

# Multiple Sklerose und Vitamin D

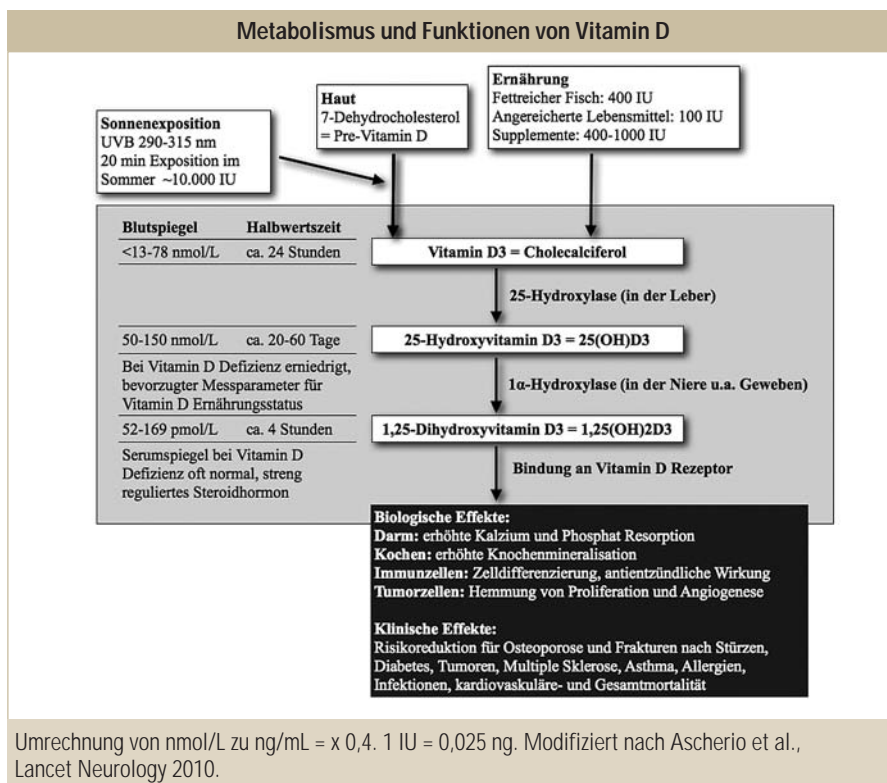
Dr. Harald Hegen, Ao. Univ.-Prof. Dr. Markus Reindl

Die Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste neurologische Erkrankung junger Erwachsener mit dem Risiko für eine spätere permanente Behinderung. Die Erkrankung beginnt typischerweise zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr und betrifft Frauen doppelt so häufig wie Männer. In Europa und Nordamerika weist MS eine Prävalenz von 80-140 Fällen pro 100.000 Einwohner auf. Nach heutigem Wissensstand ist MS eine autoimmun-bedingte, chronisch-entzündliche und im Spätstadium degenerative Erkrankung des Zentralnervensystems

(ZNS). Die Pathologie betrifft vor allem die weiße Substanz und ist durch vier grundlegende Mechanismen gekennzeichnet: Entzündung, Demyelinisierung, Sklerosierung und Axonschaden. Bedingt durch die Polytopie der Läsionen im ZNS können alle neurologischen Systeme betroffen sein. Erstmanifestationen zeigen sich am häufigsten im visuellen und sensomotorischen System. In 80% der Fälle beginnt die Erkrankung als klinisch isoliertes Syndrom (CIS) und nimmt danach einen schubförmigen Verlauf, der durch das Auftreten neuro-

logischer Störungen (Schübe) und deren Rückbildung gekennzeichnet ist. Mit der Zeit konvertieren die meisten der schubhaften MS-Patienten zum sekundär-chronisch progredienten Verlauf, der durch akkumulierende neurologische Schäden charakterisiert ist. 20% der MS-Patienten präsentieren sich mit einer primär progredienten Verlaufsform, bei dem eine schleichende Zunahme der Behinderung ohne Schübe beobachtet wird. Ungefähr 10% aller MS-Patienten haben einen benignen Verlauf der Erkrankung.

Abbildung 1



Die Ätiologie der MS wird bis heute nicht ausreichend verstanden. Zahlreiche Daten deuten auf eine multifaktorielle Genese hin, bei der sowohl Umweltfaktoren als auch die genetische Prädisposition eine Rolle spielen. Während genetische Faktoren vor allem die Suszeptibilität regulieren, modulieren Umwelteinflüsse die klinische Manifestation. Bisher wurde eine große Anzahl von Umweltfaktoren in Zusammenhang mit MS untersucht, darunter bakterielle und virale Infektionen (Chlamydien, Epstein-Barr-Virus und andere humane Herpesviren), Impfungen, Trauma, Ernährungsfaktoren, Rauchen, geographische Einflüsse, Kontakt zu Tieren, Mineralien, chemische Stoffe, Metalle, organische Lösungen und diverse berufsbedingte Expositionen.

## Vitamin D

Die bekannteste physiologische Funktion von Vitamin D (Calcitriol) ist die endokrine Regulation der Kalziumhomöostase. Daneben besitzt das fettlösliche Vitamin aber noch zahlreiche auto-krine Wirkungen. Vitamin D wird auf

zwei verschiedenen Wegen synthetisiert. Einerseits wird Vitamin D<sub>3</sub> (Cholecalciferol) in der Haut durch UV-B-Bestrahlung aus 7-Dehydrocholesterol gebildet und andererseits im Darm aus der Nahrung resorbiert. Nach Hydroxylierung in der Leber entsteht 25(OH)D<sub>3</sub>, das in der Niere durch die 1 $\alpha$ -Hydroxylase zum aktiven 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> metabolisiert wird. Vitamin D bindet im Zielgewebe an den Vitamin-D-Rezeptor (VDR)-9-cis-Retinsäure-Rezeptor-Komplex, der durch Bindung an Vitamin-D-Response Elements (VDRE) die Transkription von ca. 500 verschiedenen Genen modifiziert (Abb. 1).

Für die Bestimmung des Vitamin-D-Status eines Individuums wird generell 25(OH)D<sub>3</sub> als Surrogatmarker für das aktive 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> verwendet. Basierend auf rezenten Studien sind 25(OH)D<sub>3</sub>-Konzentrationen über 50 nmol/L als normal anzusehen, für die Evaluierung der Effektstärke von Vitamin D auf verschiedene Parameter wie Knochendichte, Zahngesundheit oder Malignität stellen 75 nmol/L die untere Grenze des Normwertes dar, mehr als 90 nmol/L scheinen der optimale Grenzwert zu sein (Tab. 1).

### Vitamin D und MS-Risiko

Schon seit langem wird ein Zusammenhang zwischen Vitamin D und dem Auftreten von MS vermutet: (1) Epidemiologische Studien zeigten, dass die geographische Verteilung von MS einem Nord-Süd-Gefälle folgt, wobei die Prävalenz mit dem Breitengrad zunimmt und dieser invers mit Dauer und Ausmaß der UVB-Strahlung des Sonnenlichtes als auch mit der Vitamin-D-Produktion korreliert (2). Migrationsstudien ergaben, dass das MS-Risiko nach Migration in ein Gebiet mit einer geringeren geographischen Breite wieder abnimmt (3). Neben dem Sonnenlicht scheinen auch die Ernährung und die zusätzliche Zufuhr von Vitamin-D-Supplementen eine wichtige Rolle zu spielen. In skandinavischen Ländern wirkt eine fischreiche Ernährung einem Vitamin-D-Mangel entgegen und könnte so auch die geringere MS-Prävalenz in küstennahen Gebieten erklären. Um den Einfluss von Vitamin D auf das MS-Risiko zu quantifizieren, untersuchte eine Studie die 25(OH)D<sub>3</sub>-Konzentrationen von mehr als sieben Millionen Angehörigen des US Militärs. Individuen mit mindestens 99,2 nmol/L 25(OH)D<sub>3</sub> (obere Quintile) zeigten eine Risikoreduktion

Tabelle 1

Grenzwerte für Vitamin-D-Serumspiegel	
25(OH)D <sub>3</sub> Serumspiegel	Klassifikation
< 25 nmol/L (< 10 ng/mL)	Vitamin-D-Defizienz
26–50 nmol/L (11–20 ng/mL)	Vitamin-D-Insuffizienz
51–220 nmol/L (21–88 ng/mL)	Optimum
221–375 nmol/L (89–150 ng/ml)	Vitamin-D-Übersorgung
> 375 nmol/L (> 150 ng/ml)	Vitamin-D-Intoxikation

von 62% verglichen mit jenen, die weniger als 63,3 nmol/L 25(OH)D<sub>3</sub> (untere Quintile) im Serum aufwiesen. Neben der Sonnenexposition und der daraus resultierenden Vitamin-D-Produktion spielt jedoch auch die Supplementation mit Vitamin D eine zentrale Rolle. In einer prospektiven longitudinalen Studie, der sogenannte „US Nurse Study“, wurden mehr als 180.000 Krankenschwestern aus den USA eingeschlossen, von denen 173 MS entwickelten. Diese Studie zeigte, dass die Einnahme von Vitamin D das Risiko an MS zu erkranken deutlich verringerte (Faktor 0,7) und bestätigte damit den primär protektiven Effekt von Vitamin D.

### Vitamin D und MS-Krankheitsaktivität

In einer retrospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass höhere 25(OH)D<sub>3</sub>-Konzentrationen mit einer höheren Chance für Schubfreiheit über einen Zeitraum von zwei Jahren assoziiert sind. Außerdem wurde innerhalb der gesamten MS-Kohorte (schubförmige, sekundär und primär progrediente MS) eine negative Korrelation zwischen 25(OH)D<sub>3</sub>-Serumwerten und Behinderung, gemessen am Expanded Disability Status Scale, gefunden. In einer prospektiven Studie an 145 MS-Patienten, größtenteils unter immunmodulatorischer Therapie, konnte bei Vorliegen von höheren 25(OH)D<sub>3</sub>-Spiegeln ein reduziertes Schubrisiko gezeigt werden (Faktor 0.9 pro Erhöhung um 10 nmol/L). Mowry und Kollegen zeigten bei Patienten mit CIS und kindlicher MS eine Abnahme der Schubrate um jeweils 34% bei einem Anstieg von 25(OH)D<sub>3</sub> um 10 ng/ml.

Der protektive Einfluss von Vitamin D auf das MS-Risiko und die Krankheitsaktivität könnte auf seine immunmodulatorischen Eigenschaften zurückzuführen sein. Die biologisch aktive Form von Vitamin D – 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) – hat sowohl

in vitro als auch in vivo im Tiermodell der MS (EAE) starke immunmodulatorische Eigenschaften. Weiters konnte vor kurzem gezeigt werden, dass Vitamin D die Expression des stärksten MS-Suszeptibilitätsgens, HLA DRB1\*15, reguliert.

### Geschlechts-, saisonal- und populationspezifische Unterschiede von Vitamin D bei MS

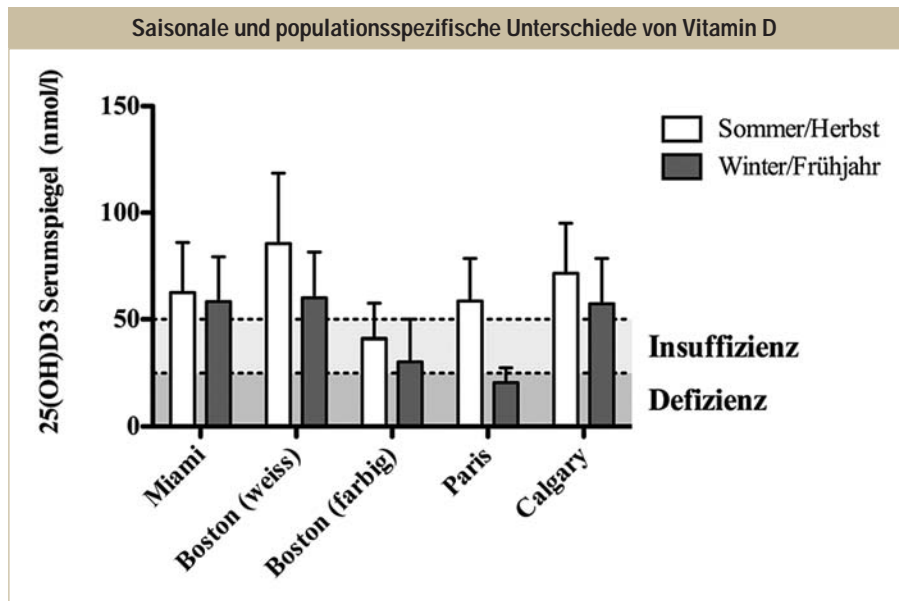
Es gibt einige Hinweise, dass der immunmodulatorische Effekt von Vitamin D bei Frauen stärker ausgeprägt ist. In einer rezenten Studie an 103 MS-Patienten führten erniedrigte 25(OH)D<sub>3</sub>-Serumkonzentrationen im Winter nur bei Frauen zu einer signifikanten Verschlechterung im EDSS im darauf folgenden Sommer. Diese Beobachtung wird von einer weiteren Studie unterstützt, die eine unterschiedliche Aktivität des Immunsystems zwischen weiblichen und männlichen MS-Patienten feststellte. Dabei wurde eine stärkere Inhibition von autoreaktiven und proinflammatorischen T-Zellen sowie ein Anstieg regulatorischer und antiinflammatorischer T-Zellen durch Vitamin D bei weiblichen MS-Patienten beobachtet. Frauen mit MS zeigten außerdem geringe Enzymaktivitäten für die Inaktivierung von Vitamin D. Die erhöhte Wirkung von Vitamin D resultierte zudem aus einer vermehrten Internalisierung von Vitamin-D-Binding-Protein. Diese Unterschiede konnten letztlich auf die Wirkung von 17-beta-Estradiol, dem weiblichen Geschlechtshormon, zurückgeführt werden.

Neben den bestens bekannten geographischen und den eben beschriebenen geschlechtsspezifischen Unterschieden bestehen auch saisonale und populationspezifische Schwankungen von Vitamin D. Zahlreiche Studien zeigten, dass es sowohl bei MS-Patienten als auch bei gesunden Kontrollen zu saisonalen Schwankungen der Serum-Vitamin-D-Spiegel kommt. Die niedrigsten Werte beobachtet man in den Wintermonaten und bei Farbigen (Abb. 2).

### Vitamin D als Therapeutikum bei MS

Da Vitamin D bei MS-Patienten erniedrigt ist, könnte seine Supplementa-

Abbildung 2



eindeutigen Ergebnisse. Laut diesen Studien sind sehr hohe Dosen an Vitamin D (> 10.000 IU) nötig, um einen klinischen Effekt zu erzielen. Eine Supplementierung von Vitamin D zur kausalen Behandlung einer bestehenden MS kann daher zum gegenwärtigen Zeitpunkt aufgrund mangelnder Evidenz nicht empfohlen werden, wenngleich die Zufuhr von Vitamin D und Kalzium doch zumindest einen positiven Effekt auf das Osteoporoserisiko bei Patienten mit wiederholter Kortikosteroidtherapie haben würde. Laut einer aktuellen Empfehlung der amerikanischen National MS Society (Clinical Bulletin: Vitamin D and MS: Implications for Clinical Practice 2009) ist es sinnvoll, den Blutspiegel von 25-Hydroxyvitamin D3 zu überprüfen und bei Vorliegen eines Mangels (< 50 nmol/L bzw. 20 ng/mL) Vitamin D zu supplementieren.

tion eine mögliche therapeutische Intervention darstellen. Daher wurde Vitamin D bereits früh als Therapie bei der MS untersucht. Die erste 1986 durchgeführte Studie zeigte eine Reduktion der Schubrate nach einer Diät mit Fischleber (hohe Vitamin D Spiegel). In einer einjährigen Verträglichkeitsstudie zu oral verabreichten Calcitriol (2,5 µg täglich) wurde eine um 27% niedrigere Schubrate als zu Studienbeginn beobachtet. In einer nachfolgenden Tolerabilitätsstudie mit Cholecalciferol (28.000-280.000 IU/Woche) konnte nach 28 Wochen eine Abnahme der Anzahl Gadolinium-aufnehmender Läsionen in der Magnetresonanztomographie des Gehirns von durchschnittlich 1,75 auf 0,83 verzeichnet werden. Nach wie vor liegen aber noch keine Ergebnisse aus doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studien vor. Geplant ist die Durchführung der SOLAR-Studie, die folgende Gruppen vergleichen wird:

- Patienten mit einem 25(OH)D3-Serumspiegel < 150 nmol/L: Cholecalciferol (7.000 IU/d in Wochen 1-4, 14.000 IU/d in Wochen 5-96) plus IFNβ-1a 44 µg s.c.,
- Patienten mit einem 25(OH)D3-Serumspiegel < 150 nmol/L: Placebo plus IFNβ-1a 44 µg s.c.,
- Patienten mit einem 25(OH)D3-Serumspiegel ≥150 nmol/L: IFNβ-1a 44 µg s.c.

Nach wie vor inkonsistente Ergebnisse liegen auch über die zu verabreichenden klinisch relevanten Vitamin-D-Dosen vor.

Eine rezente retrospektive Studie untersuchte den Effekt von „low dose cholecalciferol“ (≤ 800 IU/d) und „high dose ergocalciferol“ (50.000 IU/d für sieben bis zehn Tage, danach 50.000 IU/(2)Woche(n)) auf die Vitamin-D-Serumkonzentrationen bei MS-Patienten, von denen 84% zu Beginn 25(OH)D3-Konzentrationen ≤ 100 nmol/L aufwiesen. Die Supplementierung führte ausschließlich in der Hochdosisgruppe zu einem signifikanten Anstieg der 25(OH)D3 (um 42 nmol/L). Ein weiterer zu berücksichtigender Aspekt ist der zum Teil sehr unterschiedliche Gehalt an 25(OH)D3 in den am Markt befindlichen Präparaten. Durchschnittlich konnte in den Präparaten nur ein Gehalt von 33,5% der vom Produzenten angegebenen Menge nachgewiesen werden wobei eine große Spannweite von 0,2% bis 81,8% beobachtet wurde.

### Zusammenfassung und Fazit für die Praxis

Zahlreiche epidemiologische Studien deuten auf eine wichtige Rolle von Vitamin D bei MS hin. Es scheint mittlerweile sicher zu sein, dass ein Mangel an Sonnenlicht und/oder Vitamin D zu einem erhöhten MS-Erkrankungsrisiko führt. Hingegen ist der Einfluss von Vitamin D auf den Krankheitsverlauf von MS nicht ganz so eindeutig. Einige rezente Studien zeigten zwar, dass sowohl die Schubrate als auch der Schweregrad der MS invers mit dem Vitamin-D-Status korrelieren. Erste klinische Interventionsstudien brachten aber noch keine

*Dr. Harald Hegen,  
Ao. Univ.-Prof. Dr. Markus Reindl  
Univ.-Klinik für Neurologie  
Anichstraße 35, A-6020 Innsbruck  
Tel.: +43/512/504-0  
markus.reindl@i-med.ac.at  
harald.hegen@i-med.ac.at*