

Vitamin-D-Zusatz bei Multipler Sklerose

Kurze Einführung

Seit langem ist bekannt, dass Vitamin D an der Regulation der Spiegel von Kalzium und Phosphor im Körper und an der Knochenmineralisierung beteiligt ist. In den letzten Jahren wurde deutlich, dass Vitamin-D-Rezeptoren auf zahlreichen Zelltypen vorhanden sind. Es hat offensichtlich vielerlei Wirkungen in zahlreichen Systemen. Vitamin D₃, oder Cholecalciferol, wird in der Haut durch die Wirkung von Sonnenlicht auf einen Vorläufer gebildet. Es wird auch über die Nahrung aufgenommen. Die Zufuhr über die Nahrung alleine ohne Zusatz von Vitamin D reicht möglicherweise nicht aus. Vitamin D₃ selbst hat nur eine geringe biologische Aktivität. In einem Prozess in zwei Stadien wird es jedoch zunächst in der Leber zu 25(OH)D₃ hydroxyliert und dann in einer Reaktion, die durch Parathormon engmaschig kontrolliert wird, zu 1,25(OH)₂D₃ alpha-hydroxyliert. Dieses Molekül hat die stärkste biologische Aktivität.

Vitamin D und Multiple Sklerose

Seit langem ist bekannt, dass die MS eine geografische Verteilung hat. Diese ist komplexer als üblicherweise angegeben [Kurtzke JF. *A reassessment of the distribution of multiple sclerosis. Acta Neurol Scand.* 1975 Feb;51(2):137-57] und weist auf einen multifaktoriellen Hintergrund hin. Die Inzidenz ist bei Menschen, die viel Fischöle zu sich nehmen, geringer. [Esparza ML, Sasaki S, Kesteloot H. *Nutrition, latitude, and multiple sclerosis mortality: an ecologic study. Am J Epidemiol.* 1995 Oct 1;142(7):733-7.] Allgemein jedoch hängt die Häufigkeit von MS mit der vorhandenen Sonnenlichteinstrahlung zusammen, die wiederum mit dem Breitengrad und anderen Faktoren wie kulturellen Gegebenheiten zusammenhängt. Ein Vitamin-D-Mangel ist bei MS häufig. [Nieves J, et al., *High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in multiple sclerosis. Neurology.* 1994 Sep;44(9):1687-92.] Diese Autoren fanden heraus, dass die Knochendichte (bone mass density, BMD) der lumbalen Wirbelsäule und des Oberschenkelhalses bei Frauen mit MS um 1 bis 2 SD (Standardabweichungen) niedriger war als bei Kontrollprobandinnen. Die BMD war bei Patientinnen mit schlimmerer Erkrankung geringer. Der durchschnittliche Spiegel von 25-Hydroxycholecalciferol war in derselben Population (43 nmol/l) zu niedrig und 12 Patientinnen (23 %) hatten einen eindeutigen Vitamin-D-Mangel (< 25 nmol/l). BMD und altersbezogener BMD waren an allen gemessenen Stellen des Skeletts am niedrigsten, wenn der 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel zu niedrig war. Das Parathormon (PTH) war bei 13 % der Patientinnen deutlich erhöht. Die PTH-Spiegel standen in negativem Zusammenhang zu den 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegeln und zur BMD. Die Autoren kommentieren: ‚Ein Vitamin-D-Mangel bei MS-Patientinnen würde sich über eine routinemäßige Einnahme von Vitamin-D-Zusätzen unbedenklich und kostengünstig korrigieren lassen.‘ Peterlik und Cross haben eine ausgezeichnete Übersichtsarbeit zu Folgen einer Vitamin-D-Hypovitaminose bei chronischen Erkrankungen geschrieben. Der Artikel ist informativ und über Literaturstellen gut belegt. [Peterlik M, Cross HS. *Vitamin D and calcium deficits predispose for multiple chronic diseases. Eur J Clin Invest.* 2005 May; 35 (5): 290-304. *Review.*] Diese Autoren kommentieren: ‚Außer einer Erhöhung des Risikos für Skeletterkrankungen erhöht ein Mangel an Kalzium und Vitamin D das Tumorrisiko, insbesondere Tumoren des Kolons, der Mamma und der Prostata, das Risiko chronisch entzündlicher Erkrankungen und Autoimmunerkrankungen (z.B. insulinabhängiger Diabetes mellitus, entzündliche Darmkrankheit, Multiple Sklerose) sowie metabolischer Störungen (metabolisches Syndrom, Hypertonie).‘ In einer Schlüsselstudie zu Vitamin-D-Ersatz und Entwicklung von MS fanden Munger et al. [Munger KL, et al., *Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. Neurology.* 2004 Jan 13;62(1):60-5] heraus, dass die Zufuhr von Vitamin D über Ergänzungsmittel umgekehrt mit dem MS-Risiko im Zusammenhang stand. Das relative Risiko von Frauen, die 400 I.E./Tag oder mehr zu sich

nahmen, lag im Vergleich zu Frauen, die kein Vitamin D einnahmen, bei 0,59 (95 % KI = 0,38 bis 0,91; p der Tendenz = 0,006). Eine Zufuhr von Vitamin D bei MS führte zu einer Erhöhung von transformierendem Wachstumsfaktor-beta. (TGF- β) [Mahon BD et al., Cytokine profile in patients with multiple sclerosis following vitamin D supplementation. J Neuroimmunol. 2003 Jan;134(1-2):128-32.] TGF- β ist eine große Familie (mit vielleicht bis zu 100 Mitgliedern) allgemein antientzündlicher Signalproteine, die, obgleich die Wirkung nicht vollständig aufgeklärt ist, die Wundheilung fördern, Makrophagen- und Lymphozytenproliferation hemmen. Interessanterweise führte ein Nahrungszusatz mit Omega-3-Fischölen (die reich an 25(OH)D sind) bei MS-Patienten zu einer mäßigen Besserung. [Weinstock-Guttman B, et al., Low fat dietary intervention with omega-3 fatty acid supplementation in multiple sclerosis patients. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2005 Nov;73(5):397-404.] Eine Nahrungsergänzung mit Vitamin D, Kalzium und Magnesium führte bei jungen Patienten mit RRMS zu einer Verringerung der Schubrate, [Goldberg P, Fleming MC, Picard EH. Multiple sclerosis: decreased relapse rate through dietary supplementation with calcium, magnesium and vitamin D. Med Hypotheses. 1986 Oct;21(2):193-200] obwohl es sich um eine kleine Studie handelte.

Vitamin D, antibakterielle Peptide (Cathelicidine) und Immunmodulation

Im Jahr 2004 veröffentlichten Wang et al. eine Studie, aus der hervorging, dass 1,25(OH) $_2$ D $_3$ direkt die Expression und Aktivität spezieller antimikrobieller Gene induziert was zur Produktion von Cathelicidinen führt, kleinen Peptiden, die eine deutliche antimikrobielle Aktivität haben. [Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, et al., Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D $_3$ is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. J Immunol. 2004 Sep 1;173(5):2909-12] Cathelicidine haben vielerlei Wirkungen und fördern die Wundheilung und Re-epithelisierung von Hautwunden: sie fehlen bei chronischen (nicht heilenden) Ulzera. [Heilborn JD, Nilsson MF, Kratz G, et al., The cathelicidin anti-microbial peptide LL-37 is involved in re-epithelialization of human skin wounds and is lacking in chronic ulcer epithelium. J Invest Dermatol. 2003 Mar; 120 (3): 379-89.] Cathelicidine sind gegen intrazelluläre Bakterien wirksam, das wurde anhand von *Mycobacterium tuberculosis* gezeigt. [Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L. et al., Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. Science. 2006 Mar 24;311(5768):1770-3] Cathelicidine wirken im angeborenen Immunsystem des Darms, sie kleiden die Mukosa aus und verhindern das Anheften bakterieller Pathogene, die sich am Epithel anheften. [Dann SM, Eckmann L. Innate immune defenses in the intestinal tract. Curr Opin Gastroenterol. 2007 Mar;23(2):115-20.] Cathelicidine wirken *in vitro* gegen Herpes Simplex Virus, bei Menschen mit Ekzema herpeticum wurde ein Cathelicidin-Mangel gefunden. [Howell MD, Wollenberg A, Gallo RL. et al., Cathelicidin deficiency predisposes to eczema herpeticum. J Allergy Clin Immunol. 2006 Apr;117(4):836-41.] Die Untersuchung von Cathelicidinen und ihrem Potenzial hat im Grunde genommen gerade erst begonnen. Zu beachten ist, dass ‚Cathelicidin-Peptide sowohl Eigenschaften natürlicher Antibiotika haben als auch stimulierend für den Wirt sind. Das rasche Ansteigen von Cathelicidin an Epitheloberflächen, die verletzt oder infiziert sind, kann gleichzeitig eine Barriere gegen Keimwachstum und sowie eine Alarmierung des Wirts ermöglichen.‘ [Braff MH, Hawkins MA, Di Nardo A. et al., Structure-function relationships among human cathelicidin peptides: dissociation of antimicrobial properties from host immunostimulatory activities. J Immunol. 2005 Apr 1;174(7):4271-8.] Eine Übersicht über die Wirkung von Vitamin D im Immunsystem gibt dieser Artikel: [van Etten E, Mathieu C. Related Articles, Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D $_3$: basic concepts. J Steroid Biochem Mol Biol. 2005 Oct; 97 (1-2): 93-101.]

Nahrungsergänzung: welche Dosierung?

Eine Zufuhr von Vitamin D $_3$ scheint angesichts dieser Belege sinnvoll und sogar anzuraten. Was wäre eine vernünftige und anzurathende Tagesdosis? Die sichere Obergrenze eines Ersatzes bei Erwachsenen liegt nach offiziellen Angaben bei 50 Mikrogramm (2.000 I.E.). Vieth et al. geben an, dass 100 Mikrogramm (4000 I.E.)

unbedenklich verabreicht werden können (und bei älteren Menschen notwendig sein können). [Vieth R, Chan PC, MacFarlane GD. Efficacy and safety of vitamin D3 intake exceeding the lowest observed adverse effect level. *Am J Clin Nutr.* 2001 Feb; 73(2): 288-94.] Die Autoren stützen ihre Aussage mit überzeugenden Belegen. Es empfiehlt sich, diesen Artikel zu lesen. Hathcock et al. kommentieren in einer sehr neuen und gründlichen Studie: ‚Allgemein befürwortet die fehlende Toxizität in Studien mit gesunden Erwachsenen, die Vitamin D in Dosierungen von > oder = 250 Mikrogramm/Tag (10.000 I.E. Vitamin D3) eingenommen haben, die zuversichtliche Wahl dieser Menge als Obergrenze.‘ [Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2007 Jan;85(1):6-18.]

Hohe Dosen Vitamin D sind bei Patienten, die Doxycyclin oder Minocyclin einnehmen, von besonderer Bedeutung wegen der Möglichkeit von Photosensitivitäts-Reaktionen. Es ist wichtig, Vitamin D in Form von D3 einzunehmen.

[Hinweis: Ein gestörter Kalziumstoffwechsel ist beim Sarkoid häufig, einem nicht verkäsenden Granulom. Eine Hyperkalzämie kann bei 20 % der Patienten mit Sarkoid nachgewiesen werden, eine Hyperkalziurie kann sogar noch häufiger sein und ist von wesentlicher klinischer Bedeutung. [Übersichtsartikel von Adams JS, et al., Metabolism of 25-hydroxyvitamin D3 by cultured pulmonary alveolar macrophages in sarcoidosis. *J Clin Invest.* 1983 Nov; 72(5): 1856-60.] Sarkoid-Granulome haben zahlreiche Makrophagen, es hat sich gezeigt, dass der Sarkoidmakrophag 1,25(OH)2D3 aus seinem Vorläufer 25(OH)D3 synthetisiert und somit die strikte Regulation durch das Parathormon umgeht. Das überschüssige zirkulierende 1,25(OH)2D3, das extrarenal produziert wurde, führte zu einer verstärkten Kalziumresorption im Darm, gesteigerten Knochenresorption und nachfolgende Hyperkalziurie mit oder ohne Hyperkalzämie. Andere Erkrankungen mit granulomatösen Merkmalen können ebenfalls einen gestörten Kalziumstoffwechsel umfassen, wenn auch weniger stark, hierzu gehört eine Unterform des Morbus Crohn. [Abreu MT, Kantorovich V, Vasiliauskas EA. et al., Measurement of vitamin D levels in inflammatory bowel disease patients reveals a subset of Crohn's disease patients with elevated 1,25-dihydroxyvitamin D and low bone mineral density. *Gut.* 2004 Aug;53(8):1129-36.]

Seite eingestellt am 7. Februar 2006, überarbeitet am 4. März 2006