



Vitamin D, Hautimmunsystem und Sonnenschutz

Mini-Symposium des Zentrums für Fremdstoffrisikoforschung / Center for Xenobiotic Risk Research (XERR), Universität Zürich Irchel, 21. Januar 2010

Die Initiantin des Mini-Symposiums war das XERR, das interuniversitäre Kompetenzzentrum für Toxikologie, welches durch die Universitäten Zürich und Basel sowie das Wasserforschungsinstitut Eawag in Dübendorf getragen wird. Das Symposium fand im Rahmen der 17. XERR-Fortbildungsveranstaltung in Toxikologie statt. Die wissenschaftlichen Organisatoren, PD Dr. s. nat. Margret Schlumpf und Prof. Dr. med. Walter Lichtensteiger, GREEN (Group for Reproductive, Endocrine and Environmental Toxicology), Zürich, moderierten die Fortbildungsveranstaltung.

Vitamin D₃ und dessen Metaboliten in der Haut

Dr. med. Bodo Lehmann, Klinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden, stellte sowohl den klassischen Vitamin-D-Stoffwechsel als auch die autonomen Vitamin-D-Stoffwechselvorgänge der Keratinozyten vor und zeigte die Doppelrolle der Haut auf, welche sowohl Ort der Vitamin-D-Synthese als auch Ziel für biologisch aktive Vitamin-D-Metaboliten ist.

Der klassische Vitamin-Stoffwechsel beginnt in der Haut mit der UV-B-induzierten Photolyse von 7-Dehydrocholesterol zum thermodynamisch instabilen Prävitamin D₃, dessen gebildete Menge auch bei höheren UV-B-Dosen im Gleichgewicht bleibt (Abbildung 1). Bevor dieses temperatur- und zeitabhängig zu Vitamin D₃ isomerisiert, kann es zu physiologisch inaktivem Lumisterol oder Tachysterol abgebaut werden. Um sich vor einer Vitamin-D-Intoxikation zu schützen, wird bei zu viel Sonneneinstrahlung das Vitamin D₃ in unwirksame Sterole (Suprasterol-1 und -2 sowie 5,6-Transvitamin D₃) umgewandelt. In der Leber und der Niere finden danach zwei Hydroxylierungsprozesse mittels 25-Hydroxylase und 1 α -Hydroxylase statt. Für den Transport dorthin erfolgt eine Bindung des Vitamins D₃ an Carrierproteine. Der Leber-Metabolit 25-Hydroxyvitamin D₃ wird in der Niere weiter hydroxyliert und in das biologisch aktive 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ (1 α , 25[OH]₂D₃, Calcitriol) umgewandelt (Abbildung 2). Dieser Prozess findet auch in anderen Geweben wie der Prostata, Lunge oder im Darm statt.

Wie viel Vitamin D gebildet wird, hängt sowohl von extrinsischen Faktoren wie Jahreszeit (solarem Zenitwinkel), Wetter, Luftverschmutzung, Meereshöhe als auch von der individuellen Veranlagung ab. Unter anderem bildet der Hauttyp V und VI bei gleichen UV-B-Dosen weniger Vitamin D₃ als hellere Haut. Die Vitamin-D₃-Bildung in der Haut ist streng von der Wellenlänge der UV-Strahlung abhängig und erreicht ein Maximum bei 302 nm.

Da die Serumkonzentration von Calcitriol in der Haut zu niedrig ist, um hormonelle Effekte auszulösen, muss ein weiterer Stoffwechselweg vorhanden sein. Seit kurzem konnte gezeigt werden, dass die

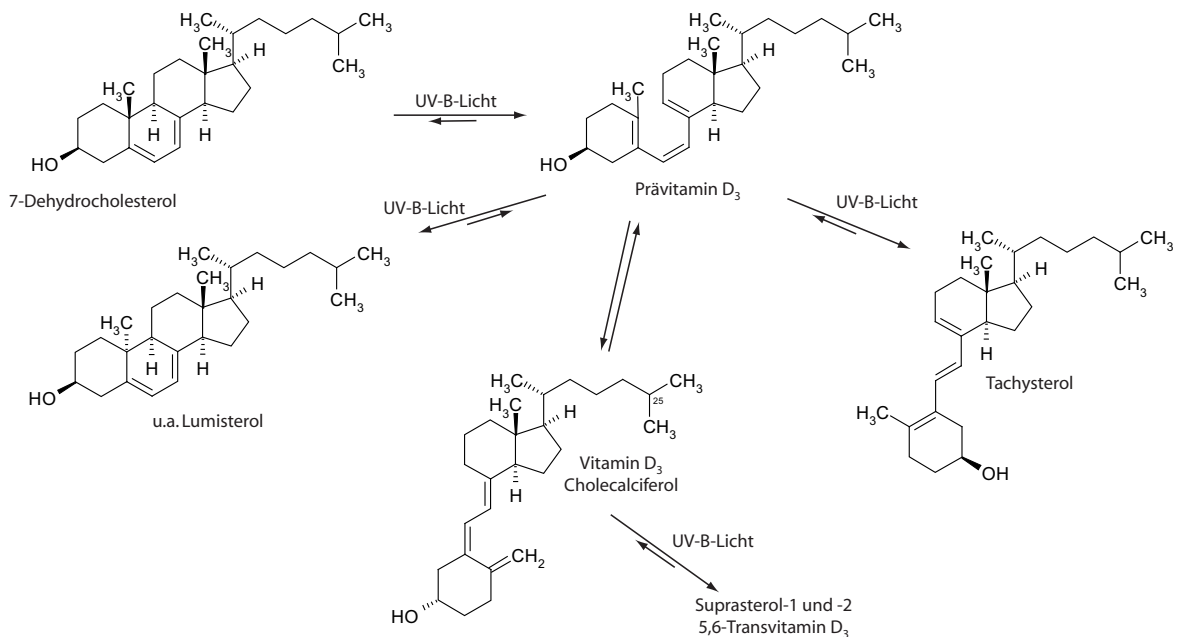


Abbildung 1: Metaboliten des 7-Dehydrocholesterols in der Haut (vereinfachte Darstellung, nach M.F. Holick)

epidermalen Keratinozyten über einen autonomen Vitamin-D₃-Stoffwechsel verfügen. Das heisst, es findet nicht nur die schon lange bekannte UV-B-induzierte photochemische Umwandlung von 7-Dehydrocholesterol (DHC) in Vitamin D statt, sondern auch dessen weitere Metabolisierung zu hormonell aktivem Calcitriol. Dabei kommt es zur enzymatisch gesteuerten Hydroxylierung des Photolyseproduktes über das Zwischenprodukt 25-Hydroxyvitamin D₃ in das biologisch aktive Endprodukt 1,25-Dihydroxyvitamin D₃. Die lokale Calcitriolsynthese der Haut ist von potenzieller Bedeutung, da Calcitriol nicht nur in Keratinozyten, sondern auch in dermalen immunkompetenten Zellen (z.B. Monozyten, T- und B-Lymphozyten, Langerhanszellen) wichtige Zellfunktionen reguliert. Während in Keratinozyten der vollständige Metabolismus von 7-DHC zu 1 α ,25(OH)₂D₃ stattfindet, exprimieren dermale Fibroblasten in vitro die 1 α -Hydroxylase nicht. Man geht davon aus, dass sie für die Keratinozyten eine wichtige Rolle in der Bereitstellung von Calcitriolpräkursoren spielen.

In Keratinozyten sind verschiedene, mit Proliferation und Differenzierung assoziierte Gene vorhanden, welche durch Calcitriol reguliert werden. Calcitriol und andere Vitamin-D-Analoga werden deshalb aufgrund ihrer antiproliferativen und Differenzierung induzierenden Wirkung in der Behandlung der Psoriasis vulgaris eingesetzt. Ebenso vermutet man, dass durch die Anwendung von UV-B-Lichttherapie die UV-B-induzierte Calcitriolsynthese in der Haut zum Teil therapeutisch wirksam sein könnte.

Vitamin D₃ hat des Weiteren einen entscheidenden Einfluss auf die antimikrobielle Abwehr der Haut.

Mit Hilfe von Immunzellen regt es die Bildung von Cathelicidinen an und schützt die Haut vor dem Eindringen von Mikroben. Dies könnte zu einem interessanten Ansatz in der Behandlung von infektiösen und entzündlichen Hauterkrankungen führen.

Wie viel Sonne braucht der Mensch?

Bezüglich der Fragestellung «Fluch oder Segen der UV-Sonnenstrahlung?» erörterte Prof. Dr. med. Jörg Reichrath, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, die Problematik eines erhöhten Hautkrebsrisikos bei zu viel Sonnenexposition und eines Vitamin-D-Mangels als Risikofaktor für viele diverse Erkrankungen bei Vermeidung von Sonne.

Hautkrebs ist in der weissen Bevölkerung weltweit die häufigste Krebsart, deren Inzidenz kontinuierlich ansteigt. Die UV-B-Strahlung ist ein ganz zentraler Faktor für die Tumorentstehung. Während das Basalzell- und das spinözelluläre Karzinom hauptsächlich an sonnenexponierten Hautstellen auftreten und das individuelle Erkrankungsrisiko mit der kumulativen UV-Strahlungsdosis korreliert, erhöhen intensive, kurzzeitige UV-Expositionen (Anzahl Sonnenbrände in der Kindheit) das Risiko, an einem malignen Melanom zu erkranken. Daneben existieren weitere Risikofaktoren wie heller Hauttyp, geschwächtes Immunsystem oder Papillomaviren.

Früher erschien die Devise zur Krebsprävention klar zu sein: Vermeidung von Sonnenexposition! Mit zunehmenden Erkenntnissen über die Bedeutung von

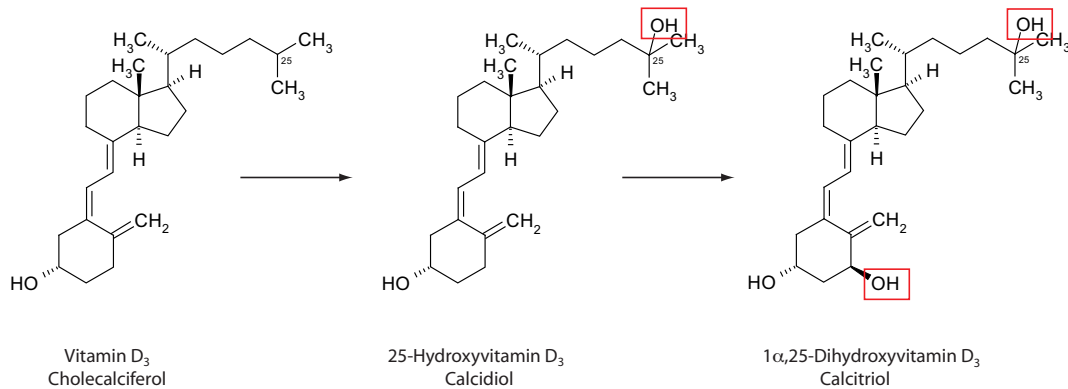


Abbildung 2: Die Hydroxylierungsschritte von Vitamin D₃ zu Calcitriol

Vitamin D muss, so Reichrath, die «Keine-Sonne-Politik» vieler Hautkrebspräventionskampagnen neu überdacht werden, da die Vermeidung von Sonne zu einem Vitamin-D-Defizit führt. Eine moderate UV-Strahlungsexposition hat auch positive Effekte. Unter anderem unterstützt diese immunmodulatorische Effekte und schützt möglicherweise vor einer Vielzahl unterschiedlicher Erkrankungen wie Krebs oder Autoimmunerkrankungen (Tabelle 1). Studien konnten zeigen, dass genügend hohe Vitamin-D₃-Spiegel das Darmkrebs-Sterberisiko positiv beeinflussen können. Sowohl im Tierexperiment als auch in epidemiologischen Studien scheint ein Vitamin-D-Mangel bei anderen Tumorarten ein Risikofaktor für die Krebsentstehung zu sein. Auch haben Patienten, die bestimmte Polymorphismen des Vitamin-D-Rezeptors aufweisen, eine schlechtere Prognose. Dies weist darauf hin, dass Vitamin D den klinischen Verlauf eines Tumors beeinflusst.

Was jedoch der optimale Vitamin-D-Status ist, ist Gegenstand vieler Diskussionen und muss noch systematisch durch Studien an individuellen Populationsgruppen analysiert werden. Heute wird eine minimale Tagesdosis von 1000 IU Vitamin D vorgeschlagen und eine Dosis von 4 bis 10 000 IU/Tag als optimal eingeschätzt. Zudem wird die Forderung nach Vitaminisierung von bestimmten Nahrungsmitteln laut.

Die UV-Strahlung bleibt ein zweischneidiges Schwert, da sowohl zu viel als auch zu wenig ungesund ist. Wie viel Sonnenexposition als angemessen gilt, ist in Tabelle 2 zusammengestellt. Die Herausforderung in Zukunft wird sein, die richtige Balance zwischen positiven und negativen Eigenschaften zu finden. Der beste Schutz vor Hautkrebs sind eine gute Information, korrektes Verhalten und ein adäquater Umgang mit Sonnenlicht. Gleichzeitig sollte ein vorliegender Vitamin-D-Mangel untersucht und zum Beispiel durch orale Substitution behandelt werden.

Neue Aspekte der durch UV-Strahlung induzierten Schutzmechanismen des Immunsystems der Haut

Dr. Hekla Sigmundsdottir, Assistenzprofessorin des Departements Hämatologie am Landspítali University Hospital in Reykjavik, Island, berichtete von den Forschungsarbeiten ihrer Gruppe über die Bedeutung der Sonnenexposition im Zusammenhang mit der Vitamin-D-Synthese zum Schutz des Immunsystems der Haut.

In der Haut kann Vitamin D durch die Einwirkung von UV-B-Strahlen ohne Beteiligung von Leber und Nieren vollständig in seine physiologisch aktive Form synthetisiert werden. 1,25(OH)₂D₃, die hydroxylierte aktive Form von Vitamin D, spielt eine wichtige immunologische Rolle bei der Vorbereitung der T-Zellen, damit diese ihre Funktion der Immunabwehr in der Dermis aufnehmen können. Die Referentin wies auf die Homologie zwischen UV-B-induziertem Vitamin D in der Haut und metabolisiertem Vitamin A im Darmgewebe hin, wodurch T-Zellen zur Einwanderung in die Epidermis beziehungsweise Lymphozyten zur Einwanderung ins Darmgewebe veranlasst werden. Eine wesentliche Rolle spielen dabei die dendritischen Zellen: Im Darm metabolisieren sie das durch die Nahrung aufgenommene Vitamin A zur aktiven Retinsäure und in der Haut das durch UV-B-Exposition induzierte Vitamin D₃ zum aktiven 1,25(OH)₂D₃.

Durch Mikroarraytechnik und andere Analyseverfahren konnte die Referentin nachweisen, dass die Gene, die Vitamin D in seine aktive Form zu hydroxylieren vermögen, in dendritischen sowie in T-Zellen vorkommen. In den Zellkulturen waren die Letzteren aber nur in Gemeinschaft mit dendritischen Zellen zur vollen Genexpression in der Lage, welche die Metabolisierung zu 1,25(OH)₂D₃ bewirkt. Das durch die Nahrung aufgenommene Vitamin D war nicht effektiv genug, um T-Zellen zum Einwandern in die obe-

Tabelle 1:

Die positiven Effekte einer moderaten UV-Strahlungsexposition

- induziert Vitamin-D-Synthese
- fördert Wohlbefinden
- senkt Blutdruck
- unterstützt immunmodulatorische Effekte (induziert antimikrobielle Peptide, steigert angeborene Immunantwort)
- schützt möglicherweise vor einer Vielzahl unterschiedlicher Erkrankungen wie Krebs, Autoimmunerkrankungen

Tabelle 2:

M.F. Holicks Formel für die empfohlene Sonnenexposition

Ausgehend von einer Totalkörperexposition (Badeanzug) mit einer Minimalerythemdosis (MED) $\geq 10\,000$ IU Vitamin D ist eine moderate Exposition:

- <18 Prozent der Körperoberfläche (Gesicht, Hände, Unterarm)
- 2–3 Mal pro Woche (Frühling bis Herbst)
- höchstens $\frac{1}{3}$ bis $\frac{1}{2}$ der minimalen Erythemdosis (MED)

ren Hautschichten zu veranlassen, und vermag wahrscheinlich in der Mikroumgebung der Haut keine spezifische Immunantwort zu generieren, die zur adäquaten Wahrnehmung der Reparaturmechanismen ausreicht. Damit zeigte Sigmundsdottir nicht nur gewisse Grenzen der Vitamin-D-Supplementierung, sondern betonte auch die Bedeutung einer moderaten Sonnenexposition unter Berücksichtigung der kanzerogenen Wirkung der UV-Strahlung.

Wirkung der Phototherapie mit UV-Bnb und UV-A1 auf die Vitamin-D-Serumspiegel

Dr. med. Laurence Feldmeyer, Universitätsspital Zürich, hatte in ihrer Forschungsgruppe untersucht, welche Auswirkungen die Bestrahlung der Haut mit UV-B-Licht im Schmalbandbereich (311 nm) und UV-A1-Licht (340–400 nm) auf die Vitamin-D-Serumspiegel hat. Der Vergleich hatte das Ziel, eine geeignete Formel und somit ein geeignetes Mass an nötiger UV-Exposition zu definieren, um einerseits einen Vitamin-D₃-Mangel und dessen negative Aus-

wirkungen auf das Kalziumgleichgewicht, den Knochenstoffwechsel, auf Zellwachstum und -differenzierung zu vermeiden und andererseits den Risiken der UV-Strahlung wie Hautalterung, DNA-Schäden, Immunsuppression und Hautkrebs vorzubeugen.

Aus Untersuchungen der Strahlungseinwirkung von UV-B-Licht in Abhängigkeit von der gewählten Bandbreite ist bekannt, dass die optimale Wellenlänge zur Produktion von Prävitamin D₃ im Bereich von 295 bis 300 nm liegt. Die maximale Konzentration von Vitamin D₃ kann bereits durch die Verwendung von Suberythemdosen erreicht werden. Eine Erhöhung der 25-Hydroxyvitamin-D-Konzentrationen mittels UV-Phototherapie konnte in verschiedenen Studien nachgewiesen werden. Allerdings fehlten Angaben zur verwendeten Strahlendosis und Häufigkeit der Therapieanwendung zum Erreichen eines bestimmten Resultates. Auch die quantitative Wirkung der Hautpigmentierung wurde nicht beschrieben. Zudem handelte es sich um kleine Studienkollektive über eine kurze Zeitspanne.

Ziel der von der Referentin, von PD Dr. Günther Hofbauer sowie weiteren Kollegen durchgeführten Studie war es, die Konzentrationen von 25-Hydroxyvitamin D, Kalzium, Parathormon, Phosphat, Albumin und C-reaktivem Protein bei Patienten am Universitätsspital Zürich zu bestimmen, die sich zur Behandlung von Hauterkrankungen einer Phototherapie mit UV-Bnb, UV-A1 oder einer Kombination UV-A1/UV-Bnb unterzogen. Die Hypothese war, dass UV-A keinen Einfluss auf die Vitamin-D-Synthese hat.

Die Laborwerte wurden vor Beginn der Lichttherapie, eine Woche nach Beginn und 12 Wochen nach Abschluss gemessen. Von den 31 Patienten der UV-Bnb-Gruppe beendeten 19 die Studie, bei der UV-A1/UV-B-Gruppe 4 von 15 und bei der UV-A1-Gruppe 6 von 14 Teilnehmern. Die Ergebnisse bestätigten wiederum, dass eine UV-B-Therapie die Vitamin-D-Serumspiegel erhöht. Neu konnte gezeigt werden, dass die Kombination UV-A/UV-B die Vitamin-D-Konzentrationen zwar ebenfalls zu erhöhen vermag, aber in geringerem Umfang als UV-B. Die Hypothese, dass UV-A1 keinen Einfluss auf die Vitamin-D-Serumspiegel hat, konnte ebenfalls bestätigt werden. Aus diesen Resultaten lässt sich ableiten, dass Solariumkampagnen und -besuche als Unterstützung der Vitamin-D-Synthese nicht zu rechtfertigen sind. Die UV-Strahlung in Solarien ist nicht identisch mit natürlichem Sonnenlicht: Der Anteil von UV-B-Strahlen beträgt nur zwischen 0,5 und 1,4 Prozent und reicht somit nicht aus, die Vitamin-D-Synthese zu beeinflussen, hingegen genügt dieser, um das Hautkrebsrisiko zu erhöhen. ●

Regula Patscheider und Gisela Stauber