



**Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg**  
**Fakultät Life Sciences**

**Studiengang Ökotoxikologie**

*Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Status und Multipler Sklerose-  
eine systematische Literaturrecherche*

**Bachelorarbeit**

**Tag der Abgabe:**  
*27.07.2021*

**Vorgelegt von:**  
*Theresa Kiene*

**Matrikelnummer:**



*Frau Prof. Dr. Sibylle Adam*  
*Frau Prof. Dr. Annegret Flothow*

## **Inhaltsverzeichnis**

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Tabellenverzeichnis</b> .....   | <b>IV</b> |
| <b>Abbildungsverzeichnis</b> .....                                       | <b>V</b>  |
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....                                       | <b>VI</b> |
| <b>Zusammenfassung und Abstract</b> .....                                | <b>1</b>  |
| <b>1. Einleitung</b> .....   | <b>3</b>  |
| <b>2. Theoretischer Hintergrund</b> .....                                | <b>4</b>  |
| <b>2.1. Multiple Sklerose</b> .....                                      | <b>4</b>  |
| <b>2.1.1. Klassifikation und Epidemiologie</b> .....                     | <b>4</b>  |
| <b>2.1.2. Pathophysiologie und Symptomatik</b> .....                     | <b>6</b>  |
| <b>2.1.3. Diagnostik</b> .....   | <b>7</b>  |
| <b>2.1.4. Therapie</b> .....   | <b>9</b>  |
| <b>2.1.5. Prognose</b> .....   | <b>11</b> |
| <b>2.2. Vitamin D</b> .....  | <b>12</b> |
| <b>2.2.1. Allgemeine Informationen</b> .....                             | <b>12</b> |
| <b>2.2.2. Referenzwerte und Zufuhrmöglichkeiten</b> .....                | <b>12</b> |
| <b>2.2.3. Endogene Synthese</b> .....                                    | <b>14</b> |
| <b>2.2.4. Vitamin-D-Synthese</b> .....                                   | <b>15</b> |
| <b>2.2.5. Wirkung im menschlichen Organismus</b> .....                   | <b>16</b> |
| <b>2.3. Zusammenhang zwischen Vitamin D und Multipler Sklerose</b> ..... | <b>18</b> |
| <b>3. Ableitung der Forschungsfrage</b> .....                            | <b>20</b> |
| <b>4. Methodik</b> .....   | <b>21</b> |
| <b>4.1. Suche über PubMed</b> .....                                      | <b>22</b> |
| <b>4.2. Suche über ScienceDirect</b> .....                               | <b>23</b> |
| <b>4.3. Suche über Cochrane</b> .....                                    | <b>23</b> |
| <b>4.4. Selektion der Studien</b> .....                                  | <b>24</b> |
| <b>4.5. Flow Diagramm</b> .....  | <b>26</b> |
| <b>5. Ergebnisse der Studien</b> .....                                   | <b>27</b> |
| <b>6. Diskussion</b> .....   | <b>29</b> |

|  |    |
|--|----|
| <b>7. Fazit</b> .....                  | 35 |
| <b>Literaturverzeichnis</b> .....      | 37 |
| <b>Anhang</b> .....                    | 41 |
| <b>Eidesstattliche Erklärung</b> ..... | 49 |

## Tabellenverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Tabelle 1: Kriterien für die Diagnose einer schubförmigen MS (Thompson, et al., 2018) ...  | 8  |
| Tabelle 2: Schätzwerte für eine angemessene Vitamin-D-Zufuhr bei fehlender endogener Synthese (Vitamin D (Calciferole), 2021)..... | 13 |
| Tabelle 3: Vitamin-D-Gehalte ausgewählter Lebensmittel (nach (Elmadfa, Aign, Muskat, & Fritzsche, 2009)).....                      | 13 |
| Tabelle 4: Übersicht der Suchbegriffe bei PubMed .....   | 22 |
| Tabelle 5: Kombination der Suchbegriffe bei PubMed .....   | 22 |
| Tabelle 6: Übersicht der Suchbegriffe bei ScienceDirect .....  | 23 |
| Tabelle 7: Kombination der Suchbegriffe bei ScienceDirect .....  | 23 |
| Tabelle 8: Übersicht der Suchbegriffe bei Cochrane .....   | 23 |
| Tabelle 9: Kombination der Suchbegriffe bei Cochrane .....   | 24 |
| Tabelle 10: PICOR Tabelle über die für diese Arbeit berücksichtigten randomisierten, kontrollierten Studien.....                   | 41 |
| Tabelle 11: Für diese Arbeit berücksichtigte Kohortenstudien .....   | 44 |

## Abbildungsverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Abbildung 1: Therapiealgorithmus bei Ersteinstellung/Eskalation [modifiziert nach (Hemmer B. et al., 2021)]..... | 10 |
| Abbildung 2: Therapiealgorithmus bei chronisch progredienter MS [modifiziert nach (Hemmer B. et al., 2021)]..... | 10 |
| Abbildung 3: Vitamin-D Synthese (Vitamine, 2021) .....   | 16 |
| Abbildung 4: Prävalenz der MS weltweit (Atlas of MS- Map View- Prevalence, 2020) .....                           | 18 |
| Abbildung 5: Erythematöser UV-Index am 18.06.2021 bei klarem Himmel (UV index forecast and archives, 2021).....  | 19 |
| Abbildung 6: Flow Diagram über die systematische Literaturrecherche .....  | 26 |
| Abbildung 7: T2- (links) und T1- (rechts) gewichtete Spin-Echo-Sequenzen nach (Schmidt, et al., 2018) .....      | 48 |

## Abkürzungsverzeichnis

|         |  |
|---------|--|
| CIS/KIS | clinically isolated syndrome/ klinisch isoliertes Syndrom          |
| DGE     | Deutsche Gesellschaft für Ernährung                                |
| EDSS    | Expanded Disability Status Scale                                   |
| FGF23   | Fibroblast growth factor 23/ Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23       |
| FTY     | Fingolimod   |
| GA      | Glatirameracetat   |
| Gd      | Gadolinium   |
| GE      | Gadolinium enhanced/ Gadolinium-aufnehmende                        |
| IE      | Internationale Einheiten   |
| IFN     | Interferon   |
| IG      | Interventionsgruppe  |
| KG      | Kontrollgruppe   |
| MRT     | Magnet Resonanz Tomographie  |
| MS      | Multiple Sklerose  |
| PE      | Plasmapherese  |
| PPMS    | Primary progressive MS/ Primär progrediente MS                     |
| RCT     | Randomized controlled trials/ randomisierte, kontrollierte Studien |
| RRMS    | Relapsing Remitting MS/ Schubförmigen remittierenden MS            |
| SPMS    | Secondary progressive MS/ Sekundär progrediente MS                 |
| UV      | Ultraviolett   |
| ZNS     | Zentralnervensystem  |

## Zusammenfassung und Abstract

### Zusammenfassung

Die Multiple Sklerose ist eine Erkrankung, bei welcher es zu chronischen, entzündlichen Prozessen im Zentralnervensystem kommt. Die Erkrankung wird durch eine fehlgeleitete Reaktion des Immunsystems ausgelöst, wodurch es zu einer irreversiblen Schädigung der Nerven kommt. Besonders weibliche Personen mittleren Alters sind von der Erkrankung betroffen. Die Inzidenz in Deutschland ist steigend, und auf Grund fehlenden Wissens über die pathologischen Entstehungsmechanismen der Krankheit derzeit nicht heilbar. Es besteht die Hypothese, dass das Risiko an Multipler Sklerose zu erkranken, mit der Ultraviolettstrahlung sowie der darauf aufbauenden Vitamin-D-Synthese des Körpers zusammenhängt. Bisher ist jedoch nicht gesichert, ob ein Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Spiegel oder einer Vitamin-D-Supplementation und Multipler Sklerose besteht. Vor diesem Hintergrund geht die vorliegende Arbeit der Frage nach, ob ein Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Spiegel und T1- beziehungsweise T2-Läsionen bei an Multipler Sklerose erkrankten Erwachsenen besteht. Um den Zusammenhang zu untersuchen, wurde in den Datenbanken PubMed, ScienceDirect und Cochrane eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Das Ergebnis der Recherche nach Sichtung der relevanten Literatur ist, dass in den Reviews, welche randomisierten, kontrollierten Studien untersuchten, kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den Parametern nachgewiesen werden konnte. In dem Review, welches prospektiven Kohortenstudien untersuchte, wurde hingegen ein statistisch signifikanter Rückgang sowohl der Anzahl an GE T1-Läsionen als auch der Anzahl an neuen oder sich vergrößernden T2-Läsionen nachgewiesen.

### Abstract

Multiple sclerosis is a disease in which chronic, inflammatory processes in the central nervous system occur. The disease is triggered by a misdirected reaction of the immune system, which leads to irreversible damage to the nerves. Middle-aged women are particularly affected by the disease. The incidence in Germany is increasing. Due to a lack of knowledge about the pathological mechanisms underlying the disease, there is no known cure for MS. It is hypothesized that the risk of developing multiple sclerosis is related to ultraviolet radiation and the human body's vitamin D synthesis based on the radiation. However, it has not yet been established whether there is a connection between the vitamin D level or supplementation and multiple sclerosis.

The present work examines the question of whether there is a connection between the vitamin D level and T1 or T2 lesions in adults with multiple sclerosis. To investigate the correlation, a systematic literature search was carried out in the databases PubMed, ScienceDirect and Cochrane. The result of the search after reviewing the relevant literature is that no statistic significant correlation could be demonstrated in randomized, controlled studies. Prospective cohort studies, however, showed a statistic significant decrease in both the number of GE T1 lesions and the number of new or enlarging T2 lesions.

## 1. Einleitung

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronische Autoimmunerkrankung des Zentralnervensystems, bei welcher es im gesamten Organismus zu entzündlichen Prozessen kommt. Obwohl die Erkrankung verstärkt erforscht wird, sind die Ursachen bislang noch nicht genau geklärt, weshalb eine Heilung der MS bislang nicht möglich ist (Schmidt, et al., 2018). Die weltweite Prävalenz schwankt- am höchsten ist sie in Europa, Nordamerika und Australien. Auffallend ist jedoch, dass sowohl die Prävalenz in Deutschland als auch weltweit auf Grund von verschiedenen Faktoren zunimmt (Schmidt, et al., 2018), (Kip & Schönfelder, 2016). Bei der in vier Verlaufsformen eingeteilten Erkrankung kommt es zu chronischen Entzündungsreaktionen, die je nach Verlaufsform in Schüben auftreten können. Die chronischen Entzündungsreaktionen können langfristig zu einer irreversiblen Schädigung der Nerven führen, die Symptome dieser Schädigung sind vielfältig und betreffen den gesamten Organismus (Hemmer B. et al., 2021), (Kip & Schönfelder, 2016).

Durch das fehlende Wissen über die exakten pathologischen Entstehungsmechanismen kann die aktuell verfügbare Therapie die Erkrankung nicht heilen. Das Therapieziel ist derzeit die Krankheitsaktivität sowie die Schubhäufigkeit zu verringern. Durch das individuell sehr unterschiedliche Beschwerdebild muss die Therapie regelmäßig evaluiert und angepasst werden (Hemmer B. et al., 2021).

Da die MS-Prävalenz in äquatorferneren Ländern höher ist als in Ländern, welche sich in Äquatornähe befinden, besteht die Hypothese, dass das Risiko an MS zu erkranken, mit dem Index der ultravioletten (UV) Strahlung zusammenhängt. Da das UV-Licht für die körpereigene Synthese des Vitamin D von Bedeutung ist und das Vitamin D eine immunmodulierende Wirkung hat (Reichrath, 2020), wurde der Zusammenhang zwischen Vitamin D und MS verstärkt erforscht. Es wird davon ausgegangen, dass die immunmodulatorische Wirkung des Vitamines bei geringerer UV-Strahlung ausbleibt und dadurch erhöhtes Risiko besteht, an MS zu erkranken (Wiendl & Kieseier, 2021).

Vor diesem Hintergrund ist es das Ziel der vorliegenden Bachelorarbeit mit Hilfe einer systematischen Literaturrecherche den aktuellen Wissensstand darzustellen, inwieweit ein Zusammenhang zwischen dem Vitamin D Status und Multipler Sklerose besteht. Im ersten Teil werden dafür die theoretischen Hintergründe der Krankheit MS und des Vitamin D erläutert. Darauf folgend werden die Methodik und die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche dargestellt. Die Ergebnisse werden anschließend methodisch und inhaltlich diskutiert, um eine Beantwortung der Forschungsfrage und einen Ausblick für die weitere Forschung zu ermöglichen.

## **2. Theoretischer Hintergrund**

### **2.1. Multiple Sklerose**

#### **2.1.1. Klassifikation und Epidemiologie**

Der Begriff der Multiplen Sklerose bezeichnet eine chronisch entzündliche Erkrankung des Nervensystems. Charakteristisch für die Erkrankung sind Entzündungen des Nervensystems, bei denen es zu Demyelinisierung und dem Verlust von Nervenzellfasern kommt (Kip & Schönfelder, 2016). Die Erkrankung tritt überwiegend bei 20- bis 40-Jährigen auf, es können jedoch auch jüngere oder ältere Personen an MS erkranken (Hemmer B. et al., 2021). Frauen sind dabei zwei bis drei Mal häufiger betroffen als Männer, daher wird davon ausgegangen, dass weibliche Sexualhormone die Immunantwort beeinflussen (Schmidt, et al., 2018).

In Deutschland waren nach Angaben der Kassenärztlichen Vereinigung im Jahr 2015 circa 220.000 - 230.000 Menschen an MS erkrankt (Hemmer B. et al., 2021). Die Inzidenz wurde für das Jahr 2008 mit 8 Fällen pro 100.000 Einwohner (Kip & Schönfelder, 2016) und in für das Jahr 2018 mit 16 bis 18 Fällen pro 100.000 Einwohner (Hemmer B. et al., 2021) angegeben. Angaben über die Prävalenz und die Inzidenz variieren jedoch sehr stark zwischen den Quellen, wobei jedoch Konsens besteht, dass die Krankheitsprävalenz zunimmt. Dafür könnten jedoch zusätzlich zu einer verstärkten Ausbreitung der Erkrankung auch weitere Faktoren, wie eine erhöhte Lebenserwartung sowie verbesserte diagnostische Kriterien und damit eine frühere Diagnose, verantwortlich sein (Kip & Schönfelder, 2016), (Hemmer B. et al., 2021).

Weltweit sind geschätzt zwischen 2 und 2,5 Millionen Personen an MS erkrankt, wobei genaue Daten, u.a. auf Grund unterschiedlicher Diagnosekriterien und der variierenden ärztlichen Versorgung in den verschiedenen Ländern, nicht vorliegen (Schmidt, et al., 2018), (Hemmer B. et al., 2021).

Ebenfalls variieren die Prävalenzen sehr stark zwischen verschiedenen ethnischen Gruppen und auch zwischen geografischen Lagen. So haben Weiße ein deutlich höheres Risiko an MS zu erkranken als andere ethnische Gruppen, unabhängig vom Geburts- oder Wohnort. Geografisch kann das Risiko, an MS zu erkranken, in drei Regionen eingeteilt werden. Regionen mit hohem Erkrankungsrisiko sind dabei Europa, Nordamerika und Australien. In Europa haben Großbritannien und die skandinavischen Länder die höchste Prävalenz. Regionen mit mittlerem Erkrankungsrisiko sind Nordafrika, der südliche Teil der USA, der Mittlere Osten und Teile der ehemaligen Sowjetunion. Regionen mit niedrigem Erkrankungsrisiko sind Japan, China, Teile Russlands, Zentralafrika, Lateinamerika und die Karibik. Dabei fällt auf, dass sich die Erkrankungsprävalenz entlang des Breitengrades verändert.

Sie sinkt Richtung Äquatornähe und steigt in Richtung der Pole, unabhängig der ethnischen Zusammensetzung der Bevölkerung (Schmidt, et al., 2018).

Die Ursachen der Erkrankung sind trotz intensiver Forschung noch nicht vollständig geklärt. Es wird davon ausgegangen, dass eine genetische Prädisponierung vorhanden sein muss, die Trigger für den Ausbruch der Erkrankung jedoch in Umweltfaktoren liegen. Zurzeit besteht die Theorie, dass eine Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus (insbesondere im Erwachsenenalter), ein ungesunder Lebensstil (u.a. Adipositas, Nikotin-/Alkoholabusus, Bewegungsmangel, erhöhte Kochsalzzufuhr) sowie ein Vitamin-D-Mangel und eine geringe Exposition der ultravioletten B-Strahlung (UVB-Strahlung), insbesondere im Kindes- und Jugendalter, in besonderem Maße zu einer gestörten Immunantwort und damit einem erhöhten Risiko an einer MS zu erkranken, führen kann (Kip & Schönfelder, 2016).

Die Multiple Sklerose wird in vier Verlaufsformen unterteilt (Hemmer B. et al., 2021).

- *Schubförmig remittierende MS (RRMS- relapse remitting MS):*  
Dies ist die häufigste Form der MS. Sie ist durch Schübe entweder mit kompletten oder inkompletten Remissionen charakterisiert.
- *Sekundär progrediente MS (SPMS- secondary progressive MS):*  
Diese Form entwickelt sich aus einer RRMS, wobei es zu einer Progression der Behinderung kommt. Aufgesetzte Schübe können, müssen aber nicht vorkommen.
- *Primär progrediente MS (PPMS- primary progressive MS):*  
Bei dieser Form kommt es von Beginn an zu einer Behinderungsprogression, bei welcher es vereinzelt zu Schüben kommen kann.
- *Klinisch isoliertes Syndrom (CIS- clinically isolated syndrome):*  
Dieses Syndrom beschreibt keine echte Verlaufsform, sondern die erste klinische Manifestation einer MS. Dabei kommt es zu einem ersten Schub mit neurologischem Defizit, es kann jedoch noch keine Diagnose gestellt werden, da das Kriterium der zeitlichen Dissemination nicht erfüllt ist.

Zusätzlich gibt es noch die Unterform, des radiologisch isolierten Syndroms (RIS). Bei dieser Unterform sind zwar im MRT typische Läsionen messbar, die Patienten haben jedoch keine klinischen Symptome. Etwa die Hälfte dieser Patienten entwickelt jedoch im späteren Verlauf typische RRMS oder SPMS Symptome (Kip & Schönfelder, 2016), (Schmidt, et al., 2018).

### **2.1.2. Pathophysiologie und Symptomatik**

Trotz langjähriger Forschung ist die primäre Ursache der MS unbekannt, weshalb auch die genauen pathophysiologischen Vorgänge im Körper nur unvollständig erklärt werden können. Als gesichert gilt jedoch, dass zu Beginn der Erkrankung Zellen des Immunsystems, insbesondere Makrophagen und T-Lymphozyten, die Blut-Hirn-Schranke überwinden und sich dann gegen das körpereigene Myelin, welche die Nervenfasern im Zentralnervensystem (ZNS) umhüllt, wenden. Die Erkrankung wird deshalb als Autoimmunerkrankung klassifiziert.

Charakteristisch für eine Multiple Sklerose ist insbesondere zu Beginn der Erkrankung eine chronische Entzündungsreaktion mit diversen Entzündungsherden. Durch die Entzündungen kommt es an den Nerven zu Demyelinisierungen sowie zur Zerstörung von Nervenzellfasern, insbesondere am Sehnerv, am Hirnstamm, im Rückenmark, im Kleinhirn sowie an den Arealen, welche die Gehirnventrikel umgeben. Die Schädigungen durch die Demyelinisierungen werden Läsionen genannt. Diese können anfangs vom Körper durch Remyelinisierung regeneriert werden. Schädigungen, die nicht innerhalb von 6 Monaten vom Körper zurückgebildet wurden, bleiben meist irreversibel bestehen und können zu einer Hirn-atrophie führen (Schmidt, et al., 2018), (Kip & Schönfelder, 2016).

Es wird vermutet, dass die Anzahl der Läsionen in einem Zusammenhang mit der Symptomausprägung sowie dem Behinderungsgrad stehen kann, weswegen die regelmäßige Kontrolle der Läsionen Auskunft über den weiteren Krankheitsverlauf geben kann (Multiple Sklerose: Läsionen präzise aufspüren, 2012)

Im Verlauf der Erkrankung gehen die schubförmigen Entzündungen zurück, vielmehr bilden sich diffuse chronische Entzündungen. Durch die fortschreitende Degeneration der Nervenzellen im weiteren Verlauf nimmt die Erregungsweiterleitung in den betroffenen Nervenzellen ab, wodurch es zu den typischen MS- Symptomen kommt wie Muskelschwäche, spastischer Parese, Sensibilitätsstörungen, Sprachstörungen, Visusminderung sowie Blasen- und Sexualstörungen. Zusätzlich kann es zu neurokognitiven und psychischen Beschwerden kommen (Kip & Schönfelder, 2016). In diesem Zustand ist der Körper nicht mehr in der Lage die Schädigungen an den Nerven zu reparieren und eine schubförmige RRMS entwickelt sich dann zu einer SPMS mit einer progressiven Entwicklung der Behinderung. Allerdings können auch in der SPMS Form noch Schübe auftreten. (Kip & Schönfelder, 2016), (Schmidt, et al., 2018).

### 2.1.3. Diagnostik

Da ein schneller Therapiebeginn einen hohen Stellenwert für eine möglichst geringe Symptomausprägung hat, sind zuverlässige Kriterien und Methoden wichtig (Kip & Schönfelder, 2016).

Die Diagnose einer MS ist eine Ausschlussdiagnose und wird mit Hilfe der McDonald-Kriterien gestellt. Diese werden seit dem Jahr 2001 angewendet, wobei die letzte Überarbeitung der Kriterien im Jahr 2017 stattfand. Für die Kriterien sind nicht anderweitig erklärable klinische Symptome sowie eine zeitliche und räumliche Dissemination von MS-typischen Veränderungen von Bedeutung. Für die Diagnostik werden vor allem bildgebende Verfahren, wie die Magnetresonanztomographie (MRT) herangezogen, da auf den Bildern bereits nach dem ersten klinischen Ereignis MS-typische Veränderungen zu sehen sind; dies erleichtert eine schnelle Diagnosestellung. Es können auch Verfahren wie eine Liquoruntersuchung (Untersuchung der Gehirn-Rückenmarksflüssigkeit) oder elektrophysiologische Verfahren genutzt werden. Diese beiden Verfahren werden jedoch lediglich in Einzelfällen zur Diagnostik der Erkrankung herangezogen, sie werden primär für eine differentialdiagnostische Abklärung zu anderen entzündlichen Erkrankungen mit ähnlichem Beschwerdebild genutzt (Hemmer B. et al., 2021), (Kip & Schönfelder, 2016). Die detaillierten Kriterien für die Diagnosestellung einer RRMS sind in Tabelle 1 dargestellt.

Die Diagnosestellung einer primär progredienten MS beläuft sich auf die folgenden Kriterien (Thompson, et al., 2018):

- *Mindestens ein Jahr Behinderungsprogression (retrospektiv oder prospektiv festgestellt) unabhängig von klinischen Schüben*

Sowie mindestens zwei der folgenden Kriterien:

- *Mindestens eine T2-hyperintense Läsion in mindestens einem der ZNS-Areale: periventrikulär, kortikal oder juxtakortikal, oder infratentoriell*
- *Mindestens zwei T2-hyperintense Läsionen im Rückenmark (spinal)*
- *Nachweis von oligoklonalen Banden im Liquor*

Tabelle 1: Kriterien für die Diagnose einer schubförmigen MS (Thompson, et al., 2018)

| Anzahl Schübe | Anzahl an Läsionen mit objektiver klinischer Evidenz  | Weitere erforderliche Kriterien   |
|---------------|---|---|
| 2 oder mehr   | 2 oder mehr   | Keine   |
| 2 oder mehr   | 1<br>Hinweise auf einen früheren Schub, wobei die dabei entstandene Läsion eine andere anatomische Region betrifft als beim aktuellen Schub | Keine   |
| 2 oder mehr   | 1   | Räumliche Dissemination nachgewiesen durch: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Weiteren klinischen Schub in einer anderen ZNS-Region</li> <li>▪ MRT*</li> </ul>   |
| 1             | 2 oder mehr   | Zeitliche Dissemination nachgewiesen durch: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Weiteren klinischen Schub in einer anderen ZNS-Region</li> <li>▪ MRT**</li> </ul> <p>ODER</p> <p>Nachweis von oligoklonalen Banden im Liquor</p>   |
| 1             | 1   | Räumliche Dissemination nachgewiesen durch: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Weiteren klinischen Schub in einer anderen ZNS-Region</li> <li>▪ MRT*</li> </ul> <p>UND</p> <p>Zeitliche Dissemination nachgewiesen durch:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Weiteren klinischen Schub in einer anderen ZNS-Region</li> <li>▪ MRT**</li> <li>▪ Oligoklonale Banden im Liquor</li> </ul> |

\* Die Räumliche Dissemination kann durch mind. eine T2-hyperintense Läsion nachgewiesen werden. Die Läsionen treten in zwei oder mehr Arealen (von vier) im ZNS auf: periventrikulär, kortikal oder juxtakortikal, infratentoriell sowie spinal

\*\* Die zeitliche Dissemination kann durch den gleichzeitigen Nachweis Gadolinium-aufnehmender (GE) und nicht Gadolinium-aufnehmender Läsionen oder durch eine neue T2-hyperintense oder GE-Läsion, welche in einem Folge-MRT lokalisiert wurde, nachgewiesen werden.

#### **2.1.4. Therapie**

Da das Beschwerdebild und die Symptomatik durch die in verschiedenen Körperregionen auftretenden Läsionen ausgesprochen heterogen sind, ist eine einheitliche Therapiegestaltung schwierig. Ziel der Therapie ist es, sowohl die Krankheitsaktivität als auch die Schubhäufigkeit so weit wie möglich zu reduzieren. So sollen irreversible Langzeitfolgen und damit das Fortschreiten einer Behinderung verringert und die Lebensqualität gesichert werden (Kip & Schönfelder, 2016), (Hemmer B. et al., 2021).

Die MS-Therapie wird generell in drei Bereiche unterteilt: die Schubtherapie, die Schubprophylaxe und die symptomatische Therapie.

Die Schubtherapie dient dazu, einen akuten Schub zu verkürzen und die Symptomatik zu verbessern. Ein Schub wird dabei durch „das Auftreten neuer oder eine Reaktivierung bereits zuvor aufgetretener neurologischer Defizite, die subjektiv berichtet oder durch die Untersuchung objektiviert werden können“ (Hemmer B. et al., 2021) charakterisiert. Ein Schub muss dabei mindestens 24 Stunden andauern und darf nicht durch eine Änderung der Körpertemperatur oder durch sonstige physische oder organische Ursachen gekennzeichnet sein. Zusätzlich muss ein zeitlicher Abstand von mindestens 30 Tagen zum letzten Schub gegeben sein.

Für die Schubtherapie wird als primäre Behandlung eine Behandlung mit Glukokortikosteroiden, wie z.B. Methylprednisolon empfohlen. Sofern diese Medikamente nicht anschlagen, sollte eine Therapie durch eine Plasmapherese (PE) oder einer Immunadsorption erwogen werden (Hemmer B. et al., 2021). Ziel der Plasmapherese bzw. der Immunadsorption ist es, die Zahl an Antikörpern zu verringern, von denen man vermutet, dass sie sich negativ auf den Schub auswirken (Kip & Schönfelder, 2016).

Die Schubprophylaxe, auch als verlaufsmodifizierende Therapie bezeichnet, wird in Abbildung 1 für die RRMS und in Abbildung 2 für die SPMS sowie die PPMS dargestellt. Die verwendeten Medikamente für die Schubtherapie sind Immuntherapeutika, die Medikamentenwahl innerhalb von einer Kategorie basiert unter anderem auf Komorbiditäten. Ein Wechsel in die nächste Kategorie sollte nur erfolgen, wenn trotz Behandlung weiterhin ein entzündlicher Verlauf vorliegt. Je früher sie eingesetzt werden, desto höher sind die Wirkeffekte dieser Medikamente (Hemmer B. et al., 2021).

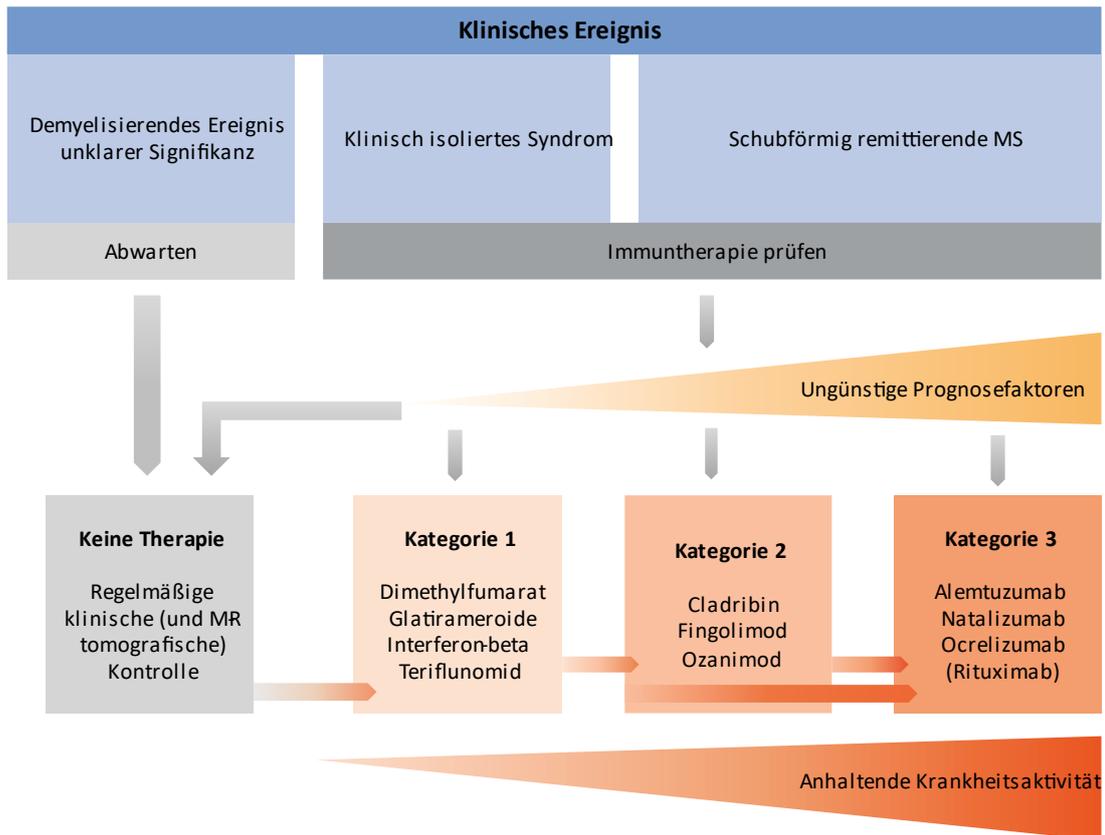


Abbildung 1: Therapiealgorithmus bei Erstinstellung/Eskalation [modifiziert nach (Hemmer B. et al., 2021)]

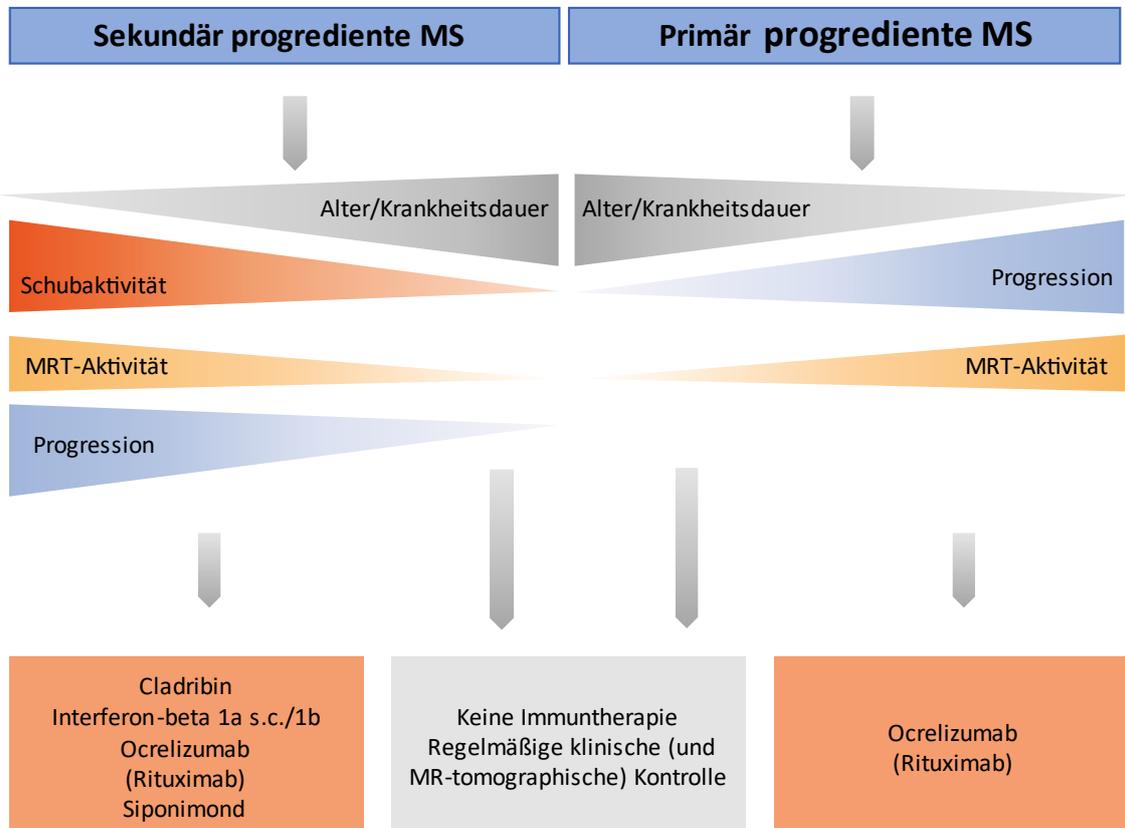


Abbildung 2: Therapiealgorithmus bei chronisch progredienter MS [modifiziert nach (Hemmer B. et al., 2021)]

Wie aus den obigen Abbildungen ersichtlich, ist eine regelmäßige Verlaufskontrolle von Bedeutung, um die bestmögliche Therapie anzuwenden. Dies wird durch die individuell variierenden Krankheitsaktivitäten begründet. Deshalb sollte auch der Abstand der Kontrollen individuell vereinbart werden. Bei Verlaufskontrollen, welche mit Hilfe einer MRT-Diagnostik durchgeführt werden, sollte auf die Gabe von Gadolinium-Kontrastmitteln verzichtet werden, da sich diese im Gehirn ablagern können und die Langzeitauswirkungen noch nicht ausreichend untersucht sind.

Die symptombezogene Therapie besteht im Gegenteil zur Schubtherapie- und -prophylaxe nicht ausschließlich aus einer medikamentösen Therapie, sondern es werden auch Therapieformen wie Physiotherapie, Ergotherapie, Logopädie oder psychologische Betreuung genutzt. Dadurch ist eine umfassende multimodale Betreuung der Patienten möglich (Hemmer B. et al., 2021).

### **2.1.5. Prognose**

Aufgrund der individuell sehr unterschiedlichen Ausprägung der Krankheit gestaltet sich die Erstellung einer Prognose über den Verlauf der Krankheit schwierig, dies spiegelt sich ebenfalls in der Literatur wieder. Weinshenker et al. fanden 1989 heraus, dass sich nach einer Erkrankungsdauer von 10 - 15 Jahren bei ca. 30 – 40 % der Erkrankten eine RRMS zu einer SPMS entwickelte und es im Schnitt 15 Jahre dauerte, bis bei 50 % der Erkrankten ein Behinderungsgrad erreicht wurde, bei dem eine Laufhilfe notwendig ist (Weinshenker, et al., 1989). Im Gegensatz dazu fand eine 2016 veröffentlichte Untersuchung heraus, dass bei ca. 40% der Betroffenen keine Verschlechterung der Erkrankung innerhalb von 10 Jahren auftritt und dass lediglich 18% der an RRMS Erkrankten eine SPMS entwickelten. Ebenfalls wurde herausgefunden, dass lediglich 10% der Erkrankten innerhalb von 15 Jahren aufgrund ihres Behinderungsgrades eine Laufhilfe benötigen (Cree, et al., 2016). Der Behinderungsgrad wird mit Hilfe der Expanded Disability Status Scale (EDSS, auch „Kurtzke-Skala“ genannt) angegeben: bis zu einer EDSS < 4 sind die Patienten weitestgehend mobil, ab einer EDSS von  $\geq 6$  wird eine Gehhilfe benötigt (Schmidt, et al., 2018). Faktoren, welche einen ungünstigen Einfluss auf die Zeit bis zum Erreichen einer EDSS  $\geq 4$  haben, sind unter anderem das männliche Geschlecht, ein später Krankheitsbeginn, inkomplett remittierende Schübe oder eine hohe Schubfrequenz zu Beginn der Erkrankung (Hemmer B. et al., 2021).

Als Grund für die Verbesserung der Prognose werden fortgeschrittenere therapeutische Möglichkeiten, bessere Diagnosekriterien, frühere Diagnosestellung sowie ein allgemein besserer Gesundheitsstatus in der Bevölkerung genannt (Sorensen, et al., 2020).

Die Lebenserwartung ist bei MS-Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung um 7 bis 14 Jahre reduziert und die Gesamtmortalität um das Dreifache erhöht. Während ein

Großteil der Todesfälle direkt auf die MS zurückzuführen ist, ist die Mortalität durch einen Suizid etwa doppelt so hoch wie in der Allgemeinbevölkerung (Scalfari, et al., 2013). Ebenfalls von Bedeutung ist der hohe Anteil an berufsunfähigen Patienten: circa 40 % der Erkrankten beziehen bereits nach einer Krankheitsdauer von 13 Jahren Rentenleistungen aufgrund einer Teil-Berufs- und Erwerbsunfähigkeit. Lediglich knapp 28 % der Erkrankten sind zu diesem Zeitpunkt noch voll berufstätig (Flachenecker, et al., 2008).

Es lässt sich zusammenfassen, dass eine individuelle Prognose schwierig ist und stark von den individuellen Ausprägungen der Krankheit abhängt. Grundsätzlich kommt es aber mit fortschreitender Erkrankung und damit meist fortschreitender Behinderung zu einer Einschränkung der Berufsfähigkeit sowie zu einer erhöhten Mortalität.

## **2.2. Vitamin D**

### **2.2.1. Allgemeine Informationen**

Der Begriff „Vitamin D“ ist ein Überbegriff für eine Gruppe fettlöslicher Vitamine, welche Calciferole genannt werden. Darunter fallen unter anderem das Vitamin-D<sub>3</sub> (Cholecalciferol) und das Vitamin-D<sub>2</sub> (Ergocalciferol). Vitamin D gehört zur Gruppe der Steroide, es handelt sich dementsprechend um Lipidmoleküle mit einem Sterangrundgerüst. In den 1920er Jahren wurde das Vitamin D erstmals als Vitamin klassifiziert (Institute of Medicine (IOM), 2011, S. 75), (Biesalski, Schrezenmeir, Weber, & Weiß, 1997, S. 34-39). Der Begriff des Vitamins bezeichnet einen essenziellen, organischen Nahrungsbestandteil, welcher regelmäßig exogen über die Nahrung aufgenommen werden muss, da der Körper es in der Regel nicht in ausreichender Menge herstellen kann (Bässler, 1989). Da Vitamin D durch über die in Kapitel 2.2.3 erläuterten Synthesewege vom Körper selbst synthetisiert werden kann und danach in das Hormon Calcitriol umgewandelt wird, handelt es sich beim Vitamin D um ein Prohormon (Institute of Medicine (IOM), 2011, S. 75). Für den vereinfachten Sprachgebrauch wird in dieser Arbeit jedoch weiterhin der Begriff Vitamin verwendet.

### **2.2.2. Referenzwerte und Zufuhrmöglichkeiten**

Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) hat zuletzt im Jahr 2012 die Referenzwerte für die Vitamin-D-Zufuhr bei fehlender endogener Synthese aktualisiert. Die Schätzwerte für die Zufuhr sind in Tabelle 2 abgebildet. 1 µg entsprechen dabei 40 Internationalen Einheiten (IE); 1 IE=0,025 µg

Tabelle 2: Schätzwerte für eine angemessene Vitamin-D-Zufuhr bei fehlender endogener Synthese (Vitamin D (Calciferole), 2021)

| <b>Alter</b>                             | <b>Vitamin-D-Zufuhr bei fehlender endogener Synthese</b> |
|--|--|
| Säuglinge (0 bis unter 12 Monate)        | 10 µg/Tag  |
| Kinder (1 bis unter 15 Jahre)            | 20 µg/Tag  |
| Jugendliche und Erwachsene (Ab 15 Jahre) | 20 µg/Tag  |
| Schwangere/Stillende                     | 20 µg/Tag  |

Die Zufuhrmöglichkeiten über die Ernährung sind zwar begrenzt, es gibt jedoch einige Lebensmittel, welche Vitamin D enthalten. Eine Auswahl davon ist nachfolgend in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3: Vitamin-D-Gehalte ausgewählter Lebensmittel nach (Elmadfa, Aign, Muskat, & Fritzsche, 2009)

| <b>Lebensmittel</b>      | <b>Vitamin-D- Gehalt (Mikrogramm pro 100 Gramm)</b> |
|--------------------------|---|
| Büchling                 | 30,0  |
| Hering                   | 26,7  |
| Lachs                    | 16,3  |
| Hühnereigelb             | 5,6   |
| Makrele                  | 4,0   |
| Steinpilz                | 3,1   |
| Hühnerei, gesamt         | 2,9   |
| Margarine                | 2,5   |
| Pfifferlinge             | 2,1   |
| Champignons              | 1,9   |
| Goudakäse, 40% F. i. Tr. | 1,25  |
| Butter                   | 1,24  |
| Kalbsleber               | 0,33  |
| Vollmilch, 3,5% Fett     | 0,03  |

Wie aus der Tabelle ersichtlich, müsste eine einseitige Lebensmittelauswahl getroffen werden oder die Lebensmittel in unrealistisch hohen Mengen verzehrt werden, um den Bedarf von 20 µg Vitamin D pro Tag ausschließlich über die Ernährung zu decken. Deshalb ist die endogene Synthese wichtig, um negativen Auswirkungen eines Mangels vorzubeugen.

### 2.2.3. Endogene Synthese

Für die endogene Synthese ist die UVB-Strahlung notwendig. Diese Strahlung wird bei einer Wellenlänge von 290 – 315 nm von der Haut absorbiert und dort umgewandelt (Reichrath, 2020, S. 20) (Siehe Kapitel 2.2.4 Vitamin-D-Synthese). Die Intensität der UVB Strahlung unterliegt zeitlichen und regionalen Schwankungen: der Winkel, in dem die Sonnenstrahlen je nach Jahreszeit auf die Erde treffen, beeinflusst die Länge der Strahlen. Je schräger die Sonne steht, desto länger wird die Strecke, welche die UV-Strahlen zurücklegen müssen. Da die Ozonschicht einen Hauptteil der UVB-Strahlung absorbiert, nimmt die Strahlungsintensität ab, wenn die Strahlen einen längeren Weg durch die Ozonschicht zurücklegen. Dadurch kommt es zu einer Verminderung der Strahlen, die auf die Erde und somit auf die Haut treffen (Reichrath, 2020, S. 22). Der Winkel der Sonneneinstrahlung verändert sich zudem im Tages -und im Jahresrhythmus und ist je nach Breitengrad unterschiedlich (Wacker & Holick, 2013). Über und unter dem ca. 33. Breitengrad steht die Sonne während der Monate Oktober bis März zu flach, um eine genügende Penetration der UVB-Strahlen zu ermöglichen (Wacker & Holick, 2013, S. 55,65). Dementsprechend kann während dieser Monate keine endogene Vitamin-D-Synthese ablaufen. Während der Monate März/April bis September/Oktober ist eine endogene Synthese in Abhängigkeit von der Tageszeit möglich. Während des Vormittags und des Nachmittags treffen die UVB-Strahlen zu schräg auf die Erde, so dass die Ozonschicht zu viele Photonen absorbiert. Lediglich während der Mittagszeit ist eine ausreichende UVB-Strahlung für die endogene Vitamin-D-Synthese vorhanden (Reichrath, 2020, S. 22).

Zusätzlich zu den natürlichen Schwankungen der UVB-Strahlung hat auch der Mensch indirekt oder direkt einen Einfluss auf die Absorption der UVB-Strahlung. Eine indirekte Beeinflussung stellt vor allem der Hauttyp dar. Abhängig von dem Melanin-Anteil der Haut kann die Haut unterschiedlich viel UVB-Strahlung absorbieren. Je höher der Melanin-Anteil in der Haut, also je dunkler die Haut, desto weniger UVB-Strahlung penetriert die Haut. Dementsprechend kann auch weniger Vitamin D gebildet werden. (Wacker & Holick, 2013, S. 57). Das Auftragen eines Lichtschutzes, z.B. durch eine Sonnencreme, führt ebenfalls zu einer Absorption der UVB-Strahlen, so dass in der Haut keine Vitamin-D-Bildung mehr stattfinden kann (Wacker & Holick, 2013, S. 57).

Ein weiterer Faktor, welcher einen indirekten Einfluss auf die Absorption der UVB-Strahlung hat, ist die vom Menschen verursachte Luftverschmutzung. Insbesondere Ozon, Stickstoffmonoxid, („Lachgas“) und Schwefeldioxid können zu einer Absorption der UVB-Strahlen führen, so dass die endogene Synthese gestört wird (Wacker & Holick, 2013, S. 56).

Da es durch die oben beschriebenen Faktoren zu einer Beeinflussung der endogenen Vitamin-D-Synthese kommen kann, sollte die Serum-Konzentrationen an 25(OH)D<sub>3</sub> (Calcidiol) regelmäßig untersucht werden. So kann ein Mangel früh erkannt und durch entsprechende Supplementation ausgeglichen werden.

#### **2.2.4. Vitamin-D-Synthese**

Das durch die Ernährung aufgenommene oder durch die körpereigene Synthese hergestellte Cholesterin wird in der Leber durch das Enzym Cholesterin-Dehydrogenase in 7-Dehydrocholesterin, auch als Provitamin D<sub>3</sub> bezeichnet, umgewandelt. Dieses reichert sich in der Haut an und wird dort gespeichert. Sobald UVB-Strahlen auf die Haut treffen, wird das 7-Dehydrocholesterin zu Cholecalciferol gespalten. Wenn Lebensmittel aufgenommen werden, in denen sich Vitamin D befindet, gelangt dies ebenfalls als Ergo- oder Cholecalciferol über den Darm in den Blutkreislauf. In der Leber wird dieses Cholecalciferol daraufhin zu 25-Hydroxycholecalciferol, auch als Calcidiol bezeichnet, hydroxyliert. Beim Prozess der Hydroxylation wird eine Hydroxygruppe in das Molekül eingeführt. In der Calcidiol-Form zirkuliert nicht benötigtes Calciferol im Blutkreislauf mit Hilfe eines Vitamin D bindenden Proteins (DBP) und wird im Fettgewebe für den späteren Bedarf gespeichert (Institute of Medicine (IOM), 2011), (Kasper & Burghardt, 2009). Über die Haut gebildetes Vitamin D wird zu 100 % durch das Vitamin D bindende Protein gebunden, über die Ernährung aufgenommenes jedoch nur zu 60 % (Wacker & Holick, 2013). Nach der Hydroxylierung in der Leber findet eine weitere Hydroxylierung in den Nieren statt. Hierbei wird mit Hilfe des Enzyms 1 $\alpha$ -Hydroxylase das 25-Hydroxycholecalciferol zu 1 $\alpha$ ,25 Dihydroxycholecalciferol hydroxyliert (Vitamin D<sub>3</sub>, Calcitriol). Überschüssiges Vitamin D wird über die Galle ausgeschieden (Institute of Medicine (IOM), 2011), (Kasper & Burghardt, 2009). Der Syntheseweg wird für eine bessere Verständlichkeit in Abbildung 3 schematisch illustriert.

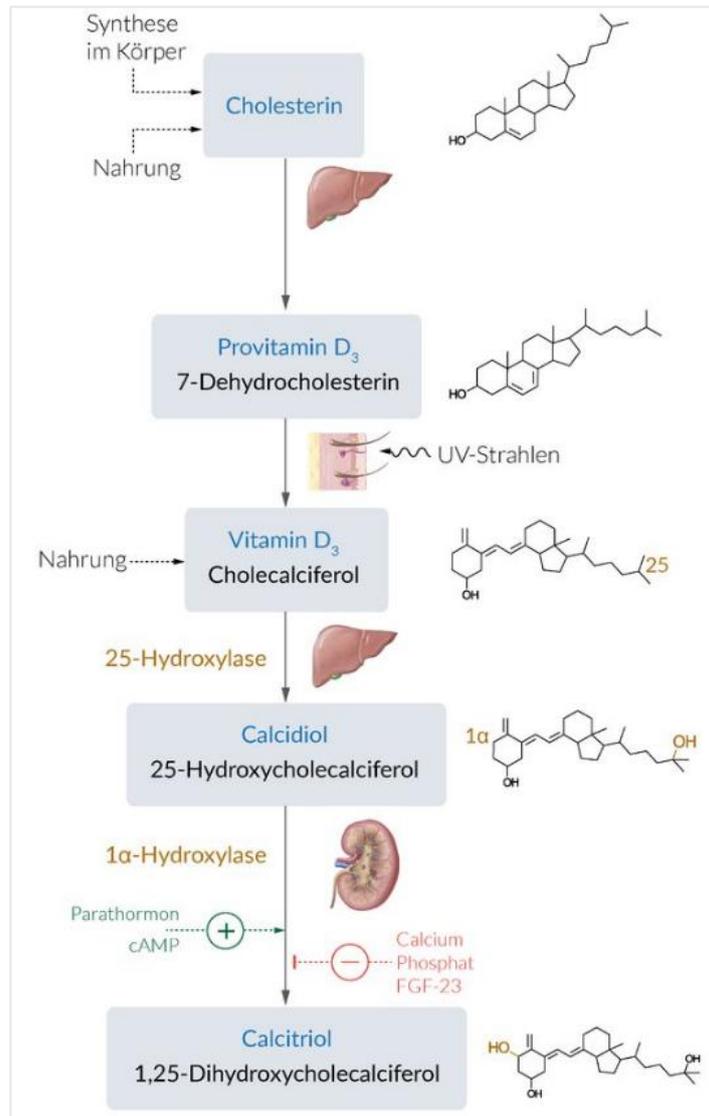


Abbildung 3: Vitamin-D Synthese (Vitamine, 2021)

### 2.2.5. Wirkung im menschlichen Organismus

Vitamin D hat diverse Einflüsse auf den menschlichen Organismus. Den größten Einfluss hat das Vitamin auf den Calcium- und Phosphatstoffwechsel und somit die Mineralisierung der Knochen. Da dieser Stoffwechsel komplex ist und keinen inhaltlichen Mehrwert für diese Arbeit bietet, wird hier lediglich der vereinfachte Stoffwechsel erklärt.

Wenn durch eine vermehrte Calciumaufnahme, z.B. über die Nahrung oder über Supplemente, die Werte im Blut erhöht sind, verringert sich die Synthese von Calcitriol, indem die renale 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> Bildung unterbunden wird. Dies geschieht so lange, bis die Serumspiegel wieder im Normbereich sind (Kasper & Burghardt, 2009, S. 41). Da das Calcitriol die Calcium-Resorption aus der Darmwand beeinflusst, kann so eine zu hohe Aufnahme

verhindert werden. Das im Serum verfügbare Calcium kann durch Calcitonin in die Knochen eingebaut werden, da Calcitonin die Knochenresorption hemmt (Institute of Medicine (IOM), 2011, S. 40, 89-90). Ebenfalls beeinflusst Calcitriol die Bildung und Freisetzung des Parathormons, ein Hormon der Nebenschilddrüse. Das Parathormon wiederum, welches bei zu niedrigen Calcium-Spiegeln ausgeschüttet wird, regt die renale Umwandlung von 25-Hydroxycholecalciferol in  $1\alpha,25$ -Dihydroxycholecalciferol an. Zusätzlich wird durch das Parathormon die Knochenresorption und die renale Calcium-Rückresorption angeregt. So kommt es zu einem Anstieg des Calcium-Spiegels im Serum (Institute of Medicine (IOM), 2011, S. 84-87), (Kasper & Burghardt, 2009, S. 41).

Calcitriol übt ebenfalls einen Einfluss auf den Phosphatstoffwechsel aus. So stimuliert es unter anderem die Phosphatabsorption im Darm, wodurch die Serumkonzentration ansteigt. Bei einer erhöhten Konzentration wird die Synthese von Calcitriol unterdrückt, um einen Überschuss zu vermeiden. Die Bildung von Calcitriol führt zusätzlich noch zu einer Stimulation der Ausschüttung des Fibroblasten-Wachstumsfaktors 23 (FGF23). Dieses Hormon veranlasst eine verringerte Ausbildung des renalen Natrium-Phosphat-Transporters, wodurch die Niere vermehrt Phosphat ausscheidet. Darüber hinaus unterdrückt das FGF23 die Calcitriol-Synthese der Nieren durch eine Verminderung des Enzyms  $1\alpha$ -Hydroxylase, so kann ein Ansteigen des Phosphatspiegels im Serum verhindert werden. Sollte der Spiegel zu stark absinken und eine Hypophosphatämie entstehen, wird ein Enzym stimuliert, welches wiederum die Calcitriol-Bildung und damit eine verstärkte Phosphataufnahme im Darm stimuliert (Institute of Medicine (IOM), 2011, S. 77, 84, 90).

Eine weitere Rolle spielt das Calcitriol bei verschiedenen Mechanismen des Immunsystems. Diese sind jedoch noch nicht vollständig untersucht und aufgeklärt. Bekannt ist, dass bei der Umwandlung von Calcidiol zu Calcitriol, die lokal in Zellen wie den Makrophagen oder Monozyten stattfindet, die Produktion von Cathelicidin angeregt wird. Dieses Peptid weist antimikrobielle Eigenschaften auf und kann so zu einer verstärkten zellulären Immunität führen (Institute of Medicine (IOM), 2011, S. 91).

Während Calcitriol im adaptiven Immunsystem zwar allgemein die T-Helferzell- Proliferation und die B-Zell-Immunglobulinproduktion hemmt, passiert bei Entzündungsreaktionen das Gegenteil. Dann verstärkt Calcitriol die Zellproliferation und die Akkumulation von immunsuppressiven T-Zellen, so dass Entzündungen besser bekämpft werden können (Institute of Medicine (IOM), 2011, S. 91)

Unerforscht ist bislang jedoch, welche spezifischen Faktoren in welchem Umfang einen Einfluss auf die Wirkung des Calcitriols haben. So könnte unter anderem die Verfügbarkeit

von Calcium, der Zelltyp und das Stadium, in welchem sich die Zelle befindet, einen Einfluss haben (Institute of Medicine (IOM), 2011, S. 168).

Zusätzlich zu der Beeinflussung der Calcium- und Phosphatspiegel und des Immunsystems hat Calcitriol einen Einfluss auf endokrine Regelsysteme, auf diverse Genexpressionen, auf die Entstehung von Krebszellen, auf den Muskel- und Myokardstoffwechsel sowie auf diverse Zellproliferationen und Zelldifferenzierungen, wie z.B. bei der Spermatogenese, in der Epidermis oder in der Intestinalmukosa (Institute of Medicine (IOM), 2011, S. 90 ff.), (Kasper & Burghardt, 2009, S. 41).

### 2.3. Zusammenhang zwischen Vitamin D und Multipler Sklerose

Wie bereits im Kapitel 2.1.1 erwähnt, besteht die Hypothese, dass ein (pädiatrischer) Vitamin-D-Mangel durch fehlende UVB-Exposition zu einem wahrscheinlicheren Ausbruch einer MS führen kann (Kip & Schönfelder, 2016). Diese Theorie lässt sich mit Hilfe von zwei Karten erklären. Vergleicht man eine Weltkarte, welche die Prävalenz von MS darstellt (siehe Abbildung 4) und eine Karte, welche den für eine Hautrötung notwendigen UV-Index zeigt (siehe Abbildung 5), so lässt sich erkennen, dass in Regionen mit geringerer UV-Einstrahlung die MS-Prävalenz oftmals niedriger ist.

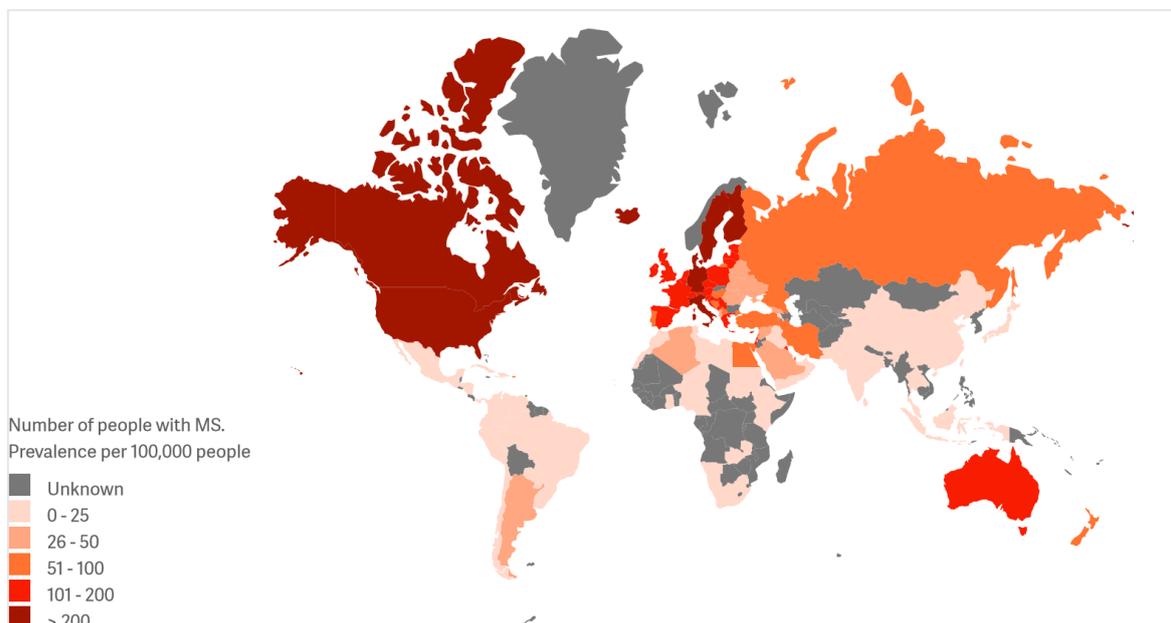


Abbildung 4: Prävalenz der MS weltweit (Atlas of MS- Map View- Prevalence, 2020)

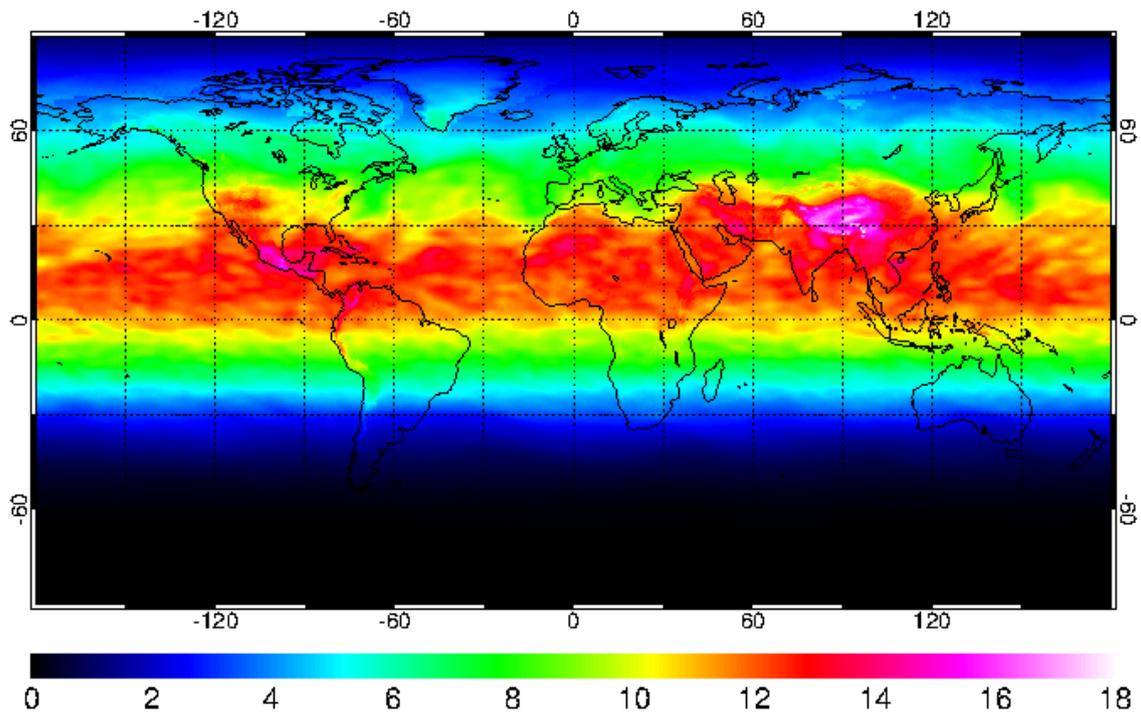


Abbildung 5: Erythematischer UV-Index am 18.06.2021 bei klarem Himmel (UV index forecast and archives, 2021)

Durch die geringere UV-Strahlung kann der Körper weniger Vitamin D bilden. Es wird davon ausgegangen, dass die immunmodulatorische Wirkung des Vitamins bei geringerer UV-Strahlung ausbleibt und es so zu einer Risikoerhöhung kommt (Wiendl & Kieseier, 2021). Studien, die bislang durchgeführt wurden, um diese Korrelation zu untersuchen, kamen zu dem Ergebnis, dass vielmehr der niedrigere Vitamin-D-Status und weniger die geringere Sonneneinstrahlung einen Einfluss hat. Es sind jedoch noch weitere Studien nötig, um den genauen Sachverhalt und die Wirkung von Vitamin D zu klären (Schmidt, et al., 2018). Aufgrund des aktuellen Forschungsstandes spricht die Deutsche Gesellschaft für Neurologie in ihrer Leitlinie zur Therapie der MS sich für eine Überprüfung der Vitamin-D-Spiegel aus. Eine Supplementation von Vitamin D kann stattfinden, es sollten jedoch keine „Vitamin-D-Ultra-Hochdosistherapien“ durchgeführt werden aufgrund des erhöhten Risikos, eine Hyperkalzämie zu entwickeln (Hemmer B. et al., 2021).

### 3. Ableitung der Forschungsfrage

Da die Diagnosestellung einer MS eine Ausschlussdiagnose ist, sind zuverlässige Diagnosemethoden von Bedeutung. Die Magnetresonanztomographie stellt dabei aufgrund ihrer hohen Sensitivität von 95% das wichtigste Diagnosemittel dar. Zusätzlich lässt sich mit Hilfe einer MRT der Verlauf einer MS effektiv nachverfolgen. Somit eignet sich diese bildgebende Methode gut für klinische Studien, da detaillierte Informationen über die Wirkung der Intervention bei den Verlaufsmessungen erkennbar sind (Lövblad, et al., 2010).

Bei einer MRT wird ein Magnetfeld um die zu untersuchende Körperregion erzeugt, die körpereigenen Wasserstoffprotonen richten sich dann in diesem Magnetfeld aus. Die Zeit, die die Protonen benötigen, um sich nach einer Ausrichtung wieder in ihren Ursprungszustand zurückzubewegen, wird Relaxationszeit genannt. Abhängig von der jeweiligen Gewebeart brauchen die Protonen unterschiedlich lange, so können die Bildkontraste errechnet werden (Sailer, Bodammer, & Miller, 2000). Bei einer T<sub>1</sub>-gewichteten Bildgebung wird die longitudinale Relaxationszeit gemessen, bei einer T<sub>2</sub>-gewichteten Bildgebung die Transversale (Schmidt, et al., 2018). Dies führt zu einem Unterschied in der farblichen Darstellung der Gewebestrukturen. In einer T<sub>1</sub>-gewichteten Bildgebung werden Flüssigkeiten (z.B. Liquor) dunkel und fettige Strukturen (z.B. Körperfett) hell dargestellt, bei einer T<sub>2</sub>-gewichteten Bildgebung hingegen erscheinen Flüssigkeiten hell und fettige Strukturen dunkel (Kip & Schönfelder, 2016). Dies wird auf Abbildung 7 (siehe Anhang) bildlich dargestellt.

Die Krankheitsaktivität wird meist durch neue oder sich vergrößernde T<sub>2</sub>-Läsionen sowie kontrastmittelaufnehmende Läsionen definiert (Hemmer B. et al., 2021), da für die MS typische Läsionen eine hohe Signalintensität bei einer T<sub>2</sub>-gewichteten Bildgebung haben (Schmidt, et al., 2018). Bei Gabe eines Kontrastmittels, wie beispielsweise Gadolinium, wird die Signalintensität bei der T<sub>1</sub>-gewichteten Bildgebung verstärkt. Es ist daher anzustreben, beide Bildgebungen, unter Abwägung der Risiken einer Kontrastmittelgabe, regelmäßig durchzuführen, um den Krankheitsverlauf und die Wirkung der Therapie zu messen. Da die Auswirkungen von Vitamin D auf die Multiple Sklerose noch nicht vollständig untersucht sind, ist es fraglich, welchen Einfluss das Vitamin D auf MS-typische Läsionen hat. Aus diesem Wissensdefizit ergibt sich folgende Forschungsfrage:

*Besteht ein Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Spiegel und T<sub>1</sub>- beziehungsweise T<sub>2</sub>-Läsionen bei an Multipler Sklerose erkrankten Erwachsenen?*

Durch die im Folgenden beschriebene Literaturrecherche soll die Forschungsfrage evidenzbasiert beantwortet werden.

#### 4. Methodik

Die systematische Literaturrecherche wurde zwischen dem 01.05.2021 und dem 20.05.2021 durchgeführt und erfolgte über die medizinische Onlinedatenbank PubMed, über die Onlinedatenbank ScienceDirect sowie über die Cochrane Datenbank. Die Recherche wurde auf Basis des Handbuches: „Systematische Recherche für Evidenzsynthesen und Leitlinien von Cochrane durchgeführt“ (Cochrane Deutschland Stiftung, 2019).

Nach einer intensiven primären Suche konnte die Datenlage an wissenschaftlichen Publikationen als hoch bewertet werden. Um die umfangreiche Studienlage in dieser Arbeit optimal abzubilden, eignen sich Studiendesigns, welche bereits vorhandene Primärliteratur systematisch zusammengefasst haben und somit einen Überblick über den aktuellen Wissenstand geben können. Deshalb wurden für die vorliegende Arbeit die Studientypen „Systematische Review“ und „Metaanalyse“ als Einschlusskriterium gewählt. Dafür wurde auf den Datenbanken die Filter „Meta-Analysis“ und „Systematic Review“ (bei PubMed), „Review Articles“ sowie „Research Articles“ (bei ScienceDirect) und „Cochrane Reviews“ bei der Cochrane Datenbank gesetzt. In den nachfolgenden Tabellen 1 bis 6 sind die verwendeten Suchbegriffe sowie die Suchbegriff-Kombinationen für jede Datenbank dargestellt, die angegebene Anzahl der Treffer stellt die Trefferzahl für den Suchbegriff unter Anwendung der oben beschriebenen Filter dar. Um die Anzahl an Treffern zu erhöhen, wurde die systematische Literaturrecherche auf Englisch durchgeführt, es wurde zusätzlich mit Synonymbegriffen gesucht. Für den Begriff Vitamin D wurden die Synonyme Cholecalciferol und Calcitriol gewählt und für den Begriff Multiple Sclerosis die Abkürzung MS. Da durch das Kriterium der Studientype bereits eine dem Umfang dieser Arbeit angemessene Anzahl an Ergebnissen gefunden wurde, wurden keine weiteren Filter gesetzt.

Da die Datenbank ScienceDirect durch die verfügbaren Filter „Review Articles“ sowie „Research Articles“ jedoch lediglich eine unpräzise Filterung der Ergebnisse bezüglich der Studienform zulässt, wurde dort durch den Zusatz gadolinium-enhancing ein detaillierter Begriff der Läsionen genutzt, um die hohe Zahl an Ergebnissen weiter einzugrenzen. Da dort nichtsdestotrotz eine hohe Anzahl an Ergebnissen mit den verwendeten Begriffen gefunden wurde, wurde keine erneute Suche mit Synonymbegriffen durchgeführt, da die Suche auf anderen Datenbanken mit Synonymen zu keinen zusätzlichen Ergebnissen beigetragen hat. Da die Anzahl an Ergebnissen bei den anderen Datenbanken nicht so hoch war, wurde dort lediglich der einfache Begriff der Läsionen gewählt, damit möglichst viele Studien angezeigt werden und für diese Arbeit zur Verfügung stehen.

Die endgültigen Suchbegriff-Kombinationen wurden zur besseren Übersicht hervorgehoben.

#### 4.1. Suche über PubMed

Tabelle 4: Übersicht der Suchbegriffe bei PubMed

| # | Suchbegriff        | Treffer |
|---|--------------------|---------|
| 1 | Vitamin D          | 1.967   |
| 2 | Multiple Sclerosis | 1.507   |
| 3 | MS                 | 2.382   |
| 4 | Disease activity   | 11.406  |
| 5 | Lesions            | 6.844   |
| 6 | Cholecalciferol    | 185     |
| 7 | Calcitriol         | 349     |

Tabelle 5: Kombination der Suchbegriffe bei PubMed

| #                    | Treffer |
|----------------------|---------|
| 1 AND 2              | 49      |
| <b>1 AND 2 AND 4</b> | 7       |
| <b>1 AND 2 AND 5</b> | 6       |
| 1 AND 3              | 56      |
| <b>1 AND 3 AND 5</b> | 6       |
| 6 AND 2              | 2       |
| <b>6 AND 2 AND 5</b> | 2       |
| <b>6 AND 3 AND 5</b> | 2       |
| 7 AND 2              | 9       |
| <b>7 AND 2 AND 5</b> | 1       |
| 7 AND 3              | 9       |
| <b>7 AND 3 AND 5</b> | 1       |

## 4.2. Suche über ScienceDirect

Tabelle 6: Übersicht der Suchbegriffe bei ScienceDirect

| # | Suchbegriff                  | Treffer |
|---|------------------------------|---------|
| 1 | Vitamin D                    | 309.000 |
| 2 | Multiple Sclerosis           | 120.432 |
| 3 | gadolinium-enhancing lesions | 21.027  |

Tabelle 7: Kombination der Suchbegriffe bei ScienceDirect

| #             | Treffer |
|---------------|---------|
| 1 AND 2       | 10.778  |
| 1 AND 2 AND 3 | 524     |

## 4.3. Suche über Cochrane

Tabelle 8: Übersicht der Suchbegriffe bei Cochrane

| # | Suchbegriff        | Treffer |
|---|--------------------|---------|
| 1 | Vitamin D          | 88      |
| 2 | Multiple Sclerosis | 80      |
| 3 | MS                 | 100     |
| 4 | Lesions            | 8       |
| 5 | cholecalciferol    | 7       |
| 6 | calcitriol         | 9       |

Tabelle 9: Kombination der Suchbegriffe bei Cochrane

| #                    | Treffer |
|----------------------|---------|
| 1 AND 2              | 2       |
| <b>1 AND 2 AND 4</b> | 2       |
| 1 AND 3              | 2       |
| <b>1 AND 3 AND 4</b> | 2       |
| 5 AND 2              | 1       |
| <b>5 AND 2 AND 4</b> | 1       |
| 5 AND 3              | 1       |
| <b>5 AND 3 AND 4</b> | 0       |
| 6 AND 2              | 0       |
| <b>6 AND 2 AND 4</b> | 0       |
| 6 AND 3              | 0       |
| <b>6 AND 3 AND 4</b> | 0       |

#### 4.4. Selektion der Studien

Alle angezeigten Suchergebnisse wurden daraufhin anhand des Abstracts, des Inhaltsverzeichnisses, soweit angegeben, sowie wenn nötig des Langtextes nach nicht erwünschten Textformen gefiltert, da trotz der gesetzten Filter noch anderweitige Studientypen angezeigt wurden. Zu den ausgeschlossenen Publikationen fielen Studienformen wie Querschnitts-, Kohorten-, oder randomisierte, kontrollierte Studien sowie Textformen wie Kommentare, Case Reports, Diagnostische Kriterien oder Hypothesen.

Jegliche auf den Datenbanken durch die Suche gefundene Literatur, die einer systematischen Review oder einer Metaanalyse entsprach, wurde daraufhin auf das Zutreffen von drei inhaltlichen Kriterien untersucht. Die Nummerierung der Kriterien entspricht dabei auch der Reihenfolge, in welcher diese für die Prüfung der Publikationen angewendet wurden. Die Anzahl an jeweils ausgeschlossenen Publikationen für jede Kategorie sowie die bildliche Darstellung des Suchvorganges ist in Abbildung 6, siehe Kapitel 4.5 ersichtlich.

**Kriterium 1** bezieht sich dabei auf das Thema. Ausgeschlossen wurden Übersichtsarbeiten, welche sich gar nicht mit der Erkrankung der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose beschäftigen. Dabei wurden Studien ausgeschlossen, welche sich auf die CIS-Form beziehen, da diese Form keine Verlaufsform, sondern lediglich das erste Auftreten der MS-typischen Symptome darstellt. Außerdem wurden Studien ausgeschlossen, die eine Studienpopulation hatten, welche nicht über 18 Jahre alt („Erwachsen“) war, aufgrund der unterschiedlichen Krankheitsausprägung bei Kindern/Jugendlichen (Kip & Schönfelder, 2016).

**Kriterium 2** bezieht sich auf die durchgeführte Intervention bzw. die untersuchte Variable. Wenn in den untersuchten Studien kein Vitamin D als Intervention gegeben wurde oder der Vitamin-D-Spiegel nicht untersucht wurde, wurde die Studie ausgeschlossen.

**Kriterium 3** bezieht sich auf die untersuchten Outcomes. Es wurden alle Studien ausgeschlossen, welche als Outcome keine T1- oder T2-Läsionen untersuchten.

Nach der finalen Auswahl der Übersichtsarbeiten wurden die dort eingeschlossenen Primärstudien durchgesehen. Da in den Publikationen auch Studien mit anderen Outcomes wie der EDSS eingeschlossen wurden, wurden lediglich die für diese Arbeit relevante Studien gesondert rausgeschrieben. Die Details zu diesen Studien sind in den Tabellen 10 und 11 ersichtlich.

In der nachfolgenden Abbildung 6 ist die systematische Literaturrecherche und der Auswahlprozess der Publikationen bildlich in einem Flussdiagramm dargestellt, welches sich an dem PRISMA- Statement (PRISMA Statement, 2021) orientiert. Die Anzahl an gefundenen Publikationen in der Identifikationsphase bezieht sich dabei auf die endgültigen Suchbegriffs-Kombinationen mit den gesetzten Filtern für die Studientypen, wie in den Tabellen 5, 7 und 9 angegeben.

## 4.5. Flow Diagramm



### PRISMA Flow Diagram

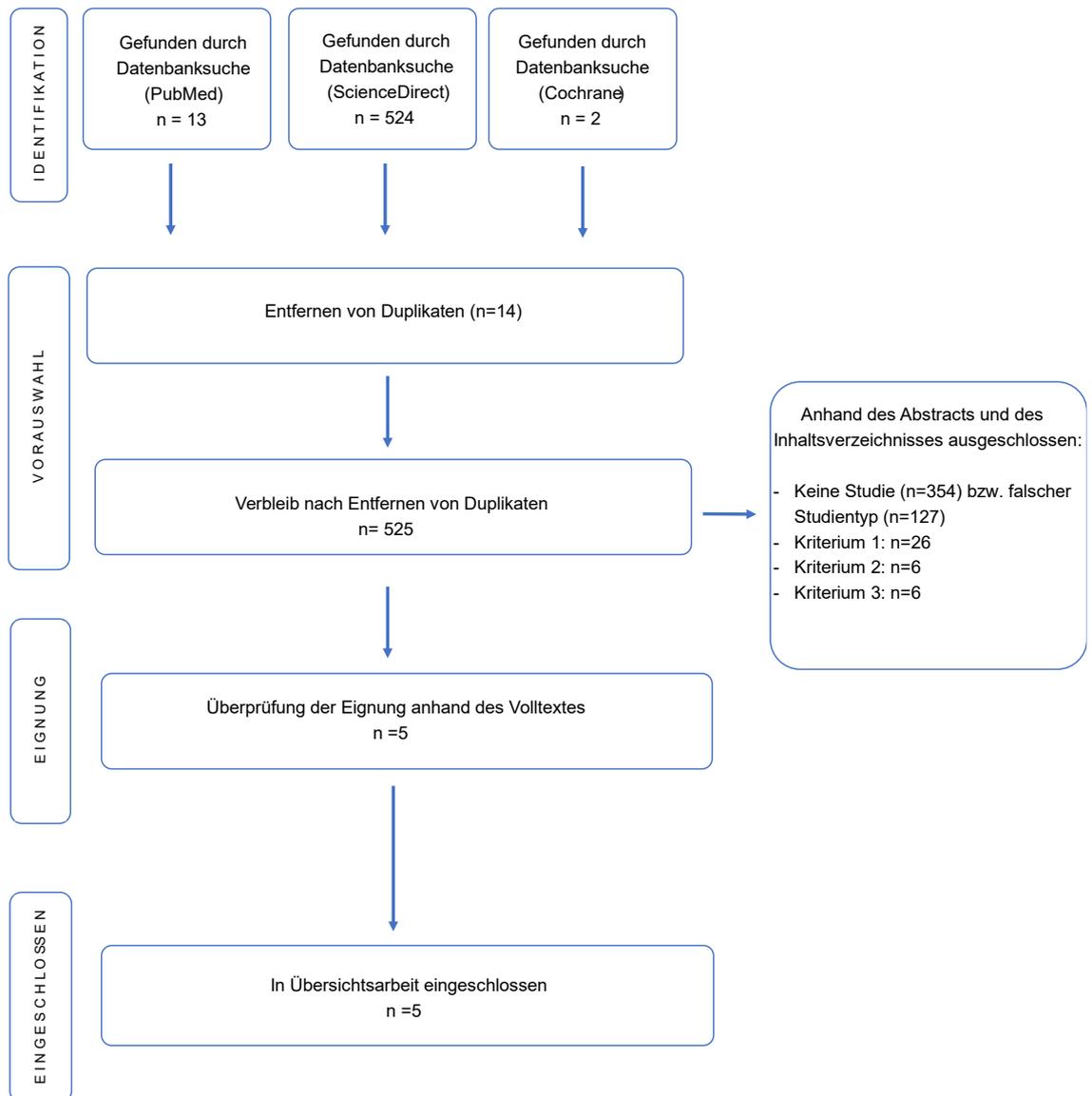


Abbildung 6: Flow Diagram über die systematische Literaturrecherche

## 5. Ergebnisse der Studien

Im Folgenden werden die Ergebnisse der untersuchten Literatur dargestellt, geordnet nach Literaturtyp und Erstellungsdatum, und zur Beantwortung der Forschungsfrage herangezogen. Drei der eingeschlossenen Studien sind systematische Reviews (Berezowska, Coe, & Dawes, 2019), (Jagannath, et al., 2018), (Pozuelo-Moyano, Benito-León, Mitchell, & Hernández-Gallego, 2013). Eine Quelle ist eine Metaanalyse (McLaughlin, et al., 2018) und eine Quelle ist ein kombinierter systematischer Review und Metaanalyse (Martínez-Lapiscina, Mahatanan, Lee, Charoenpong, & Hong, 2020). Detaillierte Informationen zu den für diese Arbeit relevanten Primärstudien aus den systematischen Reviews und Metaanalysen sind in den Tabellen 10 und 11 angegeben, diese befinden sich im Anhang.

Berezowska et al. führten im November 2018 eine systematische Literaturrecherche auf den Datenbanken PubMed, Web of Science, CINAHL sowie ScienceDirect durch, um seit 2012 veröffentlichte, englischsprachige, randomisierte, kontrollierte Studien zu finden, welche die Effektivität einer Vitamin-D-Supplementation bei der MS-Therapie zu untersuchen (Berezowska, Coe, & Dawes, 2019). Dabei wurden insgesamt zehn Studien eingeschlossen, lediglich eine davon (Soilu-Hänninen, et al., 2012) hat relevante Ergebnisparameter für die Beantwortung der Forschungsfrage dieser Arbeit. Die Studienpopulation betrug 62 Patienten. Ergebnis dieser Studie ist, dass eine wöchentliche Gabe von 20.000 IE Vitamin D<sub>3</sub> im Vergleich zur Kontrollgruppe zwar zu einer geringeren Anzahl an T2-Läsionen führt, dies jedoch nicht statistisch signifikant ist. Die Verringerung des Volumens der GE T1-Läsionen sowie der T2-Läsionen in der Interventionsgruppe war ebenfalls nicht signifikant. Statistisch signifikant hingegen war die Reduktion der Anzahl an GE T1-Läsionen im Vergleich zur Kontrollgruppe. (Berezowska, Coe, & Dawes, 2019).

Jagannath et al. führten am 2. Oktober 2017 über das „Cochrane Multiple Sclerosis and Rare Diseases of the CNS Specialized Register“ eine systematische Literaturrecherche durch, um herauszufinden, ob eine Vitamin-D-Supplementierung die Krankheitsaktivität bei Menschen mit MS verringern kann und ob die Supplementation sicher (Nebenwirkungsarm) ist (Jagannath, et al., 2018). Dabei wurden Studien in jeder Sprache eingeschlossen, es wurden keine weiteren Filter gesetzt. In diesem systematischen Review sind ebenfalls vier RCTs von Bedeutung für die Beantwortung der Forschungsfrage dieser Arbeit: Hupperts et al. mit 229 teilnehmenden Patienten (Hupperts, et al., 2019), Soilu-Hänninen et al. mit einer Population von n=62 (Soilu-Hänninen, et al., 2012), Stein et al. mit n=33 (Stein, et al., 2011) sowie Mosayebi et al. mit n=62 (Mosayebi, Ghazavi, Ghasami, Jand, & Kokhaei, 2011). Insgesamt betrug die Studienpopulation 338 Patienten. Eine Studie (Soilu-Hänninen, et al., 2012) ist auch in der Übersichtsarbeit von Berezowska et al. eingeschlossen. Ergebnis

dieses systematischen Reviews ist, dass die Vitamin-D-Supplementation keinen Effekt auf die Anzahl an GE T1-Läsionen hat (Jagannath, et al., 2018).

In dem systematischen Review von Pozuelo-Moyano et al. wurden im Jahr 2012 RCTs identifiziert, welche die Notwendigkeit einer Vitamin-D-Supplementation bei der Behandlung von MS darlegen sollten. Dafür wurde eine systematische Literaturrecherche, ohne weitere Filter, auf den Datenbanken PubMed/Medline sowie über das CENTRAL durchgeführt (Pozuelo-Moyano, Benito-León, Mitchell, & Hernández-Gallego, 2013). Drei der eingeschlossenen Studien bezogen sich dabei auf MRT-Parameter und sind dementsprechend relevant für die Beantwortung der Forschungsfrage dieser Arbeit. Diese drei Studien (Mosayebi, Ghazavi, Ghasami, Jand, & Kokhaei, 2011), (Stein, et al., 2011), (Soilu-Hänninen, et al., 2012) sind bereits in dem Review von Jagannath et al. eingeschlossen. Insgesamt wurden dabei 147 Patienten analysiert, davon waren 62 Studienteilnehmer Teil von Mosayebi et al. (Mosayebi, Ghazavi, Ghasami, Jand, & Kokhaei, 2011), 33 von Stein et al. (Stein, et al., 2011) und ebenfalls 62 Patienten nahmen an der Studie von Soilu-Hänninen et al. teil (Soilu-Hänninen, et al., 2012). Während Soilu-Hänninen et al. einen statistisch signifikanten Rückgang der Anzahl an GE T1-Läsionen im Vergleich zur Kontrollgruppe nachweisen konnten, wurde bei den anderen Studien kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Spiegel und den MRT-Parametern nachgewiesen (Pozuelo-Moyano, Benito-León, Mitchell, & Hernández-Gallego, 2013).

In der Meta-Analyse von McLaughlin et al. (2018) sollte die Rolle des Vitamin D bei MS-Patienten untersucht werden. Dafür wurde im Dezember 2017 eine systematische Literaturrecherche auf der Datenbank PubMed sowie über das CENTRAL durchgeführt (McLaughlin, et al., 2018). Dabei wurden englischsprachige Studien eingeschlossen, welche zwischen 1950 und 2017 veröffentlicht wurden. Vier der insgesamt 12 eingeschlossenen RCTs sind für diese Literaturrecherche von Bedeutung, drei der Studien überschneiden sich mit den Studien in dem Review von Jagannath et al. ( (Hupperts, et al., 2019), (Soilu-Hänninen, et al., 2012) sowie (Stein, et al., 2011)). Insgesamt wurden 450 Patienten in die Randomisierung der Studienpopulation eingeschlossen. Die Gewichtung der endgültigen Studienpopulation teilt sich wie folgt auf: 90 Teilnehmer entfallen auf die Studie von Camu et al. (Camu, et al., 2019), 229 auf die Studie von Hupperts et al. (Hupperts, et al., 2019). Bei Soilu-Hänninen et al. nahmen 62 Studienteilnehmer teil (Soilu-Hänninen, et al., 2012), bei Stein et al. waren es 33 (Stein, et al., 2011). In der Metaanalyse von McLaughlin et al. wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Vitamin-D-Supplementation und der Anzahl an neuen T2-Läsionen oder neuen GE T1-Läsionen festgestellt (McLaughlin, et al., 2018).

Martínez-Lapiscina et al. führten bis Oktober 2018 eine systematische Literaturrecherche ohne weitere Filter auf den Datenbanken Medline, Embase und Web of Science durch, um prospektive Kohortenstudien für ein systematisches Review und eine Metaanalyse zu identifizieren.

Es wurden Studien in die Metaanalyse bzw. das systematische Review eingeschlossen, welche den Zusammenhang zwischen dem 25-OH-D-Spiegel und z.B. der Anzahl an Schüben oder den entzündlichen Läsionen untersuchen (Martínez-Lapiscina, Mahatanan, Lee, Charoenpong, & Hong, 2020). Auch bei Martínez-Lapiscina et al. können Ergebnisse von vier (Ferré, et al., 2018), (Fitzgerald, et al., 2015), (Løken-Amsrud, et al., 2012), (Rotstein, et al., 2015) der eingeschlossenen Studien für diese Arbeit verwendet werden. Bei der Studie von Ferré et al. nahmen 176 Patienten teil, bei Fitzgerald et al. waren es 1482. Die Studienpopulation von Løken-Amsrud et al. betrug  $n=88$  und bei Rotstein et al.  $n=324$ .

Somit sind insgesamt 1.877 Patienten in die Studienpopulation von Martínez-Lapiscina et al. eingeschlossen. Ergebnis der Kohortenstudien ist, dass es je zusätzlichen 25 nmol/L an 25-OH-D im Serum zu einer Reduktion an GE T1-Läsionen um 31 % und einer Reduktion an neuen oder sich vergrößernden T2-Läsionen um 14 % kommt. Außerdem wird das Risiko für neue Läsionen im Allgemeinen um 19% gesenkt. In der Auswertung der Studien bei der Metaanalyse sind sowohl RRMS als auch CIS Patienten eingeschlossen, weshalb die Zahlenwerte nur unter Vorbehalt in die Auswertung eingeschlossen werden können. (Martínez-Lapiscina, Mahatanan, Lee, Charoenpong, & Hong, 2020).

## **6. Diskussion**

In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, ob ein Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Spiegel und T1- bzw. T2-Läsionen bei an Multipler Sklerose erkrankten Erwachsenen besteht. Dafür wurden fünf Studien (systematische Reviews und Metaanalysen, im Folgenden für einen vereinfachten Lesefluss als Sekundärliteratur bezeichnet) ausgewertet. Insgesamt konnten so die Ergebnisse von fünf randomisierten, kontrollierten Studien sowie von vier prospektiven Kohortenstudien zur Auswertung herangezogen werden. Diese werden im Folgenden sowohl inhaltlich als auch methodisch diskutiert.

Da in der eingeschlossenen Sekundärliteratur sowohl randomisierte, kontrollierte Studien als auch prospektive Kohortenstudien eingeschlossen wurden, muss eine Differenzierung der Ergebnisse aufgrund schwieriger Vergleichbarkeit der Studientypen vorgenommen werden. Randomisierte, kontrollierte Studien gelten als qualitativ hochwertigste Form („Goldstandard“) in der klinischen Forschung (Kabisch, Ruckes, Seibert-Grafe, & Blettner, 2011),

somit sollten die Ergebnisse von RCTs, solange das Studiendesign der RCTs qualitativ hochwertig konzipiert wurde, anders gewichtet werden als die Ergebnisse prospektiver Kohortenstudien.

Während bei den RCTs überwiegend kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Spiegel und T1- oder T2-Läsionen festgestellt werden konnte, wurde bei den prospektiven Kohortenstudien ein statistisch signifikanter, deutlicher Zusammenhang festgestellt. Bei den randomisierten, kontrollierten Studien wurde jedoch herausgefunden, dass ein Zusammenhang zwischen einem höheren Vitamin-D-Spiegel und einer geringeren Anzahl an T1- sowie T2-Läsionen angedeutet ist. Dieser inverse Zusammenhang ist zwar nicht statistisch signifikant, aber dennoch wichtig für die Interpretation der Ergebnisse. Die Ergebnisse geben Grund zur Annahme, dass trotz unzureichender statistischer Evidenz durch RCTs die Supplementation von Vitamin D und damit der Vitamin-D-Spiegel eine Auswirkung auf die Anzahl und das Volumen von (GE) T1- und T2-Läsionen haben kann.

Die unterschiedlichen Ergebnisse der beiden Studienformen können auf qualitativen Fehlern in den RCTs basieren, sowie auf Faktoren, welchen einen Einfluss auf die Wirkung des Vitamin D und die Krankheitsaktivität haben, aber nicht in die Analyse der Studien eingeplant worden sind oder eingeplant werden können. Dazu gehören z.B. die Aufnahme von Vitamin D über die Nahrung, die Einnahme von Medikamenten, die UVB-Exposition oder der individuelle Krankheitszustand der Teilnehmer. Trotz der schwierigen Vergleichbarkeit der Studiendesigns können die einzelnen RCTs und die einzelnen Kohortenstudien untereinander verglichen und diskutiert werden.

Ein wichtiger Faktor, um die Vergleichbarkeit zwischen den RCTs zu gewährleisten, ist eine ähnlich aufgebaute Intervention. Bei Betrachtung der Studien fällt auf, dass bei den Dosierungen des Vitamin D deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Studien vorhanden sind. Die niedrigste Dosierung liegt bei ca. 3.000 IE pro Tag (Soilu-Hänninen, et al., 2012), die höchste bei 14.000 IE pro Tag (Hupperts, et al., 2019). Durch diesen Unterschied in der Höhe der Supplementierung fällt auch die Erhöhung der Spiegel und die damit verbundenen eventuellen Effekte in den einzelnen Studien unterschiedlich stark aus. Zusätzlich durfte bei Stein et al. die Kontrollgruppe Vitamin D bis zu einer Dosierung von 1.000 IE pro Tag einnehmen, da ein Verbot der Supplementierung als unethisch erklärt wurde (Stein, et al., 2011). Dadurch verringert sich der Effekt der Supplementation der Interventionsgruppe und eine Aussage zur Dosis-Wirkungs-Beziehung wird erschwert.

Unterschiede zwischen den Studien gibt es ebenfalls bezüglich der Supplementations- bzw. Studiendauer. Je kürzer eine Intervention durchgeführt wird, desto geringer ist das Ausmaß, in welchem Aussagen zu Langzeitfolgen- und Auswirkungen getroffen werden können. Die Interventionsdauer der RCTs variiert zwischen 24 (Mosayebi, Ghazavi, Ghasami, Jand, & Kokhaei, 2011), (Stein, et al., 2011) und 96 Wochen (Camu, et al., 2019). Die prospektiven Kohortenstudien hatten durchschnittlich alle einen längeren Studienzeitraum, dieser lag zwischen einem Jahr (Fitzgerald, et al., 2015) und 4,5 Jahren (Rotstein, et al., 2015). Durch die geringen Kosten aufgrund des Fehlens einer Intervention, können prospektive Kohortenstudien, ohne ökonomischen Mehraufwand, im Vergleich zu RCTs über einen längeren Zeitraum durchgeführt werden.

Studien mit kürzerer Interventionsdauer, wie beispielsweise Mosayebi et al. und Stein et al. können dementsprechend nur Aussagen über Effekte während eines kürzeren Zeitraums tätigen.

Von Bedeutung bei RCTs ist auch die Form des Vitamin D sowie die Supplementationsform. Vitamin D<sub>2</sub> wurde in einer Studie verwendet (Stein, et al., 2011), Vitamin D<sub>3</sub> in vier Studien (Camu, et al., 2019), (Hupperts, et al., 2019), (Mosayebi, Ghazavi, Ghasami, Jand, & Kokhaei, 2011), (Soilu-Hänninen, et al., 2012). Da der Metabolismus der beiden Formen jedoch gleich abläuft, sollte die Unterschiedliche Form keinen Unterschied auf die Wirkung haben (Institute of Medicine (IOM), 2011).

In vier Studien wurde das Vitamin D von den Teilnehmern oral aufgenommen, davon wurden in drei Studien Kapseln verwendet (Hupperts, et al., 2019), (Soilu-Hänninen, et al., 2012), (Stein, et al., 2011), und in einer Studie Ampullen (Camu, et al., 2019). In der fünften Studie wurde das Vitamin D<sub>3</sub> intramuskulär gegeben (Mosayebi, Ghazavi, Ghasami, Jand, & Kokhaei, 2011). Wenn täglich Kapseln eingenommen werden müssen, kann es zu Verzerrungen kommen, wenn die Compliance der Teilnehmer sinkt oder sie die Einnahme vergessen. Ebenfalls kann bei Aufnahmestörungen des Magen-Darm-Traktes oral verabreichtes Vitamin D nicht effektiv aufgenommen werden (Institute of Medicine (IOM), 2011). Dies kann durch eine Injektion verhindert werden, jedoch sollten die Nebenwirkungen einer intramuskulären Injektion ebenfalls in Betracht gezogen werden.

Der Vitamin-D-Spiegel wird nicht nur durch die Intervention beeinflusst, sondern auch durch geografische und saisonale Gegebenheiten, wie unter Kapitel 2.2.3 beschrieben. Deshalb sollte die unterschiedliche saisonale Sonneneinstrahlung durch eine Veränderung der Supplementationsdosierung ausgeglichen werden, um konstante Vitamin-D-Spiegel zu erreichen und Schwankungen, die einen eventuellen Einfluss auf die Krankheit haben, zu vermeiden. Alternativ sollte eine saisonale Anpassung der Analyse vorgenommen werden,

damit es nicht zu systematischen Fehlern kommt. Eine Anpassung der Dosierung wurde in keiner Studie vorgenommen, eine saisonale Anpassung in einzelnen Studien.

Wie Løken-Amsrud et al. 2011 feststellten, bestand der inverse Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Spiegel und den MRT Ergebnissen nur so lange, bis Interferon (IFN)  $\beta$ -1b als immunmodulierendes Medikament gegeben wurde (Løken-Amsrud, et al., 2012). Dies ist insofern problematisch, da viele Patienten, insbesondere zu Beginn der Erkrankung (siehe Kapitel 2.1.4 Therapie), mit diesem Medikament behandelt werden. Im Gegensatz dazu stellten sowohl Fitzgerald et al. als auch Rotstein et al. trotz einer Interferontherapie der Patienten einen inversen Zusammenhang zwischen den Parametern fest (Fitzgerald, et al., 2015), (Rotstein, et al., 2015). Der Einfluss von einer Interferoneinnahme auf den Zusammenhang zwischen den Parametern lässt sich dementsprechend nicht eindeutig beschreiben und bedarf weiterer Untersuchungen.

Generell kann jede Art von Medikamenten einen Einfluss auf die Wirkung des Vitamin D haben. Da es jedoch nicht ethisch vertretbar wäre, die Einnahme von Medikamenten während der Studienteilnahme zu untersagen, ist es schwierig, die isolierte Wirkung von Vitamin D zu identifizieren.

Auffällig ist, dass bei sechs Publikationen der eingeschlossenen Sekundärliteratur lediglich neun Primärstudien für die vorliegende Arbeit genutzt werden konnten. Dies ist dadurch begründet, dass sich einerseits Primärstudien in der ausgewählten Sekundärliteratur doppeln, andererseits die Sekundärliteratur lediglich eine geringe Anzahl an Studien analysiert. Dies ist vermutlich dadurch bedingt, dass die Autoren der Sekundärliteratur die Einschlusskriterien so gewählt haben, dass es zu einer starken Eingrenzung der Auswahl an passender Primärliteratur kommt. Obwohl eine enge Definition der Einschlusskriterien zu einer hohen Homogenität der Studienpopulation und damit zu einer guten Vergleichbarkeit führt, kann es durch eine ähnliche Definition der Einschlusskriterien in der verschiedenen Sekundärliteratur zu den genannten Dopplungen kommen. So ist beispielsweise die Studie von Soilu-Hänninen et al. in allen systematischen Reviews eingeschlossen, welche RCTS untersuchen (Soilu-Hänninen, et al., 2012), (Berezowska, Coe, & Dawes, 2019), (Jagannath, et al., 2018), (McLaughlin, et al., 2018), (Pozuelo-Moyano, Benito-León, Mitchell, & Hernández-Gallego, 2013). Durch diese Divergenz fehlen eventuell Studienergebnisse in der Auswertung, wodurch das Ergebnis nicht so stark repräsentativ ist.

Problematisch an der aktuellen Datenlage an Primärstudien ist, dass sie zu groß und zu heterogen ist, um sie dem dieser Bachelorarbeit entsprechend adäquat als systematische Literaturrecherche darzustellen und die Forschungsfrage zu beantworten. Sie ist jedoch nicht groß genug, dass bereits eine ausreichende Anzahl an analysierbarer

Sekundärliteratur (systematischen Reviews oder Metaanalysen) mit unterschiedlichen Einschlusskriterien erstellt worden sind.

Weiterhin können die Ergebnisse dadurch, dass in der verwendeten Sekundärliteratur oftmals nur die primären Endpunkte der Primärstudien analysiert wurden, verzerrt werden. Dies kann dadurch erklärt werden, dass durch das Ausschließen der sekundären Endpunkte in der Analyse Studienergebnisse verloren gehen. Dies war beispielsweise der Fall in dem Review von Jagannath et al., bei welchem lediglich die Anzahl an GE T1-Läsionen untersucht wurde, die dort eingeschlossenen Studien jedoch mehrere Endpunkte hatten, welche bei Jagannath et al. nicht analysiert worden sind (Jagannath, et al., 2018).

Eine andere Verzerrung, welche bei den vorliegenden Studien von Bedeutung ist, ist der Auswahl-/Selektionsbias. Die Studienpopulation der Primärstudien bestand zu einem Großteil aus Personen, welche der kaukasischen Ethnie angehören und eine weiße Hautfarbe hatten. Über zwei Drittel der Population waren Frauen.

Durch diese in diesen Faktoren homogene Population ist es problematisch, die Studienergebnisse auf andere ethnische Gruppen oder Geschlechter zu übertragen, da diese in den Studien unterrepräsentiert waren. Es muss jedoch auch bedacht werden, dass ein Großteil der erkrankten Bevölkerung der kaukasischen Ethnie angehören und weiblich sind (siehe Kapitel 2.1.1) und somit nicht ausschließlich ein Selektionsbias der Primärstudien vorliegt, sondern die Studienpopulation lediglich der Verteilung der Bevölkerung entspricht.

Überdies muss angemerkt werden, dass die Studienpopulation bei der Sekundärliteratur auf Patienten mit RRMS oder CIS beschränkt wurde, die Studienergebnisse sollten dementsprechend nur mit großer Vorsicht auf andere Verlaufsformen wie SPMS oder PPMS übertragen werden.

Die Stichprobengröße unterscheidet sich stark zwischen den einzelnen Studien. Im Durchschnitt haben die RCTs eine geringere Studienpopulation, die zwischen 23 (Stein, et al., 2011) und 299 (Hupperts, et al., 2019) schwankt. Die prospektiven Kohortenstudien haben größere Populationen, sie schwanken zwischen 88 (Løken-Amsrud, et al., 2012) und 1482 (Fitzgerald, et al., 2015). Da bei kleinen Studienpopulation das Risiko für Verzerrungen erhöht ist und eventuelle Effekte nicht so gut erkannt werden, sollten die Ergebnisse von Studien mit kleiner Studienpopulation mit Bedacht analysiert werden. Da in den analysierten RCTS jedoch sowohl in Studien mit großer Population als auch mit kleiner Population überwiegend kein statistisch signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden konnte, hat diese Verzerrung keinen Einfluss auf die Interpretation der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit.

Bei einzelnen RCTs kam es zu vermehrten Drop-outs bzw. Lost to follow-up Patienten und damit zu einer weiteren Reduktion der Studienpopulation. Verantwortlich dafür ist vor allem die nicht vorhersehbare Krankheitsaktivität. So kann es vorkommen, dass Teilnehmer durch ein plötzliches Fortschreiten der Krankheit nicht mehr in die Einschlusskriterien der Studie passen, die Teilnahmebereitschaft (Compliance) nachlässt oder es ihnen zu schlecht geht, um an Kontrollterminen teilzunehmen. Durch die teilweise lange Follow-Up-Zeit insbesondere bei den prospektiven Kohortenstudien können die eben genannten Gründe noch verstärkt werden, da der betrachtete Follow-Up-Zeitraum bei diesen Studien meist deutlich länger ist.

## 7. Fazit

Durch die sich aus den Literaturangaben ableitbare steigende Inzidenz an Patienten, welche an MS erkrankt sind und das fehlende detaillierte Wissen über die pathologischen Entstehungsmechanismen steigt die Bedeutung der Ursachen- und Risikofaktorenforschung. Durch die immunmodulierende Wirkung von Vitamin D und die höhere Prävalenz der Multiplen Sklerose in Gebieten mit geringerer UV-Strahlung besteht die Hypothese, dass Vitamin D einen Effekt auf Patienten, welche an Multipler Sklerose erkrankt sind, haben kann.

Diese Arbeit geht der Frage nach, ob ein Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Spiegel und T1- sowie T2-Läsionen bei an Multipler Sklerose erkrankten Erwachsenen besteht. Nach Betrachtung der, aufgrund von Suchbegriffskombination und Filtersetzung als geeignet ausgewählten Literatur, konnten in der Sekundärliteratur, welche RCTs untersucht, inverse Zusammenhänge zwischen dem Vitamin-D-Spiegel und der Anzahl sowie dem Volumen an T1- sowie T2-Läsionen in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe nachgewiesen werden, welche jedoch überwiegend nicht statistisch signifikanter sind. In der Sekundärliteratur, welche Kohortenstudien untersucht, wurde ein statistisch signifikanter Rückgang sowohl der GE T1-Läsionen als auch der neuen oder sich vergrößernden T2-Läsionen nachgewiesen.

Dieses Ergebnis gibt Grund zur Annahme, dass trotz fehlender qualitativ hochwertiger statistischer Evidenz durch RCTs die Supplementation von Vitamin D und damit der Vitamin-D-Spiegel eine Auswirkung auf die Anzahl und das Volumen von (GE) T1- und T2-Läsionen haben kann.

Durch die in der aktuellen S2k Leitlinie des Deutschen Institutes für Neurologie empfohlene Kontrolle des Vitamin-D-Spiegels und der Therapie eines Mangels können Patienten von eventuellen positiven Effekten profitieren, auch wenn die statistische Evidenz noch nicht eindeutig nachgewiesen wurde. Die Kontrolle des Vitamin-D-Spiegels sollte somit bei allen Multiple-Sklerose-Patienten Standard werden.

Auch wenn es in der Leitlinie bereits Empfehlungen zu einer Supplementierung gibt und bereits viele randomisierte, kontrollierte Studien vorhanden sind, wäre es für zukünftige Forschung hilfreich, weitere randomisierte, kontrollierte Studien mit einer größeren Studienpopulation durchzuführen, um das Risiko von Verzerrungen zu reduzieren und eine bessere Übertragbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten. Es sollte darauf Wert gelegt werden, den Vitamin-D-Spiegel im Ausgangszustand (Baseline) standardmäßig zu messen und die Dosis-Wirkungs-Beziehung genauer zu untersuchen.

Wenn möglich sollte dabei auf immunmodulierende Medikamente, wie Interferon, welches häufig zur Schubprophylaxe verordnet wird (siehe Kapitel 2.1.4), verzichtet werden, um eine Isolation der Wirkung des Vitamin D zu ermöglichen. Ebenfalls sollten neue systematische Reviews und Metaanalysen weiter gefasste Einschlusskriterien haben, damit mehr Studien einbezogen werden und die Ergebnisse besser zusammengefasst werden können.

So können zukünftig verlässlichere Aussagen über die Wirkung und die Dosierung von Vitamin D bei MS-Patienten getroffen werden und die Ergebnisse der Studien für eine höher klassifizierte Leitlinie, z.B. für eine S2e oder S3 Leitlinie, genutzt werden. Denn auch wenn die Durchführung einer qualitativ hochwertigen Studie nicht einfach ist, ist es aufgrund der steigenden Prävalenz der Erkrankung von großer Bedeutung verlässliche Ergebnisse über die Wirkung von (alternativen) Behandlungsmethoden zu haben.

## Literaturverzeichnis

Nach APA-Zitierweise

- Antworten des Robert Koch-Instituts auf häufig gestellte Fragen zu Vitamin D.* (25. Januar 2019). Abgerufen am 23. Mai 2021 von Robert-Koch-Institut:  
[https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Vitamin\\_D/Vitamin\\_D\\_FAQ-Liste.html](https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Vitamin_D/Vitamin_D_FAQ-Liste.html)
- Atlas of MS- Map View- Prevalence.* (2020). Von Atlas of MS:  
<https://www.atlasofms.org/map/global/epidemiology/number-of-people-with-ms#about> abgerufen
- Bässler, K. H. (1989). *Vitamine* (3. Ausg.). Darmstadt: Steinkopff.
- Berezowska, M., Coe, S., & Dawes, H. (14. März 2019). Effectiveness of Vitamin D Supplementation in the Management of Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(6), S. 1301.  
doi:<https://doi.org/10.3390/ijms20061301>
- Biesalski, H. K., Schrezenmeir, J., Weber, P., & Weiß, H. E. (Hrsg.). (1997). *Vitamine: Physiologie, Pathophysiologie, Therapie*. Stuttgart: Georg Thieme.
- Camu, W., Lehert, P., Pierrot-Deseilligny, C., Hautecoeur, P., Besserve, A., Jean Deleglise, A.-S., . . . Souberbielle, J. C. (6. September 2019). Cholecalciferol in relapsing-remitting MS: A randomized clinical trial (CHOLINE). *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*, 6(5), S. e597.  
doi:10.1212/NXI.0000000000000597
- Cochrane Deutschland Stiftung. (2019). *Manual Systematische Recherche für Evidenzsynthesen und Leitlinien*. 2. Auflage, Freiburg. doi:DOI 10.6094/UNIFR/149324
- Cree, B. A., Gourraud, P. A., Oksenberg, J. R., Bevan, C., Crabtree-Hartman, E., Gelfand, J. M., . . . Hauser, S. L. (2016). Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. *Annals of neurology*, 80(4), S. 499-510.  
doi:<https://doi.org/10.1002/ana.24747>
- Elmadfa, I., Aign, W., Muskat, E., & Fritzsche, D. (2009). *Die große GU Nährwert Kalorien Tabelle*. München: Gräfe und Unzer Verlag GmbH.
- Ferré, L., Clarelli, F., Sferruzza, G., Rocca, M. A., Mascia, E., Radaelli, M., . . . Esposito, F. (2018). Basal vitamin D levels and disease activity in multiple sclerosis patients treated with fingolimod. *Neurological Sciences*, 39, S. 1467-1470.  
doi:10.1007/s10072-018-3440-0
- Fitzgerald, K. C., Munger, K. L., Köchert, K., Arnason, B. G., Comi, G., Cook, S., . . . Ascherio, A. (2015). Association of Vitamin D Levels With Multiple Sclerosis Activity and Progression in Patients Receiving Interferon Beta-1b. *JAMA Neurology*, 72(12), S. 1458-1466. doi:10.1001/jamaneurol.2015.2742

- Flachenecker, P., Stuke, K., Elias, W., Freidel, M., Haas, J., Pitschnau-Michel, D., . . . Rieckmann, P. (2008). Multiple-Sklerose-Register in Deutschland. *Deutsches Ärzteblatt*, 105(7), S. 113-119. doi:10.3238/arztebl.2008.0113
- Hemmer B. et al. (2021). *Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie*. (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg.) Abgerufen am 09. Juni 2021 von [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/030-050LGI\\_S2e\\_Diagnose-Therapie-Multiplen-Sklerose-Neuromyelitis-Optica-Spektrum-MOG-IgG-assoziierte\\_Erkrankungen\\_2021-05\\_1.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050LGI_S2e_Diagnose-Therapie-Multiplen-Sklerose-Neuromyelitis-Optica-Spektrum-MOG-IgG-assoziierte_Erkrankungen_2021-05_1.pdf)
- Hupperts, R., Smolders, J., Vieth, R., Holmøy, T., Marhardt, K., Schlupe, M., . . . SOLAR Study Group. (2019). Randomized trial of daily high-dose vitamin D 3 in patients with RRMS receiving subcutaneous interferon  $\beta$ -1a. *Neurology*, 93(20), S. 1906-1916. doi:10.1212/WNL.00000000000008445
- Institute of Medicine (IOM). (2011). *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. (C. L. Taylor, C. A. Ross, A. L. Yaktine, & H. B. Del Valle, Hrsg.) Washington DC: The National Academies Press. doi:10.17226/13050
- Jagannath, V., Filippini, G., Di Pietrantonj, C., Asokan, G., Robak, E., Whamond, L., & Robinson, S. (2018). *Vitamin D for the management of multiple sclerosis*. John Wiley & Sons, Ltd. doi:10.1002/14651858.CD008422.pub3
- Kabisch, M., Ruckes, C., Seibert-Grafe, M., & Blettner, M. (2011). Randomisierte kontrollierte Studien. *Deutsches Ärzteblatt*, 108(39), S. 663-668. doi:10.3238/arztebl.2011.0663
- Kasper, H., & Burghardt, W. (2009). *Ernährungsmedizin und Diätetik : Unter Mitarbeit von Walter Burghardt*. München: Elsevier.
- Kip, M., & Schönfelder, T. (2016). *Weißbuch Multiple Sklerose Versorgungssituation in Deutschland*. (H.-H. Bleß, Hrsg.) Springer.
- Løken-Amsrud, K. I., Holmøy, T., Bakke, S. J., Giaever Beiske, A., Bjerve, K. S., Bjørnarå, B. T., . . . Myhr, K.-M. (Juni 2012). Vitamin D and disease activity in multiple sclerosis before and during interferon- $\beta$  treatment. *Neurology*, 79(3), S. 267-273. doi:10.1212/WNL.0b013e31825fdf01
- Lövblad, K.-O., Anzalone, N., Dörfler, A., Essig, M., Hurwitz, B., Kappos, L., . . . Filippi, M. (2010). MR imaging in multiple sclerosis: review and recommendations for current practice. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 31(6), S. 983–989. doi:<https://doi.org/10.3174/ajnr.A1906>
- Martínez-Lapiscina, E. H., Mahatanan, R., Lee, C.-H., Charoenpong, P., & Hong, J.-P. (25. Januar 2020). Associations of serum 25(OH) vitamin D levels with clinical and radiological outcomes in multiple sclerosis, a systematic review and meta-analysis.

- Journal of the Neurological Sciences*, 411, S. 116668.  
doi:10.1016/j.jns.2020.116668
- McLaughlin, L., Clarke, L., Khalilidehkordi, E., Butzkueven, H., Taylor, B., & Broadley, S. A. (2018). Vitamin D for the treatment of multiple sclerosis: a meta-analysis. *Journal of Neurology*, 265, S. 2893-2905. doi:10.1007/s00415-018-9074-6
- Mosayebi, G., Ghazavi, A., Ghasami, K., Jand, Y., & Kokhaei, P. (2011). Therapeutic effect of vitamin D3 in multiple sclerosis patients. *Immunological investigations*, 40(6), S. 627-639. doi:10.3109/08820139.2011.573041
- Multiple Sklerose: Läsionen präzise aufspüren. (17. Februar 2012). *Deutsches Ärzteblatt*, 109(7), S. 337. Von <https://www.aerzteblatt.de/int/article.asp?id=122710> abgerufen
- Pozuelo-Moyano, B., Benito-León, J., Mitchell, A. J., & Hernández-Gallego, J. (2013). A systematic review of randomized, double-blind, placebo-controlled trials examining the clinical efficacy of vitamin D in multiple sclerosis. *Neuroepidemiology*, 40(3), S. 147–153. doi:10.1159/000345122
- PRISMA Statement*. (2021). Abgerufen am 14. Juli 2021 von PRISMA Transparent Reporting of Systematic Reviews and Meta-Analyses: <http://www.prisma-statement.org/>
- Reichrath, J. (2020). *Sunlight, Vitamin D and Skin Cancer*. Schweiz: Springer International Publishing.
- Rotstein, D. L., Healy, B. C., Malik, M. T., Carruthers, R. L., Musallam, A. J., Kivisakk, P., . . . Chitnis, T. (2015). Effect of vitamin D on MS activity by disease-modifying therapy class. *Neurology Neuroimmunology Neuroinflammation*, 2(6), S. e167. doi:10.1212/NXI.000000000000167
- Sailer, M., Bodammer, N., & Miller, D. H. (2000). Magnetresonanztomographie bei multipler Sklerose. *Klinische Neurophysiologie*, 31(Sonderheft 1), S. 33-42. doi:10.1055/s-2008-1060071
- Scalfari, A., Knapperzt, V., Cutter, G., Goodin, D. S., Ashton, R., & Ebers, G. C. (Juli 2013). Mortality in patients with multiple sclerosis. *Neurology*, 81(2), S. 184-192. doi:10.1212/WNL.0b013e31829a3388
- Schmidt, R. M., Hoffmann, F. A., Faiss, J. H., Köhler, W., Aktas, O., Zipp, F., & Alvermann, S. (2018). *Multiple Sklerose* (7. Ausg.). (U. K. Zettl, Hrsg.) München: Elsevier.
- Smolders, J., Torkildsen, Ø., Camu, W., & Holmøy, T. (4. November 2019). An Update on Vitamin D and Disease Activity in Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*, 30, S. 1187-1199.
- Soilu-Hänninen, M., Åivo, J., Lindström, B., Elovaara, I., Sumelahti, M., Farkkila, M., . . . Herrala, L. (2012). A randomised, double blind, placebo controlled trial with vitamin

- D3 as an add on treatment to interferon beta-1b in patients with multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*(83), S. 565-571.  
doi:10.1136/jnnp-2011-301876
- Sorensen, P. S., Sellebjerg, F., Hartung, H.-P., Montalban, X., Comi, G., & Sorensen, P. S. (September 2020). The apparently milder course of multiple sclerosis: changes in the diagnostic criteria, therapy and natural history. *Brain*, 143(9), S. 2637–2652.  
doi:10.1093/brain/awaa145
- Stein, M., Liu, Y., Gray, O., Baker, J., Kolbe, S., Ditchfield, M., . . . Kilpatrick, T. (25. Oktober 2011). A randomized trial of high-dose vitamin D2 in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*, 77(17), S. 1611-1618.  
doi:10.1212/WNL.0b013e3182343274
- Thompson, A. J., Banwell, B. L., Barkhof, F., Carroll, W. M., Coetzee, T., Comi, G., . . . Cohen, J. A. (2018). Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*, 17(2), S. 162-73.  
doi:[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2)
- UV index forecast and archives*. (18. Juni 2021). Von Tropospheric Emission Monitoring: <https://www.temis.nl/uvradiation/UVindex.php> abgerufen
- Vitamin D (Calciferole)*. (2021). Abgerufen am 23. Mai 2021 von Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V.: <https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/vitamin-d/?L=0>
- Vitamine*. (07. Mai 2021). Abgerufen am 23. Mai 2021 von Amboss: <https://www.amboss.com/de/wissen/Vitamine>
- Wacker, M., & Holick, M. F. (2013). Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermato-endocrinology*, 5(1), S. 51-108.  
doi:<https://doi.org/10.4161/derm.24494>
- Weinshenker, B. G., Bass, B., Rice, G. P., Noseworthy, J., Carriere, W., Baskerville, J., & Ebers, G. C. (1. Februar 1989). The natural history of multiple sclerosis: A geographically based study. *Brain*, 112(1), S. 133-146. doi:  
<https://doi.org/10.1093/brain/112.1.133>
- Wiendl, H., & Kieseier, B. C. (2021). *Multiple Sklerose : Klinik, Diagnostik und Therapie*. Stuttgart: Kohlhammer.

## Anhang

Tabelle 10: PICOR Tabelle über die für diese Arbeit berücksichtigten randomisierten, kontrollierten Studien

| Author  | Problem   | Intervention  | Control  | Outcomes<br>(von Bedeutung für die Leitfrage dieser Arbeit)                                      | Results   | Studie ausgewertet in   |
|---|---|---|--|--|---|---|
| Stein et al. (2011)<br><br>Dauer: 6 Monate    | Auswertung einer hohen Vitamin D <sub>2</sub> Dosis bei RRMS- Patienten | n=11<br>6.000 IE Vitamin D <sub>2</sub> täglich, Kapselform und wenn Teilnehmer wünscht, 1.000 IE Vitamin D <sub>2</sub> täglich zusätzlich | n= 12<br>Placebo-Kapsel und wenn Teilnehmer wünscht, 1.000 IE Vitamin D <sub>2</sub> täglich | - Anzahl neuer GE T1-Läsionen<br><br>- Volumen der T2-Läsionen<br><br>- 25-OH-D-Spiegel im Serum | - Keine statistisch signifikanten Unterschiede bei der Anzahl an neuen GE T1-Läsionen oder dem Volumen an T2-Läsionen<br><br>- Höherer Vitamin-D Spiegel in der IG (120 nmol/L) als in der KG (69 nmol/L) | (Jagannath, et al., 2018)<br><br>(Pozuelo-Moyano, Benito-León, Mitchell, & Hernández-Gallego, 2013)<br><br>(McLaughlin, et al., 2018) |
| Mosayebi et al. (2011)<br><br>Dauer: 6 Monate | Therapeutischer Effekt von Vitamin D <sub>3</sub> bei MS-Patienten      | n= 28<br>300.000 IE Vitamin D <sub>3</sub> pro Monat, intramuskulär   | n= 34<br>Placebo, intramuskulär  | - Anzahl an GE T1-Läsionen<br><br>- 25-OH-D-Spiegel im Serum                                     | - Anzahl GE T1-Läsionen: kein statistisch signifikanter Unterschied<br><br>- Vitamin-D-Spiegel: statistisch signifikant erhöht in der IG im Vergleich zur KG  | (Jagannath, et al., 2018)<br><br>(Pozuelo-Moyano, Benito-León, Mitchell, & Hernández-Gallego, 2013)                                   |

| Author  | Problem   | Intervention  | Control                  | Outcomes<br>(von Bedeutung für die<br>Leitfrage dieser Arbeit)  | Results   | Studie ausge-<br>wertet in  |
|---|---|---|--------------------------|---|---|---|
| Soilu-Hänninen et al.<br>(2012)<br><br>Dauer: 1<br>Jahr       | Sicherheit und Wirksamkeit von Vitamin D <sub>3</sub> als Zusatztherapie zu Interferon β-1b bei MS-Patienten    | n= 32<br>20.000 IE Vitamin D <sub>3</sub> wöchentlich, Kapselform   | n=30<br>Placebo-Kapseln  | - Anzahl GE T1-Läsionen<br><br>- Volumen der GE T1-Läsionen<br><br>- Neue/ sich vergrößernde T2-Läsionen<br><br>- Volumen der T2-Läsionen<br><br>- 25-OH-D-Spiegel im Serum | - Anzahl GE T1-Läsionen statistisch signifikant geringer<br><br>- Volumen GE T1-Läsionen: kein statistisch signifikanter Unterschied<br><br>- Anzahl und Volumen an neuen T2-Läsionen: keine statistisch signifikanten Unterschiede<br><br>- Vitamin-D-Spiegel um > 85 nmol/L höher in IG | (Berezowska, Coe, & Dawes, 2019)<br><br>(Jagannath, et al., 2018)<br><br>(Pozuelo-Moyano, Benito-León, Mitchell, & Hernández-Gallego, 2013)<br>(McLaughlin, et al., 2018) |
| Hupperts et al.<br>SOLAR<br>(2019)<br><br>Dauer: 48<br>Wochen | Auswirkungen einer hohen Vitamin-D <sub>3</sub> -Dosis bei RRMS Patienten, welche mit INF β-1a behandelt werden | n= 113<br>4 Wochen<br>6.680 IE Vitamin D <sub>3</sub> pro Tag, dann 44 Wochen<br>14.000 IE pro Tag,<br>Kapselform | n= 116<br>Placebokapseln | - Anzahl neuer GE T1-Läsionen<br><br>- Anzahl neuer T2-Läsionen<br><br>- Volumen der T2-Läsionen  | - Anzahl neuer GE T1- und T2-Läsionen: statistisch signifikante Reduktion um 32% im Vergleich zur KG<br><br>- Volumen der T2-Läsionen: stärkere   | (Jagannath, et al., 2018)<br><br>(McLaughlin, et al., 2018)   |

| Author  | Problem                              | Intervention  | Control                 | Outcomes<br>(von Bedeutung für die Leitfrage dieser Arbeit)   | Results  | Studie ausgewertet in      |
|---|--------------------------------------|---|-------------------------|---|--|----------------------------|
|   |                                      |   |                         | - 25-OH-D Spiegel im Serum  | Reduktion in der IG als in der KG<br><br>- Vierfach erhöhter Vitamin-D-Spiegel in der IG im Vergleich zum Studienbeginn  |                            |
| Camu et al.<br>CHOLINE<br>(2019)<br><br>Dauer: 96<br>Wochen | Wirkung von Cholecalciferol bei RRMS | n= 45<br>100.000 IE Vitamin D <sub>3</sub> alle 2 Wochen, Ampulle | n= 45<br>Placeboampulle | - Anzahl GE T1-Läsionen<br><br>- Volumen der T1- und T2-Läsionen<br><br>- Anzahl neuer oder sich vergrößernde T1- und T2 Läsionen<br><br>- 25-OH-D Spiegel im Serum | - Anzahl neue T1-Läsionen sowie Volumen T1-Läsionen: statistisch signifikante Reduktion in IG im Vergleich zur KG<br><br>- Anzahl GE T1-Läsionen/ T2-Läsionen/ Volumen T2-Läsionen: kein statistisch signifikanter Unterschied<br><br>- Dreifach erhöhter Vitamin-D-Spiegel in der IG im Vergleich zum Studienbeginn | (McLaughlin, et al., 2018) |

Tabelle 11: Für diese Arbeit berücksichtigte Kohortenstudien

| Autor   | Problem  | Studienpopulation | Unterteilung der Population   | Outcomes (von Bedeutung für die Leitfrage dieser Arbeit)   | Ergebnisse   | Studie ausgewertet in  |
|---|--|-------------------|---|--|--|--|
| <p>Fitzgerald et al. (2015)</p> <p>Dauer:1 Jahr</p> | <p>Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Spiegel und MS-Aktivität/Fortschreiten der Erkrankung bei Patienten, welche mit Interferon <math>\beta</math>-1b behandelt werden</p> | <p>n= 1482</p>    | <p>Nach 25-OH-D im Serum:</p> <p>Gruppe 1: &lt; 37,5 nmol/L (n=299)</p> <p>Gruppe 2: 37,5- 49,9 nmol/L (n=331)</p> <p>Gruppe 3: 50,0 - 75,9 nmol/L (n=534)</p> <p>Gruppe 4: 75,0 - 99,9 nmol/L (n=194)</p> <p>Gruppe 5: <math>\geq</math> 100,0 nmol/L (n=98)</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anzahl und Volumen neuer T2-Läsionen</li> <li>- Anzahl und Volumen an GE T1-Läsionen</li> <li>- 25-OH-D Spiegel im Serum</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Inverser Zusammenhang bei Studienbeginn zwischen Vitamin-D-Spiegel und Volumen der T2-Läsion (50 nmol/L führen zu einer statistisch signifikanten Reduktion von 0,11 cm<sup>3</sup>) und der Anzahl an GE T1-Läsionen</li> <li>- Inverser Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Spiegel und Anzahl an neuen GE T1- und T2-Läsionen (50 nmol/L führen zu einer statistisch signifikanten Reduktion von 31% an neuen Läsionen)</li> <li>- Bei Vitamin-D-Spiegel von &gt; 100,0 nmol/L bestand eine um 47 % geringere Rate an neuen Läsionen im Vergleich zu einem Spiegel von 50,0 bis 74,9 nmol/L</li> </ul> | <p>(Martínez-Lapiscina, Mahatanan, Lee, Charoenpong, &amp; Hong, 2020)</p> |

| Autor   | Problem  | Studienpopulation | Unterteilung der Population  | Outcomes (von Bedeutung für die Leitfrage dieser Arbeit)  | Ergebnisse  | Studie ausgewertet in  |
|---|--|-------------------|--|---|---|--|
| <p>Rotstein et al. (2015)</p> <p>Dauer:<br/>IFN: 4,5 Jahre<br/>GA: 4,2 Jahre<br/>FTY: 1,6 Jahre</p> | <p>Effekt des Vitamin D auf die MS-Aktivität bei unterschiedlichen krankheitsmodifizierenden Therapien</p> | <p>n=324</p>      | <p>Nach Therapieform:</p> <p>Interferon (IFN) n=96</p> <p>Glatirameracetat (GA) n=151</p> <p>Fingolimod (FTY) n=77</p> <p>Außerdem: Einteilung des Vitamin-D-Spiegels in Tertile, keine Informationen über die Vitamin-D-Spiegel der einzelnen Tertile</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Neue GE T1-Läsionen</li> <li>- 25-OH-D Spiegel im Serum</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- IFN: um 40 % reduzierte Wahrscheinlichkeit eine neue GE T1-Läsion zu entwickeln je höherer Tertile</li> <li>- GA: kein signifikanter Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Spiegel und dem Auftreten neuer GE T1-Läsionen</li> <li>- FTY: 50% Reduktion des Auftretens von neuen GE T1-Läsionen je höherer Tertile</li> <li>- FTY: Kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Tertile und der Zeit bis zum Auftreten der ersten GE T1-Läsion</li> <li>- Allgemein geringere Wahrscheinlichkeit für eine neue GE T1-Läsion bei höherem Vitamin-D-Spiegel</li> </ul> | <p>(Martínez-Lapiscina, Mahatanan, Lee, Charoenpong, &amp; Hong, 2020)</p> |

| Autor  | Problem  | Studienpopulation | Unterteilung der Population  | Outcomes (von Bedeutung für die Leitfrage dieser Arbeit)   | Ergebnisse   | Studie ausgewertet in   |
|--|--|-------------------|--|--|--|---|
| Ferré et al. (2018)<br><br>Dauer: 2 Jahre        | Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Spiegel und der Krankheitsaktivität bei MS-Patienten, welche mit Fingolimod behandelt werden | n=176             | Nach 25-OH-D im Serum:<br><br>Gruppe 1: Vitamin-D-Mangel < 50 nmol/L (n=72)<br><br>Gruppe 2: Vitamin-D-Insuffizienz 50 bis 74,9 nmol/L (n=60)<br><br>Gruppe 3: Normaler Vitamin-D-Spiegel 75 bis 99,9 nmol/L (n=27)<br><br>Gruppe 4: Hoher Vitamin-D-Spiegel ≥ 100 nmol/L (n=17) | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Neue/sich vergrößernde T2-Läsionen</li> <li>- GE T1-Läsionen</li> <li>- 25-OH-D Spiegel im Serum</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gruppe 4 hatte bei Studienbeginn die geringste Anzahl an GE T1-Läsionen</li> <li>- Gruppe 4 hatte während des Follow-Up die geringste Anzahl an neuen/sich vergrößernden T2-Läsionen</li> <li>- Gruppe 1 hatte statistisch signifikant mehr GE T1- und T2-Läsionen bei Studienbeginn und während des Follow-Up</li> </ul> | (Martínez-Lapiscina, Mahatanan, Lee, Charoenpong, & Hong, 2020) |
| Løken-Amsrud et al. (2021)<br><br>Dauer: 2 Jahre | Zusammenhang zwischen Vitamin D und der Krankheitsaktivität von MS vor und nach einer  | n=88              | Keine Unterteilung der Studienpopulation   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Neue/sich vergrößernde T2-Läsionen</li> <li>- GE T1-Läsionen</li> </ul>                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Inverser Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Spiegel und MRT Ergebnissen nur vor der Gabe von IFN β-1b</li> </ul>   | (Martínez-Lapiscina, Mahatanan, Lee, Charoenpong, & Hong, 2020) |

| Autor | Problem                               | Studienpopulation | Unterteilung der Population | Outcomes (von Bedeutung für die Leitfrage dieser Arbeit) | Ergebnisse   | Studie ausgewertet in |
|-------|---------------------------------------|-------------------|-----------------------------|--|--|-----------------------|
|       | Behandlung mit Interferon $\beta$ -1b |                   |                             | - 25-OH-D Spiegel im Serum                               | <p>- Vor IFN <math>\beta</math>-1b Gabe: Erhöhung des Spiegels um 10 nmol/L führt zu einer Reduktion um 12,7% von neuen GE T1-Läsionen und um 11,7% von neuen T2-Läsionen</p> <p>- Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Spiegel und MRT Ergebnissen vor allem bei Patienten mit hoher saisonaler Fluktuation des Vitamin-D-Spiegels</p> |                       |

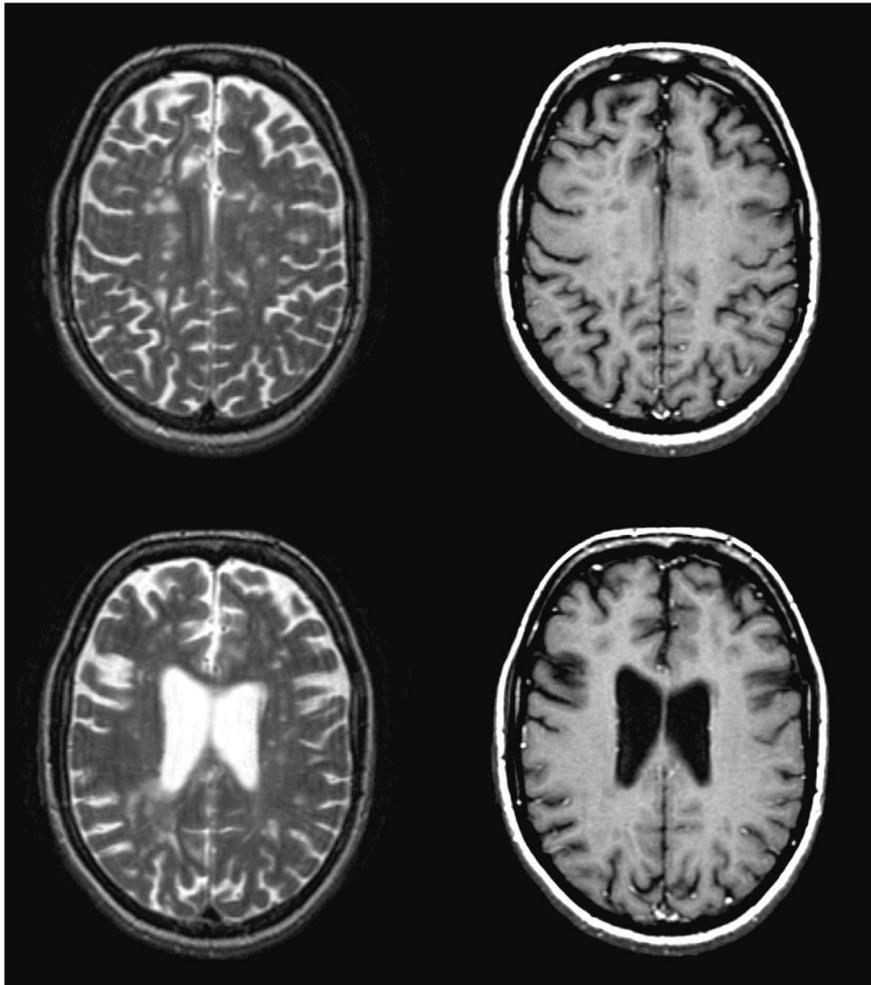


Abbildung 7: T2- (links) und T1- (rechts) gewichtete Spin-Echo-Sequenzen nach (Schmidt, et al., 2018)

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich versichere, dass ich vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe selbständig verfasst und nur die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommene Stellen sind unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht.

Hamburg, 27.07.2021