwimmhalle <input type="checkbox"/>		
Fahrrad <input type="checkbox"/>	Balkon/Terrasse <input type="checkbox"/>	Lesen <input type="checkbox"/>			
Freibad <input type="checkbox"/>	Sauna <input type="checkbox"/>	Musik <input type="checkbox"/>	Hilfsorganisationen <input type="checkbox"/>		
Garten <input type="checkbox"/>	Solarium <input type="checkbox"/>	Spielen/innen <input type="checkbox"/>			
Skaten/Joggen <input type="checkbox"/>	Sonnen <input type="checkbox"/>	Theater/Museum/ Kino <input type="checkbox"/>			
Skisport <input type="checkbox"/>					
Spazieren <input type="checkbox"/>					
Spielen/außen <input type="checkbox"/>					
Sport/außen <input type="checkbox"/>					
Wandern, Klettern <input type="checkbox"/>					
Wassersport (Segeln, Surfen, ...) <input type="checkbox"/>					

2. Woche mit schlechtem Wetter (trüb bis regnerisch)

2.1 Welche Variante(n) des Arbeitsweges benutzen Sie? Wie viele Tagen waren das je Variante in dieser Arbeitswoche?	Nov. - Febr.	zu Fuß	Fahrrad	Auto + zu Fuß		Öffentliche Verkehrsmittel + zu Fuß + Fahrrad + Auto			
	Hin- und Rückweg in Minuten pro Tag	min	min	min	min	min	min	min	min
	Anzahl der Tage	Tage	Tage	Tage		Tage			

Welchen Freizeitaktivitäten bzw. Hobbies gingen Sie nach?	Freizeit im Freien - mit körperl. Aktivität	Freizeit im Freien - ohne körperl. Aktivität	Freizeit im Gebäude - ohne körperl. Aktivität	Freizeit im Gebäude - mit körperl. Aktivität	Rest
	Angeln <input type="checkbox"/>	Motorrad <input type="checkbox"/>	Fernsehen/PC <input type="checkbox"/>	Fitness <input type="checkbox"/>	keine <input type="checkbox"/>
Ballspiel/außen <input type="checkbox"/>	Reisen/Ausflüge <input type="checkbox"/>	Freunde/Disco/ <input type="checkbox"/>	Hallensport, <input type="checkbox"/>	sonstiges <input type="checkbox"/>	
Eigenheim <input type="checkbox"/>	Sportzuschauer <input type="checkbox"/>	Besuche im Haus <input type="checkbox"/>	Eissporthalle <input type="checkbox"/>		
Eislaufen/außen <input type="checkbox"/>		Kinder <input type="checkbox"/>	Schwimmhalle <input type="checkbox"/>		
Fahrrad <input type="checkbox"/>	Balkon/Terrasse <input type="checkbox"/>	Lesen <input type="checkbox"/>			
Freibad <input type="checkbox"/>	Sauna <input type="checkbox"/>	Musik <input type="checkbox"/>	Hilfsorganisationen <input type="checkbox"/>		
Garten <input type="checkbox"/>	Solarium <input type="checkbox"/>	Spielen/innen <input type="checkbox"/>			
Skaten/Joggen <input type="checkbox"/>	Sonnen <input type="checkbox"/>	Theater/Museum/ Kino <input type="checkbox"/>			
Skisport <input type="checkbox"/>					
Spazieren <input type="checkbox"/>					
Spielen/außen <input type="checkbox"/>					
Sport/außen <input type="checkbox"/>					
Wandern, Klettern <input type="checkbox"/>					
Wassersport (Segeln, Surfen, ...) <input type="checkbox"/>					

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

Bei Rückfragen rufen Sie uns bitte an:

Telefon 0351 - 458 3155 / 3552 / 13552 oder
 Fax 0351 - 458 8474 / 5759
 email andrea.loos@tu-dresden.de

Bitte machen Sie hier **Angaben über Ihre Aufenthaltszeiten im Freien, zu Ihrer Kleidung und zum Lichtschutzfaktor** im entsprechenden Tageszeitraum. Machen Sie zunächst die Angabe über Ihre Aufenthaltszeiten im Freien. Kreuzen Sie dann an, ob Sie im entsprechenden Tagesabschnitt kurzärmelig (A) bekleidet waren, ob Sie einen kurzen Rock oder eine kurze Hose (B) getragen haben, ob Sie einen freien Oberkörper (OK) hatten, ob Sie eine Kopfbedeckung (K) trugen und ob Sie eine Sonnenbrille (S) getragen haben. Falls Sie ein Sonnenschutzmittel verwendet haben, tragen Sie bitte in der Spalte LSF den Lichtschutzfaktor des Präparates ein.

LSF - benutzter Lichtschutzfaktor
S - Sonnenbrille

A, B, K, OK: Angaben entfallen im Winter

Runden Sie die Dauer auf **viertel Stunden** auf oder ab (Bsp: 45 Min. = 0,75 ; 1 Std. = 1). Aufenthalt in Fahrzeugen ist kein Aufenthalt im Freien! Geben Sie die Zeiten getrennt an als:

Woche mit schönem Wetter:

Tag	Arbeitszeit		von 8 bis 9 Uhr					von 9 bis 11 Uhr					von 11 bis 13 Uhr					von 13 bis 15 Uhr					von 15 bis 16 Uhr							
	von	bis	Zeit	LSF	A	B	K	OK	S	Zeit	LSF	A	B	K	OK	S	Zeit	LSF	A	B	K	OK	S	Zeit	LSF	A	B	K	OK	S
Bei- spiel																														
Mo																														
Di																														
Mi																														
Do																														
Fr																														
Sa																														
So																														

Woche mit schlechtem Wetter:

Tag	Arbeitszeit		von 8 bis 9 Uhr					von 9 bis 11 Uhr					von 11 bis 13 Uhr					von 13 bis 15 Uhr					von 15 bis 16 Uhr							
	von	bis	Zeit	LSF	A	B	K	OK	S	Zeit	LSF	A	B	K	OK	S	Zeit	LSF	A	B	K	OK	S	Zeit	LSF	A	B	K	OK	S
Bei- spiel																														
Mo																														
Di																														
Mi																														
Do																														
Fr																														
Sa																														
So																														

Anh. 1, Abb. 5 Fragebogen über Verhalten der Probanden gegenüber Sonnenstrahlung im Winter (Rückseite)

TU Dresden / Medizinische Fakultät
 Klinik und Poliklinik für Dermatologie
 Experimentelle Photobiologie

Pers.-Nr.	
-----------	--

Liebe Studienteilnehmer, wir bitten Sie noch um Angaben zu Ihrem

Urlaub im Jahr 2007

Wieviele Urlaubstage hatten Sie im gesamten Jahr 2007?	_____ Tage (entsprechend Ihres Urlaubsscheines)
Wieviele Urlaubstage nutzten Sie davon für Erholung?	_____ Tage (im Unterschied zu Urlaubstagen die für Behördengänge, Umzüge oder ähnliches genutzt wurden)

Der Erholungsurlaub

Wir interessieren uns für die Erholungsurlaube ab 5 Tagen am Stück (jetzt inkl. Wochenende, Feiertage). Auch der Urlaub zu Hause ist wichtig. Bitte füllen Sie die folgende Tabelle mit Angaben zu Ihren Urlauben im Jahr 2007 aus. Kreuzen Sie bei den Aktivitäten pro Urlaub höchstens 2 der überwiegenderen Aktivitäten an.

	Urlaub 1	Urlaub 2	Urlaub 3	Urlaub 4
Zeitraum	von bis	von bis	von bis	von bis
Land				
Ort				
Region (falls bekannt geograf. Breitengrad)				
Lage am Meer/ See	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
Höhenlage	bis 500 m <input type="checkbox"/> 500–1200 m <input type="checkbox"/> über 1200 m <input type="checkbox"/>	bis 500 m <input type="checkbox"/> 500–1200 m <input type="checkbox"/> über 1200 m <input type="checkbox"/>	bis 500 m <input type="checkbox"/> 500–1200 m <input type="checkbox"/> über 1200 m <input type="checkbox"/>	bis 500 m <input type="checkbox"/> 500–1200 m <input type="checkbox"/> über 1200 m <input type="checkbox"/>
Schnee	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
↓ Bitte kreuzen Sie pro Urlaub <u>1</u> oder <u>2</u> Aktivitäten an! ↓				
Aufenthalt im Quartier, kurze Spaziergänge				
Wandern, Radfahren				
Ski, Schlittschuh, Schlitten länger Winterwanderungen				
Erholung und Arbeit im Garten				
Baden, Sonnen, Camping				
Aufenthalt auf dem Wasser (Wassersport z.B. Surfen, Boot fahren) und Angeln				
Besichtigungen, Stadtgänge, Autotourismus				
Sonstiges (Bitte benennen!)				

Technische Universität Dresden
Klinik und Poliklinik für Dermatologie
Experimentelle Photobiologie

Datum:

Probandendaten

Geburtsjahr:

PN: Fragestellung: **BfS-Projekt / Studie C3**

Anamnese:

- Hauttyp:

- Pigmentierung/Pigmentanomalien:

- Haarfarbe / Augenfarbe:

- klinisch-anamnestische UV-Empfindlichkeit:

- Medikamente:

Datum:

Signum:

MED-Bestimmung (Filter-Lichttreppe):

SwingProfessional 700 mit Arimed B; d = 20 cm;

Messgerät: P 9710ery (Fa. GHZ-Optik); Kalibrierfaktor: $H_{er} = H_{er}(9710ery) \cdot 1.30$

9710_Mess-zeitpunkt	$E_{ery}(9710)$ W/m ²	t_{exp} s	Feld	T_{Filter}	H_{ery} J/m ²	Ablesung nach 24 h	Bemerk.
				%			
0 min			1	37			
3 min			2	44			
$\frac{1}{2} t_{exp}$			3	53			
$t_{exp}-1min$			4	64			
			5	76			
			6	92			
Appliziert:			7	100			

Bestrahlung [$H_{ery}(9710ery)$] HT-II: 300 J/m² bzw. HT-III: 400 J/m² (nach Anweisung)

Anh. 1, Abb. 7 a Probandendatendokumentation für dermatologischen Hautcheck, MED-Bestimmung, OCT, Hautfarbmessung, applizierte erythem-effektive Bestrahlung H_{er} und 25OHD₃-Serumkonzentration zur Übernahme in die Datenbank (Vorderseite)

PN:

Hautparameter

	OCT	Farbwertmessung		
	Epidermis / μm	L*	a*	b*
Stirn mi: _St_3_0				
Wange li: _Wa_3_0				
Händrücken li: _Ha_1_0				
Unterarm/außen li: _UA_3_0				
Rücken li: _Rü_1_0				
Bauch mi: Ba_3_0				
Gesäß li: _Ge_1_0				
Oberschenkel/vorn li: _OS_1_0				
Wade li: _US_3_0				

25OHD₃-Serumkonzentration im Verlauf über 6 UV-Bestrahlungen mit 0,7 MED (Her(9710ery) = J/m²)

	25OHD ₃ in ng / ml			UV-Bestrahlung H _{er} in J/m ²						Bemerkung	
	vor	nach 1. Wo.	nach 2. Wo.	nach 3. Wo.	1. UVR	2. UVR	3. UVR	4. UVR	5. UVR		6. UVR
Gesicht+Hände											
Ganzkörper											

Anh. 1, Abb. 7 b Probandendatendokumentation für dermatologischen Hautcheck, MED-Bestimmung, OCT, Hautfarbmessung, applizierte erythem-effektive Bestrahlung Her und 25OHD₃-Serumkonzentration zur Übernahme in die Datenbank (Rückseite)

TU Dresden / Medizinische Fakultät
Klinik und Poliklinik für Dermatologie
Experimentelle Photobiologie

Teilnehmer-Nr.	
Eingabedatum:	

Sehr geehrter Teilnehmer an der Vitamin-D-Studie,

wir haben mit Ihrer Unterstützung die Vitamin-D-Bildung nach geringen UV-Bestrahlungen untersucht.
Auch wenn unsere Ernährung einen geringeren Einfluss auf unseren Vitamin-D-Status hat,
sind für unsere Auswertungen Ihre typischen Ernährungsgewohnheiten von großer Bedeutung.
Wir bitten Sie deshalb, uns mit der Beantwortung der folgenden 20 Fragen noch einmal zu unterstützen.

Vielen Dank !

Ihre Ernährungsgewohnheiten

Na1. Welche Mahlzeiten nehmen Sie täglich ein?	Frühstück <input type="checkbox"/>
	Zwischenfrühstück <input type="checkbox"/>
	Mittagessen <input type="checkbox"/>
	Kaffee/Kuchen/Obst <input type="checkbox"/>
	Abendessen <input type="checkbox"/>
	Nachtmahl <input type="checkbox"/>
Na2. Welche Mahlzeiten nehmen Sie täglich <u>im Urlaub</u> ein?	Frühstück <input type="checkbox"/>
	Zwischenfrühstück <input type="checkbox"/>
	Mittagessen <input type="checkbox"/>
	Kaffee/Kuchen/Obst <input type="checkbox"/>
	Abendessen <input type="checkbox"/>
	Nachtmahl <input type="checkbox"/>
Na3. Welchem <u>Ernährungstyp</u> gehören Sie an?	Mischkostler <input type="checkbox"/>
	Vegetarier <input type="checkbox"/>
	Veganer <input type="checkbox"/>
Na4. Sind Sie <u>Diabetiker</u> ?	ja <input type="checkbox"/>
	nein <input type="checkbox"/>
Na5. Wie oft essen Sie <u>Fisch</u> pro Monat?	nie (weiter mit Na7.) <input type="checkbox"/>
	1x <input type="checkbox"/>
	2-4x <input type="checkbox"/>
	5-8x <input type="checkbox"/>
	öfter <input type="checkbox"/>
Na6. Welche <u>Fischart</u> bevorzugen Sie?	eher Meeresfisch <input type="checkbox"/>
	etwa gleich <input type="checkbox"/>
	eher Süßwasserfisch <input type="checkbox"/>
Na7. Wieviele <u>Eier</u> essen Sie pro Monat?	keine <input type="checkbox"/>
	1-4 <input type="checkbox"/>
	5-8 <input type="checkbox"/>
	9-30 <input type="checkbox"/>
	mehr als 30 <input type="checkbox"/>
Na8. Wo essen sie normalerweise während der Mittagspause an Ihren Arbeitstagen? <i>(Mehrfachnennung möglich)</i>	zu Hause <input type="checkbox"/>
	Kantine / Mensa <input type="checkbox"/>
	Bäcker <input type="checkbox"/>
	Restaurant <input type="checkbox"/>
	Schnellimbiss <input type="checkbox"/>
	von zu Hause Mitgebrachtes / selbstbereitetes <input type="checkbox"/>
Na9. Was nehmen Sie sich von zu Hause mit? <i>(Mehrfachnennung möglich)</i>	Schnitte <input type="checkbox"/>
	Obst / Gemüse <input type="checkbox"/>
	Joghurt <input type="checkbox"/>
	Minutenterrine <input type="checkbox"/>
	Vorgekochtes Essen <input type="checkbox"/>
	nichts <input type="checkbox"/>
Na10. Nehmen Sie zusätzlich Vitamine, Mineralstoffe oder Nahrungsergänzungstoffe (Functionalfood) aus der Apotheke oder Drogerie zu sich?	ja <input type="checkbox"/>
	nein (weiter mit Na15.) <input type="checkbox"/>

Anh. 1, Abb. 8 a Fragebogen zu Ernährungsgewohnheiten als Internetbefragung realisiert (Vorderseite)

Na11. Wenn <u>ja</u> – welche?	Vitamin D (Bsp.: Taxofit, aktivpunkt, doppelherz, alnavit) <input type="checkbox"/>
	Vitamin B6, B12 (Bsp.: Biovit, doppelherz, abtei) <input type="checkbox"/>
	Folat (Bsp.: Taxofit, doppelherz, abtei) <input type="checkbox"/>
	Multivitamin (Bsp.: abtei) <input type="checkbox"/>
	Kalzium (Bsp.: biovit, alnavit, aktivpunkt) <input type="checkbox"/>
	Magnesium (Bsp.: biovit, doppelherz, taxofit) <input type="checkbox"/>
	Functionalfood (Bsp.: benecol, standol) <input type="checkbox"/>
Na12. Wenn mit Vitamin D – welche?	Multivitaminkapseln mit Vitamin D <input type="checkbox"/>
	Vitamin D plus Calcium <input type="checkbox"/>
	andere <input type="checkbox"/>
Na13. Wie oft pro Woche nehmen Sie die Präparate mit Vitamin D ein (Anzahl der Kapseln)?	1 Kapsel <input type="checkbox"/>
	2-3 Kapseln <input type="checkbox"/>
	4-5 Kapseln <input type="checkbox"/>
	6-7 Kapseln <input type="checkbox"/>
	8-9 Kapseln <input type="checkbox"/>
	10-11 Kapseln <input type="checkbox"/>
	mehr als 11 <input type="checkbox"/>
Na14. Wieviel µg Vitamin D enthält eine Kapsel?	kein Vitamin D <input type="checkbox"/>
	1 – 2,5 µg (50-100 IE) <input type="checkbox"/>
	>2,5 – 5 µg (100-200 IE) <input type="checkbox"/>
	>5 – 10 µg (200-400 IE) <input type="checkbox"/>
	>10 – 20 µg (400-800 IE) <input type="checkbox"/>
	mehr als 20 µg (>800 IE) <input type="checkbox"/>
Na15. Wieviel Liter Flüssigkeit trinken Sie durchschnittlich am Tag?	weniger als 0,5 l <input type="checkbox"/>
	0,5 l <input type="checkbox"/>
	1 l <input type="checkbox"/>
	1,5 l <input type="checkbox"/>
	2 l <input type="checkbox"/>
	mehr als 2 l <input type="checkbox"/>
Na16. Wieviel Kaffee trinken Sie durchschnittlich am Tag?	nie oder selten Kaffee <input type="checkbox"/>
	1 Tasse <input type="checkbox"/>
	2-3 Tassen <input type="checkbox"/>
	4-5 Tassen <input type="checkbox"/>
	mehr als 5 Tassen <input type="checkbox"/>
Na17. Wieviel Tee trinken Sie durchschnittlich am Tag?	nie oder selten Tee <input type="checkbox"/>
	1 Tasse <input type="checkbox"/>
	2-3 Tassen <input type="checkbox"/>
	4-5 Tassen <input type="checkbox"/>
	mehr als 5 Tassen <input type="checkbox"/>
Na18. Wieviel Alkoholeinheiten trinken Sie im Durchschnitt pro Woche ? (1 Alkoholeinheit: 1 Weinglas od. 1 Sektglas od. 1 kleines Bierglas od. 1 kleiner Schnaps)	nie oder selten <input type="checkbox"/>
	1-2 Einheiten <input type="checkbox"/>
	3-7 Einheiten <input type="checkbox"/>
	8-14 Einheiten <input type="checkbox"/>
	15-28 Einheiten <input type="checkbox"/>
	mehr (entspricht mehr als täglich 2 Flaschen Bier) <input type="checkbox"/>
Na19. Welche Art alkoholhaltiger Getränke bevorzugen Sie? (Mehrfachnennung möglich)	Sekt/Wein <input type="checkbox"/>
	Bier <input type="checkbox"/>
	Spirituosen <input type="checkbox"/>
	Likör, Sherry, Portwein <input type="checkbox"/>
	Mischgetränke <input type="checkbox"/>
Na20. Wieviel Zigaretten rauchen Sie pro Woche ?	Nichtraucher <input type="checkbox"/>
	nur sporadisch <input type="checkbox"/>
	bis 7 <input type="checkbox"/>
	bis 14 <input type="checkbox"/>
	mehr als 14 <input type="checkbox"/>

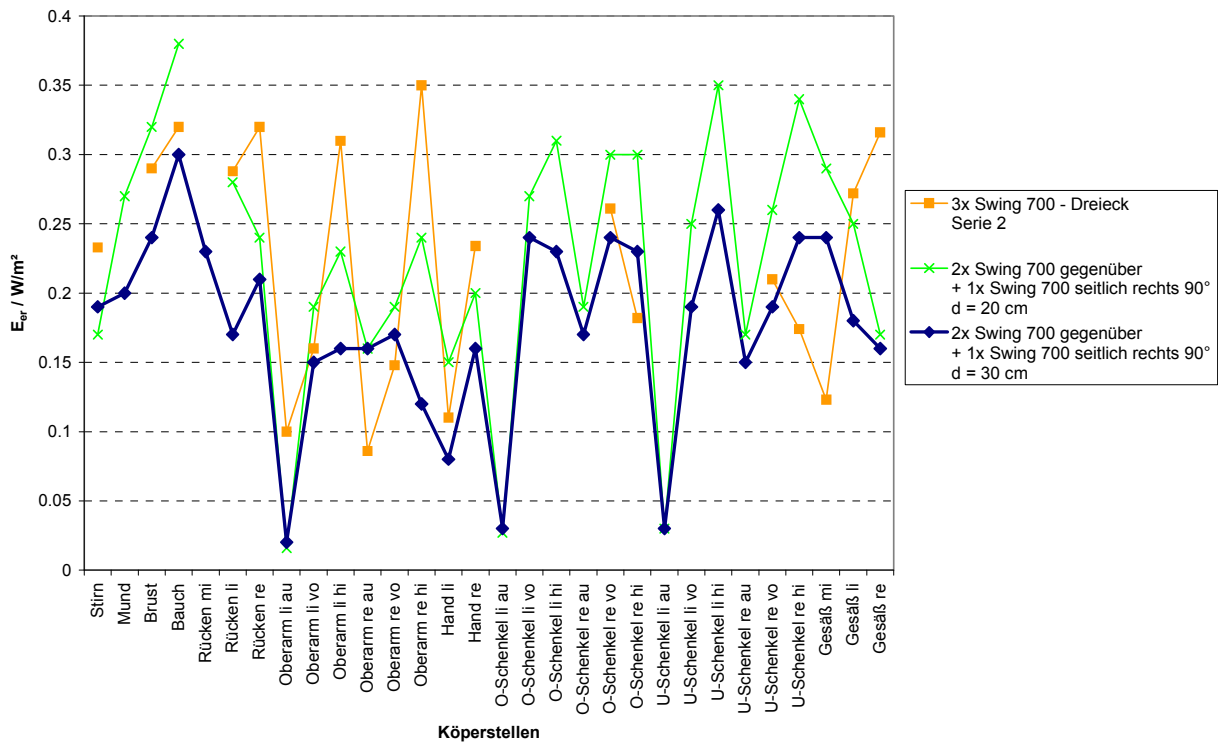
Bei Rückfragen rufen Sie uns bitte an:

Telefon 0351-458 3155 / 3552
Fax 0351-458 8474
email andrea.loos@tu-dresden.de

Rücksendungen bitten an:

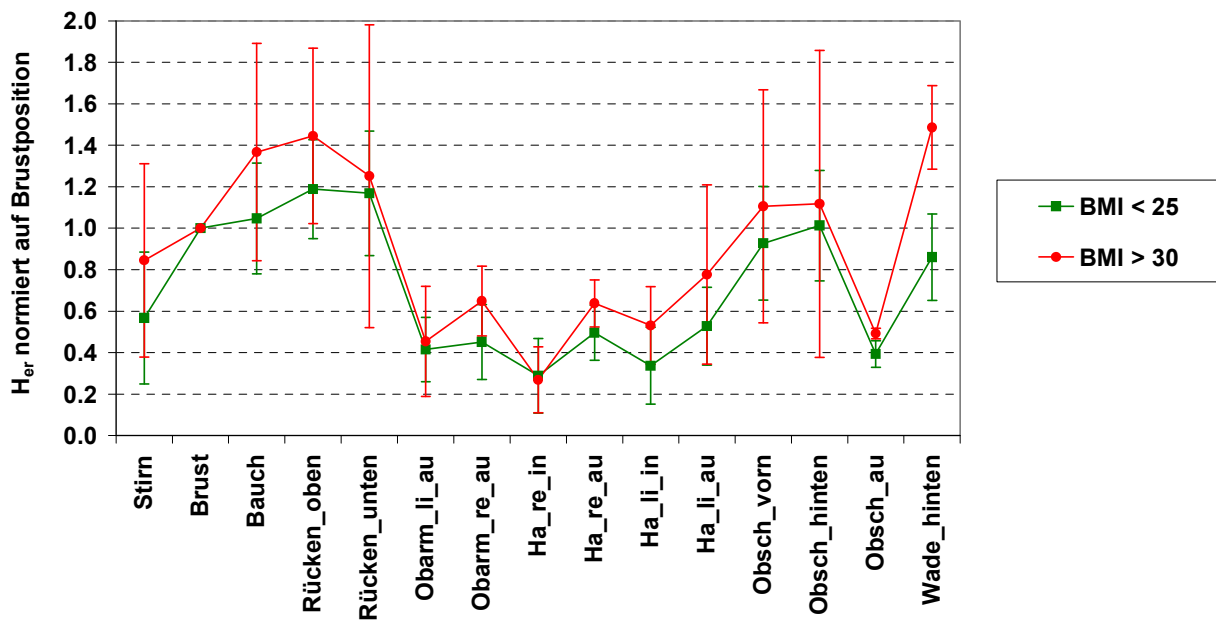
TU Dresden/Medizinische Fakultät
Klinik u. Poliklinik für Dermatologie
Experimentelle Photobiologie
Fetscherstr. 74
01307 Dresden

13 Anhang 2: Messungen und Ergebnisdaten



Anh. 2, Abb. 1 Körperverteilung der erythem-effektiven Bestrahlungsstärke E_{er} im Swing 700 mit Arimed B
 $d = 20cm$ bzw. $30cm$ vorn/hinten (Brust/Rücken); eine(rechte) Seite: 90° $d=50cm$ bestrahlt bzw. Geräte als Dreieck

UV-Körperverteilung bei den Ganzkörperbestrahlungen



Anh. 2, Abb. 2 Relative Körperverteilung bezogen auf Brustposition für UV-Exposition in Ganzkörperbestrahlungskombination (3x SwingProfessional 700) (Studie C.5 und D.4) von Probanden mit BMI < 25 und BMI > 30



Teilnahmebescheinigung

Ringversuch Januar 2009

INSTAND e.V.
Gesellschaft zur Förderung
der Qualitätssicherung in
medizinischen Laboratorien e. V.
(vormals Hämmeterprüfstelle)
Ubljer - Str. 20 / PF 250211
40223 / 40093 Düsseldorf
Tel. (0211) 159213 - 0

Düsseldorf, der 12.03.2009

32715 Dr. rer. nat. Lehmann, Uniklinikum Dresden / Klinik f. Dermatologie, Mykologisches Labor

Hiermit wird bestätigt dass der oben genannte Teilnehmer am Ringversuch Januar 2009 mit folgenden Untersuchungen teilgenommen hat:

VITAMINE IM SERUM (290): 25-OH CCF (Vitamin D) (M.7)



Zertifikat

Ringversuch Januar 2009

Gültigkeitsdauer 12 Monate

INSTAND e.V.
Gesellschaft zur Förderung
der Qualitätssicherung in
medizinischen Laboratorien e. V.
(vormals Hämometerprüfstelle)
Ubler - Str. 20 / PF 250211
40223 / 40093 Düsseldorf
Tel. (0211) 159213 - 0
FAX (0211) 159213 - 30

Der unten genannte Teilnehmer hat die Anforderungen bei folgenden Untersuchungen erfüllt:

VITAMINE IM SERUM (290):

25-OH CCF (Vitamin D) (M.7)

32715
Dr. rer. nat. Bodo Lehmann
Uniklinikum Dresden / Klinik f. Dermatologie
Mykologisches Labor
Fetscherstr. 74
01307 Dresden



Düsseldorf, der 12.03.2009

Prof. Dr. med. Reinauer
(Leiter der Referenzinstitution)

**Instand e.V.
Ringversuche**
Januar 2009
Ergebnis Ausdruck

 Ubier - Str. 20 / PF 250211
40223 / 40093 Düsseldorf
Tel (0211) 159213 - 0
FAX (0211) 159213 - 30

32715 Dr. rer. nat. Bodo Lehmann, Dresden

 Seite 1 -^R
5.3.2009

Vitamine im Serum (290) (Prof. Dr. med. Hans Reinauer)		Probe	Ihr Wert	Zielwert	Bewertungsbereich	Abw. (%)	
25-OH CCF (Vitamin D) ug/L	7 CR	11	20.90	20.3	16.0 - 29.0	3	
R.CR		12	24.60	26.0	16.6 - 35.4	-5	

**** BRAVO ****

 Zum Ringversuch vorhandene Kommentare finden Sie im Internet unter www.instand-ev.de Ringversuche

290

32715

 + : alle Werte im Bereich, - : nicht bestanden, X: Wert nicht im Bereich, R: Referenzmethodenwert
 5.3.2009 15:45h Rv.901 Crv5/Leig vp135732

S. 3140

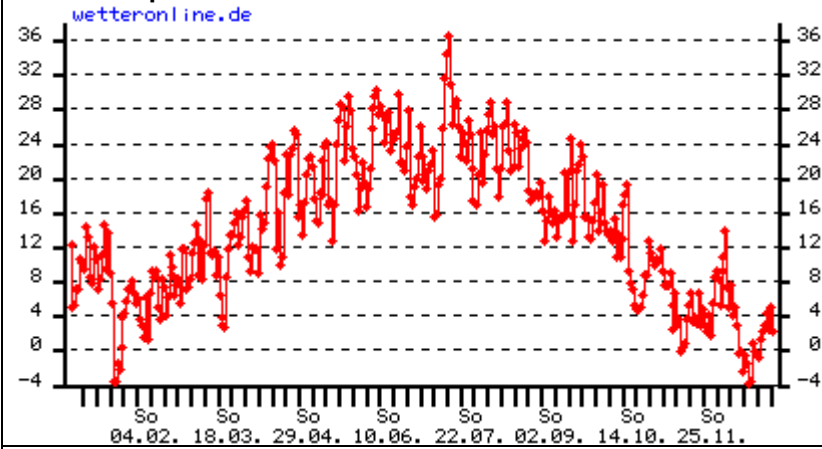
Anh. 2, Abb. 3 c
Ringversuch Ergebnisse

Instand e.V. Ringversuche		Vitamine im Serum Januar 2009 Gesamtübersicht						Ubler - Str. 20 / PF 250211 40223 / 40093 Düsseldorf Tel (0211) 159213 - 0 FAX (0211) 159213 - 30	
Vitamine im Serum 290	Probe	Zielwert	Bewertungsbereich	Teilnehmerkollektiv			Bestehensquoten (%)		
				MW	Vk	Anz.	Probe	gesamt	
1. Retinol (Vitamin A) ug/L									
alle Methoden	11 12	496 605	260 - 680 340 - 845	511 625	17.9 18.1	69	97.1 97.1	95.7	
2. Thiamin (Vitamin B1) ug/L									
alle Methoden	11 12	4.50 6.06	2.47 - 6.53 3.33 - 8.79	4.78 5.94	27.1 20.7	3	100 100	100	
3. Riboflavin (Vitamin B2) ug/L									
alle Methoden	11 12	14.3 15.0	7.86 - 20.8 8.25 - 21.8	14.3 15.1	29.9 21.6	4	100 100	100	
4. Pyridoxal-5-phosphat (Vit.B6) ug/L									
alle Methoden	11 12	19.6 29.1	12.5 - 26.7 18.6 - 39.6	19.7 28.9	8.65 9.79	47	97.9 97.9	97.9	
5. Cobalamin (Vitamin B12) ng/L									
Reag.AB G.AB20	11 12	347 430	260 - 434 322 - 538	347 426	8.42 10.5	20	95.0 90.0	90.0	
Reag.AB	11 12	357 446	267 - 447 334 - 558	356 438	7.69 8.84	8	100 100	100	
Reag.BG	11 12	332 397	249 - 415 297 - 497	325 394	10.4 9.52	18	94.4 100	94.4	
Reag.DG	11 12	345 467	300 - 432 350 - 584	340 472	4.53 10.7	8	87.5 87.5	87.5	
Reag.RO	11 12	369 465	276 - 462 348 - 582	366 468	8.54 8.50	63	98.4 96.8	95.2	
Reag.BE	11 12	316 382	237 - 395 286 - 478	329 382	9.06 9.43	12	100 100	100	
6. 25-OH CCF (Vitamin D) ug/L									
Reag.CR	11 12	20.3 26.0	16.0 - 29.0 16.6 - 35.4	20.8 25.7	13.6 13.1	18	100 94.4	94.4	
Reag.DO	11 12	28.6 30.7	18.7 - 40.0 19.6 - 41.8	28.7 30.6	16.4 18.7	37	86.5 91.9	81.1	
Reag.RE,BR	11 12	23.0 24.6	14.7 - 31.3 15.7 - 33.5	22.8 25.9	15.6 15.5	8	100 87.5	87.5	
Reag.ID	11 12	21.5 24.0	13.7 - 29.3 15.3 - 32.7	22.1 24.0	21.2 10.9	12	91.7 83.3	83.3	
Reag.RO	11 12	43.0 38.8	27.5 - 58.5 24.8 - 52.8	41.8 38.6	11.1 9.96	19	100 100	100	
Restgruppe	11 12	21.0 28.0	8.00 - 40.0 20.0 - 50.0	21.9 27.8	19.5 21.1	12	66.7 75.0	58.3	
7. Tocopherol (Vitamin E) mg/L									
alle Methoden	11 12	13.0 22.4	8.00 - 17.7 12.0 - 31.0	13.2 22.5	13.9 15.0	69	95.7 98.6	95.7	
8. Folsaeure ug/L									
Reag.AB G.AB18	11 12	15.3 20.0	10.0 - 22.2 19.0 - 37.0	15.3 19.9	8.35 1.32	12	100 100	100	
Reag.AB G.AB20	11 12	15.1 31.1	8.30 - 21.9 17.1 - 45.1	15.7 29.5	10.1 19.7	18	94.4 94.4	94.4	
Reag.BE	11 12	12.6 25.6	11.0 - 18.3 14.0 - 37.2	12.7 23.6	4.74 15.2	12	100 100	100	
Reag.BG	11 12	23.0 50.0	12.6 - 33.4 25.0 - 70.0	23.0 51.7	16.2 14.0	15	93.3 100	93.3	
Reag.DG	11 12	12.7 25.9	6.98 - 18.5 20.0 - 43.0	13.4 26.2	12.9 15.6	9	100 88.9	88.9	
Reag.RO	11 12	18.3 37.9	10.0 - 26.6 19.9 - 55.0	18.4 40.2	9.04 13.1	59	98.3 100	98.3	
9. 1,25 OH-Cholecalciferol ng/l									
Reag.ID	11 12	32.1 35.5	20.5 - 43.7 22.7 - 50.0	31.1 35.4	17.3 17.3	14	100 100	100	
Restgruppe	11 12	30.8 39.5	19.7 - 41.9 25.2 - 62.5	30.8 39.7	20.7 18.9	23	69.6 91.3	69.6	

Dresden/Klotzsche

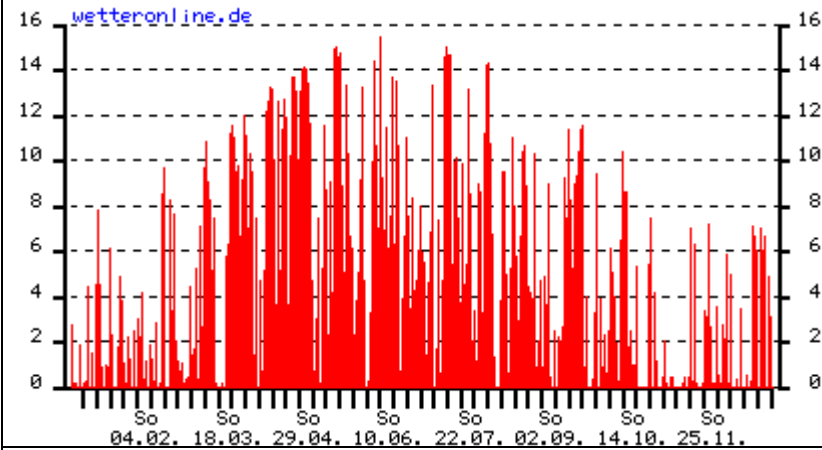
(a) Höchsttemperatur

Höchsttemperatur °C 01.01.2007 - 31.12.2007



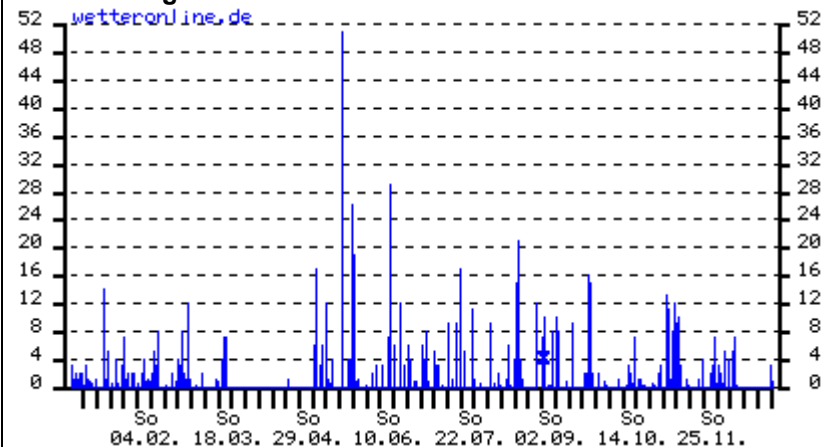
(b) Sonnenscheindauer

Sonnenstunden 01.01.2007 - 31.12.2007



(c) Niederschlag

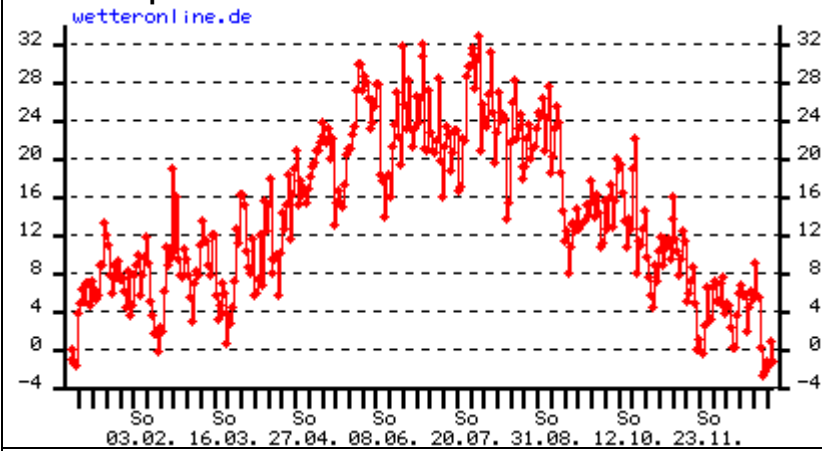
Niederschlag mm 01.01.2007 - 31.12.2007

Quelle: <http://www.wetteronline.de/Sachsen/Dresden.htm>

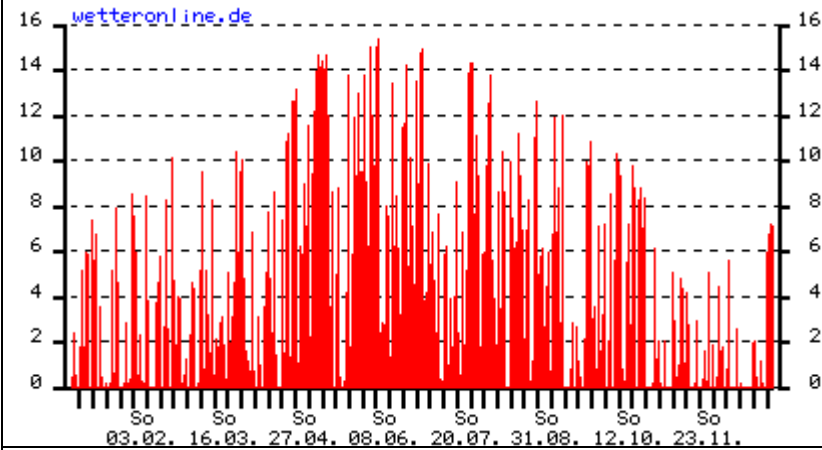
Anh. 2, Abb. 4 Studie E.3: Meteorologische Bedingungen im Jahr 2007

Dresden/Klotzsche

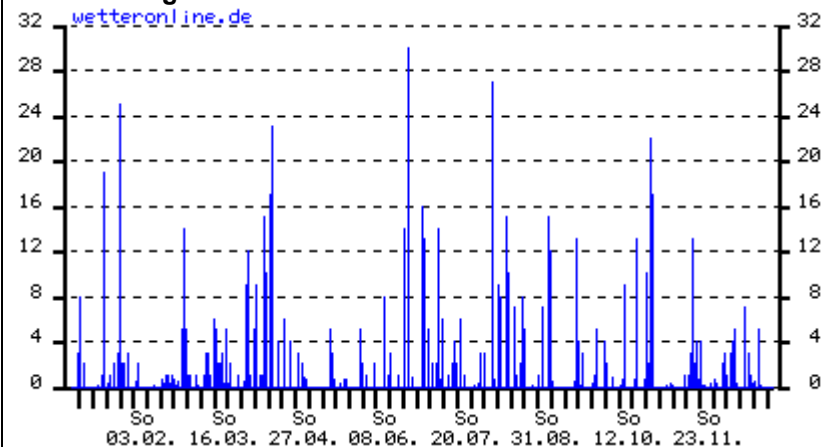
(a) Höchsttemperatur

Höchsttemperatur °C 02.01.2008 - 31.12.2008

(b) Sonnenscheindauer

Sonnenstunden 02.01.2008 - 31.12.2008

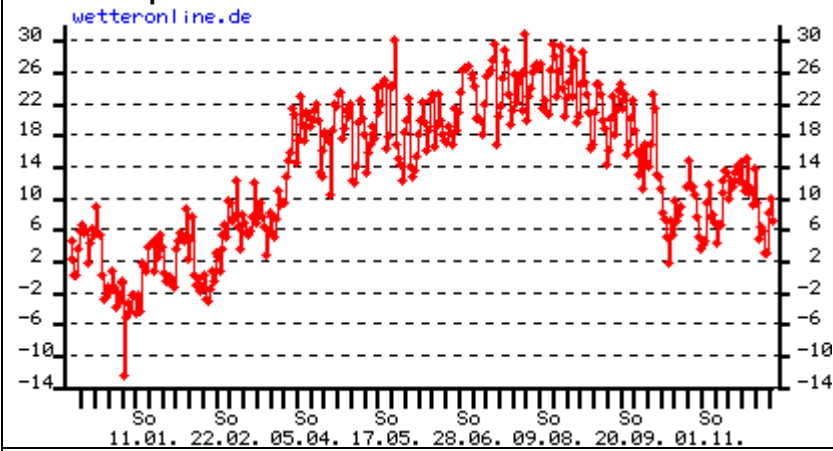
(c) Niederschlag

Niederschlag mm 02.01.2008 - 31.12.2008Quelle: <http://www.wetteronline.de/Sachsen/Dresden.htm>

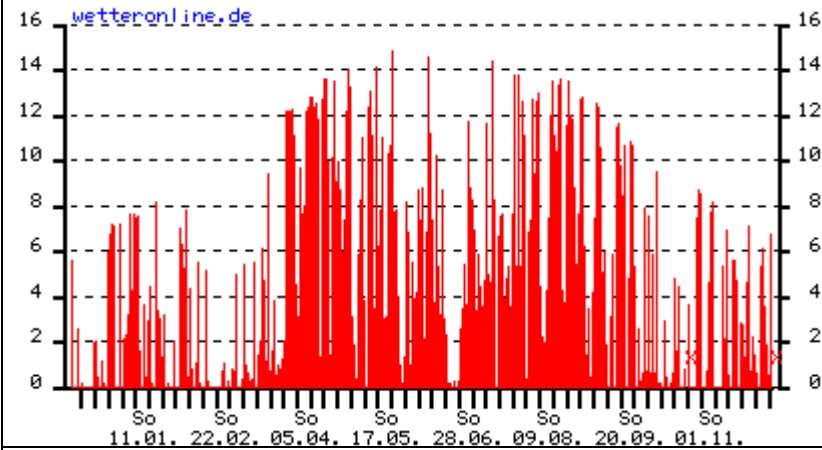
Anh. 2, Abb. 5 Studie E.3: Meteorologische Bedingungen im Jahr 2008

Dresden/Klotzsche

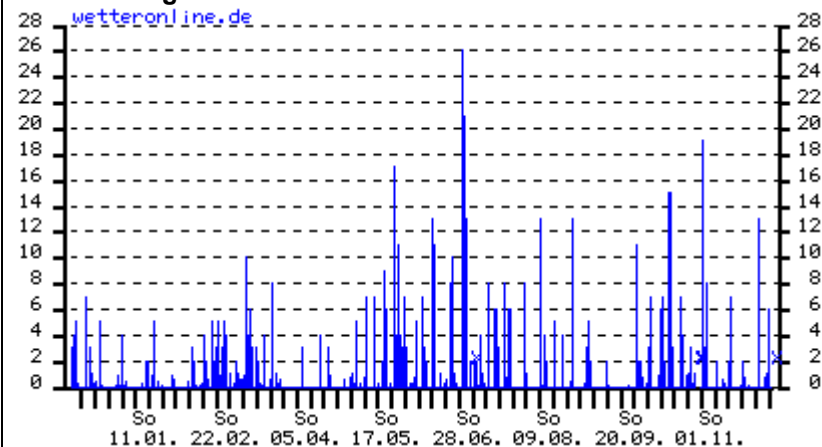
(a) Höchsttemperatur

Höchsttemperatur °C 09.12.2008 - 08.12.2009

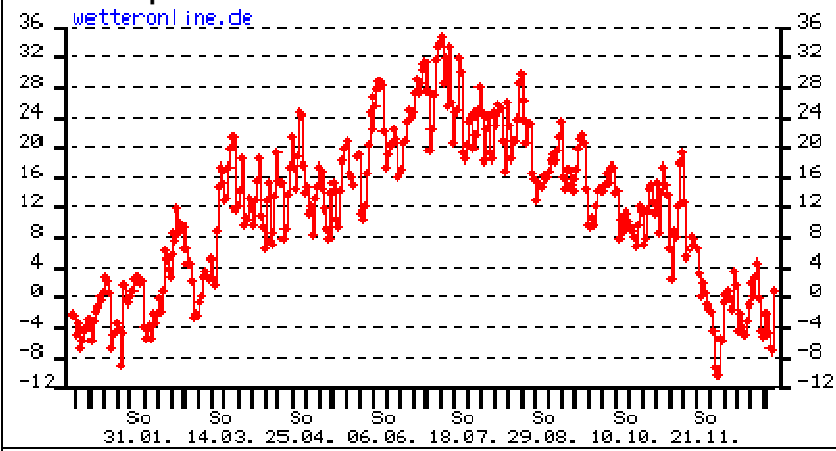
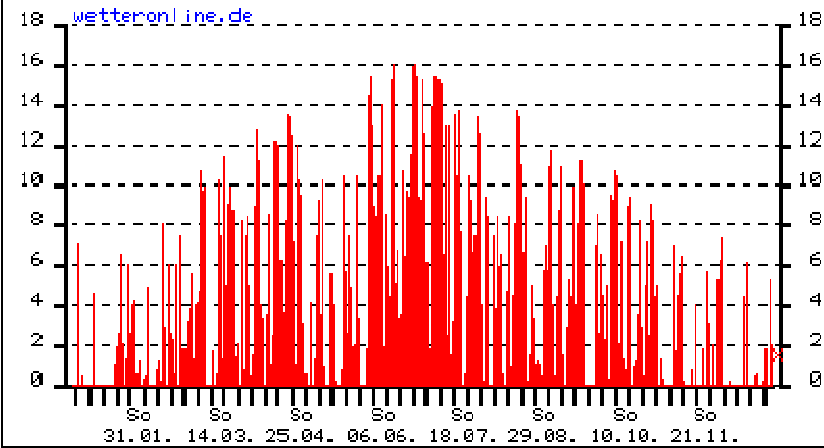
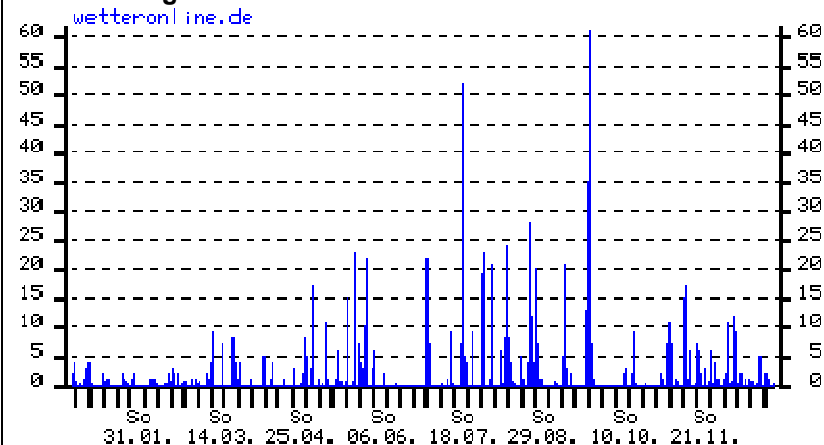
(b) Sonnenscheindauer

Sonnenstunden 09.12.2008 - 08.12.2009

(c) Niederschlag

Niederschlag mm 09.12.2008 - 08.12.2009Quelle: <http://www.wetteronline.de/Sachsen/Dresden.htm>

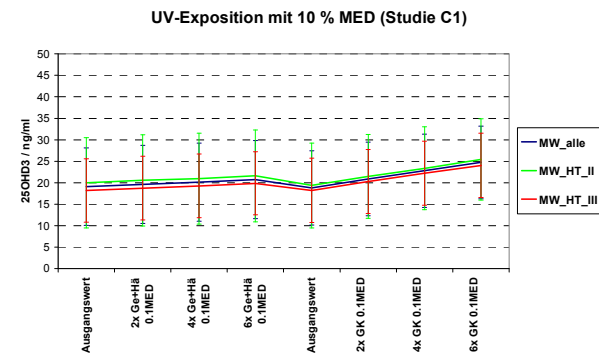
Anh. 2, Abb. 6 Studie E.3: Meteorologische Bedingungen im Jahr 2009

Dresden/Klotzsche**(a) Höchsttemperatur****Höchsttemperatur °C 01.01.2010 - 31.12.2010****(b) Sonnenscheindauer****Sonnenstunden 01.01.2010 - 31.12.2010****(c) Niederschlag****Niederschlag mm 01.01.2010 - 31.12.2010**

Quelle: <http://www.wetteronline.de/Sachsen/Dresden.htm>

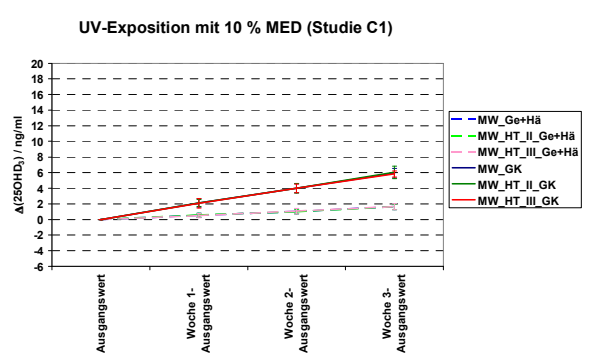
Anh. 2, Abb. 7 Studie E.3: Meteorologische Bedingungen im Jahr 2010

Absolutwerte 25OHD₃ unter UV-Exposition

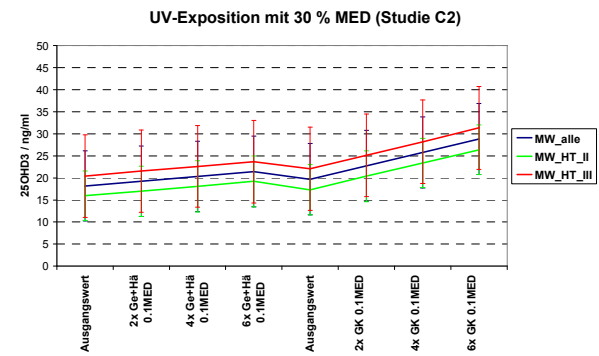


(a) Studie C.1: 6x 0,1 MED

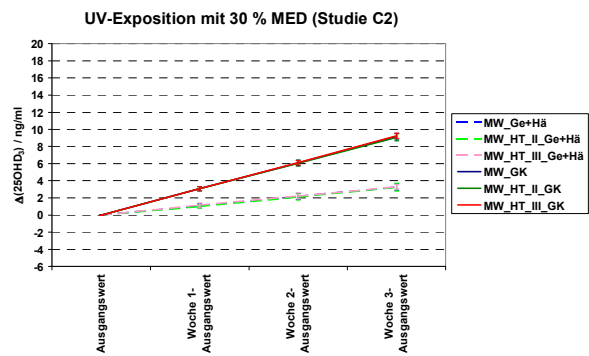
Anstieg 25OHD₃ durch UV-Exposition



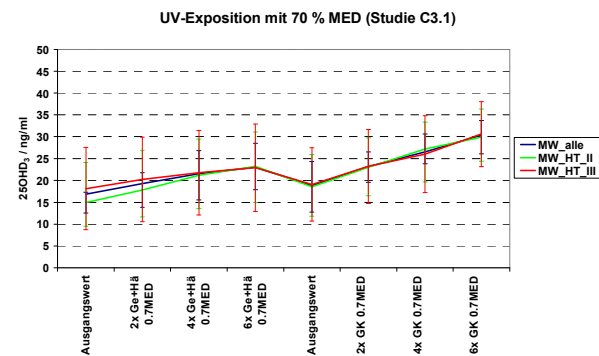
(e) Studie C.1: 6x 0,1 MED



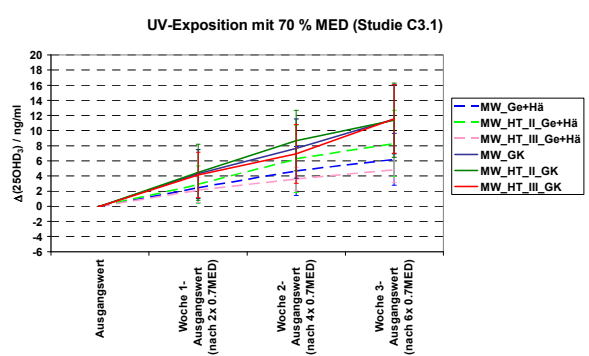
(b) Studie C.2: 6x 0,3 MED



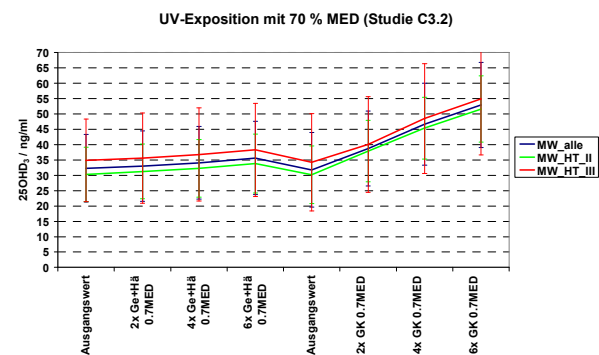
(f) Studie C.2: 6x 0,3 MED



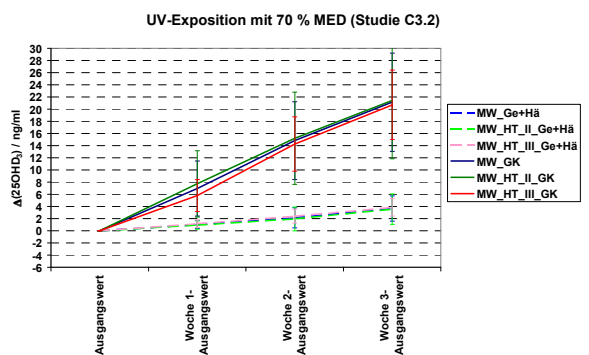
(c) Studie C.3.1: 6x 0,7 MED



(g) Studie C.3.1: 6x 0,7 MED



(d) Studie C.3.2: 6x 0,7 MED

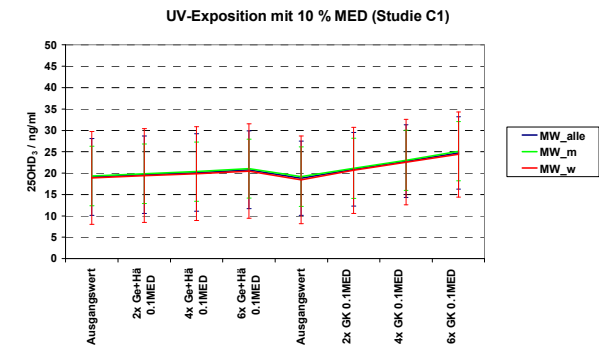


(h) Studie C.3.2: 6x 0,7 MED

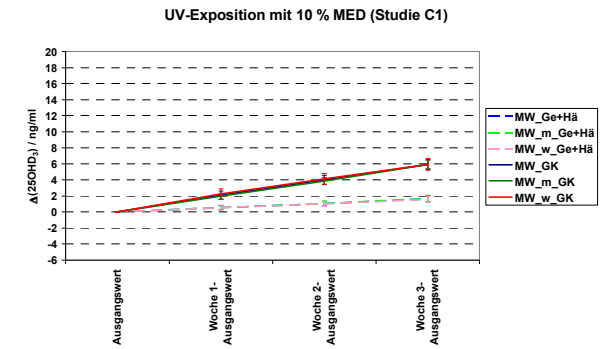
Anh. 2, Abb. 8 a-h 25OHD₃-Serumspiegel (MW ± STD) unter seriellen UV-Expositionen mit simulierter Solarstrahlung von 0,1 MED (C.1), 0,3 MED (C.2) bzw. 0,7 MED (C.3) je 6x auf Gesicht+Hände – 3 Wo. Auswaschphase – 6x Ganzkörper (a)-(d) Absolutwerte 25OHD₃; (e)-(f) Anstiege Δ25OHD₃ - Abhängigkeit Hauttyp: II oder III und MW der jeweiligen Teilstudie

Absolutwerte 25OHD₃ unter UV-Exposition

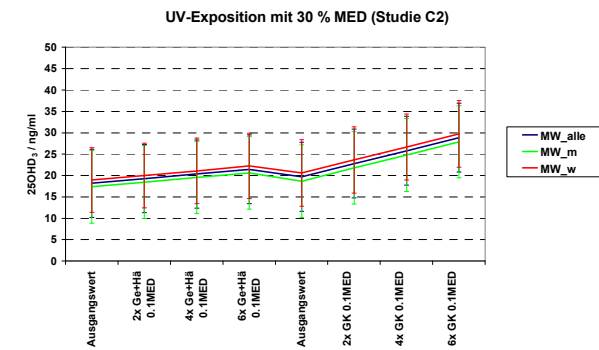
Anstieg 25OHD₃ durch UV-Exposition



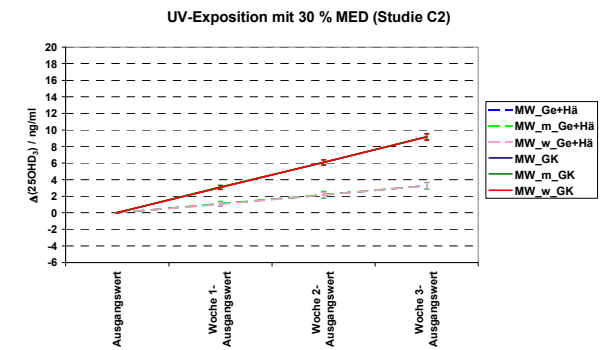
(a) Studie C.1: 6x 0,1 MED



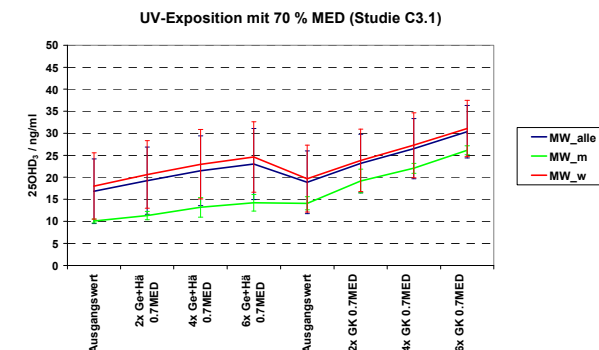
(b) Studie C.1: 6x 0,1 MED



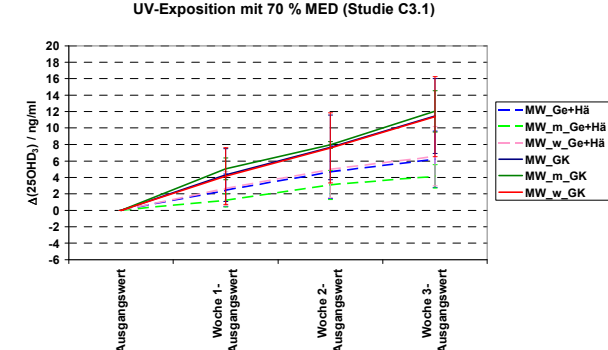
(c) Studie C.2: 6x 0,3 MED



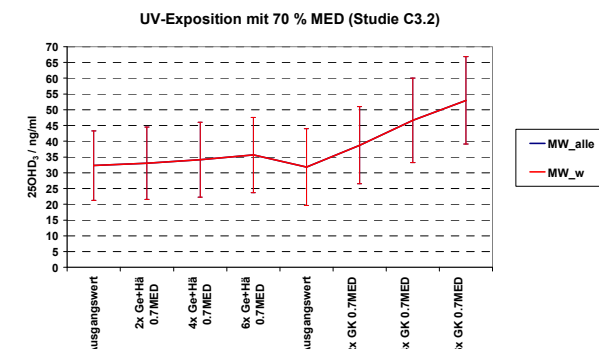
(d) Studie C.2: 6x 0,3 MED



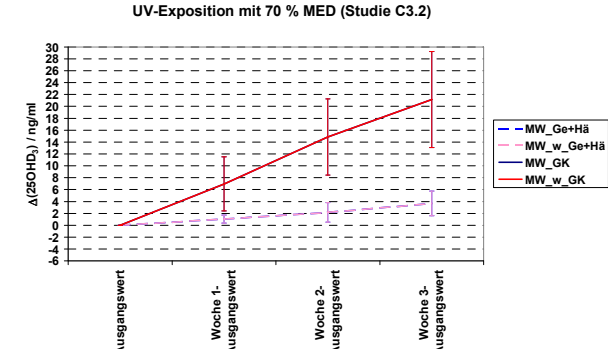
(e) Studie C.3.1: 6x 0,7 MED



(f) Studie C.3.1: 6x 0,7 MED

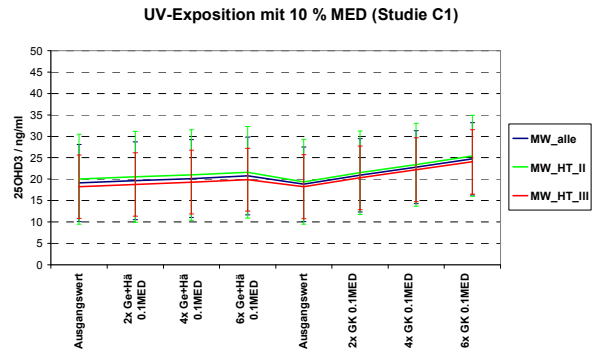


(g) Studie C.3.2: 6x 0,7 MED

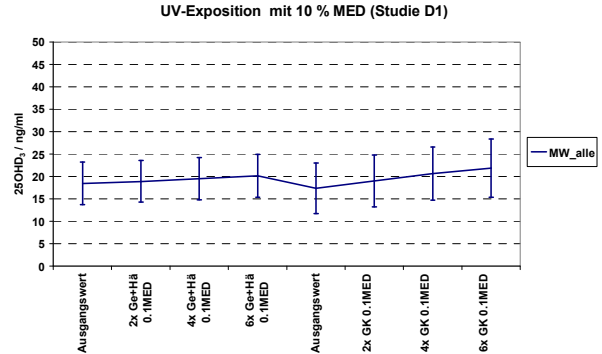


(h) Studie C.3.2: 6x 0,7 MED

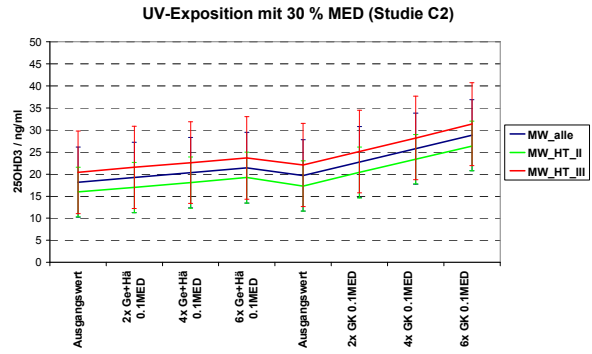
Anh. 2, Abb. 9 a-h 25OHD₃-Serumspiegel (MW ± STD) unter seriellen UV-Expositionen mit simulierter Solarstrahlung von 0,1 MED (C.1), 0,3 MED (C.2) bzw. 0,7 MED (C.3) je 6x auf Gesicht+Hände – 3 Wo. Auswaschphase – 6x Ganzkörper (a)-(d) Absolutwerte 25OHD₃; (e)-(f) Anstiege Δ25OHD₃ - Abhängigkeit Geschlecht: männl. oder weibl. und MW der jeweiligen Teilstudie



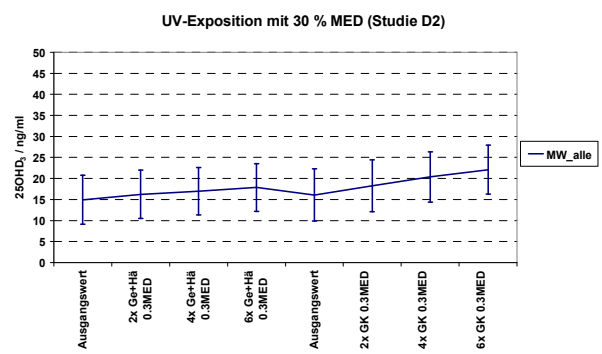
(a) Studie C.1: 6x 0,1 MED



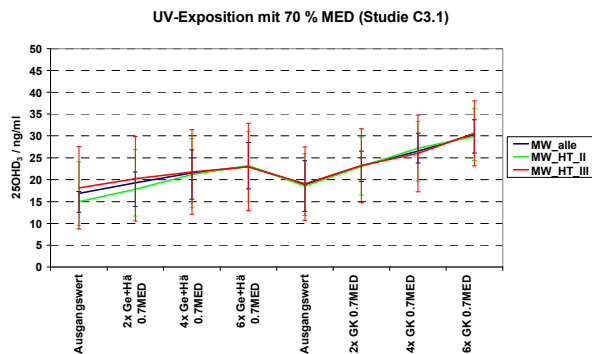
(e) Studie D.1: 6x 0,1 MED



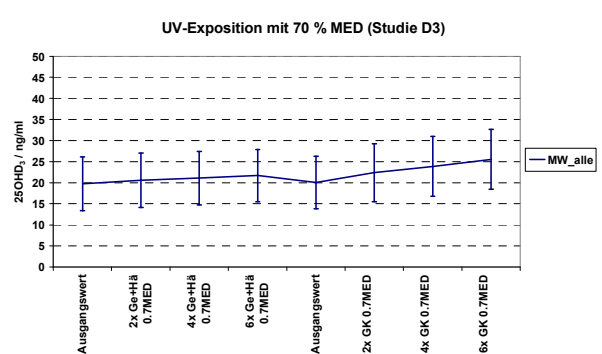
(b) Studie C.2: 6x 0,3 MED



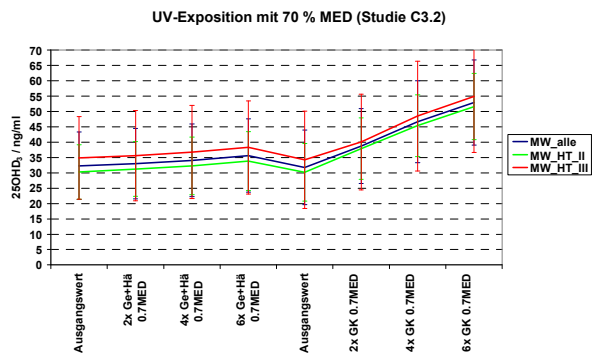
(f) Studie D.2: 6x 0,3 MED



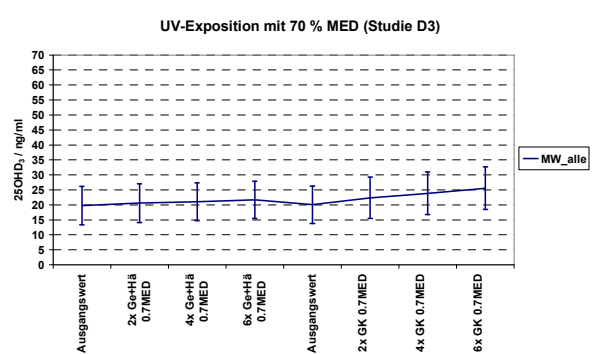
(c) Studie C.3.1: 6x 0,7 MED



(g) Studie D.3: 6x 0,7 MED



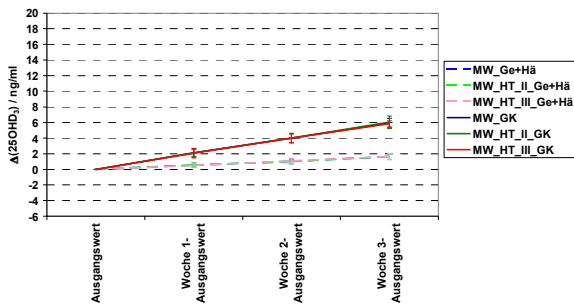
(d) Studie C.3.2: 6x 0,7 MED



(h) Studie D.3: 6x 0,7 MED

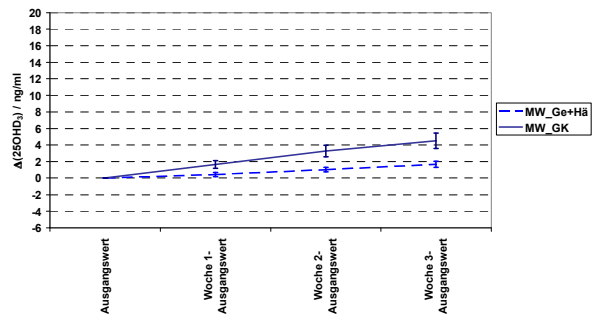
Anh. 2, Abb. 10 a-h 25OHD₃-Serumspiegel (MW ±S TD) unter seriellen UV-Expositionen mit (a)-(d) simulierter Solarstrahlung (Studie C: Arimed B) (e)-(h) Solarienstrahlung (Studie D: RTS-Klasse Ic / Cosmolux RApplus) von 0,1 MED, 0,3 MED bzw. 0,7 MED (individuell) je 6x auf Gesicht+Hände – 3 Wo. Auswaschphase – 6x Ganzkörper Hauttyp II / III (Studie C: je n = 20) bzw. Hauttyp II (Studie D: n = 10)

UV-Exposition mit 10 % MED (Studie C1)



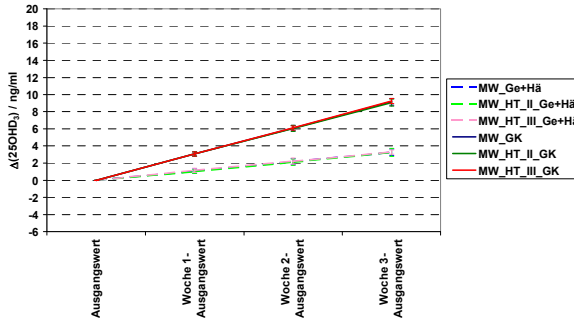
(a) Studie C.1: 6x 0,1 MED

UV-Exposition mit 10 % MED (Studie D1)



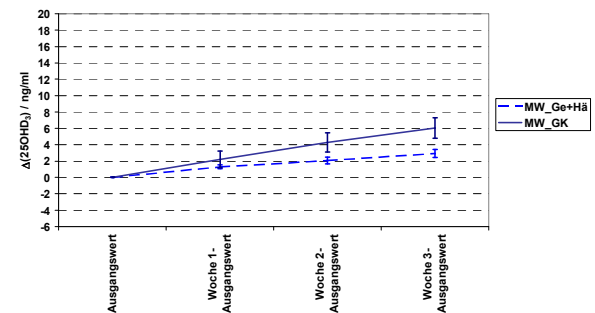
(e) Studie D.1: 6x 0,1 MED

UV-Exposition mit 30 % MED (Studie C2)



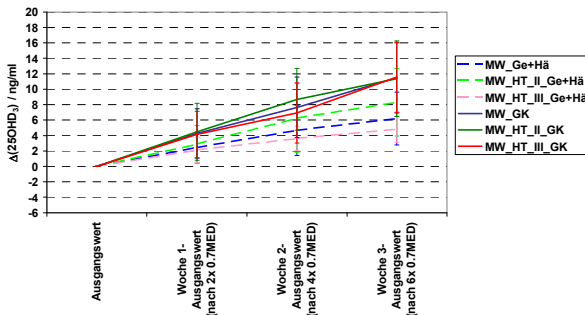
(b) Studie C.2: 6x 0,3 MED

UV-Exposition mit 30 % MED (Studie D2)



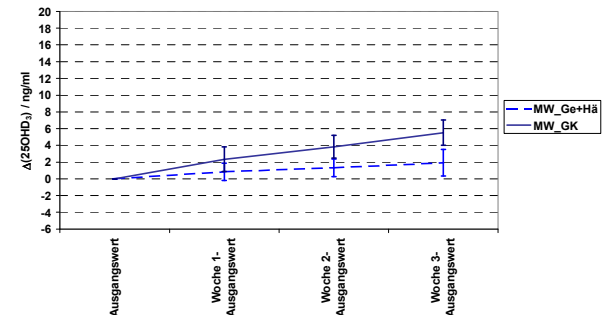
(f) Studie D.2: 6x 0,3 MED

UV-Exposition mit 70 % MED (Studie C3.1)



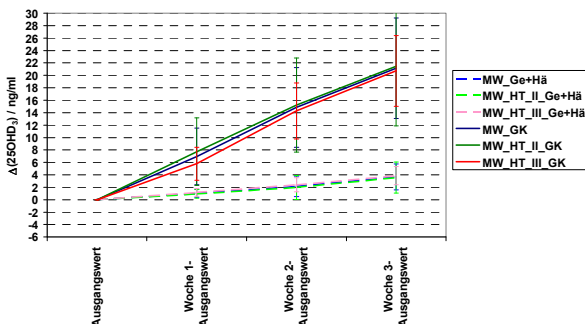
(c) Studie C.3.1: 6x 0,7 MED

UV-Exposition mit 70 % MED (Studie D3)



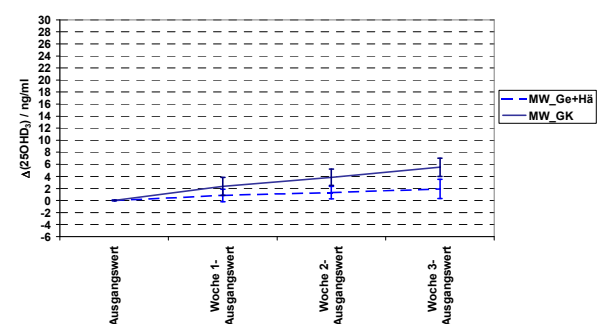
(g) Studie D.3: 6x 0,7 MED

UV-Exposition mit 70 % MED (Studie C3.2)



(d) Studie C.3.2: 6x 0,7 MED

UV-Exposition mit 70 % MED (Studie D3)

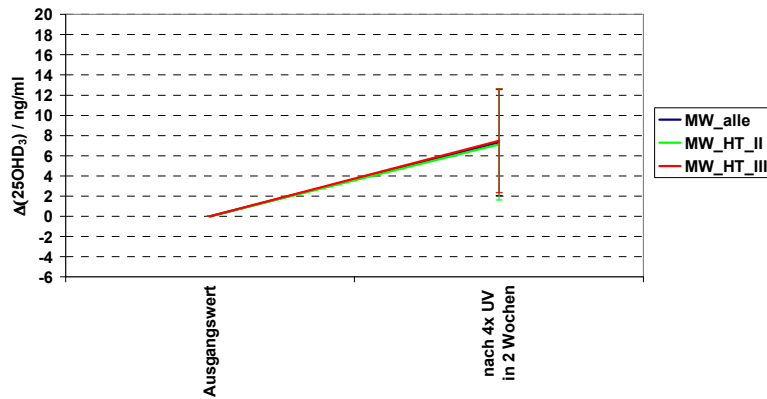


(h) Studie D.3: 6x 0,7 MED

Anh. 2, Abb. 11 a-h Anstieg des 25OHD₃-Serumspiegel (MW ± STD) unter seriellen UV-Expositionen mit

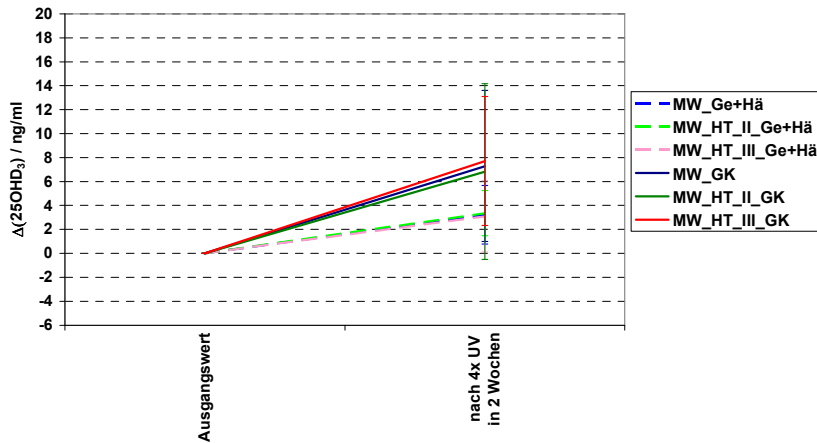
(a)-(d) simulierter Solarstrahlung (Studie C: Arimed B)
 (e)-(h) Solarienstrahlung (Studie D: RTS-Klasse Ic / Cosmolux RApus)
 von 0,1 MED, 0,3 MED bzw. 0,7 MED (individuell)
 je 6x auf Gesicht+Hände – 3 Wo. Auswaschphase – 6x Ganzkörper
 Hauttyp II / III (Studie C: je n = 20) bzw. Hauttyp II (Studie D: n = 10)

UV-Exposition mit 10 % MED (Studie E2.1)



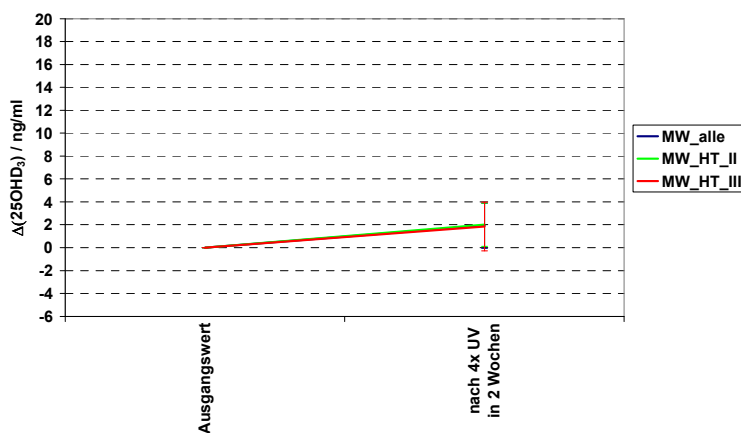
(a) Studie E.2.1: 4x 0,1 MED GK

UV-Exposition mit 30 % MED (Studie E1.1/E2.2)



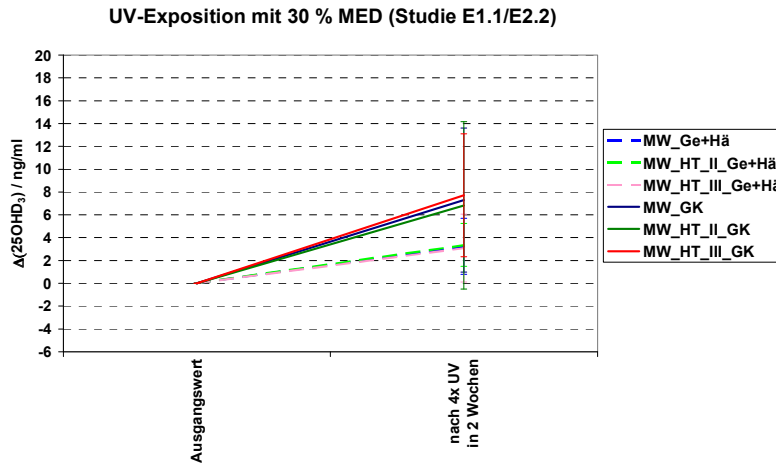
(b) Studie E.1.1: 4x 0,3 MED Ge+Hä bzw. Studie E.2.2: 4x 0,3 MED GK

UV-Exposition mit 70 % MED (Studie E1.2)

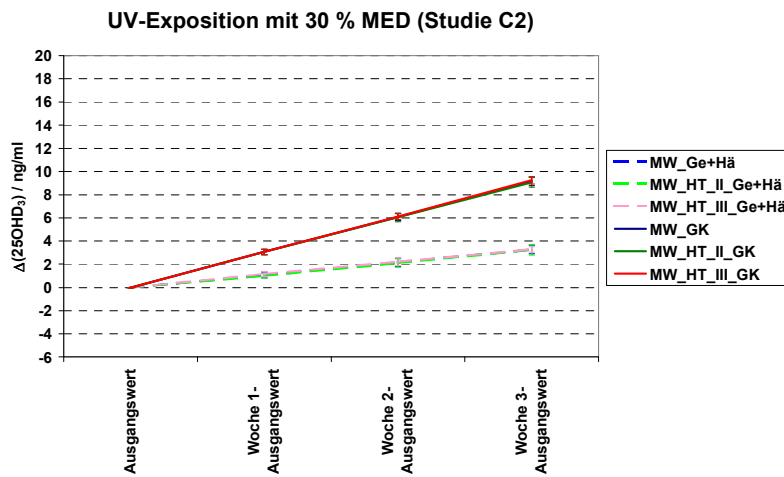


(c) Studie E.1.2: 4x 0,7 MED Ge+Hä

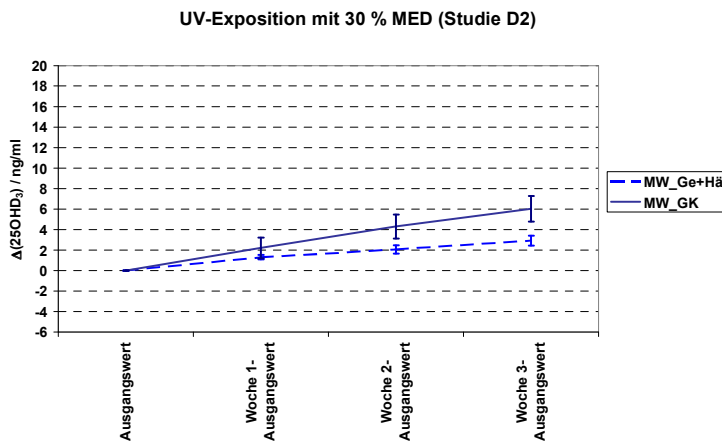
Anh. 2, Abb. 12 a-c Anstieg 25OHD₃-Serumspiegel (MW ± STD) nach 4 seriellen solaren Expositionen abhängig vom Hauttyp II bzw. III



(a) Solarstrahlung: 4x 0,3 MED Ge+Hä bzw. 4x 0,3 MED GK (Studie E.1.1/E.2.2)



(b) simulierte Solarstrahlung: 6x 0,3 MED Ge+Hä bzw. 6x 0,3 MED GK (Studie C.2)



(c) Solarienstrahlung: 6x 0,3 MED Ge+Hä bzw. 6x 0,3 MED GK (Studie D.2)

Anh. 2, Abb. 13 a-c Anstieg 25OHD₃-Serumspiegel (MW ± STD) nach seriellen UV-Expositionen mittels

- 4x Solarstrahlung
- 6x simulierter Solarstrahlung
- 6x Solarienstrahlung (RTS-Klasse Ic)

abhängig vom UV-Hauttyp II bzw. III

14 Anhang 3: Statistik

14.1 Studie A

14.1.1 Hypothesenprüfung

Anh. 3, Tab. 1 Hypothese A₁ – Mittelwertsvergleich (1-seitig)

	Altersgruppe	N	MW in µg/mm ²	STD
7-DHC-Gehalt vor Exposition	18-30 Jahre	20	2,95	1,03
	40-65 Jahre	20	3,21	1,84

Anh. 3, Tab. 2 Hypothese A₂ – gepaarter T-Test (explorativ)

	MW in µg/mm ²	N	STD	MW der Differenz in µg/mm ²	STD der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2-seitig)
						Untere	Obere	
7-DHC-Gehalt nach 3 Expositionen	4,47	40	2,00	1,39	1,10	1,04	1,75	,000
7-DHC-Gehalt vor Exposition	3,08	40	1,48					

Anh. 3, Tab. 3 Hypothese A₃ – Korrelation nach Pearson

		7-DHC-Gehalt vor Exposition
Epidermisdicke (Gesäß)	r	,202
	Sig. (1-seitig)	,108
	N	39

Anh. 3, Tab. 4 Hypothese A₄ – Korrelation nach Pearson

		7-DHC-Gehalt vor Exposition
BMI	r	,315
	Sig. (1-seitig)	,026
	N	39

14.1.2 Prüfen von Gleichheitshypothesen

Anh. 3, Tab. 5 Hypothese A₅ – doppelter T-Test

		MW in µg/mm ²	N	STD	MW der Differenz in µg/mm ²	Levene-Test der Varianzgleichheit		95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2-seitig)
						Sig.		Untere	Obere	
7-DHC-Gehalt vor Exposition	HT II	3,1	17	1,33	,04	,224	gleiche Varianz	-1,0	1,05	,941
	HT III	3,0	21	1,67				ungleiche Varianz	-,9	1,02

Anh. 3, Tab. 6 Hypothese A₆ – doppelter T-Test

		MW in µg/mm ²	N	STD	MW der Differenz in µg/mm ²	Levene-Test der Varianzgleichheit		95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2-seitig)
						Sig.		Untere	Obere	
7-DHC-Gehalt vor Exposition	weiblich	3,2	25	1,56	,32	,507	gleiche Varianz	-,7	1,30	,521
	männlich	2,9	15	1,36				ungleiche Varianz	-,6	1,27

Anh. 3, Tab. 7 Hypothese A₇ – Korrelation nach Pearson

		7-DHC-Gehalt vor Exposition
Pigmentierungsgrad (Farbwert +b*)	r	-,160
	Sig. (1-seitig)	,325
	N	40

14.2 Studie B**14.2.1 Hypothesenprüfung****Anh. 3, Tab. 8** Hypothese B₁ – gepaarte T-Tests (1-seitig, Sidak-Korrektur: p = 0,025 bei 2-seitiger Ausgabe in SPSS)

	MW in ng/ml	N	STD	MW der Differenz in ng/ml	STD der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2- seitig)
						Untere	Obere	
Bauch	5,73	20	,990	-,54	1,99	-1,47	,40	,244
Gesicht (korr. ^{*)})	6,27	20	1,523					
Gesicht (korr. ^{*)})	6,18	19	1,516	1,09	1,35	,44	1,74	,002
Rücken	5,09	19	,715					
Rücken	5,09	19	,715	3,46	1,01	2,98	3,95	,000
Wade	1,63	19	,753					
Wade	1,58	20	,764	-,10	1,16	-,64	,44	,703
Hände	1,68	20	,839					

^{*)} Gesichtswerte nach Kosinuskorrektur der Wirksamkeit der einfallenden UV-Strahlung

Anh. 3, Tab. 9 Hypothese B₁ – gepaarte T-Tests (explorativ)

	MW in ng/ml	N	STD	MW der Differenz in ng/ml	STD der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2- seitig)
						Untere	Obere	
Oberschenkel	2,27	20	1,04	,590	1,39	-,062	1,24	,074
Hände	1,68	20	,839					
Rücken	5,09	19	,715	2,860	1,22	2,270	3,45	,000
Oberschenkel	2,27	19	1,04					
Bauch	5,73	19	,990	,567	1,40	-,108	1,24	,095
Rücken	5,09	19	,715					

Anh. 3, Tab. 10 Hypothese B₂ – Korrelation nach Spearman

		MED (nach Olson et al., 1962)
25OHD ₃ -Anstieg nach 3 Expositionen	r _s	-,782
	Sig. (1-seitig)	,000
	N	99

Anh. 3, Tab. 11 Hypothese B₂ – Korrelation nach Pearson (explorativ)

		MW 25OHD ₃ - Anstieg nach 3 Expositionen
MW MED(Körperregion)	r	-,967
	Sig. (1-seitig)	,004
	N	5

Anh. 3, Tab. 12 Hypothese B₃ – Korrelation nach Spearman

		25OHD ₃ -Anstieg nach 3 Expositionen
Epidermisdicke Durchschnitt	r _s	-,269
	Sig. (1-seitig)	,002
	N	119

14.2.2 Prüfen von Gleichheitshypothesen**Anh. 3, Tab. 13** Hypothese B₄ – doppelter T-Test (explorativ) je Körperregion

		MW in ng/ml	N	STD	MW der Differenz in ng/ml	Levene-Test der Varianzgleichheit		95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2- seitig)
						Sig.		Untere	Obere	
25OHD ₃ -Anstieg nach 3xUVR Bauch	HT II	5,6	10	0,9 0	-0,19	,377	gleiche Varianz	-1,1	,76	,678
	HT III	5,8	10	1,1 1			ungleiche Varianz	-1,1	,76	,679
25OHD ₃ -Anstieg nach 3 Expositionen Gesicht	HT II	5,9	10	1,4 0	-0,65	,609	gleiche Varianz	-2,1	,77	,349
	HT III	6,6	10	1,6 3			ungleiche Varianz	-2,1	,78	,349
25OHD ₃ -Anstieg nach 3 Expositionen Rücken	HT II	4,9	9	0,8 0	-0,28	,679	gleiche Varianz	-1,0	,42	,405
	HT III	5,2	10	0,6 4			ungleiche Varianz	-1,0	,43	,412
25OHD ₃ -Anstieg nach 3 Expositionen Wade	HT II	1,4	10	0,9 2	-0,31	,169	gleiche Varianz	-1,0	,41	,379
	HT III	1,7	10	0,5 7			ungleiche Varianz	-1,0	,42	,381
25OHD ₃ -Anstieg nach 3 Expositionen Hand	HT II	1,9	10	0,8 8	0,43	,650	gleiche Varianz	-4	1,21	,267
	HT III	1,5	10	0,7 8			ungleiche Varianz	-4	1,21	,267
25OHD ₃ -Anstieg nach 3 Expositionen Oberschenkel	HT II	2,4	10	0,4 5	0,21	,139	gleiche Varianz	-8	1,21	,665
	HT III	2,2	10	1,4 4			ungleiche Varianz	-8	1,26	,668
25OHD ₃ -Anstieg nach Studie B (Differenz vor/nach Studie)	HT II	6,1	9	5,9 9	-1,33	,324	gleiche Varianz	-6,4	3,70	,584
	HT III	7,4	10	4,3 4			ungleiche Varianz	-6,5	3,85	,591
25OHD ₃ -Anstieg in Studie B (kumuliert, ohne Absinken in den Auswasch- phasen)	HT II	3,7	59	2,0 7	-0,15	,085	gleiche Varianz	-1,0	,65	,705
	HT III	3,8	60	2,3 6			ungleiche Varianz	-1,0	,65	,705

Anh. 3, Tab. 14 Hypothese B₅ – doppelter T-Test (explorativ) je Körperregion

		MW in ng/ml	N	STD	MW der Differenz in ng/ml	Levene-Test der Varianzgleichheit		95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2- seitig)
						Sig.		Untere	Obere	
25OHD ₃ -Anstieg nach 3xUVR Bauch	weiblich	5,8	10	1,3 0	0,10	,000	gleiche Varianz	-,9	1,05	,834
	männlich	5,7	10	0,6 1			ungleiche Varianz	-,9	1,08	,835
25OHD ₃ -Anstieg nach 3 Expositionen Gesicht	weiblich	6,8	10	1,6 6	1,10	,256	gleiche Varianz	-,3	2,46	,104
	männlich	5,7	10	1,1 9			ungleiche Varianz	-,3	2,47	,106
25OHD ₃ -Anstieg nach 3 Expositionen Rücken	weiblich	5,4	9	0,8 4	0,60	,124	gleiche Varianz	,0	1,25	,064
	männlich	4,8	10	0,4 5			ungleiche Varianz	-,1	1,29	,078
25OHD ₃ -Anstieg nach 3 Expositionen Wade	weiblich	1,4	10	0,6 5	-0,39	,668	gleiche Varianz	-1,1	,32	,268
	männlich	1,8	10	0,8 6			ungleiche Varianz	-1,1	,33	,269
25OHD ₃ -Anstieg nach 3 Expositionen Hand	weiblich	1,8	10	0,9 0	0,27	,434	gleiche Varianz	-,5	1,07	,485
	männlich	1,5	10	0,8 0			ungleiche Varianz	-,5	1,07	,485
25OHD ₃ -Anstieg nach 3 Expositionen Oberschenkel	weiblich	2,5	10	1,3 5	0,45	,253	gleiche Varianz	-,5	1,43	,347
	männlich	2,0	10	0,6 0			ungleiche Varianz	-,6	1,46	,352
25OHD ₃ -Anstieg nach Studie B (Differenz vor/nach Studie)	weiblich	4,2	9	4,0 9	-4,83	,440	gleiche Varianz	-9,3	-,41	,034
	männlich	9,1	10	4,9 6			ungleiche Varianz	-9,2	-,45	,033
25OHD ₃ -Anstieg in Studie B (kumuliert, ohne Absinken in den Auswasch- phasen)	weiblich	3,9	59	2,4 2	0,33	,060	gleiche Varianz	-,5	1,14	,416
	männlich	3,6	60	2,0 0			ungleiche Varianz	-,5	1,14	,417

Anh. 3, Tab. 15 Hypothese B₆ – doppelter T-Test

		MW in ng/ml	N	STD	MW der Differenz in ng/ml	Levene-Test der Varianzgleichheit		95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2- seitig)
						Sig.		Untere	Obere	
in den Auswaschphasen kumulierte 25OHD ₃ -Änderung	HT II	-13,6	9	5,58	-0,29	,784	gleiche Varianz	-5,8	5,24	,914
	HT III	-13,4	10	5,81			ungleiche Varianz	-5,8	5,23	,914

Anh. 3, Tab. 16 Hypothese B₇ – doppelter T-Test

		MW in ng/ml	N	STD	MW der Differenz in ng/ml	Levene-Test der Varianzgleichheit		95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2- seitig)
						Sig.		Untere	Obere	
in den Auswaschphasen kumulierte 25OHD ₃ -Änderung	w	-16,8	9	5,04	-6,24	,780	gleiche Varianz	-10,7	-1,72	,010
	m	-10,5	10	4,28			ungleiche Varianz	-10,8	-1,66	,011

14.3 Studie C und D

14.3.1 Hypothesenprüfung

Anh. 3, Tab. 17 Hypothese C_1 – ANOVA mit nicht-orthogonalen Kontrasten (Sidak-Korrektur: $p = 0,025$ bei 2-seitiger Ausgabe in SPSS)

ONEWAY ANOVA – Studie C

		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
25OHD ₃ -Anstieg TK	Zwischen den Gruppen	282	3	94,1	34,3	,000
	Innerhalb der Gruppen	319	116	2,75		
	Gesamt	601	119			
25OHD ₃ -Anstieg GK	Zwischen den Gruppen	3196	3	1065	74,5	,000
	Innerhalb der Gruppen	1659	116	14,3		
	Gesamt	4856	119			

Kontrast-Koeffizienten

Kontrast	Studie				
	C.1	C.2	C.3.1	C.3.2	
1	-1	1	0	0	⇒ C.1 vs. C.2
2	0	-1	,5	,5	⇒ C.2 vs. MW(C.3.1, C.3.2)

Kontrast-Tests

	Kontrast	Sig. (2-seitig)	
25OHD ₃ -Anstieg TK	gleiche Varianz	1	,000
		2	,000
	ungleiche Varianz	1	,000
		2	,001
25OHD ₃ -Anstieg GK	gleiche Varianz	1	,000
		2	,000
	ungleiche Varianz	1	,000
		2	,000

Anh. 3, Tab. 18 Hypothese D₁ – ANOVA mit nicht-orthogonalen Kontrasten (Sidak-Korrektur: p = 0,025 bei 2-seitiger Ausgabe in SPSS)

ONEWAY ANOVA – Studie D

		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
25OHD ₃ -Anstieg TK	Zwischen den Gruppen	8,9	2	4,44	4,64	,019
	Innerhalb der Gruppen	25,8	27	,96		
	Gesamt	34,7	29			
25OHD ₃ -Anstieg GK	Zwischen den Gruppen	11,5	2	5,77	3,65	,041
	Innerhalb der Gruppen	39,5	25	1,58		
	Gesamt	51,0	27			

Kontrast-Koeffizienten

Kontrast	Studie			
	D.1	D.2	D.3	
1	-1	1	0	⇒ D.1 vs. D.2
2	0	-1	1	⇒ D.2 vs. D.3

Kontrast-Tests

		Kontrast	Sig. (2-seitig)
25OHD ₃ -Anstieg TK	gleiche Varianz	1	,008
		2	,030
	ungleiche Varianz	1	,000
		2	,081
25OHD ₃ -Anstieg GK	gleiche Varianz	1	,013
		2	,386
	ungleiche Varianz	1	,007
		2	,440

Anh. 3, Tab. 19 Hypothese C,D₂ – Mittelwert und Korrelationen nach Spearman

Studie			25OHD ₃ nach 2 Wo Gk	25OHD nach 2 Wo Gk	Spearman	Pearson		
					Anstieg 25OHD ₃ in Woche 3 GK	1 / (Anstieg 25OHD ₃ in Wo 3 Gk)		
C.3.1	N	Gültig	20	Korrelationskoeffizient	-,453	,726		
		Fehlend	0				Sig. (1-seitig)	,023
	Mittelwert	26,5	N				20	20
	STD	7,03						
C.3.	N	Gültig	20	Korrelationskoeffizient	,048	-,006		
		Fehlend	1				Sig. (1-seitig)	,420
	Mittelwert	46,6	N				20	20
	STD	13,37						
D.3	N	Gültig	9	Korrelationskoeffizient	,000	,387		
		Fehlend	1				Sig. (1-seitig)	,500
	Mittelwert	23,9	N				9	9
	STD	7,09						

C.1	N	Gültig	40	25OHD nach 2 Wo Gk	Korrelationskoeffizient	-,209	-,046
		Fehlend	0		Sig. (1-seitig)	,098	,389
	Mittelwert	22,8	N		40	40	
		STD	8,54				
C.2	N	Gültig	40	25OHD nach 2 Wo Gk	Korrelationskoeffizient	-,003	,003
		Fehlend	0		Sig. (1-seitig)	,492	,492
	Mittelwert	25,8	N		40	40	
		STD	8,07				
C.4	N	Gültig	10	25OHD nach 2 Wo Gk	Korrelationskoeffizient	-,006	-,015
		Fehlend	0		Sig. (1-seitig)	,493	,484
	Mittelwert	25,8	N		10	10	
		STD	6,79				
D.1	N	Gültig	10	25OHD nach 2 Wo Gk	Korrelationskoeffizient	,517	-,488
		Fehlend	0		Sig. (1-seitig)	,077	,091
	Mittelwert	20,6	N		9	9	
		STD	5,92				
D.2	N	Gültig	10	25OHD nach 2 Wo Gk	Korrelationskoeffizient	-,212	,151
		Fehlend	0		Sig. (1-seitig)	,278	,339
	Mittelwert	20,4	N		10	10	
		STD	6,01				

Anh. 3, Tab. 20 Hypothese C₃D₃ – gepaarter T-Test (1-seitig)

		MW in ng/ml	N	STD	MW der Differenz in ng/ml	STD der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2- seitig)
							Untere	Obere	
C.3.1	25OHD ₃ -Anstieg GK	11,5	20	4,56	5,27	6,69	2,14	8,40	,002
	25OHD ₃ -Anstieg TK	6,21	20	3,43					
C.3.2	25OHD ₃ -Anstieg GK	21,2	20	8,09	17,48	8,43	13,54	21,42	,000
	25OHD ₃ -Anstieg TK	3,68	20	2,10					
D.3	25OHD ₃ -Anstieg GK	5,52	9	1,52	4,09	1,83	2,68	5,50	,000
	25OHD ₃ -Anstieg TK	1,43	9	,40					

Anh. 3, Tab. 21 Hypothese C₄ – doppelter T-Test

			MW in ng/ml	N	STD	MW der Differenz in ng/ml	Levene-Test der Varianzgleichheit		95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2- seitig)
							Sig.		Untere	Obere	
C.3.1	25OHD ₃ - Anstieg GK	40-65a	12,1	13	4,67	1,80	,66 2	gleiche Varianz	-2,73	6,32	,415
		18-30a	10,3	7	4,43			ungleiche Varianz	-2,78	6,37	,411
C.3.2	25OHD ₃ - Anstieg GK	40-65a	19,5	7	3,56	-2,50	,08 9	gleiche Varianz	-10,60	5,59	,524
		18-30a	22,0	13	9,75			ungleiche Varianz	-8,88	3,88	,419

Anh. 3, Tab. 22 Hypothese C,D₅ – doppelter T-Test

		MW in ng/ml	N	STD	MW der Differenz in ng/ml	Levene-Test der Varianzgleichheit		95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2- seitig)
						Sig.		Untere	Obere	
25OHD ₃ -Anstieg Ganzkörper	C.3.2	22,5	8	11,7	17,00	,015	gleiche Varianz	8,7	25,34	,001
	D.3	5,5	9	1,52			ungleiche Varianz	7,2	26,78	,004

14.3.2 Prüfen von Gleichheitshypothesen**Anh. 3, Tab. 23** Hypothese C₆ – doppelter T-Test

			MW in ng/ml	N	STD	MW der Differenz in ng/ml	Levene-Test der Varianzgleichheit		95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2- seitig)
							Sig.		Untere	Obere	
C.3.1	25OHD ₃ - Anstieg GK	HT II	11,4	8	4,90	-,182	,58 2	gleiche Varianz	-4,67	4,30	,933
		HT III	11,6	12	4,53			ungleiche Varianz	-4,83	4,47	,934
C.3.2	25OHD ₃ - Anstieg GK	HT II	21,5	12	9,60	,734	,52 8	gleiche Varianz	-7,23	8,70	,849
		HT III	20,7	8	5,70			ungleiche Varianz	-6,47	7,94	,833

Anh. 3, Tab. 24 Hypothese C,D₇ – doppelter T-Test

		MW in ng/ml	N	STD	MW der Differenz in ng/ml	Levene-Test der Varianzgleichheit		95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2- seitig)
						Sig.		Untere	Obere	
C.2: 25OHD ₃ - Anstieg GK	weiblich	5,9	7	1,5	-0,32	0,19	gleiche Varianz	-2,4	1,77	,731
	männlich	6,3	3	0,2			ungleiche Varianz	-1,7	1,08	,599
D.3: 25OHD ₃ - Anstieg GK	weiblich	5,9	5	1,7 2	-0,28	,000	gleiche Varianz	-1,4	,83	,619
	männlich	5,0	4	1,2 8			ungleiche Varianz	-1,9	1,34	,723

14.3.3 Explorative Signifikanztests

Anh. 3, Tab. 25 Hypothese C,D₈ – Korrelation nach Spearman

		Studie C		Studie D	
		25OHD ₃ - Anstieg TK	25OHD ₃ - Anstieg GK	25OHD ₃ - Anstieg TK	25OHD ₃ - Anstieg GK
Epidermisdicke Bauch vor Exposition	r _s Sig. (1-seitig) N		,028 ,377 127		-,279 ,079 27
Epidermisdicke Bauch nach Studie	r _s Sig. (1-seitig) N		-,067 ,228 127		-,020 ,461 28
Epidermisdicke Rücken vor Exposition	r _s Sig. (1-seitig) N		-,001 ,496 129		-,098 ,310 28
Epidermisdicke Rücken nach Studie	r _s Sig. (1-seitig) N		,079 ,190 126		-,486 ,005 27
Epidermisdicke Stirn vor Exposition	r _s Sig. (1-seitig) N	-,121 ,091 123		,265 ,086 28	
Epidermisdicke Stirn nach Studie	r _s Sig. (1-seitig) N	-,020 ,411 127		,214 ,137 28	
Epidermisdicke Wange vor Exposition	r _s Sig. (1-seitig) N	,022 ,409 115		-,030 ,438 30	
Epidermisdicke Wange nach Studie	r _s Sig. (1-seitig) N	,069 ,226 121		-,131 ,253 28	
MW Epidermis- dicke Bauch vor/nach Studie	r _s Sig. (1-seitig) N		-,012 ,449 125		-,271 ,085 27
MW Epidermis- dicke Rücken vor/nach Studie	r _s Sig. (1-seitig) N		,077 ,197 125		-,338 ,042 27
MW Epidermis- dicke Stirn vor/nach Studie	r _s Sig. (1-seitig) N	-,093 ,157 120		,267 ,094 26	
MW Epidermis- dicke Wange vor/nach Studie	r _s Sig. (1-seitig) N	,079 ,206 110		-,104 ,299 28	

Anh. 3, Tab. 26 Rangfolge C,D – doppelter T-Test

		MW in ng/ml	N	STD	MW der Differenz in ng/ml	Levene-Test der Varianzgleichheit		95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2-seitig)
						Sig.		Untere	Obere	
25OHD ₃ -Anstieg	C.1 (GK)	5,93	40	,62	-0,278	,000	gleiche Varianz	-1,39	,834	,619
	C.3.1 (TK)	6,21	20	3,43			ungleiche Varianz	-1,89	1,34	,723
25OHD ₃ -Anstieg TK	D.2	2,92	10	0,48	1,00	0,207	gleiche Varianz	-,092	2,10	,070
	D.3	1,92	10	1,58			ungleiche Varianz	-,149	2,16	,081
25OHD ₃ -Anstieg GK	D.2	6,03	10	1,25	0,510	,429	gleiche Varianz	-,833	1,85	,434
	D.3	5,52	9	1,52			ungleiche Varianz	-,856	1,88	,440

14.4 Studie E.1 und E.2

14.4.1 Hypothesenprüfung

Anh. 3, Tab. 27 Hypothese E.1/2₁ – gepaarter T-Test (1-seitig)

	MW in ng/ml	N	STD	MW der Differenz in ng/ml	STD der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2-seitig)
						Untere	Obere	
25OHD ₃ -Anstieg bei 0,7 MED TK	1,92	38	1,98	-1,28	3,17	-2,32	-0,24	0,017
25OHD ₃ -Anstieg bei 0,3 MED TK	3,20	38	2,48					
25OHD ₃ -Anstieg bei 0,3 MED GK	7,05	38	6,37	-,15	8,51	-2,95	2,65	,915
25OHD ₃ -Anstieg bei 0,1 MED GK	7,20	38	5,27					

Anh. 3, Tab. 28 Hypothese E.1/2₂ – Korrelation nach Pearson

		25OHD ₃ -Anstieg bei 0,3 MED TK	25OHD ₃ -Anstieg bei 0,7 MED TK	25OHD ₃ -Anstieg bei 0,1 MED GK	25OHD ₃ -Anstieg bei 0,3 MED GK
25OHD ₃ -Niveau vor Exposition	r	,012			
	Sig. (1-seitig)	,472			
	N	39			
25OHD ₃ -Niveau nach 0,3 MED TK	r		-,321		
	Sig. (1-seitig)		,025		
	N		38		
25OHD ₃ -Niveau nach 0,7 MED TK	r			-,573	
	Sig. (1-seitig)			,000	
	N			39	
25OHD ₃ -Niveau nach 0,1 MED GK	r				-,376
	Sig. (1-seitig)				,010
	N				38

Anh. 3, Tab. 29 Hypothese E.1/2₃ – gepaarter T-Test (1-seitig)

	MW in ng/ml	N	STD	MW der Differenz in ng/ml	STD der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2-seitig)
						Untere	Obere	
25OHD ₃ -Anstieg bei 0,3 MED GK	7,15	37	6,43	4,03	6,96	1,71	6,35	,001
25OHD ₃ -Anstieg bei 0,3 MED TK	3,11	37	2,46					

Anh. 3, Tab. 30 Hypothese E.1/2₄ – doppelter T-Test (1-seitig)

	MW in ng/ml	N	STD	MW der Differenz in ng/ml	Levene-Test der		95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2-seitig)
					Sig.		Untere	Obere	
25OHD ₃ -Anstieg insgesamt	40-65a	18,1	20	10,1	,071	gleiche Varianz	-8,25	3,56	,426
	18-30a	20,4	18	7,56			ungleiche Varianz	-8,17	3,48

Anh. 3, Tab. 31 Hypothese E.1/2₅ – Korrelation nach Spearman

			25OHD ₃ -Anstieg insgesamt
HT II	MED	r _s	,126
		Sig. (1-seitig)	,299
		N	20
HT III	MED	r _s	-,029
		Sig. (1-seitig)	,454
		N	18

Anh. 3, Tab. 32 Hypothese E.1/2₆ – Korrelation nach Pearson

		25OHD ₃ -Anstieg bei 0.3 MED TK	25OHD ₃ -Anstieg bei 0.7 MED TK	25OHD ₃ -Anstieg bei 0.1 MED GK	25OHD ₃ -Anstieg bei 0.3 MED GK
Summe SED nach 0,3 MED TK	r Sig. (1-seitig) N	-,246 ,071 37			
Summe SED nach 0,7 MED TK	r Sig. (1-seitig) N		,055 ,372 37		
Summe SED nach 0,1 MED GK	r Sig. (1-seitig) N			,178 ,143 38	
Summe SED nach 0,3 MED GK	r Sig. (1-seitig) N				-,007 ,483 38
E.1.1 Personendosis Elbe + Alltag	r Sig. (1-seitig) N	-,077 ,326 37			
E.1.2 Personendosis Elbe + Alltag	r Sig. (1-seitig) N		-,013 ,468 37		
E.2.1 Personendosis Elbe + Alltag	r Sig. (1-seitig) N			,188 ,130 38	
E.2.2 Personendosis Elbe + Alltag	r Sig. (1-seitig) N				-,081 ,317 37

14.4.2 Prüfen von Gleichheitshypothesen**Anh. 3, Tab. 33** Hypothese E.1/2₇ – doppelter T-Test

		MW in ng/ml	N	STD	MW der Differenz in ng/ml	Levene-Test der Varianzgleichheit	95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2- seitig)	
						Sig.	Untere	Obere		
25OHD ₃ - Anstieg insgesamt	HT II	21,68	20	8,57	5,20	,408	gleiche Varianz	-,50	10,89	,073
	HT III	16,48	18	8,73						

Anh. 3, Tab. 34 Hypothese E.1/2₈ – doppelter T-Test

		MW in ng/ml	N	STD	MW der Differenz in ng/ml	Levene-Test der Varianzgleichheit	95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2- seitig)	
						Sig.	Untere	Obere		
25OHD ₃ - Anstieg insgesamt	w	18,54	25	9,62	-1,97	,288	gleiche Varianz	-8,21	4,27	,527
	m	20,51	13	7,59						

14.4.3 Explorative Signifikanztests

Anh. 3, Tab. 35 Hypothese E.1/2₉ – Korrelation nach Spearman

	25OHD ₃ - Anstieg bei 0,3 MED TK	25OHD ₃ - Anstieg bei 0,7 MED TK	25OHD ₃ - Anstieg bei 0,1 MED GK	25OHD ₃ - Anstieg bei 0,3 MED GK	25OHD ₃ - Anstieg insgesamt
Epidermisdicke r _s	,038	,220	-,240	,153	,075
Stirn vor Exposition	Sig. (1-seitig) N	,417 33	,113 32	,090 33	,201 32
Epidermisdicke r _s	,149	,266	,045	,102	,257
Wange vor Exposition	Sig. (1-seitig) N	,189 37	,059 36	,397 37	,277 36
Epidermisdicke r _s			,103	-,276	-,108
Rücken vor Exposition	Sig. (1-seitig) N		,270 38	,049 37	,262 37
Epidermisdicke r _s			,151	-,096	-,033
Bauch vor Exposition	Sig. (1-seitig) N		,183 38	,287 37	,424 37

Anh. 3, Tab. 36 Rangfolge E – gepaarter T-Test

	MW in ng/ml	N	STD	MW der Differenz in ng/ml	STD der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2- seitig)
						Untere	Obere	
25OHD ₃ nach 0,1 MED GK	31,5	39	7,38	5,38	5,19	3,67	7,09	,000
25OHD ₃ nach 0,7 MED TK	24,2	39	9,00					

14.5 Studie E.3

14.5.1 Hypothesenprüfung

Anh. 3, Tab. 37 Hypothese E.3₁ – Korrelation nach Spearman

	25OHD ₃ - Level
r _s	,399
Globalstrahlung Sig. (1-seitig)	,000
N	211

Anh. 3, Tab. 38 Hypothese E.3₁ – Korrelation nach Pearson (explorativ)

	MW 25OHD ₃ - Level
r	,690
Globalstrahlung Sig. (1-seitig)	,065
N	6

Anh. 3, Tab. 39 Hypothese E.3₂ – doppelter T-Test

	MW in ng/ml	N	STD	MW der Differenz in ng/ml	Levene-Test der Varianzgleichheit		95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2- seitig)
					Sig.		Untere	Obere	
25OHD ₃ -Level September 09	HT II	32,9	14	14,2	,583	gleiche Varianz	-7,81	10,5	,769
	HT III	31,6	20	11,9			1,33	ungleiche Varianz	-8,21

14.5.2 Prüfen von Gleichheitshypothesen

Anh. 3, Tab. 40 Hypothese E.3₃ – doppelter T-Test

		MW in ng/ml	N	STD	MW der Differenz in ng/ml	Levene-Test der Varianzgleichheit		95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2-seitig)
						Sig.		Untere	Obere	
25OHD ₃ -Level September 09	w	31,7	25	12,3	-1,82	,600	gleiche Varianz	-12,00	8,4	,718
	m	33,5	9	14,5			ungleiche Varianz	-13,56	9,9	,742

14.5.3 Explorative Signifikanztests

Anh. 3, Tab. 41 Hypothese E.3₄ – Korrelation nach Pearson

		25OHD ₃ -Änderung					25OHD ₃ -Level					
		Sep 08 - Jan	Jan 09 - Mai	Mai 09 - Sep	Sep 09 - Jan	Jan 10 - Mai	Jan 09	Jan 09	Mai 09	Sep 09	Jan 10	Mai 10
Personendosis	r						,50					
Messzeitraum	Sig. (1-seitig)						,00					
Jun 08 – Sep 08	N						27					
Personendosis	r	-,130						,22				
Messzeitraum	Sig. (1-seitig)	,255						,12				
Sep 08 – Jan 09	N	28						28				
Personendosis	r		,197						,42			
Messzeitraum	Sig. (1-seitig)		,178						,01			
Jan 09 – Mai 09	N		24						24			
Personendosis	r			-,011						,08		
Messzeitraum	Sig. (1-seitig)			,479						,34		
Mai 09 – Sep 09	N			23						23		
Personendosis	r				-,099						,20	
Messzeitraum	Sig. (1-seitig)				,326						,17	
Sep 09 – Jan 10	N				23						23	
Personendosis	r					-,345						,02
Messzeitraum	Sig. (1-seitig)					,063						,45
Jan 10 – Mai 10	N					21						21

Anh. 3, Tab. 42 Hypothese E.3₅ – Korrelation nach Spearman

		25OHD ₃ -Level Sep 08	25OHD ₃ -Level Jan 09	25OHD ₃ -Level Mai 09	25OHD ₃ -Level Sep 09	25OHD ₃ -Level Jan 10	25OHD ₃ -Level Mai 10
Alter	r _s	,184	,168	,116	-,128	,222	,011
	Sig. (1-seitig)	,134	,160	,257	,236	,104	,476
	N	38	37	34	34	34	34

Anh. 3, Tab. 43 Hypothese E.3₆ – Korrelation nach Pearson

		25OHD ₃ -Level Sep 08	25OHD ₃ -Level Jan 10	25OHD ₃ -Level Mai 10
Epidermisdicke Stirn Sep 08	r _s	-,123		
	Sig. (1-seitig)	,237		
	N	36		
Epidermisdicke Wange Sep 08	r _s	-,099		
	Sig. (1-seitig)	,286		
	N	35		
Epidermisdicke Stirn Jan 10	r _s		-,195	
	Sig. (1-seitig)		,165	
	N		27	
Epidermisdicke Wange Jan 10	r _s		-,056	
	Sig. (1-seitig)		,390	
	N		27	
Epidermisdicke Stirn Mai 10	r _s			-,151
	Sig. (1-seitig)			,213
	N			30
Epidermisdicke Wange Mai 10	r _s			-,394
	Sig. (1-seitig)			,014
	N			31

Anh. 3, Tab. 44 Hypothese E.3₇ – Korrelation nach Pearson

		Personen- dosis Jun 08 - Sep 08	Personen- dosis Sep 08 - Jan 09	Personen- dosis Jan 09 - Mai 09	Personen- dosis Mai 09 - Sep 09	Personen- dosis Sep 09 - Jan 10	Personen- dosis Jan 10 - Mai 10
r		,561	,382	,453	,361	,345	,175
Alter	Sig. (1-seitig)	,001	,022	,015	,045	,049	,231
N		27	28	23	23	24	20

14.6 Studie C.4

14.6.1 Hypothesenprüfung

Anh. 3, Tab. 45 Hypothese C₉ – doppelter T-Test

		MW in ng/ml	N	STD	MW der Differenz in ng/ml	Levene-Test der Varianzgleichheit	95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2- seitig)	
						Sig.	Untere	Obere		
Anstieg 25OHD ₃ Gesicht und Hände	C.1 (HT II, 18-30a)	1,6	10	0,4	-1,70	,012	gleiche Varianz	-2,25	-1,1	,000
	C.4	3,3	10	0,8			ungleiche Varianz	-2,27	-1,1	,000
Anstieg 25OHD ₃ Ganzkörper	C.1 (HT II, 18-30a)	6,2	10	0,9	-0,38	,337	gleiche Varianz	-1,26	,5	,383
	C.4	6,6	10	1,0			ungleiche Varianz	-1,26	,5	,384
Anstieg 25OHD ₃ Gesicht und Hände	C.1 (HT II, 18-65a)	1,6	20	0,4	-1,71	,004	gleiche Varianz	-2,13	-1,3	,000
	C.4	3,3	10	0,8			ungleiche Varianz	-2,26	-1,2	,000
Anstieg 25OHD ₃ Ganzkörper	C.1 (HT II, 18-65a)	6,0	20	0,8	-0,57	,149	gleiche Varianz	-1,25	,1	,099
	C.4	6,6	10	1,0			ungleiche Varianz	-1,34	,2	,134

14.7 Weitere Berechnungen

Anh. 3, Tab. 46 Veränderung von Blutdruck und Puls durch künstliche UV-Exposition in Studien C und D

	Systole			Diastole			Puls		
	Wert vor 6. UVR (GK) - Ausgangswert	Wert vor 4./5. UVR (GK) - Ausgangswert	Wert vor 6. UVR (TK) - Ausgangswert	Wert vor 6. UVR (GK) - Ausgangswert	Wert vor 4./5. UVR (GK) - Ausgangswert	Wert vor 6. UVR (TK) - Ausgangswert	Wert vor 6. UVR (GK) - Ausgangswert	Wert vor 4./5. UVR (GK) - Ausgangswert	Wert vor 6. UVR (TK) - Ausgangswert
C.1	-1.4	-1	1	2.1	-2.2*	1	-0.9	-7.8*	-3.7
C.1 18-30a	-3.2*	-1.6		2.3	-1.9*		1.6	-7.3*	
C.1 40-65a	0.4	-0.5		1.9	-2.6*		-3.5	-8.2*	
C.2	-5.3*	-5*	-4.6*	-5*	-2*	-2.9*	1.7	3.7*	0.1
C.2 18-30a	-0.8	-1.5		-3.6*	-0.4*		3.2	4.8	
C.2 40-65a	-9.8*	-8.5*		-5.3*	-3.5*		0.1	2.5	
C.3.1	-5.4*	-4.3	-1.5	-5.8*	-4.6*	-0.6	-3.6	-1.7	-2.1
C.3.1 18-30a	-8.8*	-11.2*		-8.1*	-6.5*		-6.8	-4.5	
C.3.1 40-65a	-3.4	-0.2		-4.6	-3.6		-1.7	0	
C.3.2	4.4*	5.4*	-0.1	5.9*	7.1*	1.7	1	5.1*	-3.4*
C.3.2 18-30a	4.5*	7.1*		3.4	7.4*		1.5	8.5*	
C.3.2 40-65a	4.2	2.4		10.2*	6.6*		0.3	-0.7	
C.4	-3.9	-1.8	-1.1	-0.2	-2.6	-2.6	2.6	2.7	3.6
D.1	-0.4	-3.4	-0.8	1.6	-0.9	-0.8		-5.8	0.5
D.2	-6.1*	-3.9	-4.3	-4.7*	-2.5	-3*	-1.3	-7.8*	-6.2
D.3	-4.7	-2.5	-2.1	-4.9*	-1.9	-5.4*	-12.8*	-11.3*	-6.4

* Die Veränderung ist auf 5%-Niveau signifikant (1-seitig).

für C.1 Wert vor 5. UVR (Ganzkörper), sonst vor 4. UVR

Anh. 3, Tab. 47 Verteilung der Antworten auf Fragen nach den Ernährungsgewohnheiten der Probanden (in % – aufgeteilt nach 25OHD₃-Level – Fragebogen s. Anh. 1, Abb. 8 a, b – Fragen Na2, Na9)

25OHD ₃ -Level / ng/ml	0-15		15-30		30-max	
Antwort	ja	nein	ja	nein	ja	nein
Na2: Frühstück im Urlaub	92	8	97	3	100	0
Na2: Abendessen im Urlaub	92	8	97	3	100	0
Na9: kein Mitbringen von Essen zur Arbeit von zu Hause	14	86	6	94	9	91

Anh. 3, Tab. 48 Verteilung der Antworten auf Fragen nach den Ernährungsgewohnheiten der Probanden (in % – aufgeteilt nach 25OHD₃-Level – Fragebogen s. Anh. 1, Abb. 8 a, b – Fragen Na5, Na17)

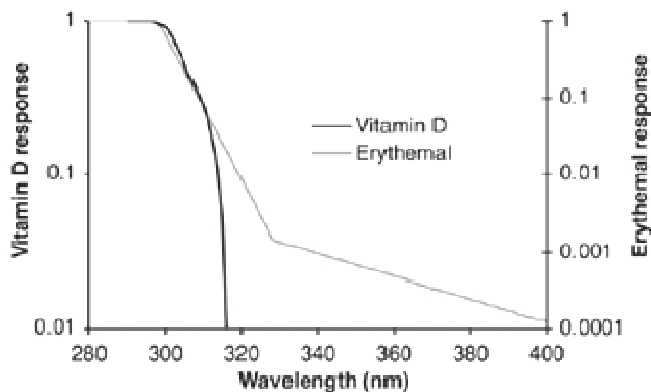
25OHD ₃ -Level / ng/ml	0-15				
Antwort	nie	1x	2-4x	5-8x	öfter
Na5: Fisch pro Monat	12	22	47	15	3
Antwort	nie/selten	1	2-3	4-5	> 5
Na17: Tee pro Tag (Tassen)	36	20	24	19	2
25OHD ₃ -Level / ng/ml	15-30				
Antwort	nie	1x	2-4x	5-8x	öfter
Na5: Fisch pro Monat	1	27	44	23	4
Antwort	nie/selten	1	2-3	4-5	> 5
Na17: Tee pro Tag (Tassen)	38	23	16	10	13
25OHD ₃ -Level / ng/ml	30-max				
Antwort	nie	1x	2-4x	5-8x	öfter
Na5: Fisch pro Monat	3	12	61	15	9
Antwort	nie/selten	1	2-3	4-5	> 5
Na17: Tee pro Tag (Tassen)	15	33	33	9	9

15 Anhang 4: Ausführliche Literaturstudie 2007/08

1. Zwischenbericht (Arbeitsschritt 1)

15.1 Einleitung / Übersicht

Die solare UV-Strahlung kann in menschlicher Haut zwei völlig gegensätzliche Effekte auslösen: in positiver Hinsicht (A) die Induktion der Synthese von Vitamin D₃ und in negativer Hinsicht (B) die Verursachung akuter und chronischer Hautschäden. Die Aktionsspektren für die Entstehung von Prävitamin D₃ aus Provitamin D₃ (7-Dehydrocholesterol, 7-DHC), die Erythembildung und die Bildung von Cyclobutanpyrimidindimeren (CPD) aus DNA (Schädigungsmarker) weisen allesamt ein Maximum im UVB-Bereich (280-320 nm) auf, wie in (Wolpowitz und Gilchrest, 2006) zusammengefasst wurde. Anh. 4, Abb. 1 demonstriert exemplarisch die Ähnlichkeit der Aktionsspektren im Bereich der Maxima für die Synthese von Prävitamin D₃ / Vitamin D₃ und das UV-Erythem.



Anh. 4, Abb. 1 Aktionsspektren für die Entstehung von Vitamin D₃ und das UV-Erythem (Kimlin et al., 2007)

Das Erythema-Reference-Aktionsspektrum, zwischenzeitlich CIE-Standard (CIE, 1998), zeigt eine starke Abhängigkeit der Erythembildung von der Wellenlänge insbesondere im Bereich 297 nm bis 330 nm, setzt sich aber auch in den UVA-Bereich (320-400 nm) fort. Derzeit wird das Aktionsspektrum für Prävitamin D₃ / Vitamin D₃ nach MacLaughlin et al. (1982) am meisten akzeptiert. Anh. 4, Abb. 1 zeigt, dass die Vitamin-D₃-Synthese streng auf den UVB-Bereich beschränkt ist. Bei Wellenlängen von > 315 nm findet anscheinend keine Vitamin-D₃-Produktion mehr statt. Es soll jedoch nicht unerwähnt bleiben, dass zumindest eine theoretische Wahrscheinlichkeit für die Entstehung von Prävitamin D₃ im kurzwelligen UVA besteht. Im Sonnenlicht könnte unter Berücksichtigung der CIE-Definition für UVB (280-315 nm) ein Anteil von 3-4 % an der Prävitamin-D₃-Gesamtproduktion resultieren. Der UVB-Bereich, der von Dermatologen präferiert wird (280-320 nm), ließe nur einen Anteil von < 1% an der Gesamtproduktion von Prävitamin D₃ zu (CIE, 2006).

Insgesamt machen diese Zusammenhänge deutlich, dass die kutane Photosynthese von Prävitamin D₃ und die nachfolgende Entstehung von Vitamin D₃ nicht losgelöst von akuter und chronischer Hautschädigung durch UV-Strahlung betrachtet werden darf. Bereits weniger als 6 erlebte Sonnenbrände im Leben können zur Erhöhung des individuellen Hautkrebsrisikos führen (Wolpowitz und Gilchrest, 2006). In der Bundesrepublik Deutschland liegen die Inzidenzen für das maligne Melanom, das Plattenepithelkarzinom und das Basalzellkarzinom zur Zeit bei ca. 12, ca. 25 und ca. 80 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr. Die Tendenz ist steigend und spiegelt damit einen weltweit beobachteten Trend wider (SSK, 1996). UV-Strahlen wirken mutagen und werden heute als potentes Karzinogen für diese Hauttumoren angesehen (IARC, 1992; Report on Carcinogens, 11th ed.). Darüber gilt Sonnenlicht als Auslöser für chromosomale Aberrationen in Hautzellen, die ihrerseits ebenfalls zur Karzinogenese beitragen (Emri et al., 2000).

15.2 Aktueller Wissensstand (Literaturübersicht)

15.2.1 Der Vitamin-D₃-Stoffwechsel in der Haut

Durch eine photochemische Reaktion (spektrales Wirkungsmaximum: 297 - 302 nm) wird in den suprabasalen Schichten der Haut zunächst Prävitamin D₃ aus 7-Dehydrocholesterol (7-DHC, Provitamin D₃) gebildet (MacLaughlin et al., 1982; Holick et al., 1980). In einer temperatur- und zeitabhängigen Isomerisierungsreaktion wird Prävitamin D₃ zu Vitamin D₃ isomerisiert. Wenn junge Erwachsene einer UV-Ganzkörperbestrahlung ausgesetzt werden, erreichen die Serumkonzentrationen von Vitamin D₃ nach 12-24 h Maximalwerte (Adams et al., 1982; Clemens et al., 1982; Holick et al., 1989; Tian et al., 1983). Die Halbwertszeit ($\tau_{1/2}$) für die Umwandlung von Prävitamin D₃ in Vitamin D₃ beträgt in normaler humaner Haut etwa 2,5 h (Tian et al., 1983). Innerhalb von vier $\tau_{1/2}$ -Intervallen (10 h) werden demzufolge 93,75 % Prävitamin D₃ in Vitamin D₃ umgewandelt. Das bedeutet, dass das gebildete Vitamin D₃ relativ rasch aus der Haut in das zirkulierende Blut ausgeschleust wird. Über diesen Syntheseweg werden etwa 90 % des Vitamin-D-Bedarfs gedeckt; die restlichen 10 % gelangen über die Nahrung in den Organismus (Der Terminus „Vitamin D“ entspricht der Summe aus kutan gebildetem Vitamin D₃ plus Vitamin D₃ und Vitamin D₂, welche mit der Nahrung zugeführt werden). Nach Bindung an Carrierproteine (insbesondere Vitamin-D-Bindungsprotein (DBP)) wird Vitamin D zur Leber transportiert und dort am C₂₅-Kohlenstoffatom hydroxyliert. Fettgewebe kann Vitamin D ebenfalls einlagern und speichern, so dass die Synthese von 25OHD in der Leber invers mit der Fettgewebsmenge assoziiert ist (Buffington et al., 1993; Bell et al., 1985; Liel et al., 1988). Statistische Berechnungen haben gezeigt, dass das Lebensalter, die Fettmasse, die physische Aktivität und der Monat der Blutabnahme zu etwa 21 % die Varianz des Vitamin-D-Status bestimmen (Lucas et al., 2005). Vitamin D ist ein fettlösliches Vitamin; viele Menschen mit Fettabsorptionsstörungen lassen daher nach oraler Aufnahme von Vitamin D₃ oder Vitamin D₂ therapierefraktär keinen eindeutigen Anstieg des Serumspiegels von 25OHD erkennen. Diese Personengruppe ist dann vollständig auf das in der Haut gebildete Vitamin D₃ angewiesen. Das gebildete 25-Hydroxyvitamin D wird ebenfalls carriergebunden zur Niere aber auch zu anderen Geweben transportiert und unterliegt dort einer Hydroxylierung in C1 α -Position, wodurch hormonell aktives 1 α ,25(OH)₂D (Calcitriol) entsteht. Das Calcitriol wirkt intra- und extrarenal und wird überwiegend carriergebunden auf dem Blutwege zu anderen Vitamin-D-Rezeptor-positiven (VDR-positiven) Zielorganen (u.a. Knochen, Dünndarm und Nebenschilddrüse) transportiert, um dort seine genomischen und/oder nichtgenomischen Wirkungen zu entfalten (Haussler, 1986). Der intrazelluläre katabole Abbau von Calcitriol wird durch die enzymatische Hydroxylierung (CYP24A1) des C₂₄-Atoms eingeleitet; kataboles Endprodukt ist die biologisch inaktive Calcitronsäure.

Vor wenigen Jahren gelang uns der Nachweis, dass humane Keratinozyten über einen autonomen Vitamin-D₃-Stoffwechsel verfügen. Dieser Stoffwechselweg beinhaltet nicht nur die seit langem bekannte UVB-induzierten Synthese von Vitamin D₃ sondern auch dessen weitere Metabolisierung zu hormonell aktivem Calcitriol. Dieser neue Stoffwechselweg, der zu substantiellen Calcitriolmengen führt, wurde nicht nur *in vitro* (HaCaT-Zelllinie (Lehmann et al., 2000), organtypische Keratinozytenkulturen (Lehmann et al., 2001)), sondern auch *in vivo* mittels Mikrodialysetechnik in menschlicher Haut verifiziert (Lehmann et al., 2003). Die physiologische Bedeutung dieses neuen Stoffwechselweges ist noch weitgehend unklar.

Im kutanen Vitamin-D₃-Stoffwechsel nimmt die UVB-getriggerte Synthese von Vitamin D₃ eine zentrale Position ein, weil die Serumkonzentration von 25-Hydroxyvitamin D₃ (25OHD₃) („Vitamin-D-Status“) ganz entscheidend von der produzierten Vitamin-D₃-Menge in der Haut abhängig ist (Norman, 1998). Die kutane Synthese von Vitamin D₃ ist von verschiedenen Faktoren abhängig (Chen, 1999; Chen et al., 2007):

(a). Epidermale Konzentration von 7-DHC

Etwa 2/3 des 7-DHC-Gehaltes der Haut sind in der Epidermis lokalisiert; ungefähr 1/3 befindet sich in der Dermis. Der größte Teil von 7-DHC ist an Membranen gebunden (Holick et al., 1980); nur etwa 20 % befinden sich gelöst im Zytosol.

Es besteht eine inverse Beziehung zwischen der kutanen Konzentration von 7-DHC (determiniert maßgeblich die Synthesekapazität von Vitamin D₃) und dem Lebensalter (MacLaughlin und Holick, 1985). Der 7-DHC-Gehalt in normaler adulter Haut kann unabhängig von der Bezugseinheit (Masse oder Fläche) beträchtlich variieren: 2,4-11,7 $\mu\text{g/g}$ Feuchtgewicht (MacLaughlin und Holick, 1985); 12-81 $\mu\text{g/g}$ Trockengewicht (Medianwert: 43 $\mu\text{g/g}$ Trockengewicht, Alter: 48 ± 18 Jahre; 5 mm Stanzbiopsie vom Unterarm) (Paterson et al., 1997); oder mit Bezug auf die Hautfläche 25-50 $\mu\text{g/cm}^2$ (Norman, 1998). Die Konzentration von 7-DHC wird maßgeblich durch die Aktivität der Δ^7 -Reduktase reguliert, die die Einstellung des biochemischen Gleichgewichts zwischen 7-DHC und Cholesterol katalysiert. Möglicherweise ist die Aktivität der Δ^7 -Reduktase in der Haut regional unterschiedlich, so

dass auch der lokale 7-DHC-Spiegel erheblichen Schwankungen unterliegt. Diese Sachlage macht deutlich, dass bei gleicher UV-Dosis und gleichem Hauttyp erhebliche interindividuelle Schwankungen hinsichtlich der Syntheserate von Prävitamin D₃ resultieren müssen. Es ist sogar davon auszugehen, dass bei ein und demselben Individuum nach Bestrahlung gleicher Hautflächen von unterschiedlichen Körperregionen mit einer definierten UV-Dosis unterschiedliche Mengen von Prävitamin D₃ entstehen. Das heißt, dass nach Bestrahlung mit UVB die entstandene Menge an Prävitamin D₃ nicht nur von der Hautfläche sondern auch von der anatomischen Lokalisation der bestrahlten Haut abhängig ist. Nach einer Ganzkörperbestrahlung wird demzufolge die Hautoberfläche in Abhängigkeit vom kutanen 7-DHC-Spiegel sehr differenziert zur Erhöhung des Vitamin-D-Status im Serum beitragen.

(b). Zahl und Energie der Photonen, die in die Haut gelangen

Der UVB-Anteil der Sonnenstrahlung (290-320 nm), der die Erdoberfläche erreicht, ist entscheidend von der geografischen Breite, der Jahreszeit, der Tageszeit und anderen Umweltfaktoren abhängig (Webb et al., 1988; Webb, 2006).

Die biologische Wirkung von UVB-Strahlung hängt von der Wellenlänge, der Bestrahlungsstärke und der Bestrahlung ab. Photonen des UVB-Bereiches spalten den B-Ring von 7-DHC und ermöglichen auf diese Weise die Entstehung von Prävitamin D₃. Die Umwandlung von Prävitamin D₃ in Vitamin D₃ ist temperatur- und zeitabhängig.

Hohe UVB-Dosen bewirken eine Umwandlung von Prävitamin D₃ und Vitamin D₃ in inaktive Sterolisomere (Lumisterol und Tachysterol bzw. Suprasterol 1/2 und 5,6-trans-Vitamin D₃) oder leiten die Rückreaktion von Prävitamin D₃ in 7-DHC ein (Holick et al., 1981). Eine Intoxikation durch überschüssig gebildetes Vitamin D₃ wird auf diese Weise vermieden.

(c). Natürlicher Eigenschutzstatus der Haut und Anwendung von Sonnenschutzmitteln

Eine mehr oder minder ausgebildete Lichtschwiele (Hornschicht- und Epidermisverdickung unter UV-Exposition), endogenes Melanin, aber auch DNA, RNA, Proteine und exogene Sonnenschutzmittel absorbieren UVB-Strahlung, wodurch die photochemische Aktivierung von 7-DHC und somit die Entstehung von Vitamin D₃ erheblich verringert wird.

Eine wichtige Intermediärverbindung stellt das 25OHD dar, das in der Leber aus Vitamin D₃ oder Vitamin D₂ produziert wird. Neben der Niere sind verschiedene andere Gewebe und Zellen in der Lage, 25OHD in das biologisch aktive Endprodukt 1 α ,25(OH)₂D (Calcitriol) umzuwandeln. Calcitriol übt mit hoher Wahrscheinlichkeit intrakrine, autokrine und parakrine Wirkungen aus, wodurch das Wachstum, die Differenzierung, die Apoptose und andere wichtige biologische Vorgänge reguliert werden (Chen et al., 2007). Die Serumkonzentration von 25OHD ist demzufolge mit der Regulation dieser biologischen Prozesse assoziiert (Holick, 2007; Reichrath et al., 2007). Es wurde festgestellt, dass bei vielen Menschen die Serumkonzentration von 25OHD suboptimal bis unzureichend ist. Der derzeit noch gültige Normalbereich liegt zwischen 20 ng/ml und 60 ng/ml (50-150 nmol/l). Ein Vitamin-D-Mangel liegt vor, wenn der Serumspiegel von 25OHD unter 20 ng/ml (< 50 nmol/l) liegt; bei einer Serumkonzentrationen von 21 bis 29 ng/ml (52-72 nmol/l) spricht man von „Vitamin-D-Insuffizienz“ (Dawson-Hughes et al., 2005). Eine Reihe von epidemiologischen Studien hat gezeigt, dass die Inzidenz von Krebserkrankungen in Brust, Prostata und Darm invers mit dem Serumspiegel von 25OHD korreliert (Grant I, 2002; Holick et al., 2005a). Diese Zusammenhänge führten letztendlich dazu, die Höhe des optimalen Spiegels von 25OHD im Serum neu zu definieren. Einige Experten vertreten die Ansicht, dass der Serumspiegel mindestens 30 ng/ml (75 nmol/l) betragen muss, wenn eine optimale Versorgung der Gewebe und Zellen gewährleistet werden soll (Holick et al., 2005a). Dabei bezieht man sich häufig auf den intestinalen Calciumtransport und die Regulation des Parathormons. Letzteres ist mit dem Spiegel von 25OHD invers assoziiert. Es handelt sich allerdings um einen sehr trägen Regulationsmechanismus, der nur bedingt zur Ermittlung des optimalen Serumspiegels von 25OHD₃ geeignet ist. Ein erhöhter PTH-Spiegel (Hyperparathyreoidismus) beginnt erst bei 25OHD₃-Konzentrationen von 30-40 ng/ml (50-80 nmol/l) zu sinken (Thomas et al., 1998; Chapuy et al., 1997; Holick et al., 2005b).

Es wird geschätzt, dass ungefähr 1 Milliarde Menschen weltweit von einem Vitamin-D-Mangel oder einer Insuffizienz betroffen sind (Dawson-Hughes et al., 2005). Bisher konnte allerdings kein Konsens darüber erzielt werden, auf welchem Weg die Erhöhung des Vitamin-D-Status herbeigeführt werden soll. Von der Arbeitsgruppe um Prof. Holick (Boston) wird nachdrücklich empfohlen, das vorhandene Vitamin-D₃-Defizit durch eine verstärkte Sonnenexposition auszugleichen (Holick et al., 2005). Diese Empfehlung stieß allerdings bei vielen Dermatologen auf Ablehnung. Inzwischen hat sich die Auffassung durchgesetzt, den Vitamin-D-Mangel durch orale Aufnahme von Vitamin-D-Präparaten auszugleichen. Es wird die orale Aufnahme von 1000-2000 IU Vitamin D₃ (25-50µg) täglich empfohlen

(Holick et al., 2005b). Alternativ können auch 100.000 IU Vitamin D₃ (2,5 mg) vierteljährlich zugeführt werden (Lehmann et al., 2004a; Lehmann et al., 2004b). Da Vitamin D₂ nur etwa 30 % der Aktivität von Vitamin D₃ aufweist, das 25OHD heraufzuregulieren, müssten anstelle von 2000 IU Vitamin D₃ etwa 6000 IU Vitamin D₂ täglich zugeführt werden (Armas et al., 2004; Trang et al., 1998). Einschränkend ist allerdings festzustellen, dass bisher keine Langzeiterfahrungen zur Einnahme relativ hoher Vitamin-D-Dosen vorliegen. Eine finnische Studie hat gezeigt, dass die tägliche orale Einnahme von nur 300 IU Vitamin D₃ (10 µg) bei Frauen in der Menopause über 3 Jahre zu einer signifikanten Erhöhung des LDL-Cholesterols ($p = 0.035$) führt (Heikkinen et al., 1997). Das HDL/LDL-Ratio fiel innerhalb von 3 Jahren nach oraler Einnahme von 300 IU Vitamin D₃/Tag um 10,5 % ($p < 0.001$). Die orale Aufnahme von Vitamin D₃ bei Kindern soll mit dem späteren Auftreten von allergischen Erkrankungen assoziiert sein (Hypponen et al., 1966). Diese Beobachtungen bedürfen grundsätzlich einer Klärung.

15.3 Vitamin-D₃-Synthese in der Haut

Die photobiologischen Wirkungen optischer Strahlung in der Haut werden in entscheidendem Maße von der spektralen Zusammensetzung und Intensität der UV-Strahlung bestimmt. Die essentielle Bedeutung des UVB-Anteils der optischen Strahlung für die Synthese von Vitamin D₃ in der Haut ist seit langem bekannt. Gleichermaßen gilt als sicher, dass hohe kumulative UV-Expositionen oder auch exzessive UV-Expositionen bei sonst niedrigem Expositionsniveau einen wesentlichen Risikofaktor für die Entstehung von epithelalem Hautkrebs darstellen. Es wurde postuliert, dass in letzter Konsequenz auch die Zahl der Krebstodesfälle durch vorsichtige Sonnenlichtexposition oder, sicherer, durch orale Gabe von Vitamin D₃ oder Vitamin D₂ reduziert werden könnte (Holick, 2007; Reichrath et al., 2007; Lehmann et al., 2004a; Lehmann et al., 2004b). Andererseits konnte bei Melanompatienten kein erniedrigter Vitamin-D-Status nachgewiesen werden (Reichrath und Querings, 2004). Wir wissen heute, dass in den meisten Regionen Mitteleuropas eine kurzzeitige Sonnenlichtexposition genügt, um ausreichende Vitamin-D₃-Spiegel zu erzielen (Reichrath, 2003). Der erreichte Vitamin-D-Spiegel im Serum nach solarer UV-Exposition des Körpers (Hauttyp II) in Badekleidung mit einer minimalen Erythemdosis (MED) entspricht in etwa der oralen Einnahme zwischen 10.000 und 25.000 IU Vitamin D₂ (250 µg) (Holick, 2002). Es ist allerdings nicht bekannt, ob die orale Einnahme einer adäquaten Menge Vitamin D₃ zu vergleichbaren Ergebnissen führt. Die Exposition von 15 % der Körperoberfläche gegenüber 1 MED entspräche demzufolge linear herabgerechnet etwa der Einnahme von 1500 bis 3750 IU Vitamin D₂. Daraus wurde geschlossen, dass pro Woche 2-3 suberythemale Solarexpositionen auf Hände, Arme, Gesicht oder Rücken ausreichen, um den Vitamin-D-Bedarf des Körpers zu decken. Dies stimmt mit unseren experimentellen Befunden bei im Durchschnitt achtzigjährigen Altersheimbewohnern überein, die von 1994 bis 1997 über drei Jahre mit 30 % der individuellen MED zweimal wöchentlich auf Gesicht, Hände und Arme bestrahlt wurden. In den Wintermonaten lag der 25OHD-Serumspiegel bei 20 ng/ml, in den Sommermonaten bei 30-35 ng/ml. Fazit war: Diese, bezüglich Hautfläche und UV-Exposition dosisminimierte UV-Bestrahlung entspricht zweimal wöchentlich Sonnenexpositionen von weniger als 10 Minuten Mittagssonne im Sommer in Deutschland (Knuschke et al., 1997). Ohne UV-Bestrahlung wurden mit 400 IU Vitamin D₃ über die gesamte Zeit im Bereich 30...45 ng/ml bei den Altersheimbewohnern realisiert, während in einer weiteren, unbehandelten Kontrollgruppe selbst in den Sommermonaten der 25OHD-Serumspiegel 15 ng/ml nicht überschritt. Untersuchungen von Matsuoka et al. (1989) haben gezeigt, dass für einen signifikanten Anstieg des Serumspiegels von Vitamin D₃ ($p < 0.05$) bei einer Ganzkörperbestrahlung mindestens eine UVB-Dosis von 18 mJ/cm² erforderlich ist. Eine neuseeländische Studie mit Pflegeheimbewohnern, die 3mal pro Woche 15 oder 30 min gegenüber Sonnenstrahlung ausgesetzt waren, hat gezeigt, dass danach die Serumkonzentration von 25OHD₃ signifikant ($p < 0.05$ bzw. $p < 0.01$) anstieg (Reid et al., 1985). Webb et al. (1990) haben bei älteren Langzeitpatienten die Abhängigkeit des 25OHD₃-Serumspiegels von der Sonnenexposition untersucht und gaben folgende Zusammenhänge an:

- Die Erhöhung des Serumspiegels von 25OHD₃ durch Sonnenstrahlung ist von der Höhe der Ausgangskonzentration von 25OHD₃ im Serum abhängig.
- Die UV-Exposition von 600 cm² Hautfläche (Hände und Gesicht) bei einem Körpergewicht von 70 kg und der damit verbundene Anstieg von 25OHD₃ im Serum gehorchen folgender empirischen Gleichung:

$$\Delta 25\text{OHD}_3 = 6.9 \text{ ng} / \text{J} \times \text{cm}^{-2}$$

Die Sonnenlicht-induzierte Erhöhung des Plasmaspiegels von 25OHD₃ folgt dann etwa folgender Gleichung:

$$7 \text{ ng} \times \text{J}^{-1} \times 600 \text{ cm}^{-2} \times 0,35 \text{ J} \times \text{cm}^{-2} \times \text{h}^{-1} \times 0,5 = 0,74 \text{ } \mu\text{g} \times \text{h}^{-1}$$

$$\cong 0,3 \text{ ng} \times \text{ml}^{-1} \times \text{h}^{-1}$$

$$\text{UVB-Bestrahlungsstärke: } \approx 0,35 \text{ J} \times \text{cm}^{-2} \times \text{h}^{-1}$$

(gemessen auf horizontaler Oberfläche an sonnigen Tagen von April bis Juli; bei vertikaler Position wird mit der Hälfte der UVB-Bestrahlungsstärke gerechnet (geografische Breite: 53° N)

In einem anderen Rechenmodell wurde von Haney et al. (2005) die erforderliche Menge an Vitamin D₃ berechnet, um den Serumspiegels von 25OHD₃ nach oraler Aufnahme von Vitamin D₃ auf die optimale Konzentration von 80 nmol/l (32 ng/ml) anzuheben. Es wurde in grober Näherung folgende lineare Abhängigkeit gefunden:

- $\Delta 25\text{OHD}_3 \text{ (nmol/l)} = f \text{ (Vitamin-D}_3\text{-Dosis (}\mu\text{g/Tag))}$
- $y = 0,700 x - 0,038$ ($m = 0,7 \text{ nmol/l} \times \mu\text{g} \times \text{Tag}^{-1}$ (0,28 ng/ml))
- $r^2 = 0,749$

Der Anstieg m ($\tan \alpha$) ist in beträchtlichem Maße von der Ausgangskonzentration von 25OHD₃ im Serum abhängig.

Für den Ausgleich eines Vitamin-D-Mangels gelten derzeit folgende Orientierungshilfen (Dawson-Hughes et al., 2005; Lehmann et al., 2004a; Lehmann et al., 2004b; Reichrath, 2003; Holick, 2002): Substitution durch orale Vitamin-D₃-Gaben. Die wöchentliche orale Dosis von 1 x 50.000 IU (1250 µg) über insgesamt acht Wochen stellt eine effiziente und sichere Methode zur Behandlung des Vitamin-D-Mangels dar.

Eine prophylaktische Maßnahme zur Sicherstellung einer ausreichenden Vitamin-D-Versorgung, besonders bei bettlägerigen Patienten in Pflegeheimen, besteht in der monatlichen Gabe von 1x 50.000 IU Vitamin D.

Jedoch erfolgt in der Geriatrie bisher üblicherweise keine Erhebung des Vitamin-D-Status, ausgenommen bei manifester Osteoporose, die dann mit Kalzium-Kombinationspräparaten mit 800 IU Vitamin D₃ täglich therapiert wird.

15.4 UV-Strahlenklima und Vitamin D

15.4.1 Sonnenstrahlung und geografische Lage

Zahlreiche epidemiologische Studien haben gezeigt, dass innerhalb eines bestimmten Breitengrad-Bereiches (40° - 70° n. Br. oder s. Br.) der Vitamin-D-Status (Serumspiegel von 25OHD) von einem jahreszeitlichen Rhythmus/Zyklus beherrscht wird. Für die Nordhalbkugel: hoch im Sommer und Herbst, und niedrig im Winter und Frühling.

Bekanntermaßen regulieren verschiedene Faktoren die kutane Produktion von Prävitamin D₃. Das sind Lebensalter, Größe der exponierten Hautoberfläche, Hautpigmentierung, Benutzung von Sonnenschutzmitteln, der Sonnenzenitwinkel SZA (Abhängig vom Breitengrad, Jahreszeit und Tageszeit) (Chen et al., 2007; MacLaughlin und Holick, 1985; Webb et al., 1988; Webb, 2006). Die Faktoren, die die solare UV-Exposition beeinflussen, werden wie folgt unterteilt: (A) Zyklisch und eindeutig prognostizierbar, und (B) nicht prognostizierbar bzw. nur statistisch gestützte Vorhersage möglich (Webb, 2006). Eine Vergrößerung des SZA – entweder durch die tägliche Erdrotation oder durch eine größere Entfernung in Richtung Norden oder Süden vom Äquator aus gesehen – verschiebt die spektrale Verteilung der Solarstrahlung in einen längerwelligen Bereich. Die Ursache dafür ist eine Verringerung von kurzwelligem UVB durch Absorption in der Atmosphäre und eine verstärkte Lichtstreuung (Holick et al., 1980; Webb, 2006). Bei kleinem SZA steht die Sonne dagegen hoch am Himmel und die Solarstrahlung benötigt nur einen relativ kurzen Weg durch die Atmosphäre, insbesondere die stratosphärische Ozonschicht. Es resultiert eine geringere Absorption kurzwelliger Anteile der solaren UV-Strahlung. Bei hohen SZA werden energiereiche kürzerwellige Strahlungsanteile stärker absorbiert und die Gesamtintensität durch Streuung herabgesetzt. Der SZA ist durch den geografischen Breitengrad sowie die Bewegung der Erde um die Sonne und um ihre eigene Achse (Tageszeit) determiniert. Kleine SZAs sind mit dem Sommer, einem hohen Sonnenstand und niedrigen Breitengraden assoziiert. Große SZAs sind typisch für den Winter, den

frühen Morgen / späten Nachmittag und hohe Breitengrade. Daraus folgt, dass die Photosynthese von Vitamin D₃ bei hohen Breitengraden oder in der Winterzeit kaum oder gar nicht stattfindet bzw. sehr lange und unpraktikable Expositionszeiten erforderlich sind. Bei ausreichender solarer UV-Strahlung ist das Risiko/Nutzen-Verhältnis von Sonnenbrand zu Vitamin-D₃-Bildung nach kurzer Sonnenexposition in der Mittagszeit am besten.

Das Wetter und der Zustand der Atmosphäre sind ein größerer Unsicherheitsfaktor als die akkurate Erdumdrehung (Webb, 2006). Das Wetter und der atmosphärische Zustand werden durch verschiedene Variablen determiniert, die letztendlich die UV-Strahlung, die die Erdoberfläche erreicht, kontrollieren (Blumenthaler und Webb, 2003). Ozon ist ein wichtiger Absorber für UVB-Strahlung. Bedingt durch diese klimatischen Schwankungen können große Tages- und Jahresschwankungen im Ozongehalt der Stratosphäre resultieren. Atmosphärische Veränderungen und Wetterdynamik (z.B. die Bewegung von Hoch- und Tiefdruckgebieten, die zu unterschiedlichen Witterungsmustern führt), können rasche und gravierende Veränderungen (bis zu 20 % an einem Tag) in der Ozonverteilung bewirken. Im Unterschied dazu sind Langzeit-Ozon-Veränderungen mit dem sogenannten „Ozonloch“ in der Antarktis assoziiert. Das Ausmaß der derzeitigen Ozonabnahme zeigt sich Breitengradabhängig, ist unbedeutend in den Tropen und maximal im antarktischen Frühling. Im Bereich vom 35. bis 60. Breitengrad beträgt die durchschnittliche Ozonverringerung von 1997 bis 2001 etwa 3 % in der nördlichen und etwa 6 % in der südlichen Hemisphäre. Es bleibt abzuwarten, ob dieser Trend anhält oder ob er sich irgendwann umkehren wird (Webb, 2006).

Ein anderer bedeutender Schwächungsfaktor für UV-Strahlen ist die Bewölkung des Himmels. Die Verminderung von UVB durch Wolken hängt von deren Höhe, Dicke und der räumlichen Verteilung der Wolke ab. Schön-Wetter-Kumuluswolken, die nicht die Sonne verdecken, haben wenig Einfluss auf den UV-Anteil, der die Erdoberfläche erreicht; bedingt durch Reflektionen an und in den Wolken kann sogar kurzzeitig die UV-Strahlung eine Verstärkung erfahren. Dagegen können dicke Schichten von Stratuswolken, die den ganzen Himmel bedecken, die solare Strahlung (einschließlich UV-Strahlung) drastisch schwächen. Alle Situationen zwischen diesen Extremen können in der Natur vorkommen (Grant und Heisler, 2000; Josefsson und Landelius, 2000). Der Grad der Bewölkung ist nur ungenau vorherzusagen; vor allem in den Regionen mit mittlerem und hohem Breitengrad, wo Hoch- und Tiefdruckgebiete häufig wechseln.

Weiterhin sind Aerosole für die Schwächung der UV-Strahlung in der Atmosphäre maßgeblich verantwortlich, weil sie die UV-Strahlung durch Streuung an der Oberfläche und durch Absorption vermindern (Webb, 2006; Grant und Heisler, 2000; Josefsson und Landelius, 2000). Verschmutzte Regionen mit einer hohen Aerosolbelastung erhalten deshalb bis zur Reinigung der Luft nur relativ wenig UV-Strahlung. Aerosole können sowohl regional als auch zeitlich stark variieren und sind in ihrem Aufbau und ihrer Zusammensetzung nur schlecht charakterisiert. Diese beiden Größen bestimmen jedoch die UV-Absorption ganz entscheidend. Auch die Oberfläche der Aerosole kann die einfallende Strahlung durch Reflektion erheblich beeinflussen. Ein Teil der Strahlung, die an der Oberfläche reflektiert wird, gelangt durch Streuung zurück in die darüber liegende Atmosphäre und danach erneut auf reflektierende Aerosoloberflächen, wodurch die ursprünglich eingefallene Strahlung eine Verstärkung erfährt. Dieser Prozess gewinnt insbesondere dann an Bedeutung, wenn die Erdoberfläche hoch über dem Meeresspiegel lokalisiert ist (z.B. im Gebirge, Bedeckung mit frischem Schnee); eine zusätzliche Verstärkung resultiert, wenn eine Wolkenschicht darüber liegt, die Reflektionen vom Boden der Wolke ermöglicht, und eine so Rückstrahlung zur Erdoberfläche stattfindet. Je höher die Lage der exponierten Erdoberfläche, desto geringer die atmosphärische UV-Absorption und umso mehr UV-Strahlung erreicht den Erdboden. Da Verunreinigungen und Aerosole mehr in den untersten Schichten der Atmosphäre konzentriert sind, fehlen diese Effekte in den oberen Schichten. Die Schwächung der UV-Strahlung durch Aerosole ist auch von der Wellenlänge der UV-Strahlung und vom Aerosoltyp abhängig.

15.4.2 Individuelle UV-Exposition

Der geografische Ort und das Wetter kontrollieren maßgeblich die solare UV-Strahlung auf der Erdoberfläche, wobei das Wetter aktuell bestimmt, was an einem bestimmten Tag verfügbar ist. In der Realität kann die UV-Strahlung und somit die Vitamin-D₃-effektive UV-Dosis an einem bestimmten Ort bedingt durch Unterschiede in der Bewölkung, Ozonkonzentration, Oberflächenreflektion und das Vorhandensein von Aerosolen ganz erheblich variieren. Ob die UV-Strahlung ausreichend ist, um einen für die Gesundheit optimalen Vitamin-D-Status im Serum zu bewirken, ist auch davon abhängig, welchem Hauttyp die exponierte Person angehört und welche Körperhaltung während der Sonnenexposition eingenommen wird. Nicht der biologisch-effektive Anteil der Globalstrahlung charakterisiert die UV-Personendosis. Die solare UV-Exposition der Haut hat eine insbesondere vom Mittagssonnenhöhenwinkel (bzw. SZA) abhängige jahreszeitliche und tätigkeitsabhängige

Körperverteilung. Entsprechende Messungen im Jahresverlauf wurden von Knuschke und Mitarbeitern vorgenommen (Knuschke und Krins, 2000; Knuschke et al., 2004; Knuschke et al., 2007). Auch Kimlin und Schallhorn (2004) fanden, dass nicht nur die Vitamin-D₃-relevante UVB-Dosis, sondern auch die anatomische Verteilung der UV-Strahlung auf dem menschlichen Körper zu beachten ist. Die Autoren konnten zeigen, dass sich die anatomische Verteilung der auftreffenden UV-Strahlung und somit die Synthese von Vitamin D₃ nicht nur über das Jahr hinweg, sondern auch mit dem Breitengrad ändert. Hier haben Bekleidungsgeohnheiten und das Tragen von Hüten großen Einfluss auf die Größe der Hautoberfläche, die letztendlich der Synthese von Vitamin D₃ zur Verfügung steht. Die konsequente Anwendung von Sonnenschutzmitteln kann die kutane Vitamin-D₃-Synthese drastisch vermindern (Matsuoka et al., 1988; Holick et al., 1995; Matsuoka et al., 1990). Es existieren aber auch Berichte, wonach die Anwendung von LSF 15 über einen längeren Zeitraum keine signifikanten Veränderungen im Vitamin-D-Status nach sich zog (Farrerons et al., 1998; Solitto et al., 1997; Jolley et al., 1995; Marks et al., 1995). Insgesamt machen die Daten von Kimlin und Schallhorn (2004) deutlich, dass sorgfältige Messungen der individuellen „Vitamin-D₃-effektiven UV-Exposition“ nötig sind, um Klarheit über die Rolle von geografischem Breitengrad und Jahreszeit auf die kutane Vitamin-D₃-Synthese zu erhalten.

Die Vitamin-D₃-Produktion in humaner Haut findet nur dann statt, wenn die auftreffende UVB-Strahlung einen bestimmten Schwellenwert überschreitet (Matsuoka et al., 1989). Studien über den Einfluss von: Breitengrad, Tageszeit, Ozongehalt der Luft, Bewölkungsstatus, Aerosole, Oberflächenreflektion und Höhe – auf das Ausmaß und die Dauer der kutanen Vitamin-D₃-Produktion haben gezeigt, dass bereits vom 51. Breitengrad und nördlicher für einige Monate des Jahres keine Vitamin-D₃-Synthese in der Haut mehr stattfindet (Webb et al., 1988). Ab dem 70. Breitengrad kann die Vitamin-D₃-Synthese für 5 Monate völlig ausbleiben (Engelsen et al., 2005). Wolken, Aerosole und eine dicke Ozonschicht können die Vitamin-D₃-Produktion stark vermindern und in Äquatornähe sogar komplett unterdrücken (Marks et al., 1995). Sayre und Dowdy (2007) gaben an, dass das effektivste Expositionsszenario mit maximalem Vitamin-D₃-Nutzen und minimalem Erythemrisiko besteht, wenn im Gegensatz zur derzeit herrschenden Auffassung kurzzeitig bei hoher Sonnenintensität (Mittagssonne!) ohne Sonnenschutz bestrahlt wird. Bei allen gemessenen Sonnenständen maximierte die Anwendung von Sonnenschutzmitteln das Expositionsrisiko (Erythembildung) im Verhältnis zum möglichen Nutzen für die Vitamin-D₃-Bildung (Sayre et al., 2007). Mit anderen Worten, eine kurze, ungeschützte, mittägliche UV-Exposition ist günstig, wenn ein optimaler Vitamin-D-Status erreicht werden und gleichzeitig die Hautschädigung minimal sein soll. Zu einem völlig entgegengesetzten Schluss kamen Samanek et al. (2006), wonach die UV-Effizienz für die Bildung von Prävitamin D₃ und für das Erythem als gleich angesehen wird. Die empfohlenen Expositionszeiten sollten demnach morgens und nachmittags durchgeführt werden, wo aber nach Sayre und Dowdy (2007) das Nutzen-Risiko-Verhältnis ungünstiger wäre.

Die Haut selbst ist genetisch determiniert und bestimmt die Synthesemenge von Prävitamin D₃, die individuell bei einer definierten UVB-Dosis gebildet werden kann. Dieser Prozess steht in enger Beziehung zum Erythemrisiko und ist mit der kutanen Melaninmenge assoziiert. Melanin absorbiert UV-Strahlen und kann die Umwandlung von 7-DHC in Prävitamin D₃ schwächen. Je höher der Melaningehalt der Haut, umso geringer ist die Menge an Prävitamin D₃, die von einer bestimmten UVB-Dosis produziert wird (Clemens et al., 1982; Matsuoka et al., 1991). Die Pigmentierung der Menschen ist in der Äquatorialregion mit intensivster solarer UV-Strahlung am stärksten. Mit zunehmendem Breitengrad und abnehmender UV-Strahlungsintensität wird die Haut heller. Hellhäutige Menschen (Hauttyp I / II) der nördlichen Halbkugel höherer Breitengrade können selbst bei der geringen biologischen UV-Effektivität noch relativ viel Prävitamin D₃ bilden, bei noch geringem Risiko für ein UV-Erythem/Hautschaden. Dunkelhäutige Menschen (Hauttyp V / VI) leben in der Regel in Gegenden, wo die Sonnenintensität besonders stark ist; Melanin und die Lichtschwiele schützen die Haut gegen UV-Strahlung und der verbleibende UVB-Anteil wird nur relativ wenig Prävitamin D₃ produzieren können. Es steht also nur ein Teil des eingestrahlten UVB für die Synthese von Prävitamin D₃ zur Verfügung. Ungünstige Witterungsbedingungen in Äquatornähe können sogar dazu führen, dass die Photosynthese von Prävitamin D₃ in der Haut völlig ausbleibt. Migranten, die sich polwärts oder in Richtung Äquator bewegen, haben Hauttypen, die nicht mit der jeweiligen Sonnenintensität kompatibel sind. Hellhäutige Menschen in Äquatornähe haben ein erhöhtes Risiko für einen Hautschaden bzw. Hautkrebs. Dunkelhäutige Menschen oder deren Abkömmlinge, die auf der nördlichen Halbkugel leben, haben dagegen ein größeres Risiko für einen suboptimalen Vitamin-D-Status als Einheimische; das Risiko für Hautkrebs ist dagegen eher gering.

Obwohl die Aktionsspektren für das UV-Erythem und die Synthese von Prävitamin D₃ nicht völlig äquivalent sind (das Erythemspektrum reicht bis in den UVA-Bereich!), gilt die erythemwirksame UV-Dosis als wertvolle Hilfe bei der Abschätzung der erforderlichen UVB-Dosis für die Bildung von

Prävitamin D₃ (Knuschke et al., 1997; Knuschke et al., 1999). Wir konnten feststellen, dass Menschen unterschiedlichen Hauttyps äquivalente Mengen an Vitamin D₃ bildeten, wenn sie die gleiche UVB-Dosis bezogen auf ihre individuelle MED erhielten. Es ist bemerkenswert, dass eine adäquate d.h. für die Gesundheit ausreichende Vitamin-D₃-Synthese bereits bei niedrigen suberythemalen UVB-Dosen stattfindet. Es konnte gezeigt werden, dass die MED auch ein Mittel zur Charakterisierung der individuellen UVB-Dosis für die Vitamin-D₃-Synthese ist (Knuschke et al., 1997, Knuschke et al., 1999).

Die solare UV-Strahlung in der Vitamin-D₃-wirksamen UV-Exposition wird stark durch Ozonschwankungen und Luftverschmutzung (Kimlin et al. 2007) sowie auch durch Sonnenschutzmittel (Sayre et al., 2007) vermindert. Das bedeutet, dass die Messung der Vitamin-D₃-wirksamen UV-Strahlung in Verbindung mit einem Ozon-, Aerosol- und Verunreinigungs-Monitoring äußerst wichtig ist, wenn ein ausreichender Spiegel von Vitamin D₃ erreicht werden soll. In den Wintermonaten (November bis Februar) folgt das Verhältnis von Vitamin D₃ zu erythemwirksamer UV-Strahlung einem „Breitengrad-Gradienten“; d.h. dass für die Vitamin-D₃-Synthese im Verhältnis mehr Sonnenexposition erforderlich ist als für die Erythembildung. Das ist besonders bei hohen Breitengraden der Fall, wo die Dauer/Ausmaß der Sonnenexposition für eine ausreichende Vitamin-D₃-Synthese kritisch ist. Beispielsweise benötigt man in Amsterdam (52° N) im späten Winter ungefähr 20 % mehr UV-Exposition für das Erreichen von 215 J/m² Vitamin-D₃-wirksamer UV-Strahlung als die für die Entstehung eines Erythems notwendige UV-Strahlung (Kimlin et al., 2003). Während der Sommermonate ist das Verhältnis dagegen konstant, weil sich Vitamin-D₃- und erythem-wirksame UV-Strahlung proportional verhalten. Daraus folgt, dass die erythem-wirksame UV-Strahlung und der UV-Index als einfacher Gradmesser für die Vitamin-D₃-wirksamen UV-Strahlung dienen können (Kimlin et al. 2007).

Webb et al. (2006; Kift et al., 2006) haben eine „Standard-Dosis für Vitamin D₃“ definiert, d.h. das UV-Äquivalent, das einer oral zugeführten Menge von 1000 IU (25 µg) Vitamin D₃ entspricht. Die entsprechende UV-Dosis soll ausreichen, um genügend Vitamin D₃ für einen optimalen gesundheitlichen Schutz bereit zu stellen (Holick und Jenkins, 2005; Holick, 2004; Garland et al., 2006). Es wurde unter Verwendung von Default-Werten oder auszuwählenden Bedingungen eine WEB-basierte Methode erarbeitet, die es gestattet, die jeweiligen Expositionszeiten für einen ganz bestimmten Ort und eine ganz bestimmte Tageszeit zu berechnen (Kift et al., 2006).

15.5 Fazit und Forschungsziele

Unser Wissen über den Vitamin-D-Stoffwechsel der humanen Haut hat sich in den letzten Jahren ständig verbessert. Diese neuen Erkenntnisse belegen die große Bedeutung des Vitamin-D-Stoffwechsels für die Gesunderhaltung des Körpers. Wir wissen heute, dass die Vitamin-D₃-Synthese in der Haut entgegen der früheren Ansicht nicht ausschließlich für den Kalzium- und Knochenstoffwechsel von Bedeutung ist. So wird Vitamin D neben zahlreichen weiteren positiven Effekten (u.a. auf Muskulatur und Herz-Kreislauf-System; protektive Wirkung gegen Autoimmunerkrankungen) inzwischen auch eine krebsschutzprotektive Wirkung zugeschrieben. Insbesondere bei Populationen mit einem hohen Risiko einen Vitamin-D-Mangel zu entwickeln (z.B. bettlägerige Menschen in Pflegeheimen oder Menschen, die konsequenten Sonnenschutz betreiben müssen: Hauttyp I, Patienten mit Photodermatosen oder unter immunsuppressiver Behandlung) sollte der Vitamin-D-Serumspiegel konsequent überwacht und ein Vitamin-D-Mangel im Rahmen einer oralen Vitamin-D₃-Substitution unbedingt behandelt werden.

Jedoch zeigte eine jüngste Publikation aus dem Robert-Koch-Institut zu einer breiten Studie über den Vitamin-D-Status gesunder, deutscher Erwachsenen, dass die mittleren 25OHD-Serumwerte für Frauen bei 17,9 ng/ml (12,3-28,9 ng/ml) und für Männer bei 18,1 ng/ml (12,3-27,4 ng/ml) geschlechtsunabhängig noch unter dem Bereich einer Vitamin-D-Insuffizienz liegen (Hintzpeter et al., 2007). Das deckt sich wiederum mit unseren Ergebnissen aus UV-Personenmonitoring-Untersuchungen in der Bevölkerung. Mehrheitlich zu rund 80 % verbringen die Innenbeschäftigten ihre Freizeit im Gebäude und weisen im Alltag im Jahresverlauf (ohne Urlaub) entsprechend niedrige UV-Personendosen aus (Knuschke et al. 2004; Knuschke et al., 2007).

Der Vergleich der minimal erforderlichen UV-Dosierungen zur Anhebung des Vitamin-D-Status mit 2x 0,3 MED pro Woche auf Gesicht, Hände und Arme (Knuschke et al., 1997; Knuschke et al., 1999) mit gemessenen mittleren erythem-effektiven Personendosen dieser Bevölkerungsgruppe von etwa 1 MED pro Alltagswoche im Hochsommer (Knuschke et al. 2004; Knuschke et al., 2007) weist aus, dass nur zu dieser Jahreszeit die UV-Exposition für einen suffizienten Vitamin-D-Status ausreichend wäre.

Im restlichen Dreivierteljahr liegen die UV-Personendosen dieser Bevölkerungsgruppe deutlich niedriger und könnten so die über das Jahr gefundenen geringen 25OHD-Serumspiegel (s.o.)

erklären. Demgegenüber fallen die UV-Personendosen im Urlaub, sicher auch unter Verwendung von Lichtschutzsubstanzen, extrem hoch aus (Knuschke et al. 2004; Knuschke et al., 2007). Hier gilt es den Einfluss dieser alljährlichen UV-Stoßexpositionen in ihren Auswirkungen auf den Vitamin-D-Status im Jahresverlauf zu klären.

Für die Überwachung des Vitamin-D-Status verwenden wir eine HPLC-Methode (Fa. Chromsystems, München), welche die simultane Bestimmung von 25OHD₃ und 25OHD₂ gestattet. Der 25OHD-Serumspiegel von Normalpersonen wird überwiegend durch 25OHD₃ repräsentiert und liegt in einem Konzentrationsbereich von 10-80 ng/ml (25-200 nM) vor (Hollis, 2005b). Im Serum von gesunden Personen deutscher Nationalität liegt nach unseren bisherigen Erfahrungen der Spiegel von 25OHD₂ sehr häufig unterhalb der analytischen Nachweisgrenze. Dieser Befund macht deutlich, dass die orale Aufnahme von Vitamin D₂ für den Vitamin-D-Status der deutschen Bevölkerung anscheinend keine wesentliche Bedeutung besitzt.

Es muss ein Ausgleich des Vitamin-D₃-Defizits erfolgen. Inwieweit dabei vernünftiger, dezenter Alltagsaufenthalt im Freien – wieder mal ein paar Meter zu Fuß – bereits ausreichenden Nutzen bringen kann, ist zu klären. Dafür wäre aber weiterhin deutlich stärkere Zurückhaltung zum Schutz der Haut vor chronischen Schäden im Urlaub zu propagieren, auch wenn hier ein höherer 25OHD-Serumspiegel erzielt wird.

16 Anhang 5: Proposal – Abklärung neuer Erkenntnisse aus BfS-StSch4538

Titel: Alltagsrelevante Einflüsse auf die Realisierung eines optimalen Vitamin-D-Status bei minimierter solarer UV-Exposition

Kurztitel: Alltagseinflüsse auf solare UVB-Expositionen und Vitamin-D-Status

Ausgangslage:

Im Projekt StSch 4538 „UV-abhängige Vitamin D Synthese – Bilanzierung der Expositionszeit durch UV zur Produktion des optimalen Vitamin D₃ Bedarfes im menschlichen Körper“ wurde der aktuelle Stand des Wissens und der wissenschaftlichen Diskussion zur optimalen Vitamin-D-Versorgung zusammengestellt. Mehrheitlich wird für den Vitamin-D-Status ein Serumlevel für das 25OH-Vitamin-D₃ von ganzjährig ≥ 30 ng/ml (75 nmol/l) genannt. Im Winter ist der Vitamin-D-Status in der deutschen Bevölkerung erniedrigt. Das bestätigte auch eine kontinuierliche Untersuchung des Vitamin-D-Status gesunder Probanden über 2 Jahre im o.g. Projekt. Neben individuellen Einflüssen zeichnete sich auch ein deutlicher Einfluss globaler, meteorologischer Faktoren auf den individuellen UV-Expositionslevel und in Folge dessen auf den Vitamin-D-Status ab. Das gilt für die Serumspiegel im Sommer und auch für das Ausmaß deren Absenkung in den Wintermonaten.

Ausgehend von den Vitamin-D-Winterwerten konnte mit UVB-Expositionen (simulierte Solarstrahlung, Sonnenhöhe 60°) im suberythematösen Bereich ein Anstieg im Vitamin-D-Status nachgewiesen werden. Dieser Anstieg konnte nach sechs seriellen UV-Expositionen über 3 Wochen mit 70 % der individuellen minimalen Erythemdosis (MED) bzw. mit 30 % bzw. selbst bei UV-Expositionen mit 10 % der individuellen Erythemschwelldosis festgestellt werden. Nach Ganzkörperexpositionen, aber auch nach sechs seriellen UV-Expositionen auf Gesicht und den Händen – den im Alltag typischerweise exponierten Hautarealen – wurden messbare Erhöhungen des 25OH-Vitamin-D₃-Serumspiegels nachgewiesen. Über mehrere Wochen in dieser Form appliziert wären sie zum Erreichen der Normal- bis hin zur Optimalkonzentration für den 25OHD₃-Serumlevel geeignet.

Die photobiochemischen Prozesse in Verbindung mit der Vitamin-D₃-Bildung in der Haut sind komplexer Art. Sowohl Bildung als auch Abbau finden simultan statt. Dabei gibt es in der Literatur Hinweise auf eine Verschiebung zu einem erhöhten Vitamin-D₃-Abbau in der Haut, wenn sich das UV-Strahlungsspektrum zu höheren UVA-Anteilen verschiebt. Solarienstrahler der RTS-Gruppe Ic weisen eine solche UVA-Verschiebung gegenüber dem Mittagssommersonnenspektrum unserer geografischen Breite auf. Ergebnisse des o.g. Projektes wiesen bei gleichen erythem-wirksamen UV-Dosen (0,1 bzw. 0,3 MED) für diese Solarienstrahler etwa zwei Drittel der 25OHD₃-Ausbeute, verglichen mit der durch simulierte Solarstrahlung, aus. Höhere – der typischen Nutzung in Solarien eher entsprechende – UV-Dosen (0,7 MED) führen offensichtlich nicht zu einer höheren Konzentration von 25OHD₃ im Serum, sondern resultieren nur in einer etwa gleich hohen Ausbeute wie bei der niedrigsten untersuchten UV-Exposition (0,1 MED). Für Ic-Solarienstrahler deutete sich eine geringere Vitamin-D-Bildungseffektivität an, die bei höheren UV-Expositionen offenbar noch weiter abnimmt. Ob trotz dieser Befunde der Vitamin-D-Status eines Solariengängers in den Wintermonaten über dem von Normalpersonen ohne Solariennutzung liegt oder aufgrund der typischerweise hohen Dosierung gar niedriger wäre, ist unbekannt. Weiterhin wäre zu klären, ob RTS-Gruppe-II-Strahler mit geringerer UVA-Verschiebung gegenüber dem Sommersonnenspektrum diesen Effekt nicht so ausgeprägt zeigen.

Alle Untersuchungsdaten wurden unter idealisierten Bedingungen gewonnen, wie senkrechter Einstrahlung, jeweils gleicher photobiologischer UVB-Dosis, festem Bestrahlungsturnus, aber auch unter Vermeidung der insbesondere bei Frauen eingesetzten Tagescremes, die häufig Lichtschutzsubstanzen enthalten.

In welchem Maße beeinflussen Tagescremes mit deklariertem Lichtschutz und ohne deklarierten Lichtschutz die 25OHD₃-Ausbeute nach UVB-Exposition?

Ist eine Vielzahl niedriger UVB-Expositionen bezüglich der Vitamin-D-Bildung genauso effektiv wie ihre Summe, appliziert in einer oder zwei Expositionen? Welchen Einfluss hat das Expositions-muster auf die Bildungseffektivität mit Blick auf die Reaktionskinetik im Vitamin-D-Stoffwechsel?

Die Untersuchung des Provitamin-D₃-Gehaltes (7-DHC) in der Haut zeigte, abweichend von Literaturangaben, keine deutliche Altersabhängigkeit. Des Weiteren führte UV-Exposition der Haut nicht zu einer Erniedrigung des 7-DHC-Gehaltes durch Umwandlung in Prävitamin D₃. Nach Vorexposition mit höheren suberythematösen UV-Dosen (1,8 SED am Gesäß) stieg der 7-DHC-Gehalt in der Haut signifikant an. Bei 0,35 SED und 1,05 SED war das noch nicht zu beobachten. Die 7-DHC-Untersuchungen erfolgten an Gesäßhaut. Im Rahmen des Projektes konnte nachgewiesen

werden, dass die Vitamin-D₃-Bildungseffektivität der Haut verschiedener Körperregionen – identisch zur Erythemempfindlichkeit der Haut dieser Körperregionen – erheblich variiert. Es wäre abzuklären, inwieweit von einem konstanten 7-DHC-Gehalt in der Haut, abhängig von der Lokalisation, ausgegangen werden kann.

Zielstellung:

Für die Bevölkerung sollte ein Vitamin-D-Status angestrebt werden, der weitgehend ganzjährig dem Optimalbereich ≥ 30 ng/ml entspricht.

Empfehlungen zu einer optimalen Nutzung der solaren UVB-Strahlung werden unter Berücksichtigung typischer Alltagsgegebenheit erstellt. Diese passen gewonnene Erkenntnisse unter definierten, idealisierten Bedingungen für UV-Exposition – Vitamin-D-Bildung der Alltagsrealität an.

Es wird eine Kombination von minimierten solaren UVB-Sommerexpositionen und ausreichender Supplementierung mit Vitamin D₃ im Winterhalbjahr untersucht, die durchgängig den angegebenen Optimalwert von 30 ng/ml für 25OHD₃ im Serum realisiert.

Der Vitamin-D-Status von Solarienbenutzern ist im Jahresverlauf zu untersuchen. Die kumulative UV-Jahresdosis aus natürlicher UV-Exposition und Solarienexposition und der Vitamin-D-Status im Jahresverlauf sind in Relation zu Personen ohne Solariennutzung (mit und ohne Vitamin-D-Supplementierung) in einer Nutzen-Risikoanalyse zu betrachten.

Methode:

- Es ist der Vitamin-D-Status im Verlauf mehrerer (zweier) Jahre von verschiedenen Verhaltensgruppen der Bevölkerung bezüglich der UV-Exposition zu untersuchen. Dabei sind die Einflüsse erhöhter solarer Urlaubsexpositionen gegenüber normalen solaren UV-Expositionen in ihrer Langzeitwirkung bis in den Winter zu berücksichtigen. Weiterhin ist vergleichend der Vitamin-D-Status bei regelmäßigen Solarienexpositionen zu untersuchen.
- Es ist zu klären, ob Solarienstrahler – insbesondere RTS-Ic-Strahler – die angedeutete Potenz einer Vitamin-D-Destruktion haben. Dabei werden intermittierend simulierte Solarstrahlung und UVA-Strahlung appliziert. Die resultierende Bildungseffizienz bezüglich 25OHD₃ wird auf jene von ausschließlich simulierter Solarstrahlung bezogen.
- Es ist die allgemein angenommene Additivität der Dosis-Wirkung-Beziehung von UV-Dosis und gebildetem 25OHD₃ im Serum zu prüfen. Weiterhin ist die Beeinflussung von Bestrahlungszyklen und Zeitkonstanten der Reaktionskinetik im Vitamin-D₃-Stoffwechsel zu klären. Die bisherigen UV-Expositionszeitpläne waren auf beständig maximale 25OHD₃-Serumlevel im Untersuchungszeitraum optimiert. Das stimmt aber mit meteorologisch determinierten und verhaltensdeterminierten Expositionszeitpunkten von Personen im Alltag nur selten übereinstimmt.
- Es ist die Relation von gebildetem 25OHD₃ im Serum nach UVB-Expositionen auf Gesicht/Hände sowie auf den ganzen Körper einerseits, und der Entsprechung durch Supplementierung (entsprechend den unterschiedlichen Empfehlungen 200/400/800/2000 IU Vitamin D₃) für einen vergleichbaren Vitamin-D-Status andererseits, zu bestimmen. Bisherige Daten beruhen auf Hochrechnungen.
- Vor dem Hintergrund der Körperverteilung der Vitamin-D-Bildungseffektivität (analog der photobiologischen Erythem-Effektivität) ist zu prüfen, inwieweit von einem konstanten 7-DHC-Gehalt in der Haut für die verschiedenen Körperregionen sowie für den zeitlichen Verlauf ausgegangen werden kann.
- Mit gezielten UVB-Vorbestrahlungen wird der 7-DHC-Gehalt in der Haut erhöht. Es wird der Einfluss auf die Vitamin-D-Bildungseffizienz untersucht. Es könnten möglicherweise Verhaltensempfehlungen für eine effektivere Vitamin-D-Bildung resultieren.

17 Erfolgskontrollbericht: BfS-Vorhaben StSch 4538

Beitrag zu den förderpolitischen Zielen

Die gesundheitsschädigenden Wirkungen von Ultraviolett-Strahlung bezüglich der kanzerogenen Wirkung auf die Haut sind epidemiologisch erwiesen. Auch die schädigende Wirkung auf das Auge ist bekannt. Vor dem Hintergrund der Bedeutung eines optimalen Vitamin-D-Status auf die verschiedensten Bereiche des menschlichen Organismus einerseits, der nur marginalen diätetischen Zuführung von Vitamin D mit der typischen mitteleuropäischen Ernährung andererseits, bleibt als natürliche Vitamin-D-Quelle die solar UVB-getriggerte Vitamin-D-Bildung über die Haut.

Ziel des Vorhabens war es, das quantitative sowie qualitative Verhältnis von UV-Exposition (natürliche und künstliche) und Vitamin-D-Level im Körper unter verschiedenen Randbedingungen und in verschiedenen Bevölkerungsgruppen zu bestimmen. Es ist ein optimaler Vitamin-D-Status anzustreben bei minimalen UV-Expositionen der Haut.

Zu diesem Zweck konnten erfolgreich Parameter, die die Effektivität der Vitamin-D-Synthese beeinflussen, vergleichend für Solarstrahlung, für simulierte Solarstrahlung und für Solarienstrahlung erfasst werden. Dabei wurde die Breite der Bevölkerung berücksichtigt: Es wurden jüngere und ältere Erwachsene, empfindlichere und unempfindlichere UV-Hauttypen II bzw. III und in jedem Fall männliche und weibliche Personen einbezogen.

Wissenschaftliche Ergebnisse und wesentliche Erfahrungen

Bis hin zu den niedrigsten aktinischen UV-Dosen (0,1 MED), zwei mal wöchentlich auf alltagsrelevante Hautareale Gesicht und Hände appliziert, konnte noch ein hoch signifikanter – jedoch geringer – 25OHD₃-Anstieg nachgewiesen werden.

Doch während im Bestrahlungsgerät offensichtlich für die Vitamin-D-Produktion optimal vergleichbare Bedingungen herrschen, die unabhängig von Einflussparametern wie UV-Hauttyp und Alter keine erheblichen Variationen zeigten, stellte sich die Vitamin-D-Produktion unter natürlichen solar und meteorologisch geprägten Umweltbedingungen deutlich anders dar. Es zeigten sich zum einen große individuelle Variabilitäten zwischen den Probanden. Zum anderen wurde auch die gesamte Untersuchungsgruppe durch äußere Effekte in ihrer Vitamin-D-Bildungseffektivität beeinflusst.

Entgegen dem bisherigen Kenntnisstand ist nicht nur die Vitamin-D-Bildungseffektivität bis zur untersuchten Grenze von 65 Jahren unabhängig vom Alter, auch die Konzentration des Ausgangssubstrats 7-Dehydrocholesterol in der Haut ist im Bereich von 18 - 65 Jahren altersunabhängig.

Wesentliche neue Erfahrung war, dass UV-Expositionen auf die Haut nicht zu einem Absinken der Konzentration führten, wie man aus *in-vitro*-Untersuchungen weiß, sondern bei UV-Expositionen im Bereich der Erythemschwelldosis nach 24 h in einer signifikanten Erhöhung der Konzentration resultierten.

Die Beobachtung des Vitamin-D-Status und seiner beeinflussenden Faktoren unter Alltagsbedingungen brachte ebenfalls interessante Resultate. So ist eine schwache aber signifikante Korrelation mit der solaren Globalstrahlung in dieser Untersuchung über zwei Jahre nachzuweisen. Demgegenüber war nur in den beiden sonnigsten Perioden eine schwache Korrelation zwischen individueller UV-Personendosis und dem Vitamin-D-Status festzustellen.

Die individuelle Erythemempfindlichkeit ist ein sehr guter Indikator für die Vitamin-D-Bildungseffektivität einer Person – so keine Störungen in der hepatischen Bildung vorliegen.

Erythemaktionsspektrum und Vitamin-D-Bildungsspektrum stimmen für Solar- und simulierte Solarstrahlung gut überein. Ein Vitamin-D-Destruktionsspektrum ist lt. Literatur zu UV-A-Wellenlängen hin verschoben.

Solarienstrahler mit ihrem deutlich höherem UV-A-Anteil in der erythem-effektiven Strahlung verglichen mit dem Solarspektrum weisen mit steigender UV-Dosis und steigender bestrahlter Hautfläche eine bis 50 % sinkende Bildungseffektivität für Vitamin D aus. Das könnte mit einer UV-A-Destruktion zusammenhängen.

Erfindungs-/Schutzanmeldungen, Fortschreibung des Verwertungsplans

Zum jetzigen Zeitpunkt sind keine Erfindungs-/Schutzanmeldungen vorgesehen und bei dieser Thematik momentan auch nicht zu erwarten.

Um die unter „Wissenschaftliche Ergebnisse und wesentliche Erfahrungen“ aufgeworfenen, verschiedenen Fragen oder daraus aufgestellten Hypothesen zu klären, wurde ein Konzept, basierend auf den umfangreichen Erkenntnissen aus der Umsetzung des Vorhabens, erstellt und unterbreitet – gehen diese Erkenntnisse doch teilweise deutlich über dem bisherigen Stand des Wissens hinaus.

Arbeiten, die zu keiner Lösung geführt haben

Für alle im Antrag enthaltenen Fragestellungen konnte eine Lösung erarbeitet werden oder eine Hypothese als Lösungsansatz formuliert werden.

Ein Zusatzvorhaben, die UV-Personenmonitoring-Datenbank mit UV-Personendosen verschiedener Bevölkerungsgruppen im Jahresverlauf als Basis für eine Hochrechnung mittlerer Vitamin-D-Spiegel zu nutzen, wurde aufgrund der fehlenden biostatistischen Relationen zwischen individuellem Vitamin-D-Status und Personendosis fallengelassen.

Präsentationsmöglichkeiten

Die gewonnenen Resultate der fünf Studien des Vorhabens konnten bereits auf einer Anzahl auch internationaler wissenschaftlicher Veranstaltungen präsentiert werden bzw. sind für die Präsentation angenommen.

Der Schlussbericht bietet eine Übersicht über die Präsentationsmöglichkeiten des Vorhabens.

Einhaltung der Ausgaben und Zeitplanung

Zeitplan

Der ursprüngliche Zeitplan des Angebotes wurde unmittelbar nach Projektbeginn an dabei organisatorisch bedingte Zeitverschiebungen (Mittelbestätigung – Stellenausschreibungen) angepasst. Sämtliche experimentelle Arbeiten wurden gemäß der Zeitplanung realisiert.

Aufgrund des umfangreichen Datenmaterials aus den Analysen zum Vitamin-D-Status in den verschiedenen Studien und dem zweijährigen UV-Personenmonitoring waren die Zeiten für die Auswertungen erheblich umfangreicher.

Es wurde daher eine kostenneutrale Verlängerung beantragt. In dieser Zeit wurden auch zusätzlich die statistischen Analysen der Hypothesen zu den Studien und explorative statistische Auswertungen vorgenommen.

Inklusive kostenneutraler Verlängerung konnte das Projekt gemäß dem vorgesehenen Zeitplan erfolgreich umgesetzt und beendet werden.

Finanzplan

Die beantragten Personal- und Verbrauchsmittel wurden gemäß Antrag eingesetzt und verbraucht.

Ein Reserveposten für möglicherweise zusätzliche Absicherung der Probanden durch eine Probandenversicherung in Höhe von 5.000 € wurde nur zu 594,05 € für eine Wegeunfallversicherung (Studie E.1/2 Solarexpositionen am Elbufer) in Anspruch genommen. Nach Abschluss aller Probandenuntersuchungen des Projektes wurde eine Umwidmung dieser Mittel beantragt:

- 1693,65 € für $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Analysen, da für detailliertere Aussagen eine höhere Probenanzahl so auch bezüglich $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Status untersucht werden konnte.

Die verbleibenden

- 3212,30 € wurden für eine wissenschaftliche Hilfskraft (19 h/Wo, TU-Dresden-Satz: 13,11 €/h + 28 % Sozialabgaben) eingesetzt.

Der wissenschaftlichen Hilfskraft oblagen die biostatistischen Analysen zu den Studien A-E.

| Verantwortung für Mensch und Umwelt |

Kontakt:

Bundesamt für Strahlenschutz

Postfach 10 01 49

38201 Salzgitter

Telefon: + 49 30 18333 - 0

Telefax: + 49 30 18333 - 1885

Internet: www.bfs.de

E-Mail: ePost@bfs.de

Gedruckt auf Recyclingpapier aus 100 % Altpapier.



Bundesamt für Strahlenschutz