

# Vitamin D in der Schmerztherapie

**Schmerzen sind der häufigste Grund für einen Arztbesuch. Die Vielfalt der Schmerzursachen erfordert eine sorgfältige Diagnostik, um eine zielgerichtete Therapie einleiten zu können. Dabei sollte immer auch an die Versorgung mit Vitaminen (z.B. B-Vitamine) und anderen neuroprotektiven Nährstoffen (z.B. Vitamin D) gedacht werden. Das Prähormon Vitamin D hat in diesem Zusammenhang eine besondere Bedeutung. Denn einerseits spielt eine unzureichende diätetische Verfügbarkeit an neuroprotektiven Nährstoffen bei der Pathogenese von Schmerzen eine wichtige Rolle. Andererseits können neuroprotektive Substanzen wie Vitamin D die pharmakologische Schmerztherapie sinnvoll unterstützen (1).**



Uwe Gröber

von Uwe Gröber

## Schmerz und Schmerztypen

Die International Association for the Study of Pain (IASP) definiert Schmerz als ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potenzieller Gewebeschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird und den Betroffenen zur Schonung beziehungsweise zur Vermeidung von Belastungen zwingt. Allerdings ist Schmerz nicht gleich Schmerz. Mediziner unterscheiden Schmerzen heute nicht nur nach den Ursachen, sondern vor allem auch nach den Mechanismen, die bei der Entstehung des Schmerzes eine Rolle spielen. Bei den Schmerztypen werden daher vor allem neuropathische von nozizeptiven Schmerzen unterschieden. Schmerzen werden als neuropathisch definiert, wenn sie als direkte Folge einer Erkrankung oder Läsion des zentralen und/oder peripheren somatosensorischen Nervensystems entstehen. Somit sind zum Beispiel die postzosterische Neuralgie, die schmerzhafte Polyneuropathie, Schmerzen nach traumatischen Nervenläsionen oder infolge von Rückenmarks- oder Hirnschädigungen klassische neuropathische Schmerzsyndrome. Nozizeptive Schmerzen entstehen infolge einer physiologischen Stimulation von Nozizeptoren, wobei das afferente somatosensorische System intakt ist. Der auslösende pathologische Prozess liegt im Gewebe. Nozizeptive Schmerzen stehen zum Beispiel bei Arthrose und rheumatoider Arthritis im Vordergrund (2, 3).

## Schnittstellen zwischen Schmerzen und Vitamin-D-Mangel

Das Vorkommen von Vitamin-D-Rezeptoren und des Enzyms  $1\alpha$ -Hydroxylase ( $1\alpha$ OHase) sind in zahlreichen

Bereichen des Zentralnervensystems, insbesondere im Hippocampus und Hypothalamus nachgewiesen worden. Diese Bereiche sind auch an der Entwicklung muskuloskeletaler Schmerzen (z.B. Fibromyalgie) beteiligt. Auch die Expression des Vitamin-D-Rezeptors (VDR) in vielen Zellen des Immunsystems wie Monozyten, dendritischen Zellen und Lymphozyten legt eine potenziell wichtige Rolle des Vitamin-D-Signalwegs für die Immunabwehr nahe. Zusätzlich exprimieren Zellen des Immunsystems, wie Monozyten, die  $1\alpha$ OHase selbst und verfügen daher über ein komplettes Vitamin-D-System, das auch lokal reguliert werden kann (4–6).

Ein Mangel an Vitamin D ( $25[\text{OH}]\text{D} < 20 \text{ ng/ml}$ ) ist mit einer Vielzahl verschiedener muskuloskeletaler Schmerzen und Erkrankungen assoziiert, wie Brust-, Kopfschmerzen, Fibromyalgie, Gelenk-, Muskel- und Rückenschmerzen, Fatigue bis hin zu Tumorschmerzen. Ein persistierender Vitamin-D-Mangel kann zudem Störungen in der Autoimmuntoleranz begünstigen und das Risiko für chronische Entzündungen erhöhen. Demzufolge können auch Entzündungsschmerzen (z.B. bei rheumatoider Arthritis) und neuropathische Schmerzen (z.B. bei diabetischer Neuropathie, Multipler Sklerose) durch eine Hypovitaminose D verstärkt werden (7–14). In Form seiner hormonaktiven Form beeinflusst und reguliert das Sonnenhormon  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  über Vitamin-D-Rezeptoren zahlreiche Komponenten des Immunsystems. Zu den Faktoren, die dabei auch eine Rolle bei der Ausprägung und Intensität von Schmerzen haben, ist vor allem sein Effekt auf Gewebshormone, Entzündungsfaktoren sowie die Regulierung der Th1- und Th2-Balance und der proinflammatorischen Th-17-Zellen zu nennen (Tabelle).

Eine gute Versorgung mit Vitamin D ( $25[\text{OH}]\text{D}: 40\text{--}60 \text{ ng/ml}$ ) ist in allen Lebensphasen bedeutsam für die Entwicklung und Funktionalität des Nervensystems

(5, 16, 17). Vitamin D spielt eine zentrale Rolle bei der Hirnentwicklung, der Regulierung neuronaler Funktionen, der Ausprägung und Wirkung verschiedener Nervenwachstumsfaktoren und besitzt ausgeprägte nervenzellschützende Eigenschaften. Vitamin D moduliert darüber hinaus die neuronale Erregbarkeit sowie die Empfindlichkeit von Neurotransmittern gegenüber ihren Rezeptoren (z.B. GABA, NMDA). Ein Mangel an Vitamin D korreliert direkt mit der Ausprägung der muskulären Schmerzsymptomatik bei Fibromyalgie. Vitamin D kann die Muskelkoordination verbessern und die rezeptorvermittelte Muskelproteinsynthese stimulieren. Im Nervensystem wirkt 1,25(OH)<sub>2</sub>D über Wechselwirkung mit Vitamin-D-Rezeptoren als Neurosteroid und beeinflusst unter anderem die Bildung von neurotrophen Faktoren wie dem Nervenwachstumsfaktor BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor). Neurotrophe Faktoren kontrollieren Nervenzellen und sind an der Signalübertragung beteiligt. Auch an der Bildung des Nervenwachstumsfaktors GDNF (Glial Derived Neurotrophic Factor) ist 1,25(OH)<sub>2</sub>D im Gehirn beteiligt. Im Vergleich zu gesunden Kontrollen weisen beispielweise Patienten mit Fibromyalgie deutlich reduzierte GDNF-Spiegel in der Gehirn-Rückenmarks-Flüssigkeit auf. Der GDNF ist ein körpereigener Nervenwachstumsfaktor des Gehirns. Er wird von sogenannten Gliazellen produziert, eine Hauptzellart des Gehirns, und funktioniert dort wie eine Art Düngemittel oder Lebenselixier für alternde Nervenzellen (18, 19).

**Vitamin D in der Schmerztherapie**

In einer klinischen Studie mit 58 Patienten (Alter: 36,9 ± 9,2 Jahre) mit Fibromyalgie und chronischen Muskelschmerzen (25[OH]D < 25 ng/ml) wurde die bestehende Vitamin-D-Insuffizienz durch die orale Supplementierung von 50 000 IE Vitamin D/Woche über einen Zeitraum von 3 Monaten kompensiert. Der 25(OH)D-Status stieg unter der Supplementierung von 10,6 ± 5,1 ng/ml auf 46,5 ± 24,0 ng/ml an. Der Ausgleich des 25(OH)D-Status war mit einer ausgeprägten Reduktion der Muskelschmerzen, der körperlichen Abgeschlagenheit, der psychischen Symptome wie Depressionen und einer Verbesserung der Lebensqualität assoziiert. Die Anzahl der Fibromyalgiepatienten betrug zu Beginn der Studie 30 (52%) und reduzierte sich nach der Vitamin-D-Therapie auf 20 Patienten (34%). 85 Prozent der Patienten waren mit der Vitamin-D-Therapie zufrieden. In einer weiteren plazebokontrollierten Studie mit Patienten mit Fibromyalgie über einen Zeitraum von 20 Wochen konnte durch die Supplementierung von Vitamin D (50 000 IE/Woche für 3 Monate) ein Anstieg des 25(OH)D-Spiegels über 40 ng/ml und in der Folge auch eine signifikante Abnahme der Schmerzempfindlichkeit beobachtet werden (p < 0,001). Die Autoren der beiden Studien empfehlen generell bei unspezifischen Muskelschmerzen sowie einer erhöhten Schmerzempfindlichkeit der Muskulatur den 25(OH)D-Status zu kontrollieren und gegebenenfalls durch Supplementierung zu kompensieren (20, 21).

In einer randomisierten, doppelblinden und plazebokontrollierten Studie mit 80 Patienten mit muskuloskeletalen Schmerzen führte die Supplementierung von 4000 IE Vitamin D pro Tag nach 3 Monaten zu einer signifikanten Reduktion des Schmerzempfindens auf der

Tabelle:

**Schmerzen und Effekte von 1,25(OH)<sub>2</sub>D auf Immunzellen, modifiziert nach (5, 6, 15)**

| Faktor/Zellart                | Effekt |
|-------------------------------|--------|
| Antimikrobielle Peptide (AMP) | ↑      |
| Entzündung                    | ↓      |
| Th1-Zellen                    | ↓      |
| Th2-Zellen                    | ↑      |
| Regulatorische T-Zellen       | ↑      |
| Prostaglandin E2              | ↓      |
| Tumor-Nekrose-Faktor alpha    | ↓      |
| Leukotrien B4                 | ↓      |

Schmerzskala (Visuelle Analogskala/VAS: Schmerzempfinden). Auch der Bedarf an Analgetika und die Spiegel an proinflammatorischen und analgetisch wirksamen Zytokinen wie Leukotrien B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>), Prostaglandin E2 (PGE2) und Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF-α) wurden signifikant durch Vitamin D gesenkt (p < 0,05) (22). In einer weiteren Studie erhielten 49 Patienten mit diffusen muskuloskeletalen Schmerzen und Vitamin-D-Mangel (25[OH]D: 9,5 ng/ml) durch die Supplementierung von Vitamin D gemäss der Schwere des Vitamin-D-Mangels wie folgt kompensiert:

- 25(OH)D: ≤ 4 ng/ml: 3 × 200 000 IE Vitamin D im Abstand von je 10 Tagen (n = 6)
- 25(OH)D: 4,5–12 ng/ml: 2 × 200 000 IE Vitamin D im Abstand von je 10 Tagen (n = 27)
- 25(OH)D: 12,4–20 ng/ml: 1 × 200 000 IE Vitamin D (n = 16).

Unter der Vitamin-D-Supplementierung stieg der 25(OH)D-Status signifikant im Durchschnitt auf 47,52 ng/ml an (p < 0,001). Die Lebensqualität der Betroffenen (p < 0,001) und die Schmerzbelastung wurden signifikant durch Vitamin D verbessert (p < 0,001) (23). Auch in Studien mit Patienten mit Kniegelenksarthrose (n = 175) führte die Supplementierung von Vitamin D<sub>2</sub> (40 000 IE pro Woche für 6 Monate) zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität und zu einer Reduktion der Schmerzbelastung (p < 0,05) (24).

Darüber hinaus begünstigt ein Vitamin-D-Mangel laut aktuellen Studien auch das Auftreten von statinassozierten Muskelsymptomen (SAMS), die häufig unter einer Therapie mit Cholesterinsenkern vom Statintyp entstehen. Bemerkenswert ist, dass in den aktuellen Leitlinien der Europäischen Atherosklerose-Gesellschaft aus dem Jahre 2015 die Hypovitaminose D (25[OH]D < 20 ng/ml) unter den Begleiterkrankungen (z.B. Diabetes mellitus, HIV-Infektion, Schilddrüsenunterfunktion), welche SAMS fördern können, explizit als Risikofaktor aufgeführt wird. In einer Studie mit 621 Patienten unter Statintherapie wurde der 25(OH)D-Spiegel untersucht. 128 Patienten mit Myalgie hatten gegenüber den Patienten ohne Myalgie einen signifikant niedrigeren Vitamin-D-Status: 28,7 ± 1,2 gegenüber 34,3 ± 0,6 ng/ml (p < 0,0001). 64 Prozent der Patienten mit Myalgie (n = 82) und 43 Prozent der asymptomatischen Patienten (n = 214) hatten einen ausgeprägten Vitamin-D-Mangel. 38 der 82 Patienten mit Vitamin-D-Mangel und statininduzierter Myalgie erhielten neben dem Statin für einen Zeit-

raum von 12 Wochen 50 000 IE Vitamin D pro Woche. Der 25(OH)D-Spiegel stieg darunter von  $20,4 \pm 7,3$  auf  $48,2 \pm 17,9$  ng/ml signifikant an ( $p < 0,0001$ ). Bei 35 von 38 Patienten (92%) führte die Supplementierung von Vitamin D zum vollständigen Abklingen der Myalgiesymptome. In einer weiteren aktuellen Interventionsstudie mit 150 Patienten mit Hypercholesterinämie (Alter  $\pm 60$  Jahre) und mit einem unzureichenden 25(OH)D-Status ( $< 3$  ng/ml), die aufgrund von SAMS nicht mit einem Statin behandelt werden konnten, wurde zunächst der 25(OH)D-Status durch die Supplementierung von  $2 \times 50\,000$  IE Vitamin D pro Woche für 3 Wochen und danach 50 000 IE Vitamin D pro Woche ausgeglichen. Nach 3 Wochen wurden die Statine erneut zur Therapie der Hypercholesterinämie eingesetzt. Unter der begleitenden Supplementierung von Vitamin D waren nach 8,1 Monaten 131 von 150 Patienten (= 87%) frei von Muskelschmerzen, und die Statine wurden gut vertragen. Der 25(OH)D-Spiegel stieg von durchschnittlich 21 auf 40 ng/ml und normalisierte sich bei 117 (78%) von anfangs 150 Patienten mit Vitamin-D-Mangel und Statin-unverträglichkeit (SAMS). Das LDL-Cholesterin wurde im Durchschnitt von 146 mg/dl auf 95 mg/dl deutlich gesenkt. Eine Statintoleranz, die mit einem Vitamin-D-Mangel assoziiert ist, kann in vielen Fällen durch die Supplementierung von Vitamin D sicher und nebenwirkungsfrei kompensiert werden (25–29).

**Fazit**

Bei muskuloskeletalen Schmerzen sollte ein Vitamin-D-Mangel (25[OH]D  $< 20$  ng/ml) unter ärztlicher Kontrolle durch die Supplementierung von Vitamin D kompensiert und labordiagnostisch der Erfolg der Vitamin-D-Einnahme überprüft werden (Zielwert-25[OH]D 40–60 ng/ml). Die Lebensqualität und die Schmerzbelastung können durch Vitamin D signifikant verbessert werden.

**Korrespondenzadresse:**

**Uwe Gröber**  
**Akademie & Zentrum für Mikronährstoffmedizin**  
**Zweigertstrasse 55**  
**D-45130 Essen**  
**E-Mail: uwegroeber@gmx.net**  
**Internet: www.vitaminspur.de**

**Interessenkonflikte:**

Uwe Gröber ist Leiter und Gründer der Akademie für Mikronährstoffmedizin in Essen.

**Literatur:**

- Ames BN: Low micronutrient intake may accelerate the degenerative diseases of aging through allocation of scarce micronutrients by triage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103(47): 17 589–17 594.
- Deutsche Schmerzliga e.V., Chronischer Schmerz: Daten, Fakten, Hintergründe. Presseinformation, 2013.
- Binder A, Baron R: The pharmacological therapy of chronic neuropathic pain. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 616–626.
- Holick MF: Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357(3): 266–281.
- Gröber U, Reichrath J, Holick MF: Vitamin D: Update 2013: From rickets prophylaxis to general preventive healthcare. *Dermatoendocrinol* 2013; 5(3): 331–347
- Ooi JH, Chen J, Cantorna MT: Vitamin D regulation of immune function in the gut: why do T cells have vitamin D receptors? *Mol Aspects Med* 2012; 33(1): 77–82.
- Saps M, Blank C, Khan S et al.: Seasonal variation in the presentation of abdominal pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46(3): 279–284.
- Mitsikostas DD, Tsaklakidou D, Athanasiadis N, Thomas A: The prevalence of headache in Greece: correlations to latitude and climatological factors. *Headache* 1996; 36(3): 168–173.
- Munger KL, Levin LI, Hollis BW et al.: Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006, Dec 20; 296(23): 2832–2838.
- Oh RC, Johnson JD: Chest pain and costochondritis associated with vitamin D deficiency: a report of two cases. *Case Rep Med* 2012; 2012: 375730. doi: 10.1155/2012/375730.
- Gröber U, Holzhauer P, Kisters K, Holick MF, Adamietz IA: Micronutrients in Oncological Intervention. *Nutrients* 2016; 8(3). pii: E163. doi: 10.3390/nu8030163.
- Jesus CA, Feder D, Peres MF: The role of vitamin D in pathophysiology and treatment of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep* 2013; 17(8): 355. doi: 10.1007/s11916-013-0355-6.
- de Oliveira DL, Hirotsu C, Tufik S, Andersen ML: The interfaces between vitamin D, sleep and pain. *J Endocrinol* 2017; 234(1): R23–R36.
- Waikukul S: Serum 25-hydroxy-calciferol level and failed back surgery syndrome. *J Orthop Surg (Hongkong)* 2012; 20(1):18–22.
- Hewison M: Vitamin D and immune function: an overview. *Proc Nutr Soc* 2012; 71(1): 50–61.
- Hoel DG, Berwick M, de Groot FR, Holick MF: The risks and benefits of sun exposure 2016. *Dermatoendocrinol* 2016; 8(1): e1248325.
- Baggerly CA, Cuomo RE, French CB, Garland CF, Gorham ED, Grant WB, Heaney RP, Holick MF, Hollis BW, McDonnell SL, Pittaway M, Seaton P, Wagner CL, Wunsch A: Sunlight and Vitamin D: Necessary for Public Health. *J Am Coll Nutr* 2015; 34(4): 359–365
- Gröber U, Holick MF: Vitamin D: Die Heilkraft des Sonnenvitamins. 340 S., 3. komplett überarbeitete und erweiterte Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2015.
- Gröber U: *Gesund mit Vitamin D*. Südwest Verlag, München, 2017.
- Wepner F, Scheuer R, Schuetz-Wieser B, et al.: Effects of vitamin D on patients with fibromyalgia syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *Pain* 2014; 155(2): 261–268.
- Yilmaz R, Salli A, Cingoz HT et al.: Efficacy of vitamin D replacement therapy on patients with chronic nonspecific widespread musculoskeletal pain with vitamin D deficiency. *Int J Rheum Dis* 2016; 19(12): 1255–1262.
- Gendelman O, Itzhaki D, Makarov S, Bennun M, Amital H: A randomized double-blind placebo-controlled study adding high dose vitamin D to analgesic regimens in patients with musculoskeletal pain. *Lupus* 2015; 24(4-5): 483–489.
- Le Goaziou MF, Kellou N, Flori M et al.: Vitamin D supplementation for diffuse musculoskeletal pain: results of a before-and-after study. *Eur J Gen Pract* 2014; 20(1): 3–9.
- Glueck CJ, Budhani SB, Masineni SS et al.: Vitamin D deficiency, myositis-myalgia, and reversible statin intolerance. *Curr Med Res Opin* 2011; 27(9): 1683–1690.
- Manoy P, Yuktanandana P, Tanavalee A et al.: Vitamin D Supplementation Improves Quality of Life and Physical Performance in Osteoarthritis Patients. *Nutrients* 2017; 9(8). pii: E799. doi: 10.3390/nu9080799.
- Khayznikov M, Hemachandra K, Pandit R, Kumar A, Wang P, Glueck CJ: Statin Intolerance Because of Myalgia, Myositis, Myopathy, or Myonecrosis Can in Most Cases be Safely Resolved by Vitamin D Supplementation. *N Am J Med Sci* 2015; 7(3): 86–93.
- Jetty V, Glueck CJ, Wang P et al.: Safety of 50 000–100 000 Units of Vitamin D<sub>3</sub>/Week in Vitamin D-Deficient, Hypercholesterolemic Patients with Reversible Statin Intolerance. *N Am J Med Sci* 2016; 8(3): 156–162.
- Stroes ES, Thompson PD, Corsini A et al.: Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015; 36(17): 1012–1022.
- Gröber U: *Arzneimittel und Mikronährstoffe. 4. aktualisierte und erweiterte Auflage*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2018.