

# Faktenblatt Vitamin D/Sonne und Multiple Sklerose – Update 2019

## Inhalt

Hintergrund .....	2
Was bedeutet fehlende Sonneneinstrahlung? .....	3
Vitamin D und das Immunsystem .....	4
Konsequenzen für die Behandlung der MS .....	5
Hochdosis-Vitamin-D-Therapie im ganzheitlichen Therapie-Konzept bei Auto-Immunerkrankungen (Coimbra-Protokoll) .....	6
Sonne ist mehr als nur Vitamin D-Produktion .....	8
Konkrete Empfehlungen .....	8
Besonderer Hinweis: Interferon- $\beta$ und Vitamin D .....	9
In aller Kürze .....	10
Die „Take-home Messages“ .....	10
Relevante Studien .....	11



## Hintergrund

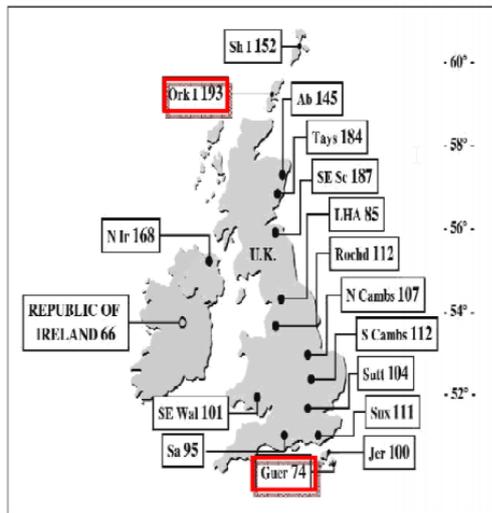


Fig. 1 Distribution of MS in the UK and the Republic of Ireland. Study area (prevalence year): *Sh I*, Shetland Islands (1974); *Ork I*, Orkney Islands (1983); *Ab*, Aberdeen (1980); *Tays*, Tayside (1996); *SE Sc*, South East Scotland (1995); *LHA*, Leeds Health Authority (1996); *Rochd*, Rochdale (1989); *N Cams*, North Cambridgeshire (1995); *S Cams*, South Cambridgeshire (1990); *Sutt*, Sutton (1985); *Sux*, Sussex (1990); *Jer*, Jersey (1991); *Guer*, Guernsey (1991); *Sa*, Southampton (1987); *SE Wal*, South East Wales (1985); *N Ir*, Northern Ireland (1996); Republic of Ireland (1971)

Viele frühere Beobachtungsstudien weisen bezüglich der Häufigkeit der MS ein klares Nord-Süd-Gefälle, zusätzlich sind in Küstenregionen die MS-Fallzahlen üblicherweise geringer als im Inland. Darüber hinaus kann sich die MS-Prävalenz nach Migrationen im zweiten Lebensjahrzehnt ändern, was sich positiv auf Menschen aus einer Region mit hohem Breitengrad (mit hoher MS-Prävalenz) in eine sonnigere Region mit niedrigerem Breitengrad (niedrigere MS-Prävalenz) auswirkt. Aus diesen Beobachtungen ergibt sich die evidente Folgerung, dass die MS-Häufigkeit vom Breitengrad (und damit der Jahressonnenstrahlungsdosis in der

betreffenden Region), dem dort vorherrschenden Ernährungsverhalten und der genetischen Disposition der untersuchten Population abhängig ist. Noch deutlicher wird der Zusammenhang zwischen Sonneneinstrahlung und der MS-Häufigkeit, wenn man genetisch annähernd homogene und bezüglich der Ernährung vergleichbare Regionen untersucht. Die Abb. 1 zeigt das Nord-Süd-Gefälle der MS-Prävalenz für das Vereinigte Königreich. Zwischen der Region Guernsey im Süden und den Orkney-Inseln im Norden betrug der Unterschied bis in die 90er Jahre hinein einen Faktor 2,5 in den Fallzahlen pro 100.000 Einwohner bei nur 8 Breitengraden Nord-Süd-Differenz (Rosati 2001, s. Abb.1).

Dieser ausgeprägt geographisch orientierte epidemiologische Aspekt bei der Entstehung der MS lässt sich jedoch inzwischen so nicht mehr aufrechterhalten. Der Grund hierfür liegt offensichtlich in der zunehmenden Veränderung des Lebensstils der Menschen parallel zur fortschreitenden Industrialisierung und unabhängig vom Breitengrad. So zeigt ein Vergleich der Ergebnisse einer Untersuchung an weißen Krankenschwestern Anfang des letzten Jahrhunderts in den USA typischerweise für die Teilnehmer in den nördlichen Bundesstaaten im Vergleich zu den Kolleginnen in den Südstaaten ein etwa dreifach höheres Risiko, an einer MS zu erkranken. Bei einer Folgeuntersuchung in der zweiten Hälfte des letzten Jahrhunderts fand sich bereits kein signifikanter Unterschied mehr in der Häufigkeit der Multiplen Sklerose zwischen den Nord- und Südstaaten in diesem Kollektiv (Ascherio 2013).

Noch eindrucksvoller sind die Publikationen aus dem Iran, dessen Hauptstadt Teheran etwa auf dem 36. Breitengrad liegt. Dies entspricht den südlichen Mittelmeerländern und dem Süden der USA, also durchaus sonnenreichen Gegenden. Hier ist es im Rahmen der wirtschaftlichen und politischen Veränderungen in den vergangenen Jahrzehnten zu einem dramatischen Anstieg der Häufigkeit der Multiplen Sklerose gekommen. In Teheran zum Beispiel erhöhte sich die Krankheitshäufigkeit bei Frauen um den Faktor acht in nicht einmal 20 Jahren (Elhami 2011). Ähnliche Verläufe fanden sich auch im übrigen Iran, insbesondere in den Großstädten. Da parallel zu dieser Entwicklung ebenfalls ein weit verbreiteter und ausgeprägter Vitamin D-Mangel im Land nachgewiesen wurde, von dem insbesondere die Frauen betroffen sind (verhüllende Kleidung), sind auch hier offensichtlich die Lebensstilfaktoren entscheidender für die Krankheitshäufigkeit geworden als der Breitengrad (Etemadifar 2013). Diese Erkenntnisse haben natürlich eine hohe Relevanz für Überlegungen in der Primär- und Sekundärprävention der Multiplen Sklerose.



Zahlreiche Studien belegen den Zusammenhang von fehlender Sonneneinstrahlung und Vitamin D-Mangel und MS-Risiko (Pierrot-S. et al. 2018). Das wird nachvollziehbar, wenn man sich die Abhängigkeit der Vitamin D-Bildung im Körper vom physikalischen Prozess in der Haut anschaut. Hierfür müssen UVB-Strahlen bestimmter Intensität in einem bestimmten Winkel die Hautoberfläche durchdringen. Die Sonneneinstrahlung ist geographisch nördlicher als 40° Breite lediglich in den Monaten April bis September um die Mittagszeit ausreichend für eine genügende Vitamin D-Bildung.

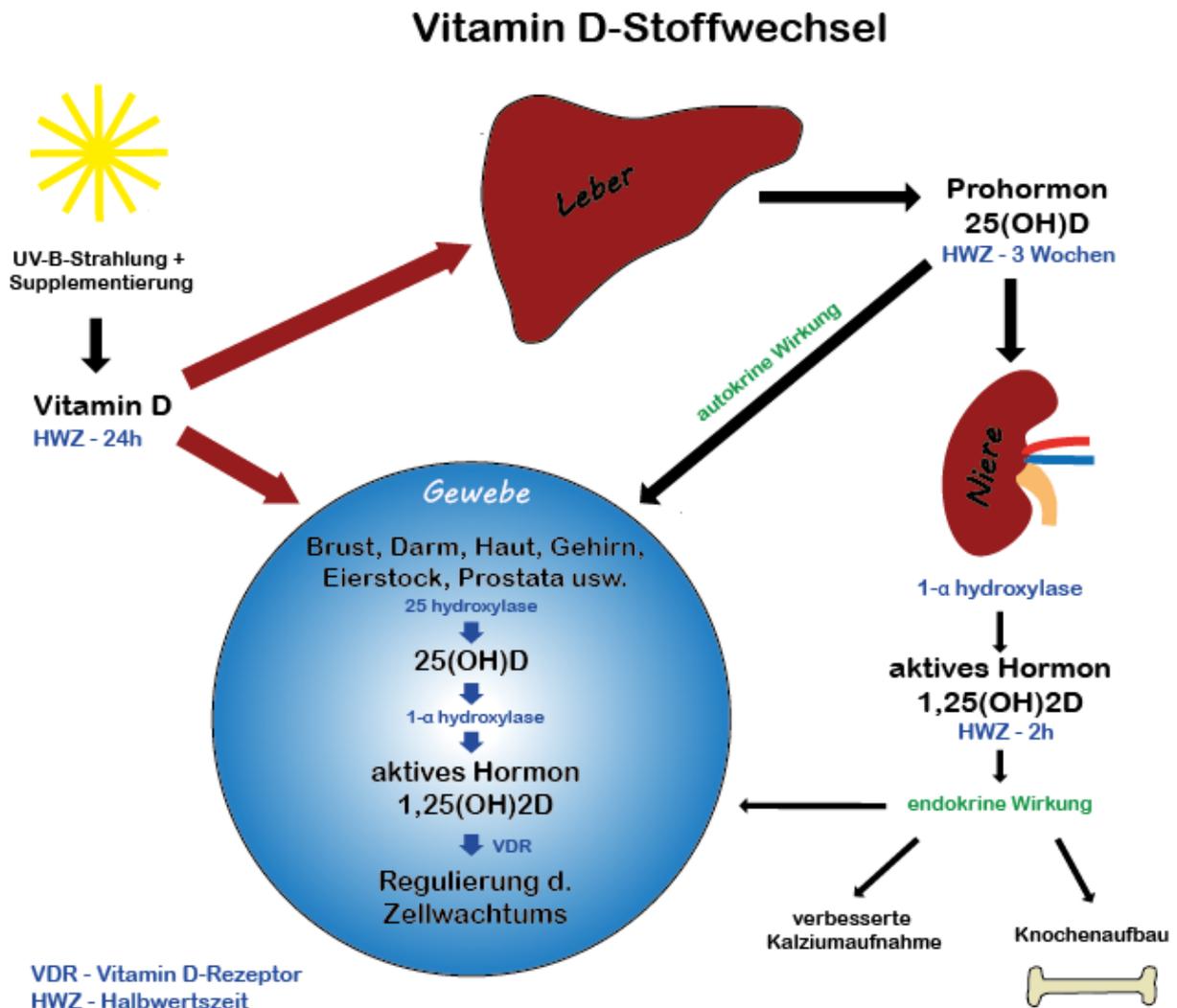


Abb. 2: Schematische Darstellung des Vitamin D-Stoffwechsels

### Was bedeutet fehlende Sonneneinstrahlung?

An erster Stelle fehlt die lebenswichtige Bildung von Vitamin D über den Einfluss der UVB-Strahlung in der Haut. Nur ein geringer Teil wird über die Nahrung zugeführt. Vitamin D ist ein Pro-Hormon, welches nicht nur für den Knochenstoffwechsel, sondern praktisch von allen Organen benötigt wird. Unter anderem werden bis zu 1000 Gene mithilfe von Vitamin D geschaltet. Infolge der unzureichenden Sonneneinstrahlung kommt es auch in Deutschland altersunabhängig bei der großen Mehrheit der Bevölkerung zu einem Vitamin D-Defizit, insbesondere in den Wintermonaten. Eine Untersuchung von mehr als 5000 Patienten zwischen dem ersten und neunzigsten Lebensjahr aus dem Rhein-Main-Gebiet ergab übers Jahr einen durchschnittlichen Mittelwert unterhalb der kritischen Schwelle von 20 ng/ml. Lediglich die routinemäßig im ersten Lebensjahr mit Vitamin D supplementierten Kinder lagen im Referenzbereich von 30 ng/ml (Lemberg 2012).



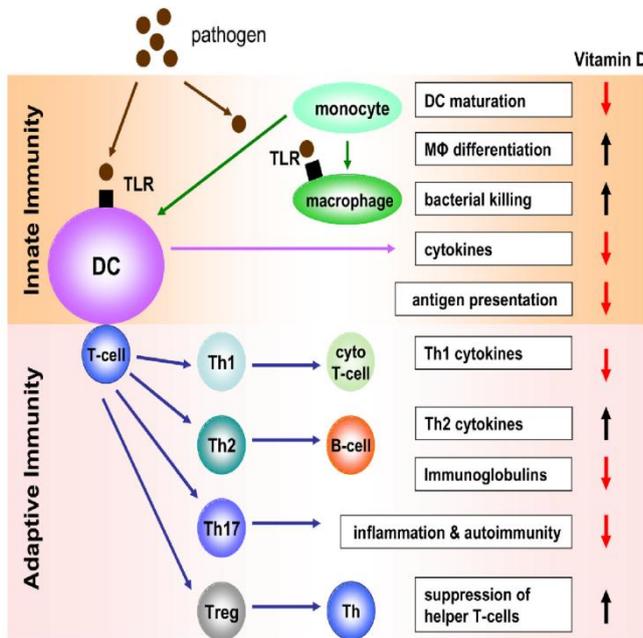
Die breite Wirkung von Vitamin D auf die gesunde Funktion unseres Körpers ist für das Skelettsystem am besten dokumentiert, spielt aber auch bei fast allen chronischen Krankheiten eine Rolle, von Herz-Kreislauf-Erkrankungen bis hin zu Krebs und fast immer unter Einbeziehung des Immunsystems. Letzteres wird im Folgenden näher erläutert. Detaillierte Informationen zu den gesundheitlichen Gesamtfolgen eines Vitamin-D-Mangels finden Sie auf der Webpräsenz der SonnenAllianz:

[www.sonnenallianz.de](http://www.sonnenallianz.de)

Vitamin D Mangel als Risikofaktor für MS ist also ein umweltbedingtes Problem durch mangelnde Sonneneinstrahlung. Wie heute zahlreiche genetische Studien belegen, gibt es aber auch Störungen im Vitamin D-Stoffwechsel (Polymorphismen an Enzymen oder Rezeptoren), also Vitamin D-Stoffwechselstörungen (Pierrot 2017).

### Vitamin D und das Immunsystem

Inzwischen ist eine ganze Reihe von Publikationen erschienen, die zeigen, dass Vitamin D eine bedeutende Rolle in der Pathophysiologie von Autoimmunerkrankungen zukommt. Diese Erkenntnis wird insbesondere durch experimentelle Untersuchungen untermauert, die die Fähigkeit von Vitamin D zeigen, die Produktion von Chemokinen zu regulieren, der Entzündungsreaktion bei Autoimmunerkrankungen entgegenzuwirken und zur Differenzierung der Immunzellen dergestalt beizutragen, dass die Toleranz gegenüber eigenen Geweben erhöht wird.



Chemokine sind eine Gruppe von Signalproteinen (z.B. Zytokine), welche die Anlockung von Zellen des Immunsystems an die Stelle der Entzündung regeln (Abb. 4, Hewison 2010).

Das Risiko für einen ausgeprägten oder sehr starken Vitamin D-Mangel ist gerade bei Multiple Sklerose-Patienten sehr hoch. Eine holländische Studie mit einigen hundert MS-Patienten (Smolders 2008) zeigte eindrucksvoll, dass auch hier der mittlere Vitamin D-Blutwert bei knapp unter 20 ng/ml lag und insbesondere der Behinderungsgrad (EDSS) eng mit dem Vitamin D-Status korreliert.

**Abb. 3: Einfluss von Vitamin D auf die Zusammensetzung und Funktion der zellulären Bestandteile des angeborenen und erworbenen Immunsystems (Hewison 2010)**

Der größte Effekt des Vitamin D bei MS ist die Immunmodulation wie oben beschrieben. Zudem wurden neuroprotektive und wachstumsfördernde Einflüsse auf das zentrale Nervensystem nachgewiesen (Pierrot 2017).

Den kausalen Zusammenhang zwischen einem niedrigen 25[OH]D-Spiegel und dem Risiko an Multipler Sklerose zu erkranken, zeigen mehrere Studien aus Europa (Marrie et al. Neurology 2017).



## Konsequenzen für die Behandlung der MS

Mehrere Studien aus Europa (Marrie et al. Neurology 2017) zeigen den ursächlichen Zusammenhang zwischen einem niedrigen 25 (OH) D-Spiegel und dem Risiko der Entwicklung von Multipler Sklerose.

Die Autoren der oben genannten Studie ziehen folgende Schlussfolgerungen für die Behandlung und Prävention von Multipler Sklerose: **„Die Einnahme von Vitamin D bis zu sehr hohen Dosen ist selbst in der Schwangerschaft harmlos und kostengünstig. So kann der Verlauf und die Wahrscheinlichkeit einer MS-Entwicklung insbesondere bei Risikogruppen (Raucher, fettleibige Patienten) mit geringem Aufwand positiv beeinflusst werden.“**

Verschiedenste Assoziationsstudien wurden in den letzten Jahren zum Vitamin D-Mangel veröffentlicht. Bereits 2010 konnte gezeigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls um 12 % sank, wenn der Vitamin-D-Spiegel im Serum um 10 nmol/l erhöht wurde (Simpson 2010). Weiter wurde gezeigt, dass die MRT-Untersuchung bei MS-Patienten mit vorliegendem Vitamin D-Mangel, im Vergleich zu Vitamin D-Spiegeln im Normalbereich, mit vermehrt Gadolinium aufnehmenden Herden assoziiert ist. Woraus geschlossen wurde, dass Vitamin D eine antientzündliche Wirkung bei MS besitzt. Desweiteren wurden 5 vergleichbare Studien methodologisch ähnlichen Aufbaus in 5 verschiedenen Ländern durchgeführt, die den Vitamin D-Spiegel ins Verhältnis setzen zur Schubwahrscheinlichkeit. Analoge statistische Modelle ergaben die Reduktion von Rückfällen (MS-Schub) in 50 % bis zu 70 % (je nach Studie) bei einer Anhebung des 25[OH]D-Spiegels im Blut um 20 ng/ml. Bemerkenswert an diesen Studien ist, dass sie ähnlich aufgebaut durchgeführt wurden (Kohortenstudien ähnlicher Größe und Dauer), mit gleichen statistischen Modellen arbeiteten, auf 3 verschiedenen Kontinenten mit verschiedenem Klima, mit Jugendlichen und Erwachsenen mit akut entzündlichen Formen der MS, mit oder ohne Basistherapie und mit oder ohne Vitamin D-Supplementation. Die Tatsache, dass derart verschiedene Kontexte ein quasi gleiches Bild ergeben, zeigt sehr gut den "Vitamin D-Effekt" (Pierrot 2017).

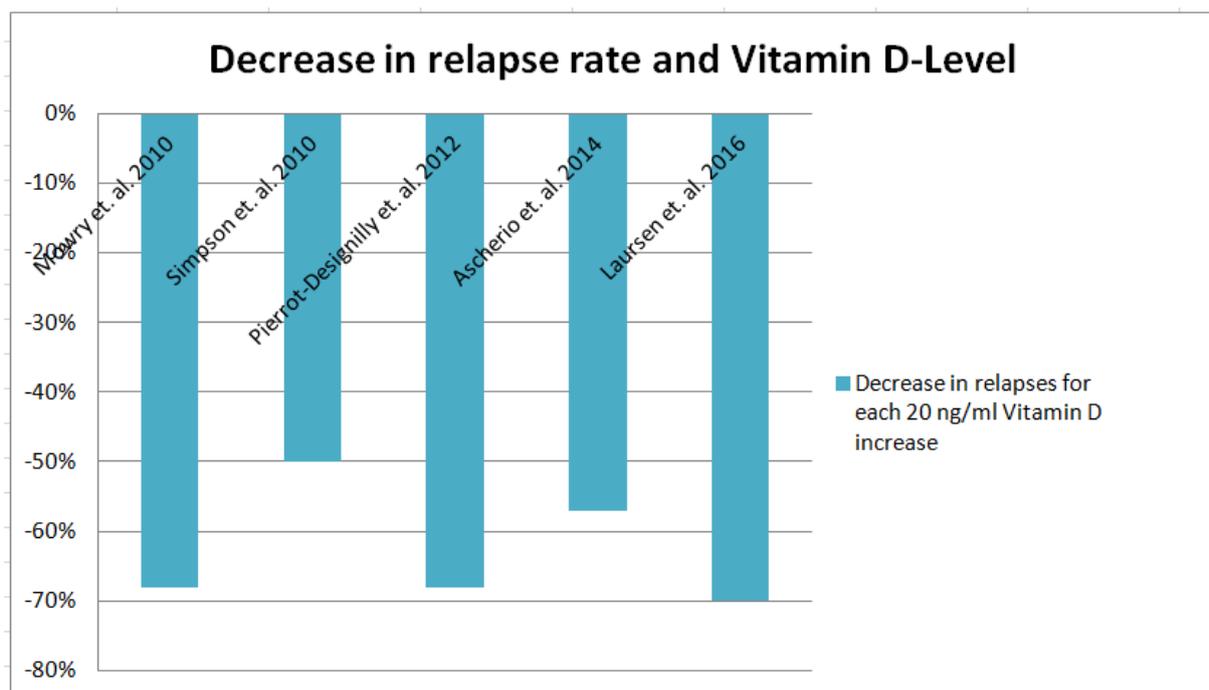


Abb. 4: Abbildung der vergleichenden Studien Pierrot et al 2017: Reduzierung der Schubrate in Bezug auf den Vitamin D-Spiegel



Der vorstehend dargestellte Effekt in Studien zur Reduzierung der Schubraten (Pierrot 2017) bezieht sich auf einen bestimmten Vitamin-D-Serumspiegel. Der Effekt erreicht ein Plateau in Bereichen oberhalb der Obergrenze von 44 ng/ml (110 mmol/l), d.h. es gibt keine weitere Reduzierung der Schübe. Die Rezidivreduktion beginnt mit Vitamin D-Serumwerten von 30 ng/ml (75 mmol/l) (Pierrot 2017).

Darüber hinaus zeigte eine aktuelle Studie mit MS-Patienten aus Deutschland (Miclea A. 2017) eine Kompensation von saisonalen Vitamin-D-Defiziten und gleichzeitig eine Modulation des saisonalen Auftretens von Rezidiven durch Supplementierung von Vitamin D. Diese Daten belegen eine reduzierte Entzündungsaktivität, insbesondere in den späten Wintermonaten und im Frühjahr, durch die Verabreichung von Vitamin D.

Sicherlich ist heute nicht alles über den Einfluss des Vitamin D bei MS bekannt. Allerdings ist es evident, dass der Beachtung des Vitamin D-Spiegels in der Behandlung eine entscheidende Rolle zukommt. Es bleiben Chancen ungenutzt und es werden unnötige Risiken eingegangen, wenn nicht schon heute der Messung und Optimierung des Vitamin D-Spiegels in der MS-Behandlung Priorität eingeräumt wird (Pierrot-D. 2013; Marrie Neurology 2017).

Ferner ist zu bedenken, dass der Einfluss von Vitamin D auf unseren Körper weit über die Bedeutung für das Krankheitsbild der Multiplen Sklerose hinausgeht. Dies wiederum hat eine besondere Relevanz für das Auftreten der bekannten Begleiterkrankungen der Multiplen Sklerose, wie Bluthochdruck, Depression, Fettstoffwechselstörungen und Migräne (Horton 2010).

## Hochdosis-Vitamin-D-Therapie im ganzheitlichen Therapie-Konzept bei Auto-Immunerkrankungen (Coimbra-Protokoll)

Die Diskussion zum MS-Behandlungsansatz des brasilianischen Arztes Dr. Cicero Coimbra schlägt derzeit in den einschlägigen Foren und zugehörigen Kommentaren hohe Wellen, insbesondere mit Blick auf die Multiple Sklerose. Das Meinungsbild schwankt irgendwo zwischen Scharlatan, genialem Geist und Heilsbringer.

Grund genug, das Ganze auf den medizinischen Inhalt und die Hintergründe zu reduzieren, um damit die Chancen und Risiken besser einschätzen zu können.

### Die Grundidee

Coimbra geht davon aus, dass Patienten mit Autoimmunerkrankungen eine genetisch vererbte Resistenz gegen die Wirkung von Vitamin D haben. Diese Resistenz (u.a. eine Vitamin D-Rezeptorstörung) gegen die immunmodulatorische Wirkung von Vitamin D ist eine teilweise Resistenz, keine vollständige. Aufgrund dieser Veranlagung besteht eine gesteigerte Wahrscheinlichkeit, eine Autoimmunerkrankung, wie zum Beispiel eine Multiple Sklerose, zu entwickeln. Es gibt durchaus erste Belege dafür, dass solche Genpolymorphismen und Vitamin D-Rezeptorstörungen bei MS-Patienten häufiger vorkommen als bei gesunden Menschen (Abdollahzadeh 2016).

Das Ausmaß dieser Resistenz, wird im Rahmen des Behandlungsansatzes von Coimbra durch die Messung des Parathormons (PTH) bestimmt. Vitamin D senkt den Spiegel des Parathormons. Die Reaktion des Parathormonspiegels auf die Gabe von Vitamin D ist somit ein Maß für die Messung der Vitamin D-Resistenz. Dementsprechend wird die für jeden Patienten spezifische Vitamin D-Dosis anhand der Reaktion des Parathormonspiegels festgelegt. Dabei kommen allerdings Tagesdosen zum Einsatz, die nach heutigem Verständnis toxisch sein können. Die oralen Dosen reichen von 30.000 bis zu 300.000 I.E. Vitamin D pro Tag.



## Zur Historie hoher Vitamin D-Gaben

In der Haut werden täglich über intensive Sonneneinstrahlung bis zu 25.000 I.E. Vitamin D produziert. Eine derartige Tagesdosis erscheint daher auch in Form einer Supplementierung noch als vertretbar.

Die Mengen an Vitamin D, die in der Haut hergestellt werden, sind somit viel niedriger als die Dosen von Vitamin D, die in den dreißiger und vierziger Jahren des letzten Jahrhunderts bei der Behandlung von Asthma (60.000 bis 300.000 I.E.), rheumatoider Arthritis (200.000 bis 600.000 I.E.) und Tuberkulose verwendet wurden (100.000 bis 150.000 I.E.), die aber auch oft mit der Entwicklung einer Toxizität assoziiert waren. Es wurde festgestellt, dass viele Patienten begannen, eine klinisch signifikante Hyperkalzämie<sup>1</sup> nach längerer Verabreichung des Vitamin D in diesen hohen Dosen zu entwickeln, was letztlich zu mehreren Todesfällen führte.

Da praktische Methoden zur Messung der verschiedenen Formen von Vitamin D im Blut erst in den 1970er Jahren entwickelt wurden, wurden die Blutspiegel von Vitamin D, die mit dieser Toxizität assoziiert waren, in den 1930er und 1940er Jahren nie bestimmt.

Wegen dieser unerwünschten Nebenwirkungen fiel die Verwendung von Vitamin D für die Behandlung der oben genannten Krankheiten mit derart hohen Dosen aus dem Blickfeld der Medizin und wurde durch extrem viel niedrigere Dosen im Bereich von 400 I.E. ersetzt, von denen bekannt ist, dass sie keine Hyperkalzämie oder anderweitige Toxizität verursachen, die aber auf der anderen Seite auch nicht klinisch wirksam bei der Behandlung von Asthma, RA oder TB waren. Die einem Teelöffel von Lebertran entsprechende geringe Vitamin D-Menge war allerdings sicher bei der Behandlung von Rachitis.

Mit den heute zur Verfügung stehenden medizinischen und labortechnischen Methoden erscheint aber die Wiederaufnahme der oben beschriebenen Ansätze längst überfällig. Zumal neuere Untersuchungen gezeigt haben, dass auch hohe Vitamin D-Gaben zwischen 10.000 und 60.000 I.E./Tag bei begleitender regelmäßiger Laborkontrolle des Kalzium- und Parathormonspiegels weder eine Hyperkalzämie noch anderweitige negative Effekte auslösten (McCullough 2016). Zudem gab es in Verträglichkeitsstudien deutliche Hinweise auf positive immunmodulatorische Eigenschaften sehr hoher Vitamin D-Gaben. Eine Reduktion der Schubrate wurde hier sozusagen als Seiteneffekt festgestellt. Während des Beobachtungszeitraums hatten die Patienten mit Vitamin D-Supplementierung knapp 60 % weniger Schübe als die Placebogruppe (Burton 2010). In diesem Sinne verdient Dr. Coimbra höchsten Respekt, sich dieses Themas angenommen zu haben.

## Chancen und Risiken

“Bei etwa 95 % der Patienten mit MS bleibt die Krankheit unter unserem Protokoll in dauerhafter Remission. Während die Patienten die hohe Dosis Vitamin D erhalten, bleibt die Krankheit inaktiv, ohne irgendwelche Anzeichen neuer Läsionen – weder klinische noch labortechnische.“, so Dr. Coimbra in einem vor ca. einem Jahr erschienen Interview.

Dieser Prozentsatz erscheint extrem hoch und zweifelhaft. Insofern ist es absolut wichtig, dass das Coimbra-Protokoll nach wissenschaftlichen Methoden weiter untersucht und validiert wird.

**Viel wichtiger ist aber, dass Patienten jetzt auf keinen Fall anfangen, hohe Dosen Vitamin D oberhalb von 10.000 I.E. pro Tag auf eigene Faust und ohne medizinische und labortechnische Begleitung einzunehmen. Der Versuch kann fatal enden, da das eingesetzte Protokoll nicht nur die Dosierung von Vitamin D, sondern u. a. auch genau einzuhaltende Ernährungsvorschriften umfasst!**

---

<sup>1</sup> Es tritt zunächst Übelkeit und Erbrechen, Durchfall oder Verstopfung auf. Schließlich kommt es zu Herzrhythmusstörungen, Antriebslosigkeit und allgemeiner Muskelschwäche. Bleibt der erhöhte Kalziumspiegel bestehen, kommt es zu übermäßigem Wasserlassen mit innerer Austrocknung, zu Psychosen und schließlich zum Koma.



Betroffene, die mit dem Coimbra-Protokoll beginnen wollen, sollten sich also eine Ärztin oder einen Arzt suchen, die oder der sie intensiv und fachkundig begleitet. Eine Liste mit von Coimbra geschulten Ärzten ist hier zu finden:

<http://coimbraprotokoll.de/protokollaerzte/>

## Sonne ist mehr als nur Vitamin D-Produktion

Neuere Studien deuten darauf hin, dass es auch positive Auswirkungen der Sonneneinstrahlung auf das immunologische System durch Nicht-Vitamin-D-Wege geben kann. Eine Studie (Zivadinov 2013) mit MS-Patienten zeigte, dass die Sommersonnenexposition mit einem erhöhten Volumen der grauen Substanz und Gesamthirnvolumen in der MRT von MS-Patienten verbunden war, unabhängig vom 25-OH-Vitamin-D-Status.

Der Nicht-Vitamin-D- (oder teilweise unabhängige) Weg ist bisher noch viel weniger bekannt. UV-Strahlung verursacht lokale Immunsuppression, was zu einer geringeren Überempfindlichkeitsreaktion führt. Sie kann auch in der Haut gebildete tolerogene dendritische Zellen stimulieren und IL-10 (ein günstiges Zytokin) produzieren, was zur Stimulation von lokalen regulatorischen T-Zellen (TREGs) und auch TREGs in Lymphknoten führt. TREGs schließen sich schließlich über die Blutbahn dem allgemeinen Immunsystem an, in dem sie auch eine positive Wirkung entfalten können (Pierrot 2017).

Darüber hinaus hilft es, die Melatoninsekretion zu begrenzen, die die Proliferation und Aktivität der T-Zellen modulieren kann (Hart 2011). Andere UV-induzierte Mediatoren (cis-Urocaninsäure und Oxidationsprodukte von DNA, Lipiden und Proteinen) können ebenfalls zur nachfolgenden systemischen Immunmodulation beitragen (Zivadinov 2013). Urocaninsäure entsteht unter dem Einfluss von UV-Strahlung aus Histidin (nicht-essentielle Aminosäure) in der Epidermis und hat einen direkten Einfluss auf die Bildung von T-Zellen und schützende immunmodulatorische Eigenschaften (Correale 2013).

Es ist auch erwähnenswert, die Rolle der Sonne bei der Auslösung der Bildung von Serotonin (auch Glückshormon genannt) im Gehirn zu erwähnen. Serotonin spielt nicht nur bei Depressionen eine wichtige Rolle, sondern regt auch die Bildung neuer Nervenzellen an.

### **Wichtige Anmerkung in Bezug auf Vitamin D-Supplementierungsstudien:**

Alle positiven Nicht-Vitamin-D-Weg-Effekte der Sonnenexposition werden in Vitamin-D-Supplementierungsstudien unsichtbar sein und können die gelegentlichen Abweichungen zwischen Beobachtungsstudien und klinischen Studien erklären (Hartley 2015).

## Konkrete Empfehlungen

Bei MS-Patienten sollte der Vitamin D-Serumspiegel im Blut mindestens zwischen 60 bis 90 ng/ml liegen. Diese Obergrenze basiert auf dem Fakt, dass solch hohe Werte in sonnenverwöhnten Ländern Normalwerte sind. Da die Prävalenz von MS in diesen Ländern gering ist, ist es verständlich, sich an dieser Obergrenze zu orientieren (Alshahrani 2013). Außerdem werden keine Nebenwirkungen beobachtet, auch wenn der Serumspiegel von Vitamin D bis zu 300 ng/ml beträgt (Kimball 2017). Die Nebenwirkungen, wenn vorhanden, stehen im Zusammenhang mit Hyperkalzämie (Kalzium über 2,6 mmol/l) und dies ist der Grund, warum regelmäßige Messungen des Blutniveaus von Kalzium, Vitamin D und Parathormon (PTH) routinemäßig durchgeführt werden sollten.

Zu niedrige Spiegel können durch Supplementation oder Sonneneinfluss ausgeglichen werden. Regelmäßige Sonneneinstrahlung auf möglichst viel uneingecremte Haut von Armen und Beinen<sup>2</sup>, 10-15 Minuten täglich,

<sup>2</sup> Der Schutz des Gesichts wird bei intensiver Sonneneinstrahlung empfohlen.



sind in jedem Fall zusätzlich empfehlenswert, um die weiter oben genannten physiologischen Effekte zu nutzen. So zeigte eine holländische Studie, dass Depressionen bei MS invers mit der Dauer der Sonneneinstrahlung korrelieren, Vitamin D aber nur einen geringen Einfluss hat (Knippenberg 2013). Als Erhaltungsdosis haben sich 4000-5000 I.E. täglich (zumindest in den Wintermonaten) als Faustregel bei 70 kg Körpergewicht etabliert. Eine regelmäßige Kontrolle des Vitamin D-Wertes und zur Sicherheit (alle 3 – 6 Monate) des Kalziumspiegels (2,0 - 2,6 mmol/l or 8,5 - 10,0 mg/dl) und des Parathormonwertes ist wie weiter oben erwähnt empfehlenswert.

### Besonderer Hinweis: Interferon- $\beta$ und Vitamin D

Eine wichtige Studie, insbesondere für Ärzte, die Menschen mit MS behandeln, zeigte, dass die Verabreichung von Interferon- $\beta$  an MS-Patienten mit einem offensichtlichen Vitamin-D-Mangel verheerende Folgen für den Patienten haben kann, da die Rückfallrate deutlich ansteigen kann. Eine australische Gruppe zeigte, dass die Rückfallrate um bis zu einem Faktor 2 zunahm, wenn der Blutserumspiegel von Vitamin D zu Beginn der Behandlung mit Interferon- $\beta$  unter 20 ng/ml lag. Oberhalb dieses Niveaus wurden die immunmodulatorischen Effekte von Interferon  $\beta$  verstärkt (Stewart et al 2012). Sie zeigten auch, dass die IFN- $\beta$ -Therapie mit einer höheren Produktion von Vitamin D durch Sonneneinstrahlung verbunden ist, was darauf hindeutet, dass ein Teil der therapeutischen Effekte von IFN- $\beta$  auf das Rezidiv bei MS durch Modulation des Vitamin-D-Metabolismus erfolgen könnte.

Ein ähnliches Verhalten ist beim monoklonalen Antikörper Tysabri (natalizumab<sup>3</sup>) bekannt (Scott 2013).

Eine Studie mit Patienten in Behandlung mit Fingolimod zeigte, dass Patienten mit 25[OH]D-Serumwerten  $\geq 40$  ng/ml zu Studienbeginn eine geringere Anzahl aktiver Läsionen im Gehirn hatten als Patienten mit den niedrigsten 25[OH]D-Werten (weniger als 20 ng/ml) (Ferre 2018). In einer anderen Studie wurden verbesserte MRT-Ergebnisse der prozentualen Veränderung des Gehirnvolumens und ein höherer Anteil der Patienten ohne neue/größer werdende T2-Läsionen beobachtet sowie ein Trend zu weniger Depressionen bei täglicher Vitamin D-Supplementierung von Patienten, die mit Fingolimod behandelt wurden (Hongell 2018).



Aus heutiger Sicht ist daher die Bestimmung des Vitamin D-Blutwertes und die Behebung eines eventuellen Vitamin D-Mangels zwingend erforderlich, bevor immunmodulierende Maßnahmen eingeleitet werden. Eine Tatsache, die leider erst langsam Eingang in den neurologischen Behandlungsalltag findet.

---

<sup>3</sup> Natalizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper (Endung -zumab) und selektiver Inhibitor für Adhäsionsmoleküle auf der Oberfläche von weißen Blutkörperchen. Es hemmt die Migration der weißen Blutkörperchen in Orte mit Entzündungsreaktionen.  
Factsheet Vitamin D DE Rev. 2.0 2019



## In aller Kürze

MS resultiert aus einem Zusammenspiel verschiedener genetischer und Umweltfaktoren. Das Erkrankungsrisiko ist multifaktoriell bedingt und setzt sich aus zahlreichen fördernden und schützenden Einflüssen zusammen, die von der Entwicklung im Mutterleib an auf den Organismus einwirken. Das Risiko, das von einem Vitamin D-Mangel ausgeht, ist bedeutend und kann minimiert werden!

Wie oben berichtet ist aus der aktuellen Datenlage ableitbar, dass Vitamin D das Risiko an einer MS zu erkranken und den Verlauf beeinflusst, indem es die entzündliche Komponente der Erkrankung beeinflusst. Dieses konnte epidemiologisch, klinisch, radiologisch, immunologisch und durch genetische Studien nachgewiesen werden. Weniger eindeutig ist die Datenlage bei der chronisch progredient-verlaufenden Form. Hier fehlen noch immer Studien zur Austestung des Nutzens von Vitamin D bei MS. Letztendlich, bis weitere Informationen verfügbar sind, ist der Ausgleich eines Vitamin D-Mangels bis zum Erreichen des oben angegebenen Referenzbereiches unbedingt erforderlich und wird bereits seit einigen Jahren von führenden Spezialisten empfohlen (Pierrot 2017, Marrie 2017)

## Die „Take-home Messages“

**Vitamin D und Sonne haben entscheidenden und modulierenden Einfluss auf das Immunsystem.**

**Vitamin D-Serumspiegel zwischen 60 und 90 ng/ml als Ziel**

**Vitamin D-Supplementation 4000 – 5000 I.E. tgl./zusätzlich Sonne 10 – 15 Min tgl.**

**Vitamin D-Supplementation ist nur die eine Seite der Medaille. Sonnenlicht ist mindestens genauso bedeutend.**

**Wechselspiel zwischen Interferon- $\beta$  bzw. Natalizumab (Handelsname Tysabri®) und Vitamin D beachten!**

**Beginnen Sie unter keinen Umständen eine hochdosierte Behandlung mit Vitamin D (z. B. nach Coimbra) ohne ärztliche Aufsicht (andernfalls können schwere oder sogar tödliche Gesundheitsschäden auftreten)!**



## Relevante Studien

- Ascherio, A., Dec. 2013. Environmental factors in multiple sclerosis. *Expert review of neurotherapeutics* 13 (12 Suppl), p. 3-9.
- Abdollahzadeh, R., Fard, M. S. S., Rahmani, F., Moloudi, K., Kalani, B. S. S., Azarnezhad, A., Aug. 2016. Predisposing role of vitamin d receptor (VDR) polymorphisms in the development of multiple sclerosis: A case-control study. *Journal of the neurological sciences* 367, p. 148-151.
- Alshahrani, F., Aljohani, N., Sep. 2013. Vitamin d: deficiency, sufficiency and toxicity. *Nutrients* 5 (9), 3605-3616. URL <http://dx.doi.org/10.3390/nu5093605>
- Burton, J. M., Kimball, S., Vieth, R., Bar-Or, A., Dosch, H.-M. M., Cheung, R., Gagne, D., D'Souza, C., Ursell, M., O'Connor, P., Jun. 2010. A phase I/II dose-escalation trial of vitamin d3 and calcium in multiple sclerosis. *Neurology* 74 (23), 1852-1859.
- Correale, Jorge; Farez, Mauricio F. (2013): Modulation of multiple sclerosis by sunlight exposure: Role of cis-urocanic acid. In: *Journal of Neuroimmunology* 261 (1-2), p. 134–140.
- Elhami, Seyedeh-Robab, Mohammad, Kazem; Sahraian, Mohammad Ali; Eftekhari, Hassan (2011): A 20-Year Incidence Trend (1989–2008) and Point Prevalence (March 20, 2009) of Multiple Sclerosis in Tehran, Iran: A Population-Based Study. In: *Neuroepidemiology* 36 (3), p. 141–147.
- Etemadifar, Masoud (2013): Epidemiology of Multiple Sclerosis in Iran: A Systematic Review. In: *European Neurology* 70, 2013, p. 356–363.
- Hart, Prue H. 2011: Hart PH, Gorman S, Finlay-Jones, JJ. Modulation of the immune system by UV radiation: more than just the effects of vitamin D? *Nature Reviews Immunology* 2011; 11: 584–596.
- Hartley M (2015) Hartley M, Hoare S, Lithander FE, et al. "Comparing the effects of sun exposure and vitamin D supplementation on vitamin D insufficiency, and immune and cardio-metabolic function: the Sun Exposure and Vitamin D Supplementation (SEDS) Study". *BMC Public Health*. 2015; 15: 115.
- Hewison, Martin (2010): Vitamin D and the Immune System: New Perspectives on an Old Theme. In: *Endocrinology & Metabolism Clinics of North America* 39 (2), p. 365–379.
- Horton, Myles; Rudick, Richard A.; Hara-Cleaver, Claire; Marrie, Ruth Ann (2010): Validation of a Self-Report Comorbidity Questionnaire for Multiple Sclerosis. In: *Neuroepidemiology* 35 (2), p. 83–90.
- Kimball SM, Ursell MR, O'Connor P, Vieth R (2007): Safety of vitamin D3 in adults with multiple sclerosis. In: *American Journal of Clinical Nutrition* 86 (3), p. 645–651.
- Kimball SM, Mirhosseini N, Holick MF (2017): Evaluation of vitamin D3 intakes up to 15,000 international units/day and serum 25-hydroxyvitamin D concentrations up to 300 nmol/L on calcium metabolism in a community setting. In: *Dermatoendocrinol* 9 (1), e1300213
- Knippenberg, S.; Damoiseaux, J.; Bol, Y.; Hupperts, R.; Taylor, B. V.; Ponsonby, A-L et al. (2014): Higher levels of reported sun exposure, and not vitamin D status, are associated with less depressive symptoms and fatigue in multiple sclerosis. In: *Acta Neurol. Scand.* (129), p. 123–131.
- Lemberg U (2012): Untersuchung zur Epidemiologie und Therapie des Vitamin D-Mangels in Deutschland, Dissertation Med. Fakultät, Universität Mainz.
- Marrie, R.-A.; Beck, C.-A. (2017): Preventing multiple sclerosis. To (take) or not to (take) vitamin D?. In: *American Academy of Neurology* 89, p. 1-2

McCullough, P., Amend, J., Dec. 2016. Results of daily oral dosing with up to 60,000 international units (iu) of vitamin d3 for 2 to 6 years in 3 adult males. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*.

Miclea A.; Miclea M.; Pistor M.; Hoepner A.; Chan A.; Hoepner R. (2017): Vitamin D supplementation differentially affects seasonal multiple sclerosis activity. In: *Wiley, Brain and Behavior* 7

Pierrot-Deseilligny, C.; Souberbielle, J.-C (2013): Contribution of vitamin D insufficiency to the pathogenesis of multiple sclerosis. In: *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* (6), p. 81–116.

Pierrot-Deseilligny, C.; Souberbielle, J.-C (2017): Vitamin D and multiple sclerosis: an update. In: *Multiple Sclerosis and related disorders*

Rosati, G. (2001): The prevalence of multiple sclerosis in the world\_an update, Rosati. In: *Neurol Sci* (22), p. 117–139.

Scott, T. F., Hackett, C. T., Dworek, D. C., Schramke, C. J., Jul. 2013. Low vitamin d level is associated with higher relapse rate in natalizumab treated MS patients. *Journal of the neurological sciences* 330 (1-2), p. 27-31.

Simpson, Steve; Taylor, Bruce; Blizzard, Leigh; Ponsonby, Anne-Louise; Pittas, Fotini; Tremlett, Helen et al. (2010): Higher 25-hydroxyvitamin D is associated with lower relapse risk in multiple sclerosis. In: *Ann. Neurol.* 68 (2), p. 193–203.

Smolders 2008: Smolders J, Damoiseaux J, Menheere P, Hupperts R (2008): Vitamin D as an immune modulator in multiple sclerosis, a review. In: *Journal of neuroimmunology* 194 (1-2), p. 7–17.

Smolders 2012: Smolders, Joost; Hupperts, Raymond; Barkhof, Frederik; Grimaldi, Luigi M.E; Holmoy, Trygve; Killestein, Joep et al.: Efficacy of vitamin D3 as add-on therapy in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis receiving subcutaneous interferon beta-1a: A Phase II, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. In: *Journal of the Neurological Sciences* 311 (1-2), p. 44–49.

Stewart N. 2012: Stewart, N.; Simpson, S.; van der Mei, I.; Ponsonby, A.-L; Blizzard, L.; Dwyer, T. et al. (2012): Interferon- and serum 25-hydroxyvitamin D interact to modulate relapse risk in MS. In: *Neurology* 79 (3), p. 254–260.

Zivadinov, Robert (2013): Zivadinov R, Treu CN, Weinstock-Guttman B, Turner C, Bergsland N, O'Connor K, et al. Interdependence and contributions of sun exposure and vitamin D to MRI measures in multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2013;84(10):1075–81

---

Trotz sorgfältiger inhaltlicher Kontrolle übernehmen wir keine Haftung für die Inhalte externer Links oder Studien. Für den Inhalt der verlinkten Seiten oder referenzierten Studien sind ausschließlich deren Betreiber oder Autoren verantwortlich.

DSGIP weist ferner darauf hin, dass die hier präsentierten Informationen und Meinungen in keinem Fall eine individuelle medizinische Beratung ersetzen können.

#### **Deutsche Stiftung für Gesundheitsinformation und Prävention**

Krauskopffallee 27, D-65388 Schlangenbad, E-Mail: [info@dsgip.de](mailto:info@dsgip.de), <http://www.dsgip.de>

*Besonderer Dank gilt MARIA BEATRIZ BORGERTH HAROUCHE VIEIRA, MD, Neurologin und Pathologin, Mitglied der Brasilianischen Neurologischen Akademie, für die wertvollen Beiträge und hilfreichen Diskussionen bei der Aktualisierung und Erweiterung dieses Factsheets.*