



Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg
Hamburg University of Applied Sciences

Bachelorthesis

Fakultät Life Sciences

Department Verfahrenstechnik

THEMA: Vitamin D₃ und entzündliche Erkrankung

Name: Oliver Döring

Datum: 26.11.2012

Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg
Fakultät Life Sciences
Department Verfahrenstechnik
Lohbrügger Kirchstrasse
21031 Hamburg

in Zusammenarbeit mit:

Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg
Fakultät Life Sciences
Department Verfahrenstechnik & Ökotoxikologie

Verfasser: Oliver Döring
Matrikelnummer: 1917611
Abgabedatum: 26.11. 2012

1. Prüfer: Prof. Dr. Christine Behr - Voeltzer

████████████████████

E-Mail: Christine.Behr-Voeltzer@Haw-Hamburg.de

2. Prüfer: Prof. Dr. Michael Mickleit

████████████████████

E-Mail: Michael.Mickleit@Haw-Hamburg.de

Inhalt

Erklärung	VI
Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VI
Auflistung der Abkürzungen	VII
1 Vorwort	1
2 Einleitung	2
3 Die Vitamine	3
3.1 Geschichte der Vitamine	3
3.2 Einteilung der Vitamine	4
4 Fettlösliche Vitamine	8
4.1 Resorption von fettlöslichen Vitaminen im Verdauungstrakt	8
4.1.1 Verdauung	8
4.1.2 Resorption von fettlöslichen Vitaminen	13
5 Geschichte des Vitamin D₃	17
5.1 Natürliche Vitamin D ₃ – Erzeugung durch Sonnenstrahlen.....	18
5.2 Metabolismus von Vitamin D ₃	20
5.3 Funktion von Vitamin D ₃	22
5.3.1 Physiologische und biochemische Eigenschaften von Vitamin D ₃	22
5.4 Vorkommen und Bedarf	25
5.4.1 Vorkommen.....	25
5.4.2 Bedarf	26
5.5 Bestimmung von Vitamin D ₃ im Blut	28
5.6 Hypervitaminose	29
6 Das Immunsystem	30
6.1 Entwicklung.....	30
6.2 Bestand und Verteilung.....	30
6.3 Aufgaben der unspezifischen Abwehr.....	31
6.3.1 Die Phagozyten.....	31
6.3.2 Das Komplementsystem	32
6.4 Aufgaben der spezifischen Abwehr.....	32
6.4.1 Lymphozyten.....	33
6.5 Antikörper	33

6.6	Zusammenfassung Immunsystem	35
7	Signalwege bei einer Entzündung	36
7.1	Immunreaktion (afferenter Schenkel)	36
7.2	Immunantwort (efferenter Schenkel)	37
7.2.1	Th1-und Th2- Zellen	38
8	Kausalität zwischen Vitamin D₃ Mangel und Entzündungen	41
8.1	Immunologische Effekte des Vitamin D ₃	41
8.2	Vitamin-D ₃ -Mangel und Morbus Crohn (entzündliche Darmerkrankung)	42
9	Was ist Morbus Crohn	43
9.1	Morbus Crohn	43
9.1.1	Epidemiologie	44
9.1.2	Ätiopathogenese	44
9.1.3	Diagnose (Symptome)	45
9.1.4	Behandlung	46
9.2	Entzündungsreaktion bei Morbus Chron	47
9.2.1	Spezifische Differenzierung der T-Zellen	47
9.2.2	Nukleärer Faktor kappa B (NFκB)	47
9.2.3	Darmepithelzellen	47
9.3	Die intestinale Barriere des Darmes	48
9.4	Inzidenz und Prävalenz von Morbus Crohn	49
10	Evidenz-basierte Medizin	50
11	Klinische Studien zu Morbus Chron und Vitamin D₃	52
11.1	1,25-Dihydroxycholecalciferol Prevents and Ameliorates Symptomes of Experimental Murine Inflammatory Bowel Disease	52
11.2	Vitamin D ₃ Deficiency in Patients with Inflammatory Bowel Disease	57
11.3	Vitamin D ₃ treatment in Crohn´s Disease-a Randomized double-blind placebo-controlled study	63
11.4	Direct and Indirect Induction by 1,25 Dihydroxyvitamin D ₃ of the NOD2/CARD15-Defensin β-2 Innate Immun Pathway Defective in Crohn Disease	68
11.5	Diskussion der Studien	69
12	Zusammenfassung und Abstract	74
13	Literaturverzeichnis und Anhang	78
14	Zeitschriften	80
15	Internet	83

Erklärung

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

Datum

Unterschrift

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3.1: Coenzymvortsufe (Folsäure) (www.vis.bayern.de)	4
Abbildung 3.2: Kurzdarstellung der Strukturformel von Acetyl – CoA (www.upload.wikipedia.de)	5
Abbildung 4.1: Magen (www.Hexal.de)	9
Abbildung 4.2: Übersicht der Verdauungsorgane (Magen - Darm - Trakt) (Bierbach, 2006, S.611).....	10
Abbildung 4.3: Aufbau der Wandschichten in verschiedenen Abschnitten des Verdauungstrakts. Vom untersten Abschnitt der Speiseröhre bis zum Dickdarm findet man den gleichen Wandaufbau mit Mukosa, Submukosa, Muscularis und Serosa, bzw. Adventitia. (Bierbach, 2006, S.611).....	12
Abbildung 4.4: Menschliche Zelle (www.pictures.doccheck.com).....	13
Abbildung 4.5: Verdauung wasserlöslicher Substanzen (Biesalski, 2004, S.92)	15
Abbildung 4.6: Fettresorption (Biesalski, 2004, S. 94).....	16
Abbildung 5.1: Unter Lichteinwirkung gebildetes Vitamin D3 (Biesalski, 2004, S. 154).....	20
Abbildung 5.2: Vitamin-D-Metabolismus (Biesalski, 2004,S. 154)	21
Abbildung 6.1: Bestandteile des Immunsystems (Baenkler, H.-W., et al 2001, S. 1608).....	30
Abbildung 6.2: Das Komplementsystem als Teil des unspezifischen Abwehrsystem (Bierbach, 2006, S. 978)	31
Abbildung 6.3: Phasen der Immunantwort (www.user.meduni-graz.at/Helmut.Hinghofer-szalkay).....	35
Abbildung 7.1: Afferenter und efferenter Schenkel der intestinalen Immunsystems (Hoffmann et al., 2009, S. 29)	37
Abbildung 7.2: Immunologische Signalwege (www.user.meduni-graz.at/helmut.hinghofer-szalkay/XVII.5).....	40
Abbildung 9.1: Häufigster Befall beim Morbus Chron (www.dccv.de/crohn-colitis/morbus-crohn).....	43
Abbildung 9.2: Hochgradig aktiver M. Crohn mit blutenden Ulcerationen und vielen Pseudopolypen (www.uniklinik-ulm.de)	43
Abbildung 9.3: Die Prävalenz der CED von ausgewählten Registern rund um den Globus (Loftus, E.-V., 2004)...	49
Abbildung 11.1: Vitamin-D ₃ -Mangel induziert Mortalität von Interleukin IL-10 KO Mäusen (Cantorna, M.T., 2000, S. 2649).....	55
Abbildung 11.2: Wachstumskurven für Vitamin-D ₃ -Mangel und supplementierte Interleukin IL -10 KO-Mäuse (Cantorna, M.T., 2000, S. 2649).	56
Abbildung 11.3:Kaplan-Meier-Kurve. Prozentsatz der Patienten erreicht primären Endpunkt in der Vitamin-D3 vs Placebo-Gruppe. Primärer Endpunkt: Erhöhung der CDAI> 70 im Vergleich zum Ausgangswert und CDAI ≥ 150 (Joergensen, S.P.,2010, S. 380).....	66
Abbildung 11.4: Dynamische Veränderung in 25-OH-D3-Ebene während der gesamten Studiendauer an Vitamin D ₃ behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo (Joergensen, S.P.,2010, S. 381).....	67

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle. 3.1: Mangelkrankungen durch Unterversorgung mit fettlöslichen Vitaminen (Bässler et al. 2002, S. 4f.; Elmadfa, 2004, S. 290)</i>	<i>5</i>
<i>Tabelle. 3.2: Mangelkrankungen durch Unterversorgung mit wasserlöslichen Vitaminen (Bässler et al. 2002, S. 4f.; Elmadfa, 2004, S. 290)</i>	<i>6</i>
<i>Tabelle 4.1: Die Enzym - Gruppen des Pankreassaftes (Hick, A.; Hick, C.: 2006, S. 159)</i>	<i>11</i>
<i>Tabelle 5.1: Unterteilung des UV-Bereiches nach Wellenlängen (Baldermann, C. 2012, S. 17).....</i>	<i>19</i>
<i>Tabelle 5.2: Physiologische und biochemische Funktion von Vitamin D3 Hormon (Calcitriol) (Gröber, U. 2010, S. 378)</i>	<i>23</i>
<i>Tabelle 5.3: Vitamin - D3 - Gehalt einiger Nahrungsmittel (Elmadfa, 2010, S. 84-85).....</i>	<i>25</i>
<i>Tabelle 5.4: Zufuhrempfehlung der Deutschen Gesellschaft für Ernährung zur Vitamin-D₃-Supplementierung ..</i>	<i>27</i>
<i>Tabelle 5.5: Dietary Reference Intakes, Institute of Medicine, National Academics, 2004.....</i>	<i>27</i>
<i>Tabelle 5.6: Der Vitamin-D₃-Status im Blutserum (25-Vitamin-D) (Helden, R. 2012, S. 62)</i>	<i>28</i>
<i>Tabelle 6.1: Die vier Teilsysteme der Abwehr (Bierbach, 2006, S.981).....</i>	<i>34</i>
<i>Tabelle 10.1: Evidenzklassen: Empfehlung der US Agency for Health care Policy and Research (AHCPR, 1992)(Schumacher, Schulgen, S. 124, 2002)</i>	<i>50</i>
<i>Tabelle 11.1: Histopathologie von Vitamin-D₃-ausreichender und Mangel IL-10 KO-Mäuse (Cantorna, M.T., 2000, S. 2650).....</i>	<i>56</i>
<i>Tabelle 11.2: 1,25 (OH)₂D₃ Behandlung verringert Enterokolitis bei IL-10 KO-Mäusen (Cantorna, M.T., 2000, S. 2650).</i>	<i>56</i>
<i>Tabelle 11.3: Vitamin-D₃-Mangel und keine Verringerung der Nahrungsaufnahme verursacht eine Entzündung im Dünndarm in IL-10 KO-Mäuse (Cantorna, M.T., 2000, S. 2651).</i>	<i>57</i>
<i>Tabelle 11.4: Demographische Merkmale der Patienten (Ulitsky, A, 2011, S. 310).</i>	<i>59</i>
<i>Tabelle 11.5: Univariate Analysis (Ulitsky, A, 2011, S. 312).</i>	<i>60</i>
<i>Tabelle 11.6: Verbindung zwischen Vitamin-D₃-Mangel, Lebensqualität und Erkrankungsaktivität in einer Kohorte (Ulitsky, A, 2011, S. 313).</i>	<i>61</i>
<i>Tabelle 11.7: Zusammenhang zwischen Vitamin-D₃-Mangel, Lebensqualität und Erkrankungsaktivität, M.C und C.U. (Ulitsky, A, 2011, S. 315).</i>	<i>62</i>
<i>Tabelle 11.8: Baseline-Charakteristika von 94 Patienten mit Morbus Crohn (Joergensen, S.P.,2010, S. 380).</i>	<i>65</i>

Auflistung der Abkürzungen

APC	Antigen präsentierende Zellen
Ak	Antikörper
Ca	Calcium
CARD	Caspase Activation and Recruitment Domain
CD	Cluster of Differentiation (Glykoprotein)
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankung
C.U.	Colitis Ulcerosa
CRP	C-reaktives Protein
CUDI	Colitis Ulcerosa Disease Activity Index
DEFB2/HBD2	Defensin-Peptiden β 2
DNS/DNA	Desoxyribonukleinsäure
DC	Dendritische Zelle
DBP	Vitamin-D-bindendes Protein
HBI	Harvey-Bradshaw-Index
HRQOL	Health-related quality of life
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
INF- γ	Interferon-gamma
M.C.	Morbus Crohn
MCIBDC	Medical College of Inflammatory Bowel Wisconsin Disease Center
MED	Minimale Erythemdosis
MHC-II	Major-Histokompatibility Complex
MO	Mikroorganismen
NF-kB	proinflammatorischer Transkriptionsfaktor
NOD2	Nucleotid Oligodimerisation Domain
P	Phosphor
PSU	Pensylvania State University
RNS	Ribonukleinsäure
Sd	Standardabweichung
SIDBQ	Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire Score
TJ	Tight Junction
Th	T-Helfer-Zellen
TNF- α	Tumor-Nekrose-Faktor
TGF- β	Transforming Growth Faktor
UWL	Unstirred Water Layer
UV	Ultraviolette Strahlung
VDR	Vitamin-D-Rezeptor

1 Vorwort

Die Forschung der letzten Jahrzehnte, hat ganz klar gezeigt, dass sich viele Symptome dank des erheblichen medizinischen Fortschritts gut behandeln lassen, jedoch die Erkrankung weiter bestehen bleibt. Die Errungenschaften der Zivilisation haben seine Lebensweise so verändert, dass viele natürliche Ressourcen fehlen, die der Körper braucht, um optimal zu funktionieren.

Wie sonst lässt es sich erklären, dass die Eskimos, bevor sie mit der Zivilisation des Amerikaners in Berührung kamen, wie andere primitive Völker keinen Krebs kannten. Dass sie, abgesehen von einigen Beeren, die sie im Tran konservierten und etwas Moos aus den Mägen ihrer Jagdbeute-nur tierische Nahrung zu sich nahmen, keine der gefürchteten Krankheiten der zivilisierten Menschheit hatten (Stefansson, V. 1922).

Die Wissenschaft hat gezeigt, dass der gesundheitlich optimale Vitamin-D₃-Spiegel oberhalb von 40 ng/ml liegt. Dies ist auch der Bereich, in dem sich das Risiko von Infekten, Herzerkrankungen und Krebs deutlich verringert. Der Stoff entsteht ganz von selbst in unserer Haut, wenn Sonnenstrahlen auf sie fallen. Weil wir uns heute kaum noch im Freien aufhalten - und wenn doch, unsere Haut vor jedem Sonnenstrahl schützen - leiden immer mehr Menschen an einen Vitamin-D₃-Mangel. In den letzten Jahren ist der Bedarf an Studien zu dem Thema Vitamin D₃ enorm gestiegen. Alleine bei www.pubmed.com, einer anerkannten wissenschaftlichen Internetseite vom U.S. National Institutes of Health, innerhalb derer sämtliche medizinischen Studien weltweit in Englisch veröffentlicht werden, gibt es mittlerweile über Tausende wissenschaftliche Studien und Fachbeiträge zu diesem Thema (stand 01.10.2012). Ich möchte mit dieser Arbeit die Bedeutung von Vitamin D₃ für unsere Gesundheit darlegen und hervorheben.

2 Einleitung

Wie in jeder Wissenschaft unterliegt auch die Medizin ständigen Entwicklungen. Was vor Jahren den aktuellen Stand des Wissens dargestellt hat, kann zur heutigen Zeit schon durch neue Behandlungsmethoden und Medikamente überholt sein. Im ersten Teilbereich der Abschlussarbeit befaße ich mich allgemein mit den Vitaminen, der Resorption der Vitamine im Verdauungstrakt und der Geschichte von Vitamin D₃. Der Leser soll durch verständliche Texte und dazu passenden Bildern einen ersten Eindruck über die komplexen Vorgänge der menschlichen Verdauung und Aufnahme der Nährstoffe - in dem Falle die fettlöslichen Vitamine, bekommen.

Im zweiten Teilbereich wird das Immunsystem beim Menschen näher erläutert, um die komplexen Entzündungsmechanismen, die durch ein fehlgeleitetes Immunsystem beim Menschen ausgelöst werden, zu verstehen. Wie und vor allem durch welche Faktoren es aus dem Gleichgewicht gebracht wird und sich durch eine Entzündungsreaktion bemerkbar macht. Diese Entzündungsreaktion wird anhand der bis jetzt unheilbar geltenden chronischen Erkrankung Morbus Crohn erklärt.

Der dritte Teilbereich erörtert die Wichtigkeit von Vitamin D₃ und seine speziellen Wirkmechanismen auf unseren Körper. Vitamin D₃ wird heutzutage in der klinischen Praxis nicht mehr nur zur Behebung eines Vitamin-D₃-Mangel eingesetzt, sondern insbesondere auch um eine spätere - dadurch resultierende chronische Erkrankung zu vermeiden. Menschen die näher am Äquator leben und eine höhere Sonneneinstrahlung das ganze Jahr über bekommen, haben nachweislich nicht nur viel höhere Vitamin-D₃-Blutserumswerte, als Menschen aus der nördlicheren Hemisphäre, sondern auch weniger chronische Erkrankungen als diese. Am Ende der Abschlussarbeit gibt es zu jeder Evidenz-basierten Studie eine Diskussion und anschließend eine Auswertung in Form einer Zusammenfassung (Fazit) .

3 Die Vitamine

In diesem Kapitel werden zuerst die Vitamine allgemein beschrieben, um dann im weiteren Verlauf auf die fettlöslichen Vitamine, im Besonderen auf Vitamin D₃ einzugehen.

3.1 Geschichte der Vitamine

Vor noch nicht einmal hundert Jahren wurde das erste Vitamin entdeckt. Doch schon in der Antike waren Krankheitsbilder bekannt, die heute eindeutig als Vitaminmangelsymptome eingestuft werden. Diese Krankheiten gaben den damaligen Ärzten große Rätsel auf.

Doch auch sie entwickelten mit der Zeit schon effektive Heilmethoden: Die alten Ägypter und die Griechen fanden beispielsweise heraus, dass rohe Leber gegen Nachtblindheit (eine Folge von Vitamin A-Mangel) hilft (Elmadfa, 2004, S.19).

Die "klassische" Vitamin C-Mangelerkrankung Skorbut war zwischen dem 15. und 19. Jahrhundert (also mit dem Beginn der Eroberung der Weltmeere) besonders stark verbreitet. Seeleute starben damals häufiger an Skorbut als an den Folgen von Seeschlachten oder Schiffsunglücken. Erst 1747 erahnte ein Arzt die Lösung des bis dahin ungelösten Rätsels und verordnete seinen Seeleuten täglich Orangen oder Zitronen zu essen (Elmadfa, 2004, S.19).

Die Maßnahme hatte Erfolg und die krankhaften Schleimhautveränderungen verschwanden. Natürlich waren die Vorstellungen der Menschen über den Zusammenhang zwischen Ernährung und bestimmten Krankheitserscheinungen in jener Zeit noch vage. Historische Zeugnisse deuten jedoch darauf hin, dass man schon damals vermutete, dass es in der Nahrung "unsichtbare" Substanzen gibt, die der Mensch zum Leben benötigt. (Elmadfa, 2004, S.19).

Im Jahre 1911 prägte Kasimir Funke den Begriff „Vitamine“. Er bezeichnete damit „einen Faktor“, stickstoffhaltiger Substanzen, den er aus Reiskleie isoliert hat. Mit diesem konnte er die Krankheit „Beri – Beri“, heilen (Elmadfa, 2004, S.19). Albert Györgyi isoliert 1933 erstmals Vitamin C aus Früchten, und Walter Haworth gelingt die künstliche Herstellung dieses Vitamins. Sie legen den Grundstein für die spätere industrielle Herstellung eines "Nahrungsmittel-Ergänzungs-Bestsellers". (www.swr.de/odyso)

3.2 Einteilung der Vitamine

Vitamine werden in fett- und wasserlösliche Vitamine eingeteilt. Vitamin A, D, E und K sind die fettlöslichen Vitamine (Tabelle. 3.1)

Vitamin B, C, H, K, M, P und PP sind die wasserlöslichen Vitamine (Abbildung 3.2). Einige Vitamine werden oft nur nach ihrer chemischen Bezeichnung benannt. Es sind das Biotin = Vitamin H, die Folsäure = Vitamin Bc (oder M), das Niacin = Vitamin PP, die Orotsäure = Vitamin B13 und die Pantothensäure = Vitamin B3. Vitamine gehören völlig verschiedenen Stoffklassen an und sind durch ihre Wirkung definiert und nicht durch ihre chemische Struktur (Bässler, 2002, S.3).

Die Wasserlöslichen Vitamine sind Coenzyme bzw. Coenzymvorstufen (Abbildung 3.1). Ascorbinsäure bildet jedoch die Ausnahme (Biesalski, 2004, S. 168). Fettlösliche Vitamine sind dahingegen keine Coenzyme. Der Aufbau der fettlöslichen Vitamine geht von dem Molekül Acetyl – CoA (Abbildung 3.2) aus. Die wasserlöslichen und fettlöslichen Vitamine unterscheiden sich in ihren biologischen Eigenschaften. Vorgänge wie Resorption, Transport, Verteilung, Speicherung und Ausscheidung von Vitaminen können in Abhängigkeit von der Löslichkeit sehr unterschiedlich verlaufen (Biesalski, 2004, S. 142).

Der Körper speichert fettlösliche Vitamine im Vergleich zu wasserlöslichen Vitaminen in relativ großem Umfang (mit Ausnahme von Vitamin K). Wasserlösliche Vitamine werden nur in geringen Mengen gespeichert und überschüssige Zufuhr führt grundsätzlich zur Ausscheidung im Harn. Vitamin B₁₂ bildet unter den wasserlöslichen Vitaminen die Ausnahme.

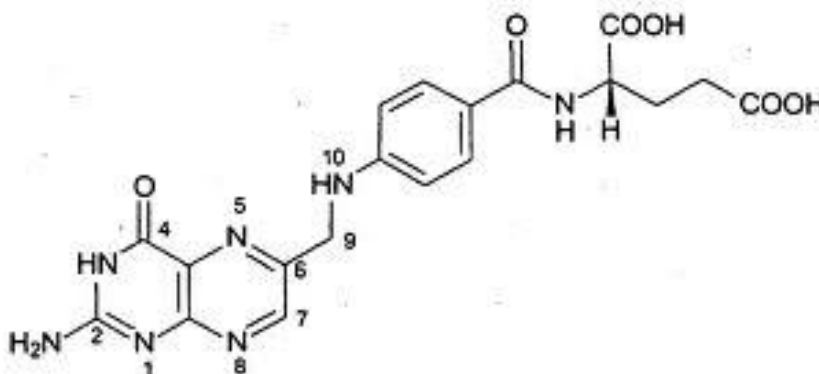


Abbildung 3.1: Coenzymvorstufe (Folsäure) (www.vis.bayern.de)

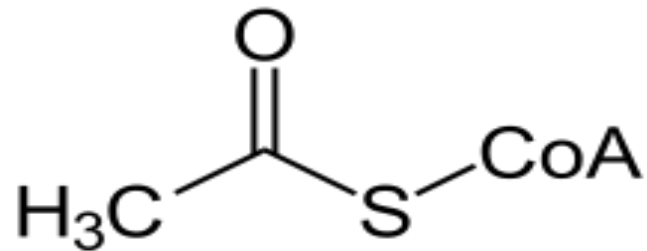


Abbildung 3.2: Kurzdarstellung der Strukturformel von Acetyl – CoA
(www.upload.wikipedia.de)

Tabelle. 3.1: Mangelkrankungen durch Unterversorgung mit fettlöslichen Vitaminen (Bässler et al. 2002, S. 4f.; Elmadfa, 2004, S. 290)

Fettlösliche Vitamine	Mangel- erkrankung	Wirksame Verbindung	Synonyme (zu vermeidende Bezeichnung)
Vitamin A (Retinol)	Nachtblindheit, Xerophthalmie, trockene Haut	Retinol (alle Wirkungen), Retinal, Retinsäure (differenzierte Wirkung)	Antiinfektiöses Vitamin, Wachstumsvitamin, Epithelschutzvitamin
Vitamin D (Calciferol)	Rachitis, Osteomalzie	Ergocalciferol (D ₂), Cholecalciferol (D ₃),	Antirachitisches Vitamin, Rachitamin
Vitamin E (Tocopherol)	Muskelschwäche	α-, β-, γ-, δ- Tocopherol, Tocotrienole	Fertilitätsvitamin, Antisterilitätsvitamin, Faktor X
Vitamin K	Gerinnungs- störungen	Phyllochinon (K ₁), Menachinon (K ₂)	Koagulationsvitamin, Antihämorrhagisches Vitamin

Tabelle. 3.2: Mangelkrankungen durch Unterversorgung mit wasserlöslichen Vitaminen (Bässler et al. 2002, S. 4f.; Elmadfa, 2004, S. 290)

Wasserlösliche Vitamine	Mangel-Erkrankungen	Wirksame Verbindungen	Synonyme (zu vermeidende Bezeichnung)
Vitamin B ₁ (Thiamin)	Beri-Beri, Wernicke-Encephalopathie		Anti"Berri-Beri" Vitamin, Antineuritiches Vitamin
Vitamin B ₂ (Riboflavin)	Glossitis, Lippenschrunden		Hepatoflavin, Ovoflavin, Vitamin G
Niacin	Pellagra	Nicotinsäure, Nicotinamid	Pellagra- Schutzfaktor, Schwarze - Zunge - Schutzfaktor
Vitamin B ₆ (Pyridoxin)	Krämpfe (Kinder), periphere Neuropathie (Erwachsene)	Pyridoxol, Pyridoxal, Pyridoxamin	Anti - Dermatitsfaktor, Anti - Akrodyniefaktor
Pantothensäure	Burning-foot- Syndrom		Anti-Graues Haar- Faktor, Hefe Faktor
Biotin	Dermatitis, Hypercholesterinämie		Schutzfaktor X, Eiweißschadfaktor, Vitamin H
Folat	Megaloblastische Anämie, Haarausfall		Antianämischer Faktor, L. casei - Faktor
Vitamin B ₁₂ (Cobalmine)	Perniziöse Anämie	Cyanocobalamin, Hydroxocobalamin u.a.	Vitamin PP, Extrinsic - Faktor, Animal-Protein - Factor

Vitamin B ₁₃ (Orotsäure)	Müdigkeit und Verkalkung		
Vitamin B ₁₆ (Pangaminsäure)	Steht noch in der Erforschung		
Cholin	Arterienverhärtung und möglicherweise Leberverfettung		
Vitamin C (Ascorbinsäure)	Skorbut		Antiskorbutisches Vitamin, Cevitaminsäure

4 Fettlösliche Vitamine

Zu den fettlöslichen Vitaminen zählen die Vitamine A, D, E und K. Fettlösliche Vitamine können nur dann resorbiert werden, wenn genügend Galle abgesondert wird und die Fettresorption im Darm funktioniert. Die fettlöslichen Vitamine A, D, E und K sind nicht polare Moleküle, sie lassen sich schlecht im Wasser lösen, jedoch gut in Lipiden. Die Gefahr bei fettlöslichen Vitaminen ist die Überdosierung, da der Körper sie in großen Mengen in der Leber und Depotfett speichert. Chronische Überdosen von diesen Vitaminen wirken im starken Maße toxisch. Die Ausnahme bildet Vitamin K, dieses Vitamin wird im Körper nur in geringen Mengen gespeichert und weist eine geringe Toxizität auf (Bierbach, 2006, S. 711.; Elmadfa, 2004, S. 112)

4.1 Resorption von fettlöslichen Vitaminen im Verdauungstrakt

Als erstes möchte ich allgemein die Verdauung erläutern, um dann speziell auf die Resorption von fettlöslichen Vitaminen im Verdauungstrakt einzugehen.

4.1.1 Verdauung

Der Mensch ist auf die regelmäßige Zufuhr des Energierohstoffs Nahrung angewiesen. Um aus Nahrungsmitteln Energie zu gewinnen, muss die Nahrung mechanisch zerkleinert und durch Einwirken von Enzymen chemisch zerlegt werden. Die mechanische Zerkleinerung beginnt mit dem Kauen, was wiederum den Speichelfluss anregt und zum Schluckreflex führt. Beim Schlucken wird in der oralen- und pharyngealen Phase unterschieden. In der pharyngealen Phase reizt die ankommende Nahrung lokale Schluckrezeptoren und löst dadurch den Schluckreflex aus. In der oralen Phase wird durch willkürliches Drücken mit der Zunge der Nahrungsbrei in den Bereich des Pharynx (Rachen) verschoben und löst ebenfalls den Schluckreflex aus. Nach dem der Nahrungsbrei den Pharynx überwunden hat, kommt er für 5 – 10 Sekunden in den Ösophagus (Speiseröhre), von wo er direkt in den Magenfundus gedrückt wird (Hick, A.; Hick, C. 2006, S. 151).

Bei Eintritt von Nahrung im Magen (Abbildung 4.1) erschlafft der Magen zunächst reflektorisch (Akkommodationsreflex). So steigt der Magendruck auch bei vermehrter Füllung nicht nennenswert an. Dieser Akkommodationsreflex umfasst vorwiegend Fundus und oberen Korpus und wird über den Nervus vagus vermittelt. Nach der Verteilung des Speisebreies im Magen, wird der Magen in drei Zonen unterteilt. Erste Zone (Kardia – Region: tubuläre, stark geschlängelte Schleimdrüsen, die alkalischen Schleim produzieren), zweite Zone (Fundus – Korpus – Region: Schleim bildende

Nebenzellen, Säure produzierende Belegzellen und Pepsinogen produzierende Hauptzellen) und dritte Zone (Pylorus – Region: Gastrin produzierende Zellen und einfach verzweigte tubuläre Schleimdrüsen) (Hick, A.; Hick, C. 2006, S. 156).

Für den Weitertransport der Nahrung sorgen im Magenkörper gelegene myogene Schrittmacher, die mit einer Frequenz von 3 /min Slow – wave – Potentiale erzeugen. Dadurch wird eine zum Pylorus (Magenpförtner) wandernde Peristaltik unterhalten. Die Magenentleerung wird vom Kontraktionsgrad des Pylorus gesteuert, der zwar keinen eigentlichen Sphinkter darstellt, aber im Vergleich zum Magenkörper eine deutlich verdickte Muskelwand aufweist. In Ruhe ist er meist so stark kontrahiert, dass nur Flüssigkeiten passieren können.

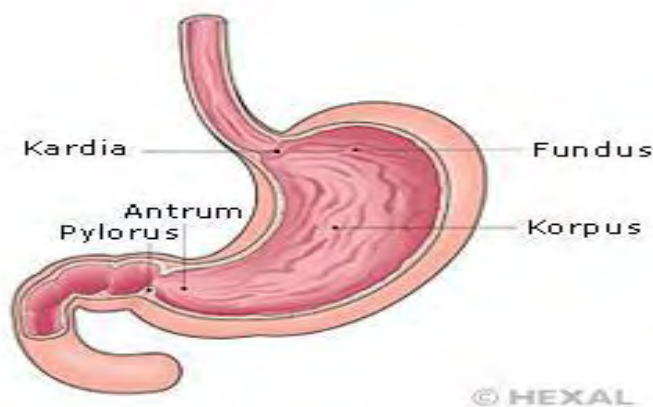


Abbildung 4.1: Magen (www.Hexal.de)

Der Übertritt des Speisebreis ins Duodenum (Zwölffingerdarm) (Abbildung 4.2) beruht auf einer verstärkten Kontraktion der Antrummuskulatur („Pyloruspumpe“) bei gleichzeitiger Erschlaffung der Pylorusmuskulatur (Hick, A.; Hick, C. 2006, S. 152).

Im Dünndarm wird der Speisebrei des Magens (Chymus) (Abbildung 4.2) mit den Sekreten von Bauchspeicheldrüse (Tabelle 4.1) und Leber (Galle) (Abbildung 4.2) vermischt. Dies ist die Voraussetzung für eine adäquate Verdauung der Nahrung und eine Resorption der Nahrungsbestandteile, die zum größten Teil im Dünndarm erfolgt. Außerdem wird der Darminhalt in Richtung Kolon transportiert. Diesem Transport dienen propulsive und nicht-propulsive Peristaltikwellen. Die Durchschnittliche Passagegeschwindigkeit im Dünndarm liegt zwischen 1 und 4 cm/min. Insgesamt erreicht der Darminhalt nach zwei bis zehn Stunden das Zökum (Abbildung 4.2). Kohlenhydratreiche Nahrung wird am schnellsten, proteinreiche mittelschnell und fettreiche am langsamsten transportiert. Am Übergang vom Ileum

zum Zökum (Abbildung 4.2), findet sich eine Zone hohen Drucks, die zusammen mit der Ileozökalklappe den Übertritt des Darminhaltes vom Ileum ins Zökum kontrolliert. Dieser „Sphinkter“ hat eine Ventilwirkung und schützt vor dem Rückfluss von Zökuminhalt in den Dünndarm (Hick, A.; Hick, C. 2006, S.153). Der Dickdarm dient hauptsächlich der Rückresorption von Wasser und Elektrolyten aus dem Chymus sowie der Speicherung und Ausscheidung des restlichen, nicht verwertbaren Darminhaltes als Kot (Hick, A.; Hick, C. 2006, S.154)

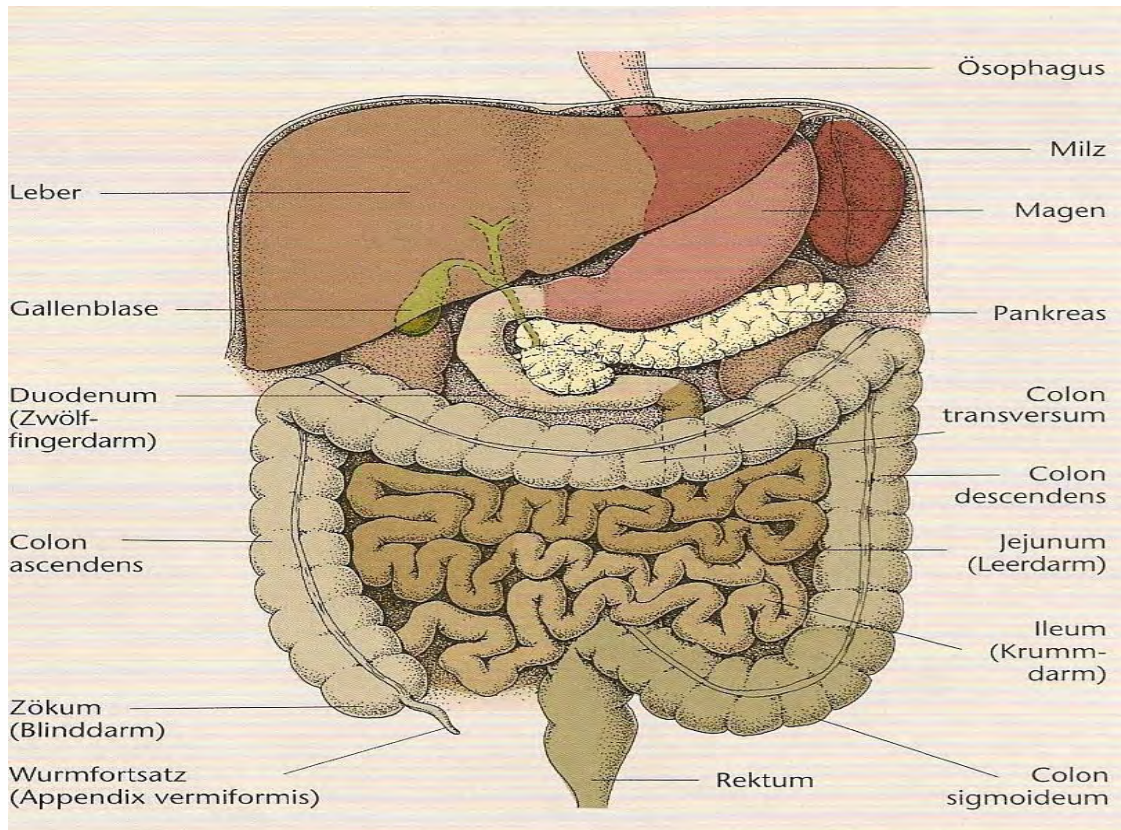


Abbildung 4.2: Übersicht der Verdauungsorgane (Magen - Darm - Trakt) (Bierbach, 2006, S.611)

Die chemische Verdauung übernehmen spezialisierte Eiweissmoleküle:

Verdauungsenzyme (Fermente): Eiweiße (Proteine), die im Körper ablaufenden chemischen, Reaktionen hundert- bis millionenfach beschleunigen, ohne dabei selbst verändert zu werden (Biokatalysatoren) (Biesalski, 2004, S. 56). Die sogenannten Biokatalysatoren, werden in verschiedenen Enzym – Gruppen unterteilt (Tabelle 4.1).

Tabelle 4.1: Die Enzym - Gruppen des Pankreassaftes (Hick, A.; Hick, C.: 2006, S. 159)

Enzyme	Angriffspunkt
Proteolytische Enzyme	Eiweissverdauung
Endopeptidasen	“innere” Peptidverbindung zwischen zwei benachbarten Aminosäuren
Exopeptidasen	“äußere”, terminale Peptidverbindung
Trypsin	basische Reste von Proteinen und Polypeptiden
Chymotripsin	aromatische Reste von Proteinen und Polypeptiden
Elastase	Hydrophobe Reste von Elastin
Carboxypeptidasen	terminale Aminosäure
Amylasen	Kohlenhadratverdauung
α – Amylase	α – 1,4 – glykosidische Bindungen der Stärke
Lipolytische Enzyme	Fettverdauung
Lipase	Esterbindungen von Triacylglyceriden
Phospholipase A	Esterbindungen von Phosphoglyceriden
Cholesterinase	Esterbindungen von Cholesterinestern

Coenzyme: unterstützen die Enzyme bei ihrer Arbeit; meist sehr kompliziert aufgebaute organische Moleküle; keine Proteine; häufig Vitaminabkömmlinge. Coenzyme (Abbildung 3.1) werden durch die chemische Reaktion verändert (Biesasli, 2004, S. 56).

Nach Abschluss der Verdauung sind die Nährstoffe in Moleküle zerlegt, die die Mukosa (Abbildung 4.3) des Verdauungstrakts passieren und über die kleinen Blut- und Lymphgefäße der Submukosa in den Blutkreislauf gelangen können. Diesen Vorgang bezeichnet man als **Resorption** (Bierbach, 2006, S.611).

Die resorbierten Nährstoffmoleküle gelangen über den Blutkreislauf zu allen Zellen und können dort z.B. in den Mitochondrien (Abbildung 4.4) „verbrannt“, also zur Energiegewinnung herangezogen werden. Teilweise werden sie aber auch im Baustoffwechsel zum Auf- und Umbau der körpereigenen Gewebe verwendet (Bierbach, 2006, S.611)

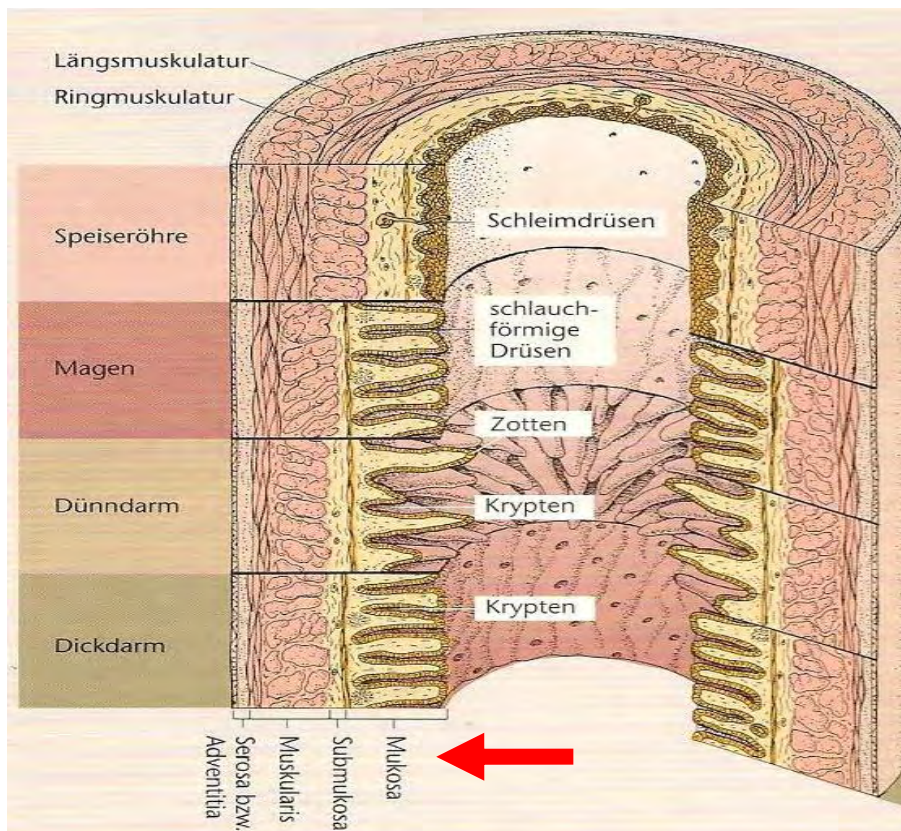


Abbildung 4.3: Aufbau der Wandschichten in verschiedenen Abschnitten des Verdauungstrakts. Vom untersten Abschnitt der Speiseröhre bis zum Dickdarm findet man den gleichen Wandaufbau mit Mukosa, Submukosa, Muscularis und Serosa, bzw. Adventitia. (Bierbach, 2006, S.611)

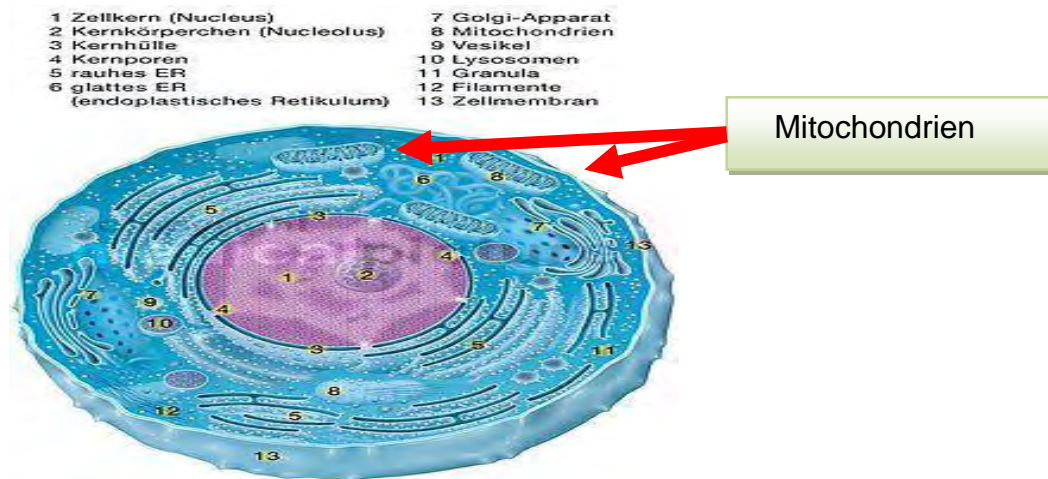


Abbildung 4.4: Menschliche Zelle (www.pictures.doccheck.com)

4.1.2 Resorption von fettlöslichen Vitaminen

Fett wird überwiegend in Form von Triglyceriden aufgenommen (90%); daneben enthalten die Nahrungsfette zu etwa 10% Phospholipide, Cholesterinester und fettlösliche Vitamine. Der komplizierteste Mechanismus der Verdauung und Resorption besteht für die Nahrungsfette (Triglyceride), die Gallensäuren zur Emulgierung und nach dem Schritt der Spaltung durch die Lipase der Bauchspeicheldrüse für die sogenannte Mizellenbildung bereit zu stellen (Caspary, 1997, S.24).

Nach oraler Nahrungsaufnahme wird der Chymus mit Zungengrundlipase versetzt (Abbildung 4.5). Sie ist bei niedrigen pH – Werten aktiv und spaltet bevorzugt kurzkettige Fettsäuren aus Milchfett – Triglyceriden ab. Die Motilität des Magens sorgt für eine gute Durchmischung mit den Enzymen und für eine Zerkleinerung der Fettpartikel (Biesalski, 2004, S.92).

Die im Magen durch Hydrolyse an C1 bzw. C3 freigesetzten kurzkettigen Fettsäuren können direkt in das venöse Blut des Magens resorbiert werden (Abbildung 4.5). Die Bedeutung dieser Fettverdauung im Magen wird unterschiedlich beurteilt. Bei Säuglingen ist die Pankreasfunktion noch nicht voll ausgebildet, so dass die Aktivitäten von Zungengrundlipase und Magenlipase einen wichtigen Beitrag zur Fettverdauung leisten können. Bei Erwachsenen sind diese gastrischen Prozesse von untergeordneter Bedeutung (Biesalski, 2004, S.92).

Die Fettemulsion wird – gesteuert durch den Pylorus-ins Duodenum abgegeben und dort mit Pankreassaft und Galle versetzt. Die Gallensäuren heften sich an die

Fettpartikel, verursachen so eine negative Oberflächenspannung und ermöglichen damit der Colipase (Tabelle 4.1) die Bindung an Triglyceride. Diese wiederum bindet die durch Gallensäuren gehemmte Pankreaslipase, so dass an der Öl-Wasser-Grenzfläche die Hydrolyse der Triglyceride in 1-3 Stellung erfolgen kann. Eine Vielzahl weiterer Pankreasenzyme (Tabelle 4.1) arbeitet nach dem gleichen Prinzip. Eine Cholesterolesterase hydrolysiert die Cholesterolester (Abbildung 4.5), ein Vorgang der auch durch eine Carboxylesterase erreicht wird. Phospholipasen (Tabelle 4.1) A₁ und A₂ hydrolysieren Phospholipide in 1- bzw. 2-Stellung, wobei Phospholipase A₂-Endprodukt Lysophospholipid-von größter Bedeutung ist. Mit fortschreitender Hydrolyse werden die Fettpartikel immer kleiner. Die freigesetzten Lipolyseprodukte bilden zusammen mit den Gallensäuren spontan negativ geladene Teilchen. Dieser Vorgang erfordert die Überschreitung kritischer Konzentrationen und wird durch Ca²⁺ gefördert. Bei dieser spontanen Aggregation werden alle lipophilen Teilchen der Umgebung in die Partikel eingeschlossen-man spricht daher von gemischten Mizellen (Abbildung 4.5) (Biesalski, 2004, S.92).

Die Gallensalze sitzen auf der Oberfläche der Mizellen. Die hydrophilen Moleküle sind dabei dem Wasser zugewandt. Die lipophilen Moleküle von Cholesterin, Phospholipiden und Monoglyceriden sind nach innen gerichtet. Cholesterinester und die fettlöslichen Vitamine sitzen völlig im Inneren der Mizelle (Klinke, 2001, S.436).

Der Durchmesser der Mizellen liegt im Nanometerbereich, sie haben einen Durchmesser von höchstens 50 nm. Sie sind im Gegensatz zu den ca. 100mal größeren Fettemulsionströpfchen in der Lage zwischen die Mikrovilli des Bürstensaumes von Duodenum und Jejunum einzudringen und sich an dessen luminaler Membran anzulagern (Klinke, 2001, S.436).

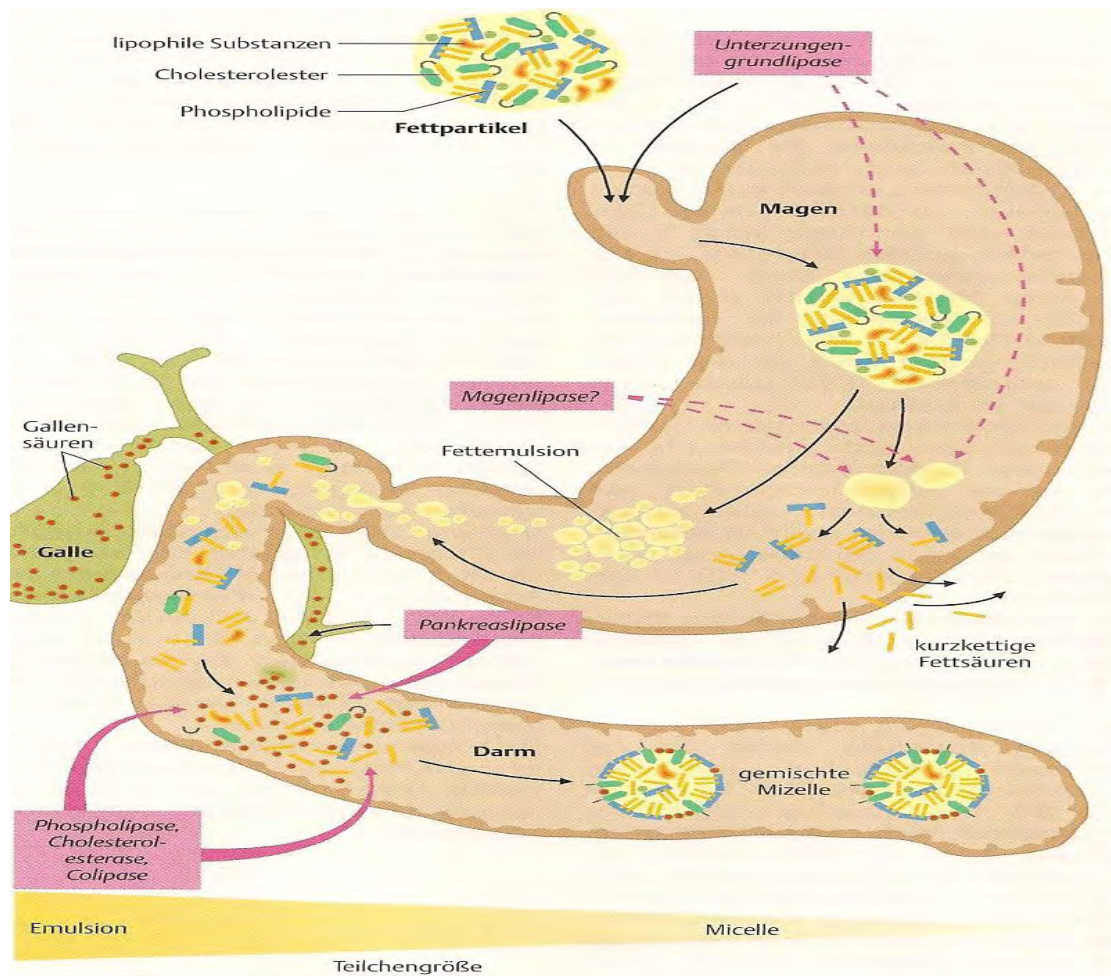


Abbildung 4.5: Verdauung wasserlöslicher Substanzen (Biesalski, 2004, S.92)

Die Passage der Lipide vom Darminhalt zur Bürstensaummembran kann man sich wie einen durch die Darmperistaltik geförderten Massageprozess vorstellen. Man bezeichnet diese als Unstirred Water Layer (UWL) (Abbildung 4.6).

Nur die unmittelbar an die Darmwand anliegende Grenzschicht befindet sich in völliger Ruhe. Bei fehlender Darmmotorik kann die Fettresorption erheblich gestört sein. Die Lipide können die dünne Wasserschicht passiv nicht durchqueren (Biesalski, 2004, S.94).

In der Membran angekommen lösen sich die Lipide und werden absorbiert. Auch wenn sich die Lipide gut in der Zellmembran lösen und so in die Enterozyten gelangen können, scheint es auch spezifische Transportproteine zu geben (z.B. für Cholesterin). Die Gallensalze werden dabei nicht mit aufgenommen. Sie werden im Lumen (Abbildung 4.5) freigesetzt, wo sie zur erneuten Mizellenbildung zur Verfügung stehen oder im terminalen Ileum ebenfalls absorbiert. Mizellen werden im oberen Dünndarmabschnitt absorbiert (Abbildung 4.5). Nach Aufnahme der Lipide in die Mukosazelle werden die Lipide an zytosolisches Protein gebunden und zum

endoplasmatische Retikulum transportiert und aufgenommen und zu neuen Triglyceriden synthetisiert (Klinke, 2001, S. 436).

Auch die Phospholipide (Lecithin), Ester von fettlöslichen Vitaminen und die Cholesterinester werden aus ihren Spaltprodukten (Lysolecithin, Cholesterin) erneut synthetisiert (Hick, A. 2006, S.164).

Diese Aufgabe übernimmt die nichtspezifische Lipase. Dieses Enzym war schon zuvor, vor dem Übertritt in die Mukosazelle, für die Spaltung verantwortlich. In der Mukosa katalysiert dieses Enzym nun die Umkehrreaktion (Klinke, 2001, S. 436).

Triglyceride, Cholesterinester, Phospholipide und verschiedene Apoproteine werden schließlich in Chylomikronen (Abbildung 4.6) eingebaut. Die Schale der Chylomikronen wird von Cholesterin und Phospholipiden gebildet. Diese haben hydrophile als auch lipophile Teile. Die stark hydrophoben Lipide wie Cholesterinester, Triacylglycerine und fettlösliche Vitamine bilden das lipophile Milieu im Inneren (Klinke, 2001, S. 436).

Dieser Aufbau macht sie wasserlöslich und sie können von den Mukosazellen an das Lymphsystem abgegeben werden. Chylomikronen verlassen die Zelle und treten dann in das wässrige Milieu der Lymphgefäße über, von wo aus sie über den Ductus thoracicus ins Venensystem gelangen (Hick, A. 2006, S.164)

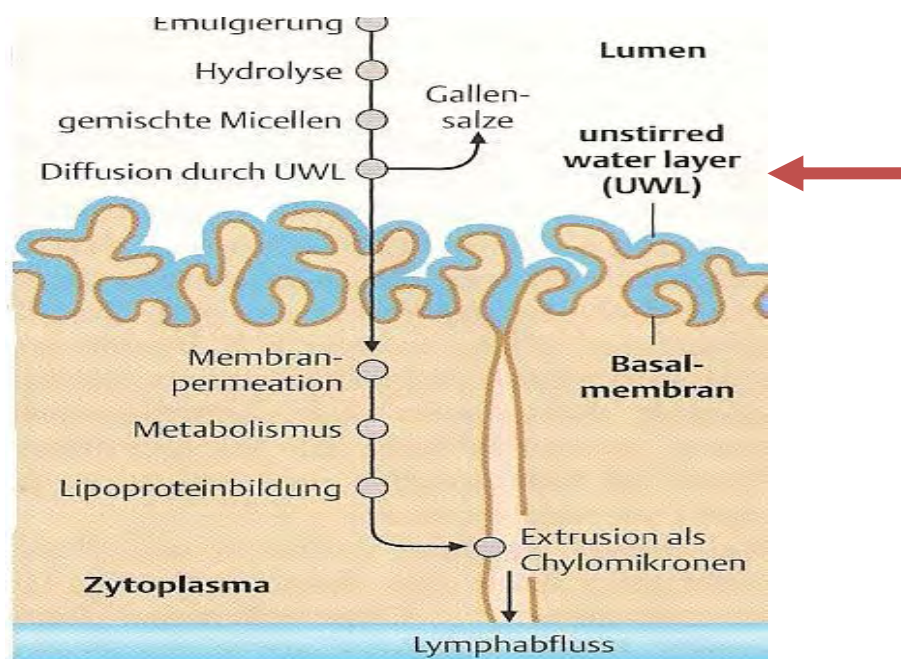


Abbildung 4.6: Fettsorption (Biesalski, 2004, S. 94)

5 Geschichte des Vitamin D₃

Vitamin D₃ ist schon seit Langem bekannt als das „Knochenvitamin“ und wird aus diesem Grund heute den Säuglingen während des ersten Lebensjahres in Form von Vitamin-D₃-Tropfen verabreicht. Dies dient zur Verhinderung von Rachitis (Deformierung der Knochen), die um das Jahr 1900 weit verbreitet war (Bieslaski, 2004, S. 154).

In den Industrieregionen litten damals 80 bis 90 Prozent aller Kinder an Rachitis, weil sie einerseits zu wenig nach draußen an die Sonne kamen und andererseits die Sonnenstrahlen aufgrund der Luftverschmutzung durch Kohleverbrennung die Erde kaum erreichten. Die erste wissenschaftliche Beschreibung der Vitamin-D₃-Mangelkrankheit Rachitis stammt bereits aus dem 17. Jahrhundert, aber erst zu Beginn des 20. Jahrhunderts wurde der kausale Zusammenhang zwischen Vitamin D₃ und der Knochenerweichung aufgedeckt (Dähler, F. 2009).

1919 gelang es dem Kinderarzt Kurt Huldschinsky, Rachitis zu behandeln. Er entdeckte, dass sich die Symptome durch Bestrahlung mit einer UVB-Lampe schlagartig verbesserten, konnte aber noch nicht die weiteren Zusammenhänge erkennen (Dähler, F. 2009).

Kurz darauf fanden die Forscher Goldblatt und Soames heraus, dass Vitamin D₃ durch Bestrahlung mit Sonnenlicht aus einer Vorstufe entsteht, die auch in der Haut vorhanden ist (7-Dehydrocholesterol) (Spritze, V. 2009, S. 13).

Die Wissenschaftler Hess und Weinstock konnten dann nachweisen, dass die Gleichung „Sonnenlicht = Vitamin D₃“ tatsächlich richtig ist. Sie bestrahlten kleine Hautstücke mit Licht und verfütterten sie an Ratten mit Rachitis. Die Ratten wurden schnell gesund. Die andere Gruppe der kranken Ratten erhielt unbestrahlte Hautstückchen und die Rachitis blieb bestehen. Somit wurde gezeigt, dass es sich bei der Substanz nicht nur um einen essenziellen Nahrungsbestandteil handeln konnte (Spritze, V. 2009, S. 13)

Der Biochemiker Elmer V. McCollum machte im Jahre 1923 weitere Experimente mit Lebertran. Leber ist eine sehr reiche Quelle an einem anderen Vitamin: Retinol oder Vitamin A. Um nun auszuschließen, dass Vitamin A mit der heilenden Wirkung in Bezug auf Rachitis in Verbindung stand, wurde es vor den Experimenten durch Oxidation zerstört. Trotzdem behielt der so behandelte Lebertran seine antirachitische Wirkung und es war nachgewiesen, dass ein anderer, von Vitamin A

unabhängiger Stoff die Heilkraft für Rachitis besaß. Die neu identifizierte Substanz mit anti-rachitischer Wirkung nannte er „Vitamin D₃“ (Spritze, V. 2009, S. 14).

Kurz darauf, im Jahre 1927, gelang dem deutschen Chemiker Adolf Windaus die fotochemische Herstellung von Vitamin D₃. Er erhielt 1928 für seine Arbeiten den Nobelpreis. Es konnte auch gezeigt werden, dass die isolierte Substanz aus dem Lebertran mit dem neu entdeckten Vitamin D₃ identisch war. Mit synthetisch hergestelltem Vitamin D₃ wurde Rachitis nun behandelbar (Spritze, V. 2009, S. 14).

Um 1945 passierte in Deutschland ein Unfall bei der Anreicherung von Milch mit Vitamin D₃. Es gelangten extrem hohe Mengen Vitamin D₃ in die Milch, und es kam zu teilweise tödlichen Überdosierungen bei Kindern. Aufgrund des Unfalls von 1945 ist es in Deutschland noch heute verboten, Lebensmittel mit Vitamin D₃ anzureichern. (Dähler, F. 2009, Journal 195).

5.1 Natürliche Vitamin D₃ – Erzeugung durch Sonnenstrahlen

UV-Strahlung ist der energetische Teil der nicht-ionisierenden Strahlung mit Wellenlängen von 100-400 Nanometer (nm) (Tabelle 5.1). Innerhalb des elektromagnetischen Spektrums steht sie am Übergang zur ionisierenden Strahlung. Sie macht nur wenige Prozentteile der Sonnenstrahlung aus, ist aber für viele ihrer Wirkungen verantwortlich. Die biologischen Wirkungen von der UV-Strahlung hängt von ihrer Wellenlänge ab. Je kürzer die Wellenlänge, desto energiereicher ist die Strahlung und desto stärker ist ihr Schädigungspotenzial. UV-C-Strahlung ist der energiereichste Anteil der UV-Strahlung. Sie wird jedoch fast vollständig in der Atmosphäre absorbiert. Die Wellenlänge der UV-Strahlung bestimmt ihre Eindringtiefe im Gewebe. Die langwelligere UV-A-Strahlung dringt tiefer in Gewebe ein als die UV-B-Strahlung (Baldermann, S. 10, 2012).

Die UV-B-Strahlen auf der nördlichen Hemisphäre erreichen von Oktober bis März ihr Minimum, weil die Strahlen der tiefstehenden Sonne einen langen Weg durch die Atmosphäre zurücklegen müssen und ausgefiltert werden. Erst wenn die Sonne mit mindestens 45° über dem Horizont steht, wenn also ein Gegenstand größer ist als sein Schatten, ist die UV-B-Strahlung intensiv genug, um die Vitamin-D₃-Bildung wirksam anzuregen (Helden, S. 91, 2012).

In Süddeutschland sind die Strahlungsverhältnisse besser als im Norden. In den Höhenlagen der Alpen ist die UV-B-Strahlungsintensität am höchsten. Dunst und verschmutzte Luft, besonders in Großstädten, verringern hingegen die UV-B-Einstrahlung. Dadurch verlängert sich die Winterperiode, in der kein Vitamin-D₃-

Bildung möglich ist. Die UV-B-Einstrahlung ist außerdem wetterabhängig. Bei Bewölkung kann selbst im Sommer kein Vitamin D₃ gebildet werden (Baldermann, C. 2012, S. 17). Auch das Lebensalter spielt eine wesentliche Rolle – die Vitamin D₃-Synthese-Leistung der Haut nimmt mit dem Alter deutlich ab und kann auf weniger als die Hälfte reduziert sein (Linseisen, J. et al, S. 3, 2011). In den meisten Regionen der Erde genügt kurzzeitige und begrenzte Sonnenlichtexposition, um eine ausreichende Vitamin D₃-Synthese zu erzielen (Linseisen, J. et al, S. 3, 2011). In Deutschland wird ca. 6 Monate im Jahr ein UV-Index von 3¹ unterschritten und eine ausreichende Vitamin-D₃-Synthese ist damit nicht gewährleistet (Linseisen, J. et al, S. 3, 2011). Die Exposition des Körpers in Badekleidung mit einer minimalen Erythemdosis (MED) Sonnenstrahlung – jener UV-Dosis, die eine gerade sichtbare Hautrötung hervorruft – entspricht nach Schätzungen in etwa der oralen Einnahme von 10 000 bis 25 000 IE (250 bis 635 µg) Vitamin D₃ (Linseisen, J. et al, S. 3, 2011). Deshalb wird von einigen Autoren die Exposition von weniger als 18 % der Körperoberfläche (z. B. Hände, Arme und Gesicht) 2- bis 3-mal pro Woche mit einer Dosis von bis zu ein Drittel oder der Hälfte der MED im Frühjahr, Sommer und Herbst als ausreichend angesehen, um eine suffiziente Vitamin-D₃-Versorgung zu gewährleisten (Linseisen, J. et al, S.4, 2011). Auch ist die Haut mit ihren Lipidschichten, dem enthaltenen Pigmenten und der Konzentration an 7-Dehydrocholesterol hauptverantwortlich für die Effizienz und die interindividuellen Unterschiede in der Vitamin-D₃-Synthese in menschlicher Haut.

Tabelle 5.1: Unterteilung des UV-Bereiches nach Wellenlängen (Baldermann, C. 2012, S. 17)

UV-Bereich	Wellenlänge	UV-Durchlässigkeit in der Atmosphäre
UV-A	315-400 nm	Gelangt fast vollständig auf die Erdoberfläche
UV-B	280-315 nm	Wird zu ca. 90% durch das Ozon absorbiert
UV-C	200-280 nm	Wird fast vollständig in der Atmosphäre absorbiert

¹Der UV-Index ist ein international festgelegtes Maß für die höchste sonnenbrandwirksame Bestrahlungsstärke, die von der Sonne während des Tages auf einer horizontalen Fläche hervorgerufen wird. Je höher der UV-Index ist, desto schneller kann bei ungeschützter Haut ein Sonnenbrand auftreten. Ein UV-Index von 3 bis 5 gilt als mittlere Bestrahlungsstärke. Am Äquator beträgt der UV-Index 4.

5.2 Metabolismus von Vitamin D₃

In Pflanzen kommt in Spuren das Provitamin Ergosterol vor, dessen Metabolit, das Vitamin D₂, sich vom D₃ nur durch eine Doppelbindung und eine Methylgruppe unterscheidet (Biesalski, S. 154, 2004).

Durch Hydroxylierung in der Leber an C-25 entsteht das Zwischenprodukt 25-Hydroxycholecalciferol. Die Umwandlung ist die eigentliche aktive Form des Vitamins erfolgt durch eine weitere Hydroxylierung an C1 zum 1,25-Di-hydroxycholecalciferol (1,25-(OH)₂-D₃), das den Steroidhormonen zuzuordnen ist (Biesalski, S. 154, 2004). Vitamin D₃ ist per Definition für den Menschen kein Vitamin, da es bei Sonnenexposition unter günstigen Bedingungen in ausreichender Menge endogen synthetisiert werden kann. Das aus Cholesterol (Cholesterin) gebildete 7-Dehydrocholesterol (Abbildung 5.1) wird in der Haut unter UVB-Strahlung (280 – 310 nm) zum Provitamin D₃, aus dem unter Wärmeeinwirkung das aktive Vitamin D₃, entsteht (Abbildung 5.2).

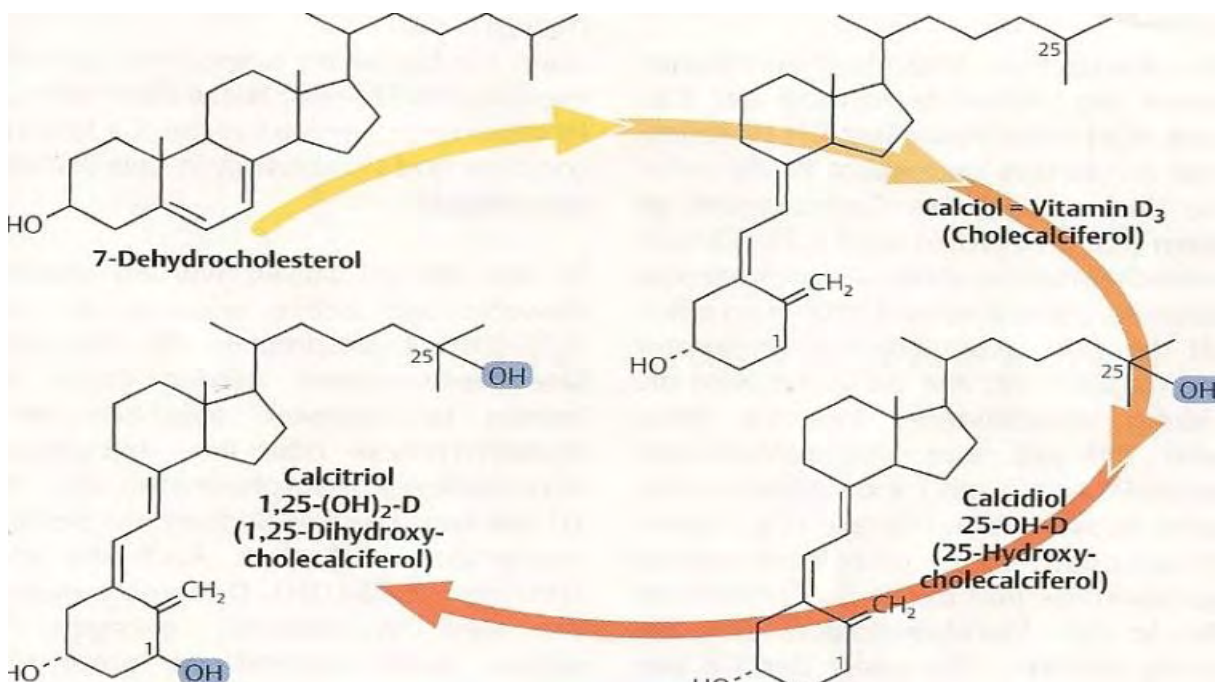


Abbildung 5.1: Unter Lichteinwirkung gebildetes Vitamin D₃ (Biesalski, 2004, S. 154)

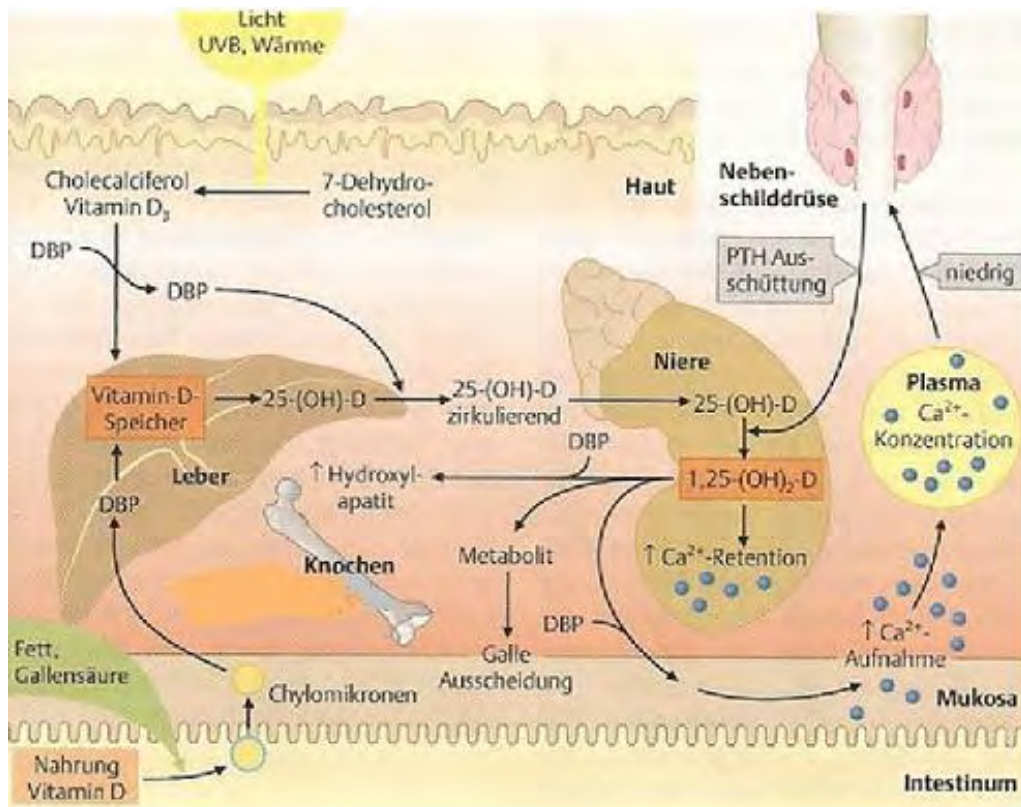


Abbildung 5.2: Vitamin-D-Metabolismus (Biesalski, 2004, S. 154)

Mit der Nahrung zugeführtes Vitamin D₃ wird als fettlösliche Substanz in Chylomikronen (siehe Kap.4.1.2) eingebaut und zur Leber transportiert. Der Transport aller freigesetzten Vitamin-D₃-Metabolite im Blut, aber auch in der Leber, erfolgt durch ein spezifisches Vitamin-D-bindendes Protein (DBP). In der Niere (Abbildung 5.2) findet in den Mitochondrien (Abbildung 4.4) der proximalen Tubuluszellen eine zweite Hydroxylierung zum 1,25-(OH)₂-D₃ statt. Ein weiteres Enzym hydroxyliert hier an C24. Dieser Weg wird bei einem Überangebot an 1,25-(OH)₂-D₃ beschritten und so eine Inaktivierung des Hormones beigesteuert. Das aktive 1,25-(OH)₂-D₃ zirkuliert proteingebunden im Blut und wird so zu seinen Wirkorten transportiert (Biesalski, S. 154, S. 154).

Mehr als 36 Bereiche des menschlichen Körpers benötigen für ihre Steuerung und Funktion das „Hormon“, Calcitriol (Spritze, S. 14, 2009).

Der letzte Schritt des Metabolismus, die Hydroxylierung zum 1,25-(OH)₂-D₃, unterliegt einer strengen Kontrolle: 1,25-(OH)₂-D₃ wirkt im Sinne einer Feed-back-Kontrolle hemmend, Parathormon und ein niedriger Phosphatspiegel aktivieren das Enzym. Eine Vielzahl weiterer Faktoren wirken meist indirekt über Parathormon: Calcium, Östrogen, Glucocorticoide u.a. (Biesalski, S. 154, 2004).

5.3 Funktion von Vitamin D₃

Bedingt durch die Fortschritte in den Bereichen Biochemie und Molekularbiologie sind die Mechanismen, die den altbekannten Wirkungen von Vitamin D₃ bzw. dessen aktiver Form Calcitriol zu Grunde liegen, mittlerweile gut untersucht (Hahn, S. 1, 2005).

Inzwischen wird deutlich, dass Calcitriol auf weitaus mehr als 6000 Gene einen Einfluss nimmt, als bislang angenommen. So erwiesen sich zahlreiche Gene, die in Zellzyklus und Immunfunktion involviert sind, als calcitriolabhängig (Hahn, S. 2, 2005; Linseisen et al, S. 4, 2011).

Darüber hinaus ist Calcitriol über weitere, bisher nur ansatzweise untersuchte Mechanismen an der Regulation der Pankreasfunktion beteiligt und auch für die Insulin- und Enzymsekretion erforderlich (Hahn, S. 2, 2005).

Zu den klassischen Zielorganen von Vitamin D₃ zählen Knochen und Niere (Abbildung 5.2). Durch die Tätigkeit der Osteoklasten und Osteoblasten herrscht im Knochen eine Homöostase zwischen Demineralisation, also Freisetzung von Ca²⁺ und P und Mineralisation. Aufgrund seiner Bedeutung bei der Calcium-Homöostase (Bereitstellung von Calcium für den Organismus) ist Vitamin D₃ für die Demineralisation zuständig (Biesalski, S. 156, 2004).

Calcitriol übt seine physiologischen Effekte überwiegend über die Wechselwirkung mit Vitamin-D-Rezeptoren (VDR) aus. In weit mehr als 36 Zielgeweben wurden Vitamin-D-Rezeptoren gefunden, die nicht mit dem Knochenstoffwechsel in Verbindung stehen. Dazu gehören Endothelzellen, Inselzellen des Pankreas, hämatopoetische Zellen, Herz- und Muskelzellen, Monozyten, Neuronen, Zellen der Plazenta und T-Lymphozyten (Pietrzik, K. et al 2008).

In den Zellen und Zielorganen wird Calcitriol an den Vitamin-D-Rezeptor gebunden, ein intrazelluläres Protein, das wie auch andere Steroidhormonrezeptoren eine DNS bindende Domäne besitzt. Der Calcitriol-VDR-Komplex transloziert in den Zellen, bindet dort an die DNS und beeinflusst die Transkription verschiedener hormonsensitiver Gene. Daraus resultiert auch die ausgeprägte pleiotrope Wirkung des Vitamin-D₃-Hormons (Calcitriol) (Gröber, S. 376, 2010).

5.3.1 Physiologische und biochemische Eigenschaften von Vitamin D₃

Nach aktuellen Studien erhöht ein unzureichender Vitamin-D₃-Status (Calcidiol im Serum < 75 nmol/l) nicht nur die Mortalität, sondern ist auch ein wichtiger

ätiologischer Faktor bei der Pathogenese zahlreicher chronischer Erkrankungen (Tabelle 5.2). Dazu gehören Autoimmunerkrankungen (z.B. multiple Sklerose, Diabetes mellitus Typ 1, rheumatoide Arthritis), entzündliche Darmerkrankungen (z.B. Morbus Chron), Augenerkrankungen (z.B. Uveitis), Infektionen (z.B. obere Atemwege), Immunschwäche, kardiovaskuläre Erkrankungen (z.B. Bluthochdruck, Herzinsuffizienz, plötzlicher Herztod), Krebserkrankungen (z.B. Kolon-, Mamma-, Ovarial-, Prostatakarzinom, Non-Hodkin-Lymphom) und neurokognitive Erkrankungen (z.B. Alzheimer-Demenz) (Gröber, S. 377, 2010).

Tabelle 5.2: Physiologische und biochemische Funktion von Vitamin D3 Hormon (Calcitriol) (Gröber, U. 2010, S. 378)

Zielgewebe/ -organ	Physiologische und biochemische Eigenschaften	Indikation und potenzielle Indikationen
Haut	<ul style="list-style-type: none"> - Differenzierung und Reifung der Keratinozyten - Antiproliferative und Immunregulative Wirkung auf Th1- und Th2-Zellen 	Potenziell: Psoriasis, Neurodermitis, Lupus erythematodes
Herz – Kreislauf – System	<ul style="list-style-type: none"> - Kardiozyten exprimieren (VDR) - Die Aktivität der Adenylatcyclase in den Kardiozyten ist abhängig von Calcitriol. Eine verminderte Aktivität ist infolge einer intrazellulären Akkumulation von Calciumionen mit einem Blutdruckanstieg und einer erhöhten Gefäßreaktivität assoziiert. - Hemmung der Aktivierung des Renin-Angiotensin-System - Inverse Korrelation des Blutdruckes mit dem Vitamin-D₃-Status, Reduktion des systolischen Blutdrucks - Wirkt einer Hypertrophie des Herzens entgegen - Triglycerid- und Parathormon-senkende Wirkung 	Potenziell: Herzinsuffizienz, Hypertonie, Triglyceridämie, Schlaganfallprävention, Prävention des plötzlichen Herztodes
Immunsystem	<ul style="list-style-type: none"> - (VDR) werden von Monozyten und Leukozyten mit der höchsten Phagozytoserate exprimiert - Verstärkung der Differenzierung von Monozyten zu Makrophagen, Erhöhung der Phagozytoseaktivität und –rate - Verstärkung der Aktivität lysosomaler Enzyme in Makrophagen 	Potenziell: Allergien, Asthma, chronisch- entzündliche Darmerkrankungen, HIV-Infektion, multiple Sklerose, rheumatoide Arthritis, Tuberkulose

	<ul style="list-style-type: none"> - Regulation der Th1-/Th2-Zellen: Unterdrückung der Produktion proinflammatorischer Zytokine und Steigerung der Produktion antiinflammatorische Zytokine - Vitamin-D₃-Hormon stimuliert die genetische Expression von antimikrobiellen Peptiden in humanen Monozyten - Verminderung der Infektanfälligkeit - Senkung des Risikos für Kolon-, Mamma- und Prostatakarzinom 	
Knochenstoffwechsel	<ul style="list-style-type: none"> - Steigerung der Calciumresorption in Duodenum und Jenum - Verringerung der Calciumausscheidung über die Niere - Aktivierung von Osteoklasten - Suppression der Nebenschilddrüsenfunktion - Steigerung des Einbaues von Calcium in den Knochen - Stimulierung der Transkription von Osteocalcin, Osteopontin 	Rachitis, Osteomalazie, Osteoporose
Muskel-/Nervenzellen	<ul style="list-style-type: none"> - Regulation der neuromuskulären Funktion - Zunahme von Muskelmasse und Muskelkraft - Verbesserung der muskulären Koordination (Sturzprophylaxe) 	Muskelschwäche, multiple Sklerose, Myopathien, Osteoporose
Pankreasfunktion	<ul style="list-style-type: none"> - Regulation der Insulinsekretion der Beta-Zellen des Pankreas - Schutz humaner Pankreasinselzellen vor zytokininduzierter Apoptose (Herunterregulierung des Fas-Rezeptors) - Verhinderung der Entwicklung eines Diabetes mellitus typ 1 im Maus Modell - Senkung des Risikos für Diabetes mellitus Typ 1 durch Vitamin-D₃-Supplemente in der frühen Kindheit 	Potenziell: Insulinresistenz, metabolisches Syndrom, Diabetes mellitus Typ 2
Tumorzellen	<ul style="list-style-type: none"> - VDR finden sich auch in der Brustdrüse, Darm und Prostata - Hemmung der Tumorzellproliferation, chemopräventive Wirkung - Induktion der Differenzierung und Apoptose von malignen Zellen - Downregulation der Telomerase 	Potenziell: Kolon-, Mamma- und Prostatakarzinom, Therapie mit Bisphosphonaten und/oder Aromatasehemmern

5.4 Vorkommen und Bedarf

5.4.1 Vorkommen

Wenige Fischarten sind reich an Vitamin D₃, etwa Hering, Lachs und Aal (Tabelle 5.3). Doch dies gilt nur für wildlebende Fische. Das Vitamin D₃ der Fische stammt von einigen spezialisierten tropischen Planktonarten (*Emiliani huxleii*), die mit Vitamin D₃ ihre Gene vor der intensiven UV-Strahlung der Tropensonne schützen. Denn sowohl Nukleinsäure als auch Vitamin D₃ liegen auf der molekularen Resonanzfrequenz der UV-B-Strahlung (Holick, 2005, S. 2).

Vitamin D₃ gelangt mit dem Plankton durch Meeresströmungen (Golfstrom) oder durch Wanderung der Fische in unsere Breiten. Der Vitamin-D₃-Gehalt von Meeresfisch ist deshalb auch vom Fang-Ort abhängig. Süßwasserfisch enthält meist wenig Vitamin D₃ (Helden, 2012, S. 96). Der Vitamin-D₃-Gehalt von Milch, Eiern und Fleisch hängt davon ab, wie viel Vitamin D₃ die Tiere in der Sonne bilden konnten und mit dem Futter aufgenommen haben. Bei Tierhaltung im Stall ist durch die fehlende Sonne keine Vitamin-D₃-Synthese möglich. Dem Tierfutter werden dann meist 50 bis 100 Einheiten Vitamin D₃ pro 100 Gramm zugesetzt (Helden, 2012, S. 97).

Tabelle 5.3: Vitamin - D₃ - Gehalt einiger Nahrungsmittel (Elmadfa, 2010, S. 84-85)

Lebensmittel	Vitamin – D ₃ – Gehalt [µg in 100g]	Vitamin – D ₃ – Gehalt [I.E. in 100g]
Lebertran	300	12000
Hering	27	1080
Aal	21	840
Lachs	17	680
Sardinen	11	400
Forelle	7	280
Avocado	5	200
Hühnerei	2,9	116
Champignon	1,9	76
Rinderleber	1,7	68
Butter	1,3	50
Sahne	1,1	45
Emmentaler Käse	1,1	45
Gorgonzola	1	40
Kabeljau und Makrele	1	40
Schweineleber	1	40
Quark (40% Fett)	0,2	8
Muttermilch	0,1	5
Milch (3,5% Fett)	0,1	5

(Umrechnung: 25 µg entsprechen 1000 I.E. Vitamin D₃)

5.4.2 Bedarf

Anhand repräsentativer deutschlandweiter Studien des Robert Koch-Instituts kann die Vitamin-D₃-Versorgung in Deutschland eingeschätzt werden (Linseisen et al, 2011, S. 7). In Deutschland ist im Jahresdurchschnitt ein Vitamin-D₃-Spiegel von 40 nmol/l (16 ng/ml) zu verzeichnen. Im Winter liegt der Durchschnittswert bei 20 bis 30 nmol/l (8 bis 12 ng/ml) und im Sommer bei etwa 60 nmol/l (24 ng/ml) (Linseisen et al, 2011, S. 7).

Sobald das Winterhalbjahr beginnt, Oktober bis März, sinkt der Vitamin-D₃-Spiegel kontinuierlich im Durchschnitt um 20 Prozent im Monat (Helden, R. 2012, S. 60).

Naturvölker in äquatorialen Ländern haben einen Vitamin-D₃-Spiegel von 125 bis 225 nmol/l (50 bis 90 ng/ml), was als natürlich zu betrachten ist (Grant, W.B.; Holick, M.F., S. 99, 2005).

So kommen in den Breiten nahe des Äquators, wo eine gute Vitamin-D₃-Synthese der Haut das ganze Jahr über gewährleistet ist, rheumatoide Arthritis und Gelenkarthrose (Osteoarthritis) "erheblich" seltener vor. Dasselbe gilt für die chronisch-entzündliche Darmerkrankung Morbus Crohn und für die chronisch-entzündliche Psoriasis (Kirch et al, 2010, S. 318).

Somit sollte für einen guten Vitamin-D₃-Status die tägliche Mindestzufuhr von wenigstens 1000-2000 I.E (25 – 50 µg) Vitamin D₃ notwendig sein (Gröber, U. 2010, S. 379).

Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. empfahl bis 2011 für Kinder ab 1 Jahr sowie für Jugendliche und Erwachsene bis zum Alter von 65 Jahren eine Zufuhr von 200 I.E Vitamin D₃, für Säuglinge und Senioren ab 65 Jahren eine Zufuhr von 400 I.E. pro Tag. Seit dem Jahr 2012 empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. folgende Werte (Tabelle 5.4). US-amerikanische Ernährungsgesellschaften empfehlen beim ausgeprägten Vitamin-D₃-Mangel (Calcidiol < 20ng/ml) bereits die Supplementierung von 50000 I.E. (1250 µg) Vitamin D₃ pro Woche für 8-12 Wochen und als Erhaltungstherapie 50000 I.E. alle 2 Wochen oder 1000-2000 I.E. (25 bis 50 µg) (Tabelle 5.5) Vitamin D₃ täglich (Gröber, U. 2010, S. 379).

Tabelle 5.4: Zufuhrempfehlung der Deutschen Gesellschaft für Ernährung zur Vitamin-D₃-Supplementierung

Alter	Vitamin D ₃ µg ¹ /Tag	Vitamin D ₃ I.E./Tag
Säuglinge (0 bis unter 12 Monate)	10	400
Kinder (1 bis unter 15 Jahre)	20	800
Jugendliche und Erwachsene (15 bis unter 65 Jahre)	20	800
Erwachsene ab 65 Jahre	20	800
Schwangere	20	800
Stillende	20	800

¹1 µg = 40 Internationale Einheiten (IE); 1 IE = 0,025 µg

Tabelle 5.5: Dietary Reference Intakes, Institute of Medicine, National Academics, 2004

Alter	Vitamin D ₃ µg ¹ /Tag	Vitamin D ₃ I.E./Tag
Säuglinge (0 bis unter 12 Monate)	25	1000
Kinder (1 bis unter 15 Jahre)	50	2000
Jugendliche und Erwachsene (15 bis unter 65 Jahre)	50	2000
Erwachsene ab 65 Jahre	50	2000
Schwangere	50	2000
Stillende	50	2000

5.5 Bestimmung von Vitamin D₃ im Blut

Insbesondere Risikogruppen (Kinder, Senioren und chronisch Erkrankte) sollte der Vitamin-D₃-Status wenigstens einmal pro Jahr anhand des Calcidiol-Serumspiegels kontrolliert und gegebenenfalls durch gezielte Supplementierung ausgeglichen werden. Legt man unter präventiven Aspekten einen guten Vitamin-D₃-Status anhand der Calcidiol-Serumspiegel von >100 nmol/l (>40 ng/ml) (Tabelle 5.6) fest, so dürften in Deutschland bis zu 90% der Bevölkerung unterversorgt sein (siehe Kap. 5.4.2) (Gröber, U. 2010, S. 378).

Tabelle 5.6: Der Vitamin-D₃-Status im Blutserum (25-Vitamin-D) (Helden, R. 2012, S. 62)

Indikation und potenzielle Indikationen	Vitamin – D – Blutserumwerte	Umrechnungswerte
Toxische Wirkung	>300 ng/ml	>750 nmol/l
Risiko für überhöhte Calciumspiegel (Hypervitaminose)	>150 ng/ml	>375 nmol/l
Empfohlene Obergrenze im Blut	=100 ng/ml	=250 nmol/l
Status bei regelmäßigem Sonnenbaden	50 – 90 ng/ml	125 – 225 nmol/l
Optimal (minimale Krankheitsanfälligkeit)	50 – 90 ng/ml	125 – 225 nmol/l
Gut (geringe Krankheitsanfälligkeit)	>40 ng/ml	>100 nmol/l
Befriedigende (gute Calciumaufnahme)	>30 ng/ml	>75 nmol/l
Mangel (Osteoporoserisiko im Alter)	<30 ng/ml	<75 nmol/l
Schwerer Mangel (hohes Osteoporoserisiko Störung des vegetativen Nervensystem)	< 20 ng/ml	<50 nmol/l
Extremer Mangel (Osteomalzie, Rachitis)	< 12 ng/ml	<30 nmol/l

Obwohl Vitamin-D₃-Mangel weitverbreitet ist, wird der Blutwert von Patienten selten erhoben. Die Ermittlung des Vitamin-D₃-Blutspiegels (25-Hydroxy-Cholecalciferol) ist relativ aufwendig. Es ist im Normalfall unnötig, darüber hinaus noch die Konzentration an aktivem Vitamin D₃ (1,25-Hydroxy-Cholecalciferol) zu bestimmen (www.labor-enders.de, Medizinische Diagnostik, 2012):

- 25-Hydroxy-Cholecalciferol (25-OH-D₃), auch als Calcidiol bezeichnet, ist die inaktive Speicherform von Vitamin D₃. Nur sie gibt Aufschluss wie gut die Speicher gefüllt sind (Biesalski, 2010, S.149). Sie wird in ng/ml (Nanogramm: 10⁻⁹ g) gemessen.
- 1,25-Hydroxy-Cholecalciferol (1,25-(OH)₂-D₃), auch Calcitriol genannt, ist die aktive Form von Vitamin D, da diese Verbindung die Vitamin-D-Rezeptoren der Zellkerne aktiviert (Biesalski, 2010, S.149). Sie wird in pg/ml (Pikogramm: 10⁻¹² g) gemessen.

Somit beträgt der Blutspiegel des aktiven Vitamin D₃ nur ein Tausendstel des inaktiven. Die Umwandlung vom gespeicherten 25- in das aktive 1,25-Vitamin-D₃ variiert in hohem Maße und wird ständig bedarfsgerecht angepasst. Bei Muskelaktivität erhöht sich dieser Wert. Deshalb unterliegt die 1,25-Vitamin-D₃-Konzentration im Blut erheblichen Schwankungen.

5.6 Hypervitaminose

Bei Vitamin D₃ kann es zur einer Hypervitaminose kommen. Allerdings setzt man sich weder durch zu langen Aufenthalt in der Sonne noch durch Aufnahme Vitamin-D₃-haltiger Nahrungsmittel dieser Gefahr aus. Lediglich die exzessive Einnahme pharmakologischer Dosen von Vitamin D₃ bei unkontrollierter Selbstmedikation kann zur Intoxikation führen. Bei der oralen Aufnahme von 50000 I.E. pro Tag treten Hyperkalzämie, Hyperkalzurie, Erbrechen, Schwindel und Muskelschwäche auf. In den Organen, vor allem in Niere, Leber und Blutgefäßen, kommt es zu Verkalkungen (Biesalski, 2010, S.150).

6 Das Immunsystem

Das Immunsystem ist für die Integrität und Individualität des Organismus verantwortlich. Immunität bedeutet Unangreifbarkeit gegenüber Schadensfaktoren wie Viren, Bakterien, Pilzen, Parasiten, Giften sowie destruierten oder malignen Zellen. (Baenkler, H.-W., et al 2001, S.1608).

6.1 Entwicklung

Das Immunsystem gehört zu den am frühesten entwickelten Organen. Es besteht zunächst aus einzelnen vagabundierenden Zellen aus Dottersack und fetaler Leber. Diese primitiven Vorläuferzellen gelangen in den als Ausstülpung des Vorderdarmes entstehenden Thymus und werden so zu T-Lymphozyten. Andere gelangen in ein beim Menschen nicht anatomisch abgrenzendes, aber funktionell der Bursa Fabricii bei Vögeln entsprechendes Organ, wo sie zu B-Lymphozyten werden (Baenkler, H.-W., et al 2001, S.1608).

6.2 Bestand und Verteilung

Das Immunsystem besteht aus den ihr Aussehen beibehaltenden T-Lymphozyten und den B-Lymphozyten, die zu Plasmazellen werden und dann Antikörper synthetisieren. Diese werden als Immunglobuline bezeichnet. Insgesamt verfügt der Organismus über etwa 10^{12} Lymphozyten und 10^{19} Antikörpermoleküle (Abbildung 6.1) (Baenkler, H.-W., et al 2001, S.1608).



Abbildung 6.1: Bestandteile des Immunsystems (Baenkler, H.-W., et al 2001, S. 1608)

6.3 Aufgaben der unspezifischen Abwehr

Das unspezifische Abwehrsystem ist angeboren und besteht aus:

- den äußeren Barrieren
- mehreren Gruppen der Leukozyten
- mehreren Faktoren wie dem Komplementsystem, Zytokinen und Lysozym

Ein wichtiger Vorgang der unspezifischen Abwehr ist die Entzündungsreaktion (siehe Kap.7) (Bierbach, 2006, S. 978)

6.3.1 Die Phagozyten

Wenn es Mikroorganismen gelingt, in den Körper einzudringen (z.B. durch eine Verletzung der äußeren Barrieren), so werden sie i.d.R. durch Phagozyten (Fresszellen, griech. phagein = fressen) unschädlich gemacht. Die größte phagozytische Aktivität haben die Makrophagen und die neutrophilen Granulozyten, aber auch Monozyten sowie eosinophile und basophile Granulozyten sind dazu befähigt. Fremdpartikel (z.B. Bakterien) werden von ihnen umflossen, eingeschlossen und im Zellinneren verdaut. Besonders „scharf“ sind die Phagozyten, wenn die Fremdpartikel durch parallel stattfindende Mechanismen noch eigens markiert worden sind. Die Markierung der Antikörper (Abbildung 6.2) oder Komplementfaktoren stattfinden. Dieses Phänomen wird als Opsonisierung („schmackhaft machen“) bezeichnet. (Bierbach, 2006, S. 978)

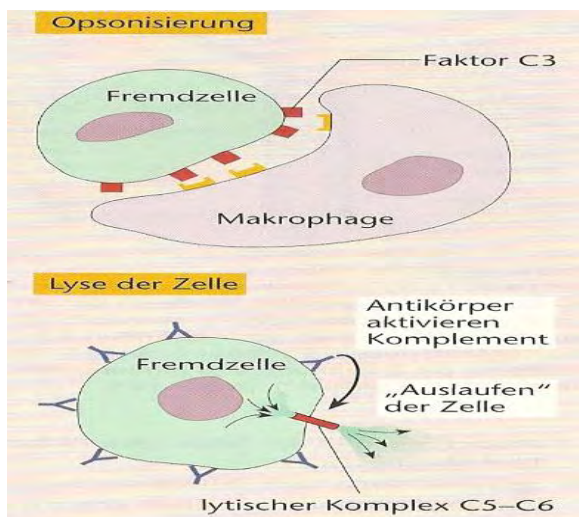


Abbildung 6.2: Das Komplementsystem als Teil des unspezifischen Abwehrsystem (Bierbach, 2006, S. 978)

6.3.2 Das Komplementsystem

Ist das humorale (nichtzelluläre, in Körperflüssigkeiten gelöste) System der unspezifischen Abwehr. Es besteht aus neun Komplementfaktoren (Plasmaproteine). Wie bei Gerinnungsfaktoren handelt es sich auch bei den Komplementfaktoren um inaktive Enzyme, die sich gegenseitig aktivieren. Wenn ein Enzym einer niedrigeren Stufe aktiviert wurde, aktiviert es mehrere Enzyme der nächsten Stufe und diese dann wiederum viele andere. Auf diese Weise kommt es zu einer Kettenreaktion und massiven Ausbreitung der Komplementreaktion. Die Kettenreaktion kann auf zwei unterschiedlichen Wegen in Gang kommen (Bierbach, 2006, S. 978):

- Auf sog. klassischen Weg durch Antigen-Antikörper-Komplexe
- Auf dem sog. alternativen Weg durch Bakterielle Antigene

6.4 Aufgaben der spezifischen Abwehr

Die spezifische Erkennung von bestimmten molekularen Merkmalen körperfremder Strukturen (Antigene) (Bierbach, 2006, S. 978).

Auf der Oberfläche von Abwehrzellen befinden sich nun Erkennungsmoleküle, die exakt zu diesen Merkmalen passen und so das Antigen an sich binden können (Schlüssel-Schloß-Prinzip). In den Körperflüssigkeiten treten solche Erkennungsmoleküle auch frei, d.h. zellgebunden, auf: die Antikörper. Die Gedächtnisfunktion und damit eine sehr viel effektivere Abwehrreaktion bei einem erneuten Kontakt mit demselben Erreger. Die Gedächtnisfunktion beruht auf der Bildung von Gedächtniszellen und ist der Grund, warum der Mensch viele Krankheiten nur einmal im Leben bekommt und dagegen „immun“ ist: Während sich beim ersten Kontakt mit einem Krankheitserreger noch das Vollbild einer Krankheit ausprägen kann, bleibt ein zweiter Kontakt sehr häufig folgenlos oder wird zumindest nicht mehr subjektiv bemerkt, weil sich der Organismus an den Erreger „erinnert“ und ihn sofort gezielt abwehrt, noch bevor er Krankheitssymptome auslösen kann. Die Zellen des spezifischen Abwehrsystems sind die Lymphozyten. Sie weisen Besonderheiten gegenüber anderen Zellen auf. Ihre Erbsubstanz DNA besitzt viele verschiedene Abschnitte, die speziell für den Zusammenbau der Antigen-Erkennungsmoleküle auf der Zelloberfläche zuständig sind. Wenn die Lymphozyten ausreifen, werden jeweils verschiedene dieser Abschnitte miteinander kombiniert,

wodurch die differenzierten Lymphozyten eine große Vielfalt unterschiedlichster Erkennungsmoleküle bilden können (Bierbach, 2006, S. 979).

6.4.1 Lymphozyten

Die Lymphozyten (Abbildung 6.1), die rund ein Drittel der Leukozyten ausmachen, sind kleine Zellen mit einem Durchmesser von 7-12 μm . Nur etwa 4 Prozent der Lymphozyten befinden sich im Blut; dagegen findet man 70 % in den Organen des lymphatischen Systems, 10 % im Knochenmark und den Rest in anderen Organen. Ihre Lebensdauer ist sehr unterschiedlich. Neben kurzlebigen Formen, die nach ca. 8 Tagen absterben, gibt es auch solche, die mehrere 100 Tage alt werden können. Entsprechend dem Ort ihrer Prägung unterscheidet man T-Lymphozyten (Prägung im Thymus) und B- Lymphozyten (Prägung im Knochenmark). B- und T-Lymphozyten haben eine Schlüsselfunktion bei der spezifischen Abwehr; die Produktion spezialisierter (spezifischer) Antikörper erfolgt dabei in den Plasmazellen, die aus B-Lymphozyten hervorgehen. Die T-Lymphozyten teilen sich nochmals etwa in Verhältnis 7:3 in zwei Hauptgruppen auf. Einmal die T-Helferzellen und die T-Suppressorzellen (Bierbach, E. 2006, S.923).

- T-Suppressorzellen: Haben die umgekehrte Aufgabe, nämlich das Abwehrgeschehen zu bremsen, um überschießende Abwehrreaktionen zu vermeiden. Sie spielen auch eine Rolle bei der Beendigung der Abwehrreaktion
- Zytotoxische T-Zellen: Sind in der Lage, z.B. virusinfizierte Zellen oder Tumorzellen direkt zu vernichten. Wie die T-Suppressorzellen besitzen auch die zytotoxischen T-Zellen das Oberflächenmolekül CD8.
- T-Gedächtniszellen: Sorgen bei einer erneuten Infektion dafür, dass es sehr schnell zu Gegenmaßnahmen kommen kann und die Infektion meist garnicht mehr bemerkt wird.

6.5 Antikörper

Antikörper (Ak), auch Immunglobuline (Ig) genannt, sind hochselektive Proteine, die nur auf ganz bestimmte Antigene passen. Sie werden von aktivierten B-Zellen, den Plasmazellen, sezerniert. Während die T-Zellen die spezifische zelluläre Abwehr bilden (Tabelle 6.1), stellen die Antikörper die spezifische humorale Abwehr dar. Bindet ein Antikörper ein Antigen, wird das Komplementsystem aktiviert, Phagozyten

und lymphozytäre Killerzellen werden angelockt, und schließlich kommt es zur Vernichtung des Antigens. Aber auch die Bindung eines Antikörpers allein, z.B. an einen Giftstoff, kann das Antigen bereits unschädlich machen (Bierbach, 2006, S.980)

Tabelle 6.1: Die vier Teilsysteme der Abwehr (Bierbach, 2006, S.981)

Abwehrsystem	Zellulär	Humoral (nicht zellulär)
Spezifisches	T-Zellen: <ul style="list-style-type: none"> • T-Helferzellen • T-Suppressorzellen • zytotoxische T-Zellen • T-Gedächtniszellen 	Antikörper (produziert von Plasmazellen und B-Gedächtniszellen)
Unspezifisches	<ul style="list-style-type: none"> • natürliche Killer-Zellen • Makrophagen • neutrophile Granulozyten 	<ul style="list-style-type: none"> • Komplement • Zytokine • Lysozym

Aufgrund von eiweißelektrophoretischen Auftrennungen (elektrische Auftrennung nach Ladung und Molekulargewicht) kann man fünf verschiedene Immunglobulinarten (Antikörperklassen) unterscheiden:

- IgG macht mit etwa 80% den größten Anteil der Antikörper aus. Es wird in der späten Phase der Erstinfektion und v.a. bei einer erneuten Infektion ("Produktionsgipfel" bei Erstkontakt nach etwa 10 Tagen) mit demselben Erreger gebildet. Sie aktivieren das Komplementsystem und erleichtern durch Opsonisierung die Phagozytose von Erregern (Bierbach, 2006, S.980).
- IgM ist das erste Molekül, das nach einer Infektion von einer aktiven Plasmazelle sezerniert wird ("Produktionsgipfel" bei Erstkontakt nach etwa 5-7 Tagen), erst später folgt das IgG - man kann das IgM daher für den Nachweis einer frischen Infektion heranziehen (Bierbach, 2006, S.980).
- IgA ist als Einzelmolekül im Blut vorhanden, als Doppelmolekül kommt es in diversen Körpersekreten wie Speichel, Darmsekreten und Bronchialschleim vor. IgA unterstützt die lokale Abwehr von Erregern in den Bereichen (Bierbach, 2006, S.981)

- IgE spielt neben der Abwehr von Parasiten (z.B. Würmern) eine besondere Rolle bei Allergien (Bierbach, 2006, S.981)
- IgD kommt ebenso wie IgM auf der Oberfläche von B-Zellen vor und dient wie dieses als zellständiges Antigen-Erkennungsmolekül (Bierbach, 2006, S. 981)

6.6 Zusammenfassung Immunsystem

Ziel der Immunantwort ist die Elimination des Antigens. Hierfür stehen Zellen und Immunproteine zur Verfügung. T-Zellen sind für die zelluläre Immunreaktion (Abbildung 6.3) verantwortlich, wo die Zelle das Antigen unmittelbar attackiert, B-Zellen für die humorale (Abbildung 6.3), wo es keinen unmittelbaren Kontakt gibt, da ihn die Antikörper bewirken (Baenkler, H.-W., et al 2001, S.1613).

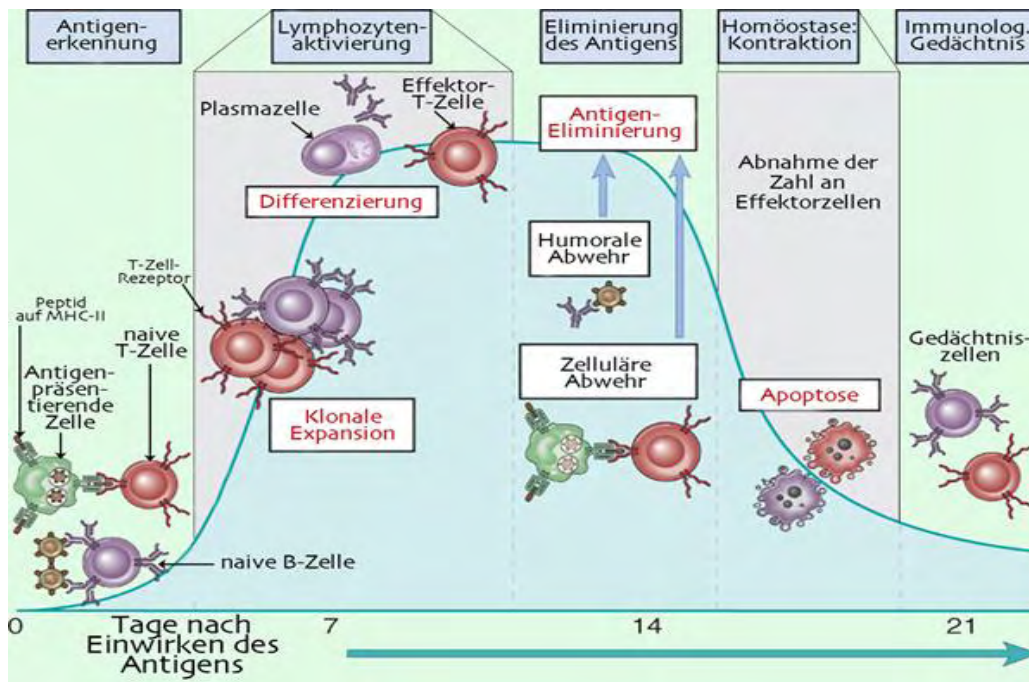


Abbildung 6.3: Phasen der Immunantwort (www.user.meduni-graz.at/Helmut.Hinghofer-szalkay)

7 Signalwege bei einer Entzündung

Auf den nächsten Seiten im Kapitel 7, werden die Signalwege bzw. der Mechanismus bei einer Entzündung verdeutlicht um dann im achten Kapitel den Zusammenhang zwischen einer Entzündung und bestehendem Vitamin-D₃-Mangel zu erläutern.

7.1 Immunreaktion (afferenter Schenkel)

Der Start erfolgt nur nach Präsentation des Antigens - bei harmlosen Fremdstoffen auch Allergenen genannt - durch die hierfür geeigneten Zellen, vor allem Makrophagen, dendritische Zellen der Haut und Endothelzellen (Baenkler, H.-W., et al 2001, S.1609).

Der afferente Arm (hinführend zum Blutgefäß) ist zuständig für Antigenaufnahme, -prozess und -präsentation, besonders durch Peyersche Plaques, Lymphfollikel und mesenteriale Lymphknoten. Die Peyerschen Plaques bestehen aus dem Lymphfollikel-assoziierten Epithel mit spezialisierten Epithelzellen (flache Form, besitzen keinen Bürstensaum), so genannten M-Zellen („membranous“). Diese Zellen können Makromoleküle und einige Viren, Bakterien und Protozoen zu den unter ihnen liegenden Antigen-präsentierenden Zellen (APCs) transportieren, die sie „mundgerecht“ verarbeiten (prozessieren) und sie auf ihrer Oberfläche präsentieren (Roitt, 1995, S. 26).

Zu den APCs gehören die dendritischen Zellen, Makrophagen, B-Zellen und M-Zellen. Die DCs nehmen unter den APCs eine zentrale Position ein. Neben den bereits genannten Aufgaben kontrollieren sie die T-Helferzellen und koordinieren dadurch die Induktion von Toleranz oder Immunität, sowohl im intestinalen als auch im peripheren Immunsystem (Hoffmann, et al 2009, S. 28).

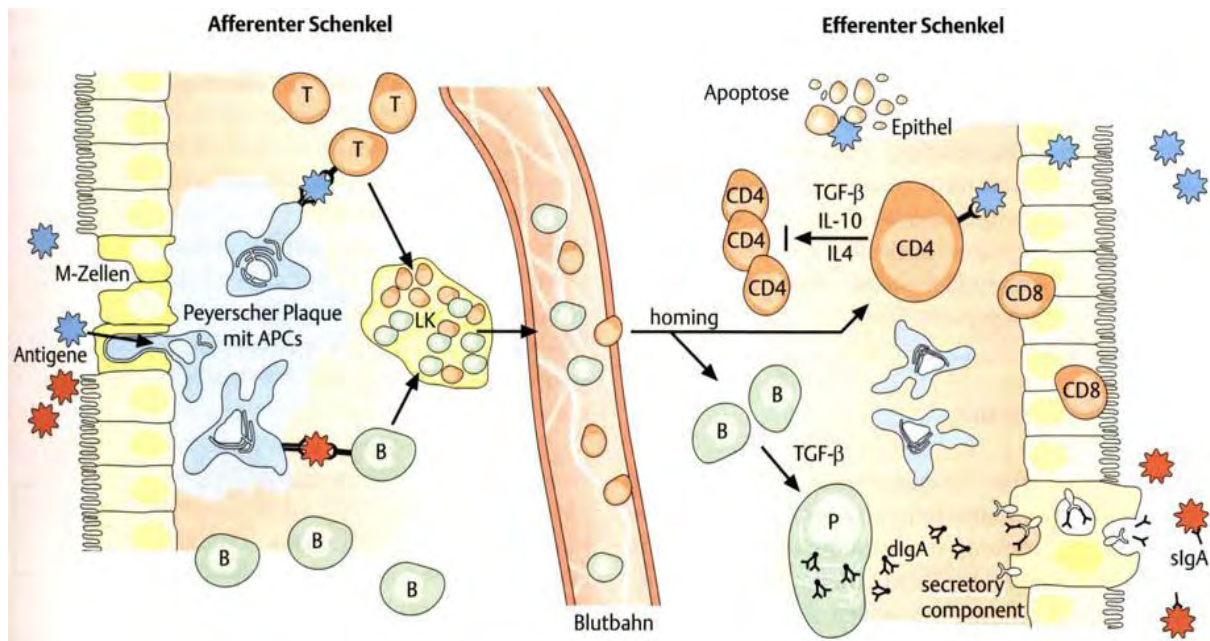


Abbildung 7.1: Afferenter und efferenter Schenkel der intestinalen Immunsystems (Hoffmann et al., 2009, S. 29)

Im intestinalen Immunsystem nehmen die Peyerschen Plaques eine Schlüsselstellung für das Aufnehmen und Prozessieren von Antigenen ein. Die spezielle Struktur der M-Zellen erlaubt den Transport von Antigenen Makromolekülen, Viren, Bakterien und Protozoen (tierischer Einzeller) von der apikalen (Spitze) zur basalen Seite. Dort werden diese von den APCs aufgenommen und auf der Oberfläche präsentiert. Die DCs nehmen unter den professionellen APCs eine Schlüsselstellung ein. Die zwei wichtigsten Immunantworten des efferenten Schenkels auf die Antigenpräsentation durch die APCs sind das Produzieren und Sekretieren von antigenspezifischem IgA durch B-Zellen und das Aktivieren und Differenzieren von T-Zellen (Hoffmann, et al 2009, S. 28) (siehe Kap.7.2).

7.2 Immunantwort (efferenter Schenkel)

Das Hauptkompartiment des efferenten Schenkels (wegführend vom Blutgefäß) ist die Lamina propria. Die bereits im anderen Schenkel stimulierten B- und T-Zellen kehren teilweise in die Lamina propria zurück. Dieser Vorgang wird als „homing“ bezeichnet. Zu Plasmazellen ausdifferenzierte B-Zellen der Lamina propria können antigenspezifische Immunglobuline produzieren. Sie befinden sich in einem aktivierteren Zustand als die peripheren B-Zellen, da sie wichtige

Marker der Immunaktivierung exprimieren (z.B. Interleukin-2-Rezeptor). Die T-Zellen der Lamina propria hingegen weisen eine höhere Bereitschaft als periphere T-Zellen auf, nach ihrer Aktivierung durch Apoptose (genetisch programmierten Zelltod) zu sterben.

Ferner werden in der Lamina propria zu 90 % IgA (siehe Kap. 6.5) abgesondert. Über die Hälfte davon gehören einer Subgruppe mit einer besonderen Resistenz gegenüber proteolytisch wirkenden Enzymen (Tabelle 4.1) des Darmes an. Die IgA-Produktion wird maßgeblich durch das sehr wichtige antiinflammatorisch wirkende Zytokin TGF- β reguliert. Hierbei handelt es sich um den transformierenden Wachstumsfaktor β (transforming growth factor- β). IgA zeigt folgende Wirkung: Im Darmlumen: indem es mit luminalen Antigenen einen Komplex bildet, den so genannten IgA-Antigen-Komplex, unterbleibt die Aktivierung des Komplementsystems oder von Entzündungszellen. Somit wird keine Entzündung ausgelöst, die zu einer Zerstörung des Gewebes führen würde, im Gegensatz zu einer IgG-Antigen-Komplex-Bildung. IgA schützt somit das Darmepithel (Hoffmann et al 2009, S. 30)

7.2.1 Th1-und Th2- Zellen

Die erste Phase einer adaptiven Immunantwort besteht in der Induktion. Diese bezieht sich auf Helferzellen (CD4+) und / oder Killerzellen (CD8+). Naive T-Zellen, welche Antigene präsentiert werden (dendritische Zellen), entwickeln sich zu zytotoxischen ("Killer"-) T-Zellen (töten infizierte Zellen) . Einmal aktiviert, proliferieren sie, bilden einen Klon, wandern aus dem Lymphknoten ins Blut und von dort an die Stelle, wo sich infizierte Zellen befinden. Dort greifen sie die Membran der Zellen an (Fas-Ligand - gleich wie natürliche Killerzellen). Innerhalb einer Stunde kommt es zur Apoptose (Form eines programmierten Zelltodes). Die Bruchstücke werden von Makrophagen abgeräumt. Dabei wird auch die virale DNS /RNS zerstört. CD4 - tragende Helferzellen entwickeln sich infolge Anregung durch antigenpräsentierenden Zellen zu Spezialisten, die für die jeweilige Situation optimierte "Zytokin-Cocktails" bilden:

- Th1-Zellen (Abbildung 7.2): Sie werden von dendritischen Zellen mittels Interleukin-12 angeregt, hemmen die Th2-Zell-Reifung und setzen Zytokine frei, die Viren oder Bakterien bekämpfen helfen, welche körpereigenen Zellen infiziert haben. Interferon gamma stimuliert Makrophagen im Gewebe,

Interleukin 2 regt natürliche Killerzellen an, Tumor-Nekrose-Faktor-alpha aktiviert Makrophagen und natürliche Killerzellen. Insgesamt mobilisieren diese Zytokine die spezifische Abwehr (zellulär und humoral) (Kap.6.3, 6.4) und unterstützen entzündliches Geschehen (proinflammatorische Wirkung).

- Th2-Zellen (Abbildung 7.2): werden durch Interleukin-4 aktiviert, regen B-Zellen zur Proliferation an und hemmen die Th1 / Th 17-Funktion (antiinflammatorische Wirksamkeit). Sie bilden Interleukin-4-, 5-, und 13, weiter Transforming Growth Faktor-beta und Interleukin-10. Interleukin-4 regt B-Zellen zur Bildung von IgE(Kap.6.5) an. Interleukin-5 wiederum stimuliert die Bindung von IgA (Kap.6.5) und Interleukin-13 die Schleimsekretion; sehr nützlich für das Patrouillieren des Darms. Insgesamt ist dieses Zytokinprofil also gegen Infektionen im Darmbereich wirksam.

Zwischen Th-1 und Th2-Zellen besteht also eine reziproke Hemmung (Abbildung 7.2). Da diese Hemmung durch Zytokine erfolgt und Zytokine nur auf kurze Distanz wirksam sind, besteht diese wechselseitige Beeinflussung jeweils für ein eng umschriebenes Gewebeareal. Das verleiht dem Immunsystem hohe Flexibilität: Gleichzeitig können verschiedene Erreger mit dem jeweils notwendigen spezifischen Apparat angegangen werden. Th 17-Zellen werden durch Interleukin-6 und Transforming Growth Faktor-beta aus dendritischen Zellen aktiviert und wirken ähnlich wie Th1, sie sind besonders gegen Pilze und extrazellulär bleibende Bakterien wirksam. Sie bilden u.a. Interleukin-17 und Interleukin-21, das Neutrophil in das betreffende Gewebe lockt und B-zellen zur Bildung passender Antikörper veranlasst. T-Suppressorzellen-regulierende Lymphozyten - verhindern ein Ausufern der Immunantwort (sie bilden u.a. Interleukin-10, Transforming Growth Faktor-beta). Viele sind "induzierbar": Dendritische Zellen präsentieren ihren TC-Rezeptoren über MHC-II (Major-Histokompatibility Complex) umfasst eine Gruppe von Genen, die Proteine kodieren, welche für die Immunerkennung, die Gewebeverträglichkeit bei Transplantationen und immunologische Individualität zuständig ist, und wenn dabei nicht auch Interleukin-6 gebildet wird hat die dendritische Zelle die Pathogenität als gering eingestuft und bremst die Immunantwort ein (andernfalls würden th17-Zellen aktiviert) (Klein et al, S.833-44, 2009)

Immunologische Signalwege

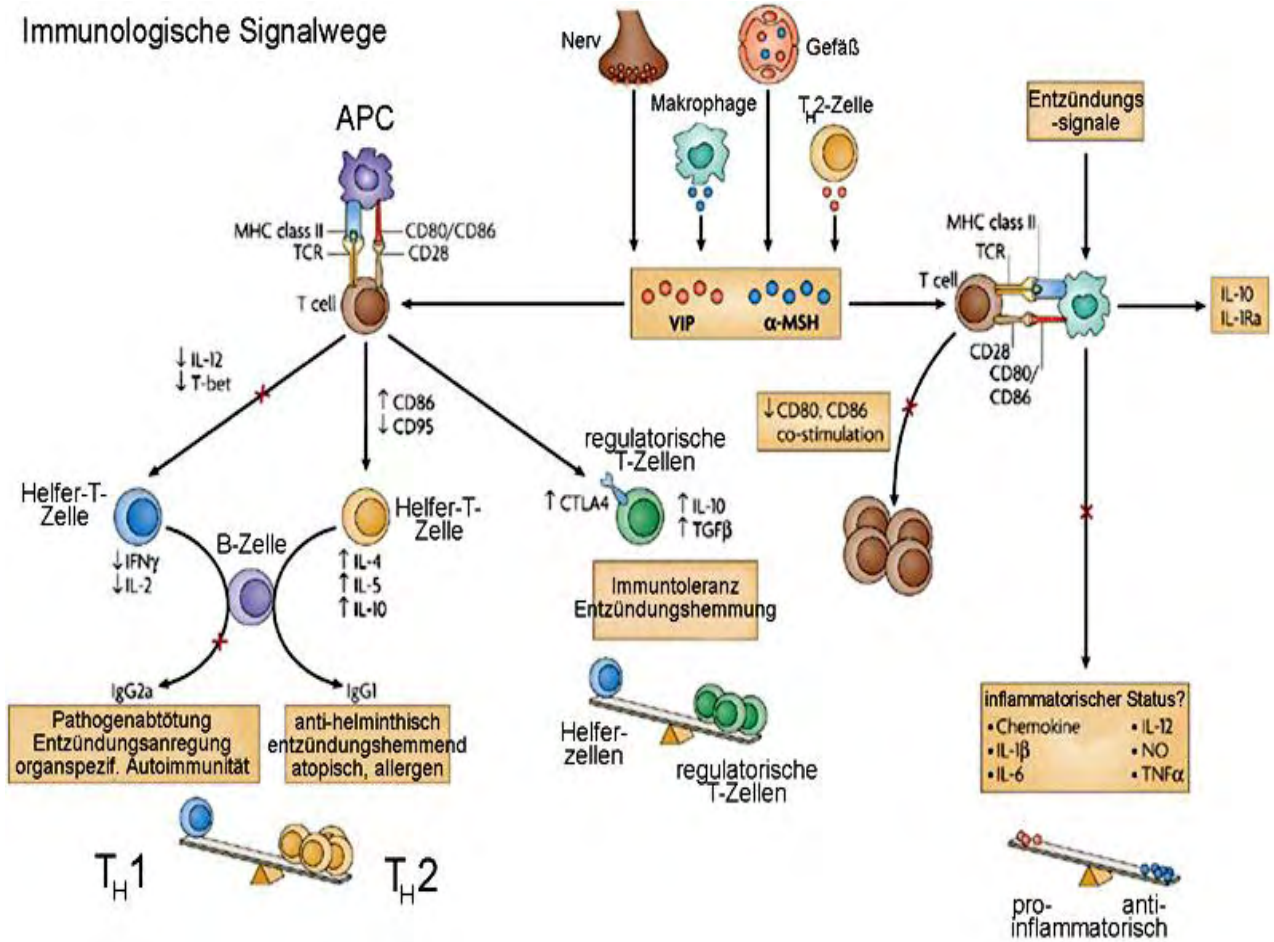


Abbildung 7.2: Immunologische Signalwege (www.user.meduni-graz.at/helmut.hinghofer-szalkay/XVII.5)

8 Kausalität zwischen Vitamin D₃ Mangel und Entzündungen

8.1 Immunologische Effekte des Vitamin D₃

Ein erniedrigter Vitamin-D₃-Spiegel führt im Tierversuch zu gehäuftem Auftreten von Autoimmunerkrankungen (Multiple Sklerose, rheumatoide Arthritis, entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Chron)). Der Vitamin-D-Rezeptor (VDR)(Kap.5.3) findet sich in vielen Zelltypen des Immunsystems, u.a. in T-Lymphozyten, und reguliert insbesondere die Funktion von T-Helfer-Zellen (Hemmung der für autoimmunologischen Prozesse wichtigen Th1-Antwort). Die Ausschaltung des Vitamin-D-Rezeptor (knock-out) im Tierversuch führt zu hochentzündlichen Verläufen einer Colitis (Darmentzündung) (Yu, 2008, S. 2034-9).

Populationsstudien am Menschen konnten zeigen, dass die Häufigkeit der Multiplen Sklerose mit der Vitamin-D₃-Unterversorgung korreliert ist (Munger, K.-L., et al 2004, S. 60). Weitere Studien deuten an, dass die Einnahme von Vitamin D₃ vor Erkrankung an rheumatoider Arthritis und Typ 1 Diabetes mellitus schützt (Thompson, S.D., S. 72, 2004). Träger von bestimmten genetischen Varianten des Vitamin-D-Rezeptors (Polymorphismen) haben ein erhöhtes Risiko, eine Autoimmunerkrankung zu entwickeln (Cantorna, M.T. et al 2004, S. 1136). Aktuelle Studienergebnisse lassen darauf schließen, dass die derzeit empfohlenen täglichen Vitamin-D₃-Mengen zu niedrig bemessen sind (Cantorna, M.T. et al 2004, S. 1136). Vitamin D₃ in seiner aktiven Form (Calcitriol) hat ausgeprägte differenzierende und wachstumshemmende Effekte auf Keratinozyten und andere Zelltypen. Epidemiologische Studien zeigen, dass verschiedene Tumorformen gehäuft bei Vitamin-D₃-Mangelzuständen auftreten (Holick, 2006, S. 2072). Viele Tumorzellen exprimieren den Vitamin-D-Rezeptor und lassen sich im Zellwachstum durch aktives Vitamin-D₃-Hormon hemmen.

Aktivierte Makrophagen, z.B. bei der Sarkoidose, exprimieren das Enzym - 1- alpha - Hydroxylase, das die Vorstufe 25-OH-Vitamin D₃ (Calcidiol) zu der eigentlich aktiven Wirkform 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ (Calcitriol) umwandelt. Hierdurch kommt es bei einigen Patienten zu einer Hyperkalzämie, Hyperkalziurie und Nephrokalzinose. Die erhöhte Calcitriol-Synthese durch Sarkoidose-Makrophagen kann als Versuch des Organismus aufgefasst werden, die T-Zell-Aktivität bei Entzündungen einzudämmen. Calcitriol hemmt über den Vitamin-D-Rezeptor die Aktivierung des proinflammatorischen Transkriptionsfaktor NF-kappa - B (Szeto, Fl. et al 2007, S. 563-6). Generell scheint Vitamin D₃ antiinflammatorische Eigenschaften zu haben,

auf zelluläre Ebene durch Hemmung der Entzündungskaskade, extrazellulär durch Förderung der Mineralisation (Eingrenzung von Entzündungskaskaden durch Gewebeverkalkung). Wenn Makrophagen in der Zellkultur mit Tuberkulosebakterien konfrontiert werden, bilden sie vermehrt Calcitriol. Das aktive Vitamin D₃ induziert die Bildung von Cathelicidin, einem Peptid, das Tuberkulosebakterien und andere Erreger abtötet (Liu. et al 2007, S. 2060-3)

Dieser Befund könnte klären, warum Menschen mit Vitamin-D₃-Mangel anfälliger sind für bakterielle Erkrankungen wie Tuberkulose. Auch virale Angriffe können besser von Personen mit ausreichenden Vitamin-D₃-Depots abgewehrt werden. Der Saisonale Vitamin-D₃-Mangel durch ungenügende UV-Einstrahlung in den Wintermonaten (Kap.5.1) begünstigt möglicherweise das Auftreten von Grippeepidemien in der kalten Jahreszeit (Cannell JJ. et al., S. 1129-1140, 2006)

8.2 Vitamin-D₃-Mangel und Morbus Crohn (entzündliche Darmerkrankung)

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED), wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, sind multifaktorielle Krankheiten, die sich aus einer übermäßig aggressiven Immunantwort herleiten. Viel ist über Suszeptibilitätsgene bekannt, jedoch ist der Zusammenhang zwischen umweltbedingten Auslösern und den Genen weitgehend unbekannt und Bedarf zur Zeit nur Vermutungen. In den 1990er Jahren schlug eine große Studie aus Europa ein Nord-Süd-Gefälle in Bezug auf das Auftreten von CED vor. Lange Zeit wurde dies in den Vereinigten-Staaten von Amerika ignoriert. In einer aktuellen Studie aus dem Jahr 2012, verwendeten die Autoren die Daten aus der Nurses 'Health Study I und II. Sie konnten zeigen, dass in der Tat das Risiko der Entwicklung einer CED deutlich niedriger für die südlichen Breiten der USA ist und nicht auf Herkunft, Lebensstil oder Faktoren wie Rauchen zurückzuführen ist. Die Autoren vermuten dass dies durch die erhöhte Sonneneinstrahlung und dadurch erhöhten Vitamin-D₃-Spiegel resultiert (Schultz, M.; Butt AG. 2012, S. 445-447).

Der Gehalt an Vitamin D₃ ist bei CED-Patienten geringer als bei Patienten ohne CED, vor allem bei Morbus Crohn. Neuere Studien zeigen, dass Vitamin D₃ eine immunsuppressive Wirkung in Tiermodellen bei CED hat. Vitamin D₃ unterdrückt dendritischen und T-Zell-Funktionen, die durch Hemmung der Produktion von proinflammatorischen Zytokinen verbunden ist (Iijima, H.; Shinzaki, S.; Takehara, T.: 2012).

9 Was ist Morbus Crohn

9.1 Morbus Crohn

Definition: Der Enterocolitis regionalis Crohn, liegt eine chronische alle Wandschichten des Darmes (Kap.4.1.1, Abbildung 4.3) umfassende granulomatöse Entzündung mit bevorzugter Lokalisation im terminalen Ileum (Ileitis terminalis) und Kolon zugrunde (Abbildung 9.1) (Abbildung 9.2). Bei diskontinuierlichen Befall kann der gesamte Gastrointestinaltrakt von der Mundhöhle bis zum After betroffen sein (Baenkler, H.-W., et al, S.1067, 2001).

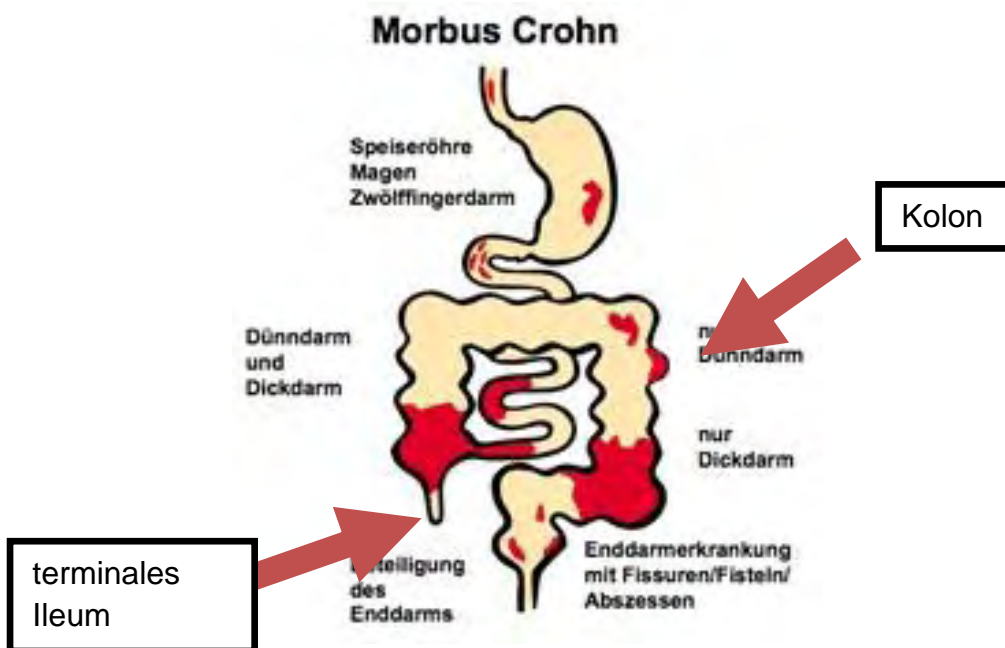


Abbildung 9.1: Häufigster Befall beim Morbus Chron (www.dccv.de/crohn-colitis/morbus-crohn)



Abbildung 9.2: Hochgradig aktiver M. Crohn mit blutenden Ulcerationen und vielen Pseudopolyphen (www.uniklinik-ulm.de)

9.1.1 Epidemiologie

Der Morbus Crohn (M. Crohn) ist neben der Colitis ulcerosa die wichtigste chronisch-entzündliche Darmerkrankung (CED). Die Inzidenz für den Morbus Crohn liegt in Mitteleuropa zwischen 5,2 und 8,6 pro 100 000 Einwohner, wobei in Deutschland zuletzt 5,2 pro 100 000 Einwohner angegeben wurden. Die Prävalenz dürfte bei 120–200 pro 100 000 Einwohner liegen. Nach Shivananda liegt in Europa die höchste alter spezifische Inzidenz bei den 15- bis 34-Jährigen und ein zweiter Gipfel bei den 60-Jährigen vor. Somit beginnt für die meisten Patienten mit Morbus Crohn ihre Erkrankung während der Schulzeit oder der Berufsausbildung und dauert während ihres gesamten beruflichen Lebens an (Hoffman, J.-C., S. 1095, 2008).

9.1.2 Ätiopathogenese

Morbus Crohn galt bislang als typische Autoimmunerkrankung, das heißt, das überschießende Immunsystem attackiert körpereigene gesunde Zellen und es kommt zu einer Entzündungsreaktion (siehe Kap.9.2). Dazu passte auch, dass Betroffene mehr Allergien als der Bevölkerungsdurchschnitt haben und die Erkrankung so gut auf Entzündungshemmende Medikamente reagierte. Die Theorie geriet in letzter Zeit aber ins Wanken. Heute sehen Crohn-Forscher die Ursache der chronischen Entzündung in einer Schwäche der angeborenen Abwehr gegen Darmbakterien. Das Immunsystem richtet sich also nicht gegen gesundes Gewebe, sondern versucht Bakterien abzuwehren, die in die unzureichend geschützte Darmschleimhaut eindringen (siehe Kap. 9.3) (www.Focus.de, Interview mit Prof. Dr. Dr. Rogler, G, 2012).

In der Darmschleimhaut gibt es über eine Billion Bakterien pro Quadratmeter-damit ist der menschliche Darm das am dichtesten besiedelte Ökosystem. Zu seinen Bewohnern gehört u.a. *Enterococcus faecalis* (*E.faecalis*), ein Milchsäurebakterium, das auch in fermentierten Käse und Wurstwaren vorkommt und dem in probiotischen Lebensmitteln eine gesundheitsfördernde Wirkung zugeschrieben wird. Die nützlichen Bakterien können aber auch krankmachen. Wie sie an der Entstehung von chronischen Darmentzündungen beteiligt sind, haben Wissenschaftler der Technischen Universität München (TUM) herausgefunden. Die Forscher haben dafür den Weg des Enzyms Gelatinase aus der Gruppe der Metalloproteasen im Darm von Mäusen verfolgt: Es wird von *E. faecalis*-Bakterien produziert und ist bei gesunden Mäusen ungefährlich für die Darmschleimwand. Anders bei genetisch veränderten

Mäusen mit einer erhöhten Empfänglichkeit für Darmentzündungen: Hier greift das Enzym die E-Cadherin-Moleküle an, die wie Klebstoff zwischen den Epithelzellen des Darms sitzen und das Gewebe abdichten. Die Darmwand wird damit durchlässig für Krankheitserreger. Auf den Durchbruch der Schutzbarriere reagiert die Immunabwehr der Mäuse mit Entzündungen. Die wiederum schwächen die Darmwand und öffnen damit die Pforte für weitere Keime – chronische Erkrankungen sind die Folge. Der von einem Forscherteam um Prof. Dirk Haller (Lehrstuhl für Biofunktionalität der Lebensmittel) entdeckte Mechanismus trägt dazu bei, die komplexen Ursachen von chronischen Darmentzündungen besser zu verstehen. Zwar ist bekannt, dass rund 100 Gene oder Genabschnitte die Anfälligkeit erhöhen. Ob die Krankheit tatsächlich ausbricht, lässt sich daraus aber nicht verlässlich ableiten. Entscheidende Auslöser sind oft andere Faktoren: eine Schwäche der Immunabwehr (Vitamin-D₃-Mangel), bestimmte Ernährungsgewohnheiten oder eben die Bakterien der natürlichen Darmflora (Steck, N.; et al.; Haller, D.: S.959-971, 2011)

9.1.3 Diagnose (Symptome)

Die Symptome bei Morbus Crohn wechseln je nach Akuität des Entzündungsprozesses und sind stark abhängig von der Lokalisation. Häufig beginnt das Krankheitsbild schleichend (erste Symptome bis zur Entdeckung, mitunter 10 Jahre) mit uncharakteristischen Bauchschmerzen, Durchfall (3-6 weiche Stühle, auch nachts), Flatulenz, Gewichtsverlust, Fieber und Senkungsbeschleunigung im Blut (Baenkler, H.-W., et al 2001, S.1066).

Mitunter gehen auch perinale Fistelbildungen dem klassischen Krankheitsbild voraus oder weisen auf einen Morbus Crohn hin. Bei Stenoseerscheinungen im terminalen Ileum findet sich ein Subileus, häufig sind die entzündlich veränderten Darmschlingen zu einem Konglomerattumor verbacken. Die häufigsten lokalen Komplikationen sind Fisteln, Abszesse und Stenosen (Baenkler, H.-W., et al 2001, S.1066).

An extraintestinalen Manifestationen werden neben Wachstumsstörungen im Kindesalter eine sklerosierende Cholangitis, Hautveränderungen wie Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum und Erythema exsudativum multiforme beobachtet. Konjunktivitis, Chorioiditis, Episkleritis, Iridozyklitis oder Vaskulitis der Fundusgefäße (Baenkler, H.-W., et al 2001, S.1066).

Spezielle Blutuntersuchungen, Röntgen, Ultraschall, Computer-Tomographie, Magnet-Resonanz-Tomographie mit Kontrastmittel und Endoskopie mit Biopsie sind

zur Erfassung der Ausdehnung des Entzündungsprozesses und zur histologischen Sicherung erforderlich (Baenkler, H.-W., et al 2001, S.1066).

9.1.4 Behandlung

Die Behandlung des Morbus Crohn hängt davon ab, wie schwer die Erkrankung ist und welche Teile des Verdauungstraktes betroffen sind. Bei leichtem Verlauf können Medikamente helfen, die Salicylate genannt werden. Fisteln im Bereich des Afters werden durch Antibiotika behandelt. Glukokortikoide ("Kortison"-Präparate) z.B. mit dem Wirkstoff Prednisolon werden bei schwereren Krankheitsschüben eingesetzt. Sie unterdrücken das Immunsystem und sollen wegen ihrer Nebenwirkungen nur zur Behandlung eines Krankheitsschubes, nicht jedoch langdauernd zur Erhaltung der Beschwerdefreiheit ("Erhaltungstherapie") eingesetzt werden. Bei noch schwereren Verläufen des Morbus Crohn werden ergänzend oder anstatt der Glukokortikoide Medikamente verordnet, die das Immunsystem verändern; dies sind vor allem Präparate mit dem Wirkstoff Azathioprin. Azathioprin kann bei Patienten mit Kortison abhängigem oder chronisch-aktivem Verlauf und bei Patienten mit Fistelleiden auch zur Erhaltungstherapie verwendet werden. Es wirkt aber erst nach drei bis sechs Monaten der Einnahme. Mit den TNF-alpha-Antagonisten Infliximab (Handelsname: Remicade) und Adalimumab (Humira) stehen hochpotente Medikamente für besondere, schwere Krankheitssituationen zur Verfügung, die aber wegen des möglichen großen Nebenwirkungsrisikos (z.B. Karzinome) nur als Mittel der dritten Wahl bei hochgradig aktivem Morbus Crohn und bei schwersten Fistelleiden eingesetzt werden. Über den Nutzen eines breiteren Einsatzes wird diskutiert (www.dccv.de/crohn-colitis/therapie-behandlung/aktueller-stand-der-therapie-morbus-crohn, 2012). Es stehen auch viele alternative Medikamente und Überlieferungen zur Verfügung. Die gegen die Symptome unterstützend eingesetzt werden können, wie z.B. Akkupunktur, diverse Kräutertees oder die Symbiose durch Darmbakterien. Inwiefern dies auf den Patienten zutrifft, muss durch den Arzt und den Patienten selbst entschieden werden.

9.2 Entzündungsreaktion bei Morbus Chron

9.2.1 Spezifische Differenzierung der T-Zellen

Bei akuter und chronischer Entzündung des Darmes kommt es zur Aktivierung der T-Zellen, was sich beispielsweise in einer Steigerung der Zytokinproduktion zeigt. Zwischen M. Chron und C. Ulcerosa sind deutliche Unterschiede im Zytokinmuster zu erkennen. Während beim M. Chron die CD4⁺-T-Helferzellen (Kap.7.2) vor allem die proentzündlichen Th1-Zytokine Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF- α) und Interferon-gamma (INF- γ) produzieren, ist die Produktion der Th2-Zytokine Interleukin-4 und Interleukin-5 vermindert. Es gilt als weitgehend gesichert, dass der M. Chron eine Th1-vermittelte Erkrankung ist. Hingegen ist bei der C. Ulcerosa die Einordnung als Th2-vermittelt so nicht denkbar, denn obwohl beide Zytokine erhöht sein müssten, ist das Th2-Zytokin Interleukin-5 erhöht, während Interleukin-4 vermindert ist (Stein et al, S. 95, 2001; Hoffmann et al., S. 36, 2009).

9.2.2 Nukleärer Faktor kappa B (NF κ B)

Bei der Krankheitsentstehung und -entwicklung von M. Chron und C. Ulcerosa spielt der NF κ B, ein proinflammatorischer Transkriptionsfaktor, eine wichtige Rolle. Das Protein ist beteiligt an Regulierungsvorgängen im Zellzyklus. Bei M. Chron und C. Ulcerosa findet sich vermehrt der Transkriptionsfaktor NF κ B. Dieser Transkriptionsfaktor liegt in inaktiver Form in Makrophagen und T-Zellen vor. Nach Freisetzung von NF κ B wird durch direkte Interaktion die Transkription verschiedener proentzündlicher Faktoren wie Zytokine und Chemokine (Botenstoffe)(Abbildung 7.2) bewirkt. Ein weiterer Mechanismus des NF κ B könnte sein, die Apoptose von T-Zellen zu hemmen (Hoffmann et al, S. 39, 2009).

9.2.3 Darmepithelzellen

Die epithelialen Zellen bilden gegenüber pathogenen Faktoren aus dem Darm nicht nur eine mechanische Barriere. Sie sind ferner ein wichtiger Bestandteil des intestinalen Immunsystems. So produzieren sie einige regulatorische Zytokine, z.B. Interleukin-10 (wichtiges anti-entzündliches Zytokin) und suppressiv wirkende Faktoren wie Transforming Growth Faktor-beta (TGF- β) (Kap. 7.2)(Abbildung 7.2).

Des Weiteren lässt sich direkt vor und während eines M. Chron- und C. Ulcerosa-Schubes eine Erhöhung der Permeabilität (Durchlässigkeit) der intestinalen Barriere für Makromoleküle beobachten (Burmester et al., S.168, 2003).

Somit gelangen vermehrt luminaire Antigene aus der Darmflora oder aus der Nahrung in die Lumina propria, die das homöostatische Gleichgewicht und die mukosale Toleranz beeinträchtigen. Die massive Präsentation von Antigenen auf den dendritischen Zellen führt zu einer starken Reifung der Zellen und der Expression kostimulatorischer CD80/CD86- und MHC-Klasse-II-Moleküle. Dies führt nun zu einer bevorzugten Bindung an den CD28-Rezeptor auf den T-Helferzellen, der eine starke Kostimulation bewirkt (Abbildung 7.2). Die eindringenden luminalen Antigene bewirken wahrscheinlich die Aktivierung des Immunsystems und begünstigen den chronischen Verlauf der Entzündung (Hoffmann et al., S. 40, 2009).

9.3 Die intestinale Barriere des Darmes

Der Intestinaltrakt ist von einer dünnen epithelialen Schicht überzogen, die das Darmrohr von der intestinalen Mukosa (Abbildung 4.3) trennt. Aufgrund der zahlreichen Darmbewohner und der kontinuierlichen Auseinandersetzung mit einer Vielzahl von Antigenen wird der Darm ständig durch das Immunsystem kontrolliert, um so die Infiltration von Makromolekülen und Antigenen zu verhindern. Für die Gewährleistung der intestinalen Homöostase ist die Aufrechterhaltung dieser Barrierefunktion von enormer Wichtigkeit (siehe 9.2.3). Diese epitheliale Barriere bildet sich aus intestinalen Epithelzellen und verschiedenen interzellulären Verbindungskomplexen, den wichtigsten bilden ist dabei die so genannten Tight junctions (TJ). Die protektive Funktion der Mukosa unterstützen zusätzlich epitheliale Sekretionsprodukte wie Muzine, Defensine und sekretorische Antikörper. Zudem ist die epitheliale Barriere bei Transportvorgängen von Flüssigkeiten, Ionen und Nährstoffen beteiligt. Obwohl die intestinale Barriere in der Regel für Makromoleküle und Mikroorganismen (MOs) nicht durchlässig ist, helfen so genannte M-Zellen (siehe Kap. 7.1)(Abbildung 7.1) bei der kontrollierten Aufnahme. Studien haben festgestellt, dass es im Rahmen einer intestinalen Entzündung zur deutlichen Zunahme der M-Zellen kommen kann und anschließend zu ihrer Apoptose. Sie sind daher als Initiatoren einer chronischen intestinalen Entzündung zu betrachten, da pathogene MOs (z.B. *Enterococcus faecalis* (*E.faecalis*)) (siehe 9.1.2) sie als Eintrittspforten benutzen (Hoffmann et al., S. 48-51, 2009)

9.4 Inzidenz und Prävalenz von Morbus Crohn

Die Inzidenz und Prävalenz von Morbus Crohn sind am größten in den nördlichen Breiten (z.B. Kanada, Großbritannien und Skandinavien) und niedriger in Kroatien und anderen südlichen Ländern (Loftus, E.-V. Jr.; Sandborn, W.-J, 2002).

Nordamerika und Europa haben in der Regel eine viel höhere CED-Prävalenz als in Asien (Abbildung 9.3).

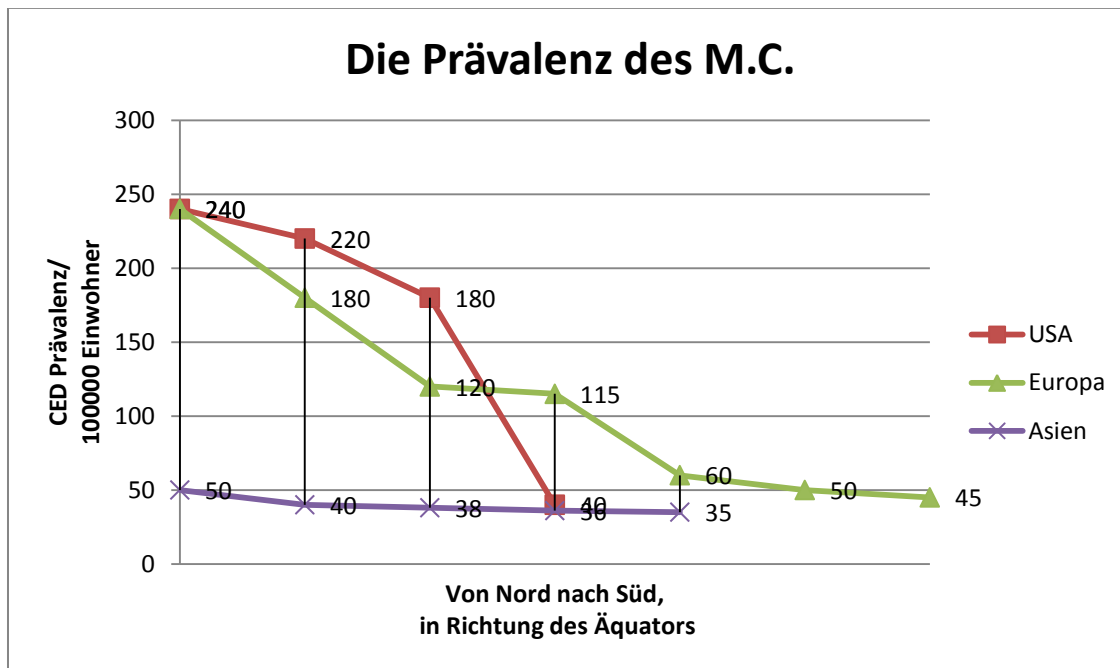


Abbildung 9.3: Die Prävalenz der CED von ausgewählten Registern rund um den Globus (Loftus, E.-V., 2004)

Die Grafik wurde aus Daten von Loftus generiert und geht im jeweiligen Land von Nord nach Süd. Die nordamerikanischen Daten stammen aus **Northern Alberta (240)**, **Olmsted County (Minnesota)(220)**, **Manitoba (180)** und **Southern California (40)**. Die europäischen Daten sind von **Kopenhagen (Dänemark)**, **Nordost-Schottland (United-Kingdom)**, **North Tees (United-Kingdom)**, **Tübingen (Deutschland)**, **Florenz (Italien)**, **eine spanische Region** und **Zagreb (Kroatien)**. Die asiatischen Daten stammen aus **Zentral- und Süd Israel**, **Punjab (Indien)**, **Japan**, **Singapur** und **Seoul (Korea)** (Loftus, E.-V., 2004,1504–1517). Menschen in Ländern näher am Äquator (Ostasien und Indien Subkontinent) sind auf einen relativ niedrigen Risiko der Entstehung von CED. Interessanterweise wurden saisonale Schwankungen bei der Entstehung und Verschlimmerung festgestellt. In der nördlichen Hemisphäre, scheint der symptomatische Beginn einer Schubrate von Morbus Crohn im Herbst und Winter deutlich höher zu sein als im Sommer. (Zeng, L.; Anderson, F.-H.:1996,79-82).

10 Evidenz-basierte Medizin

Unter Evidenz-basierter Medizin ("evidence based medicine") versteht man eine Vorgehensweise des medizinischen Handelns, individuelle Patienten auf der Basis der besten zur Verfügung stehenden Daten zu versorgen. Durch Informationen aus wissenschaftlichen Studien und systematisch zusammengetragenen klinischen Erfahrungen, die einen Sachverhalt erhärten oder widerlegen (Prof. D. L. Sackett, www.ebm-netzwerk.de/was-ist-ebm/grundbegriffe/definitionen)

Die Umsetzung erfolgt in einem mehrstufigen Prozess:

- Ableitung einer relevanten, beantwortbaren Frage aus dem klinischen Fall (Informationsbedarf).
- Planung und Durchführung einer Recherche der klinischen Literatur (z.B. Recherche in PubMed, Medline oder Fachzeitschriften).
- Kritische Bewertung der recherchierten Literatur (Evidenz) bezüglich Validität / Brauchbarkeit.
- Anwendung der ausgewählten und bewerteten Evidenz beim individuellen Fall des Patienten.
- Bewertung der eigenen Leistung zum Abschluss.

(www.ebm-netzwerk.de/was-ist-ebm/grundbegriffe/definitionen)

Die Einschätzung der wissenschaftlichen Studien erfolgt nach einem Klassifikationsschema. Dieses lässt nach der Einteilung die Aussagekraft der Studie richtig bewerten.

Tabelle 10.1: Evidenzklassen: Empfehlung der US Agency for Health care Policy and Research (AHCPR, 1992)(Schumacher, Schulgen, S. 124, 2002)

Evidenzklasse	Evidenz-Typ
1a	Evidenz aufgrund von Meta-Analysen randomisierter kontrollierter Studien in systematischen Übersichtsarbeiten
1b	Evidenz aufgrund mindestens einer randomisierten kontrollierten Studie

IIa	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten kontrollierten Studie ohne Randomisierung
IIb	Evidenz aufgrund einer gut angelegten, quasi experimentellen Studie
III	Evidenz aufgrund gut angelegter, nicht experimenteller deskriptiver Studien (z.B. Fall-Kontrollstudien)
IV	Evidenz aufgrund von Expertenmeinungen und/oder klinischer Erfahrungen anerkannter Autoritäten ohne transparenten Beleg

Zur Beurteilung der Aussagekraft (Validität) der Studien kann das Klassifikationsschema herangezogen werden. Es teilt die Evidenz von Untersuchungen in verschiedene Klassen (Ia-IV) ein. Die Evidenzklasse I hat die größte Aussagekraft. Die Evidenz IV entspricht der geringsten Bedeutung in der Wissenschaft. Zusätzlich werden die Evidenzklassen in Empfehlungsgrade von (A-C) eingeteilt, um die Relevanz auszudrücken (www.ebm-netzwerk.de/was-ist-ebm/grundbegriffe/definitionen)

- **A:** Starke Empfehlung (z.B. Evidenzklassen Ia und Ib)
- **B:** Empfehlung (z.B. Evidenzklassen IIa, IIb und III)
- **C:** Empfehlung gering (z.B. Evidenzklasse IV)

Die Empfehlungsgrade sind unabhängig von einander zu betrachten. Studien können der Evidenzklasse Ia angehören, sind aber trotzdem nicht umsetzbar. Sie bekommen dann den Empfehlungsgrad C. Das bedeutet, dass eine Studie trotz der Evidenzklasse Ia den geringsten Empfehlungsgrad erhalten kann.

11 Klinische Studien zu Morbus Chron und Vitamin D₃

In diesem Kapitel werden insgesamt vier Studien zu Morbus Crohn und Vitamin D₃ vorgestellt. Wobei die ersten drei Studien sich mit der Hypothese auseinandersetzen ob es einen Zusammenhang zwischen Morbus Crohn und einem aktiven Vitamin-D₃-Mangel gibt und ob die Krankheit die Ursache für den Mangel, oder der Mangel an Vitamin D₃ die Ursache für die Erkrankung ist. Die vierte Studie probiert erste Ziele zu definieren inwieweit der Vitamin-D₃-Mangel, auf molekularer Ebene ins Geschehen eingreift.

11.1 1,25-Dihydroxycholecalciferol Prevents and Ameliorates Symptoms of Experimental Murine Inflammatory Bowel Disease

Einige Daten deuten darauf hin, dass die Menge von Vitamin D₃ in der Umwelt entweder aus Sonneneinstrahlung oder der Ernährung ein wichtiger Faktor für die Entwicklung von entzündlichen Darmerkrankungen ist. Diese Vitamin-D₃-Hypothese wurde in einer experimentellen Studie, am Tiermodell getestet. An Interleukin (IL-10)-Knockout-Mäusen, wo sich genauso spontane Symptome der CED entwickeln wie beim Menschen. Getestet wurde 1. beim Vitamin D₃-Mangel, 2. ausreichender Status oder 3. die Zufuhr mit aktivem Vitamin D₃ (1,25-Dihydroxy.) bei bestehenden Vitamin-D₃-Mangel.

Studienaufbau:

Material und Methoden:

Mäuse:

Alter und Geschlecht wurden abgestimmt nach C57BL / 6 IL-10 KO-Mäuse. Die Mäuse wurden in der Pennsylvania State University (PSU)-Brutkolonie produziert. Die Tierhaltung an der PSU ist speziell Pathogenfrei. Es wurden erfolgreich IL-10 KO-Mäuse gezüchtet.

Diäten:

Aus einem Pool der weiblichen Zuchttiere wurden Weibchen in der zweiten Schwangerschaftswoche ausgewählt und nach einem Zufallsprinzip in zwei Gruppen verteilt. Bei allen Weibchen wurde ein Vitamin-D₃-Mangel während der Schwangerschaft durch eine spezielle Diät provoziert. Sie wurden mit Vitamin D₃ freiem Essen gefüttert. Nach der Geburt wurden alle Mäuse unter gelbem Licht bis

zur dritten Lebenswoche gehalten, damit alle Mäuse ein starken Vitamin-D₃-Mangel aufweisen. Erst dann wurden die Mäuse wieder dem Zufallsprinzip in die jeweilige Gruppe integriert. Nach der Zeit musste den Mäusen Kalzium zugefüttert werden (1g/100g), da das Vitamin D₃ mit Kalzium zusammen besser aufgenommen wird und so Autoimmunreaktion minimiert werden. Alle 2-3 Tage wurde dann frisches Essen zubereitet und auf 8 Gramm portioniert und unter vollständiger Aufsicht alles aufgegessen. Regelmäßig wurden alle Mäuse auf Hypervitaminose untersucht werden.

Versuchsteil:

1 Experiment: 3 Wochen alte Vitamin D₃ defizitären Mäuse, entweder mit einem Vitamin-D₃-Mangel oder ausreichenden Vitamin-D₃-Status Cholecalciferol (5,0 µg/Tag). Die Schwere der CED Entwicklung wurde zwischen beiden Gruppen verglichen.

2 Experiment: 3 Wochen alten Vitamin D₃ defizitären Mäuse wurden wieder in zwei Gruppen unterteilt. Bei der einen Gruppe von Mäusen wurde eine Vitamin-D₃-arme Diät eingehalten und bei der anderen Gruppe mit 1,25 Dihydroxy. (0,005 µg/Tag) ergänzt. Die Vitamin-D₃-Mangel- und die ergänzte Gruppe wurden 4 Wochen später in der 9 Kalenderwoche getötet.

3 Experiment: Bei den ersten Symptomen einer CED wurde mit der Behandlung von 1,25-(OH)₂-D₃, im Schnitt in der Kalenderwoche 7 gestartet. Die 7-Wochen alten defizitären Mäuse wurden in zwei Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe wurde weiter mit einem Vitamin-D₃-Mangel gehalten und die zweite Gruppe mit 1,25 Dihydroxycholecalciferol (0,2 µg/Tag) ergänzt. Die Mäuse wurden zwei Wochen behandelt und in der 9 Kalenderwoche getötet.

Lebensmittel-Einschränkung:

Wegen dem dramatischen Gewichtsverlust und Tod von Vitamin-D₃-Mangel IL-10 KO-Mäusen wurde eine Reihe von kontrollierten Fütterungsversuchen durchgeführt. Diese wurden in drei Gruppen unterteilt. Bei allen Mäusen wurde für die Experimente ein Vitamin-D₃-Mangel beibehalten. Ab der 5 Woche wo die ersten Symptome eintraten wurden die Mäuse in zwei Gruppen unterteilt. Die erste Gruppe war der Vitamin-D₃-Mangel und in der zweiten Gruppe wurde zugefüttert. Das Essen wurde

täglich gewogen und unter Aufsicht gegessen. Die eine Gruppe erhielt eine Vitamin-D₃-Mangel Ernährung und die andere wurde supplementiert.

Serum Messungen:

Die Mäuse wurden im Alter von 5 Wochen und am Ende der Versuche ausgeblutet. Anhand dessen wurde das Hämoglobin, Calcium und Erythrozyten gemessen. Alle 2 Wochen wurde das Serumcalcium bestimmt (normal für Mäuse ist 2,00-2,75 mmol/l). Der Vitamin-D₃-Mangel wurde mit der Serum-Calcium-Analyse (Serumcalcium <1,75 mmol/l) überwacht.

CED-Schweregrad:

Die Mortalität durch die Entwicklung von Diarrhoe wurde bei IL-10 KO-Mäusen aufgezeichnet. Darüber hinaus wurden der Dünndarm entnommen und gewogen.. Das Jejunum von IL-10 KO-Mäusen ist sichtlich entzündet. Das Jejunum wurde in 100 g/ L Formalinlösung eingelegt und an der PSU im Labor zum Schneiden und Färben mit Hematoxyalin und Eosin gebracht. Vier oder mehr Paraffinschnitte (4µm) von jeder Maus wurden vorgenommen. Die Schnitte wurden ohne Kenntnis von ihrer Herkunft auf einer Skala von 0-5 für Entzündung erzielt wie folgt: 0, keine Entzündung; 1, wenige Entzündungen; 2, milde Entzündung; 3, Abzessbildung; 4, Abzessbildung mit vielen entzündlichen Zellen im ganzen und 5, massive Entzündung im ganzen Abschnitt.

Ergebnisse:

Die Vitamin-D₃-Mangel IL-10 KO-Mäuse, begannen ab der 7 Woche zu sterben und ab der 9 Woche waren schon 58% der Mauspopulation Tod (Abbildung 11.1). Ab der 9 Woche war die Sterblichkeitsrate enorm hoch. Im Gegensatz dazu lebten bei den Vitamin-D₃-ausreichend IL-10 KO-Mäuse Gruppe (n=30) noch nach der 9 Woche alle. Es konnte zwischen beiden Gruppen eine Wachstumsverzögerung bei den IL-10 KO-Mäusen mit Vitamin-D-Mangel festgestellt werden. Die mit einem ausreichenden Vitamin-D₃-Status wuchsen stetig und normal bis zur 12 KW. Ab der 6 Woche hörten die IL-10 KO-Mäuse mit einem Vitamin-D₃-Mangel auf zu wachsen und waren deutlich kleiner als die andere Gruppe (Abbildung 11.2). Ab der 9 Kalenderwoche hörten die IL-10 KO-Mäuse mit Vitamin-D-Mangel langsam mit dem Essen auf und verloren in den nächsten 3 Wochen rasch an Gewicht. Nachfolgende Versuche

wurden bei 9 KW beendet, um den Mäusen weitere Qualen zu ersparen, da die vorherige Gruppe Qualvoll verendete. CED-Symptome bei Vitamin-D₃-Mangel und 1,25-(OH)₂D₃-supplementierten IL-10 KO-Mäusen: Die Vitamin-D₃-Mangel IL-10 KO-Mäuse wogen weniger als ihre supplementierten Artgenossen. Wie erwartet war die Serum-Calcium-Konzentration in 1,25 (OH)₂D₃-supplementierten Mäusen signifikant ($P < 0,05$) höher als die der Vitamin-D₃-Mangel Mäuse (Tabelle 11.1). Hämoglobinwert und Erythrozyten Zahlen waren bei allen drei Gruppen, respektive bei den zwei letzten Gruppen gleich. Vitamin-D₃-Mangel IL-10 KO-Mäuse hatten signifikant mehr Entzündungen im Dünndarm als ihre supplementierten Artgenossen. Der Dünndarm der IL-10 KO-Mäuse mit Vitamin-D₃-Mangel war auch signifikant größer durch die Entzündung, als bei den Mäusen die 1,25 (OH)₂D₃ supplementiert bekommen haben (Tabelle 11.2). In der Tat war das Jejunum 9,9% größer als von den gesunden Mäusen die keine Enterokolitis hatten. Um die Möglichkeit auszuschließen dass die Gewichtsabnahme und nicht der Vitamin-D₃-Mangel mit den erhöhten Symptomen einer CED beobachtet worden, wurde die Nahrungsaufnahme bei den ausreichend Vitamin-D₃-Status IL-10 KO-Mäuse eingeschränkt (Tabelle 11.3). Die Nahrungsmittelbeschränkung verringert das Gewicht der Vitamin-D-ausreichend IL-10 KO-Mäuse, die Mäuse mit dem Vitamin-D₃-Mangel waren erheblich leichter ($P < 0,05$ (Tabelle 11.3)). Auch eine Einschränkung der Nahrung bei den Vitamin-D₃-Mangel IL-10 KO-Mäusen mit der Enterokolitis, brachte keine Besserung der Symptome.

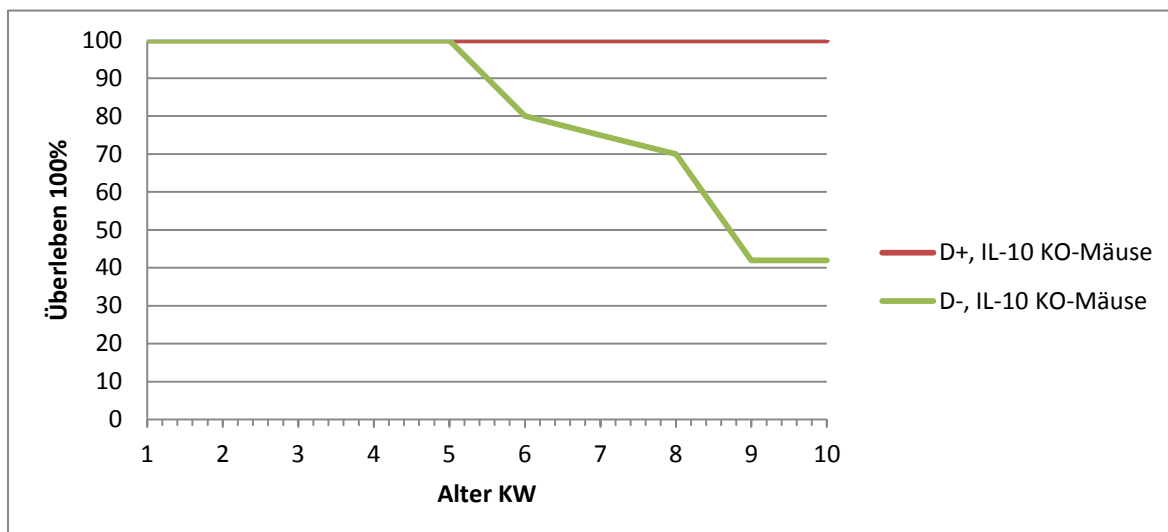


Abbildung 11.1: Vitamin-D₃-Mangel induziert Mortalität von Interleukin IL-10 KO Mäusen (Cantorna, M.T., 2000, S. 2649).

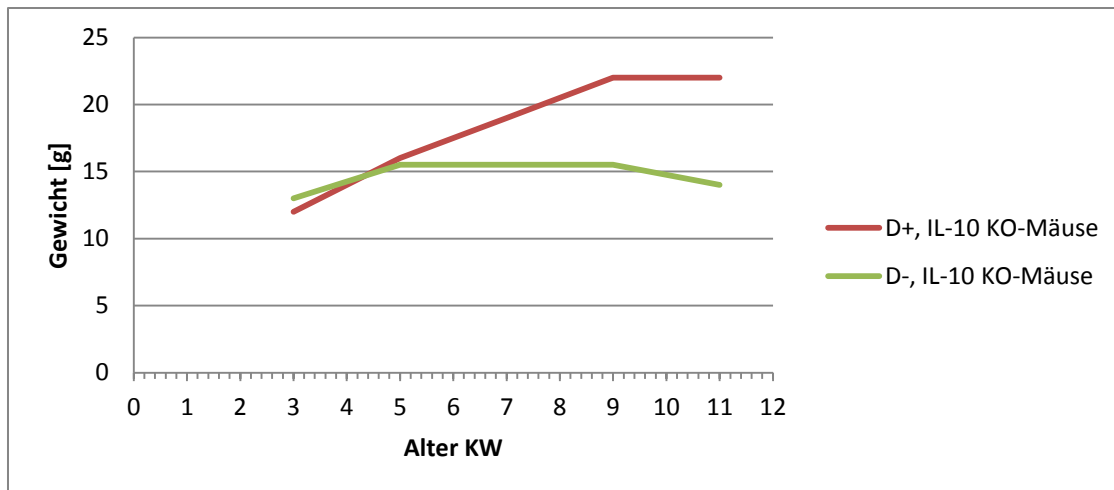


Abbildung 11.2: Wachstumskurven für Vitamin-D₃-Mangel und supplementierte Interleukin IL -10 KO-Mäuse (Cantorna, M.T., 2000, S. 2649).

Tabelle 11.1: Histopathologie von Vitamin-D₃-ausreichender und Mangel IL-10 KO-Mäuse (Cantorna, M.T., 2000, S. 2650).

Genotyp	n	Vitamin-D-Status 1	Gewicht, g	Serum-Calcium, mmol / L
IL-10 KO Mäuse	7	-D	12,4 ± 2,3 *	1,74 ± 0,28 *
IL-10 KO Mäuse	7	1,25 (OH) ₂ D ₃	20,9 ± 0,8	3,00 ± 0,30

Bei allen Mäusen bestand der Vitamin-D-Mangel (-D) für die ersten 5 Wo. In der 5 KW, wurden die Mäuse in zwei Gruppen eingeteilt, die erste Hälfte wurden mit 0,005 g / d 1,25 (OH)₂ D₃ ergänzt und bei der zweiten Gruppe blieb alles bestehen für weitere 4 KW. Die Werte sind Mittelwerte ± SEM ; * signifikant verschieden , P < 0,05.

Tabelle 11.2: 1,25 (OH)₂D₃ Behandlung verringert Enterokolitis bei IL-10 KO-Mäusen (Cantorna, M.T., 2000, S. 2650).

Genotyp	n	Vitamin-D-Status 1	Dünndarm	
			g	g / 100g (Dünndarm)
IL-10 KO Mäuse	8	-D	1,67 ± 0,04 *	9,9 ± 0,5 *
IL-10 KO Mäuse	8	1,25 (OH) ₂ D ₃	1,08 ± 0,05	5,4 ± 0,3

Bei allen Mäusen bestand ein Vitamin-D-Mangel (-D) in den ersten 7 KW des Lebens. Ab der 7-ten KW, beginnen die Vitamin-D-Mangel IL-10 KO Mäusen die Symptome der Enterokolitis (Durchfall und Gewichtsverlust) zu zeigen. Die 7 KW alten IL-10 KO-Mäuse wurden in zwei Gruppen eingeteilt, die Hälfte wurden mit 0,2 g / d 1,25 (OH)₂D₃ ergänzt und bei der zweiten Gruppe blieb alles bestehen für weitere 2 KW. Die Werte sind Mittelwerte ± SEM ; * signifikant größer als alle anderen Gruppen, P < 0,05

Tabelle 11.3: Vitamin-D₃-Mangel und keine Verringerung der Nahrungsaufnahme verursacht eine Entzündung im Dünndarm in IL-10 KO-Mäuse (Cantorna, M.T., 2000, S. 2651).

Genotyp	n	Vitamin-D-Status 1	Dünndarm	
			g	g /100g
IL-10 KO-Mäuse	7	-D	11,5 ± 1,2 *	1,79 ± 0,02 *
IL-10 KO-Mäuse	4	+ D beschränkt	16,1 ± 1,1	1,00 ± 0,02

Fünf-Wochen alte Vitamin-D-Mangel Mäuse wurden in Gruppen eingeteilt und entweder bekamen sie weiterhin eine Vitamin-D(-D) Diät, oder eine Zufuhr von 5,0 µg / d (+ D) für 4 KW. Die Werte sind Mittelwerte ± SEM ; * signifikant verschieden von den anderen Gruppen, $P < 0,05$.

Beurteilung:

Nach dem zuvor schon vorgestellten Schema ist diese Studie in die Evidenzklasse Ib einzuordnen. Sie zeigt anhand der unterschiedlichen Gruppen (1. beim Vitamin D-Mangel, 2. ausreichender Status oder 3. die Zufuhr mit aktivem Vitamin D₃ (1,25-Dihydroxy.) bei bestehendem Mangel), ganz klar die Auswirkung von einem Vitamin-D₃-Mangel auf dem Organismus der Mäuse. Was einerseits durch eine Entzündung des Dünndarms ab der 5 KW. bei den Vitamin-D₃-Mangel IL- KO-Mäusen gezeigt wird und andererseits durch eine Abnahme der Entzündung bei Zufuhr von aktiven 1,25 (OH)₂D₃ ab der 7 KW. Diese Studie erhält daher den Empfehlungsgrad A und sollte durch Studien am Menschen kontrolliert werden.

11.2 Vitamin D₃ Deficiency in Patients with Inflammatory Bowel Disease

Vitamin-D₃-Mangel ist bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen üblich. Das Ziel dieser Studie war es, die Prävalenz und Prädiktoren von Vitamin-D₃-Mangel in einer CED Kohorte zu bestimmen. Es wurde vermutet das Vitamin-D₃-Mangel mit einer erhöhten Krankheitsaktivität in Zusammenhang steht. Dies war eine retrospektive Kohortenstudie. Die Krankheiten wurden nach Harvey-Bradshaw-Index (HBI) für M. Crohn und Colitis Ulcerosa Disease Activity Index (CUDI) für C. Ulcerosa beurteilt. Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire Score (SIBDQ) wurde verwendet um die gesundheitsbezogene Lebensqualität (health-related quality of life (HRQOL)) zu beurteilen. Multivariate logistic regression wurde verwendet, um unabhängige Prädiktoren für einen Vitamin-D₃-Mangel und seine Verbindung mit der Krankheitsaktivität (HRQOL) zu identifizieren.

Studienaufbau:

Dies war eine retrospektive Beobachtungsstudie im Medical College of Inflammatory Bowel Wisconsin Disease Center (MCIBDC), die die Patienten mit einer CED seit 1999 begleitet. Alle Patienten die seit 1999 in der Datenbank vom (MCIBDC) waren und Neuerkrankungen von M. C. und C. U. hatten, nahmen an dieser Beobachtungsstudie teil. Es wurden Demographische Daten, Krankheit, Lage der Entzündung, Medikamente, Raucherstatus und Verhalten beurteilt. Des weiteren wurden die genaue Medikamente klassifiziert, wie z.B. 5-Aminosalicylsäure Verbindungen, Immunmodulatoren (d.h. Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Methotrexat) und Anti-Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) sowie Biological (d.h. Infliximab, Adalimumab) (siehe Kap. 9.1.4). Für den Vitamin-D₃-Status wurde die Vitamin-D₃-Speicherform 25-OH-D₃ verwendet um eine gezielte Aussage zu machen. Jeder Wert wurde in ng/dl Nanogramm pro Deziliter gemessen. Der Vitamin-D₃-Mangel wurde eingestuft in drei Kategorien, schwerer Mangel <10 ng/dl, Mangel <20 ng/dl und ausreichend >30 ng/dl (20-30 ng/dl ist unzureichend). An der Studie nahmen 504 CED Patienten teil. Davon 403 Morbus Crohn und 101 Colitis Ulcerosa. Die mittlere Krankheitsdauer betrug bei M.C. = 15,5 Jahre und bei C.U. 10,9 Jahre.

Versuchsdurchführung:

Alle Daten wie beim Studienaufbau beschrieben, wurden bei jedem Klinikbesuch der Patienten beurteilt und eine kumulative mittlere Krankheitsaktivität berechnet. Der (HRQOL) wurde mit dem Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (SIBDQ) erfasst. Die SIBDQ ist ein einfacher Fragebogen mit 10 Fragen. Die Fragen werden mit einer Likert-Skala von 1 bis 7 bewertet. Am Ende gibt es eine Gesamtpunktzahl von 10 (schlecht HRQOL) bis 70 (bestens HRQOL). Die Punkte wurden sowohl als kontinuierliche Variable und als dichotome Ergebnisse mit einem Cut-off von 50 für die SIBDQ und ≤ 3 zeigt eine Remission bei CUDI und HBI.

Ergebnisse:

Die demographischen Merkmale der Studienpopulation sind in (Tabelle 11.4) vorgestellt.

Tabelle 11.4: Demographische Merkmale der Patienten (Ulitsky, A, 2011, S. 310).

	Colitis Ulcerosa (n=101)	Morbus Crohn (n=403)
Alter, Ø	42,4	43,3
Geschlecht, n = %		
Frau	57 (54,1)	170 (42,2)
Mann	44 (45,9)	233 (57,8)
Dauer der Erkrankung, J, Ø	10,9	15,5
Erkrankungsalter, J,Ø	33,1	27,7
Erkrankung des Kolon, n = %	101 (100)	104 (26,5)
Erkrankung des Dünndarms, n = %	--	126 (32,1)
Erkrankung des Kolon und des Dünndarmes, n = %	--	162 (41,3)
25 (OH)-D ₃ , Ø	24,1	23,5
Vitamin-D-Mangel, n = %	46 (45,6)	205 (50,9)
Vitamin-D-ausreichend, n = %	21 (20,8)	100 (24,8)
Alle Patienten (n=504)		
Vitamin-D ₃ -Mangel (<20 ng/dl), n = %		241 (49,8)
Vitamin-D ₃ -ausreichend (>30 ng/dl), n = %		113 (24,4)
Vitamin-D ₃ -Gehalt nach Jahreszeit, ng/dl, Ø		
Winter (Oktober-März)		24,7
Sommer (April-September)		21,4
Aktuelle und ehemaliger Raucher, n = %		154 (30,6)
Medikamente, n = %		
5-Aminosalicylsäure		406 (81,4)
6 Mercaptopurin/Azathioprin		414 (82,8)
Infliximab, Adalimumab		240 (48,1)
CED-Krankenhausaufenthalt pro Patient, Ø-Bereich		1,2 (0-38)
CED-Operation pro Patient, Ø-Bereich		1,4 (0-26)
Terminales-Ileum Resektion, n = %		119 (29,5)

Es gab insgesamt 504 Patienten, davon 42,7 % männlich und 57,3 % weiblich, sie hatten ein Durchschnittsalter von 42,6 Jahren (Bereich 18-88) und eine mittlere Erkrankungsdauer von 14,6 Jahre (Bereich 1-68). Die meisten Patienten einer Kohorte waren bei den Morbus Crohn Patienten (80%) diagnostiziert, sowohl im Dün- als auch Dickdarm. Die Mehrheit der M.C. Patienten hatte schon eine Operation (87,2%), davon wurden von (29,5%) das terminale Ileum entfernt. Ein Großteil der Patienten war mit Immunmodulatoren behandelt worden und fast die Hälfte (48,1%) hatte anti-TNF-Wirkstoffe erhalten. (49,8%) der Patienten in der Kohorte hatte einen Vitamin-D₃-Mangel. (10,9%) der Patienten in der Kohorte einen schweren Vitamin-D₃-Mangel. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Prävalenz vom Vitamin-D₃-Mangel bei Geschlecht, M.C-Typ (d.h. entzündliche

Strukturen) oder Befallsmuster vom Darm, sowohl Dün- als auch Dickdarm (Tabelle 11.5: Univariate Analysis).

Tabelle 11.5: Univariate Analysis (Ulitsky, A, 2011, S. 312).

	Vitamin D ₃ <20 (ng/dl)	Vitamin D ₃ >20 (ng/dl)	P Value
Alter, J	44,6	40,6	.004
Erkrankungsalter, J	30,2	27,3	.03
Erkrankungsdauer, J	15,2	14,0	.25
Gender, %			
männlich	51,6	49,4	
weiblich	47,4	52,6	
CED Typ, %			
Morbus Crohn	50,9	49,1	
Colitis Ulcerosa	45,6	54,4	
Morbus Crohn Umfang, %			
Dickdarm	51,9	48,1	
Dünndarm	47,6	52,4	
Immunmodulatoren Einsatz, %	48,8	51,2	.43
Biological Einsatz, %	53,8	46,2	.08
Dünndarm Resektion, %	52,6	47,4	.25
Terminales Ileum Resektion, %	52,9	47,1	.59
Rauchen, %			
immer geraucht	51,9	48,1	
nie geraucht	48,9	51,1	
Saison, %			
Winter	50,2	49,8	.004
Sommer	62,9	37,1	

Es gab kein signifikanten Unterschied beim Vitamin-D₃-Spiegel zwischen Terminales Ileum- und Dünndarm Resektion. Patienten mit einem Vitamin-D₃-Mangel waren eher älter (44,6 vs. 40,6 Jahre, P = 0,004) und bekamen die Krankheit früher (30,2 vs. 27,3 Jahre, P = 0,03) als diejenigen die kein Vitamin-D₃-Mangel hatten. Der Einsatz mit Immunmodulatoren (d.h. Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Methotrexat) assoziiert nicht signifikant mit einem Vitamin-D₃-Mangel, jedoch die Verwendung mit Biologika's (d.h. Infliximab, Adalimumab)(P = 0,08 siehe Tabelle 11.5). Interessanterweise war der Anteil der Patienten mit einen Vitamin-D₃-Mangel im Sommer (April bis September) größer als im Winter (Oktober bis März) (siehe Tabelle 11.5). Patienten mit Morbus Crohn und Coitis Ulcerosa wurden separat mit multivariablen logistischen Regression analysiert. Es wurde der Vitamin-D₃-Mangel, Lebensqualität und Erkrankungsaktivität bei Patienten mit CED beurteilt. Bei CED-Patienten mit einem Vitamin-D₃-Mangel wurden deutlich geringere SIBDQ festgestellt

als bei Patienten mit ausreichenden Vitamin-D₃-Status (50,3 vs. 53,6 P = 0,002). Bei denjenigen mit Vitamin-D₃-Mangel wurde auch eine deutlich höhere mittlere HBI/UCDI Note (3,55 vs. 2,61 P = 0,002) festgestellt (Tabelle 11.6).

Tabelle 11.6: Verbindung zwischen Vitamin-D₃-Mangel, Lebensqualität und Erkrankungsaktivität in einer Kohorte (Ulitsky, A, 2011, S. 313).

	Vitamin D ₃ <20 (ng/dl)	Vitamin D ₃ >20 (ng/dl)	P Value
SIBDQ, Ø	50,3	53,6	0,002
HBI, Ø	3,55	2,61	0,002
	Chancen/ Verhältnis	P Value	95% Vertrauensintervall
zugeordnete Variable mit SIBDQ ≤50			
Erkrankungsalter	0,99	.10	0,97-1,00
Weibliches Geschlecht	1,99	,004	1,25-3,19
Biological Einsatz	0,84	0,47	0,52-1,35
CED Krankenhausaufenthalt	1,81	,01	1,14-2,86
Vitamin-D ₃ -Mangel	1,55	,06	0,99-2,44
HBI Punkte	1,59	<,001	1,42-1,79
zugeordnete Variable mit HBI/UCDI ≥3			
Erkrankungsalter	0,99	,09	0,97-1,00
Weibliches Geschlecht	1,32	,018	0,88-1,97
Biological Einsatz	2,31	<,001	1,54-3,46
CED Krankenhausaufenthalt	1,43	,08	0,96-2,14
Vitamin-D ₃ -Mangel	1,77	,005	1,19-2,62

Im multivariate Model konnte ein unabhängiger Vitamin-D₃-Mangel im unteren HRQOL zugeordnet werden, ob mit dem SIBDQ Score <50 (Chancen/Verhältnis 1,8 betrug P = 0,002) oder mit SIBDQ als kontinuierliche Variable (Regressionskoeffizient -3,05 P = 0,002, Daten nicht gezeigt) . Beim weiblichen Geschlecht war unmittelbar ein niedriger HRQOL also auch ein niedriger Vitamin-D₃-Mangel mit mindestens einmal einen Krankenhausaufenthalt verbunden. Der Vitamin-D₃-Mangel hat aber nichts mit der Erkrankungsaktivität bei der Kohorte zu tun, wie gezeigt durch einen HBI/UCDI-Wert ≥3 (Chancen/Verhältnis 1,77 P = 0,005) (Tabelle 11.6). Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa wurden dann getrennt analysiert. Es wurde ein Vitamin-D₃-Mangel unabhängig von der Erkrankungsaktivität festgestellt und mit ihr in Verbindung gebracht, M. Crohn mit HBI als kontinuierliche Variable (Regressionskoeffizient 1,07 P = 0,001) (Tabelle 11.7) oder für HBI >3

(Chancen/Verhältnis 1,81 P = 0,008). Bei Colitis Ulcerosa Patienten wurde der HBI>3 (Chancen/Verhältnis 1,31 P = 0,52) nicht eingesetzt, er zeigt aber eine statistische Signifikanz wenn man ihn dafür benutzt hätte (Regressionskoeffizient 1,28 P = 0,06) (Tabelle 11.7).

Tabelle 11.7: Zusammenhang zwischen Vitamin-D₃-Mangel, Lebensquality und Erkrankungsaktivität, M.C und C.U. (Ulitsky, A, 2011, S. 315).

	Regressions- Koeffizient	P Value	95 % Vertrauens- intervall
zugeordnete Variable mit Lebensqualität M. Crohn			
Erkrankungsalter	0,04	,28	-0,03 to -0,11
Weibliches Geschlecht	-2,48	,01	-4,37 to -0,59
Krankenhausaufenthalt	-2,41	,01	-4,31 to -0,51
Vitamin-D ₃ -Mangel	-2,20	,02	-4,09 to -0,33
Erkrankungsaktivität	-1,94	<,001	-2,26 to -1,63
Biologicals	-1,21	,23	-3,18 to 0,76
zugeordnete Variable mit Erkrankungsaktivität M. Crohn			
Erkrankungsalter	-0,03	,01	-0,06 to -0,01
Weibliches Geschlecht	0,41	,21	-0,24 to 1,07
Krankenhausaufenthalt	1,02	,003	0,35 to 1,69
Vitamin-D₃-Mangel	0,83	,01	0,43 to 1,71
Biologicals	1,02	,003	0,35 to 1,69
zugeordnete Variable mit Lebensqualität C. Ulcerosa			
Erkrankungsalter	-0,01	,88	-0,11 to 0,09
Weibliches Geschlecht	-3,37	,05	-6,72 to -0,03
Biologicals	0,36	,85	-3,28 to 3,99
Krankenhausaufenthalt	2,32	,17	-1,01 to 5,66
Erkrankungsaktivität	-2,02	<,001	-2,55 to -1,48
Vitamin-D ₃ -Mangel	0,41	,81	-2,91 to 3,73
zugeordnete Variable mit Erkrankungsaktivität C. Ulcerosa			
Erkrankungsalter	-0,01	,65	-0,05 to 0,03
Weibliches Geschlecht	1,40	,04	0,07 to 2,73
Biologicals	0,65	,38	-0,83 to 2,13
Krankenhausaufenthalt	0,24	,73	-1,12 to 1,60
Vitamin-D₃-Mangel	1,28	,06	-0,05 to 2,61

Beurteilung:

Nach dem zuvor schon vorgestellten Schema ist diese Studie in die Evidenzklasse IIb einzuordnen. Die retrospektive Kohortenstudie zeigt einen Zusammenhang zwischen Morbus Crohn und einem Vitamin-D₃-Mangel, bzw. erkennt den Zusammenhang zwischen einem länger bestehendem Vitamin-D₃-Mangel und einem Ausbruch der Erkrankung mit Morbus Crohn. Respektive lässt erkennen das die Erkrankung Colitis Ulcerosa nicht unbedingt mit einem Vitamin-D₃-Mangel in Verbindung steht. Weitere Studien müssen den Zusammenhang zwischen Morbus Crohn und Vitamin-D₃-Mangel kontrollieren und beurteilen. Diese Studie erhält daher den Empfehlungsgrad B und sollte durch weitere Studien kontrolliert werden. Vor allem weiter ausgedehnt als nur in Wisconsin, da Wisconsin nur den Norden der USA repräsentiert.

11.3 Vitamin D₃ treatment in Crohn´s Disease-a Randomized double-blind placebo-controlled study

Ein Vitamin-D₃-Serumspiegel über einem bestimmten Schwellenwert ist entscheidend für eine ausgewogene Immunantwort zwischen dem Organismus und eindringenden Mikroorganismen, ohne eine automatische Entzündung auszulösen. Der Winkel der Sonne, Breitengrad, Jahreszeit und die Tageszeit bestimmen die Menge an synthetisierten Vitamin D₃ in der Haut. Mehrere Studien haben einen Zusammenhang zwischen niedrigen Serum 25-Hydroxy-Vitamin D und Autoimmunerkrankungen, einschließlich Multiple Sklerose, Diabetes mellitus und Morbus Crohn berichtet. Das Ziel dieser randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie war es die Wirksamkeit der Behandlung von Vitamin D₃ in Morbus Crohn Patienten in Remission zu beurteilen.

Studienaufbau:

Die Studie war eine multizentrische Studie die an vier Krankenhäusern in Dänemark durchgeführt worden war: Aarhus University Hospital und die regionalen Krankenhäuser Silkeborg, Randers und Horsens. In der Zeit von September 2005 bis Februar 2008. Insgesamt wurden 108 Patienten in die Studie aufgenommen. 14-Patienten hatten bei Einschreibung einen erhöhten C-reaktives Protein Wert und wurden wieder ausgeschlossen. Die Patienten wurden randomisiert zu 1200 mg Kalzium mit Vitamin D₃ 1200 I.E. täglich (n = 46) oder Tabletten die nur Kalzium

enthielten (n = 48). Kalzium wurde zu Vitamin D₃ dazu supplementiert um besser resorbiert zu werden.

Einschluss- und Ausschlusskriterien:

Mindestens 18 Jahre alt und einen Morbus Crohn in Remission. Die Remission wurde anhand des Morbus Disease Activity Index (CDAI) bestimmt. Wer weniger als 150 Punkte im Index hat, gilt in Remission. Des Weiteren wurde biochemische Untersuchungen durchgeführt, wie u.a. C-reaktives Protein (CRP) und Serum-Albumin. Alle Patienten mussten frei von Glukortikoiden (Kortison) seit mindestens vier Wochen sein. Ausschlusskriterien waren Schwangerschaft und Kurz-Darm-Syndrom.

Versuchsteil:

Randomisierung und Verblindung:

Vitamin D₃ und das Placebo wurden von Pharma Vinci in Dänemark produziert. Die Medikamente sind zu 1080 Tabletten, d.h. für ein Gesamtverbrauch pro Person von einem Jahr in Behälter abgefüllt und durchnummeriert worden. Sie wurden anschließend auf die vier Zentren verteilt. Im Fall dessen, dass eventuell Nebenwirkungen auftraten, durfte ein Umschlag im Universitätsklinikum in Aarhus geöffnet werden. Der den verabreichten Stoff entlarvt.

Datenerhebung und Follow-up:

Das Follow-up betrug ein Jahr. Die Patienten wurden bei 0, 3, 6, 9 und 12 Monaten beurteilt. Blutproben bestanden aus CRP, Hämatokrit, Kalzium und Eiweiß. Bei jedem Besuch wurde der CDAI gemessen. Die Patienten mussten jegliche Art von Beschwerden in dem Jahr angeben. Sollte es zu einem Rückfall kommen wurde der Patient ausgeschlossen.

Patientencharakteristika:

Die Baseline-Charakteristika waren in beiden Gruppen ähnlich (Tabelle 11.8), obwohl die Zahl der Azathioprin (Thiopurine) Nutzer in der Vitamin-D₃-Gruppe mehr waren als in der Placebo Gruppe [20 (44%) vs. 14 (29%), P = 0,15]. Kein Patient in der Studie erhielt Biological (Infliximab oder Adalimumab). Bevor die Studie begann hatten aber in der Vitamin-D₃-Gruppe 11 (24%) und in der Placebo Gruppe 15 (32%)

Biologicals erhalten. Insgesamt traten aus der Studie 9 Patienten aus der Vitamin-D₃-Gruppe aus und 7 aus der Placebo Gruppe.

Tabelle 11.8: Baseline-Charakteristika von 94 Patienten mit Morbus Crohn (Joergensen, S.P.,2010, S. 380).

	Placebo	Vitamin D ₃	P-Wert
Anzahl Erkrankter	48	46	0,92
Weibliche Patienten, n = %	29 (60)	33 (72)	0,25
Alter (Jahre), Mittelwert (sd)	38 (14)	36 (11)	0,41
Gewicht (Kg), (sd)	74 (14)	69 (13)	0,09
Erkrankungsdauer (Jahre), (sd)	7 (8)	7 (7)	0,95
Raucher, n = %	18 (38)	15 (33)	0,62
Azathioprin Nutzer, n = %	14 (29)	20 (44)	0,15
Ileum-Krankheit, n = %	28 (58)	26 (57)	0,81
Biologicals (Infliximab und oder Adalimumab vor der Studie	15 (32)	11 (24)	0,49
Rückfall in den letzten 2 Jahren, n = %	35 (73)	31 (67)	0,86
CDAI Index *	30 (25)	36 (24)	0,24

*Erhöhung der CDAI>70 während der Studie.

Ergebnisse:

Es traten keine unerwünschten Nebenwirkungen während der Studie auf. Der Serumspiegel von freiem Calcium wurde bei jedem Besuch gemessen. Es wurde kein Unterschied zwischen der Vitamin-D₃-Gruppe (Mittelwert 1,26 nmol/l sd 0,041) und der Placebo-Gruppe (1,27 nmol/l, sd 0,046) beobachtet (P = 0,8). Die Werte blieben die ganze Studiendauer konstant.

Klinische Wirksamkeit von oralen Vitamin-D₃-Supplementierung:

Während der Studie bekamen sechs von 46 Patienten (13%) in der Vitamin-D₃-Gruppe einen Rückfall dem gegenüber stand die Placebo-Gruppe mit 14 von 48 Patienten (29%) (P = 0,06). Bei der Überlebens-Analyse unter der Berücksichtigung der rezidiv freien Zeit, war die Cox-Regression Hazard Ratio zwischen Vitamin D₃ und Placebo 0,42 [Konfidenzintervall (KI) 0,16 bis 1,10 P = 0,06] (Abbildung 11.3).

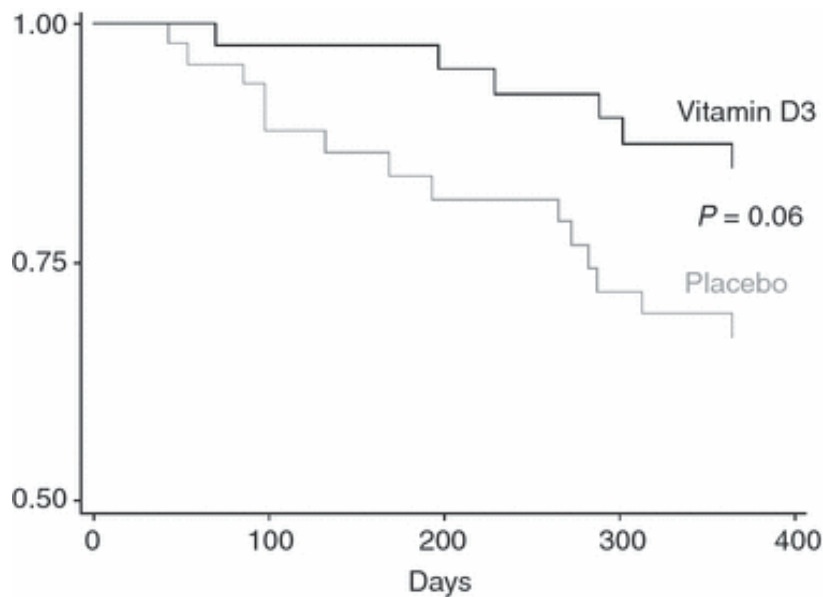


Abbildung 11.3:Kaplan-Meier-Kurve. Prozentsatz der Patienten erreicht primären Endpunkt in der Vitamin-D3 vs Placebo-Gruppe. Primärer Endpunkt: Erhöhung der CDAI > 70 im Vergleich zum Ausgangswert und CDAI \geq 150 (Joergensen, S.P.,2010, S. 380).

Rauchen ist ein unabhängiger Risikofaktor für einen Rückfall bei Morbus Crohn. Der Einsatz von Azathioprin (was auch bei Transplantation von Organen eingesetzt wird, für die Nichtabstoßung des neuen Organes) verringert auch die Rezidivhäufigkeit. Raucher waren gleichermaßen in beiden Gruppen verteilt (0,62 nach dem Fischer-Exakt-Test). In der Vitamin-D₃-Gruppe erhielten mehr Patienten Azathioprin oder Mercaptopurin, als in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied ist statistisch aber nicht signifikant ($P = 0,15$ Fischer-Exakt-Test) (Tabelle 11.8). Die Cox-Regression Hazard Ratio lag in einem multivariaten Modell für Azathioprin Nutzung und Rauchen bei 0,44 [Konfidenzintervall (KI) 0,16 bis 1,16 $P = 0,095$].

Vitamin-D₃-Behandlung erhöht die Serum 25-OH-D₃ Konzentration unabhängig von der Saison:

Der Mittelwert bei der Vitamin-D₃-Gruppe und der Placebo-Gruppe lag bei [Mittelwert 25-OH-D₃ = 69 nmol/l (sd 31 nmol/l)] vs.76 nmol/l (sd 33 nmol/l) unterschied $P = 0,32$. (Abbildung 11.4). Die Häufigkeit eines Vitamin-D₃-Mangel unter 50 nmol/l (< 20 ng/ml) wurde bei 15 von 46 (33%) bei der Vitamin-D₃-Gruppe und 14 von 48 (29%) Placebo-Gruppe gefunden ($P = 0,72$, Chi-Quadrat-Test). Der Anteil der Patienten

mit einem ausreichenden Vitamin-D₃-Status >80 nmol/l (>30 ng/ml) lag bei 39% bzw. 48 % (P = 0,39, Chi-Quadrat-Test).

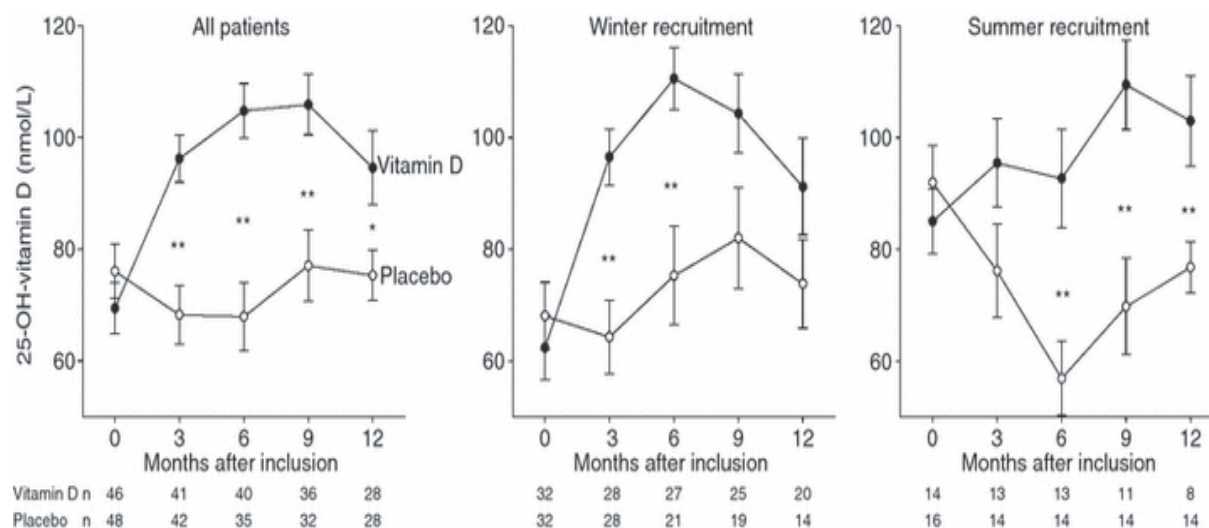


Abbildung 11.4: Dynamische Veränderung in 25-OH-D₃-Ebene während der gesamten Studiendauer an Vitamin D₃ behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo (Joergensen, S.P.,2010, S. 381).

Es wurde eine deutliche Diskrepanz zwischen den Patienten im Winter und im Sommer sichtbar. Bei der Vitamin-D₃-Gruppe stieg wie erwartet die Serumkonzentration unabhängig von der Saison an, hingegen bei der Placebo-Gruppe sank trotz des Sommers die Serumkonzentration von 25-OH-D₃ ab (Abbildung 11.4).

Beurteilung:

Nach dem zuvor schon vorgestellten Schema ist diese Studie in die Evidenzklasse Ib einzuordnen. Bei einer nächsten randomisierten Doppelblind Studie sollte die Anzahl der Erkrankten erhöht und auch ausgeweitet (Europa / Nordamerika) werden. Zugleich müsste man die Kriterien bei der Auswahl noch verändern. Zu viele Patienten haben vorher Immunsuppressiva und Biologicals erhalten, die zu sehr das Immunsystem und wichtige Stoffwechselprozesse verlangsamen, bzw. vorübergehend zum Erliegen bringen. Es sollte auch geklärt werden in wie fern das Rauchen auf die orale Einnahme von Vitamin-D₃-Präparaten einen Einfluss nimmt.

Hervorzuheben ist das während der Studie sechs von 46 Patienten (13%) in der Vitamin-D-Gruppe einen Rückfall bekamen, dem gegenüber stand die Placebo-Gruppe mit 14 von 48 Patienten (29%). Abschließend lässt sich sagen das die Vitamin-D₃-Supplementierung ein Rezidiv weiter nach hinten verlagert. Solche und andere Erkenntnisse aus der Studie müssen an weiteren Studien wie anfangs beschrieben untersucht werden, um den kausalen Zusammenhang zu erhärten. Die Studie bekommt den Empfehlungsgrad A.

11.4 Direct and Indirect Induction by 1,25 Dihydroxyvitamin D₃ of the NOD2/CARD15-Defensin β -2 Innate Immun Pathway Defective in Crohn Disease

Ergebnisse:

Die Vitamin-D₃-Signalisierung durch seine nuklearen Vitamin-D-Rezeptor wird als wichtiger Regulator der angeborenen Immunität beim Menschen verstanden. Das hormonelle Vitamin-D-1,25-Dihydroxyvitamin-D₃ zeigt eine stimulierte Mustererkennung der NOD2/CARD/IBD1-Gene von menschlichen Monozyten und Epithelzellen. Die Vitamin-D-Rezeptor Signale werden dadurch in den NOD2-Genen verbessert, wodurch dessen Funktion erhöht wird. Dies wird durch Chromatin-Immünfällung untersucht und bestätigt. Ein Nachgeschaltetes-Schlüsselsignal, aktiviert die NOD2-Gene durch ein Antagonist (Muramyldipeptid), was wiederum die NF κ B (transcription factor funktion) stimuliert und so eine Expression induziert, die die Gen-Kodierung von antimikrobiellen Defensin-Peptiden β 2 (DEFB2/HBD2) startet. Die Vorbehandlung mit 1,25-Dihydroxyvitamin-D₃ induziert eine synergetische NF κ B-Funktion und Expression von DEFB2 und HBD2-Genen, die zusätzlich ein Antimikrobielles-Peptid (Cathelizidin) in Gegenwart von Muramyldipeptid produziert. Wichtig ist das die Reaktion auch in Makrophagen vom Wildtyp adonar für NOD2-Mutation-Genen stattfindet. Heute weiß man das Patienten mit Morbus Crohn, eine oder zwei verschiedene Mutation-Formen von NOD2-Genen haben, die unter anderem zur Auslösung dieser Erkrankung führt. Diese Studie liefert starke molekulare Zusammenhänge zwischen Vitamin-D₃-Mangel und die Genetik von Morbus Crohn, einer bis jetzt unheilbaren entzündlichen Darmerkrankung. Was durch mutierte oder nicht vorhandene NOD2 oder DEFB2/HBD2-Gene gezeigt wird.

Beurteilung:

Nach dem zuvor schon vorgestellten Schema ist diese Studie in die Evidenzklasse IIa einzuordnen. Die Studie wurde ausschließlich im Labor anhand von Genetik-Untersuchungen an Morbus Crohn und gesunden Patienten durchgeführt. Leider stand in der kurzen Übersicht der Studie nicht geschrieben wie viele Patienten und gesunde Probanden für die Studie gewonnen worden sind, auch nicht wie die Methodik war. Trotzdem ist dies eine sehr Interessante Studie, da sie nicht nur den Mangel an Vitamin D₃ und seine Folgen ins Auge nimmt, sondern auch den Mechanismus der Entstehung von Morbus Crohn und einen Vitamin-D₃-Mangel in einen guten Zusammenhang darstellt. Sie erhält dadurch den Empfehlungsgrad B. In zukünftigen Studien sollte noch mehr auf die Genetik und den Vitamin-D-Rezeptor/Vitamin-D-Signalisierung drauf eingegangen werden und anhand von weitausgedehnten Studien ein noch besseres Verständnis zu erzielen wie Vitamin D₃ auf molekularer Ebene wirkt.

11.5 Diskussion der Studien

Das Potential von Mikronährstoffen wie Vitamin D₃ für die Prävention wird bei Weitem nicht ausgeschöpft. Das System der reparativ orientierten Schulmedizin ist hingegen heute in vielen Bereichen ausgereizt und stößt immer stärker an seine therapeutischen und ökonomischen Grenzen. Gleichzeitig ist der Begriff der "Prävention" in der Gesundheitspolitik zu einem Modewort ohne Inhalt geworden. Einfache und kostengünstige Maßnahmen werden häufig-ob aufgrund mangelnder Kenntnis oder herablassender Ablehnung vonseiten der Leitlinien-orientierten Schulmedizin-nicht in die Praxis umgesetzt.

Eine gezielte Verbesserung des Vitamin-D₃-Status in der deutschen Bevölkerung könnte nach aktuellen Berechnungen mit Einsparungen im Gesundheitswesen von bis zu 37,5 Milliarden Euro pro Jahr einhergehen (Gröber, U. 2010, S. 378).

Diskussion zur Studie 11.1:

Vitamin-D₃-Mangel verschärft die Symptome der Enterokolitis bei IL-10 KO-Mäusen. Supplementiert man diesen Mäusen 2 Wochen lang 1,25-(OH)₂D₃ verbessert sich der Zustand rapide. Diese Ergebnisse stellen einen starken Beweis dafür, dass der Vitamin-D₃-Status womöglich ein starker Faktor bei der Bestimmung der Häufigkeit von CED sein kann und einen ersten experimentellen Hinweis auf einen

Zusammenhang zwischen Vitamin-D₃-Status und CED. Der zeitliche Verlauf der Entwicklung von CED Vitamin-D₃-Mangel IL-10 KO-Mäusen, ist in etwa vergleichbar mit derjenigen von CED, in IL-10 KO-Mäuse in konventionellen Tierhaltung. Es ist wahrscheinlich das die Mikroflora nicht auf den Vitamin-D₃-Status reagiert, sondern auf die Abwesenheit von Vitamin D₃. Die Immunantwort und das Ergebnis in IL-10 KO-Mäusen ruft schwerwiegende CED hervor. Bei Zukünftigen Studien sollte mehr auf die quantitativen Messungen des Dünndarms (z.B. Jejunum) und des Entzündungsinfiltrat drauf eingegangen werden, um diese dann besser Beurteilen zu können.

Diskussion zur Studie 11.2:

In der Kohorten-Studie hatten etwa die Hälfte einen Vitamin-D₃-Mangel und davon 10,9% einen schweren Mangel von <10 ng/dl. Des weiteren gab es ein höheres Erkrankungsalter zum Zeitpunkt der Diagnose die einen niedrigeren Vitamin-D₃-Spiegel hatten. Der niedrige Vitamin-D₃-Spiegel wurde unmittelbar mit Morbus Crohn in Verbindung gebracht, jedoch nicht mit Colitis Ulcerosa. Paradoxerweise gab es eine untypische Saisonale Schwankung in der Kohorte die im Sommer einen Vitamin-D₃-Mangel im Vergleich zu den Wintermonaten zeigte. Schaut man auf die Festgesetzten Grenzwerte beim Studienaufbau zum Vitamin-D₃-Mangel, so haben etwa 50% der M. C. Patienten einen Mangel an Vitamin D₃ und 10,9% einen schweren Mangel. Die Prävalenz in der Bevölkerung von Vitamin-D₃-Mangel ist relativ hoch. Man muss zur Kohorten-Studie auch klar sagen das die CED-Betroffenen im Schnitt einen schwereren Verlauf von CED hatten, als anderswo. Fast alle Patienten wurden schon operiert, oder bekamen die stärksten Medikamente der Stufe 3 (Biological). Dies lässt vermuten, dass die Lage von Wisconsin (nördlich-zentral) (Breitengrad 43° N) ein entscheidender Faktor für die gehäufte Anzahl schwer betroffener CED-Patienten ist, oder die zugrunde liegende Lebensweise der schwerbetroffenen. Krank und beschränkt auf das Haus zu sein. Ob Vitamin-D₃-Mangel ein potenzieller Faktor für CED ist oder eine Wirkung von chronischen Darmentzündungen, bleibt unklar. Das Studiendesign erlaubte eine Assoziation zwischen Vitamin-D₃-Mangel und Aktivität der Erkrankung zu identifizieren. Bei prospektiven Studien dürfte man so eine Kausalität nicht einfach behaupten. Zukünftigen Studien sollten eher Global angesehen werden und im Nord- und

Südgefälle eingeteilt werden. Damit man klarere Aussagen treffen kann über ein Vitamin-D₃-Mangel durch zu geringe Sonneneinstrahlung und eine CED-Erkrankung.

Diskussion zur Studie 11.3:

Die orale Einnahme von 1200 I.E. Vitamin D₃ war gut verträglich. Die Schubrate sank von 29 % auf 13 % innerhalb eines Jahres. Bei dieser Studie lässt sich noch keine genaue Aussage machen, inwiefern das Azathioprin und Rauchen einen Einfluss auf die beiden Gruppen bei der Einnahme der Präparate hatte. Der Umfang dieser Studie war es nicht, die zellulären Mechanismen über Vitamin-D₃-Effekte bei der Entzündung zu untersuchen, sondern positive klinische Endpunkte bei Morbus Crohn Patienten mit Vitamin-D₃-Supplementierung zu bekommen. Zum Zeitpunkt der Studie war es die erste klinische Studie die sich nicht nur mit in vitro, sondern auch am Menschen mit einem aktiven Krankheitsverlauf von Morbus Crohn mit Vitamin D₃ Supplementierung beschäftigt hatte. Möglicherweise reduziert eine Vitamin D₃ Supplementierung die Rezidivrate und ermöglicht eine längere Remission. Zum Zeitpunkt dieser Studie waren die Supplementierung von 1200 I.E. als hoch eingestuft. Die Empfehlung hat sich seitdem aber geändert. Heute ist mehr als 2000-4000 I.E. pro Tag als unbedenklich eingestuft. Dies müsste bei einer nächsten Studie mit beachtet werden und die Dosis von Vitamin D₃ erhöht und auf das Körpergewicht angepasst werden. Größere Klinische Studien sind erforderlich, um festzustellen, ob Vitamin D₃ das Rezidivrisiko bei Morbus Crohn Patienten reduziert.

Diskussion zur Studie 11.4

Es gab in der Studie einige Diskussionen ob Vitamin-D₃-Mangel eine ursächliche Rolle bei Morbus Crohn spielt, oder nur die Folge der intestinalen Malabsorption ist. Die Beobachtung aus der Studie besagt das die 1,25-D₃-Signalisierung ein direkter Auslöser der NOD2-Gene, nicht "unbedingt" mit einem Mangel an Vitamin D₃ in Verbindung steht. Sondern die Insuffizienz vom NOD2-Genen bei der Entwicklung einer Crohn'schen Krankheit eine ursächliche Rolle spielt. Wichtig ist auch zu erwähnen, dass die Heterozygoten mit inaktivierten NOD2-Mutationen eine starke Anfälligkeit für Morbus Crohn bedeuten, gerade wenn ein Vitamin-D₃-Mangel besteht. Gleichzeitig finden sich bei Patienten mit Morbus Crohn auf der Dünndarmschleimhaut anhaftende Bakterien, die es bei Gesunden dort nicht gibt. Das Immunsystem richtet sich auch nicht primär gegen die eigenen Körperzellen, es richtet sich gegen die ganz normalen Darmbakterien. In der Studie geht man im

Wesentlichen davon aus, dass die Zerstörung der eigenen Gewebestrukturen im Laufe der Entzündung sozusagen als eine Art „friendly fire“ oder kollateral-Schaden verstanden werden kann. Das Immunsystem scheint die Abwehr von Bakterien für so wichtig zu halten, dass es dabei bereit ist, die Zerstörung der eigenen Darmschleimhaut in Kauf zu nehmen. Man sollte auch die Defensine hervorheben. Das sind Antibiotika, die der Körper selbst bildet, um so an seinen Oberflächen Bakterien und andere Mikroorganismen zu bekämpfen. Defensine sind relativ kleine Peptide mit antimikrobieller Wirksamkeit gegen eine große Vielzahl von gramnegativen und grampositiven Bakterien, säurefesten Stäbchen (Mykobakterien), Pilze, umhüllte Viren und Protozoen. Defensine werden von den Oberflächen-Zellen des Darms (Epithelzellen: 1. Verteidigungslinie), aber auch in der Lunge, in der Haut, im Knochen und in Blutzellen gebildet. Sie zählen zum angeborenen unspezifischen Immunsystem.

Studie	Probanden	Verteilung	Durchführung	Evidenzklasse	Empfehlungsgrad	Ergebnisse
Wang, et al.: 2010	Morbus Crohn gesunde Probanden	n = 48 n = 46	Genetik-Test bei Morbus Crohn und gesunden Probanden mit und ohne Vitamin-D ₃ -Mangel	IIa	B	Lässt erkennen das bei Morbus Crohn Patienten ein fehlendes oder fehlgeleitetes NOD2-Gen als Krankheitsursache zu identifizieren ist, wodurch sich dann Bakterien in die Mukosa einnisten und Entzündungen hervorrufen.
Joergensen, et al.: 2010	Morbus Crohn (Placebo) Morbus Crohn (Medikament)	n = 101 n = 403	Beurteilung durch vorher festgelegte Studienstandards	IIb	B	Die Beobachtungsstudie stellt ebenfalls ein Zusammenhang zwischen ein Vitamin-D ₃ -Mangel und der Erkrankung Morbus Crohn fest.
Ulitsky, et al.: 2011	Colitis Ulcerosa Morbus Crohn	n = 30 n = 30 (supplementiert und ausreichend)	Mausexperiment an lebenden Mäusen	Ib	A	Zeigt einen Zusammenhang zwischen ausgeschalteten Vitamin-D-Rezeptor durch IL-10 KO-Mäuse und Vitamin-D ₃ -Mangel
Cantorna, et al.: 2000	Vitamin-D ₃ -Mangel IL-10 KO-Mäuse: Vitamin-D ₃ -Mangel IL-10 KO-Mäuse, ab der 7 KW: Supplementiert Vitamin-D ₃ -ausreichend:	n = 30 n = 30 (supplementiert und ausreichend)	Mausexperiment an lebenden Mäusen	Ib	A	Zeigt einen Zusammenhang zwischen ausgeschalteten Vitamin-D-Rezeptor durch IL-10 KO-Mäuse und Vitamin-D ₃ -Mangel

12 Zusammenfassung und Abstract

Seit der ersten Hälfte des zwanzigsten Jahrhunderts, weiß man um die Bedeutung des Vitamin D₃, das im Körper durch die Sonneneinstrahlung synthetisiert wird. Lange Zeit hat man die Funktion von Vitamin D₃ nur auf den Knochen- und Nierenstoffwechsel beschränkt. Seit einigen Jahren ist es sicher belegt, dass das Vitamin D₃ mehr als nur ein einfaches Vitamin ist. Es greift nachweislich, als sogenanntes Prohormon, in verschiedene molekulare und makroskopische Stoffwechselprozesse ein. Wenn keine Synthese durch die Sonne aufgrund mangelnder Sonnenexposition erfolgt oder zu wenig durch die Ernährung oral zugeführt wird, leert sich der Vitamin-D₃-Spiegel im Körper zunehmend. Daraus kann ein schwerer Mangel an Vitamin D₃ folgen, an derer sich schwere Erkrankungen anschließen. Seit einigen Jahren wird kontrovers über die tägliche Mindestaufnahme und Maximal-Dosis von Vitamin D₃ bei verschiedenen Ernährungsgesellschaften und in der Fachwelt diskutiert. Die Obergrenze von oraler Vitamin-D₃-Zufuhr wurde erst im Jahr 2012, um das Vierfache im Vergleich zu 2011, erhöht. Die vorliegende Abschlussarbeit beschäftigt sich mit der funktionellen Bedeutung von Vitamin D₃ auf den Organismus, sowie den Zusammenhang zwischen einem Vitamin-D₃-Mangel und den daraus resultierenden Mangelzuständen die sich durch Infektanfälligkeit und/oder chronische Erkrankungen wie z.B. Morbus Crohn zeigen. Cantorna hat im Jahr 2000, als einer der Ersten, die Studie am Mausmodell veröffentlicht und entscheidende Hinweise auf einen Mangel an Vitamin D₃ bei einem ausgeschalteten Peptid (Interleukin-10) gezeigt. Die Mäuse, die ein ausgeschaltetes Peptid und einen Mangel an Vitamin D₃ hatten, bekamen innerhalb weniger Tage eine Enterokolitis. Durch die Gabe eines Vitamin-D₃-Präparates bildeten sich die Symptome der Kolitis innerhalb von 14-Tagen wieder zurück. Diese Art der Studie kann nicht beim Menschen durchgeführt werden, da man nicht einfach ein wichtiges Peptid in der Stammzelle eines Embryonen ausschalten darf, es ist ethnisch nicht vertretbar. Dies ist aber ein toller Ansatz, um die Entstehung und Entschlüsselung von Morbus Crohn besser zu verstehen. Ich bin der Überzeugung dass so letztlich bessere Behandlungsmethoden entwickelt werden können. Die retrospektive Beobachtungsstudie von Ulitsky aus dem Jahr 2011 hat die Frage, ob ein länger bestehender Vitamin-D₃-Mangel einen Morbus Crohn auslöst oder der Morbus Crohn einen Vitamin-D₃-Mangel mit sich bringt, zum Teil beantwortet. Auch wenn die Größe der Studienteilnehmer für ein gesichertes Ergebnis zu gering war, kann man sagen,

dass ein Zusammenhang zwischen einem länger bestehenden Vitamin-D₃-Mangel und einem Ausbruch der Erkrankung mit Morbus Crohn zu erkennen ist. Die Studie um Joergensen aus dem Jahr 2010 war die erste Studie, die die klinische Wirksamkeit von oralen Vitamin-D₃-Präparaten bei Morbus Crohn-Patienten gezeigt hat. Bei einer weiteren Studie, sollte man sich nicht nur auf Dänemark beschränken, sondern sie auf die Europäische-Union ausweiten. Nur so lässt sich eine genauere Analyse, Auswertung und der Bedarf an Vitamin D₃ bei chronisch Erkrankten gezielter bestimmen und in Zukunft wohlmöglich die Rezidivrate mit einem low-cost-produkt (Vitamin D₃) senken. Die wohl vielversprechendste Studie ist die von Wang aus dem Jahr 2010, die das genaue Entzündungsgeschehen anhand der Genetik von Morbus Crohn-Patienten und gesunden Probanden untersucht und neue Erkenntnisse bezüglich des Vitamin-D₃-Mangels bei beiden Kohorten auf der genetischen Ebene gefunden hat. Als Beispiel ist das Defensin zu nennen - ein natürliches Antibiotikum der Mukosa, welches zur Gesunderhaltung der Mukosa dient und durch hoch dosierte Gaben von Vitamin D₃ nachweislich erhöht wird. Dieses wirkt sich wiederum positiv auf die Entzündungskaskade aus. Dies sind tolle Ansätze um in Zukunft noch gezieltere Medikamente für die bis jetzt als unheilbar geltende Erkrankung Morbus Crohn zu finden, bei denen vielleicht auch ein hochdosiertes Vitamin-D₃-Präparat eine Rolle spielen wird. Die hier bewerteten Studien lassen die Hypothesen um Vitamin D₃, wie sie in der einschlägigen Fachwelt seit einigen Jahren veröffentlicht werden, immer mehr Gewissheit werden. Gerade wenn man den Bezug [Nord- und Südgefälle (USA, Europa und Asien)] betrachtet, scheint eine Sonnenexposition ein entscheidender Faktor für ein Ausbrechen einer chronischen Erkrankung zu sein, wie z.B. Morbus Crohn. Auch wenn die bis jetzt postulierten Studien oft eine zu geringe Anzahl von Probanden hatte, ist bei allen Studien doch eins gleich - Vitamin D₃ verbessert die Gesundheit des Individuums.

Abstract

Since the first half of the twentieth century, we know about the importance of vitamin D₃, which is synthesized in the body through sun exposure. For a long time it has restricted the function of vitamin D₃ only on the bone and kidney metabolism. For several years, there is evidence that vitamin D₃ is certainly more than just a simple vitamin. It uses a so-called evidence of a prohormone, in different molecular and macroscopic metabolic processes. If no synthesis by the sun is due to lack of exposure to the sun, or too little is taken orally by the diet, the vitamin D₃ levels in the body empty increasingly. This can become a severe deficiency of vitamin D₃ follow, which can be connected to serious diseases. For several years, controversy over the minimum daily intake and maximum dose of vitamin D₃ in various food companies and in the expert world. The upper limit of oral vitamin D₃ intake was increased only in 2012 by four times compared to 2011. The present thesis deals with the functional role of vitamin D₃ in the body, as well as the association between vitamin D₃ deficiency and the resulting deficiencies revealed by infections or chronic diseases such as Crohn's disease. Cantorna in 2000, shown as one of the first, the study published in the mouse model and decisive evidence of a lack of vitamin D₃ in an off peptide. The mice that had a deactivated peptide and a lack of vitamin D₃, got within a few days enterocolitis. By administering a vitamin D₃ preparation, the symptoms of colitis were within 14 days back. This type of study can't be performed in humans because you can't simply turn off an important peptide in the stem cell of an embryo, it is not ethically acceptable. However, it is a great approach to understand the development of Crohn's disease and decryption better. I am convinced that so ultimately better treatments could be developed. The retrospective study of Ulitsky from the year 2011 has answered the question whether a long-standing vitamin D₃ deficiency causes Crohn's disease, or Crohn's disease brings a vitamin D₃ deficiency with in part. Even if the size of the study participants was too small for a reliable result, one can say that is a long standing association between vitamin D₃ deficiency and an outbreak of the disease with Crohn's disease to identify. The study by Joergensen from 2010 was the first study that has demonstrated the clinical efficacy of oral vitamin D₃ supplements in Crohn's disease patients. In another study, one should not be limited to Denmark, but they extend to the European Union. Only way to achieve a more accurate analysis, and evaluation of the need for vitamin D₃ determine targeted at chronic illnesses and reduce it in the future, the possible

recurrence rate with a low-cost product (vitamin D₃). The most promising study is that of Wang in the year 2010, the exact inflammation is based on the genetics of disease investigated Crohn's disease patients and healthy volunteers and found new insights into the vitamin D₃ deficiency in both cohorts at the genetic level. An example is the defensin call. A natural antibiotic of the mucosa, which is used for maintaining the health of the mucosa and is proven to increase doses by high dose of vitamin D₃. This in turn has a positive effect on the inflammatory cascade. These are great approaches to find in the future even more targeted drugs for far regarded as incurable disease, Crohn's disease, which is perhaps a high-dose vitamin D₃ preparation play a role. The studies assessed here will allow the hypotheses to vitamin D₃ as published in the relevant scientific community for several years, more and more certainty. Especially when one looks at the relation [North and South divide (U.S., Europe and Asia)], appears to be a solar exposure to be a deciding factor for a break out of a chronic disease, such as Crohn's disease. Although the postulated until now studies often had an insufficient number of volunteers, is in all studies but one equals - vitamin D₃ improves the health of the individual.

13 Literaturverzeichnis und Anhang

- Bässler, K.-H.; et al: Vitamin – Lexikon, München (Urban & Fischer), 2002
- Baenkler, H.-W.; et al.: Innere Medizin, Stuttgart (Thieme), 2001
- Bierbach, E.; et al: Naturheilpraxis Heute, München (Elsevier), 2006
- Biesalski, K.-H.; Grimm, P.: Taschenatlas der Ernährung, 2004
- Burmester, G.-R.; Pezzutto, A. et al.: Color Atlas of Immunology. Stuttgart, New York (Georg Thieme Verlag), 2003
- Cannell, JJ. et al.; Epidemic influenza an Vitamin D. Epidemiol Infect. 134: S. 1129-40, 2006)
- Elmadfa, I.; Leitzmann, C.: Ernährung des Menschen, Stuttgart (Eugen Ulmer), 2004
- Elmadfa, I.; et al: Die große GU Nährwert Kalorien Tabelle, München (Gräfe und Unzer Verlag), 2010
- Helden, R.: Gesund in sieben Tagen, Dresden, 2012
- Hick, A.; Hick, C.: Intensivkurs Physiologie, München (Elsevier), 2006
- Hoffman, J.-C.; et al: S3-Leitline und Diagnostik für M. Crohn, S. 1095, 2008
- Hoffmann, Jörg C.; Kroesen, Anton, J.; Klump, Bodo (Hrsg.): Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Das CED- Handbuch für Klinik und Praxis. Stuttgart, New York (Georg Thieme Verlag), 2009
- Holick MF, Calcium plus Vitamin D an the risk of colorectal cancer. N Engl J Med. 354: S. 2287-8, 2006)

- Kirch, W.; et al.: Aspekte der Prävention, Stuttgart (Thieme), 2010
- Klein L. et al: Nature Reviews Immunology; S. 9, 2009, S.833-844
- Klinke, R.; Silbernagel, S.: Lehrbuch der Physiologie, Stuttgart (Thieme), 2001
- Liu et al., Cutting edge: vitamin - D - mediated human antimicrobial activity against Mycobacterium tuberculosis...J. Immunol. 179: S. 2060-3, 2007
- Pietrzik, K.; Golly, I.; Loew, D.; Handbuch der Vitamine, München (Elsevier), 2008
- Roitt, I.-M.; Brostoff, J.; Male, .-M.: Kurzes Lehrbuch der Immunologie, Stuttgart (Thieme), 1995
- Steck, N.; et al.; Haller, D.: Enterococcus faecalis Metalloprotease Compromises Epithelial Barrier and Contributes to Intestinal Inflammation; Gastroenterology, Volume 141, Issue 3, Pages 959-971, 2011
- Stein, Jürgen.; Dignass, Axel (Hrsg.): Gastroenterologie Update 2001, Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Berlin, Heidelberg, New York, (Springer) 2001
- Spritzer, V.; Spritzer, N.: Super – Vitamin D, Kirchzarten, 2009
- Stefansson, V.; The Friendly Arctic Diet: the story of five years in polar region 1922
- Szeto, Fl.; et al Involvement of the Vitamin D receptor in the regulation of NF-kappaB activity in fibroblasts, J Steroid Biochem Mol Biol. S. 575-9, 2007

14 Zeitschriften

Baldermann, C.; et al.: UMID. Umwelt und Mensch - Informationsdienst, Bundesamt für Strahlenschutz, 2. 2012

Caspary, W.: Nährstoffresorption im Dünndarm, DCCV-Journal, 1.1997, S. 16-27

Cantorna, M.T.; et al.: 1,25-Dihydroxycholecalciferol Prevents and Ameliorates Symptoms of Experimental Murine Inflammatory Bowel Disease, Journal Nutrition, 11.2000 vol. 130, S. 2648-2652

Dähler, F.: Dipl. Ernährungsberaterin HF, Universitätsklinik Inselspital, Bern
Kardiovaskuläre Prävention und Rehabilitation, Journal 195, 2009

Gröber, U.: Vitamin D₃ ein altes Vitamin im neuen Licht, Medizinische Monatszeitschrift für Pharmazeuten, 2010

Grant, W.B.; Holick, M.F.: Benefits and Requirements of Vitamin D for Optimal Health: A Review, 2005

Hahn, A.: Neue Erkenntnisse zu Vitamin D, Deutsche Apotheker Zeitschrift, 2005

Holick, M.: Die Vitamin-D-Epidemie und seine gesundheitlichen Folgen, the Journal of Nutrition, 2005

Joergensen, J.P.; Agnholt, J.; Glerup, H.; et al.: Vitamin D₃ treatment in Crohn's Disease - a randomized double-blind placebo-controlled study, Aliment Pharmacol Therapeutics, 2010; 32: S. 377-383

Linseisen, J.; et al.: Leitfaden: Vitamin D₃ und Prävention ausgewählter chronischer Krankheiten, DGE e.V., 2011

Loftus, E.-V. Jr.; Sandborn, W.-J.: Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 31, 2002: 1–20

Loftus E.-V. Jr.: Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 126: 2004,1504–1517

Iijima, H.; Shinzaki, S.; Takehara, T.: The importance of vitamins D and K for the bone health and immune function in inflammatory bowel disease, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Osaka, Japan, *Curr Opin Clin Nutr Metab Pflege*. 2012 Aug 20

Moum B *et al.*: Seasonal variations in the onset of ulcerative colitis. *Gut*38: 1996, 376–378

Munger, K.-L.: *et al.*: Vitamin-D-Zufuhr und das Auftreten von Multipler Sklerose, *Neurology* volume 62, 2004, S. 60

Zeng, L.; Anderson, F.-H.: Seasonal change in the exacerbations of Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 31:1996, 79–82

Schultz, M.; Butt AG,: Is the north to south gradient in inflammatory bowel disease a global phenomenon?, University of Otago, Dunedin, Neuseeland *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012 Aug; 6 (4) :445-7

Sellu, D.-P.: Seasonal variation in onset of exacerbations of ulcerative proctocolitis. *J R Coll Surg Edinb* 31:1986, 158–160

Thompson, S.D.; *et al.*: a genome-wide scan for juvenile rheumatoid arthritis in affected sibpair families provides evidence of linkage, Cincinnati Children's Hospital, *Arthritis Rheumatism* 50: S. 72, 2004

Ulitsky, A.; *et al.*: Vitamin D Deficiency in Patients with inflammatory Bowel Disease, Medical College of Inflammatory Bowel Wisconsin Disease Center, *Journal Parenteral & Enteral Nutrition*, May 2011 vol. 35 Nu. 3 S. 308-316

Wang, T.-T.,; et al.: Direct an Indirekt Induction by 1,25-(OH)₂-D₃ of the NOD2/CARD15-Defensin β2 Innate Immune Pathway Defective in Crohn Disease, The Journal of Biology Chemistry, Vol. 285: S. 2227-2231, 2010

Yu, S.; Bruce, D.; Froicu, M.; et al.: Failure of T Cell homing reduced CD4/CD8 alpha intra epithelial lymphocytes and inflammation in the gut of vitamin D receptor KO mice, Proceeding of the National Academy of Science, 12.2008; 105 (52): S. 2034-9

15 Internet

www.swr.de/odyssey/-/id=1046894/nid=1046894/did=2478586/1izd09i/, 02.09.2012

www.Hexal.de/grundwissen/magen, 03.09.2012

www.vis.bayern.de/ernaehrung/ernaehrung/ernaehrung_allgemein/folsaeure.htm,
04.09.2012

www.upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/8/89/Acetyl-CoA.svg, 04.09.2012

www.chirurgie-portal.de/news/vitamine-deutschland-nahrungsergaenzung.html,
04.09.2012

www.pictures.doccheck.com/de/photos/54911/11022/menschliche-zelle, 05.09.2012

www.user.meduni-graz.at/Helmut.Hinghofer-szalkay, 14.09.2012

www.dccv.de/crohn-colitis/morbus-crohn, 17.09.2012

www.ebm-netzwerk.de/was-ist-ebm/grundbegriffe/definitionen, Prof. D. L. Sackett,
21.09.2012

www.dge.de/pdf/ws/DGE-Stellungnahme-VitD-111220.pdf, S.7

www.labor-enders.de/vitamin_d, 21.09.2012

www.uniklinik-ulm.de/struktur/kliniken/innere-medizin/klinik-fuer-innere-medizin-i/home/klinische-schwerpunkte/ambulanzen/chronisch-entzuendliche-darmerkrankungen/endo/endobilder.html#c13357, 26.09.2012

www.iom.edu/Home/Global/News%20Announcements/~/_media/Files/Activity%20Files/Nutrition/DRI/DRI_Summary_Listing.pdf, 28.09.2012

www.focus.de/gesundheit/ratgeber/verdauung/darm/symptome/tid-6694/morbus-crohn_aid_64833.html, S.2-3, 01.11.2012