

Aus der Klinik für Allgemein-, Visceral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie der
Medizinischen Fakultät Charité-Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Vitamin-A-Spiegel unter langfristiger parenteraler Ernährung

zur Erlangung des akademischen Grades Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Helene Emilia Bohnert
aus Freiburg im Breisgau

Gutachter/in:

1. Priv.-Doz. Dr. med. P. Thul
2. Priv.-Doz. Dr. J. Raila
3. Prof. Dr. R. Hilgers

Datum der Promotion: 24. Februar 2012

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Paul Thul für thematische Anregungen, die Bereitstellung der Daten und die kontinuierlich motivierende und geduldige Betreuung meiner Arbeit.

Weiterhin danke ich Frau Andrea Ernert vom Institut für Biometrie der Charité für ihre Unterstützung bei der technischen Umsetzung des statistischen Berechnungskonzepts.

Außerdem danke ich meiner Mutter, Frau Prof. Dr. Cornelia Bohnert, für ihre liebevolle Begleitung und finanzielle Unterstützung und Herrn Sebastian Paul für die Lösung vieler Computerprobleme und seine stete Ermutigung.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	ix
Abbildungsverzeichnis	xi
Tabellenverzeichnis	xii
1 Einleitung und Ziel der Arbeit	1
2 Chemische Struktur und Verteilungsmuster des Vitamin A; Bedarf	6
2.1 Chemische Struktur von Vitamin A	6
2.2 Normale Resorption und Verteilung	8
2.3 Täglicher Bedarf an Vitamin A	11
2.4 Hypervitaminose A	12
2.4.1 Ursachen der Hypervitaminose A	12
2.4.2 Symptome der Hypervitaminose A	13
2.4.3 Diagnostik der Hypervitaminose A	14
2.5 Vitamin-A-Versorgung unter parenteraler Ernährung; Cernevit .	15
3 Funktionen von Vitamin A und Interaktionen mit anderen Stoffen	18
3.1 Wirkungen des Vitamin A auf die Regulation der Genexpression	19
3.1.1 Rezeptoren	19
3.1.2 Zellproliferation und -differenzierung	20
3.1.3 Glykoproteinsynthese	21
3.2 Bedeutung von Vitamin A und seinen Derivaten bei der Aufrechterhaltung des Immunsystems	21
3.2.1 Angeborene Immunität	22
3.2.2 Adaptives Immunsystem	28
3.2.3 Zusammenfassung: Vitamin A und das Immunsystem . .	39

3.3	Interaktionen und Zusammenhänge von Vitamin A mit Nahrungsbestandteilen und körpereigenen Stoffen	40
3.3.1	Vitamin A und Vitamin E	40
3.3.2	Vitamin A und Eisen	41
3.3.3	Vitamin A und Transferrin	43
3.3.4	Vitamin A und Albumin	43
3.3.5	Vitamin A und Cholinesterasen	45
3.3.6	Vitamin A und Parameter zur Leberdiagnostik	46
3.3.7	Vitamin A und Harnsäure	48
3.3.8	Vitamin A und die Parameter Kreatinin und Harnstoff .	50
3.3.9	Vitamin A und Cholesterin	51
3.3.10	Vitamin A und Triglyzeride	53
3.3.11	Vitamin A und Glukosestoffwechsel	55
3.3.12	Vitamin A und Lipasen	57
3.3.13	Vitamin A und C-reaktives Protein	60
3.3.14	Vitamin A und Hämoglobin	62
3.3.15	Vitamin A im Gerinnungssystem	64
3.3.16	Vitamin A und Thyroxin	65
3.3.17	Vitamin A und Parameter des Knochenstoffwechsels . .	67
3.3.18	Vitamin A und Magnesium	73
3.4	Zusammenfassung der Interaktionen und Wirkungen von Vitamin A	74
4	Datensatz	77
4.1	Alter und Geschlecht	77
4.2	Grunderkrankungen der Patienten der Studie	78
4.2.1	Entzündliche Erkrankungen	80
4.2.2	Nichtentzündliche Erkrankungen ohne Malignität	80
4.2.3	Maligne Erkrankungen des Nasen-Rachen-Raums und des Halses	80
4.2.4	Ösophaguskarzinome	81
4.2.5	Magenkarzinome	81

4.2.6	Maligne Erkrankungen des unteren Gastrointestinaltrakts	81
4.2.7	Gynäkologische und urologische Tumoren	82
4.2.8	Sonstige maligne Grunderkrankungen	82
4.3	Beobachtungszeiträume	83
4.4	Untersuchte Laborparameter	84
4.5	Veränderungen und Aufbereitung des Datensatzes	85
4.6	Höhe der Vitamin-A-Spiegel bei den Patienten dieser Untersuchung	85
4.6.1	Erhöhte Werte	86
4.6.2	Erniedrigte Werte	86
4.6.3	Anfangsverteilung	86
5	Methodik	88
5.1	Berechnung A: Korrelationsberechnungen mit dem jeweils ersten und letzten Labor- und Retinolwert der Patienten	90
5.2	Berechnung B: Regressionsberechnungen mit den ersten Labor- werten je Patient	93
5.3	Ausschluss nicht relevanter Variablen aus der weiteren Berechnung	97
5.4	Berechnung C: Gemischtes lineares Modell zur Berechnung des Einflusses der Laborparameter und einiger Basisinformationen auf die Höhe des Retinolspiegels	97
5.5	Probleme der Berechnungen	101
6	Ergebnisse der Berechnungen	104
6.1	Ergebnisse der Berechnung A	104
6.2	Ergebnisse der Berechnung B	107
6.3	Auswahl der Variablen für Berechnung C	109
6.4	Ergebnisse der Berechnung C	110
6.4.1	Laborparameter	111
6.4.2	Geschlecht der Patienten als Einflussfaktor	117
6.4.3	Beobachtungszeiträume als Einflussfaktor	119
6.4.4	Alter der Patienten als Einflussfaktor	120
6.4.5	Grunderkrankungen der Patienten als Einflussfaktoren .	121

6.4.6	Zusammenfassung der Ergebnisse der Berechnung C . . .	129
7	Die Interpretation der Ergebnisse	132
7.1	Einflüsse der Laborparameter auf Vitamin A	138
7.1.1	Albumin	140
7.1.2	Cholinesteraseaktivität	143
7.1.3	C-reaktives Protein	146
7.1.4	Eisen	149
7.1.5	Gesamtcholesterin	150
7.1.6	Gesamtprotein	153
7.1.7	Hämoglobin	155
7.1.8	Harnsäure	157
7.1.9	Kreatinin und Harnstoff	159
7.1.10	Lipaseaktivität	162
7.1.11	Phosphat	163
7.1.12	Thromboplastinzeit	165
7.1.13	Transferrin	167
7.1.14	Vitamin E	168
7.2	Einfluss von Grunderkrankungen, Geschlecht, Alter und Dauer der parenteralen Ernährung auf den Vitamin-A-Haushalt	169
7.2.1	Nicht signifikante Einflüsse	170
7.2.2	Einfluss entzündlicher Erkrankungen auf den Vitamin-A- Haushalt	175
7.2.3	Einfluss nichtentzündlicher, nichtmaligner Erkrankungen auf den Vitamin-A-Haushalt	178
7.2.4	Einfluss von Kolon-, Sigma- und Rektumtumoren auf den Vitamin-A-Haushalt	179
7.3	Fehlende potentielle Einflussfaktoren	180
7.3.1	Retinolbindendes Protein und Transthyretin	182
7.3.2	Retinylesterspeicherung in der Leber	183
7.3.3	Retinylesterspeicherung im Fettgewebe	185
7.3.4	Weitere potentielle Einflussfaktoren	186

7.4	Folgen und Komplikationen der erhöhten Serumretinolkonzentrationen	188
7.5	Zusammenfassung der Interpretation	189
8	Zusammenfassung	200
	Literatur	204

Abkürzungsverzeichnis

γ -GT	γ -Glutamyl-Transferase
25-OH-D ₃	25-Hydroxy-Vitamin D ₃
9-cis-RA	9-cis-Retinsäure
ALAT	Alanin-Amino-Transferase
AMA	American Medical Association
AP	Alkalische Phosphatase
ARAT	AcylCoA-Retinol-Acyltransferase
ASAT	Aspartat-Amino-Transferase
ATRA	all-trans-Retinsäure
CRABP	zelluläres Retinsäurebindendes Protein
CRBP	zelluläres Retinolbindendes Protein
CrP	C-reaktives Protein
DAKE	Arbeitsgemeinschaft für Klinische Ernährung der DGE
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EPO	Erythropoietin
Foxp3	forkhead box P3
G-CSF	Granulocyte-colony-stimulating Factor
GALT	Gut associated lymphoid tissue
GM-CSF	Granulocyte-Macrophage-colony-stimulating Factor
Hb	Hämoglobin
HDL	high density lipoproteins
HIV	Humanes Immunodefizienzvirus
IDL	intermediate density lipoproteins
IE	Internationale Einheiten
IFN	Interferon
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin

INR	International normalized ratio
kDa	Kilodalton
LDL	low density lipoproteins
LRAT	Lecithin-Retinol-Acyltransferase
M-CSF	Macrophage-colony-stimulating Factor
M.	Morbus
MCV	mittleres korpuskuläres Volumen
mg	Milligramm
MHC	Major Histocompatibility Complex
NK-Zellen	...	Natural-Killer-Cells
PAI	plasminogen activator inhibitor
PPAR	Peroxisomen-Proliferator-aktivierte Rezeptoren
pTT	partielle Thromboplastinzeit
RA	Retinsäure
Raldh	Retinaldehydrogenase
RAR	Retinsäure-Rezeptor
RBP	Retinolbindendes Protein
RNA	Ribonukleinsäure
RXR	Retinsäure-X-Rezeptor
T ₃ /T ₄	Triiodthyronin/Tetraiodthyronin (Thyroxin)
T _{reg} -Zellen	...	regulatorische T-Zellen
t-PA	tissue plasminogen activator
TF	tissue factor
TGF	Tumor Growth Factor
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
TRH	TSH Releasing Hormone
TSH	Thyroideastimulierendes Hormon
TTR	Transthyretin
V.	Vena
VDR	Vitamin D-Rezeptor
VLDL	very low density lipoproteins

Abbildungsverzeichnis

1	Altersverteilung	78
2	Geschlechtsverteilung	79
3	Verteilung der Grunderkrankungen	83
4	Anzahl der Laborkontrollen pro Patient	84
5	Verteilung der Retinolserumkonzentrationen zu Beginn der par- enteralen Ernährung	87
6	Zuordnung Retinol- zu Phosphatwerten mit Ausgleichsgerade .	95

Tabellenverzeichnis

1	Übersicht über extra- und intrazelluläre Retinolbindeproteine	10
2	Arzneilich wirksame Bestandteile von Cernevit	17
3	Untersuchte Laborparameter	84
4	Kreuztabelle der Korrelationsberechnung zwischen der Differenz der Phosphatwerte und der der Retinolwerte	91
5	Nichtsignifikante Ergebnisse der Berechnung A	93
6	Nichtsignifikante Ergebnisse der Berechnung B	96
7	Variablen der Berechnung C	99
8	Laborparameter mit untersuchten Patienten und Anzahl der in Berechnung C eingegangenen Untersuchungen	100
9	Laborparameter mit signifikanten Korrelationskoeffizienten aus Berechnung A	105
10	Laborparameter mit signifikanten Regressionskoeffizienten aus Berechnung B	108
11	15 Laborparameter, die in beiden Berechnungen A und B signifikante Ergebnisse erbrachten	109
12	Ergebnisse der Berechnung C zu den Einflüssen der Laborparameter	112
13	Schätzwerte und Signifikanzen für den Einfluss des Geschlechts auf die Höhe des Retinolspiegels.	118
14	Schätzwerte und Signifikanzen für den Einfluss des Beobachtungszeitraums auf die Höhe des Retinolspiegels.	120
15	Schätzwerte und Signifikanzen für den Einfluss des Alters auf die Höhe des Retinolspiegels.	121
16	Schätzwerte und Signifikanzen für den Einfluss verschiedener Grunderkrankungen auf die Höhe des Retinolspiegels. Teil 1: Der Einfluss entzündlicher und nichtentzündlich-nichtmaligner Grunderkrankungen	123

-
- 17 Schätzwerte und Signifikanzen für den Einfluss verschiedener Grunderkrankungen auf die Höhe des Retinolspiegels. Teil 2: Der Einfluss von HNO-Tumoren und Ösophaguskarzinomen als Grunderkrankungen. 125
- 18 Schätzwerte und Signifikanzen für den Einfluss verschiedener Grunderkrankungen auf die Höhe des Retinolspiegels. Teil 3: Der Einfluss von Magenkarzinomen und Tumoren des unteren Gastrointestinaltrakts. 126
- 19 Schätzwerte und Signifikanzen für den Einfluss verschiedener Grunderkrankungen auf die Höhe des Retinolspiegels. Teil 4: Der Einfluss von gynäkologischen und urologischen Tumoren und sonstigen malignen Grunderkrankungen. 128

1 Einleitung und Ziel der Arbeit

Vitamin A ist ein essentieller Bestandteil unserer Nahrung, ohne den sehr viele biochemische Prozesse nicht ablaufen könnten. Am bekanntesten sind seine Wirkungen in den Zellen der Retina, da Vitamin-A-Verbindungen das Sehen ermöglichen, und ein Mangel sich schnell und eindeutig manifestiert. Dies ist jedoch nur ein kleiner Ausschnitt aus dem Spektrum der mannigfaltigen Wirkungen von Vitamin A in den verschiedensten Systemen des Körpers. Diese Vielseitigkeit zeichnet Vitamin A gegenüber vielen anderen Vitaminen aus. Obwohl die genauen Zusammenhänge in vielen Bereichen noch nicht ausreichend erklärt sind, steht fest, dass Vitamin-A-Verbindungen in allen Bereichen des Lebens unverzichtbare Bestandteile sind.

In vielen Gegenden der Welt ist Vitamin-A-Mangel endemisch, nicht aber in den Industrieländern, in denen eine in nahezu jeder Hinsicht ausreichende Ernährung gewährleistet ist. Hierzulande kann im Gegenteil die Überversorgung mit Vitamin-A-Verbindungen durch fleischreiche Ernährung und die Einnahme von Vitaminsupplementen ein Problem darstellen. Inzwischen ist klar, dass Vitamin-A-Verbindungen sich bei hoher Einnahme anreichern und eventuell nicht nur günstige Auswirkungen haben können.

Im Spannungsfeld zwischen potentielltem Mangel an Vitaminen und möglicher Überversorgung bewegen sich die diesbezüglich untersuchten Probleme der langfristig parenteral ernährten Patienten. Auf Grund verschiedener Erkrankungen sind diese Patienten davon abhängig, dass Nahrungsbestandteile und Mikronährstoffe wie Vitamine in Form künstlicher Lösungen mit definierter Zusammensetzung zur Infusion zur Verfügung stehen. Die Vitamine werden im Rahmen einer solchen Ernährung angelehnt an die Ergebnisse von Untersuchungen über die Aufnahme von Gesunden dosiert. Eine individuelle Dosierung der fettlöslichen Vitamine ist derzeit nicht einfach zu bewerkstelligen. Die pauschale Dosierung unabhängig von Spiegelbestimmungen, Konstitution des Patienten und Verbrauch der Nährstoffe birgt immer die Gefahr der Überdosierung.

Seit 1997 werden die Daten der langfristig parenteral ernährten Patienten, die

in der Klinik für Allgemein-, Visceral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie der Charité betreut werden, gesammelt. Über die Jahre entstand der Eindruck, dass viele dieser Patienten, die mit dem Medikament Cernevit behandelt werden, zu hohe Retinolspiegel aufweisen. Ausgehend von dieser subjektiven Beobachtung wird zunächst festgestellt, bei wie vielen Patienten erhöhte Serumkonzentrationen von Retinol mehr oder weniger regelmäßig auftraten. Dazu werden die Ergebnisse regelmäßiger Kontrolluntersuchungen von 528 parenteral ernährten Patienten auf Abweichungen der Serumretinolkonzentration untersucht. Handelt es sich bei den Patienten mit erhöhten Serumretinolkonzentrationen nicht um Einzelfälle, birgt dies ein ernst zu nehmendes Risiko für parenteral ernährte Patienten.

Prinzipiell können Erhöhungen der Retinolserumkonzentration durch Überdosierung, erhöhte Aufnahme bzw. erhöhte Bereitstellung von Vitamin-A-Verbindungen, Veränderungen der Verteilung unter den Retinolspeicherkompartimenten, reduzierten Verbrauch, reduzierten Abbau sowie durch verminderte Ausscheidung zustande kommen. Möglich ist neben der einfachen Überdosierung zum Beispiel eine relative Überdosierung der Patienten mit erhöhten Werten auf Grund bestimmter Faktoren, die die Verteilung, den Verbrauch und die Ausscheidung von Vitamin-A-Verbindungen betreffen.

So ist die vermehrte Bildung von Retinol aus anderen Vitamin-A-Verbindungen, begünstigt durch Veränderungen der Verteilung dieser zwischen den Kompartimenten sowie durch die ausschließliche Gabe von Retinylestern zur Deckung des Vitamin-A-Bedarfs bei den parenteral ernährten Patienten, denkbar. Obwohl es bisher keine Untersuchungen dazu gibt, wieviel Retinol und andere Verbindungen für welche Funktionen benötigt werden, ist der verminderte Verbrauch eine weitere plausible Erklärung für erhöhte Serumkonzentrationen.

Bekannt ist außerdem, dass bei bestimmten Erkrankungen die Retinolserumkonzentration durch die verminderte Ausscheidung oder durch eine verminderte Transformation in andere Produkte des Retinolstoffwechsels ansteigen kann.

Vor diesem Hintergrund ist also die zentrale Frage dieser Arbeit, wie erhöhte Serumretinolkonzentrationen bei den hier untersuchten langfristig parente-

ral ernährten Patienten zustande kommen. Da spezielle Untersuchungen zum Vitamin-A-Haushalt bei den Patienten bisher nicht routinemäßig durchgeführt werden, wird weiter untersucht, ob die vorhandenen Informationen über die Patienten zur Beantwortung der Frage nach dem Zustandekommen erhöhter Retinolspiegel beitragen können.

Zur Verfügung standen die dokumentierten Ergebnisse der regelmäßigen Kontrolluntersuchungen, sowie Angaben über Alter, Geschlecht und Grunderkrankungen, die zur Notwendigkeit der parenteralen Ernährung führten. Aus der Anzahl der Kontrolluntersuchungen ergab sich außerdem die Dauer der Beobachtungszeit und somit der Ernährungstherapie.

Durch die Komplexität des Vitamin-A-Haushalts ist eine einfache Erklärung für die erhöhten Werte ausgeschlossen. Um sich diesen Zusammenhängen zu nähern, sind im Folgenden die biochemischen Zusammenhänge, die Wirkungen und Funktionen von Vitamin A sowie Hinweise auf Interdependenzen zwischen den in den regelmäßigen Kontrolluntersuchungen überprüften Laborparametern und Vitamin-A-Verbindungen zusammengestellt. Schon im Überblick über die verschiedenen Systeme des Körpers, in denen Vitamin-A-Verbindungen eine Rolle spielen, wird klar, dass diese Substanzen sehr unterschiedliche Wirkungen haben und ihre Funktionen äußerst vielseitig sind. Das Wissen über diese Wirkungen und Funktionen sowie über die Zusammenhänge mit den verschiedensten Laborparametern ist noch begrenzt; während manche Prozesse sehr gut erforscht sind, sind andere nur vage und ungenau beschrieben. Bisher gibt es dementsprechend nur wenige Hinweise auf Faktoren, die zur Erhöhung der Serumretinolkonzentrationen beitragen können.

Ziel dieser Arbeit ist es also, aus den verfügbaren Daten und Informationen Faktoren zu extrahieren, die den Anstieg der Serumretinolkonzentrationen bei parenteral ernährten Patienten erklären oder ihn beeinflussen. Zu diesem Zweck stand ein Datensatz mit Kontrolluntersuchungen von 528 Patienten zur Verfügung, die unterschiedlich lange parenteral ernährt wurden. Mit Hilfe statistischer Auswertungen sollen Zusammenhänge mit dem Vitamin-A-Haushalt aufgedeckt und mögliche serumretinolerhöhende Einflussfaktoren unter den Labor-

parametern gefunden werden.

Um unter den Laborparametern diejenigen herauszufiltern, die einen Einfluss auf die Höhe der Serumretinolkonzentration zeigen, werden zunächst zwei Vorbereitungsberechnungen, eine Korrelations- und eine Regressionsanalyse, durchgeführt.

Im Anschluss an die beiden Vorbereitungsberechnungen sollen die Einflüsse derjenigen Parameter, die einen Zusammenhang zeigen, zusammen mit den Angaben zu Alter, Geschlecht und Beobachtungszeitraum sowie den Grunderkrankungen in einem gemischten linearen Modell geschätzt werden. Die Grunderkrankungen sind dabei ebenfalls potentielle Einflussfaktoren, da durch sie unter Anderem der Verbrauch von Vitamin-A-Verbindungen verändert sein könnte. Da die Erkrankungen, die zur Notwendigkeit der parenteralen Ernährung für die Patienten führten, zum Teil sehr verschieden sind und außerdem unterschiedlich viele Patienten betrafen, wurden sie, um eine statistische Bewertung zu ermöglichen, in acht Gruppen zusammengefasst und erst dann in das Modell integriert.

Erkenntnisziel ist es also unter den verfügbaren Informationen über die Patienten Hinweise auf Faktoren zu finden, die für die Erhöhung der Retinolspiegel verantwortlich sein können. Dabei ist zu berücksichtigen, dass insbesondere die Kombination verschiedener Einflussfaktoren zur Retinolerhöhung führen kann. Da die Auswahl der für die Routinekontrollen bestimmten Laborparameter, die dieser Untersuchung zu Grunde liegen, nicht auf Grund ihrer Zusammenhänge mit dem Vitamin-A-Haushalt getroffen wurde, ist davon auszugehen, dass weitere, bisher nicht überprüfte Zusammenhänge einen Einfluss auf den Vitamin-A-Haushalt und somit auf die Retinolserumkonzentration haben können. Mögliche weitere Einflussfaktoren sollen daher auch im Rahmen der Berechnungen berücksichtigt und bei der Interpretation der Ergebnisse angesprochen werden. Im Kapitel 7 dieser Arbeit werden die statistischen Ergebnisse der Berechnungen interpretiert. Auch hier macht sich bemerkbar, dass nur ein Teil der Wirkungsweisen von Vitamin-A-Verbindungen und der Interaktionen mit anderen Substanzen bekannt ist. Nicht umfassend geklärt ist auch, wie risikobehaftet

die Retinolkonzentrationserhöhungen für die Patienten eigentlich sind.

Vitamin A ist ein sehr vielseitiger Nahrungsbestandteil, der an allen Prozessen des Lebens beteiligt ist und über den dennoch erstaunlich wenig bekannt ist. Diese Arbeit möchte einen Einblick in diese Vielseitigkeit geben und aufzeigen, mit wievielen unterschiedlichen Prozessen und Systemen Vitamin A in Verbindung steht und wie komplex es seinerseits beeinflusst wird. Das praxisbezogene Anliegen besteht darin, Risikofaktoren für Vitamin-A-Spiegelerhöhungen zu ermitteln und aufzuzeigen, warum eine individualisierte Dosierung der Vitamin-A-Versorgung für die betroffene Patientengruppe unerlässlich ist.

2 Chemische Struktur und Verteilungsmuster des Vitamin A; Bedarf

Vitamin A ist ein Sammelbegriff für verschiedene chemische Verbindungen, die ähnliche biologische Wirkungen haben. Sie alle gehören zu den fettlöslichen Vitaminen und sind damit Stoffe, die vom Körper nicht vollständig synthetisiert werden können und daher mit der Nahrung aufgenommen werden müssen.

Der bekannteste Wirkungsort des Vitamin A ist das Sehen, da die Vitamin-A-Verbindung Retinal essentieller Bestandteil der Farbwahrnehmung ist. Weniger bekannt, aber dennoch sehr wichtig, sind die Funktionen, die Vitamin-A-Verbindungen insbesondere die Retinsäure bei der Genexpressionsregulation und der Regulation immunologischer Prozesse ausüben.

Um sich der Frage nach den Wirkungen dieser Verbindungen und damit auch nach den Auswirkungen erhöhter Vitamin-A-Spiegel zu nähern, wird in diesem Kapitel zunächst auf die chemische Struktur dieser Verbindungen und die metabolischen Prozesse, durch die verschiedene Formen des Vitamin A synthetisiert werden, eingegangen. Dann wird kurz auf die normale Resorption und die Verteilung der Vitamin-A-Verbindungen in den verschiedenen Kompartimenten des Körpers eingegangen, um zu verdeutlichen, dass der Vitamin-A-Bedarf durch die unterschiedlichen Applikationsformen eventuell verschieden hoch sein kann.

2.1 Chemische Struktur von Vitamin A

Die Bezeichnung Vitamin A umfasst alle Verbindungen, die qualitativ die gleiche biologische Aktivität wie Retinol besitzen. Zu diesen Verbindungen gehören in erster Linie Retinol, Retinal, Retinsäure (Retinoat) und Retinylester. Unter diesen hat Retinol quantitativ die höchste biologische Wirksamkeit; die biologische Aktivität der übrigen Vitamin-A-Verbindungen wird daher im Vergleich zu Retinol bemessen.

Die Bezeichnung Retinoide schließt alle natürlichen Formen von Vitamin A, synthetische Analoga sowie Vorstufen von Vitamin A ein.

Die verschiedenen Formen des Vitamin A haben unterschiedliche biologische Funktionen: Retinol ist in Form von Retinylphosphat für die Biosynthese von Glykoproteinen in Epithelzellen von Bedeutung. Das Retinaldehyd spielt als Bestandteil des Rhodopsins eine spezifische Rolle. Retinoat bzw. Retinsäuren sind notwendig z. B. für die Transkriptionsregulation bestimmter Proteine.

Mit der üblichen oralen Ernährung wird eine Mischung von Vitamin-A-Verbindungen aufgenommen. Tierische Lebensmittel enthalten vorwiegend Retinylester, während pflanzliche Quellen oft Provitamine A enthalten.[24]

Retinol gehört zu den Isoprenderivaten. Grundbaustein ist das Isopren (2-Methyl-1,3-Butadien), durch Kondensation mehrerer Isoprenreste entstehen einkettige Moleküle. Isoprene und ihre Derivate sind nicht wasser- aber gut in lipophilen Lösungsmitteln löslich. Die polare Gruppe des azyklischen Endes des Moleküls kann ein Alkohol (Retinol), ein Aldehyd (Retinal) oder eine Säure (Retinsäure) sein.[139] Vitamin-A-Verbindungen enthalten konjugierte Doppelbindungen, die unter anderem zu Instabilität unter dem Einfluss von Licht und Sauerstoff führen. Die Ester der Säure sind stabiler, andere Verbindungen können mit Hilfe von Antioxidantien in begrenztem Umfang stabilisiert werden.[15] Neben den direkten Vitamin-A-Derivaten gibt es weitere Verbindungen, aus denen über verschiedene Zwischenschritte Vitamin-A-Derivate synthetisiert werden können und die als Provitamin-A-Verbindungen bezeichnet werden. Dazu gehören unter anderem Carotinoide, die acht Isopreneinheiten aufweisen und von denen β -Carotin die ergiebigste Vitamin-A-Vorstufe ist. Aus diesen Vorstufen können verschiedene Formen des Vitamin A synthetisiert werden. Dazu wird das β -Carotin durch eine spezifische Dioxygenase in zwei Moleküle all-trans-Retinaldehyd gespalten. Dieses all-trans-Retinal kann durch eine Isomerase in 11-cis-Retinal umgewandelt werden. Die lichtinduzierte Stereoisomerisierung der 11-cis- zur all-trans-Form des Retinaldehyds spielt bei der Photozeption eine Schlüsselrolle.

Durch eine nicht umkehrbare Reduktion des Aldehyds entsteht die Alkoholform des Vitamin A, das all-trans-Retinol. Ebenfalls aus dem all-trans-Retinaldehyd entsteht durch Oxidation der Aldehydgruppe die Säureform des Vitamin A,

das all-trans-Retinoat. Diese Verbindung kann ebenfalls isomerisieren, wobei 9-cis-Retinoat entsteht. Diese Prozesse spielen sich teils in den intestinalen Epithelzellen teils in der Leber ab, wo Vitamin A in Form von Retinylpalmitat in den Ito-Zellen gespeichert wird. Aber auch in sonstigen Zellen des Organismus können verschiedene Vitamin-A-Derivate entstehen, da fast alle Zellen irgendeine Form des Vitamins benötigen.[202]

2.2 Normale Resorption und Verteilung

Der größte Teil des Vitamin A wird nicht als Retinol, sondern als Retinylester oder als β -Carotin mit der Nahrung zugeführt. Die Retinylester werden im Darmlumen durch Pankreaslipasen oder Esterasen, an der Mukosamembran durch eine Retinylesterase gespalten. Für die intestinale Resorption ist auf Grund der mangelnden Wasserlöslichkeit eine Mizellenbildung nötig. Die Resorption von Retinol wird mit etwa 75% der verfügbaren Gesamtmenge angenommen und hängt stark von Art und Menge gleichzeitig zugeführter Fette ab.[23]

Nach der Aufnahme in die Mukosazelle wird Vitamin A an Bindeproteine für Retinol bzw. Retinoat gebunden, die den intra- und extrazellulären Transport des Retinols und auch der von ihm abgeleiteten Verbindungen Retinal und Retinsäure erleichtern.

Retinol wird dann mit Hilfe von Lecithin-Retinol-Acyltransferase (LRAT) oder AcylCoA-Retinol-Acyltransferase (ARAT) verestert. LRAT verestert nur an zelluläres Retinolbindendes Protein II (CRBP-II) gebundenes Retinol, während ARAT auch freies Retinol akzeptiert. Diese Aktivität der ARAT stellt sicher, dass auch bei hohen Konzentrationen nur selten freies Retinol vorliegt.

β -Carotin wird in den Zellen der Darmmukosa an seiner zentralen Doppelbindung zu Retinal gespalten. Diese Reaktion ist direkt vom Vitamin-A-Status abhängig: Je mehr Vitamin A zur Verfügung steht, desto geringer ist die Aktivität des verantwortlichen Enzyms.[23] Ist die Versorgung mit Vitamin A ausreichend, wird β -Carotin auch unverändert in den Kreislauf aufgenommen und

im Fettgewebe und in der Leber gespeichert. Das aus β -Carotin entstandene Retinal wird zu Retinol reduziert und verestert.

Die in den Mukosazellen entstandenen Retinylester werden in Chylomikronen eingebaut und in die Lymphe sezerniert. Daneben besteht aber auch die Möglichkeit des direkten Transports von freiem Retinol über die V. portae zur Leber, wenn viel Retinol vorliegt.[139]

An der Plasmamembran der Leberzellen und anderer Vitamin-A-empfindlicher Zellen werden Retinylester wieder gespalten und freigesetztes Retinol an CRBP-I gebunden. So wird Retinol zu den metabolisierenden Enzymen transportiert oder zur Speicherung erneut mit Palmitat verestert. Die Speicherung in der Leber erfolgt in den Stern- oder Ito-Zellen. Die in diesen Zellen gespeicherte Vitamin-A-Menge ist beträchtlich und kann den Bedarf für mehrere Monate sichern. Zur Verteilung an periphere Zellen wird Retinol an RBP gebunden und ins Blut abgegeben. Das Retinolbindende Protein ist nur 21,2 kDa groß und kann über die Niere verloren gehen. Im Blut wird der RBP-Retinol-Komplex deshalb zusätzlich an Transthyretin assoziiert. Sowohl Leber- als auch periphere Zielzellen haben einen spezifischen Rezeptor für RBP, über den RBP-gebundenes Retinol aufgenommen wird. Retinol wird vom Komplex abgetrennt, in die Zelle transferiert und dort an zelluläre retinolbindende Proteine gebunden. Das verbleibende retinolfreie RBP, das sogenannte Apo-RBP, wird in der Niere abgebaut und ausgeschieden.

Retinol liegt also durch die ständige Bindung an Proteine oder durch die Veresterung mit Fettsäuren zur Speicherung so gut wie nie in freier Form vor.[24]

Die Tabelle 1 gibt einen Überblick über die wichtigsten Proteine, die den Transport innerhalb der Zielzellen und im Blut ermöglichen. Das extrazelluläre Retinolbindende Protein RBP transportiert nur Retinol im Blut von den Aufnahmeorten im Gastrointestinaltrakt und den Speicherorganen zu den Zielzellen. In den Zellen wird das Retinol und die daraus hergestellten Verbindungen je nach Zelltyp an unterschiedliche Proteine gebunden. CRBP-I transportiert Retinol in Zellen, die zu Vitamin-A-empfindlichen Geweben gehören, zu den veresternden Enzymen, insbesondere zur LRAT.

Name	Natürlicher Ligand	Wirkungsort	Funktion
Retinolbindendes Protein (RBP)	All-trans-Retinol	Blut	Extrazellulärer Transport von Retinol
Zelluläres RBP, Typ 1 (CRBP-I)	All-trans-Retinol	In Zellen Vitamin-A-empfindlicher Gewebe	Intrazellulärer Transport von Retinol zu den veresternden Enzymen (LRAT)
Zelluläres RBP, Typ 2 (CRBP-II)	All-trans-Retinol, All-trans-Retinal	Intestinale Mukosazellen	Intrazellulärer Transport von Retinol zu den metabolisierenden Enzymen. Schutz vor Oxidation. Schutz der Zielzelle vor freiem Retinol, das die Struktur von Membranen stören kann
Zelluläres Retinsäure-Bindeprotein, Typ 1 (CRABP-I)	All-trans-Retinoat	In Zellen Vitamin-A-empfindlicher Gewebe	Intrazellulärer Transport von Retinsäure in den Zellkern
Zelluläres Retinsäure-Bindeprotein, Typ 2 (CRABP-II)	All-trans-Retinoat	Hautzellen	Intrazellulärer Transport von Retinsäure in den Zellkern

Tabelle 1: Übersicht über extra- und intrazelluläre Retinolbindeproteine
Quelle: [139]

CRBP-II kommt nur in intestinalen Mukosazellen vor und schützt diese vor der Oxidation durch das aktive Retinol.

Wie die Übersicht zeigt, gibt es keine Transportproteine für Retinsäure oder Retinal. Alle Zellen, die für ihren Stoffwechsel oder ihre Funktionen Retinsäure oder Retinal benötigen, besitzen Enzyme, die aus Retinol die abgeleiteten Verbindungen produzieren können. Die Oxidation von Retinal zu Retinsäure ist irreversibel. Retinaldehyd und Retinsäure können jeweils in cis- bzw. trans-Form isomerisiert werden.

Die Metaboliten haben sehr unterschiedliche Funktionen. Das veresterte Retinol dient auch hier nur als Speicherform, während Retinsäure z. B. die Differenzierung verschiedener Zellen beeinflusst.[139]

2.3 Täglicher Bedarf an Vitamin A

Der Bedarf an Vitamin A wird von verschiedenen Organisationen mit Werten um 1 mg/d angegeben. Obwohl es bisher keine umfassenden Untersuchungen zur täglichen Aufnahme von Vitamin-A-Verbindungen gibt, hat sich dieser Wert in der Vergangenheit als Anhaltspunkt bewährt. Der Mindestbedarf liegt dabei bei 0,6 mg/d. Zur Abdeckung physiologischer Schwankungsbreiten wird gemäß der DGE ein Zuschlag von 60% als ausreichend angesehen. Daraus folgt eine Dosierung von 0,9-1,1 mg pro Tag.[38]

Diese Angaben beruhen auf den Empfehlungen der American Medical Association und der Glasgow Royal Infirmary, die die tägliche Dosis mit 3000 IE oder 800-1000 μg Retinoläquivalenten angeben. Bei Regenerationsvorgängen und chronischen Infekten ist der Bedarf allerdings höher.[23]

Bereits früh wurde darauf hingewiesen, dass unter normalen Ernährungsbedingungen eine Aufteilung der Retinoläquivalente in ein Drittel Retinol und Retinsäureester und zwei Drittel Carotine physiologischer sei. Dies wird aber bisher weder in den Empfehlungen zur oralen Ernährung noch bei der Zusammenstellung parenteraler Ernährungslösungen berücksichtigt.

Für die parenterale Ernährung gab die Arbeitsgemeinschaft für Klinische Ernährung der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (u. A. DAKE 1988) in der Vergangenheit zum Teil noch höhere Dosen von bis zu 1,8 mg/d an, ein Wert, der die Empfehlung für die orale Ernährung deutlich übersteigt und auch z. B. in dem den hier untersuchten Patienten verabreichten Cernevit nicht erreicht wird.[98]

Auch in den Leitlinien der DGEM zur parenteralen Ernährung wird nicht von den DAKE-Empfehlungen ausgegangen, vielmehr bilden die Kriterien der AMA die Grundlage der hier genannten Dosierung von 3300 IE, die ungefähr einem Milligramm entsprechen.[62]

Die Dosisempfehlungen der genannten Fachgesellschaften basieren auf Werten, die ausreichen einen Mangel zu verhindern, obwohl Vitamin-A-Mangel in Deutschland und anderen Industriestaaten kein weit verbreitetes Problem ist.

Bei parenteraler Ernährung stellt sich die Frage, ob die „physiologischen Schwankungsbreiten“ allein durch Vorgänge im Körper zustande kommen, oder ob nicht vielmehr der wechselnde Gehalt mancher Nahrungsmittel bei oraler Ernährung die Schwankungsbreite beeinflusst.

Sollte dies der Fall sein, ist der Sicherheitszuschlag von 60% des tatsächlichen täglichen Bedarfs eher kritisch zu bewerten, da er bei längerer Einnahme zur Akkumulation von Vitamin-A-Verbindungen führen kann.

2.4 Hypervitaminose A

Die Patienten der vorliegenden Untersuchung erhalten mit ihrer parenteralen Ernährung eine Vitaminlösung, die auch Vitamin A als Retinylester enthält. Bei einigen Patienten sind erhöhte Serumkonzentrationen von Retinol nachweisbar. Es besteht der Verdacht, dass die Vitamin-A-Verbindungen bei einigen Patienten unter bestimmten Umständen zu hoch dosiert sind und so Hypervitaminosen auslösen können.

2.4.1 Ursachen der Hypervitaminose A

Die Hypervitaminose A entsteht durch die Überdosierung insbesondere bei der Einnahme von Supplementen, aber auch durch den Konsum besonders Vitamin-A-reicher Nahrungsmittel. Sie beruht vor allem auf der Fettlöslichkeit der Vitamin-A-Verbindungen, die eine schnelle Ausscheidung verhindert und zur Einlagerung überschüssiger Vitamin-A-Moleküle führt. Vitamin A hat eine lange biologische Halbwertszeit und kann daher akkumulieren. Die Kombination aus relativ schneller Absorption und langsamer Clearance kann zu akuter Toxizität nach Aufnahme einer ausreichend hohen Dosis, aber auch zu chronischer Toxizität nach längerer Einnahme geringerer Dosen führen.

Die akute Toxizität tritt innerhalb von Stunden bis Tagen nach der Einnahme großer Mengen Vitamin A auf. Die chronische Toxizität kann sich durch die langsame Akkumulation über Monate bis Jahre hinweg entwickeln.[104] Die chronische Toxizität ist deutlich häufiger als die akute.

2.4.2 Symptome der Hypervitaminose A

Die Symptome der Vitamin-A-Übersorgung sind zum großen Teil recht unspezifisch. Oft bleibt sie lange Zeit unerkannt, bis durch eine genaue Anamnese erste Hinweise auf eine Vitamin-A-Überdosierung vorliegen. Da Vitamin A an sehr vielen verschiedenen Prozessen beteiligt ist, sind auch die Symptome sehr unterschiedlich und betreffen die verschiedensten Organe. Insbesondere bei Patienten, die wie die hier untersuchten schwere Erkrankungen und ausgedehnte Therapiemaßnahmen hinter sich haben und an einer Reihe von Begleiterkrankungen leiden, ist die Abgrenzung von Symptomen der Hypervitaminose A von denen anderer Erkrankungen mitunter deutlich erschwert.[174]

Zu den Auswirkungen der Hypervitaminose A gehören häufig eher unspezifische Symptome wie Kopfschmerzen, allgemeines Krankheitsgefühl, Verdauungsstörungen, z. B. Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe, sowie Veränderungen von Haut, Schleimhäuten und Haaren. Weiterhin kommen vielfach Knochenschmerzen, Anämien sowie neurologische und auch psychiatrische Symptome, darunter psychotische Zustände, vor.

Exzessiv aufgenommenes Vitamin A stimuliert die Glukoneogenese und den Proteinstoffwechsel, was zu Hepatotoxizität besonders bei Proteinmalnutrition führen kann.[48] Weiterhin stehen verschiedene Vitamin-A-Verbindungen im Verdacht langfristig zur Entstehung mancher Krebserkrankungen beizutragen. All diese Symptome und Folgeerscheinungen werden durch absolut oder relativ zu hohe Dosen von Vitamin A ausgelöst. Wobei absolute Überdosierungen als Dosierungen oberhalb der üblichen empfohlenen Tagesdosis angesehen werden. Um die Symptome auszulösen, muss die Dosierung in den meisten Fällen eklatant zu hoch sein.

Ab welcher Dosis die Symptome ausgelöst werden ist nicht abschließend geklärt. Die toxische Dosis ist nicht nur von der regelmäßigen Einnahme und der absoluten Höhe abhängig, sondern auch vom Vorliegen bestimmter Erkrankungen insbesondere der Leber wie Virushepatitis, Proteinmalnutrition und Anderen. Solche Erkrankungen können die Empfindlichkeit gegenüber Vitamin-A-

Verbindungen vergrößern, sodass es auch bei der Einnahme deutlich geringerer Mengen zu Symptomen der Hypervitaminose kommen kann. Die individuelle Toleranz kann insbesondere bei älteren Patienten sehr unterschiedlich ausgeprägt sein. Die meisten Symptome der Hypervitaminose A treten erst bei sehr hohen Dosierungen auf, andere hingegen sind schon früh nachweisbar. Insbesondere die Wirkungen von Vitamin A auf den Knochen stehen im Verdacht, bereits bei mäßigen Überdosierungen zu Folgeschäden wie Knochendestruktion und Knochenschmerzen zu führen (vgl. Kapitel 3.3.17).

2.4.3 Diagnostik der Hypervitaminose A

Zur Diagnostik stehen neben der Anamnese, die oft die ersten Hinweise auf eine Vitamin-A-Intoxikation liefert, verschiedene Untersuchungen zur Verfügung. Die Bestimmung der Konzentrationen von Retinol und Retinylestern im Serum kann als weniger invasive Maßnahme für die Diagnostik herangezogen werden. Die Retinolkonzentrationsbestimmung ist aber nicht in allen Fällen aussagekräftig. Die Mehrheit der Autoren findet bei ihren Patienten mit Hypervitaminose A erhöhte Serumretinolkonzentrationen. Diese sind aber nicht unbedingt linear zur eingenommenen Vitamin-A-Menge und den Symptomen der Hypervitaminose. Diese Diskrepanz lässt vermuten, dass nicht das extrazelluläre Vitamin A, aber vielleicht intrazelluläre Metaboliten in das klinische Bild involviert sind.[184] Andere Autoren gehen davon aus, dass die Serumretinolkonzentration, da sie vielseitig reguliert wird, nur wenig Aussagekraft über die Hypervitaminose hat.[191][18]

Ebenso umstritten ist der Wert von Retinylesterbestimmungen und dem Nachweis anderer Vitamin-A-Derivate im Blut. Zur zweifelsfreien Diagnose kann aber die Bestimmung des Gehalts der Leber an Retinylestern herangezogen werden, da bei fast allen Patienten mit langfristiger Einnahme zu hoher Dosen des Vitamins eine erhöhte Speicherung von Retinylestern im Lebergewebe nachgewiesen werden kann.[271] Die Bestimmung der Retinylesterspeicher der Leber ist eine invasive und risikobehaftete Methode, sodass in den meisten

Fällen trotz der berechtigten Zweifel auf die Konzentrationsbestimmungen im Serum zurückgegriffen wird.

2.5 Vitamin-A-Versorgung unter parenteraler Ernährung; Cernevit

Die Patienten dieser Untersuchung sind aus verschiedenen Gründen parenteral ernährungspflichtig geworden. Sie können durch die verminderte Aufnahme normaler Nahrung ihren Bedarf an Kohlenhydraten, Fetten, Aminosäuren, Elektrolyten, Spurenelementen und Vitaminen nicht mehr selbstständig decken und erhalten diese lebenswichtigen Nahrungsbestandteile daher nur noch mittels ihrer parenteralen Ernährung. Diese ist aus verschiedenen Komponenten wie Kohlenhydratlösungen und Fettemulsionen zusammengesetzt. Um den täglichen Bedarf an wasser- und fettlöslichen Vitaminen zu decken, bekommen sie ein Medikament namens Cernevit.

Cernevit ist eines von zwei üblicherweise zur Supplementierung von Vitaminen bei parenteral ernährten Patienten eingesetzten Multivitaminpräparaten. Es entspricht dem täglichen Bedarf von Erwachsenen. Um einige der Vitamine vor vorzeitigem Zerfall zu bewahren, wird es als Trockensubstanz hergestellt, die direkt vor der Verabreichung mit Wasser aufgeschüttelt und dann in Natriumchlorid- oder Glukoselösung oder mit einem der anderen Bestandteile der parenteralen Ernährung verabreicht wird.

Cernevit enthält verschiedene Vitamine bzw. ihre Vorstufen, darunter auch Vitamin A als Retinolpalmitat. Die Liste aller pharmakologisch wirksamen Bestandteile von Cernevit ist am Ende dieses Abschnitts zu finden. In der Lösung befinden sich 1,925 mg Retinolpalmitat, was 1,050 mg Retinol oder 3500 IE entspricht. Die in Cernevit enthaltene Dosis von 1,050 mg Retinol entspricht den Empfehlungen von AMA und DGEM.

Auf Grund fehlender langfristiger Untersuchungen wird von der Herstellungsfirma eine maximale Gesamtanwendungsdauer von vier Wochen empfohlen. Mangels alternativer Präparate wird Cernevit aber, auch bei den hier untersuchten Patienten, über deutlich längere Zeiträume angewandt. Verschiedene Studien

belegten die Wirksamkeit und Sicherheit des Präparats auch bei länger dauernder Einnahme.[82]

Cernevit kann den vorbestehenden Mangel an Vitaminen ausgleichen und zeigte auch nach Abschluss einer Beobachtungsfrist von 90 Tagen keine unerwünschten Wirkungen und auch keine Überdosierungserscheinungen.[203][100] Lediglich in Einzelfällen lassen sich nach dieser längeren Anwendungsdauer erhöhte Vitamin-A-Spiegel ohne klinisches Korrelat nachweisen.[192]

Als Gegenanzeige wird lediglich eine Thiaminüberempfindlichkeit aufgeführt, außerdem wird, wiederum auf Grund mangelnder Erfahrungen, der Einsatz in Schwangerschaft und Stillzeit nicht empfohlen, obwohl die Ergebnisse einiger Untersuchungen und Fallbeschreibungen dafür sprechen, dass auch hier der Einsatz gerechtfertigt ist.[42]

Beim Vorliegen einer Niereninsuffizienz wird lediglich empfohlen, die Spiegel der fettlöslichen Vitamine häufiger zu bestimmen, um Überdosierungen rechtzeitig zu erkennen und zu vermeiden.[1]

Cernevit ist also ein Medikament, das die bei parenteral ernährungspflichtigen Patienten häufigen Vitaminmangelerscheinungen gut ausgleichen kann und mit relativ wenig Problemen behaftet ist. Insbesondere die einfache Handhabung hat dazu geführt, dass Cernevit bei solchen Patienten oft eingesetzt wird. Die langfristige Anwendung ist aber bisher nicht gut erforscht. Probleme und unerwünschte Wirkungen, die erst bei längerer als 90 Tage dauernder Applikation entstehen, sind daher nicht dokumentiert. Weiterhin gibt es wenig Erkenntnisse über Interaktionen und Nebenwirkungen bei verschiedenen Begleiterkrankungen.

Da mit Cernevit alle Vitamine außer Vitamin K gemeinsam in festgelegter Dosierung verabreicht werden, ist eine Titrierung einzelner Vitamine bei isoliertem Mangel oder Überdosierung zum Beispiel fettlöslicher Vitamine wie Vitamin A mit Cernevit nicht möglich. Sollte es zum Beispiel zu einer Vitamin-A-Überdosierung kommen, müssten alle weiteren Vitamine einzeln substituiert werden, wenn Cernevit abgesetzt wird.

Nr.	Bestandteil	Menge
1	Retinolpalmitat entsprechend Retinol, Vitamin A	1,925 mg 1,050 mg 3500 IE
2	Cholecalciferol entsprechend Vitamin D ₃	0,0055 mg 220 IE
3	α -Tocopherol entsprechend Vitamin E	10,20 mg 11,20 IE
4	Ascorbinsäure	125 mg
5	Coccarboxylase 4 H ₂ O (Thiaminpyrophosphat) entsprechend Thiamin, Vitamin B ₁	5,80 mg 3,51 mg
6	Riboflavin-5'-phosphat, Mononatriumsalz 2 H ₂ O entsprechend Riboflavin, Vitamin B ₂	5,67 mg 4,14 mg
7	Pyridoxinhydrochlorid entsprechend Pyridoxin, Vitamin B ₆	5,50 mg 4,53 mg
8	Cyanocobalamin	0,006 mg
9	Folsäure	0,414 mg
10	Dexpanthenol entsprechend Pantothensäure, Vitamin B ₅	16,15 mg 17,25 mg
11	Biotin	0,069 mg
12	Nicotinamind	46 mg

Tabelle 2: Arzneilich wirksame Bestandteile von Cernevit
Quelle: Gebrauchsinformation Cernevit

3 Funktionen von Vitamin A und Interaktionen mit anderen Stoffen

Der größte Teil der Vitamin-A-Wirkungen wird durch Retinal und Retinsäure ausgeübt, während Retinol in erster Linie die Grundform darstellt, in der Vitamin A transportiert und, wie in Kapitel 2.2 beschrieben, als Retinylester gespeichert werden kann.

Retinal und Retinsäure unterscheiden sich nicht nur in den ausgeübten Funktionen, sondern auch in den Angriffspunkten; Vitamin A beeinflusst als Retinsäure Funktionen des Zellkerns. Zu den extranukleären Wirkmechanismen zählt der Einfluss des Vitamins auf sensorische Systeme, in erster Linie auf den Sehprozess. Dort ist Vitamin A in Form des Retinals ein wichtiger Bestandteil des Sehpigments Rhodopsin.

Zu den nukleären Wirkungen des Vitamins gehört vor allem die Aufrechterhaltung der Gewebshomöostase durch Regulation von Zellteilung und -differenzierung. Dadurch erhält Vitamin A vor allem in Geweben mit hohen Proliferationsraten große Bedeutung. Ohne die Wirkungen von Vitamin A, hier vor allem der Retinsäure, wäre die ständige Regeneration von Haut und Schleimhäuten nicht möglich und die Differenzierung vieler Zellarten, z. B. in der Blutbildung, deutlich eingeschränkt. Um im Zellkern wirken zu können, wird Vitamin A ähnlich wie Steroide in die Zelle aufgenommen und an ein intrazelluläres Bindeprotein assoziiert. Wichtig für die Interaktion mit dem Zellkern ist die Oxidation des Retinols zu Retinsäure im Zytoplasma. Retinsäure wird dann ähnlich wie Steroide in den Zellkern befördert, wo sie an einen weiteren Rezeptor gebunden wird, der mit dem nukleären Rezeptor in Wechselwirkung tritt.[15]

Abgesehen von den Funktionen des Retinals bei der Photorezeption sind nukleäre und extranukleäre Wirkungen an vielen Stellen des Körpers zu finden. Die Wirkungen auf Zellproliferation und -differenzierung sind in sich schnell regenerierenden Geweben wie Epithelien besonders wichtig. Dort leistet Vitamin A zusätzlich einen Beitrag zur Glykoproteinbiosynthese, die ebenso wie die schnelle Regeneration zur Aufrechterhaltung gesunder Epithelstrukturen beiträgt. Wei-

terhin hat vor allem Retinsäure wichtige Funktionen bei der Erythropoese und im Immunsystem. Manche dieser Wirkungen sind schon seit längerem bekannt und gut erforscht, andere wurden erst vor kurzem entdeckt und sind noch nicht vollständig entschlüsselt.

3.1 Wirkungen des Vitamin A auf die Regulation der Genexpression

Eine der Wirkungen des Vitamin A ist die Regulation der Genexpression. Vitamin A wirkt dabei wie ein Hormon, reguliert die Transkription bestimmter Gene, und hat einen differenzierenden Effekt auf eine Vielzahl von Zellen und Geweben.[202] Diese hormonähnlichen Wirkungen werden über Rezeptoren im Zellkern vermittelt, die zur Familie der Steroidhormonrezeptoren gehören.

Die Notwendigkeit von Vitamin A für die Differenzierung von Zellen ist Grund für seine Funktion in der Immunabwehr sowie in der Aufrechterhaltung der Integrität epithelialer Barrieren im Gastrointestinaltrakt, in der Lunge und im Genitaltrakt. Eine besondere Rolle spielt Vitamin A in der Reproduktion, z. B. sorgt es für die ungestörte Spermatogenese, ermöglicht die Implantation des Embryos und ist für die Entwicklung von Organen und Nervensystem essentiell.[139]

3.1.1 Rezeptoren

Retinsäure übt ihre genregulatorischen Funktionen über Liganden-aktivierte nukleäre Rezeptoren aus, die zur Superfamilie der Steroid-Thyroid-Rezeptoren gehören. Der passende Ligand stabilisiert eine Konformation des Rezeptors, der dann in der Lage ist, mit Co-Aktivatoren zu interagieren. Der Rezeptor bildet Dimere und bindet an bestimmte Sequenzen in den Promotoren der regulierten Gene. Die Retinsäurerezeptoren lassen sich in zwei Gruppen einteilen:

- Der natürliche Ligand für die klassischen Retinsäure-Rezeptoren RAR (retinoic acid receptor) mit den Isoformen α , β und γ ist die all-trans-Retinsäure.
- Der Retinsäure-X-Rezeptor (RXR), welcher ebenfalls in drei Isoformen α ,

β und γ vorkommt, wird vor allem durch 9-cis-Retinsäure, aber auch durch andere Retinsäurederivate aktiviert.

Während Steroidhormonrezeptoren als Homodimere an die DNA binden, binden nicht-steroidale Rezeptoren als Homo- oder Heterodimere an ihre Erkennungssequenz. Der RXR hat dabei die Funktion eines nukleären Faktors, der mit RAR ein Heterodimer bildet. Damit es zur Genexpression kommt, muss sich das Heterodimer RAR/RXR bilden, RAR allein oder das Homodimer RAR/RAR sind unwirksam. Dagegen kann das Homodimer RXR/RXR ebenfalls die Transkription aktivieren. Weiterhin ist RXR auch als Partner für andere Rezeptoren zur Aktivierung nötig.[202][139]

3.1.2 Zellproliferation und -differenzierung

Vitamin A kann Wachstum und Differenzierung verschiedener Zellen durch seinen Angriff am Retinoidrezeptor, aber auch unabhängig davon, beeinflussen, indem es in die homöostatische Regulation von Aufbau- und Abbauvorgängen in epithelialen und mesenchymalen Geweben einbezogen ist.[15]

Je nach verwendeter Zelllinie und eingesetztem Vitamin-A-Derivat kann das Wachstum gehemmt oder gefördert werden bzw. ein differenzierender oder dedifferenzierender Effekt eintreten.[55] Beim Vitamin-A-Mangel kommt es zu metaplastischen Veränderungen, die strukturelle Ähnlichkeit mit Metaplasien zeigen, wie sie durch Karzinogene ausgelöst werden können.[250]

Bei gestörter Gewebshomöostase im Rahmen von Regenerationsprozessen, z. B. nach traumatischen Gewebeschädigungen, kann Vitamin A die rasche Einstellung des Gleichgewichts begünstigen. Bei überschießender Zellteilung etwa im Rahmen von Tumorerkrankungen ist Vitamin A geeignet, zur Wiederherstellung der Gewebshomöostase beizutragen. Hierbei ist die Rolle des Vitamin A bei der Differenzierung und Ausreifung von Zellen hervor zu heben.

3.1.3 Glykoproteinsynthese

Die Mitwirkung des Vitamin A bei der Glykoproteinbiosynthese wurde durch deutliche Störungen der Synthese unter Vitamin-A-Mangel entdeckt. Retinol ist in Form des Retinylphosphats für die Biosynthese von Glykoproteinen in Epithelien von Bedeutung.[202]

Ob Vitamin A direkt an der Synthese der Glykoproteine durch Übertragung von Glykosyl- oder Galaktosylresten beteiligt ist, muss derzeit offen bleiben. Gesichert ist, dass Retinol Wirkungen an der Zellmembran bei der Induktion von Gap junctions oder bei der Freisetzung von Fibronektin entfaltet.

Bei der Expression von Proteinen ist die Wirkung der Retinsäure durch Interaktion mit nukleären Prozessen nachgewiesen, während das Retinol selbst eher sekretorische Prozesse sowie posttranslationale Stoffwechselschritte im Golgi-Apparat bei der Proteinglykosylierung beeinflusst.[15]

3.2 Bedeutung von Vitamin A und seinen Derivaten bei der Aufrechterhaltung des Immunsystems

Da viele der parenteral ernährten Patienten Erkrankungen haben, die den Intestinaltrakt betreffen, der eine große Angriffsfläche für Pathogene und körperfremde Partikel darstellt und daher mit spezifischen und unspezifischen Abwehrmechanismen ausgestattet ist, sind die Funktionen des Vitamin A in diesen Bereichen des Immunsystems wichtig im Zusammenhang mit der Suche nach Gründen für Erhöhungen der Vitamin-A-Spiegel bei diesen Patienten. Schon früh wurde die Bedeutung von Vitamin A im Zusammenhang mit der Immunabwehr erkannt, was bald nach seiner Identifizierung zur Bezeichnung „antiinfektiöses Vitamin“ führte.[246]

Vitamin A übt seine Funktionen dabei über Angriffspunkte auf allen Ebenen der Immunabwehr aus. Durch seinen Effekt auf die Regeneration der Schleimhautbarriere ist es bedeutsam für die angeborene Immunität, es spielt aber auch eine wichtige Rolle bei der erworbenen Abwehr.

Auf der anderen Seite hat all-trans-Retinsäure auch regulatorische und mo-

dulatorische Fähigkeiten, die wiederum Immunantworten abschwächen und so verändern, dass Autoimmunerkrankungen vorgebeugt wird. Diese Effekte kommen besonders im Darm zum Tragen.

Bei einem Mangel an Vitamin A sind viele dieser Funktionen derart eingeschränkt, dass Schwere und Mortalität von verschiedenen Erkrankungen deutlich erhöht sind.[274]

Der Zusammenhang zwischen Vitamin A und dem Immunsystem ist wechselseitig. In verschiedenen Infektionssituationen kommt es zu einem Mangel an Vitamin A. Bei manchen Virusinfektionen kann es sogar aus bisher ungeklärter Ursache zu einer Depletierung der Vitaminspeicher kommen. Außerdem sind bei Akute-Phase-Reaktionen Transport, Metabolismus und Ausscheidung des Vitamins verändert.

3.2.1 Angeborene Immunität

Unter angeborener Immunität werden im Allgemeinen nichterregerspezifische Mechanismen verstanden, die das Eindringen von Pathogenen erschweren, ihre Replikation verhindern oder zur Abtötung und Eliminierung von infektiösen Partikeln beitragen. Zu diesen Mechanismen gehören ganz unterschiedliche Systeme, von rein physikalischen Barrieren über für die Abwehr wichtige chemische Milieus bis zum Komplementsystem und spezialisierten Immunzellen zur Abtötung intra- und extrazellulärer Erreger.

Wirkungen von Vitamin A bei der Regeneration von Epithelien Die erste Linie dieser Pathogenabwehr sind die Epithelien von Haut und Schleimhäuten. Vitamin A bewirkt über seinen Metaboliten all-trans-Retinsäure in allen Geweben zelluläre Differenzierung und ist so besonders wichtig für Wachstumsprozesse und Wundheilung. Insbesondere beeinflusst es die epitheliale Barrierefunktion von Haut- und Schleimhautoberflächen im Auge sowie im Gastrointestinal-, Respirations- und Urogenitaltrakt.[25][215][246] Vitamin A erhält diese epitheliale Barriere als erste Abwehr gegen viele Infektionen, bei Vitaminmangel ist

die Integrität des Epithels geschädigt. Die Folge ist eine erhöhte Anfälligkeit für verschiedene Pathogene.[3][274][195]

Zellteilung und -differenzierung der Epithelzellen und ihre Zell-Zellinteraktionen sind bei einem Vitamin-A-Mangel gestört; es kommt zum Verlust schleimbildender Becherzellen. Der Verlust des protektiven Mukus vermindert die Widerstandsfähigkeit gegenüber Infektionen.[229]

Am Auge führt der Verlust der Epithelfunktionen bei einem Vitamin-A-Mangel zu einer Infiltration der Konjunktiven mit Benetzungsstörung, der Xerophthalmie. Diese Prozesse setzen sich auch auf die Hornhaut fort, was schließlich zu Erblindung führt.[24]

In Ileum und Kolon führt ein Vitamin-A-Mangel ebenfalls zu morphologischen Veränderungen. Der Vitamin-A-Mangel verändert die Verteilung der Becherzellen in den Krypten der Schleimhaut und die Zusammensetzung der von diesen Becherzellen synthetisierten Muzine, eine allgemeine Verminderung des Muzins wurde im Jejunum nachgewiesen. Durch diese Veränderungen wird die intestinale Mikroflora gestört, was zu einer erhöhten Inzidenz von Infektionen führt.[7] Zusätzlich vermindern sich bei Vitamin-A-Mangel Villushöhe und Anzahl der Mikrovilli, was die Oberflächenstruktur des Jejunum deutlich verändert.[225]

Durch diese Einschränkungen der Epithelzellregenerierung und der Muzinproduktion und durch die Oberflächenveränderung von Schleimhäuten werden Infektionen besonders des Gastrointestinaltrakts begünstigt und aggraviert. Ein Ausgleich der Vitamin-A-Defizienz kann die zu Grunde liegenden Effekte zum größten Teil aufheben.[274]

Zusammenhänge zwischen Vitamin A und NK-Zellen Natural-Killer-Cells (NK-Zellen) sind lymphoide Zellen, die zytotoxische Wirkungen gegenüber virusinfizierten Zellen und Tumorzellen haben. Anders als zum Beispiel zytotoxische T-Zellen benötigen NK-Zellen keine Exposition mit der Zielzelle um zytotoxisch zu wirken und können virusinfizierte Zellen identifizieren und töten bevor eine adaptive Immunantwort aufgebaut worden ist.[3]

Verschiedene Untersuchungen zeigen, dass Vitamin A einen Einfluss auf An-

zahl und Aktivität von NK-Zellen hat.[229] Vitamin-A-Mangel führt zu einer verminderten Zytotoxizität und Anzahl der NK-Zellen. Vitamin A wirkt bei der Erkennung durch die NK-Zellen auch innerhalb der Zielzellen: Im Zytosol von Zellen gibt es einen Vitamin-A-abhängigen Rezeptor, der diese Zielzelle für die zytotoxischen Funktionen der NK-Zellen hochsensitiv macht.[172]

Die Effekte des Vitamin-A-Mangels auf Anzahl und Funktionen der NK-Zellen können durch die Supplementierung von Vitamin A über die Nahrung ausgeglichen werden.[215] Es findet sich zudem eine positive Korrelation zwischen bestehenden Vitamin-A-Speichern und peripheren Blut-NK-Zellen.[3]

Im Gegensatz zu den NK-Zellen ist die NKT-Zell-Anzahl im Blut bei Vitamin-A-Mangel erhöht. Ausgehend von der zytokinproduzierenden Funktion dieser Zellen könnte ein Anstieg der NKT-Zellen ein kompensatorischer Mechanismus sein, der der reduzierten Kapazität der Zytokinproduktion bei Vitaminmangel entgegenwirkt.

Der Vitamin-A-Status bestimmt also das Verhältnis von NK- zu NKT-Zellen mit und hat großen Anteil am Erhalt der NK-Zell-Population und der Funktionen dieser zytotoxischen Zellen. Schon durch einen marginalen Mangel ist der Schutz durch diese Zellen in den frühen Stadien einer viralen Infektion oder bei einer Antitumorantwort vermindert.[246]

Wirkung von Vitamin A auf Monozyten und Makrophagen Makrophagen spielen bei jeder Entzündung eine wichtige Rolle. Sie kommen in allen Geweben vor, allerdings sind sie in lymphatischen Organen und in der Darmschleimhaut besonders häufig vertreten.[272] Sie sind darauf spezialisiert Zellreste, Fremdkörper, opsonisierte Bakterien, Tumorzellen und vieles mehr zu phagozytieren und präsentieren Antigene gegenüber T-Zellen. Die Wirkungen von Vitamin A auf Monozyten und Makrophagen sind vielfältig. Im Knochenmark moduliert Vitamin A die Entwicklung von Monozyten.[3] Vor allem Retinsäure wirkt hier als Differenzierungsinduktor für myelomonozytäre Zelllinien. Retinsäure hemmt posttranskriptional die Sekretion von Macrophage-colony-stimulating Factor (M-CSF).[205] Gleichzeitig reguliert Retinsäure aber auch die Transkription

von Genen, die sich bei Monozyten und ihren Vorstufen eher dedifferenzierend auswirken. Die Produktion von M-CSF durch Makrophagen ist bei Vitamin-A-Mangel im Gegensatz zur Produktion durch Monozyten nicht vermindert, was für eine differenzierungsabhängige Veränderung des Einflusses von Retinsäure auf die Produktion dieses Faktors spricht. Der differenzierende Effekt wird auch bei der Behandlung von Patienten mit akuter promyelozytischer Leukämie mit RA beobachtet.[135]

Weiterhin hemmt all-trans-Retinsäure die Migration und Extravasion von Monozyten und vermindert zelluläre Infiltrate in Entzündungsarealen.[71] Zum Dritten kann Vitamin A die Phagozytose durch Makrophagen fördern; ein Mangel an Vitamin A vermindert Phagozytose und Oxidationsaktivität aktivierter Makrophagen.[246] Wird Vitamin A substituiert, erhöhen diese Zellen ihre phagozytotische Aktivität und die Produktion von reaktivem Sauerstoff.[229] Außerdem vermindert Vitamin A in Makrophagen die Produktion von $\text{TNF}\alpha$, das ebenso wie IL-12 inflammatorisch wirkt.[193] Bei einem Vitaminmangel kommt es zu einer erhöhten Produktion von IL-12 und $\text{TNF}\alpha$, was zu einer überschießenden inflammatorischen Antwort führen kann.[274]

In der Darmschleimhaut ergeben sich weitere Veränderungen: Die Makrophagen hier zeigen verglichen mit Milzmakrophagen einige Besonderheiten. Sie produzieren ein etwas anderes Spektrum von Zytokinen, das mehr antiinflammatorisch wirkendes IL-10 und niedrigere Spiegel inflammatorischer Zytokine umfasst. Diese Makrophagen exprimieren auch höhere Spiegel von Enzymen, die für die Produktion von Retinsäuren benötigt werden.[146] Endogen von Makrophagen gebildete Retinsäuren können folglich für die veränderte Zytokinproduktion verantwortlich sein, die im Weiteren den Makrophagen ermöglicht eine regulatorische Rolle im Darmimmunsystem einzunehmen.

Vitamin A und Granulozyten Granulozyten entstehen unter dem Einfluss verschiedener Zytokine, wie z. B. Kolonie-stimulierenden Faktoren für Granulozyten (G-CSF), Granulozyten-Makrophagen (GM-CSF) und Insulin-like growth factor. Während einer Immunantwort werden sie in größerem Maße hergestellt

und migrieren dann vom Knochenmark zum Ort der Entzündung.

Die phagozytotischen neutrophilen Granulozyten bilden die umfangreichste und wichtigste zelluläre Komponente der angeborenen Immunantwort und stehen bei akuten Entzündungen durch ihre effektive Phagozytose als primäre Effektorzellen im Vordergrund.[177]

Neutrophile Granulozyten besitzen verschiedene Oberflächenrezeptoren, deren Bindung innerhalb von Minuten Chemotaxis, Phagozytose, Sekretion von Granula und Bildung toxischer Sauerstoffverbindungen bewirkt. Aus den Granula eosinophiler Granulozyten werden nach der Aktivierung verschiedene Zytokine, Toxine und hydrolytische Enzyme ausgeschüttet, die bei der Immunantwort auf Parasiten und in der Pathogenese allergischer Erkrankungen wichtig sind. Basophile Granulozyten sind in verschiedenen Bindegeweben ansässig; ihre Granula enthalten proinflammatorische Moleküle und Interleukine, die B-Zellen zum Immunglobulinklassenwechsel stimulieren.[110]

Retinoide, unter ihnen vor allem all-trans-Retinsäure (ATRA) über seine RAR-Rezeptoren, spielen eine wichtige Rolle bei der Entwicklung und Differenzierung aller drei Granulozytentypen. Sie regulieren die Bereitstellung verschiedener Faktoren wie GM-CSF und fördern die Produktion von Zytokinen, die zur Differenzierung dieser Zelllinien beitragen.[205]

Besonders deutlich werden die differenzierenden Effekte von ATRA unter den neutrophilen Granulozyten. ATRA induziert zwei Transkriptionsfaktoren, die die Reifung von Promyelozyten zu Granulozyten ermöglichen.[138]

Daneben fördert die Zugabe von ATRA auch bestimmte Funktionen der Neutrophilen, sie verbessert die Freisetzung von Sauerstoffradikalen und die Phagozytose.[229] Die Rekrutierung von Neutrophilen aus dem Blut in entzündete Bereiche kann ebenfalls durch Vitamin A beeinflusst werden.[246] Insgesamt hat ein Vitamin-A-Mangel also auf Neutrophile eine ähnliche Wirkung wie auf Makrophagen: Er erhöht ihre Zahl, stört aber ihre Funktion.

Eosinophile Granulozyten exprimieren meist alle drei RAR-Isoformen sowie $RXR\alpha$ und $RXR\beta$. Eosinophile, die mit Retinsäure kultiviert wurden, zeigen ein verlängertes Überleben. Besondere Bedeutung hat dabei $RAR\alpha$. 9cis-RA

und ATRA verlangsamen die Apoptose dosisabhängig, besonders bei physiologischen Konzentrationen. Retinsäuren aktivieren außerdem Eosinophile dazu, proinflammatorische Zytokine freizusetzen. Eine wichtige Rolle spielen diese Prozesse in der Lunge. Hier verschiebt RA einerseits Immunantworten in Richtung einer T_H2 -Antwort, andererseits erhöht sie das Überleben der Eosinophilen.[262] Der Vitamin-A-Verbrauch kann daher bei asthmatischen Erkrankungen erhöht sein.[233]

Basophile Granulozyten werden nicht nur von Retinoiden beeinflusst, sondern erlangen nach der Aktivierung durch IL-3, das von Mastzellen freigesetzt wurde, selbst die Fähigkeit Retinsäure aus Retinol herzustellen und regulieren damit T_H2 -Immunantworten. Die Fähigkeit zur RA-Synthese macht Basophile von der Produktion und auch der Regulation von RA durch andere Gewebe unabhängig. Dies kann bei der Entstehung atopischer Erkrankungen eine Rolle spielen.[243]

Weitere Effekte von Vitamin A auf bestimmte Immunfunktionen Zusätzlich zu den direkten Effekten hat Vitamin A weitere Funktionen, die in Zusammenhang mit Immunantworten stehen. Unter Anderem ist es wichtig für die Hämatopoese, wo es wie bei der Entwicklung von Immunzellen insbesondere zur Differenzierung von Erythrozyten und Megakaryozyten und ihren Vorstufen beiträgt.[229] Bei manchen Tumorzellen kann all-trans-Retinsäure zur Expression von Oberflächenmolekülen beitragen, die wiederum eine Immunantwort gegenüber diesen Zellen erleichtern, und die abnorme Vermehrung von Tumorzellen vermindern, obwohl sie allein keine Apoptose auslöst.[88][69]

Bei mit bestimmten Viren infizierten Zellen lassen sich direkte Effekte von Vitamin A, bzw. ATRA, nachweisen. Physiologische Konzentrationen von Retinol können direkt den Virenoutput infizierter Zellen vermindern. Zusätzlich kann nachgewiesen werden, dass noch nicht infizierte benachbarte Zellen, die mit ATRA vor einer Infektion behandelt wurden, die Replikation der Viren nicht unterstützen. ATRA vermindert sowohl die Infektion dieser Zellen als auch die folgende Replikation.[261]

Zusammenfassung der Wirkungen von Vitamin A auf das angeborene Immunsystem

Vitamin A fördert die Differenzierung verschiedener Zellen des angeborenen Immunsystems. Es erhält so Haut und Schleimhäute, die als physikalische Barrieren das Eindringen von Pathogenen erschweren. Weiterhin sind Vitamin-A-Verbindungen an der Entwicklung und Differenzierung verschiedener Immunzellen beteiligt. Dazu gehören NK-Zellen, deren Anzahl und zytotoxische Wirkung durch Vitamin A erhöht wird. Vitamin A stimuliert die Entwicklung von Monozyten im Knochenmark, indem es die Produktion verschiedener für die Entwicklung dieser Zellen unentbehrlicher Zytokine moduliert. Es fördert die Differenzierung auch dieser Immunzellen, reduziert ihre Extravasion, stärkt aber die immunologischen Funktionen der Makrophagen. Ähnliche Wirkungen haben Vitamin-A-Verbindungen auch auf Granulozyten; sie wirken differenzierend auf alle Granulozytentypen, unterstützen neutrophile Granulozyten bei der Freisetzung von Sauerstoffradikalen und aktivieren eosinophile Granulozyten zur Ausschüttung von Zytokinen.

Neben diesen Effekten können Vitamin-A-Verbindungen auch direkt die Replikation von Viren vermindern und noch nicht infizierte Zellen vor Ansteckung schützen. Bei Tumorzellen löst ATRA in manchen Fällen die Opsonisierung aus, die zur Zerstörung dieser Zellen führt. Desweiteren haben Vitamin-A-Verbindungen vielfältige Wirkungen z. B. auf die Hämatopoese, die zu einer generellen Verbesserung der immunologischen Situation beitragen können.

3.2.2 Adaptives Immunsystem

Das adaptive Immunsystem vereint sehr unterschiedliche, aber immer erregerspezifische Maßnahmen der Pathogenabwehr. Da zunächst die auf diesen Erreger spezialisierten Zellen vermehrt werden, vergeht bis zum Aufbau dieser Immunantworten relativ viel Zeit. Neben der direkten Erregerabwehr gibt es innerhalb des adaptiven Immunsystems auch eine notwendige Toleranz, die verhindert, dass körpereigene Zellen angegriffen oder Kommensalen, z. B. der Darmflora, vernichtet werden.

Vitamin A ist für beide Bereiche des adaptiven Immunsystems wichtig, unter anderem bei der Entwicklung, Differenzierung und Funktion von T-Zellen, aber auch für B-Zellen und die Antikörperproduktion und für antigenpräsentierende Zellen. Im folgenden Abschnitt wird daher besonders auf die lymphozytären Wirkungen von Vitamin A eingegangen.

Lymphozyten Die pathogenspezifische Immunität hängt vom Erkennen des Antigens entweder durch Antikörper oder von T-Zell-Rezeptoren auf CD4⁺-T_H-Zellen oder CD8⁺-Effektor-T-Zellen ab. Im Thymus erfolgt die Ausbildung von T-Zellen: Zytotoxische T-Zellen, die meistens CD8⁺, aber CD4⁻ sind, erkennen und töten Zielzellen, die Fremd-Antigene auf ihrer Oberfläche exprimieren. Helfer-T-Zellen stimulieren die humorale Antwort gegen komplexe Antigene und induzieren die Bildung einer zellulären Immunabwehr. Regulatorische T-Zellen sorgen antigenspezifisch dafür, dass die T-Zell-Toleranz gegenüber Selbst- und bestimmten Fremd-Antigenen gewahrt wird.

Nach der Aktivierung in der Peripherie migrieren die reifen T-Zellen zu peripheren Lymphgeweben.[246] Diese Migration wird durch Adhäsionsmoleküle und Chemokinrezeptoren vermittelt. So erhalten naive T-Zellen Zugang zu den antigenpräsentierenden Zellen der lymphatischen Gewebe. Speziell die dendritischen Zellen können nach ihrer eigenen Aktivierung Antigene unter optimalen Bedingungen den naiven T-Zellen präsentieren.[133]

Nach der erfolgreichen Stimulation und einer Phase der Proliferation gelangen die aktivierten T-Zellen in die Zirkulation und je nach ihrer Expression von Adhäsionsmolekülen zu ihren Zielgebieten. Die zytotoxischen T-Zellen können dann vor Ort infizierte Zellen abtöten. T-Helfer-Zellen wandern in B-Zell-Zonen lymphatischer Gewebe ein, wo sie die zur spezifischen Antikörperproduktion notwendige Unterstützung an die B-Zellen leisten. Nach der Elimination des Antigens kommt es zur Reduzierung der T-Effektorzellen und zur Ausbildung von Gedächtniszellen, die noch Jahre später für eine zuverlässige Immunität gegenüber dem Pathogen sorgen.[110]

Vitamin A und T-Lymphozyten Vitamin A beeinflusst die Entwicklung von Lymphozyten im Thymus, ihre Reifung und Differenzierung und ist für die Selektion von T-Zellen, die nicht gegen körpereigene Antigene gerichtet sind, wichtig. Danach nimmt es Einfluss auf die Verteilung der Lymphozyten im Körper und ihre Funktionen vor Ort. Es verändert das von den Lymphozyten produzierte Zytokinspektrum und das Verhältnis von T_H1 - zu T_H2 -Antworten, indem es die Balance in Richtung T_H2 -Antworten verschiebt. Außerdem verändert Vitamin A Zeitpunkt und Ausmaß der Apoptose von Lymphozytenpopulationen.[31]

Neben den direkten Wirkungen auf die T-Zellen wird ATRA auch für die Interaktion von T-Zellen mit verschiedenen anderen Zellen wie Epithel- und Endothelzellen und anderen Immunzellen benötigt, viele dieser Zellen stellen dafür selbst all-trans-Retinsäure aus Retinol her. Wiederum eine besondere Rolle spielen diese Zusammenhänge im Darm, wo viel Retinol aus der Nahrung aufgenommen wird.

Vitamin A spielt außerdem eine essentielle Rolle bei der Entwicklung von T_H1 - und T_H2 -Lymphozyten, da die Lymphozytenproliferation sowohl im Thymus als auch in der Peripherie durch Aktivierung von Retinsäurerezeptoren verstärkt wird.[140] Einer der für die Proliferation von normalen T-Zellen benötigten Faktoren ist IL-2. RA erhöht die Produktion von IL-2 durch aktivierte T-Zellen deutlich.[166] RA erhöht so die Anzahl sowohl thymischer als auch peripherer T-Zellen.[193] Die dafür benötigten Vitamin-A-Derivate werden von thymischen epithelialen Zellen hergestellt.

Vitamin A unterstützt die Differenzierung von sowohl T_H1 - als auch T_H2 -Lymphozyten.[133][215] ATRA fördert die Reifung von $CD4^+CD8^+$ - zu $CD4^+$ -Zellen (T-Helfer-Zell-Gruppe) und hemmt gleichzeitig die Differenzierung von $CD4^+CD8^+$ - zu $CD8^+$ -Zellen. Außerdem beeinflusst es die Selektion der T-Zellen im Thymus. [281]

Der nächste Angriffspunkt der Retinoide bei der Entwicklung der T-Lymphozyten ist die Migration. Effektor-T-Zellen, die als Antwort auf Antigene im Gastrointestinaltrakt entstehen, exprimieren bestimmte Rezeptoren.[173] Retinoide unterstützen die Ausprägung dieser Rezeptoren, die für die Migration in be-

stimmte Gewebe verantwortlich sind, auf T-Lymphozyten, aber auch auf B-Lymphozyten und dendritischen Zellen.

T-Zellen, die in mesenterischen Lymphknoten, nicht aber in peripheren Lymphknoten oder der Milz aktiviert wurden und die in die Lamina propria des Dünndarms migrieren sollen, exprimieren dazu das Integrin $\alpha 4\beta 7$ und den Chemokinrezeptor CCR9.[257] Der Hauptligand für $\alpha 4\beta 7$, MAdCAM-1, wird im mikrovaskulären Endothel der intestinalen Lamina propria bereit gestellt, während der CCR9-Ligand CCL25/TECK stark von Epithelzellen im Dünndarm, besonders in den Krypten, und seiner Lamina propria exprimiert wird.[117] Dementsprechend sind über 90% der Lymphozyten im Dünndarm positiv für $\alpha 4\beta 7$ und CCR9. Die Liganden MAdCAM-1 und CCL25 sind bei bestimmten entzündlichen Darmerkrankungen erhöht, was zu einer Häufung von darmspezifischen Lymphozyten führt.[67]

Das Integrin $\alpha 4\beta 7$ ist auch für die T-Zell-Migration ins Kolon wichtig, wohingegen dort kein CCL25-Ligand und entsprechend auch kaum $\alpha 4\beta 7$ +CCR9+-T-Zellen zu finden sind.

ATRA induziert die Ausprägung von $\alpha 4\beta 7$ und CCR9 auf aktivierten T-Zellen und ist dafür allein ausreichend.[120] Darüber hinaus blockiert sie die Ausprägung von anderen Integrinen, die zu einer Ausrichtung der T-Zellen auf andere Gewebe führen. Üblicherweise wird die dafür benötigte ATRA von dendritischen Zellen des darmassoziierten lymphatischen Gewebes oder der Peyer-Plaques zur Verfügung gestellt, die im Gegensatz zu dendritischen Zellen der Milz in der Lage sind Retinol zu ATRA zu transformieren und das für die Induktion von $\alpha 4\beta 7$ und CCR9 benötigte frühe RAR-Signal auszulösen.[116]

Darmepithelzellen exprimieren ebenfalls Retinaldehydrogenase-1 (Raldh-1) und können ATRA aus Retinol synthetisieren. Um $\alpha 4\beta 7$ auf T- und B-Lymphozyten zu prägen, migrieren CD103+-dendritische Zellen des Darms über Lymphgefäße zu mesenterischen Lymphknoten, wo sie naive Lymphozyten zu darmspezifischen Effektorzellen aktivieren. Die Aufrechterhaltung der Darmspezifität benötigt die Wiederbegegnung mit dendritischen Zellen des Darms. Wenn dagegen ein darmspezifischer Lymphozyt durch z. B. dendritische Zellen der Haut

reaktiviert wird, werden CCR9 und $\alpha 4\beta 7$ herunterreguliert und die Expression von hautspezifischen Rezeptoren erhöht. Diese Plastizität erlaubt es vor allem den Memory-T-Lymphozyten, nicht nur das Gewebe, wo der Antigenkontakt bestand, zum Ziel zu haben, sondern auch in andere Bereiche zu gelangen. Auf diese Weise werden vom Immunsystem des Darms effizient darmspezifische T-Lymphozyten produziert.

Funktionell unterstützen Retinoide den Aufbau einer T_H2 -vermittelten Antwort durch Unterdrückung der Produktion von Zytokinen durch T_H1 -Lymphozyten und durch die Förderung der Synthese von Zytokinen, die für Typ 2-Antworten typisch sind.[274][61]

Retinoide modulieren die Lymphozytenantworten, was zur Förderung der Antikörperproduktion, zu T-Zell-Aktivierung und zur Erhöhung der Zytokinproduktion führt.[229][266]

Die Regulation der Apoptose von T-Lymphozyten ist der letzte Punkt im Leben eines Lymphozyten, an dem Retinoide eine Rolle spielen. Physiologische Konzentrationen von Retinsäuren reduzieren die spontane Apoptose von T-Lymphozyten. Auf diese Weise kann Vitamin A T-Zell-Antworten verlängern und die Generierung von Memory-T-Zellen fördern.[31]

Orale Toleranz und Vitamin A Orale Toleranz ist ein Sammelbegriff für immunologische Mechanismen, die dafür sorgen, dass bestimmte Faktoren, wie z. B. Nahrungsbestandteile, kommensalische Bakterien und andere Stoffe, die über den Magen-Darm-Trakt an die Schleimhäute und damit an wichtige Teile des Immunsystems herangetragen werden, von diesem zwar als fremd erkannt werden, aber dennoch keine Immunreaktion im klassischen Sinne auslösen.

An der Grenzfläche der gastrointestinalen Mukosa erfolgt also für alle Antigene mit großer Selektivität eine Unterscheidung zwischen fremd und körpereigen und zwischen potentiell gefährlich und ungefährlich. Die Aufnahme der Antigene kann einerseits zu einer lokalen Abwehr führen oder eine systemische Immunantwort auslösen. Andererseits kann die Induktion einer systemischen Immuntoleranz erfolgen. Letzteres ist bei den meisten Antigenen der Fall, be-

sonders bei löslichen Antigenen und vielen Proteinen, nicht aber bei lebenden Pathogenen oder komplexen Antigenen.[150]

Nach der oralen Gabe der Antigene kommt es zur Generation bestimmter antigenspezifischer T-Zellen, die immunsupprimierende Zytokine ausschütten. Diese T-Zellen werden in den Peyer-Plaques generiert und werden als T_{reg} (T-regulatorische)-Zellen bezeichnet. Bei ihrer Bildung sind dendritische Zellen entscheidend, von denen Schleimhautgewebe eine spezielle Art enthalten.[252] Eine besondere Bedeutung in der Oralen Toleranz besitzt $TGF\beta$, ohne das die Toleranzinduktion nicht möglich ist.

Darmassoziiertes lymphatisches Gewebe (GALT) Viele der für die Induktion der Oralen Toleranz wichtigen Vorgänge finden im GALT statt. Im GALT zeigen die dendritischen Zellen in Peyer-Plaques und Lymphknoten einen besonderen $CD103+CD8+CD11b+$ -Phänotyp. Die Erkennung von Antigenen auf der Oberfläche der dendritischen Zellen durch Lymphozyten veranlasst diese dazu zum Darm zurückzukehren. Dieser Prozess wird durch die Expression bestimmter Integrine auf Lymphozyten vermittelt, die durch dendritische Zellen ausgelöst wird. Diese Integrine binden dann an Zelladhäsionsmoleküle des Endothels. Dafür ist ATRA von großer Bedeutung, und es überrascht nicht, dass die dendritischen Zellen des GALT hohe Spiegel von Retinaldehydhydrogenase exprimieren, um ausreichende Mengen von ATRA aus Retinol zu synthetisieren. Wird dieses Enzym gehemmt, kehren weniger stimulierte T-Zellen in die intestinale Lamina propria zurück.[263]

Dendritische Zellen Vitamin A fördert Entwicklung und Differenzierung auch dieser Immunzellen, zusätzlich nehmen manche Retinoidderivate Einfluss auf die Migration von dendritischen Zellen zu sekundären Lymphorganen.[268] Retinoide erhöhen die Expression von Oberflächenmarkern und MHCII-Molekülen auf dendritischen Zellen.[193] Dendritische Zellen des GALT kontrollieren Stärke und Qualität antigenspezifischer B- und T-Zell-Antworten. Die dendritischen Zellen der Peyer-Plaques exprimieren *Raldh-1*, die der mesenterischen

Lymphknoten Raldh-2.[147] Ihre Fähigkeit ATRA zu synthetisieren brauchen sie um die Entwicklung von T_{reg} -Zellen auszulösen, auf B- und T-Lymphozyten darmspezifische Integrine zu induzieren und in B-Zellen eine vermehrte IgA-Produktion zu fördern.

Diese Spezifität der dendritischen Zellen des GALT wird besonders durch intestinale Epithelzellen in der lokalen Umgebung ausgelöst. Nach Kontakt mit den Epithelzellen bilden die dendritischen Zellen CD103 aus und nehmen einen tolerogenischen Phänotyp an. Daran sind wiederum $TGF\beta$ und ATRA beteiligt, die in diesem Fall von Epithelzellen sezerniert werden und bei dendritischen Zellen, genau wie von diesen produziert $TGF\beta$ und ATRA bei T-Lymphozyten, die Ausprägung von $\alpha4\beta7$ als darmspezifische Homing-Rezeptoren und CD103 als speziellem Oberflächenmarker induzieren.[114] Auf diese Weise übernehmen Darmepithelzellen selbst eine Rolle beim Aufbau der Oralen Toleranz.

CD103+-dendritische Zellen sind im Gegensatz zu CD103-dendritischen Zellen, denen die Fähigkeit $TGF\beta$ und ATRA zu synthetisieren fehlt, kompetent T_{reg} -Zellen zu induzieren.

Die Verfügbarkeit von Vitamin A als Präkursor für ATRA ist ein Aspekt des Schleimhautmilieus, der hinter der Fülle von T_{reg} -Zellen, die hier im Gegensatz zu anderen Geweben produziert werden, steht. Dabei wirkt ATRA zusammen mit $TGF\beta$ bei der Induktion von T_{reg} -Zellen und hat allein nur geringen Effekt.[252]

T-regulatorische Zellen (T_{reg} -Zellen) Aus den naiven CD4+-T-Zellen des Thymus können neben zytotoxischen und Helfer-T-Zellen auch autoreaktive T-Zellen entstehen, von denen bestimmte Unterarten als natürliche T-regulatorische Zellen (nT_{reg}) selektiert werden. Ihre besonderen Merkmale sind CD25 und der Transkriptionsfaktor Foxp3.[128]

Foxp3-exprimierende T_{reg} -Zellen können auch in peripheren Lymphgeweben, insbesondere im GALT nach oraler Exposition, induziert werden. Diese peripher konvertierten T_{reg} -Zellen sind effizient und ausreichend für die Entwicklung einer Oralen Toleranz.

Die Entwicklung von T_{reg} -Zellen der Peripherie (iT_{reg}) benötigt eine Antigenpräsentation, $TGF\beta$ und all-trans-Retinsäure.[165] Die $CD103+$ -dendritischen Zellen aus dem GALT induzieren die Entwicklung von $Foxp3+$ - T_{reg} -Zellen, indem sie ATRA synthetisieren und für diesen Prozess zur Verfügung stellen. $TGF\beta$ fördert allerdings nicht nur die Entwicklung antiinflammatorischer T_{reg} -Zellen, sondern auch die Differenzierung von proinflammatorischen T_H17 -Zellen. ATRA kann diese T_H17 -Differenzierung unterdrücken und die Neubildung von T_{reg} -Zellen durch $TGF\beta$ unterstützen.[171]

Obwohl ATRA allein vermutlich nicht zu einer Erhöhung der Konversionsraten führt, erhöht es diese in Anwesenheit von $TGF\beta$ deutlich, indem es die Signale von $TGF\beta$ verstärkt.[172] ATRA konvertiert in Anwesenheit von $TGF\beta$ effizient naive $CD4+$ -T-Zellen zu $Foxp3+$ - T_{reg} -Zellen.[109][173]

Wenn Retinoide die Zahl der T_{reg} -Zellen erhöht haben, können sie bei höheren Konzentrationen, als für die Expression von $Foxp3$ nötig sind, bestimmte Rezeptoren induzieren, die veranlassen, dass die T_{reg} -Zellen nach ihrer Aktivierung wieder in die Darmschleimhaut und das GALT zurückkehren, nämlich das Integrin $\alpha4\beta7$ und den Rezeptor CCR9.[256] Weiterhin erhöht ATRA das Wachstum der $Foxp3+$ -T-Zellen, verbessert ihre suppressive Aktivität und macht sie resistent gegen die Reversion zur $Foxp3$ -negativen Form.[193]

T-regulatorische Zellen sind entscheidende Regulatoren von Immunantworten und verhindern Autoimmunerkrankungen. Sie spielen eine wichtige Rolle bei der Etablierung und Aufrechterhaltung der Selbsttoleranz eines Individuums. Sie unterdrücken das Immunsystem, um Überreaktionen durch T-Zellen zu verhindern. Individuen, die keine $Foxp3+$ -T-Zellen haben, leiden an schweren Entzündungen und Autoimmunerkrankungen.[270][128] Insbesondere entzündliche Erkrankungen des Darms werden bei ausreichender Vitamin-A-Verfügbarkeit gehemmt.

Bemerkenswert dabei ist, dass ein Umweltfaktor wie Vitamin A, der vom Darm aus der Nahrung aufgenommen werden muss, dann direkt vor Ort endogene Immunantworten moduliert.[124]

Hemmung von T_H17 -T-Lymphozyten durch all-trans-Retinsäure T_H17 -Zellen entstehen, wie T_H1 - und T_H2 -Zellen, nach der Aktivierung aus naiven T-Zellen. Sie fördern Entzündungsreaktionen im Gewebe und die Immunität gegen Pathogene und Tumorzellen und spielen bei Autoimmunerkrankungen eine erkrankungserhaltende Rolle. Ebenso wie die entzündungshemmenden T_{reg} -Zellen ist ihre Entstehung von $TGF\beta$ abhängig, benötigt aber zusätzlich noch den Einfluss von IL-6.

In niedrigen Dosierungen fördert all-trans-Retinsäure die Differenzierung aktivierter T-Zellen zu T_H17 -Zellen.[166] Eine höhere Dosis ATRA führt zu einer deutlichen Hemmung der T_H17 -Entwicklung.[171] In der Nähe von Epithelzellen ist die Konzentration von ATRA erhöht, somit wird hier die T_H17 -Induktion gehemmt, während in größerer Entfernung eher der differenzierungsfördernde Effekt zum Tragen kommt.[114]

Ähnlich wie bei der Induktion der T_{reg} -Zellen greift ATRA hier in die Signalwege von $TGF\beta$ ein. Sie vermindert die Expression eines Rezeptors für IL-6 auf der Zielzelle. Ohne die Kostimulation durch IL-6 kann $TGF\beta$ nicht in Richtung der T_H17 -Entwicklung wirken.[278]

Allen antiinflammatorischen Effekten ist also gemeinsam, dass Vitamin A bzw. ATRA allein keine direkte Wirkung entfaltet, sondern lediglich regulatorisch in andere zytokinvermittelte Prozesse eingreift. Dennoch ist ihre Wirkung nicht zu unterschätzen. Ohne eine ausreichende Vitaminversorgung kommt es nicht nur zu schweren Defekten der Pathogenabwehr, sondern auch zur fehlenden Ausbildung der Oralen Toleranz.

B-Lymphozyten Die reifen B-Lymphozyten migrieren aus dem Knochenmark in periphere lymphatische Organe, wo sie inaktiv sind bis das passende Antigen an den B-Zell-Rezeptor bindet. Das Antigen wird aufgenommen, prozessiert und mit MHCII-Molekülen auf der Zelloberfläche exprimiert. Dieser Komplex wird von einer $CD4^+$ -T-Zelle erkannt, die den B-Lymphozyten weiter aktiviert. Die aktivierten B-Lymphozyten gelangen zu den Keimzentren von Lymphknoten oder Milz. Hier kommt es zu einer starken Proliferation, wobei die Genab-

schnitte, die für die Antikörper kodieren, einer Hypermutation unterzogen werden. Diese ermöglicht die schnelle Selektion des optimalen Antikörpers für das eingedrungene Antigen. In diesem letzten Differenzierungsstadium werden die B-Lymphozyten als Plasmazellen bezeichnet und produzieren Antikörper.[177] Ein kleinerer Teil der aktivierten B-Lymphozyten differenziert zu B-Memory-Zellen, die dafür sorgen, dass bei einem Zweitkontakt mit dem Antigen eine schnellere Antikörperantwort verfügbar ist.

Wirkung von Vitamin A und seinen Derivaten auf B-Lymphozyten und Plasmazellen

Ähnlich wie bei den T-Lymphozyten gibt es verschiedene Angriffspunkte bei Entwicklung, Migration, Funktion und Apoptose. Bei der Entwicklung wird die Proliferation unreifer B-Zell-Vorstufen durch physiologische Dosen von ATRA vermindert.[31][52] Gleichzeitig fördert ATRA die Progression der myeloiden Zelllinien, die Differenzierung wird beschleunigt und die Emigration ausgereifter B-Zellen aus dem Knochenmark erhöht. Diese Differenzierungsbeschleunigung der Retinoide wird z. B. bei promyelozytischer Leukämie therapeutisch genutzt.[51]

ATRA schützt B-Lymphozyten und Plasmazellen vor spontaner Apoptose. Sie hemmt außerdem die Proliferation nach der Aktivierung zu Gunsten einer schnelleren Differenzierung zu Plasmazellen und Memory-B-Zellen.[50]

Ein Teil der zirkulierenden B-Lymphozyten siedelt sich im GALT an. Nach der Aktivierung kehren sie aus den lymphatischen Organen ins Blut zurück, um in ihre Zielgebiete zu wandern. Ziel der meisten antikörpersezernierenden Zellen des GALT ist die Schleimhaut des Darms. Um in die Dünndarmschleimhaut zu gelangen, müssen sie, ebenso wie T-Lymphozyten, $\alpha 4\beta 7$ und CCR9 exprimieren. Auch bei den B-Lymphozyten sind dafür dendritische Zellen des GALT verantwortlich, die diese Rezeptoren durch denselben ATRA-abhängigen Mechanismus wie bei den T-Lymphozyten induzieren.[165][70]

Von dendritischen Zellen des GALT sezerniertes ATRA fördert unter dem Einfluss weiterer Zytokine den Immunglobulinklassenwechsel hin zu IgA, wodurch die Produktion von IgA in der Darmschleimhaut angehoben wird. Individuen

mit Vitamin-A-Defizienz zeigen eine deutliche Verminderung von Plasmazellen in der Darmschleimhaut und niedrigere IgA-Spiegel in der Intestinalflüssigkeit. [28][256] Der Serum-IgA-Spiegel bleibt dabei aber im Normbereich, für die IgA-Produktion außerhalb des Gastrointestinaltrakts sind Retinoide also nicht absolut notwendig.[167]

IgA ist nicht die einzige Immunglobulinklasse, die durch Retinoide beeinflusst wird, dennoch sind die Effekte hier am eindeutigsten. Auf IgG wirken Retinoide auf verschiedene Weise: ATRA wird unter Anderem für die Aktivierung IgG-sezernierender Plasmazellen benötigt.[166] Was IgE betrifft, so ist es durch den Mangel an Plasmazellen unter Vitamin-A-Mangel-Bedingungen vermindert, bei ausreichender Vitamin-A-Versorgung kann Vitamin A durch den hemmenden Einfluss auf die Produktion von IL-6 die Spiegel von IgE vermindern.[223][246] Vitamin-A-Mangel ist mit gestörter mukosaler Immunität assoziiert, der dem Verlust IgA-produzierender Zellen und dem verminderten Klassenwechsel der verbleibenden Plasmazellen zu IgA geschuldet ist.[229] Es kommt zur Ausdehnung bakterieller Kolonisation im Dünndarm; zusätzlich ist die Penetration von Darmbakterien in die Lymphgewebe und ins Blut erhöht, die Pathogenabwehr also deutlich eingeschränkt.[28]

Die Retinoidwirkungen auf die Produktion von Antikörpern und auf B-Zellen können bei manchen Impfungen ausgenutzt werden. In Gebieten, in welchen Vitamin-A-Mangel endemisch ist, kann die zusätzliche Gabe von Vitamin A zum Zeitpunkt der Impfungen die Immunantwort verbessern.[214]

Zusammenfassung der Wirkungen von Vitamin A auf das adaptive Immunsystem

Neben der Wirkung von Vitamin A bei der Entwicklung und Differenzierung von Zellen, die sich auch auf Immunzellen erstreckt, hat Vitamin A im Rahmen des adaptiven Immunsystems auch spezifische Funktionen, die beim Aufbau einer spezialisierten Immunantwort entscheidend mitwirken.

Vitamin A unterstützt die T-Lymphozyten bei Entwicklung, Selektion und Differenzierung im Thymus und in peripheren Lymphorganen, vermindert die Apoptose aktivierter T-Zellen und nimmt Einfluss auf das Verhältnis zwischen

den T_H1 - und T_H2 -Subtypen. Durch seine Förderung der Entstehung regulatorischer T-Zellen und die Hemmung proinflammatorischer T_H17 -Zellen ermöglicht Vitamin A Orale Toleranz und beugt autoimmunologischen Prozessen besonders der Darmschleimhäute vor.

Auch B-Lymphozyten werden in Entwicklung und Differenzierung von Retinoiden beeinflusst, weiterhin fördern Vitamin A und seine Derivate den Immunglobulinklassenwechsel hin zu IgA, dem typischen Immunglobulin der Schleimhäute.

3.2.3 Zusammenfassung: Vitamin A und das Immunsystem

Vitamin A und seine Derivate, insbesondere all-trans-Retinsäure, sind für den Aufbau und Erhalt sowohl des angeborenen als auch des adaptiven Immunsystems wichtig. Sie tragen zur Entwicklung und zur Funktion aller wichtigen Immunzellen bei, verändern die Zusammensetzung ihres Zytokinspektrums und erhalten Barrieren durch die Förderung der Produktion von Schleimhautsekreten und der Reparatur von mukosalen Defekten.

Besonders eindrücklich sind diese Effekte im Gastrointestinaltrakt, der nicht nur eine sehr große Schleimhautoberfläche bietet, die im Normalfall pausenlos mit Antigenen aller Art konfrontiert wird, sondern mit dem GALT auch das größte periphere Lymphorgan darstellt. Dort werden tagtäglich große Mengen Retinol, β -Carotinoide und andere Vorstufen zu Retinsäure umgesetzt und in vielerlei Prozessen eingesetzt. Daher ist es nicht verwunderlich, dass bereits bei einem marginalen Vitamin-A-Mangel gastrointestinale Symptome und eine erhöhte Infektanfälligkeit für Durchfallerkrankungen, aber auch für Erkrankungen, deren Symptome vor allem außerhalb des Gastrointestinaltrakts zum Tragen kommen, die aber zum Teil einen oralen Übertragungsweg haben, deutlich häufiger sind als bei ausreichender Vitamin-A-Versorgung. Im Gastrointestinaltrakt wird demnach Vitamin A nicht nur aufgenommen, sondern auch verstoffwechselt und in großem Stil verbraucht. Leider ist eine auch nur ungefähre Quantifizierung der umgesetzten Retinoidmenge bisher nicht dokumentiert.

Über Veränderungen des Vitamin-A-Haushalts während entzündlicher Darmerkrankungen ist ebenfalls nicht viel bekannt.

3.3 Interaktionen und Zusammenhänge von Vitamin A mit Nahrungsbestandteilen und körpereigenen Stoffen

Vitamin A interagiert mit unterschiedlichen Nahrungsbestandteilen und körpereigenen Stoffen. Zum Teil kann man sich diese Interaktionen in der parenteralen Ernährung oder bei der Therapie von Mangelzuständen und Überdosierungen zu Nutze machen. In anderen Fällen nimmt Vitamin A Einfluss auf den Stoffwechsel verschiedener Substanzen, ihre Verteilung und Verfügbarkeit. Umgekehrt besteht aber immer auch die Möglichkeit, dass Nahrungsbestandteile, endogen produzierte Verbindungen und Abbauprodukte mit Vitamin-A-Verbindungen in Zusammenhang stehen und die Aufnahme dieser, ihre Verteilung und die enzymatische Umwandlung ineinander einschränken oder verändern.

Das Ziel der hier vorgestellten Berechnungen und Untersuchungen ist es, Verbindungen zwischen verschiedenen Laborparametern und dem Vitamin-A-Haushalt aufzudecken, die zu einer Erhöhung der Serumretinolkonzentration beitragen. Dazu werden in diesem Abschnitt Zusammenhänge der für die Berechnungen zur Verfügung stehenden Laborparameter mit dem Vitamin-A-Haushalt beschrieben.

3.3.1 Vitamin A und Vitamin E

Als eine der wesentlichen Wirkungen von Vitamin E wird seine antioxidative Eigenschaft in Bezug auf Vitamin A betrachtet, d. h. der Oxidationsschutz im Gastrointestinaltrakt vor der eigentlichen Resorption.[236] Analog schützt Vitamin E auch in einer Vitaminlösung zur parenteralen Gabe Vitamin A vor Oxidation durch Licht und andere physikalische und chemische Einflüsse.[132] Je geringer die Vitamin-A-Zufuhr, desto größer ist die protektive Wirkung von

Vitamin E, wobei diese antioxidative Wirkung vor allem auf der zellulären Ebene von Bedeutung zu sein scheint. Auf zellulärer Ebene lässt sich ein protektiver Effekt von Vitamin E auf die Autooxidation des Retinaldehyds im Pigmentepithel nachweisen.[206][207]

Vitamin E greift regulierend in die Hydrolyse der Retinylester in Leber und extrahepatischen Geweben ein. Eine ausreichende Vitamin-E-Versorgung kann die Verteilung von Vitamin A in Leber und periphere Gewebe begünstigen, was zum Teil über eine Beeinflussung der Retinylpalmitathydrolase durch Vitamin E erfolgt.[178]

Dies und die Beobachtung, dass bei Mangel an Vitamin E die Vitamin-A-Speicher der Leber rascher entleert werden als bei einer ausreichenden Versorgung mit Vitamin E, spricht für eine gemeinsame Substitution der beiden Vitamine.

3.3.2 Vitamin A und Eisen

Die Interaktionen zwischen dem Vitamin-A- und dem Eisenstoffwechsel sind vielfältig und in zahlreichen Punkten noch unklar. Bei Vitamin-A-Mangel kommt es zu verschiedenen Affektionen der Eisenhomöostase, welche durch die Supplementierung von Retinoiden reversibel sind.[226] Die erste Beobachtung, die in diesem Zusammenhang gemacht wurde, war eine Anämie bei Vitamin-A-mangelernährten Menschen, die einer Anämie bei Eisenmangel gleicht, obwohl ausreichend Nahrungseisen zur Verfügung stand.[260][213] Ursächlich dafür ist nicht die Beeinträchtigung der Eisenresorption, die sowohl bei Vitaminmangel, als auch bei ausreichender Vitamin-A-Versorgung gleich bleibt.[259] Ansatzpunkte im Eisenstoffwechsel für das Vitamin liegen im späteren Metabolismus und vor allem in der Verteilung des Eisens im Körper. Eisen wird bei Vitamin-A-Mangel im Vergleich zur Situation bei ausreichender Vitamin-A-Versorgung eher in den Makrophagen von Leber, Milz und Knochen gespeichert, während die Aufnahme in Erythrozyten und ihre Vorstufen vermindert ist.[234]

Auf molekularer Ebene zeigt sich, dass Vitamin A Schlüsselproteine des Eisen-

stoffwechsels wie Ferritin, Transferrin oder Transferrinrezeptor reguliert. Bei Vitamin-A-Mangel kommt es zur Einschränkung der Transferrin- und Plasma-transferrinrezeptorsynthese.[212][211]

Ein weiteres Protein des Eisenstoffwechsels, das durch Vitamin A beeinflusst wird, ist Heparin, das zu verminderter Eisenabsorption führt. Bei Eisenmangel ist die Expression von Heparin vermindert, die Eisenresorption höher, bei Vitamin-A-Mangel hingegen ist Heparin erhöht. Der Eisenmangel hat allerdings dabei einen wesentlich größeren Einfluss als der Vitamin-A-Mangel.[8]

Die Stimulation der Erythropoietinproduktion ist ein weiterer Effekt von Vitamin A im Zusammenhang mit dem Eisenstoffwechsel.[59] Außerdem haben Retinoide auch einen direkten Effekt auf die Entwicklung der Erythrozyten.[282] Insgesamt hängen Eisenstoffwechsel, Vitamin A und Erythropoese demnach über die folgenden Mechanismen zusammen: Vitamin A erhöht die totale Eisenbindungskapazität und die Plasmaeisenkonzentration durch die Umverteilung von Eisen aus Speicherkompartimenten, indem es den Transferringehalt des Serums erhöht und den Ferritingehalt senkt. Außerdem erhöht Vitamin A die Aufnahme von Eisen in Erythrozyten und ihre Vorstufen.[212] Es steigert die Synthese von Erythropoietin und wirkt selbst synergistisch zu diesem. Diese Effekte führen zur Erhöhung der Retikulozytenzahl, der Steigerung der Retikulozytenreifung, einem Anstieg von MCV und Hämoglobin und insgesamt zum Anstieg des Hämatokrits.

Vitamin-A-Mangel führt zu einer Anämie, die z. T. auf einem relativen Eisenmangel beruht. Durch diese Anämie wird die Eisenabsorption in mäßigem Umfang erhöht. Die Zunahme der Eisenaufnahme verändert aber nicht die durch den Vitamin-A-Mangel verminderte Erythropoese. Dies führt dazu, dass die Eisenkonzentration in den Organen ansteigen kann. Der exzessive Eisenstatus kann zusätzlich die Transferrinsynthese weiter hemmen, was den Abfall der totalen Eisenbindungskapazität erklärt.[213]

Weiterhin kann Eisen die Höhe des Serumretinolspiegels beeinflussen. Bei Eisenmangel kommt es zu einer Reduktion des Serumretinols und zu einer Zunahme hepatischen Retinols und von in der Leber eingelagerten Retinylestern. Die-

se Veränderungen resultieren aus einer Zunahme der Retinolsequestration zur Leber und einer Beeinträchtigung der Aktivität der hepatischen Retinylesterhydrolasen durch den Eisenmangel, was zu einer Verminderung der Vitamin-A-Mobilisierung führt.[186]

3.3.3 Vitamin A und Transferrin

Transferrin ist ein Glykoprotein für den Transport von Eisen im Blut. Es wird von Hepatozyten produziert und verhindert, dass toxisches freies Eisen im Blut vorliegt. Ein Zusammenhang dieses Proteins mit dem Vitamin-A-Haushalt ist auf verschiedenen Ebenen möglich. Vitamin A wird in Form der all-trans-Retinsäure für die Produktion von Transferrin-mRNA sowie auch für die Translation in Transferrin benötigt.[111] Liegt ein schwererer Vitamin-A-Mangel vor, wird die Höhe des Serumtransferrins vermindert.[30][275] Diese Prozesse werden durch weitere Faktoren reguliert.[159]

Ein weiterer Zusammenhang besteht zwischen der Retinolkonzentration im Serum und der Transferrinsättigung, da für die Verteilung des aufgenommenen Eisens im Körper Vitamin A benötigt wird.[282][234] Bei Ausgleich eines Vitamin-A-Mangels steigt die Transferrinsättigung. Sie korreliert entsprechend mit dem Retinolspiegel.[253] Allerdings setzt sich diese Korrelation auch dann fort, wenn der Vitaminmangel als ausgeglichen anzusehen ist, obwohl ein erhöhender Einfluss von Vitamin A auf die Resorption von Eisen nicht nachweisbar ist.[161]

Vitamin A steht über den Eisenhaushalt und über die Regulation der Produktion mit Transferrin in Verbindung. Für einen umgekehrten Einfluss des Transferrins auf den Vitamin-A-Haushalt hingegen lassen sich soweit keine Belege finden.

3.3.4 Vitamin A und Albumin

Albumin wird hauptsächlich von Hepatozyten produziert, hält den kolloidosmotischen Druck des Serums aufrecht und dient als Transportprotein für vielerlei Substanzen. Die Produktion des Albumins wird vor allem auf transkriptiona-

ler Ebene durch eine große Anzahl von Faktoren, darunter Zytokine, Vitamine, den kolloidosmotischen Druck und diverse Aminosäuren reguliert, wofür gewebespezifische Transkriptionsfaktoren verantwortlich sind.[43]

All-trans-Retinsäure kann die Albuminproduktion der Hepatozyten herunterregulieren.[152][113] Die Regulation der Expression verschiedener Proteine, darunter Albumin, durch ATRA funktioniert dosisabhängig über verschiedene Retinsäure-Rezeptor-Isoformen;[111] wobei wahrscheinlich RAR β für die verminderte Transkription der Albumingene verantwortlich ist.[269]

Die Haupttransportform im Blut ist hingegen nicht Retinsäure, sondern Retinol. Üblicherweise wird dieses an RBP gebunden und mit Transthyretin assoziiert transportiert. Es gibt daneben noch die Möglichkeit Retinol und Retinsäure an Albumin gebunden zu transportieren.[239][220] Albumin besitzt drei Bindungsstellen, von denen zwei Retinol und ATRA binden können.[144][183] Die Bindung dieser Moleküle ist konzentrationsabhängig und löst insbesondere, wenn Retinsäure gebunden wird, eine Konformationsänderung des Albumins aus.[179][125]

An Albumin gebundenes Retinol kann außerdem leicht dissoziieren und in die Zellmembranen von Vitamin-A-speichernden Sternzellen aufgenommen werden. [83] Ähnliche Zellen speichern auch in anderen Geweben, z. B. im Pankreas, Fettsäuren und Vitamin A. Sie bilden dazu Lipidtröpfchen, die, wenn diese Zellen aus diesem Speicherzustand aktiviert werden und sich daraufhin zu myofibroblastenähnlichen Zellen transformieren, verloren gehen. Für die Speicherung der Lipide wird Albumin benötigt, das dafür von diesen Zellen konstant produziert wird. Bei der Aktivierung durch Wachstumsfaktoren wird die Produktion von Albumin eingestellt, was wahrscheinlich zum Verlust der Speicherlipidtröpfchen führt. Das freigesetzte Retinol wird dann zu ATRA verstoffwechselt, welches der beginnenden Fibrosierung entgegenwirken kann. In wie fern diese Zusammenhänge bei der Speicherung des Retinols wichtig sind, bleibt allerdings zunächst unklar.[129]

Es gibt also verschiedene Verbindungen zwischen Albumin und Vitamin A. Während Retinsäure die Produktion von Albumin in Hepatozyten hemmen

kann, wird Retinol, für das diese Fähigkeit nicht nachgewiesen werden kann, z. T. an Albumin gebunden transportiert. Diese Transportfunktion wird dafür verantwortlich gemacht, dass die Plasmakonzentration von Vitamin A mit der Konzentration des Albumins im Serum zusammenhängt.[134] Anscheinend kann dieser Anteil des Vitamin A, der an Albumin und nicht an RBP gebunden transportiert wird, unter Umständen ausreichend groß sein, um den Vitamin-A-Bedarf der Zielgewebe zu decken, sodass auch bei sehr geringem Transport über den RBP-Transthyretin-Komplex Symptome einer Hypovitaminose A vermieden werden konnten.[39]

3.3.5 Vitamin A und Cholinesterasen

Die Cholinesterasen des Serums, auch Pseudocholinesterasen genannt, sind von der Leber produzierte Enzyme, die Cholinester und zum Teil auch andere Ester spalten können. In der Literatur finden sich nur wenige Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen dem Vitamin-A-Haushalt und der Aktivität und Menge der Cholinesterasen. Da sowohl Cholinesterasen hepatisch synthetisiert werden, als auch Vitamin A in Esterform in den Hepatozyten gespeichert wird, kommt es bei manchen Vergiftungen und bei der Einnahme größerer Mengen Alkohol zu gleichzeitigen Veränderungen beider Substanzen. Die Aktivitäten der Cholinesterasen im Serum und in der Leber sinken unter Alkoholeinfluss ab, während die Konzentration des Vitamin A zwar in der Leber sinkt, im Serum aber ansteigt. Fraglich ist, ob es sich dabei um unabhängige Wirkungen des Alkohols handelt oder ob die Cholinesterasen einen Einfluss auf die Freisetzung der Retinsäureester aus der Leber haben.[204]

Aus Untersuchungen mit Menschen, die eine Vitamin-A-Mangelernährung durchgemacht haben, weiß man, dass die Aktivität der Cholinesterasen sowohl im Serum als auch in Blutzellen zunimmt, wenn der Vitamin-A-Mangel ausgeglichen wird. Allerdings ist bei den untersuchten Menschen die Verminderung der Cholinesteraseaktivität durch die oft gleichzeitig vorliegende Proteinmangelernährung nicht einwandfrei von derjenigen durch Vitaminmangel zu trennen.

Tierversuche zeigen allerdings, dass durch beide Mangelsituationen auch einzeln eine Verminderung der Cholinesteraseaktivität im Serum ausgelöst werden kann. Die Substitution von Vitamin A bei Kindern mit einer Mangelernährung in dieser Hinsicht führte schnell zu einer Normalisierung der Cholinesteraseaktivitätswerte im Serum.[216][17]

Vitamin A könnte also einen Einfluss auf die Produktion und Synthese der Cholinesterasen in der Leber haben, während die Cholinesterasen vielleicht die Freisetzung von Vitamin A aus der Leber verändern können. Unbestritten ist, dass zumindest unter Hypovitaminose A Cholinesteraseaktivitätswerte unterhalb der Norm häufig sind. Es besteht somit die Möglichkeit, dass sich die beiden Faktoren gegenseitig beeinflussen.

3.3.6 Vitamin A und Parameter zur Leberdiagnostik

Untersuchungen zu Zusammenhängen zwischen Leberparametern und Vitamin-A-Haushalt wurden bisher vor allem durchgeführt, um die Auswirkungen von Hypervitaminosen auf die Entstehung von Lebererkrankungen zu beschreiben. Obwohl die Leber ein wichtiges Speicherorgan für Vitamin-A-Verbindungen ist, wurden Auswirkungen von Lebererkrankungen und -veränderungen auf die Verteilung von Vitamin-A-Verbindungen und mögliche Erhöhungen des Serumgehalts an Retinylestern und Retinol bisher weniger intensiv untersucht. Hinzu kommt, dass die Leber die wichtigsten Transportproteine für Retinol, RBP und Transthyretin, sowie Bestandteile von Lipoproteinpartikeln, die beim Transport von Retinylestern wichtig sind, synthetisiert und Einfluss auf Aufnahme, Verteilung, Stoffwechsel und Ausscheidung von Vitamin-A-Verbindungen nehmen kann. Kommt es auf Grund von pathologischen Veränderungen der Hepatozyten zu einer Einschränkung der Syntheseleistung, sind Auswirkungen auf den Vitamin-A-Haushalt nicht unwahrscheinlich.

Chronische Hypervitaminosen können zu Fettleber und zirrhotischen Veränderungen führen. Zusammenhänge zwischen Vitamin-A-Spiegel und Bilirubingehalt sind dementsprechend nicht unwahrscheinlich, in einzelnen Studien fanden

sich Korrelationen zwischen Serumparametern des Vitamin-A-Haushalts, wie Serumretinol- und -retinylesterkonzentrationen, und dem Bilirubingehalt. Bilirubin war in einigen Fällen nach langfristiger Überdosierung von Vitamin-A-Verbindungen erhöht.[198][115] Andere Untersuchungen zeigten allerdings trotz erhöhter anderer Leberparameter keine Zusammenhänge mit dem Bilirubingehalt oder nur sehr geringe Abweichungen.[175][11] Generell kann also kein direkter Zusammenhang nachgewiesen werden, bzw. die Bilirubinerhöhung tritt erst bei extrem hohen Dosen von Vitamin A auf.

Auch bei der Suche nach Zusammenhängen zwischen Überdosierungen von Vitamin A und den Enzymen ALAT und ASAT sind die Ergebnisse nicht einheitlich. Einige Untersuchungen zeigen durch die Hypervitaminose ausgelöste Veränderungen beider Enzymaktivitäten.[218][164] Andere weisen solche Veränderungen nur bei einem kleinen Teil der untersuchten Patienten oder gar nicht auf.[12] Es wird davon ausgegangen, dass auch diese Veränderungen dosisabhängig sind und bei üblichen Dosierungen auch in der Therapie mit Retinoiden nicht gravierend und außerdem reversibel sind.[189] Auffällig ist, dass in einigen Untersuchungen eine erhöhte ASAT-Aktivität festgestellt und dies von manchen Autoren als typisch für Leberveränderungen durch Vitamin-A-Intoxikationen angesehen wird. Hinzu kommt, dass die isolierte Erhöhung der ASAT-Aktivität insbesondere bei Frauen nachweisbar war, was dafür spricht, dass es weitere Einflussfaktoren geben muss, die die Auswirkungen von Vitamin-A-Verbindungen auf Hepatozyten verändern und erschweren können.[245][77]

Ähnlich wie bei den Untersuchungen der anderen Leberenzyme ist auch eine Erhöhung der Aktivität der γ GT in einigen Fällen nachweisbar und zum Teil mit den Serumvitamin-A-Konzentrationen assoziiert, in anderen gibt es keine solchen Zusammenhänge. Die Erhöhung der γ GT scheint dabei nicht immer mit einer Erhöhung anderer Leberparameter einher zu gehen.[115][75]

Die Erhöhung der alkalischen Phosphatase ist in den beschriebenen Fällen von Vitamin-A-Intoxikationen und als Nebenwirkung der Therapie mit Retinoiden häufiger als andere Enzymerhöhungen, allerdings auch nicht in jedem Fall nach-

weisbar. Auch hier nimmt die Aktivität mit zunehmender Dauer und Dosis der Vitamin-A-Gabe zu.[45][198] In anderen Studien mit langfristig eingenommenen Supplementen mäßiger Dosierung ließen sich andererseits keine Erhöhungen der AP nachweisen.[122]

Die Bedeutung der Leberenzyme bei Erhöhungen des Retinolspiegels bleibt also unklar.[106][221][85] Die Veränderungen sind auch bei chronischen Intoxikationen reversibel, sofern die Vitaminpräparate abgesetzt werden. Zu histologisch nachweisbarer Degeneration durch die Intoxikation kommt es oft erst lange, nachdem erhöhte Leberwerte festgestellt worden waren.[12] Nicht geklärt ist weiterhin, ob Lebererkrankungen anderer Genese, z. B. durch die Einschränkung der Speicherfähigkeit oder eine verminderte Syntheseleistung, Einfluss auf die Höhe der Retinol- und Retinylesterkonzentrationen im Serum nehmen können.

3.3.7 Vitamin A und Harnsäure

Obwohl Vitamin A im Purinstoffwechsel nur eine untergeordnete Rolle spielt, ergeben sich Berührungspunkte zwischen Harnsäurekonzentration und Retinolserumspiegel. In physiologischen Konzentrationen haben Vitamin-A-Verbindungen antioxidante Wirkungen, die zu einer Verminderung der Harnsäurewerte beitragen können.[36]

Ein ebenfalls indirekter Zusammenhang beider Systeme kommt durch das Adipozytokin und Retinoltransportprotein RBP4 zustande, das mit erhöhten Harnsäurespiegeln assoziiert ist. Die Korrelation zwischen RBP4 und Harnsäure steht mit der glomerulären Filtrationsrate in Verbindung, daneben gibt es bestimmte Medikamentenwirkungen auf beide Systeme. Colchicin, das im akuten Gichtanfall die leukozytäre Entzündungsreaktion in den Gelenken hemmt, kann die retinolgetriggerte Freisetzung von RBP4 aus der Leber vermindern. Andere Medikamente, darunter Fenretinide, ein Insulinsensitizer, reduzieren die RBP4-Spiegel und haben hypourikämische Wirkungen.[47]

Weitere Hinweise auf Zusammenhänge finden sich bei hohen Vitamin-A-Spiegeln. Beschrieben wurde unter Anderem, dass bei der Therapie mit synthetischen

Vitamin-A-Derivaten Hyperurikämien auftreten können. Auch bei Vitamin-A-Intoxikationen, die vor allem durch renale Funktionseinschränkungen begünstigt werden, gibt es einen Einfluss des erhöhten Retinolserumspiegels auf die Entstehung von Hyperurikämien.[26]

Weitere Assoziationen zwischen Hyperurikämie und Vitamin-A-Intoxikation zeigen sich bei Alkoholikern und bei Patienten mit Hypertriglyzeridämie.

Auf molekularer Ebene zeigt sich, dass die Xanthinoxidase, die Xanthin zu Harnsäure oxidiert, auch Retinol zu Retinsäure verstoffwechseln kann. Welche Rolle dieses Enzym bei den oben aufgeführten Verbindungen zwischen beiden Stoffen spielt, und ob bei Patienten mit Gicht erhöhte Retinsäurespiegel das Krankheitsbild erschweren können, ist bisher nicht belegt.[155]

Zusammenfassend gibt es 6 Schnittstellen zwischen Retinol- und Purinstoffwechsel:

- Verschiedentlich wurden Hyperurikämien nach der Einnahme von Isotretinoin bei schwerer Akne auch bei jungen Menschen beobachtet.
- Chronische Gichtarthritis resultiert aus der Erosion von Knorpel- und subchondralem Knochengewebe. Chronische Vitamin-A-Intoxikation ist ebenfalls mit Arthralgien assoziiert, die den Gichtveränderungen ähneln.
- Gicht kommt oft bei Nierenerkrankungen vor, die wiederum ihrerseits mit erhöhten Vitaminspiegeln in Plasma und Gewebe einhergehen.
- Der Kalziumhaushalt wird von beiden Erkrankungen beeinflusst.
- Sowohl Gicht als auch chronische Hypervitaminose A sind mit Hypertriglyzeridämie assoziiert.
- Colchicin, das die Schwere von Gichtattacken mildert, vermindert die Freisetzung von RBP4.[154]

Einige Autoren gehen davon aus, dass bei eingeschränkter Niereninsuffizienz ein Teil der Symptome des einen Krankheitsbilds durch die hohen Konzentrationen des jeweils anderen Stoffs ausgelöst oder zumindest verstärkt wird, oder beide Stoffwechselstörungen auf einer darunter befindlichen gemeinsamen Störung be-

ruhen.

3.3.8 Vitamin A und die Parameter Kreatinin und Harnstoff

Mit dem Vitamin-A-Haushalt ergeben sich für die Nierenfunktionsparameter verschiedene Berührungspunkte. Einerseits werden Vitamin-A-Verbindungen selbst zum Teil über die Niere ausgeschieden, andererseits kann RBP renal filtriert werden, da es nur eine geringe Größe hat; der Einfluss der Nieren auf den RBP-Metabolismus hängt daher deutlich vom Anteil des frei vorliegenden RBPs am Gesamt-RBP ab. Bei Patienten mit schweren Nierenerkrankungen waren sowohl RBP- als auch der Retinolspiegel im Serum deutlich erhöht, während Transthyretin im Referenzbereich blieb. Die renale Funktion ist also von erheblicher Bedeutung für den RBP-Metabolismus, da das bei solchen Erkrankungen vermehrt gebildete RBP nicht ausgeschieden wird und als freies RBP zirkuliert und somit auch erhöhte Transportkapazitäten für Retinol vorhanden sind, obwohl auch der Anteil mit Retinol ungesättigten RBPs steigt. RBP und Kreatinin erhöhen sich mit zunehmender Niereninsuffizienz, allerdings steigt der RBP-Spiegel auch schon bei geringer Niereninsuffizienz an, wenn Kreatinin sich noch im Referenzbereich bewegt, sodass Serum-RBP als Funktionsparameter der renalen Exkretion in Erwägung gezogen wird. Bei chronischer Niereninsuffizienz steigt besonders RBP4 deutlich an und kann die Entwicklung von Nierenfunktionseinschränkungen früher anzeigen als Kreatinin.[238][2][151][85] Bei der Entwicklung von Nierenerkrankungen zeigt sich eine sehr deutliche Korrelation der RBP-Spiegel zu den Kreatininwerten.[9] Die RBP-Spiegel werden aber im Gegensatz zu den Kreatininwerten durch Dialyse und Transplantationen auch nach Jahren mit normalen Kreatininwerten nicht vollständig normalisiert.[127][19][108][86] Durch die erhöhten Plasmakonzentrationen von RBP, aber auch unabhängig davon, steigt auch die Konzentration von Retinol im Blut deutlich an. Die Serumvitamin-A-Spiegel sind signifikant positiv mit den Serumkreatininwerten korreliert. Bemerkenswert ist, dass die Assoziation auch nachweisbar ist, wenn die Kreatininwerte innerhalb des Referenzbereichs

liegen. Gleichzeitig sind bei Niereninsuffizienz mit erhöhten Retinol- und Kreatininspiegeln auch die Lebervitamin-A-Spiegel erhöht, was für eine allgemeine Erhöhung des Vitamin-A-Gehalts des Körpers und gegen eine reine Umverteilung auf Grund des erhöhten RBP-Spiegels spricht. Es wird vermutet, dass bei chronischer Niereninsuffizienz der Abbau von RBP und Vitamin A in der Niere und die renale Ausscheidung von Vitamin-A-Verbindungen vermindert ist.[49][107] Die Entstehung von Hypervitaminosen A bei Niereninsuffizienz wurde in verschiedenen Untersuchungen bestätigt.[80][279] Problematisch ist diese Entwicklung besonders dann, wenn die Patienten wegen der Vitaminverluste durch die Dialyse Vitaminpräparate mit Vitamin-A-Gehalt einnehmen. Durch den Einfluss des Vitamin A auf den Knochenstoffwechsel, der durch die Nierenerkrankung selbst schon stark beeinträchtigt ist, wurden bei diesen Patienten Hyperkalzämien und Osteolysen nachgewiesen. Es fand sich statistisch eine Korrelation der erhöhten Vitamin-A-Werte mit den erhöhten Kalziumkonzentrationen, die sich verminderte, wenn die zusätzliche Vitamin-A-Zufuhr abgesetzt wurde.[76][249] Der Beginn einer Dialysetherapie konnte die Hypervitaminose und die Erhöhung des Transportproteins RBP meist nicht beseitigen.[97]

Für die Konzentrationen von Harnstoff lassen sich bisher kaum Untersuchungen finden, obwohl auch hier die Retention bei chronischer Niereninsuffizienz ansteigt; Vitamin-A-Verbindungen üben außerdem Einfluss auf den Proteinstoffwechsel aus und könnten somit mit der Harnstoffkonzentration in Zusammenhang stehen.[121]

Es bleibt also die deutlich signifikante Korrelation des Kreatinins mit der Retinolkonzentration festzuhalten, die bei niereninsuffizienten Patienten, aber auch bei Gesunden oft nachweisbar ist.

3.3.9 Vitamin A und Cholesterin

Die Höhe des Gesamtcholesterinspiegels ist von der Aufnahme aus der Nahrung, im höherem Maße aber auch von der endogenen Produktion von Cholesterinestern, deren wichtigstes Enzym die HMG-CoA-Reduktase ist, abhängig. Die

HMG-CoA-Reduktase wird durch verschiedene Substanzen und Enzyme, sowie Stoffe, die mit der Nahrung aufgenommen werden, zu denen auch Vitamin-A-Verbindungen gehören, reguliert. Sie können die Reduktase inaktivieren, die Syntheserate des Enzyms verändern oder auf transkriptionaler Ebene die Produktion dieses Enzyms vermindern oder erhöhen.[66][217]

Wie der Cholesterinstoffwechsel durch Vitamin-A-Derivate beeinflusst wird, ist unklar, da die Ergebnisse verschiedener Untersuchungen deutlich voneinander abweichen. Faktoren dafür, welche Wirkungen Vitamin A auf den Cholesterinstoffwechsel hat, sind die Art des Vitamin-A-Derivats und der Vitamin-A-Status des Organismus. Manche Verbindungen wie Retinol und Retinylacetat können zumindest in manchen Geweben die Aktivität der HMG-CoA-Reduktase vermindern.[96] Die Mehrheit der Vitamin-A-Verbindungen zeigt dagegen eher eine erhöhende Wirkung auf den Gesamtcholesterinspiegel.

In verschiedenen Studien wurde der Zusammenhang zwischen der Einnahme von Vitamin-A-Verbindungen und verschiedenen Blutfettparametern untersucht, da aus der Therapie mit synthetischen Retinoiden bekannt war, dass häufiger erhöhte Gesamtcholesterinwerte auftraten. In einigen Untersuchungen zeigten sich zum Teil deutliche Korrelationen zwischen der Einnahme von Vitamin A und der Höhe des Gesamtcholesterins im Serum.[190][44] Problematisch an der Cholesterinerhöhung unter Vitamin A ist die zusätzliche Verschiebung des Gleichgewichts zwischen LDL und HDL zu Gunsten des LDL, welche zu einer Erhöhung des Risikos kardiovaskulärer Erkrankungen führen kann.[45][267][33] Umgekehrt gibt es auch Einflüsse von Cholesterin und seinen Metaboliten auf den Vitamin-A-Haushalt. Insbesondere erhöhen Cholesterinmetaboliten die Synthese von Retinsäure aus Retinol, während cholesterinspiegelsenkende Medikamente auch den Organgehalt an Retinsäure erniedrigen. Cholesterinmetaboliten sind also für den Erhalt der lokalen Retinsäurebiosynthese, als auch für die Vitamin-A-Homöostase insgesamt von großer Bedeutung.[112]

3.3.10 Vitamin A und Triglyzeride

Erhöhungen des Triglyzeridspiegels können im Rahmen vieler Erkrankungen auftreten. Unterschieden wird zwischen primären Hypertriglyzeridämien, die durch verschiedene genetische Ursachen entstehen, und sekundären Hypertriglyzeridämien, die als Begleiterkrankungen bei Hepatopathien, Diabetes mellitus und bei der Einnahme bestimmter Medikamente auftreten können.[66] Bei den hier untersuchten Patienten wird der Serumtriglyzeridspiegel auch zur Kontrolle der Infusionstherapie untersucht. Ähnlich wie bei der Betrachtung des Cholesterins sind die Zusammenhänge zwischen Vitamin A und den Triglyzeriden auf verschiedenen Ebenen zwischen Resorption und Speicherung zu finden.

Bei der Aufnahme aus dem Darmlumen stimulieren Fette die Sekretion pankreatischer Enzyme, die die Aufnahme des Vitamins ermöglichen. Sie erhöhen die Freisetzung von Gallensalzen, die die Bildung von Mizellen befördern und sorgen für die Produktion verschiedener für die Fettverdauung wichtiger Substanzen. Mit dem Anteil an Triglyzeriden in der Nahrung steigt auch der Anteil des aufgenommenen Vitamin A.[102][210] Im Blut werden die Chylomikronen abgebaut und die Fette an verschiedene Transportsysteme gebunden im Körper verteilt. Retinylester bilden, nachdem sie an den Chylomikronen einen nicht unerheblichen Anteil hatten, nur noch einen geringeren Anteil der VLDL-Partikel und sind in späteren Lipoproteinen zunächst nicht mehr zu finden. Nach dem Abbau der Chylomikronen verhalten sie sich also anders als Triglyzeride und Cholesterinester.[103]

Während die Aufnahme von Triglyzeriden die Verfügbarkeit von Vitamin-A-Verbindungen erhöht, haben einige dieser Verbindungen ihrerseits einen deutlichen Einfluss auf die Höhe des Triglyzeridspiegels im Serum.[185][91]

Erste Beschreibungen einer durch synthetische Retinoide ausgelösten Hypertriglyzeridämie stammen aus der Dermatologie, wo solche Verbindungen therapeutisch eingesetzt werden.[64] Bei etwa 20% der Patienten, die über eine gewisse Zeit Medikamente wie Isotretinoin (13-cis-Retinsäure) erhalten hatten, zeigten sich erhöhte Triglyzeridserumwerte.[208] Diese Patienten hatten auch ein erhöh-

tes Risiko, in Zukunft eine Hyperlipidämie zu entwickeln.[136] Auch für andere synthetische Retinoide wurden Hypertriglyzeridämien beschrieben, insbesondere dann, wenn die Patienten zusätzliche Risikofaktoren aufwiesen.[92] Allerdings scheint der Effekt zumindest bei einigen Retinoiden deutlich dosisabhängig zu sein.[57] Bei solchen Patienten wird daher bei einer Therapie mit Vitamin A oder synthetischen Retinoiden die Kontrolle der Serumlipide empfohlen.[93]

Von den natürlichen Vitamin-A-Verbindungen führen sowohl 13-cis- und all-trans-Retinsäure als auch Retinol zu Hypertriglyzeridämien.[241][201] All-trans-Retinsäure kann aber schon in deutlich geringerer Dosierung Hypertriglyzeridämien auslösen als 13-cis-Retinsäure.[56] Ein Grund für die Erhöhung der Triglyzeride kann eine Veränderung der VLDL-Produktion durch Vitamin-A-Verbindungen in der Leber sein. Da die Hypertriglyzeridämie auch unter Fastenbedingungen auftritt, sind Mechanismen bei der Absorption und in Chylomikronen eher unwahrscheinlich.[90]

Da trotz eventuell erhöhter Syntheserate sich die Sekretion von Triglyzeriden durch die Leber nicht nennenswert erhöht, kann dies nicht die Ursache der Hypertriglyzeridämien darstellen.[235] Weiterhin wurde ausgeschlossen, dass die Erhöhungen der Serumfettwerte durch eine erhöhte Freisetzung von Fettsäuren aus dem Fettgewebe zustande kommen.[137]

Die durch Retinsäureisomere ausgelöste Hypertriglyzeridämie muss also auf anderen Aspekten des Triglyzeridmetabolismus beruhen. Die Spiegel der Plasmatriglyzeride stehen normalerweise in einem Gleichgewicht zwischen hepatischer Sekretion von VLDLs und ihrem Abbau. VLDL-Partikel werden entweder durch die Lipoproteinlipase oder durch die hepatische Lipase abgebaut. Unter der Therapie mit 13-cis-RA zeigen einige Patienten eine verminderte lipolytische Aktivität, die zu einer verminderten Clearance von Triglyzeriden aus dem Serum führt.[60]

Die Konsequenzen dieser Hypertriglyzeridämien für das kardiovaskuläre Risiko sind bisher noch unklar; manche Patienten entwickelten eine Tendenz zu erneuten Hyperlipidämien.[208] Interessanterweise traten Hypertriglyzeridämien sowohl nach der Gabe von Retinsäuren als auch nach der Applikation von Re-

tinol auf. Dennoch kann nicht davon ausgegangen werden, dass die Begünstigung und Förderung von Erhöhungen der Serumtriglyzeride eine Eigenschaft aller Retinoide ist. Insbesondere für β -Carotin können hypertriglyzeridämische Wirkungen nicht nachgewiesen werden.[182]

Ein letzter Aspekt ist bisher nicht so ausführlich untersucht worden, wie die recht häufige Hypertriglyzeridämie unter Retinoidtherapie. In einer Gruppe von Patienten mit vorbestehenden Erhöhungen der Lipoproteine zeigte sich eine deutliche Erhöhung von Retinylestern und Retinol im Blut, besonders in der Chylomikronen-VLDL-Fraktion. Dadurch wurde eine Hypertriglyzeridämie ausgelöst, die eine Erhöhung der Vitamin-A-Verbindungen zur Folge hatte. Da keiner der untersuchten Patienten zusätzliche Vitamin-A-Präparate eingenommen hatte, kann man schließen, dass nicht nur Retinoide Hypertriglyzeridämien auslösen können, sondern die Hypertriglyzeridämien selbst zu einer Erhöhung des Vitamin-A-Spiegels beitragen und dadurch auch Symptome einer Hypervitaminose A auslösen können.[68]

3.3.11 Vitamin A und Glukosestoffwechsel

In direktem Zusammenhang mit dem Stoffwechsel der Triglyzeride, des Cholesterins und dem allgemeinen Energiehaushalt, in dem Vitamin-A-Verbindungen wie zuvor beschrieben wichtige Einflüsse wahrnehmen, steht der Glukosestoffwechsel. Um die Verfügbarkeit der Energie zu gewährleisten, steht der Glukoseanteil des Serums im Zentrum eines komplexen Regulierungssystems, an dem wiederum Vitamin-A-Verbindungen einen nicht unerheblichen Anteil haben.

Grundlegend nimmt Vitamin A auch auf die Inselzellverbände des Pankreas Einfluss. Es unterstützt die Differenzierung der Zellen und steigert unter bestimmten Bedingungen die Sekretion von Insulin.[32]

Insbesondere für all-trans-Retinsäure konnte weiterhin nachgewiesen werden, dass sie die Sensitivität gegenüber Insulin in einigen Geweben beeinflusst. Bei der Entwicklung der Insulinresistenz spielt unter Anderem das Retinolbindende Protein 4, eine Rolle. Dieses kann nicht nur von der Leber synthetisiert werden,

sondern wird auch in größerer Menge vom Fettgewebe produziert. Verschiedene experimentelle Studien zeigten, dass eine Erniedrigung des RBP4 mit einer Verbesserung der Insulinsensitivität einhergeht, unabhängig davon, auf welche Weise die Verminderung des RBP4 ausgelöst wurde. Die Reduzierung von RBP4 erfolgt durch vermehrte körperliche Aktivität, auf medikamentösem Wege, z. B. durch Fenretinide, einem synthetischen Retinoid, das an RBP4 bindet und die Komplexbildung mit Transthyretin verhindert und so für eine vermehrte Ausscheidung des Proteins über die Niere sorgt, oder auf Grund der Verminderung durch all-trans-Retinsäure.[158]

Die Konzentration des RBP4 im Serum korreliert mit der Größe der Insulinresistenz in Individuen mit Übergewicht, gestörter Glukosetoleranz oder Typ-II-Diabetes mellitus. Die Gabe von Retinsäuren kann zu einer Senkung des RBP4 und in der Folge zu einer Verbesserung der Glukosetoleranz führen; daneben ist dafür auch die Aktivierung bestimmter Rezeptoren wie RAR und PPAR wichtig.[148] Diese Effekte sind allerdings nur in einem Teil der dazu durchgeführten Studien beschrieben. Andere Autoren wie Frey et al. zweifeln den Zusammenhang zwischen RBP und Diabetes mellitus Typ II daher an.[87]

Die Senkung der Blutglukose wurde nicht nur durch im Rahmen von Studien applizierte Retinsäure erreicht, auch unter der Therapie mit manchen Medikamenten auf Retinoidbasis wurde die Insulinresistenz verbessert.[222] Für andere Retinoide gilt dies nicht, zum Teil wurden sogar verschlechterte Werte der Insulinresistenz festgestellt.[57][136] Weiterhin gibt es Fallbeschreibungen, in denen die Erstdiagnose eines immunvermittelten Diabetes mellitus Typ I mit der Gabe von Medikamenten der Vitamin-A-Derivatklasse in Verbindung gebracht werden. Dies könnte mit den verschiedenen Wirkungen der Vitamin-A-Verbindungen auf das Immunsystem zusammenhängen oder mit einer direkten, bisher unklaren Wirkung auf die Produktion des Insulins.[63]

Umgekehrt können auch antidiabetische Medikamente auf die RBP4-Serumspiegel wirken. Zu diesen Medikamenten gehört Rosiglitazone, das die erhöhte RBP4-Produktion hemmt und so die Insulinsensitivität verbessert.[277] Andere Autoren zweifeln den direkten Zusammenhang zwischen Insulinresistenz und

RBP4-Spiegel an und machen das Verhältnis von RBP zu Retinol für die Effekte verantwortlich oder verweisen auf die entstehende Niereninsuffizienz.[194][197] Ein weiterer Zusammenhang zwischen Vitamin-A- und Glukosehaushalt besteht in der Einflussnahme des Vitamins auf die Expression der Glukokinase in der Leber, die durch Insulin induziert und durch Glukagon vermindert wird. Retinoide können hier mit Insulin synergistisch wirken und die Expression erhöhen.[48] Es wird postuliert, dass Vitamin-A-Derivate sowohl die Menge des Enzyms als auch seine Aktivität erhöhen, wobei sie mit Insulin synergistisch wirken.

Ähnliche Auswirkungen auf die Erhöhung der Menge und Aktivität gibt es auch bezüglich der Glukokinase des Pankreas. Allerdings treten die Auswirkungen hier erst mit deutlicher Verzögerung gegenüber den Leberzellen ein. Welche physiologische Bedeutung diese Effekte in den Inselzellen haben, bleibt vorerst unklar.[40]

Ebenfalls im Pankreas finden sich auch die glukagonproduzierenden α -Zellen. Vitamin A wird für die normale Sekretion des Glukagons benötigt; unter einem Vitaminmangel kann es zu einer verminderten Freisetzung von Glukagon kommen. Vitamin A scheint hier allerdings an der Synthese keinen Anteil zu haben, sondern wirkt nur über die Synthese verschiedener Proteine, die den Sekretionsmechanismus ermöglichen.[53]

Bei der Entwicklung von Störungen des Glukosehaushalts wie dem Diabetes mellitus Typ I kann all-trans-Retinsäure der Entwicklung des Diabetes mellitus insofern entgegenwirken, als es durch die Produktion von T_{reg} -Zellen, wie im Abschnitt 3.2.2 beschrieben, autoimmune Entzündungsreaktionen verhindern kann.

3.3.12 Vitamin A und Lipasen

Mehrere pankreatische Enzyme wie Carboxylesterase und Triglyzeridlipase hydrolysieren Retinylester im Darmlumen und ermöglichen so die Aufnahme in den Körper.[103] Welches dieser Enzyme die Ester hydrolysiert, hängt von der Form ab, in der das Retinylpalmitat vorhanden ist. Weiterhin gibt es noch Re-

tinylesterhydrolasen und die Phospholipase B, die membrangebunden sind und ebenfalls Retinylester spalten können.[101] Die Aufnahme von freiem Retinol wird von diesen Prozessen nicht berührt.[78] Dass verschiedene Enzyme für die Spaltung zuständig sind, ist ein Mechanismus Mangelsituationen auch bei Ausfall einzelner Enzyme zu vermeiden.[200]

Nach der Spaltung der Ester wird das Retinol aufgenommen und in Chylomikronen eingebaut. Von diesen bleiben die Remnants übrig, in denen sich der größte Teil der Retinylester befindet. Die Chylomikronenremnants werden vor allem von der Leber aufgenommen, wo die Retinylester erneut hydrolysiert werden.[264] Auch hier stehen Lipasen, Carboxylesterasen und Lipoproteinlipasen zur Hydrolyse zur Verfügung, wobei die hepatische Retinylesterhydrolase der Pankreaslipase entspricht, aber von Hepatozyten produziert wird. Ein großer Teil des Retinols wird nicht in den Hepatozyten selbst, sondern in den Itozellen gespeichert.[163]

Die Lipoproteinlipase wird nicht nur von Hepatozyten, sondern von Zellen mehrerer Gewebe produziert. Da sie in der Leber eine große Rolle bei der Aufnahme von Retinylestern aus Chylomikronenremnants zu spielen scheint, wurde verschiedentlich vermutet, dass die direkte Aufnahme von Retinylestern aus den Remnants auch in anderen Geweben möglich ist.[29] Speziell in Fettgewebszellen, Makrophagen und Skelettmuskelzellen werden mit Hilfe von Lipoproteinlipasen Retinylester aufgenommen.[99] Die Konzentration der retinylesterspaltenden Enzyme wird zum Teil direkt über einen RXR-Rezeptor, zum Teil auch indirekt durch dort produzierte Derivate des Retinols reguliert. Da die Lipoproteinlipase auch für die Aufnahme von Triglyzeriden entscheidend ist, wird auch letztere durch Retinsäure kontrolliert.[105][251] Die übermäßige Einnahme von Vitamin-A-Verbindungen führt entsprechend durch die Verminderung der Fettgewebslipoproteinlipase zu einer deutlichen Hyperlipidämie, während physiologische Mengen von Vitamin A protektiv gegen Fettstoffwechselstörungen wirken können.[187][280][89]

Eine besondere Rolle spielen Vitamin-A-Verbindungen bei der Entstehung von Pankreatitiden. Zum einen ist bei Pankreaserkrankungen, vor allem der chro-

nischen Insuffizienz, die Absorptionseinschränkung der fettlöslichen Vitamine zum Teil erheblich und kann durch die eingeschränkte Synthese von Enzymen wie der Lipase zu Mangelercheinungen führen. Durch Pankreasinsuffizienz bei Pankreatitis können auch in unseren Breiten, in denen nahrungsbedingte Vitamin-A-Mangelzustände sehr selten sind, erniedrigte Retinolserumspiegel mit schweren Komplikationen ausgelöst werden.[170][181]

Eine Ursache akuter Pankreatitiden kann eine Hyperlipidämie sein. Diese kann wie oben bereits erwähnt sogar durch erhöhte Retinoidzufuhr ausgelöst werden. Bei den hier untersuchten Patienten könnte durch die Gabe von Fetten über die parenterale Ernährung eine Pankreatitis ausgelöst werden. Ein guter Indikator sowohl bei aktiver Pankreatitis als auch bei Verlaufskontrollen chronischer Pankreatitiden und in Situationen, in denen die Gefahr einer Pankreatitis besteht, ist die Aktivität der Lipase im Serum.[280] In den wenigen Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen Lipase und Retinol im Serum wurden leider regelhaft nur Patienten mit enteraler Ernährung untersucht. Bei diesen Patienten ergab sich, dass eine Erhöhung der Lipase im Serum meist mit einer Erniedrigung des Serumretinols einherging, was durch die verminderte Absorption von Retinol infolge der mangelnden Esterhydrolyse im Darmlumen durch die fehlende Lipaseproduktion des geschädigten Pankreas zu erklären ist. Untersuchungen mit Daten von Patienten, bei denen wie bei den hier untersuchten parenteral ernährten Patienten die enterale Resorption fettlöslicher Vitamine keine Rolle spielt, gibt es leider in der einschlägigen Fachliteratur nicht. Dabei wäre ein solcher Zusammenhang auch dahingehend interessant, dass Vitamin-A-Derivate auch im Rahmen von Reparaturmechanismen nach Pankreasaffektionen und in der endogenen Prophylaxe gegen Autodigestion des Pankreas von größerer Bedeutung sind.

Bei der Entstehung von Entzündungen des Pankreas sind besonders pankreatische Stellatumzellen wichtig, die im inaktiven Zustand Vitamin A speichern. Unter dem Einfluss von Wachstums- und Entzündungsfaktoren wandeln sich diese Zellen zu Effektorzellen der Fibrose um; diese Aktivierung geht mit dem Verlust der Vitamin-A-Speicherung einher. Es konnte nachgewiesen werden, dass

all-trans-Retinsäure, die hier synthetisiert wird, komplexe Wirkungen auf die Funktion der Sternzellen besitzt und zumindest zum Teil antagonistisch gegen die zuvor beschriebene Aktivierung wirkt.[118]

3.3.13 Vitamin A und C-reaktives Protein

Mit Hilfe des CRPs kann der Verlauf von Infektionen und entzündlichen Erkrankungen mitverfolgt werden. Wie oben beschrieben gehören zu den Akute-Phase-Proteinen auch RBP und Transthyretin, allerdings nimmt deren Konzentration während der Akute-Phase-Reaktion ab und erreicht erst nach Beendigung der Antwort des Immunsystems wieder normale Werte.[72]

Bei verschiedenen Erkrankungen kommt es während der Akuten-Phase-Reaktion zu einer Verminderung des Serumretinolspiegels. Dieser Effekt ist reversibel und normalisiert sich mit der Reduzierung der Entzündungsreaktion.[247]

Der Zusammenhang zwischen Serumretinol- und CrP-Spiegel lässt sich bei intestinalen Infektionen, HIV-Infektionen und verschiedenen Erkrankungen, von Malaria bis Tumorerkrankungen, nachweisen.[81][156] Besonders deutlich ist der Zusammenhang bei der Untersuchung des Ernährungszustands von Patienten mit akuter Pankreatitis. Niedrige CrP-Werte führen zu geringen Veränderungen der Vitamin-A-Konzentrationen, Spitzenwerte zu starken Abfällen.

Eine Reduzierung des Serumretinolspiegels ist auch bei verschiedenen soliden Tumoren nachweisbar und geht fast immer mit einer Erhöhung des CrP-Spiegels einher. Bis zu 30% der Erniedrigung können statistisch direkt auf die Erhöhung des CrPs und damit einer vermehrten Entzündungsreaktion zurückgeführt werden.[157]

Die zusätzliche Verminderung der Vitamin-A-Konzentrationen im Blut kann, wenn in einer solchen Situation eine vorbestehende Hyporetinolämie mit einer Infektion einhergeht, Vitamin-A-Mangelsymptome auslösen. Aus dem marginalen Mangel ohne Symptome entwickelt sich also ein Mangelzustand mit Nachtblindheit, vermehrten Infektionen und weiteren Folgeproblemen.[54][231]

Auch in Bevölkerungen, in denen Vitamin-A-Mangelzustände sehr selten sind,

gibt es Gruppen von Patienten, die durch diese Effekte besonders gefährdet sind. Dazu gehören vor allem Patienten mit Zystischer Fibrose. Bei Zystischer Fibrose sind Absorptionsstörungen fettlöslicher Vitamine und daraus entstehende Minderversorgung häufig. Durch die wiederholten und andauernden Entzündungszustände können die Serumkonzentrationen absinken. Auch bei solchen Patienten zeigt sich ein inverser Zusammenhang zwischen den verminderten Vitamin-A-Spiegeln und der Höhe des CrP-Werts im Serum.[95]

Die am häufigsten diskutierte mögliche Ursache dieser Vorgänge ist der erhöhte Verbrauch zirkulierender Antioxidanzien, zu denen auch Vitamin-A-Derivate gehören, während der Entzündungsreaktion. Möglich ist auch die erhöhte Verteilung in extravasale Kompartimente.

Die zusätzliche Gabe von Vitamin-A-Präparaten in Entzündungssituationen zeigt nur wenig Vorteile. Bei den meisten Erkrankungen mit Ausnahme der Masern steigt der Serumretinolspiegel nicht an. Weiterhin bleiben die Vitamin-A-Speicher in der Leber von der Reduzierung im Serum unbeeindruckt. Die Senkung scheint also nicht durch einen wahren Mangel an Vitamin A verursacht zu sein.[227] In manchen Organen kommt es in Entzündungssituationen zu einem erhöhten Verbrauch von eingelagertem Vitamin A, der zu einer Verminderung des dortigen Vitamin A führt. Eine Verteilung in diese Organe scheint also eher unwahrscheinlich.[123]

Ein weiterer Grund für die Verminderung könnte die vermehrte Exkretion über die Niere sein, die bei verschiedenen Erkrankungen beobachtet wurde. Allerdings scheint dies als alleiniger Effekt mengenmäßig nicht ausreichend zu sein. Insgesamt nimmt aber wie oben beschrieben im Blut die Konzentration an Retinoltransportproteinen ab, was durch die verminderte Komplexierung zu dieser Ausscheidung beitragen kann. Das Fehlen der Vitamin-A-Senkung kann zum Teil als pathologisch angesehen werden, obwohl ihre Funktion nicht geklärt ist. Dies und die oben beschriebenen Beobachtungen, dass zusätzliche auch nichtorale Gaben von Vitamin-A-Präparaten nicht zu einer entsprechenden Erhöhung des Serumspiegels führen, spricht für einen funktionellen Zusammenhang der Retinolverminderung mit der ansteigenden Entzündungsreaktion. Die Größe

des Abfalls der Vitamin-A-Konzentration kann außerdem ein Anzeichen für die Schwere einer Erkrankung sein.[142] Die Verminderung des Serumretinols ist auch bei niedrigen CrP-Spiegeln zu finden. Ähnliche Ergebnisse liegen auch für andere Akute-Phase-Proteine vor, die aber bei den hier untersuchten Patienten nicht bestimmt wurden. Eine Verbesserung der klinischen Situation der Patienten und ein Rückgang des CrP-Spiegels führt zur Normalisierung des Vitamin-A-Spiegels im Serum. Dies ist bei der Bestimmung der Retinolkonzentration zu beachten, da der Anteil an Patienten, bei denen ein Mangel anzunehmen ist, unter Umständen zu hoch eingeschätzt werden kann.

3.3.14 Vitamin A und Hämoglobin

Bestimmte Zusammenhänge zwischen Vitamin-A-Aufnahme und Hämoglobingehalt im Serum sind bereits seit vielen Jahren bekannt, die genauen Ursachen und Wirkungen bis heute aber nicht aufgeklärt. Untersuchungen bei Mensch und Tier zeigten, dass eine ungenügende Vitamin-A-Versorgung oft mit Anämien einhergeht. Die Entstehung dieser Anämien kann auf dem Einfluss des Vitamins auf den Eisenhaushalt, wie in Kapitel 3.3.2 beschrieben, beruhen.[242] Das Blutbild der Vitamin-A-Mangel-Anämie wird als mikrozytär und hypochrom beschrieben, lässt sich aber einigen Quellen zufolge nur schwer von Eisenmangel- und infektassoziiertes Anämie unterscheiden.[30]

Verschiedene Studien zeigten in Bevölkerungen, die häufig Vitamin-A-Defizienzen haben, hohe Korrelationen zwischen Serumretinolwerten und Hämoglobinkonzentrationen.[143][176] Vitamin A konnte in diesen Studien einen deutlich verbessernden Einfluss auf Anämien zeigen, der unabhängig von anderen Faktoren wie z. B. dem Proteingehalt der Nahrung war. Bestimmte Zusammenhänge ergaben sich bei zusätzlicher Gabe von Eisen. Die Kombination aus Vitamin-A- und Eisengabe konnte den Prozentsatz der Patienten, deren Anämie nicht mehr nachweisbar war, deutlich vergrößern.

Vitamin A scheint in die Pathogenese von Anämien auf verschiedene Weise involviert zu sein. Dazu gehört:

- die Förderung von Wachstum und Differenzierung der Erythrozyten,
- die Mobilisierung von Eisen aus verschiedenen Geweben, vor allem aus der Leber,
- und die Verminderung von Infekten, die ihrerseits Anämien verursachen können.[230]

Ein Grund, der verschiedentlich untersucht wurde, ist der Einfluss des Retinols auf die Produktion von Erythropoietin (EPO). Dieses bewirkt die Reifung von Normoblasten zu Retikulozyten und Erythrozyten. Das EPO-Gen enthält ein responsives Element, das durch Retinsäure reguliert wird.[145] In vitro kann eine Erhöhung der Vitamin-A-Konzentration die Produktion von EPO erhöhen, wobei sowohl Retinol als auch Retinal in ihrer Wirkung von Retinsäure deutlich übertroffen werden; die Ergebnisse bei Menschen sind allerdings höchst widersprüchlich. Manche Studien zeigen, dass die Gabe von Vitamin A bei Anämien auch die EPO-Konzentrationen anhebt, wohingegen in anderen Untersuchungen parallele Wirkungen auf die Reifung von Erythrozyten beschrieben werden und ein Effekt von Retinol auf die EPO-Konzentration nicht nachweisbar war.[282] Rusten et al. führten die unterschiedlichen Ergebnisse auf entgegengesetzte Wirkungen der Vitaminverbindungen auf die verschiedenen Stadien der Erythrozytenentwicklung zurück.[219] Die Vorstufen der Erythrozyten werden durch höhere Konzentrationen von Retinsäuren inhibiert, sodass selbst stärkere Zytokinstimulation zur Bildung dieser Zellen aufgehoben werden kann. Bei niedrigen Dosen tritt dieser Effekt nicht auf, es kommt sogar zu einer erhöhten Anzahl der Vorstufenzellen.[65] Gleichzeitig können Retinoide auch proliferationshemmende Interferone antagonisieren, was wiederum eher zu einer Zunahme der Bildung von Erythrozytenvorläuferzellen führen kann. Vitamin A kann also einerseits die Produktion von EPO fördern und die Bildung von Erythrozytenvorstufen auch unabhängig davon unterstützen, hat aber andererseits inhibitorische Wirkungen auf die Bildung dieser Vorstufen und führt zur Ausbildung differenzierterer Stufen, z. B. der Retikulozyten. Durch diese zweiseitigen Wirkungen lässt sich auch erklären, warum es sowohl bei Vitamin-A-Defizienzen als

auch in manchen Fällen bei Hypervitaminosen zu Anämien kommen kann.[73] Neben den direkten Effekten von Vitamin-A-Verbindungen auf die Blutbildung stehen bei der Ursachenforschung zu Vitamin-A-Mangel-bedingten Anämien vor allem die Zusammenhänge von Vitamin A mit dem Eisenstoffwechsel im Vordergrund. Vitamin A spielt, wie in Abschnitt 3.3.2 beschrieben, bei der Freisetzung von Eisen aus der Leber eine Rolle und kann den Transport von Eisen im Blut beeinflussen.[244] In mehreren Studien wurde die Supplementierung von anämischen Patienten mit Vitamin-A-Mangel untersucht. Die Gabe von Vitamin A in diesen Fällen allein führte in etwa einem Drittel zu einer Heilung der Anämie, die Gabe von Eisen in etwa 60% der Fälle, während die Kombination aus beiden zu einem Anteil von 97% nichtanämischer Fälle führte.[255] Unklar bleiben die Zusammenhänge mit dem Hämatokrit, für den analog veränderte Werte nur in einzelnen Studien nachweisbar waren.[160]

3.3.15 Vitamin A im Gerinnungssystem

Die ersten Studien zu Zusammenhängen zwischen Vitamin A und dem Gerinnungssystem wurden begonnen, nachdem sich in der Tumorthherapie mit ATRA gezeigt hatte, dass sich die bei malignen Erkrankungen häufigen Gerinnungsstörungen unter der Therapie mit ATRA schnell bessern können.[13]

ATRA reduzierte bei Patienten die prokoagulatorische Aktivität und verminderte Komplikationen, die durch die Hyperkoagulabilität auftraten. ATRA kann in Endothelzellen die Expression von t-PA induzieren, ohne einen größeren Einfluss auf die Synthese seines Inhibitors PAI-1 zu haben. Diese Induktion von t-PA erhöht den Einfluss des Endothels auf die Fibrinolyse. Des Weiteren vermindert ATRA auch die Wirkung von $\text{TNF}\alpha$, das die Produktion des PAI-1 fördert.[16]

Doch nicht nur auf der Epithelseite hat ATRA antikoagulatorische Effekte. In verschiedenen Zelltypen kann ATRA die Expression von TF (tissue factor), einem prokoagulatorischen Faktor, vermindern.[149] Außerdem senkt ATRA die Sekretion von inflammatorischen Zytokinen und die prokoagulatorischen und

fibrinolytischen Eigenschaften der Tumorzellen.

Da apoptotische Zellen thrombogenischer wirken, kann die chemotherapeutische Behandlung zu einem weiteren Ungleichgewicht der Hämostase führen, während ATRA durch die Differenzierungsförderung dies nur zum Teil und dann verzögert verursacht.[74]

Bei hochdosierter Therapie mit Retinoiden kann es umgekehrt auch zu Blutungskomplikationen und Thrombenbildung kommen, dies vor allem durch die Normalisierung der Hyperfibrinolyse bei Patienten mit hohen Zellanteilen im Blut.[10][258]

In der ausgewerteten Spezialliteratur finden sich leider keine Hinweise darauf, ob Faktoren der Gerinnung einen Einfluss auf den Vitamin-A-Haushalt nehmen. Generell wurden in den hier zitierten Studien zwar viele Gerinnungsfaktoren untersucht, die Parameter Quick/INR und pTT, die bei den in dieser Arbeit untersuchten Patienten Auskunft über den Gerinnungszustand geben, wurden aber nicht gesondert überprüft.

3.3.16 Vitamin A und Thyroxin

Thyroxin ist einer der wenigen in der durchgeführten Untersuchung betrachteten möglichen Einflussfaktoren, von denen direkte Zusammenhänge mit dem Vitamin-A-Haushalt belegt sind. Die Assoziation der beiden Systeme ist schon seit den vierziger Jahren bekannt, beide können sich gegenseitig beeinflussen. Vitamin A beeinflusst die Schilddrüsenhormonspiegel auf verschiedene Weise; es beeinflusst die Regelkreise, sowie Verteilung und Abbau.

Das Gen für Thyroidea-stimulierendes Hormon (TSH) enthält ein responsives Element für Retinsäuren.[37] Außerdem kann die TSH-Produktion über RXR γ , das vor allem in der Hypophyse vorkommt, durch Retinsäuren reguliert werden; bei Vitamin-A-Mangel kommt es zu einer erhöhten Ausschüttung von TSH.[283] Umgekehrt verhindern Retinsäuren bei großer Verfügbarkeit Synthese und Sekretion von TSH.[46]

Vitamin-A-Verbindungen erhöhen in der Schilddrüse selbst die Aufnahme von

Jod, und sie ermöglichen die normale Synthese von Thyreoglobulin, die unter Vitamin-A-Mangelbedingungen deutlich gestört ist.[276]

Auch in die Verteilung der Hormone greifen Vitamin-A-Verbindungen ein. Vitamin A kann die Bindungskapazität von Serumproteinen für T_3 und T_4 vermindern. Hierbei spielt vor allem Transthyretin eine Rolle, das für den Transport von Thyroxin im Serum zuständig ist, gleichzeitig aber auch an RBP gebundenes Retinol komplexiert. Obwohl die Bindungsstellen für die beiden Substanzen am Transthyretin unterschiedlich sind, besteht eine inverse Beziehung zwischen Thyroxin und Retinol im Serum.[168] Neben Retinol scheinen dabei wiederum Retinsäuren eine Rolle zu spielen. Sie hemmen kompetitiv die Bindung von T_4 an TTR; dies würde allerdings bedeuten, dass Transthyretin auch Retinsäuren (und nicht nur Retinol) transportiert, wofür sich außerhalb einzelner Untersuchungen zur Verdrängung von T_4 aus der Bindung nicht viele Nachweise finden lassen.[240]

Auch in den Zielgeweben könnten Vitamin-A-Verbindungen den Stoffwechsel von Schilddrüsenhormonen beeinflussen. Manche Autoren vermuten, dass die periphere Clearance von T_3 bzw. T_4 erhöht ist, da die Produktion dieser Hormone bei den untersuchten Patienten nicht vermindert war, die Serumkonzentrationen aber dennoch unter Vitamin-A-Gabe geringer waren. Ebenso wird vermutet, dass unter Vitamin-A-Gabe die Konversion von T_4 zu T_3 in der Leber erhöht ist und in peripheren Geweben die Sensitivität gegenüber T_3 und T_4 unter verschiedenen Vitamin-A-Bedingungen unterschiedlich sein könnte.[169] Insgesamt gehen höhere Retinolserumspiegel in vielen Untersuchungen mit erniedrigten Konzentrationen von Schilddrüsenhormonen einher. In thyreotoxischen Situationen können Vitamin-A-Verbindungen die basale metabolische Rate normalisieren und viele Symptome der Thyreotoxikose lindern.[240]

Über seine senkenden Wirkungen auf die zirkulierenden Hormone und die TSH-Bereitstellung nimmt der Vitamin-A-Status im Regelkreis auch auf TRH Einfluss.[22]

Umgekehrt gibt es auch deutliche Auswirkungen der Schilddrüsenhormone auf die Höhe der Retinolserumkonzentration. Bei hyperthyreoten Patienten sind die

Transportproteine RBP und Transthyretin verglichen mit euthyreoten deutlich vermindert.[238] Diese Verminderung lässt sich nicht nur im Plasma, sondern auch in der Leber nachweisen. Dies kann zur Akkumulation von Vitamin A, insbesondere von Retinol in der Leber führen. Durch die resultierende Verteilungsstörung kann ein peripherer Vitamin-A-Mangel entstehen, der durch antithyroidale Medikamente behoben werden kann.[21] Thyroxin erhöht daneben die intestinale Konversion von Carotenoiden in Retinol, in der Hypothyreose macht sich der gegenteilige Effekt bemerkbar: Es wird weniger β -Carotin in Retinol verwandelt.[4] Dennoch erhöht der Mangel an Schilddrüsenhormon auch die Serumspiegel von Retinol.[94]

Insgesamt senken also Vitamin-A-Verbindungen die Schilddrüsenhormonkonzentrationen im Blut ebenso wie erhöhte T_3 - und T_4 -Konzentrationen den Retinolserumspiegel senken.

Ob diese Effekte auch bei den hier untersuchten Patienten zu finden sind, die regelmäßig kontrolliert werden und somit keine gravierenden Veränderungen der Schilddrüsenfunktion aufweisen sollten, wird mit Hilfe der verschiedenen Berechnungen im Folgenden überprüft.

3.3.17 Vitamin A und Parameter des Knochenstoffwechsels

Seit längerem ist bekannt, dass höhere Dosen Vitamin A einen Einfluss auf den Knochenumbau haben. Fraglich ist allerdings, ob auch niedrigere, klinisch nicht zu Vitamin-A-Toxizität führende Dosierungen an der Entwicklung von Knochenaufbaustörungen und osteoporotischen Erkrankungen beteiligt sein können.

Die ersten Untersuchungen zu Skelettveränderungen durch Vitamin A und seine Derivate zeigten Spontanfrakturen und erhöhte Knochenresorption sowie Knorpelschäden bei verschiedenen Tieren. Menschen entwickeln nach der Einnahme großer Mengen Vitamin A ein Krankheitsbild mit Hyperkalzämien, hyperostotischen Veränderungen, Knochenschmerzen und Pseudotumor cerebri.[273][27] Manche dieser Veränderungen treten nicht nur bei akzidenteller exzessiver Ein-

nahme von Supplementen auf, sondern auch unter üblichen Dosierungen bei der Therapie mit synthetischen Retinoiden z. B. gegen akute Promyelozytenleukämie.[20][180]

Im Tierversuch verminderte Retinsäure die Osteoblastenaktivität und stimulierte die Osteoklastenentwicklung. Dabei haben Vitamin-A-Metaboliten direkte Wirkungen auf die Osteoklasten.[188] Beim Menschen kann die längerfristige Einnahme größerer Mengen von Vitamin-A-Verbindungen Hyperkalzämie und Knochenabnormalitäten auslösen.[14] Die Effekte scheinen dosisabhängig zu sein, da mit zunehmender Vitamin-A-Einnahme pro Tag die Risiken für Frakturen und Verminderungen der Knochendichte zunehmen.[162] Selbst geringere Überdosierungen ohne Hypervitaminosekrankung erhöhen das Risiko für Hüftfrakturen.[79] Die Vitamin-A-Überdosierung, obwohl nur geringen Ausmaßes, reduziert die Effektivität von Vitamin D und erschwert die Auswirkungen des Vitamin-D-Mangels.[153]

Besonders gefährdet für osteoporotische Auswirkungen des Vitamin A sind Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Bei ihnen kann Retinol akkumulieren und dadurch erhöhte Werte erreichen. Außerdem wird durch Niereninsuffizienz häufig ein sekundärer Hyperparathyreoidismus ausgelöst, der seinerseits ebenfalls zur Auflösung von Knochengewebe beitragen kann.[58][248]

Bei den hier untersuchten parenteral ernährten Patienten wurden in den regelmäßigen Kontrolluntersuchungen auch einige Parameter des Knochenhaushalts bestimmt, da Knochenumbauveränderungen bei parenteral ernährten Patienten immer wieder auftreten.[232] Zu den bestimmten Faktoren gehören Vitamin D 25 und Vitamin D 1,25, Parathormon und Osteokalzin sowie Phosphat. Auch Kalzium wurde regelmäßig bestimmt, wurde aber aus verschiedenen Gründen in den Berechnungen nicht berücksichtigt. Die Parameter Vitamin D, Parathormon und Phosphat wurden auf Zusammenhänge mit dem Vitamin-A-Spiegel untersucht. Mögliche Zusammenhänge werden im Folgenden vorgestellt.

Vitamin A und Vitamin D Vitamin D fördert im Darm die Aktivierung der Transportmoleküle für Kalzium und Phosphat, steigert die Aufnahme insbe-

sondere von Kalzium aber auch von Phosphat und erhöht in den Tubuli der Niere deren Reabsorption. Vitamin D fördert einerseits die Mineralisation des Knochens durch die Bereitstellung von Kalzium aus der Nahrung, andererseits wirkt es aber auch synergistisch mit Parathormon. Im letzten Fall ist die Freisetzung von Kalzium aus dem Knochen erhöht. Die Vitamin-D-Bildung wird durch Hypokalzämie und erhöhtes Parathormon stimuliert.

Es wird auf Grund verschiedener Untersuchungen vermutet, dass Vitamin A an unterschiedlichen Punkten in den Stoffwechsel und die Wirkungen von Vitamin D eingreift.[209] Die aktiven Metaboliten beider Vitamine regulieren Gene über nukleäre Rezeptoren, die zu einer Familie gehören. Der Vitamin-D-Rezeptor (VDR) ebenso wie die Retinsäurerezeptoren (RAR) binden als Heterodimere mit einem der RXR an ihre Zielgene. Der RXR-Ligand 9-cis-Retinsäure ist also Modulator der VDR-RXR-Aktion.

Es gibt eine Reihe von antagonistischen, additiven und synergistischen Effekten der beiden Vitamine. Johansson-Lindbom und Agace zeigen, dass Vitamin-A-Verbindungen die Toxizität bei Hypervitaminose D reduzieren können; umgekehrt kann auch Vitamin D eine Reihe toxischer Symptome bei Hypervitaminose A vermindern.[119]

Retinsäuren konkurrieren dabei mit Vitamin D um die RXR-Bindung. Wird Retinsäure gebunden, steht weniger RXR zur Heterodimerbildung mit VDR zur Verfügung. Am Knochen kann das zu einem Antagonismus beider Substanzen führen. Vermutlich gibt es aber weitere Faktoren, die regulierend eingreifen. Zu diesen gehört einerseits die Isomerisierung von all-trans-Retinsäure zu 9-cis-Retinsäure, die zu einer deutlich effektiveren Bindung an RXR führt.[130] Da beide Vitamine am Knochen bei bestimmten Dosierungen ähnliche Effekte haben können, bleiben die Konsequenzen der Hemmung der Wirkung von Vitamin D durch Vitamin A und umgekehrt in dieser Hinsicht uneindeutig.

Durch die Antagonisierung der Vitamin-D-Wirkung können Vitamin-A-Verbindungen zu einer Erniedrigung von Serumphosphat und -kalzium beitragen. Dies konnte aber nicht einheitlich nachgewiesen werden, wie im Abschnitt zu Phosphat näher beschrieben wird. Ebenso unklar ist, ob diese Effekte bei physio-

logischen Konzentrationen der Vitamine auftreten oder erst bei erhöhten Dosierungen und toxischen Mengen eine Rolle spielen. Klar scheint aber zu sein, dass die Wirkungen von Vitamin A auf den Knochen über die Interaktionen mit Vitamin D hinausgehen.[35]

Unklar ist, an welchen Stellen Vitamin D Wirkungen von Vitamin A verändern kann. Wenn dies am Knochen wie beschrieben möglich ist, ist auch eine Veränderung anderer Vitamin-A-abhängiger Stoffwechselprozesse nicht unwahrscheinlich. Dazu, ebenso wie zur anschließenden Frage nach den Auswirkungen der Vitamin-D-Konzentration auf die Serumretinolkonzentration, gibt es bisher kaum Erkenntnisse, die über die Konkurrenz bei der Aufnahme aus dem Darm-lumen, die bei den hier untersuchten Patienten aus genannten Gründen keine Rolle spielt, hinausgehen.

Vitamin A und Parathormon Parathormon wird von den Nebenschilddrüsen hergestellt, es stimuliert die Osteoklasten, Kalzium aus dem Knochen freizusetzen, erhöht die Produktion von aktivem Vitamin D und fördert die Rückresorption von Kalzium.

In der Untersuchung von Frankel et al. wurde nach den Auswirkungen von Vitamin-A-Verbindungen auf den Knochenstoffwechsel, insbesondere nach Veränderungen des Parathormonspiegels gesucht, die Ergebnisse sind aber uneinheitlich. Insgesamt scheint die Parathormonsekretion an den Veränderungen durch Vitamin A nicht ursächlich beteiligt zu sein, da die Spiegel bei Vitamin-A-Intoxikationen mit den beschriebenen Folgeproblemen eher ab- als zunahmen. [84][119] In anderen Untersuchungen konnten kaum Effekte oder nur kurzzeitige Abweichungen der Parathormonsekretion nachgewiesen werden, die sich bereits nach Tagen wieder normalisierten.[131] Ob also mögliche Wirkungen der Retinoide auf den Parathormonhaushalt zur Erhöhung des Risikos für Frakturen beitragen, und ab welcher Dosierung es zu Veränderungen des Parathormons kommen kann, bleibt unklar.

Vitamin A und Osteokalzin Osteokalzin ist ein Protein des Knochens, dessen Serumspiegel mit der Osteoblastentätigkeit korreliert, bei vermehrter Osteoblastenaktivität nimmt es also zu. In verschiedenen Untersuchungen zur Wirkung von Vitamin-A-Verbindungen auf den Knochen wurde Osteokalzin als Parameter des Knochenaufbaus, bzw. -abbaus verwendet. Davon ausgehend, dass Vitamin A in höherer Dosierung den Knochenstoffwechsel verändert und den Abbau fördert, müsste die erhöhte Gabe von Vitamin A mit erniedrigten Osteokalzinspiegeln einhergehen; dies ist aber nur in Einzelfällen nachweisbar. In anderen Untersuchungen normalisierte sich das Serumosteokalzin sehr schnell wieder, sodass nicht von einer langfristigen Wirkung von Retinoiden auf den Aufbau des Knochens ausgegangen werden kann.[131] Andere Studien fanden überhaupt keine Veränderungen des Osteokalzinspiegels.[126]

Vitamin A und Phosphat Phosphat kommt in Form organischer Phosphatverbindungen, z. B. als Adenosintriphosphat, in fast allen Zellen des Körpers vor. Ausscheidung, Verteilung und Aufrechterhaltung der Konzentrationen von Phosphat und Kalzium, mit dem Phosphat in direktem Zusammenhang steht, sind komplex reguliert.

Bei einem erniedrigten Kalziumspiegel im Blut kommt es zur Sekretion von Parathormon, das seinerseits Osteoklasten aktiviert und die Nieren zur vermehrten Hydroxylierung von 25-OH-D₃ anregt. Osteoklasten setzen Kalzium und Phosphat aus dem Knochen frei, was zum Anstieg der beiden Plasmakonzentrationen führt. Vitamin D fördert im Darm die Aktivierung der Transportmoleküle für Kalzium und Phosphat und steigert in den Tubuli die Reabsorption beider Stoffe. An den Transportern im Tubulus hat Parathormon allerdings eine andere Wirkung. Es vermindert hier die Aktivität des Phosphattransportsystems und führt so zu einer vermehrten Ausscheidung von Phosphat. Kalzitinin wirkt sowohl am Tubulus als auch am Knochen phosphatsenkend, indem es die Ausscheidung von Phosphat erhöht und den Aufbau des Knochens fördert. Der Aufbau des Knochens führt auch zu einer Senkung des Kalziumspiegels, allerdings ist der Phosphatabfall durch die vermehrte Ausscheidung größer, was wiederum

das freie Kalzium im Serum erhöht, da die Konzentrationen von freiem Kalzium und freiem Phosphat über ihr Produkt Kalziumphosphat im reversiblen chemischen Gleichgewicht stehen.[139]

Im Blut wird Phosphat, trotz der großen Anzahl von Einfluss nehmenden Stoffen im Gegensatz zu Kalzium in einem deutlich weiteren Rahmen, zwischen 0,6 und 1,25 mmol/l, konstant gehalten. Es liegt hier sowohl nichtkovalent an Proteine gebunden, als auch anorganisch oder als organische Phosphatverbindungen vor und wirkt als Puffer im Säure-Basen-Haushalt.[23]

Bei Niereninsuffizienz kommt es zu Störungen im Phosphatgleichgewicht. Zunächst entsteht ein sekundärer Hyperparathyreoidismus mit Verminderung des Phosphats, im weiteren Anstieg des Kreatinins kommt es dann zur Retention. Vitamin-A-Derivate beeinflussen wie oben beschrieben in hohen Dosen auch den Vitamin-D-Stoffwechsel.[209] Diese Wirkungen sind aber für das gesamte Ausmaß der Vitaminwirkungen auf den Knochen nicht ausreichend.[35]

Verschiedene Untersuchungen zeigten Veränderungen unterschiedlicher Parameter des Knochenstoffwechsels, darunter die Verminderung der Aktivität der alkalischen Phosphatase. Die Ergebnisse zeigen, dass der Knochenumbau durch vermehrte Vitamin-A-Aufnahme verändert ist.[41] Insgesamt sind die Ergebnisse aber nicht einheitlich. Insbesondere das Phosphat, das hier näher beleuchtet werden sollte, ist in manchen Untersuchungen erhöht, in anderen zeigt sich kein Unterschied zu Kontrollpatienten und -tieren ohne Vitamin-A-Intoxikation.[58] Zwei Untersuchungen, in denen Phosphat mitberücksichtigt wurde, zeigten parallel zur Kalziumkonzentrationszunahme einen Anstieg der Phosphatkonzentrationen.[196][141]

Ob zusätzlich zu den hier beschriebenen Mechanismen indirekte Wirkungen zum Beispiel über Parathormon bestehen, ist nicht eindeutig geklärt. Ebenso ist nach wie vor umstritten ab welcher Dosierung es zu klinischen Veränderungen kommt. Manche Autoren machen bereits die gelegentliche Einnahme von Supplementen oder einen erhöhten Anteil an Retinol in der üblichen Nahrung für eine Zunahme pathologischer Frakturen verantwortlich. Trifft dies zu, ist das Skelett das Gewebe mit der höchsten Sensibilität gegenüber längerfristiger

niedriger Vitamin-A-Überdosierung, da die für Knochenumbaustörungen nötige Dosis nur etwa das Doppelte des täglichen Bedarfs beträgt.[27]

Ein Zusammenhang mit dem Phosphathaushalt ist zu vermuten, lässt sich aber nicht in allen Untersuchungen nachweisen. Obwohl bei der durch Vitamin A verursachten erhöhten Knochenresorption neben Kalzium immer auch Phosphat freigesetzt wird, befinden sich die Phosphatspiegel im Plasma in vielen Untersuchungen dennoch im Referenzbereich.

3.3.18 Vitamin A und Magnesium

Es gibt etliche Studien zu Interaktionen zwischen Vitamin-A-Stoffwechsel und verschiedenen Metallen in normalen und pathologischen Situationen. Zum Zusammenhang mit Magnesium gibt es allerdings nur wenige Quellen. Hypervitaminose A führt in manchen Fällen zu einer Abnahme der Konzentration von Magnesium in der Leber, während der Serumspiegel ansteigt.[5][6] Wodurch diese Effekte zustande kommen und welche Auswirkungen die veränderte Magnesiumverteilung hat, ist bisher nicht geklärt.

In Entzündungssituationen ergeben sich dafür einzelne Anhaltspunkte. Magnesiummangel, gemessen an der Serumkonzentration, führt zu einem Entzündungssyndrom, in dessen Folge die Serumretinolkonzentration abnimmt. Niedriges Serummagnesium führt also zu einem Abfall des Serumretinols. Die Konzentration von Retinol in der Leber bleibt von diesen Vorgängen unbeeinflusst, allerdings nimmt auch die Menge an RBP im Serum ab. Die Autoren gehen also davon aus, dass Magnesium durch eine auf bisher unbekanntem Wege verminderte Verfügbarkeit von Retinoltransportproteinen Einfluss auf den Vitamin-A-Haushalt nimmt und die Serumretinolkonzentration vermindert. Bei der Bestimmung des Plasmaretinols sollte auf Grund dieser Effekte der Magnesiumbestand berücksichtigt werden.[199]

3.4 Zusammenfassung der Interaktionen und Wirkungen von Vitamin A

Vitamin A steht mit den verschiedensten Bereichen des Organismus in Verbindung und ist essentiell für sehr unterschiedliche Funktionen. Daher finden sich auch Beziehungen zu sehr vielen Laborparametern. Da in dieser Arbeit der Einfluss von 40 Laborparametern auf die Höhe der Serumretinolkonzentration untersucht werden soll, werden in diesem Kapitel die Beziehungen zwischen Systemen, für die diese Laborparameter stehen, zusammengefasst. Die Quellenlage variiert dabei zwischen den einzelnen Zusammenhängen stark.

Im ersten Abschnitt werden die molekularen Wirkungen der Vitamin-A-Verbindungen, insbesondere der Retinsäuren über die Rezeptoren $RAR\alpha$, β und γ , sowie $RXR\alpha$, β und γ beschrieben. Vitamin-A-Verbindungen spielen über diese Rezeptoren bei der Differenzierung und Proliferation verschiedenster Zellreihen eine Rolle und sind ein wichtiger Faktor bei der Glykoproteinbiosynthese in verschiedenen Geweben. Diese Wirkungen sind insbesondere im Immunsystem nachgewiesen, wo Vitamin-A-Verbindungen einerseits über den Erhalt der Integrität von Epithelien und Wirkungen bei der Synthese protektiver Glykoproteine und andererseits über die Entwicklung und Differenzierung der verschiedenen mehr oder weniger spezialisierten Immunzellen zu geregelten Immunreaktionen beitragen. Besonders erwähnenswert sind an dieser Stelle die regulatorischen T-Zellen, für deren Entstehung Vitamin A Voraussetzung ist und die für die Ausbildung der Oralen Toleranz verantwortlich sind.

Weiterhin sorgen Vitamin-A-Verbindungen für die regelrechte Produktion einiger Immunglobuline und verändern im Verlauf einer Immunantwort deren Charakter.

Der dritte Abschnitt des Kapitels beleuchtet die Interaktionen von Vitamin A und seinen Derivaten mit den aus dem Datensatz zur Verfügung stehenden Laborparametern.

Vitamin E zeigt auch im Zusammenhang mit Vitamin A antioxidante Wirkungen, die Retinol vor vorzeitiger Deaktivierung durch Oxidationsprozesse *in vitro*

und in vivo schützen.

Vielfältige Verbindungen gibt es zwischen Vitamin-A-Haushalt und Eisenstoffwechsel, was sowohl für Eisen selbst, als auch für Eisentransport- und -speichereproteine nachweisbar ist.

Weiterhin gibt es Zusammenhänge zwischen verschiedenen Serumproteinen wie Albumin sowie zwischen verschiedenen Parametern der Leberfunktion und Vitamin A und der Höhe der Serumretinolkonzentration.

Gut belegt sind weiterhin Zusammenhänge zwischen Vitamin A im Serum und der Nierenfunktion, und damit zwischen Vitamin A und den Parametern Kreatinin und Harnstoff.

Ebenfalls sind Zusammenhänge zwischen dem Fettstoffwechsel und dem Vitamin-A-Haushalt gesichert. Sowohl zum Cholesterin- als auch zum Triglyzeridspiegel ließen sich in der Vergangenheit Beziehungen ermitteln.

Verbindungen zum Glukosestoffwechsel wurden ebenfalls in verschiedenen Studien nachgewiesen, wobei Vitamin-A-Verbindungen hier antihyperglykämische Wirkungen haben können.

Interessant, aber weniger gut untersucht, sind auch die Zusammenhänge zwischen verschiedenen Enzymen wie Cholinesterasen und Lipasen und Vitamin A, die vermutlich Auswirkungen auf die Serumretinolkonzentration haben können. Fraglich bleiben auch die Zusammenhänge zwischen Vitamin A und Harnsäure, hinsichtlich derer es zwar Hinweise gibt, die aber bisher nicht eindeutig geklärt werden konnten.

Gut untersucht sind hingegen die Zusammenhänge zwischen Retinolkonzentration und Entzündungsparametern, die hier durch CrP repräsentiert werden. Verbindungen bestehen weiterhin zwischen Vitamin-A-Haushalt und Hämoglobingehalt sowie der Gerinnungsfunktion des Bluts.

Als Schilddrüsenparameter steht für die hiesige Untersuchung lediglich Thyroxin zur Verfügung. Die Assoziation der Schilddrüsenfunktion mit dem Vitamin-A-Haushalt ist gut belegt, beide Systeme können sich gegenseitig beeinflussen. Der letzte größere Abschnitt des Kapitels zeigt die Verbindungen zwischen Vitamin A und dem Knochenstoffwechsel auf. Diese sind vielschichtig, wobei be-

reits geringe Schwankungen des Retinolspiegels unter Umständen Auswirkungen auf dieses System haben können.

Welche Bedeutung die hier zusammengestellten Verknüpfungen zwischen Laborparametern und Vitamin-A-Haushalt für die vorliegend untersuchten langfristig parenteral ernährten Patienten haben, bleibt trotz fundierter Recherche unsicher. Die meisten Untersuchungen zu den dargestellten Verbindungen beruhen auf Untersuchungen bei Patienten mit den unterschiedlichsten Erkrankungen sowie bei gesunden Probanden und Versuchstieren, die nicht von der parenteralen Zufuhr ihrer Ernährung und damit auch der parenteralen Gabe von Vitamin A abhängig waren.

4 Datensatz

Seit 1997 werden alle Patienten, die in der Ambulanz der Klinik für Allgemein-, Visceral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie der Charité wegen der Notwendigkeit der parenteralen Ernährung behandelt wurden, in einer Datenbank erfasst. Ein Teil dieser Patienten schied aus verschiedenen Gründen kurzfristig wieder aus. Der größere Teil jedoch war längere Zeit dort in Behandlung und wurde über die nächsten Monate und Jahre dort betreut. In regelmäßigen Abständen wurden Laborparameter kontrolliert und Angaben über den klinischen Zustand erfasst. Daraus ergeben sich Informationen zu über 600 Patienten aus den Jahren 1997 bis 2008, von denen 528 Eingang in die vorliegende Untersuchung fanden. Die übrigen Patienten konnten nicht berücksichtigt werden, da die Datenlage über sie nur unvollständig war oder die Indikation zur parenteralen Ernährung nicht langfristig gegeben war.

Die 528 Patienten bilden eine heterogene Gruppe; die Indikationen zur parenteralen Ernährung und die Grunderkrankungen sind sehr unterschiedlich, ebenso weisen die Altersspanne als auch die Behandlungsdauer große Unterschiede auf. Die Beobachtungsdauer der einzelnen Patienten ist ebenfalls sehr unterschiedlich und reicht von wenigen Wochen bis zu über zehn Jahren. Grund für das Ausscheiden der Patienten ist in vielen Fällen der Tod oder die Fortsetzung der Ernährung unter stationären Bedingungen.

4.1 Alter und Geschlecht

Das Alter der Patienten muss bei der Betrachtung vieler Faktoren berücksichtigt werden: Die Grunderkrankungen, die zur langfristigen parenteralen Ernährung führen, werden entscheidend vom Alter des Patienten beeinflusst, Begleiterkrankungen sind bei älteren Patienten häufiger und oftmals schwerwiegender als bei jungen Patienten, und das klinische Bild und die Prognose einer Erkrankung verändern sich.

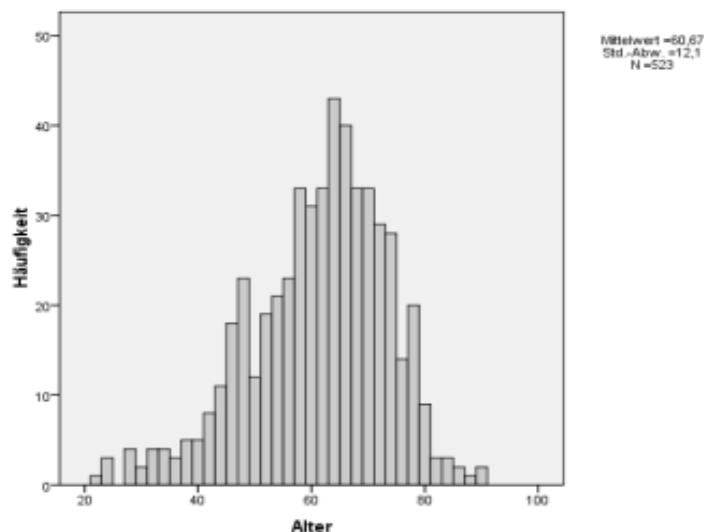


Abbildung 1: Altersverteilung

Für die vorliegende Arbeit ist nicht zuletzt auch die Veränderung der Blutzusammensetzung, die sich unter Anderem in veränderten Referenzbereichen für manche Laborparameter widerspiegelt, von Bedeutung. Entsprechend wurde das Alter der Patienten auch in Berechnung C berücksichtigt.

Die Altersspanne der untersuchten Patienten ist groß, sie reicht von 22 bis 90 Jahren, mit einem mittleren Wert von ca. 61 Jahren und ist mit einem Median von 62 Jahren annähernd normalverteilt. Dies erleichtert Berechnungen über einen Zusammenhang des Alters zum Retinolspiegel. In der Abbildung 1 ist die Verteilung des Alters bei den hier untersuchten Patienten zu sehen.

Ähnlich wie das Alter ist auch das Geschlecht eine wichtige Basisinformation über eine Gruppe von Patienten. Das Geschlecht hat ebenfalls einen zum Teil großen Einfluss auf die Ausprägung von manchen Laborwerten, und es gibt Hinweise darauf, dass es eine Rolle im Vitamin-A-Haushalt spielt.[254]

Die Männer zeigten mit 58% der Patienten eine leichte Mehrheit gegenüber den Frauen, dies wird auch in Abbildung 2 ersichtlich.

4.2 Grunderkrankungen der Patienten der Studie

Die Grunderkrankungen, die bei diesen Patienten dazu führten, dass sie langfristig parenteral ernährt werden müssen, sind sehr unterschiedlich; das Spektrum

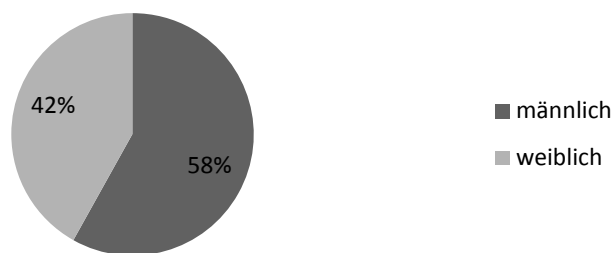


Abbildung 2: Geschlechtsverteilung

der Grunderkrankungen ähnelt dem anderer Zentren für langfristige parenterale Ernährung.[265] Die Diagnosen reichen von infektiösen Darmerkrankungen über Malabsorptionssyndrome, chronisch entzündliche Darmerkrankungen und maligne Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts bis hin zu Lymphomen und anderen malignen Erkrankungen, die nicht in direktem Zusammenhang mit dem Magen-Darm-Trakt stehen.

Hinzu kommt, dass manche Erkrankungen bei dieser Patientengruppe häufig vorkommen, wie Ösophagus- und Magenkarzinome, andere Grunderkrankungen hingegen nur bei wenigen Patienten diagnostiziert sind.

Für einen Überblick darüber, wie häufig welche Arten von Erkrankungen unter den 528 Patienten sind, wurden die Erkrankungen in acht Gruppen zusammengefasst. Anhand dieser Gruppen kann der Einfluss der Grunderkrankungen auf die Höhe des Retinolspiegels berechnet werden.

Die ersten beiden Gruppen von Patienten haben keine malignen Grunderkrankungen. In der dritten bis sechsten Gruppe befinden sich Patienten mit malignen Grunderkrankungen, die Reihenfolge entspricht der Gliederung des Verdauungstrakts. Die siebte Gruppe enthält Patienten mit gynäkologischen und urologischen malignen Erkrankungen. In der achten Gruppe sind Patienten zusammengefasst, die eine maligne Erkrankung haben, aber nicht zu einer der vorigen Gruppen gehören.

Im Folgenden werden die einzelnen Gruppen von Patienten kurz mit ihrer Häufigkeit und ihrem prozentualen Anteil an allen Grunderkrankungen vorgestellt.¹

¹Zu 100% fehlen diejenigen Patienten, bei denen keine ausreichende Dokumentation der Grunderkrankungen vorlag.

4.2.1 Entzündliche Erkrankungen

In der ersten Gruppe wurden entzündliche Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts als Grunderkrankungen zusammengefasst. Dazu gehören chronisch entzündliche Darmerkrankungen, vor allem Morbus Crohn, aber auch Fälle von Colitis ulcerosa. Außerdem gibt es eine kleinere Gruppe von Patienten, die durch rezidivierende große Magenulzera ernährungspflichtig geworden sind. Weiterhin gehören zu dieser Gruppe diejenigen Patienten, die nach einer malignen Erkrankung einer Strahlentherapie unterzogen wurden und daraufhin eine Strahlenenteritis mit folgendem funktionellem Kurzdarmsyndrom erlitten. Weitere Diagnosen von Patienten in dieser Gruppe sind die chronische Pankreatitis und zwei Fälle von Darmtuberkulose. Diese Gruppe zählt 17 Patienten (3,2% der Patienten).

4.2.2 Nichtentzündliche Erkrankungen ohne Malignität

Die zweite Gruppe besteht aus Patienten mit nichtentzündlichen, nichtmalignen Grunderkrankungen, wie z. B. Zystischer Fibrose, Achalasie, Polyneuropathien und daraus resultierenden Motilitätsstörungen und mechanischen Störungen wie Verwachsungsbauch nach Organperforationen, Peritonitis und Operationen sowie chronischer Subileus. Fistelbildungen und Malabsorptionssyndrome verschiedener Genese, Gallengangsstenosen und Kurzdarmsyndrome nach ausgedehnten Operationen und Verletzungen kommen hinzu. Gefäßerkrankungen wie Mesenterialstenosen fallen ebenfalls unter diese Kategorie. Außerdem kommen noch seltenere Diagnosen wie Pseudoobstruktion, neuropathische Obstruktion, bestimmte Immundefekte, Anorexia nervosa und Pseudomyxom hinzu. Zu dieser zweiten Gruppe gehören 57 Patienten (10,8%).

4.2.3 Maligne Erkrankungen des Nasen-Rachen-Raums und des Halses

Ein kleinerer Teil der Patienten muss auf Grund von malignen Erkrankungen des Halses und Nasen-Rachen-Raums parenteral ernährt werden. Dazu gehö-

ren Patienten mit Zungengrundkarzinomen, Naso-, Oro-, Meso- und Hypopharynxkarzinomen, Tonsillenkarcinomen und Larynxkarzinomen. Zum Teil wurden diese Patienten durch die Erkrankung selbst, zum Teil durch die postoperative anatomische Situation von einer langfristigen parenteralen Ernährung abhängig. Insgesamt sind 30 Patienten (5,7%) in dieser Gruppe vertreten.

4.2.4 Ösophaguskarzinome

Die häufigste Grunderkrankung, die bei den Patienten dieser Untersuchung zur Notwendigkeit einer langfristigen parenteralen Ernährung führte, ist das Ösophaguskarzinom. 131 von 528 Patienten (24,8%) haben eine solche Vorgeschichte. Diese Gruppe ist jedoch nicht nur die größte, sondern auch homogener als die erstgenannten Gruppen, da sie nicht eine Sammlung von Patienten mit unterschiedlichen Grunderkrankungen ist, sondern alle Patienten die gleiche Diagnose aufweisen.

4.2.5 Magenkarzinome

Ebenfalls eine recht homogene Gruppe bilden die Patienten mit Magen- bzw. Magenkörperkarzinomen. Auch diese Diagnose ist unter den Patienten der vorliegenden Untersuchung häufig. Mit 126 Patienten (23,9%) stellen sie die zweitgrößte Gruppe. Fast die Hälfte der hier untersuchten Patienten leidet also an einer der Grunderkrankungen Ösophagus- oder Magenkarzinom.

4.2.6 Maligne Erkrankungen des unteren Gastrointestinaltrakts

Die sechste Gruppe umfasst 50 Patienten (9,5%), die an einer malignen Grunderkrankung des unteren Gastrointestinaltrakts leiden. Mit einzelnen Ausnahmen handelt es sich bei diesen Erkrankungen um Kolon-, Sigma- oder Rektumkarzinome, die durch die Tumoren selbst oder durch ausgedehnte Operationen zur Notwendigkeit der langfristigen parenteralen Ernährung führten.

4.2.7 Gynäkologische und urologische Tumoren

In der siebten Gruppe sind 37 Patienten (7%) zu finden, die durch Operationen und Bestrahlungen von gynäkologischen und urologischen Tumoren oder den Tumor selbst langfristig parenteral ernährungspflichtig geworden sind. Zu den Grunderkrankungen gehören Uterussarkom, Ovarialkarzinom, Zervix- und Vaginakarzinom, Prostatakarzinom, Harnblasenkarzinom und Nierenkarzinom.

4.2.8 Sonstige maligne Grunderkrankungen

Die achte Gruppe enthält alle weiteren Patienten, die an einer malignen Grunderkrankung leiden, z. B. Non-Hodgkin-Lymphompatienten, Patienten mit Bronchialkarzinomen, Leber- und Gallenblasenkarzinomen, malignem Melanom oder Chondroblastom, die nicht einer der zuvor genannten Gruppen zugeordnet werden können. Es handelt sich hier um 75 Patienten (14,2%). Die Gruppe ist in sich bezüglich der Diagnosen sehr heterogen, was die Beurteilung und die Interpretation von Ergebnissen schwierig macht.

Die Abbildung 3 stellt die Verteilung der Grunderkrankungen grafisch dar. Der größte Teil des Patientenkollektivs leidet an einer malignen Grunderkrankung des Gastrointestinaltrakts (58,2%).

Zusammen mit den weiteren malignen Erkrankungen haben insgesamt 85,1% der Patienten der Studie eine maligne Grunderkrankung, die die langfristige parenterale Ernährung notwendig werden ließ.

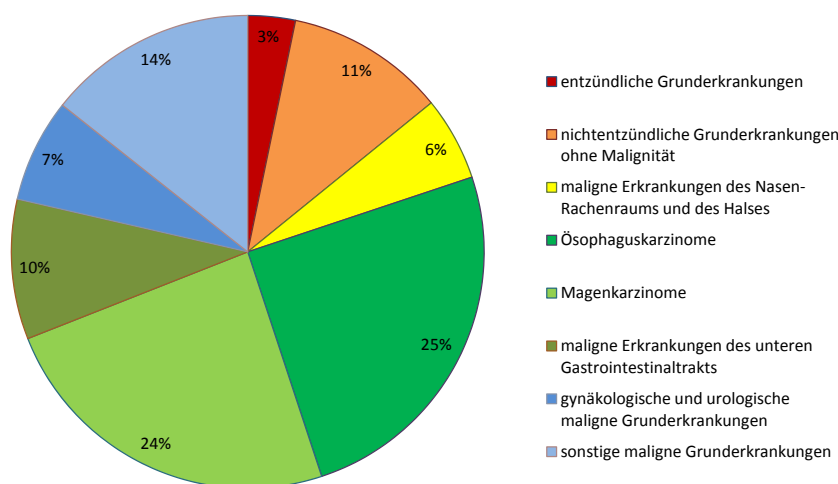


Abbildung 3: Verteilung der Grunderkrankungen

4.3 Beobachtungszeiträume

Seit 1997 werden alle Patienten, die in der allgemeinchirurgischen Ambulanz parenteral ernährt wurden, in einer Datenbank erfasst. Diese Patienten wurden und werden in regelmäßigen Abständen von drei bis vier Monaten anamnestisch befragt. Zu den Kontrolluntersuchungen gehört außerdem eine Blutuntersuchung, bei der die im folgenden Abschnitt beschriebenen Laborparameter bestimmt werden. Durch die unterschiedliche Verweildauer der Patienten variieren die Zeiträume, in denen die Patienten regelmäßig kontrolliert und befragt wurden, zum Teil sehr stark. Je länger ein Patient in Behandlung war, desto mehr Laborkontrollen konnten durchgeführt werden.

Daher liegt nur bei 302 von 528 Patienten mehr als eine Ausgangslaborkontrolle vor, während bei 226 nur einmal die Laborparameter bestimmt worden sind. Ab der vierten Kontrolle sinken die Patientenzahlen je weiterer Laborkontrolle konstant ab. 54 Untersuchungen wurden nur noch bei vier Patienten durchgeführt. Eine einzige Patientin ist insgesamt 79 Mal kontrolliert worden, allerdings zwischenzeitlich in kürzeren Abständen. Abbildung 4 zeigt die Abnahme der Anzahlen der Kontrolluntersuchungen pro Patient über die Zeit.

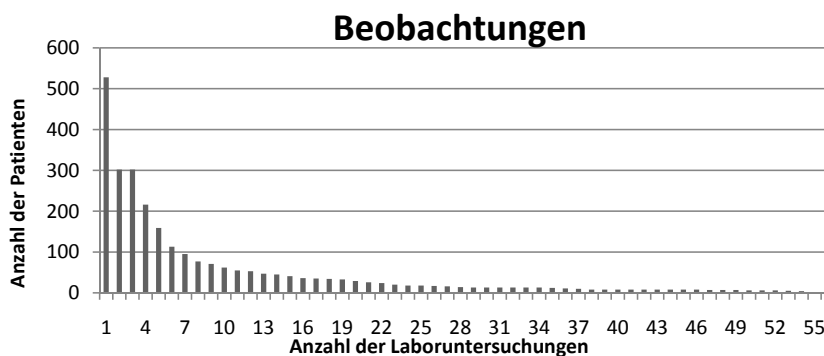


Abbildung 4: Anzahl der Laborkontrollen pro Patient

4.4 Untersuchte Laborparameter

Bei allen Patienten dieser Studie wurden über die Zeit ihrer parenteralen Ernährung hinweg regelmäßig 43 verschiedene Laborparameter bestimmt, von denen 40 auf ihren Einfluss auf den Retinolspiegel hin untersucht wurden. Die Tabelle 3 zeigt die im Datensatz aufgeführten Laborparameter.

Alaninaminotransferase	Glukose	Osteokalzin A
Albumin	Hämatokrit	Osteokalzin N
Alkalische Phosphatase	Hämoglobin	Parathormon
Alkalische Phosphatase des Knochens	Harnsäure	Partielle Thromboplastinzeit
Ammoniak	Harnstoff	pH-Wert
Aspartataminotransferase	Immunglobulin A	Retinol
Base Excess	Immunglobulin G	Thromboplastinzeit
Cholesterin	Immunglobulin M	Thyroxin
Cholinesterase	Kreatinin	Transferrin
C-reaktives Protein	Laktat	Triglyzeride
Eisen	Laktatdehydrogenase	Vitamin B 12
Ferritin	Lipaseaktivität	Vitamin D 1,25
γ -Glutamyl-Transferaseaktivität	Magnesium	Vitamin D 25
Gesamtbilirubin	Osmolarität	Vitamin E
Gesamtprotein		

Tabelle 3: Untersuchte Laborparameter

4.5 Veränderungen und Aufbereitung des Datensatzes

Einige Laboruntersuchungen wurden nicht bei allen Patienten mit der gleichen Regelmäßigkeit durchgeführt, sondern nur bei Patienten mit bestimmten Risikokonstellationen, bzw. bei Patienten mit entsprechenden Vor- oder Begleiterkrankungen, und konnten daher nicht berücksichtigt werden. Weitere Laboruntersuchungen, die bei den Berechnungen nicht verwendet werden konnten, betrafen die Werte der alkalischen Phosphatase des Knochens, die auf Grund unterschiedlicher Bestimmungsmethoden nicht untereinander vergleichbar waren, sowie das Osteokalzin A, das nicht ausreichend oft bei den Patienten bestimmt wurde.

Alle übrigen 40 Laborparameter gingen nach einer Plausibilitätsprüfung der Höhe der Werte und ein paar kleineren Korrekturen von Fehlern, die bei der Übertragung der Werte von den Laboruntersuchungsausdrücken in die Tabelle entstanden sind, als Variablen in die statistischen Berechnungen ein.

Weiterhin wurde der Datensatz um Angaben über Alter, Geschlecht und Grunderkrankungen der Patienten entsprechend der Eingruppierung (vgl. Kapitel 4.2) erweitert.

4.6 Höhe der Vitamin-A-Spiegel bei den Patienten dieser Untersuchung

Grundannahme dieser Arbeit ist, dass bei vielen der hier betrachteten parenteral ernährten Patienten erhöhte Vitamin-A-Werte vorliegen und dass die Ursache dafür im Patientenkollektiv zu finden ist. Der folgende Abschnitt untermauert diese Annahme und erhärtet die eher subjektive Beobachtung, dass erhöhte Retinolwerte gehäuft vorkommen.

Insgesamt ergaben die 2440 Blutentnahmen aller Patienten 2257 Retinolwertbestimmungen, von denen 741 Werte oberhalb des Referenzbereichs lagen. Diese 741 Werte stammen von 187 Patienten.

4.6.1 Erhöhte Werte

Von diesen 187 Patienten hatten allerdings 106 bereits bei Aufnahme in den Datensatz erhöhte Vitamin-A-Spiegel. Es scheint also auch Faktoren zu geben, die unabhängig von der langfristigen parenteralen Ernährung einen steigernden Einfluss auf den Retinolspiegel haben.

Von denjenigen Patienten, die vor oder zu Beginn der parenteralen Ernährung erhöhte Spiegel aufwiesen, entwickelten 34 weiter ansteigende Werte. Bei 30 jener Patienten fiel der Retinolwert ab oder blieb gleich.²

81 Patienten bekamen erst unter der parenteralen Ernährung einen erhöhten Vitamin-A-Spiegel. Eine ansteigende Entwicklung des Retinolspiegels über den Referenzbereich hinaus betrifft also mindestens 115 Patienten, was 22% der untersuchten Patienten entspricht.

Zu dieser großen Zahl kommt noch die absolute Höhe der Werte, die sehr oft die obere Referenzbereichsgrenze von 2,8 mmol/l deutlich übersteigen: Ein Drittel der erhöhten Retinolwerte liegen über 4 mmol/l und immerhin noch 8,5% der erhöhten Retinolwerte liegen über 5,6 mmol/l.

4.6.2 Erniedrigte Werte

Von den 2257 Retinolwertbestimmungen liegen lediglich 145 unterhalb der Referenzbereichsuntergrenze von 1,05 mmol/l. Diese erniedrigten Werte stammen von 110 Patienten. Meist handelt es sich hierbei allerdings um Einzelwerte, die sich bald wieder normalisieren und häufig auch um Anfangswerte, die mit Beginn der parenteralen Ernährung ausgeglichen wurden.

4.6.3 Anfangsverteilung

Die Verteilung der Retinolwerte zu Beginn der Untersuchung ist in Abbildung 5 aufgezeichnet.

²Die Differenz zu 106 ergibt sich aus denjenigen Patienten, von denen keine zweite Laboruntersuchung zur Höhe des Retinolspiegels vorlag. Über diese 42 Patienten lässt sich also in diesem Zusammenhang keine Aussage treffen.

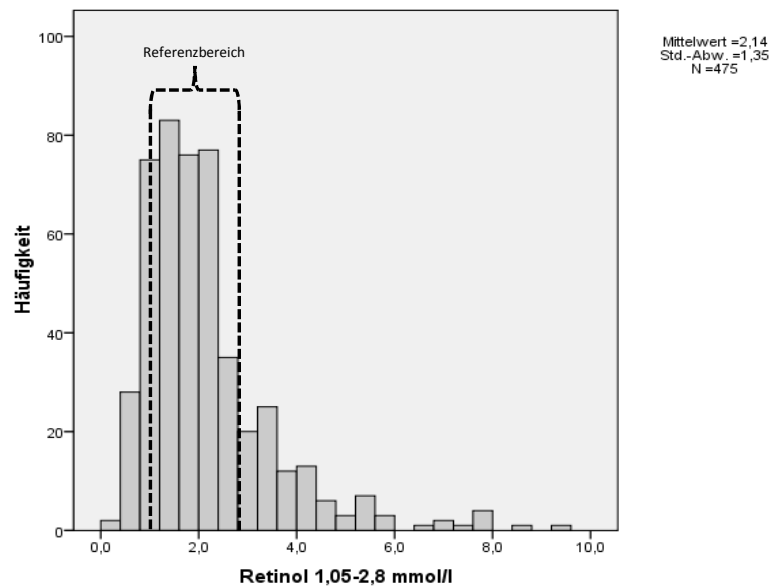


Abbildung 5: Verteilung der Retinolserumkonzentrationen zu Beginn der parenteralen Ernährung

Das Maximum in der Anfangsverteilung liegt bei 9,2 mmol/l, das Minimum bei 0,2 mmol/l. Mittelwert, 25., 50. und 75. Perzentilen liegen zwar innerhalb des Referenzbereichs, es ist aber eine deutliche Schiefe hin zu erhöhten Werten sichtbar. Wie an der Schiefe zu erkennen ist, sind die Werte nicht normalverteilt.³

³Zu 528 fehlen diejenigen Patienten, von denen kein Anfangsretinolwert vorlag.

5 Methodik

Wie bereits in Kapitel 4.6 erwähnt fanden sich bei einer größeren Anzahl der hier untersuchten langfristig parenteral ernährten Patienten erhöhte Serumwerte für Retinol. Andere Patienten zeigten Werte innerhalb des Referenzbereichs und in Ausnahmefällen konnten sogar erniedrigte Werte nachgewiesen werden. Da alle Patienten dieselbe Menge an Vitaminen, darunter auch Vitamin A, erhielten, erstaunt die große Spannweite dieser Werte. Mit Hilfe der folgenden statistischen Berechnungen sollen Anhaltspunkte gefunden werden, warum bei manchen dieser Patienten die Serumretinolspiegel erhöht sind und bei anderen Patienten unter anscheinend identischen Ernährungsbedingungen nicht.

Neben den Retinolserumspiegelbestimmungen wurden viele weitere Laboruntersuchungen routinemäßig durchgeführt. Diese untersuchten Laborparameter bilden die Grundlage der Berechnungen. Hinzu kommen noch Informationen über die Grunderkrankungen, das Alter, das Geschlecht und den Entnahmezeitpunkt der Laborprobe jedes Patienten.

Ziel der hier vorliegenden Berechnungen ist es, zum Einen Zusammenhänge zwischen den Serumretinolspiegeln und den bei diesen langfristig parenteral ernährten Patienten standardmäßig erfassten Laborparametern und Basisinformationen wie Blutentnahmezeitpunkt, Alter, Geschlecht und Grunderkrankungen nachzuweisen. Zum Anderen soll der Einfluss dieser Faktoren auf die Höhe der Serumretinolkonzentration berechnet werden. Zu diesem Zweck wurden verschiedene statistische Verfahren zu Hilfe genommen, die einerseits das Vorhandensein statistischer Zusammenhänge aufdecken und andererseits, sofern ein solcher vorliegt, den Einfluss des Laborparameters bzw. der Grunderkrankung usw. auch quantitativ beschreiben können.

Bei den im Folgenden angewandten statistischen Methoden handelt es sich um drei voneinander unabhängige Berechnungen, die aber zum Teil aufeinander aufbauen: Die ersten beiden Berechnungen waren Vorbereitungsberechnungen, um die Anzahl der Variablen für die dritte Berechnung C zu begrenzen.⁴

⁴Die ersten beiden Berechnungen wurden mit SPSS, die dritte Berechnung wurde mit SAS durchgeführt.

Bei der ersten Berechnung, Berechnung A, werden Korrelationen zwischen Serumretinolspiegel und den Laborparametern mit Hilfe der Veränderung zwischen dem ersten und letzten Laborwert berechnet. In dieser Korrelationsberechnung konnten daher nur diejenigen Patienten berücksichtigt werden, von denen zu mehr als einem Blutentnahmezeitpunkt sowohl Retinol als auch weitere Laborparameter bestimmt wurden.

Diejenigen Patienten, die aus verschiedenen Gründen schon nach vergleichsweise kurzer Zeit aus der Beobachtung ausschieden und von denen daher keine Verläufe dokumentiert sind, sind bei der zweiten Berechnung, Berechnung B, eingeschlossen. Diese Berechnung B ist eine Betrachtung der Laborwerte zum ersten Blutentnahmezeitpunkt. Die Fallzahl war hier entsprechend höher als in Berechnung A. Mit Hilfe der Berechnung B können nur Zusammenhänge zwischen den weiteren Laborparametern und den Retinolwerten aufgedeckt werden, die von der Ernährung und vom Zeitverlauf unabhängig sind. Auf diese Weise konnten weitere Variablen ausgeschlossen werden, deren Regressionskoeffizienten dabei nicht nachweisbar oder nicht signifikant waren.

Im Anschluss an die vorbereitenden Berechnungen wurde die dritte Berechnung, Berechnung C, mit jenen 15 Variablen durchgeführt, deren Korrelations- und Regressionskoeffizienten sich in den ersten zwei Berechnungen als signifikant und von 0 verschieden erwiesen haben. Mit Hilfe eines gemischten linearen Modells konnten sämtliche Entnahmezeitpunkte und alle Patienten in die Berechnungen eingeschlossen werden. Dies erlaubt eine Einschätzung des Einflusses bestimmter Faktoren auf den Retinolspiegel eines Patienten. Um einen Einfluss von Basisparametern, wie Alter der Patienten, Geschlecht, Grunderkrankung und Abnahmezeitpunkt auf das Ergebnis der Einflusserschätzung auszuschließen bzw. nachzuweisen, wurden diese für jede Variable mit einberechnet. Um die Grunderkrankungen statistisch zu verwerten, wurden sie wie beschrieben in acht Gruppen eingeteilt. Dies ermöglicht eine Aussage über den Einfluss bestimmter Erkrankungen.

Für alle 15 Laborparameter, die hierbei berücksichtigt wurden, und die Basisparameter konnte so ermittelt werden, ob ein Zusammenhang mit der Höhe

des Retinolspiegels vorliegt und wie groß der Einfluss dieser Parameter auf den Retinolserumspiegel ist. Im folgenden Kapitel werden die einzelnen Schritte der Berechnungen vorgestellt.

Ein Teil dieses Kapitels beschäftigt sich mit den methodischen Problemen, die bei Planung und Durchführung der Berechnungen aufgetreten sind. Diese Schwierigkeiten ergaben sich in erster Linie aus der Vielzahl der Laborwertbestimmungen und insbesondere aus der unterschiedlichen Beobachtungsdauer der Patienten, die dazu führte, dass bei manchen Patienten nur einzelne, bei anderen eine große Zahl von Serumretinol- und anderen Laborwertbestimmungen vorlagen. In der Folge mussten auch die Zeiträume zwischen den ersten und den nachfolgenden Blutentnahmezeitpunkten in die Berechnungen miteinbezogen werden.

5.1 Berechnung A: Korrelationsberechnungen mit dem jeweils ersten und letzten Labor- und Retinolwert der Patienten

Mit Hilfe von Korrelationsberechnungen sollen Anhaltspunkte dafür gefunden werden, welche der Laborparameter Zusammenhänge mit der Höhe des Retinolserumspiegels zeigen, und bei welchen der untersuchten Laborparameter ein solcher Zusammenhang eher unwahrscheinlich ist. Um sich der Antwort auf diese Fragestellung zu nähern, wird berechnet, ob die Differenzen zwischen dem ersten und letzten Wert eines Laborparameters mit dem ersten und letzten Retinolwert korrelieren. Davon wurden naturgemäß diejenigen Patienten ausgeschlossen, von denen nur ein Wert vorlag, was die Fallzahl deutlich verringerte, nämlich von 528 auf 302, da bei 226 Patienten nur eine Untersuchung vorlag. Durch die Betrachtung der Differenzen kann der Verlauf der Werte in der Berechnung dargestellt werden. Diese erste Berechnung ist folglich eine starke Vereinfachung der Zusammenhänge und kann daher nur als Modellrechnung angesehen werden, die lediglich Anhaltspunkte dafür geben kann, welche Laborparameter einen Einfluss auf die Höhe des Retinolspiegels haben könnten. Dieser Einfluss muss in weiterführenden Berechnungen überprüft und quantifi-

ziert werden, damit eine Aussage über die Gründe der Retinolserumspiegelerhöhungen bei manchen Patienten getroffen werden kann.

Der Vorteil dieser Vereinfachung ist, dass zumindest ein Teil des Verlaufs dargestellt wird. Wird angenommen, dass die Zunahme des Retinols im Blut der Patienten unter der parenteralen Ernährung konstant ist, müsste der Unterschied zwischen dem ersten und letzten Wert am größten sein. Dabei entsteht allerdings eine größere Unschärfe bei denjenigen Patienten, von denen nur wenige Blutentnahmen in die Untersuchung eingegangen sind. Patienten, von denen nur zwei Laborwertbestimmungen vorliegen, sind deutlich kürzer beobachtet worden als Patienten, von denen mehr Daten vorliegen. Daher können bestimmte Einflüsse bei Patienten, die nicht so lange die Ernährungstherapie erhalten haben, nur weniger Auswirkungen zeigen.

Im Folgenden wird das Vorgehen bei dieser ersten Berechnung genauer beschrieben und an Hand des Beispiels des Phosphats näher beleuchtet. Die Anzahl der verwendeten Werte, die Signifikanz als p-Wert und die Korrelationskoeffizienten wurden mit Hilfe einer Kreuztabelle beschrieben.

		Differenz der Phosphatwerte	Differenz der Retinolwerte
Differenz der Phosphatwerte	Korrelationskoeffizient	1,000	0,199
	Signifikanz (p-Wert)	.	0,001
	N (Anzahl Wertepaare)	299	295
Differenz der Retinolwerte	Korrelationskoeffizient	0,199	1,000
	Signifikanz (p-Wert)	0,001	.
	N (Anzahl Wertepaare)	295	295

Tabelle 4: Kreuztabelle der Korrelationsberechnung zwischen der Differenz der Phosphatwerte und der der Retinolwerte

Am Beispiel der Kreuztabelle 4 ist für die Differenzen der Phosphatwerte im Vergleich mit den Retinolwerten derselben Blutentnahme zu erkennen, dass durch das Kreuztabellenprinzip die Berechnungen alle zweiseitig durchgeführt werden, d. h. es wird sowohl die Korrelation des Laborwerts mit dem Retinolwert, als auch die Korrelation des Retinolwerts mit dem Laborwert berechnet. Die Differenzen der Phosphatwerte werden in der oberen Zeile sich selbst und

den Differenzen der Retinolwerte gegenübergestellt. Daraus ergibt sich für jede Berechnung ein Korrelationskoeffizient, der bei der Gegenüberstellung der Phosphatdifferenzen mit sich selbst natürlich 1 ergibt. N bezeichnet die Anzahl eingegangener Werte der Differenz, in diesem Falle konnten also 299 Phosphatdifferenzen und 295 Retinoldifferenzen berücksichtigt werden.

Der Korrelationskoeffizient von 0,199 beschreibt die Korrelation zwischen den Differenzen der Phosphatwerte und denen der Retinolwerte, es lässt sich also eine positive Übereinstimmung der beiden Differenzen nachweisen. Wenn der Retinolwert ansteigt, steigt auch der Phosphatwert an. Die Signifikanz der errechneten Korrelationskoeffizienten wird als p-Wert angegeben. Da der p-Wert mit 0,001 deutlich kleiner als 0,05 ist, ist der Korrelationskoeffizient signifikant. Der untere Teil der Kreuztabelle zeigt die umgekehrte Berechnung: Die Differenzen der Retinolwerte wurden mit denen der Phosphatwerte verglichen. Dieser Schritt wird praktisch zur Überprüfung der ersten Berechnungen durchgeführt und sollte dieselben Ergebnisse, in diesem Fall einen Korrelationskoeffizienten von 0,199 und einen p-Wert von 0,001, ergeben.

Dieser Differenzenvergleich wurde für alle vorliegenden Laborparameter durchgeführt. Auf diese Weise konnten Hinweise auf mögliche Zusammenhänge auffindig gemacht und Variablen mit nichtsignifikanten Ergebnissen, bzw. mit signifikanten Ergebnissen, die gegen einen Zusammenhang mit der Höhe der Retinolkonzentration sprechen, ausgeschlossen werden. Diese nichtsignifikanten Ergebnisse der Berechnung A sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Nachdem durch diesen ersten Berechnungsschritt bereits einige Laborparameter gewisse Zusammenhänge zeigten, andere hingegen mit größerer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnten, bestand die nächste Überlegung darin Zusammenhänge zwischen den Laborwerten und den Retinolspiegeln zu suchen, die vom Blutentnahmezeitpunkt unabhängig sind. Dazu wurden die jeweils ersten Blutuntersuchungen aller Patienten verwendet.

Nr.	Laborparameter	Korrelations- koeffizient	Signifikanz (p-Wert)
1	Alanin-Amino-Transferase	– 0,033	0,576
2	Alkalische Phosphatase	– 0,040	0,493
3	Base Excess	0,080	0,185
4	γ -Glutamyl-Transferase	– 0,003	0,964
5	Glukose	0,044	0,456
6	Immunglobulin G	– 0,066	0,260
7	Immunglobulin M	0,065	0,266
8	Laktat	0,073	0,222
9	Osteokalzin N	– 0,047	0,459
10	pH-Wert	– 0,004	0,944
11	Thyroxin	– 0,032	0,625
12	Triglyzeride	0,107	0,068
13	Vitamin B 12	– 0,093	0,123
14	Vitamin D 1,25	–0,027	0,652
15	Vitamin D 25	0,096	0,105

Tabelle 5: Nichtsignifikante Ergebnisse der Berechnung A

5.2 Berechnung B: Regressionsberechnungen mit den ersten Laborwerten je Patient

Berechnung B ist eine Betrachtung der Laborwerte zum ersten Blutentnahmezeitpunkt, da Laborparameter, die zu einer Erhöhung des Retinolspiegels beitragen, dieses Verhalten zumindest in Ansätzen auch in den Ausgangswerten zeigen können.

Von allen Patienten, deren Daten in diese Untersuchung eingingen, wurde kurz vor oder zu Beginn der parenteralen Ernährung eine umfangreiche Blutuntersuchung durchgeführt und die Ergebnisse als erste Kontrolluntersuchung dokumentiert. Von allen 528 Patienten dieser Untersuchung liegt ein solcher erster Laborwertsatz vor, allerdings wurden nicht unbedingt bei allen Patienten alle hier betrachteten Laborparameter in der ersten Blutuntersuchung untersucht. Berechnung A zeigte bereits, dass manche der Laborparameter deutliche Zusammenhänge mit dem Retinolspiegel aufwiesen und andere keine signifikanten Ergebnisse erbrachten. Ein ähnliches Ergebnis wird auch für Berechnung B erwartet.

Da auch diejenigen Patienten, von denen keine weiteren Laboruntersuchungen dokumentiert sind, da sie aus verschiedenen Gründen früh wieder aus der Beobachtung ausschieden, in Berechnung B eingeschlossen werden konnten, ist die Fallzahl für diese Berechnung wesentlich höher als bei der vorherigen Berechnung A.

Dadurch, dass nur die erste Laboruntersuchung pro Patient betrachtet wird, geht eine geringere Anzahl erhöhter Retinolwerte in die Berechnung ein. Bei dieser Berechnung werden die erst während der parenteralen Ernährung erhöhten Werte nicht einbezogen.

Die Werte der einzelnen Laborparameter werden grafisch den Werten der Retinolbestimmungen zugeordnet. Es ergibt sich eine Punktwolke, durch die näherungsweise eine Gerade gelegt werden kann, deren Steigung bzw. deren Abfall die Art des Zusammenhangs, ob gleich- oder gegensinnig, beschreibt. Diese Regressionsgerade berechnet sich aus der Verminderung der Abstandsquadrate, der sogenannten Regression. So können die Beziehungen zwischen einer abhängigen und einer unabhängigen Variablen festgestellt werden. Da die Fragestellung darin besteht, ob die gleichzeitig mit dem Retinolserumwert bestimmten Laborparameter einen Einfluss auf die Höhe des Retinolserumspiegels haben, ist im vorliegenden Fall der Retinolserumspiegel die abhängige und der jeweils untersuchte Laborparameter, zum Beispiel Phosphat, die unabhängige Variable.

Durch die Zuordnung der Retinolwerte zu den Phosphatwerten ergibt sich ein Diagramm, auf dessen Ordinate die Retinolwerte und auf dessen Abszisse die Phosphatwerte aufgetragen sind. In Abbildung 6 ist die entstehende Punktwolke mit der dazugehörigen Ausgleichsgeraden dargestellt: Die geschätzte Ausgleichsgerade wird mit Hilfe des Regressionskoeffizienten beschrieben, der der Steigung der Geraden entspricht. Der Regressionskoeffizient b zeigt also, welcher Art ein Zusammenhang zwischen den beiden Variablen ist. Ist b positiv, liegt ein gleichsinniger Zusammenhang vor, ist b negativ, ein gegensinniger. Je größer der Betrag von b ist, desto stärker fallen Schwankungen der unabhängigen Variablen ins Gewicht.

Bei der vorliegenden Untersuchung dient die Regressionsanalyse nur als Modell-

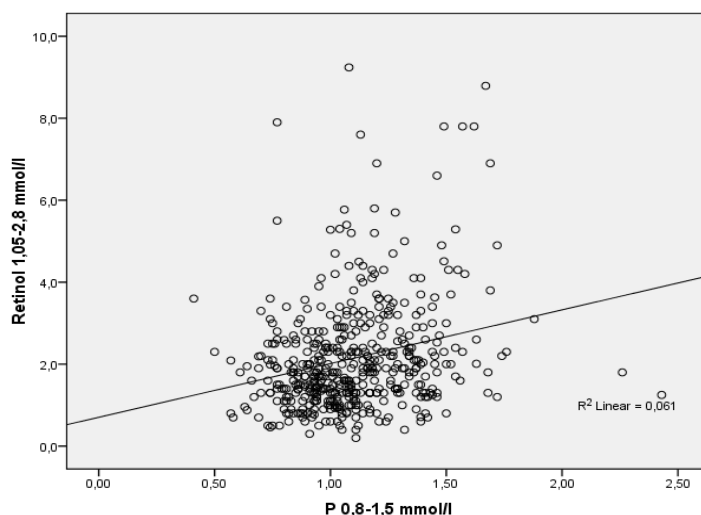


Abbildung 6: Zuordnung Retinol- zu Phosphatwerten mit Ausgleichsgerade

rechnung. Die als unabhängig angenommenen Variablen, die Laborparameter, werden in der Realität von allen Seiten beeinflusst, von äußeren Umständen und inneren Schwankungsbreiten; sie stehen untereinander in differenzierten Zusammenhängen und unterliegen gleichzeitig vielen weiteren unbekanntem Faktoren. Die einfache Regressionsanalyse kann daher lediglich Anhaltspunkte für Zusammenhänge mit dem Retinolspiegel bieten.

Für einen Überblick darüber, ob überhaupt ein Zusammenhang zwischen untersuchtem Laborparameter und Retinolspiegel besteht, lässt sich der Regressionskoeffizient b nutzen.

So ist ein Zusammenhang zwischen beispielsweise Phosphat und dem Retinolspiegel mit seinem Regressionskoeffizienten von 1,196 größer als der Zusammenhang von Harnstoff und dem Retinolspiegel mit einem Regressionskoeffizienten von 0,022.

Wichtig an diesen Regressionskoeffizienten ist bei dieser Berechnung in erster Linie, ob sich überhaupt ein Wert für sie berechnen lässt. Ein Regressionskoeffizient von 0 und einer mit geringer Signifikanz ist ein Hinweis darauf, dass kein linearer Zusammenhang zwischen dem entsprechenden Laborparameter und dem Retinolspiegel besteht. Auf die Ergebnisse, die einen Zusammenhang vermuten lassen, wird im Kapitel 6 näher eingegangen.

In der folgenden Tabelle 6 sind diejenigen Laborparameter aufgeführt, deren Re-

gressionskoeffizienten in dieser Berechnung nicht signifikant waren. Ein linearer Zusammenhang zwischen diesen Laborparametern und dem Retinolspiegel ist folglich unwahrscheinlich.

Nr.	Laborparameter	Eingeschlossene N (Prozent der Grundgesamtheit)	Regressions- koeffizient	Signifikanz (p-Wert)
1	Alkalische Phosphatase	461 (87,3%)	0,000	0,413
2	Aspartat-Amino-Transferase	471 (89,2%)	0,001	0,770
3	Base Excess	436 (82,6%)	0,008	0,712
4	Bilirubin	474 (89,8%)	-0,057	0,469
5	Ferritin	470 (89,0%)	0,000	0,376
6	Hämatokrit	469 (88,8%)	0,057	0,611
7	Immunglobulin A	467 (88,4%)	0,000	0,133
8	Immunglobulin G	467 (88,4%)	0,000	0,917
9	Immunglobulin M	466 (88,3%)	0,000	0,582
10	Magnesium	470 (89,0%)	1,086	0,185
11	Osmolarität	451 (85,4%)	0,011	0,282
12	Osteokalzin N	382 (72,3%)	-0,006	0,725
13	Parathormon	426 (80,7%)	0,001	0,689
14	partielle Thromboplastinzeit	468 (88,6%)	-0,010	0,908
15	Thyroxin	368 (69,7%)	0,003	0,824
16	Vitamin B 12	432 (81,8%)	0,000	0,374
17	Vitamin D 25	450 (85,2%)	0,004	0,372

Tabelle 6: Nichtsignifikante Ergebnisse der Berechnung B

Wie Berechnung A bietet auch Berechnung B die Möglichkeit, Anhaltspunkte dafür zu finden, ob ein Zusammenhang zwischen dem jeweils untersuchten Laborparameter und dem Retinolserumspiegel zu vermuten ist. Die Regressionskoeffizienten sind aus verschiedenen Gründen untereinander nicht uneingeschränkt vergleichbar und können keinesfalls als alleinige Erklärung für die unterschiedliche Höhe der Retinolspiegel der Patienten herangezogen werden.

Laborparameter, die als Variablen sowohl in Berechnung A als auch in Berechnung B einen Zusammenhang zum Retinolspiegel zeigen, sind in der dritten Berechnung berücksichtigt. In Berechnung C wird ihr Einfluss auf den Retinolspiegel näher betrachtet und kann in gewissen Grenzen quantitativ beschrieben werden. Laborparameter, die in den Berechnungen A und B keine signifikanten Ergebnisse zeigen, also keinen Zusammenhang vermuten lassen, werden aus der

nachfolgenden Berechnung C ausgeschlossen.

5.3 Ausschluss nicht relevanter Variablen aus der weiteren Berechnung

Die ersten beiden Berechnungen wurden durchgeführt, da mit ihrer Hilfe Anhaltspunkte für eventuelle Einflüsse gesammelt werden konnten. In beiden Berechnungen gab es eine größere Anzahl von Laborparametern, die entweder kein signifikantes Ergebnis zeigten, oder deren Einfluss in der jeweiligen Berechnung mit 0 beziffert wurde.

15 Variablen zeigen in beiden Berechnungen signifikante Ergebnisse mit p-Werten unter 0,05 und Korrelations- und Regressionskoeffizienten, die nicht 0 waren. Diese Laborparameter gingen als Variablen in Berechnung C ein, wo ihr Einfluss bestätigt und quantifiziert werden sollte.

5.4 Berechnung C: Gemischtes lineares Modell zur Berechnung des Einflusses der Laborparameter und einiger Basisinformationen auf die Höhe des Retinolspiegels

Im ersten Teil dieses Kapitels wurden Modellberechnungen vorgestellt, die dazu dienen Anhaltspunkte dafür zu sammeln, welche der vorliegenden Laborparameter Einfluss auf die Höhe des Retinolserumspiegels haben und somit Erklärungsansätze bieten, warum bei einem Teil der langfristig parenteral ernährten Patienten Retinolserumwerte auftraten, die deutlich oberhalb des Referenzbereichs liegen.

Laborparameter, die in den vorbereitenden Berechnungen A und B einen Zusammenhang mit dem Retinolspiegel unter Beweis stellten, wurden in der jetzt folgenden dritten Berechnung genauer untersucht. Die dritte Berechnung soll den Einfluss der verbliebenen 15 Laborparameter unter Berücksichtigung aller Laboruntersuchungszeitpunkte aller 528 Patienten nachweisen. Dabei soll nicht nur das Vorhandensein eines Einflusses, sondern auch die Höhe dieses Einflusses

berechnet werden.

Da Alter und Geschlecht ihrerseits einen unterschiedlich großen Anteil an der Höhe der Werte einzelner Laborparameter haben, werden auch sie bei dieser Berechnung berücksichtigt. Dies ermöglicht auch eine Abschätzung, ob Alter und Geschlecht selbst einen Einfluss auf die Höhe des Retinolserumspiegels haben.

Ein weiterer individueller Basisparameter ist die Grunderkrankung des jeweiligen Patienten, die zur Notwendigkeit der langfristigen parenteralen Ernährung führte. Die Grunderkrankungen können ebenfalls einen Einfluss auf verschiedene Laborparameter haben und sind potentielle Einflussfaktoren auf die Höhe der Retinolserumkonzentration.

Diese Grunderkrankungen sind sehr unterschiedlich und betreffen verschiedene Organe. Hinzu kommt, dass manche dieser Grunderkrankungen in diesem Patientenkollektiv wesentlich häufiger sind als andere (vgl. Kapitel 4.2). Da für statistische Berechnungen Faktoren, die nur einmal nachweisbar sind, keine gültigen Aussagen ergeben, vor allem, wenn andere, im Prinzip gleichwertige Faktoren eine viel größere Fallzahl beinhalten, wurden die Grunderkrankungen für diese Berechnung nach inhaltlichen Erwägungen in acht Gruppen eingeteilt. Ein weiterer potentieller Einflussfaktor auf die Höhe des Retinolserumspiegels, der in den vorhergehenden Berechnungen auf Grund der untersuchten Datenauswahl nicht ausreichend berücksichtigt werden konnte, ist die Dauer der langfristigen parenteralen Ernährung. Diese spiegelt sich in der Anzahl der Blutentnahmen wider, da die Abstände zwischen diesen bei allen Patienten ungefähr gleich groß waren. Je mehr Laborwertsätze ein Patient aufweist, desto länger ist die Beobachtungsdauer und damit auch die Dauer der parenteralen Ernährung. Somit gingen als potentielle Einflussfaktoren auf den Retinolserumspiegel insgesamt 15 Laborparameter, Geschlecht und Alter der Patienten, acht Gruppen von Grunderkrankungen, eine sehr unterschiedliche Anzahl von Laboruntersuchungszeitpunkten und damit eine interindividuell sehr verschiedene Beobachtungsdauer als Kovariablen in Berechnung C ein. Diese bekannten Einflussfaktoren sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

	verwendete Variablen
Laborparameter	Albumin Cholinesteraseaktivität C-reaktives Protein Eisen Gesamtcholesterin Gesamtprotein Hämoglobin Harnsäure Harnstoff Kreatinin Lipaseaktivität Phosphat Thromboplastinzeit Transferrin Vitamin E
Kovariablen	Alter Geschlecht Beobachtungszeitraum entzündliche Erkrankung des Gastrointestinaltrakts nichtentzündliche Erkrankung des Gastrointestinaltrakts Karzinom des Hals-Nasen-Ohren-Bereichs Karzinom des Ösophagus Karzinom des Magens Karzinom des unteren Gastrointestinaltrakts gynäkologische oder urologische maligne Erkrankung sonstige maligne Erkrankung

Tabelle 7: Variablen der Berechnung C

Für diese Komplexität potentieller Einflussfaktoren sind einfachere statistische Methoden wie die beschriebenen Korrelations- und Regressionsberechnungen bei Weitem nicht ausreichend. Daher wurde für diese dritte Berechnung ein Verfahren mit einem gemischten linearen Modell gewählt.

Mit gemischten linearen Modellen können die Größen der Einflüsse bekannter und unbekannter statistischer Parameter geschätzt werden. Sie berücksichtigen dabei auch die Besonderheiten von longitudinalen Daten, wie sie hier bei den 15 untersuchten Laborparametern vorliegen.[224] Die Größe des Einflusses unbekannter weiterer Faktoren kann bei dieser Methode ebenfalls geschätzt werden.

Dies lässt aber keine Schlüsse auf die Art des Einflusses oder die Anzahl dieser unbekanntem Faktoren zu.[34]

Die Höhe des Retinolserumwerts der Patienten ist bei dieser Berechnung die Zielgröße, die aus den Einflüssen der bekannten und unbekanntem Faktoren mit einer gewissen Sicherheit errechnet werden kann. Der Schätzwert, der sich schließlich ergibt, beschreibt den direkten Einfluss dieser Variablen (also der Höhe des Laborparameters) auf den Retinolspiegel.

Weiterhin wurden Schätzwerte für den Einfluss der Kovariablen Geschlecht, Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung, Alter und Grunderkrankungen ermittelt. Die gesamte Berechnung C wurde in 15 Teilschritten durchgeführt. Für jeden Laborparameter wurde also eine eigene Berechnung angestellt, innerhalb derer die Kovariablen Geschlecht, Alter, Zeitpunkt und Grunderkrankungen berücksichtigt wurden.

In Tabelle 8 sind die Anzahlen der untersuchten Patienten und die Anzahl der berücksichtigten Laboruntersuchungen pro Variable aufgeführt. Im Durch-

Nr.	Laborparameter	Anzahl der untersuchten Patienten	Anzahl der berücksichtigten Laboruntersuchungen
1	Albumin	511	2225
2	Cholinesteraseaktivität	505	2186
3	C-reaktives Protein	509	2217
4	Eisen	512	2238
5	Gesamtcholesterin	510	2238
6	Gesamtprotein	511	2226
7	Hämoglobin	508	2217
8	Harnsäure	511	2237
9	Harnstoff	514	2240
10	Kreatinin	512	2239
11	Lipaseaktivität	505	2211
12	Phosphat	511	2236
13	Thromboplastinzeit	505	2216
14	Transferrin	499	2200
15	Vitamin E	478	2173
	Durchschnitt	507	2220

Tabelle 8: Laborparameter mit untersuchten Patienten und Anzahl der in Berechnung C eingegangenen Untersuchungen

schnitt wurden von 507 Patienten 2220 Bestimmungen des Laborparameters in die Untersuchung integriert. Somit ist die Anzahl der verwendeten Untersuchungen auf jeden Fall ausreichend groß, um statistische Aussagen zu treffen, und die Grundmengen sind vergleichbar groß.

Da jede Variable einzeln untersucht wurde, ist der Einfluss aller anderen Faktoren abhängig vom Einfluss der betrachteten Variable und kann daher in den einzelnen Zeilen unterschiedliche Werte annehmen. Wenn beispielsweise der Einfluss des Phosphatwerts auf die Höhe des Retinolspiegels geringer ist als der der Albuminserumkonzentration, so kann dadurch rechnerisch der Einfluss des Faktors „Vorliegen einer entzündlichen Darmerkrankung als Grunderkrankung“ größer sein, obwohl der tatsächliche Einfluss des Vorliegens einer solchen Erkrankung auf die Höhe des Retinolspiegels nicht unbedingt von der Differenz dieser beiden Laborparameter abhängt. Die einzelnen Schätzwerte einer Kovariable, z. B. der entzündlichen Erkrankungen, differieren dadurch zum Teil stark, je nachdem unter welcher Laborparametervariablen sie betrachtet werden. Die Schätzwerte sind außerdem von der Größe des Grundkollektivs abhängig. Das führt dann auch dazu, dass die absoluten Werte nicht unkritisch verglichen werden dürfen. Also kann, wenn ein Schätzwert etwas höher ausfällt als ein anderer, nicht automatisch davon ausgegangen werden, dass der erste Wert einen größeren Einfluss der zugehörigen Variablen anzeigt als der zweite Wert einer anderen Variablen.

Da die Ausgangsfragestellung lautet, welche Faktoren zu einer Erhöhung des Retinolserumspiegels beitragen können, ist vor allem wichtig, ob sich signifikante Ergebnisse, die im Falle der mehrmals berechneten Einflüsse der Basisparameter übereinstimmend einen gleich- oder gegensinnigen Zusammenhang zeigen, ermitteln lassen.

5.5 Probleme der Berechnungen

Die erste Schwierigkeit lag in der großen Menge der Daten, die in die statistischen Berechnungen eingehen sollten. Zudem bestand der Datensatz aus un-

tersuchten Laborparametern, also metrischen Daten, die direkt mit den Retinolwerten verglichen werden konnten, und Informationen über die Patienten, die eher als Eigenschaften zu betrachten sind, wie die nominalen Informationen über Geschlecht und Grunderkrankungen und in gewissem Sinne auch das Alter der Patienten.

Zweitens wurde durch die große Anzahl der Laboruntersuchungen, 2440 Laborentnahmen von 528 Patienten, bereits bei der Planung des statistischen Vorgehens klar, dass nicht alle vorliegenden möglichen Einflussfaktoren in einer einzigen Berechnung untersucht werden konnten.

Die größten Schwierigkeiten ergaben sich jedoch aus den unterschiedlichen Anzahlen der dokumentierten Laboruntersuchungen pro Patient, die durch die variierenden Beobachtungszeiträume entstanden. Dieser Aspekt konnte auf keinen Fall vernachlässigt werden, da die parenterale Ernährung selbst möglicherweise durch unphysiologische Konzentrationen von Vitamin A oder die Applikationswege zu einer Erhöhung des Retinolserumwerts beitragen kann. Sollte der Grund für die Retinolerhöhungen in der Ernährung selbst liegen, bietet eine längerfristige parenterale Ernährung, die sich durch eine längere Beobachtungsdauer und damit mehr Kontrolluntersuchungen der Patienten im vorliegenden Datensatz niederschlägt, mehr Möglichkeiten ihren Einfluss auf die Höhe des Retinolserumspiegels erkennen zu lassen.

Aus diesen Gründen war die Dauer der Beobachtung und also die verschiedenen Anzahlen von Blutentnahmen je Patient selbst ein wichtiger potentieller Einflussfaktor und musste bei der statistischen Berechnung unbedingt berücksichtigt werden.

Bei den Vorüberlegungen wurde klar, dass diesen verschiedenen Anforderungen an die Berechnungen nicht mit einfachen Korrelations- oder anderen Berechnungsmethoden beizukommen war. Es musste also ein umfangreiches statistisches Modell gewählt werden, das nicht nur die verschiedenen Zeitpunkte der Beobachtung integrieren kann, sondern auch für Variablen verschiedener Ränge, z. B. metrisch und nominal, geeignet ist. Da so umfassende Methoden technisch sehr aufwändig sind, sollte die Variablenzahl so niedrig wie möglich gehalten

werden, ohne dass wichtige Einflussfaktoren übersehen werden würden. Deshalb wurde die Gesamtberechnung in drei Arbeitsschritte eingeteilt, zwei vorbereitende Berechnungen, die Anhaltspunkte dafür liefern sollten, welche der Laborparameter einen Einfluss auf die Höhe des Retinolspiegels zeigen könnten, und die Berechnung mit Hilfe eines gemischten linearen Modells.

6 Ergebnisse der Berechnungen

Ziel dieser Arbeit ist es, statistische Zusammenhänge zwischen Retinol und verschiedenen Laborparametern und Basisinformationen aufzudecken und Hinweise darauf zu finden, warum bei einigen langfristig parenteral ernährten Patienten zum Teil deutlich erhöhte Retinolspiegel nachweisbar sind. Als Grundlage dieser Überlegungen diene ein Datensatz, der die Ergebnisse der Kontrollblutuntersuchungen und verschiedene weitere Informationen über diese langfristig parenteral ernährten Patienten enthält. Bei den Kontrollblutuntersuchungen wurde eine Vielzahl von Laborparametern bestimmt, von denen 40 auf einen Zusammenhang mit dem Retinolspiegel untersucht wurden (vgl. Kapitel 4.4). Um Zusammenhänge zwischen den Laborparametern und den hier als Basisinformationen bezeichneten weiteren potentiellen Einflussfaktoren und den Serumretinolwerten aufzudecken, wurden, wie in Kapitel 5 beschrieben, drei Berechnungen A, B und C durchgeführt. Die Berechnungen A und B dienten dazu, Anhaltspunkte dafür zu finden, bei welchen der 40 Laborparameter ein Einfluss auf die Höhe des Retinolspiegels wahrscheinlich ist. Diese gingen als Variablen in Berechnung C ein.

In Berechnung C konnten als weitere potentielle Einflussfaktoren die Grunderkrankungen der Patienten und die Dauer ihrer Beobachtung, und damit der Zeitraum ihrer parenteralen Ernährung, sowie Alter und Geschlecht berücksichtigt werden. In dieser Berechnung konnte der Einfluss der Laborparameter und der Basisinformationen auf die Höhe des Retinolspiegels berechnet und in seiner Größe geschätzt werden.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der drei Berechnungen beginnend mit Berechnung A vorgestellt.

6.1 Ergebnisse der Berechnung A

Die Differenzen zwischen den ersten und letzten Laborwertbestimmungen jedes einzelnen Parameters pro Patient wurden mit den dazugehörigen Differenzen

der Retinolwerte auf Korrelationen untersucht. Lässt sich für einen Laborparameter eine solche Korrelation in Form eines signifikanten Korrelationskoeffizienten ermitteln, spricht dies dafür, dass ein Zusammenhang mit dem Retinolspiegel wahrscheinlicher ist, als bei einem Laborparameter, der ein solches Ergebnis nicht vorweisen kann. In Tabelle 9 sind die Laborparameter mit den signifikanten Ergebnissen dieser Berechnung aufgeführt.⁵

Nr.	Laborparameter	Korrelationskoeffizient	Signifikanz (p-Wert)
1	Albumin	0,321	0,000
2	Bilirubin	– 0,149	0,010
3	Cholinesteraseaktivität	0,438	0,000
4	C-reaktives Protein	– 0,425	0,000
5	Eisen	0,352	0,000
6	Ferritin	– 0,125	0,032
7	Gesamtcholesterin	0,376	0,000
8	Gesamtprotein	0,230	0,000
9	Hämatokrit	0,238	0,000
10	Hämoglobin	0,241	0,000
11	Harnsäure	0,220	0,000
12	Harnstoff	0,282	0,000
13	Immunglobulin A	– 0,132	0,024
14	Kreatinin	0,210	0,000
15	Lipaseaktivität	0,198	0,001
16	Magnesium	0,118	0,043
17	Osmolarität	0,174	0,003
18	Parathormon	0,121	0,045
19	Partielle Thromboplastinzeit	– 0,372	0,000
20	Phosphat	0,199	0,001
21	Thromboplastinzeit	0,391	0,000
22	Transferrin	0,510	0,000
23	Vitamin E	0,365	0,000

Tabelle 9: Laborparameter mit signifikanten Korrelationskoeffizienten aus Berechnung A

Die Tabelle 9 zeigt 23 Laborparameter in alphabetischer Reihenfolge mit ihren Korrelationskoeffizienten und den Signifikanzen als p-Werte. Der Korrelationskoeffizient zeigt, wie sich die Differenzen zwischen erstem und letztem Wert des Laborparameters gegenüber den Differenzen der Retinolwerte über die Zeit ver-

⁵Die nichtsignifikanten Ergebnisse dieser Berechnung sind in der Tabelle 5 in Kapitel 5.1 zu sehen.

halten. Je größer der Wert des Korrelationskoeffizienten ist, desto eher verhalten sich die Werte des Laborparameters den Retinolwerten ähnlich. Ein Wert von 1 würde eine absolute Übereinstimmung der Verläufe anzeigen. Positive Werte zeigen ein gleichsinniges Verhalten an, d. h. je größer die Differenz der Laborwerte ist, desto größer ist auch die Differenz der Retinolwerte, negative Werte zeigen ein gegensinniges Verhalten an.

Die stärkste Korrelation unter den hier berechneten Laborparameter findet sich zwischen Transferrin und Retinol. Der signifikante Korrelationskoeffizient liegt bei 0,510. Die anderen Parameter des Eisenstoffwechsels, die in Berechnung A signifikante Ergebnisse erbrachten, sind hingegen etwas uneinheitlich. Während der Eisenspiegel eine Korrelation von 0,352, bei einem p-Wert von 0,000, zum Retinolspiegel zeigt, ließ sich für Ferritin ein negativer Korrelationskoeffizient von -0,125 errechnen. Dieser beschreibt, dass steigende Ferritinwerte eher mit sinkenden Retinolspiegeln einhergehen. Die Signifikanz für dieses Ergebnis ist geringer als bei den vorangegangenen Laborparametern.

Das CrP zeigt den niedrigsten Korrelationskoeffizienten. Dieser liegt bei $-0,425$, d. h. es liegt ein deutlicher gegensinniger Zusammenhang mit den Retinolwerten vor. Umgekehrt geht ein niedriger Spiegel von C-reaktivem Protein mit einer Erhöhung des Retinolspiegels einher.

Immunglobulin A ist die einzige Immunglobulinklasse, die in Berechnung A ein signifikantes Ergebnis erbrachte. Mit einem Korrelationskoeffizienten von $-0,132$ ist ein gegensinniger Zusammenhang gegeben, je höher also die IgA-Spiegel im Serum sind, desto niedriger fällt nach dieser Berechnung der Retinolwert aus. Die Signifikanz dieses Ergebnisses ist mit einem p-Wert von 0,024 etwas niedriger als bei vielen anderen Ergebnissen dieser Berechnung.

Die Zusammenhänge der Gerinnungsparameter partielle Thromboplastinzeit und Thromboplastinzeit ergeben in dieser Berechnung erstaunlich widersprüchliche Ergebnisse. Die partielle Thromboplastinzeit zeigt eine ziemlich deutliche negative Korrelation zu den Retinolwerten von $-0,372$, wohingegen die Thromboplastinzeit zu den Faktoren mit den höchsten Korrelationskoeffizienten dieser Berechnung gehört, hier beträgt der Korrelationskoeffizient 0,391. Die Ergeb-

nisse beider Parameter sind eindeutig signifikant.

Auch das Antioxidans Vitamin E zeigt als einziges der bestimmten Vitamine eine Korrelation zum Vitamin A: Mit einem p-Wert von 0,000 liegt der Korrelationskoeffizient bei 0,365. Je mehr Vitamin E sich also im Blut befindet, desto mehr Retinol liegt ebenfalls vor.

In Berechnung A ließen sich für 23 der 40 hier untersuchten Laborparameter signifikante Ergebnisse ermitteln. 5 Laborparameter ergaben negative Korrelationskoeffizienten, ihre Korrelationskoeffizienten liegen zwischen $-0,125$ für Ferritin, das damit unter diesen 5 Laborparametern den geringsten Zusammenhang mit dem Retinolspiegel zeigt, und $-0,425$ für C-reaktives Protein, das mit diesem Ergebnis einen deutlichen gegensinnigen Zusammenhang mit dem Retinolspiegel aufweist.

Unter den 18 Laborparametern, die einen gleichsinnigen Zusammenhang mit der Höhe des Retinolspiegels zeigen, hat Transferrin mit 0,510 den größten und Magnesium mit 0,118 den kleinsten Korrelationskoeffizienten. Die Signifikanz liegt zwischen p-Werten von 0,000 und 0,045.

6.2 Ergebnisse der Berechnung B

Um weitere Anhaltspunkte dafür zu sammeln, welche der vorliegenden Laborparameter vom Zeitpunkt der Bestimmung unabhängig einen Einfluss auf den Retinolspiegel haben, wurde eine zweite Berechnung durchgeführt, die sich nur auf die ersten Laboruntersuchungen aller Patienten bezog. Wie in der Modellbeschreibung im Kapitel 5 erklärt, ist der entscheidende Wert bei dieser Berechnung der Regressionskoeffizient b . Er beschreibt die Steigung der Regressionsgeraden und ist somit ein Maß für den Zusammenhang. Im Folgenden sind in Tabelle 10 die 20 Laborparameter mit ihren signifikanten Ergebnissen dieser Regressionsberechnung in alphabetischer Reihenfolge aufgeführt.⁶

⁶Nichtsignifikante Ergebnisse und Ergebnisse, die gegen einen Zusammenhang der Laborparameter mit dem Retinolspiegel sprechen, sind in Tabelle 6 in Kapitel 5.2 zu sehen.

Nr.	Laborparameter	Regressions- koeffizient	Signifikanz (p-Wert)
1	Albumin	0,793	0,000
2	Cholinesteraseaktivität	0,331	0,000
3	C-reaktives Protein	– 0,066	0,000
4	Eisen	0,113	0,000
5	γ -Glutamyl-Transferaseaktivität	0,002	0,033
6	Gesamtcholesterin	0,008	0,001
7	Gesamtprotein	0,474	0,000
8	Glukose	– 0,002	0,022
9	Hämoglobin	0,131	0,046
10	Harnsäure	0,225	0,000
11	Harnstoff	0,022	0,000
12	Kreatinin	1,609	0,000
13	Laktat	0,041	0,022
14	Lipaseaktivität	0,017	0,000
15	Phosphat	1,196	0,001
16	Thromboplastinzeit	0,028	0,000
17	Transferrin	0,010	0,000
18	Triglyzeride	0,006	0,000
19	Vitamin D 1,25	– 0,005	0,016
20	Vitamin E	0,048	0,000

Tabelle 10: Laborparameter mit signifikanten Regressionskoeffizienten aus Berechnung B

Bei 20 der 40 Laborparameter konnte ein signifikanter Regressionskoeffizient berechnet werden. Für die übrigen ließ sich entweder kein Regressionskoeffizient errechnen, oder die Signifikanz des angegebenen Regressionskoeffizienten war zu gering. Daher kann bei ihnen nicht von einem Zusammenhang ausgegangen werden.

Der größte signifikante Regressionskoeffizient konnte in Berechnung B für Kreatinin ermittelt werden, er liegt bei 1,609. Der geringste Wert wurde für die γ -GT-Aktivität berechnet, die in Berechnung A kein signifikantes Ergebnis lieferte. Der Regressionskoeffizient beträgt hier 0,002, bei einem p-Wert, der mit 0,033 zwar noch signifikant, aber dennoch größer als bei vielen anderen Laborparametern ist. Den höchsten p-Wert zeigt das Ergebnis der Berechnung des Regressionskoeffizienten von 0,131 des Hämoglobins, die Signifikanz ist knapp ausreichend.

Drei Laborparameter zeigen negative Regressionskoeffizienten, was einen Hin-

weis auf einen möglichen gegensinnigen Zusammenhang mit der Höhe des Retinolspiegels darstellt. Zu diesen gehört, wie schon in Berechnung A, das C-reaktive Protein mit einem signifikanten Regressionskoeffizienten von 0,066.

15 der Laborparameter, die in Berechnung B signifikante Ergebnisse erbrachten, zeigten auch in Berechnung A Korrelationen mit dem Retinolspiegel. Diese gingen in die Berechnung C als Variablen ein.

6.3 Auswahl der Variablen für Berechnung C

Laborparameter, die in beiden Berechnungen A und B signifikante Ergebnisse erbrachten, haben mit großer Wahrscheinlichkeit einen Einfluss auf die Höhe des Retinolspiegels. Dieser Einfluss sollte mit Hilfe der Berechnung C überprüft und in seiner Größe abgeschätzt werden. Tabelle 11 zeigt diese 15 Laborparameter in alphabetischer Reihenfolge, die in Berechnung C eingingen.

Nr.	Laborparameter	Korrelationskoeffizient	p-Wert	Regressionskoeffizient	p-Wert
1	Albumin	0,321	0,000	0,793	0,000
2	Cholinesteraseaktivität	0,438	0,000	0,331	0,000
3	C-reaktives Protein	- 0,425	0,000	- 0,066	0,000
4	Eisen	0,352	0,000	0,113	0,000
5	Gesamtcholesterin	0,376	0,000	0,008	0,001
6	Gesamtprotein	0,230	0,000	0,474	0,000
7	Hämoglobin	0,241	0,000	0,131	0,046
8	Harnsäure	0,220	0,000	0,225	0,000
9	Harnstoff	0,282	0,000	0,022	0,000
10	Kreatinin	0,210	0,000	1,609	0,000
11	Lipaseaktivität	0,198	0,001	0,017	0,000
12	Phosphat	0,199	0,001	1,196	0,001
13	Thromboplastinzeit	0,391	0,000	0,028	0,000
14	Transferrin	0,510	0,000	0,010	0,000
15	Vitamin E	0,365	0,000	0,048	0,000

Tabelle 11: 15 Laborparameter, die in beiden Berechnungen A und B signifikante Ergebnisse erbrachten

Bei der Betrachtung der Tabelle fällt auf, dass sie mit drei Ausnahmen diejenigen Laborparameter enthält, die die höchsten Korrelations- und Regressionskoeffizienten aufwiesen.

In Berechnung B nicht signifikant waren alle Laborparameter, die in Berechnung A Korrelationsergebnisse unter einem Betrag von 0,198 aufwiesen, nämlich Osmolarität, Bilirubin, Immunglobulin A, Ferritin, Parathormon und Magnesium. Zwei weitere Laborparameter bilden hierzu die Ausnahme: die partielle Thromboplastinzeit, die einen Korrelationskoeffizienten von $-0,327$ zeigte, und der Hämatokrit mit einem Korrelationskoeffizienten von $0,238$; für beide konnte kein signifikanter Regressionskoeffizient errechnet werden.

In Berechnung A gibt es fünf Laborparameter, die in Berechnung B kein signifikantes Ergebnis erbrachten: Triglyzeride, Vitamin D 1,25, γ -GT und Glukose, deren Regressionskoeffizienten aus Berechnung B im Betrag unter $0,008$ lagen, und als Ausnahme Laktat, das bei einem p-Wert von $0,022$ einen Regressionskoeffizienten von $0,041$ zeigte.

Da diese Laborparameter nicht in Berechnung C berücksichtigt werden konnten, ist das C-reaktive Protein der einzige Laborparameter, der in den Berechnungen A und B negative Ergebnisse erbrachte. Weiterhin fällt an den Ergebnissen der Tabelle 11 auf, dass die Signifikanzen der Korrelations- und Regressionskoeffizienten alle sehr hoch sind, mit Ausnahme des Regressionskoeffizienten von Hämoglobin, dem der p-Wert von $0,046$ nur knapp ein signifikantes Ergebnis bescheinigt.

6.4 Ergebnisse der Berechnung C

Die Berechnungen mit dem gemischten linearen Modell unterscheiden sich insofern von den Berechnungen A und B, dass dabei eine andere Art von Zusammenhang aufgedeckt werden kann, nämlich der direkte Einfluss einer Variablen auf die Zielgröße Retinol. Dabei werden der Zeitverlauf und die Anzahl der Blutentnahmen pro Patient rechnerisch berücksichtigt. Ein weiterer fundamentaler Unterschied zu den ersten beiden Berechnungsarten besteht darin,

dass erstmals auch weitere Faktoren einbezogen werden können. In diesem Fall sind das die Basisinformationen Alter, Geschlecht, Beobachtungszeitraum und Grunderkrankung. Auf diese Weise kann nicht nur der Einfluss eines Laborparameters auf die Höhe des Retinolspiegels bestätigt werden, sondern dieser kann bis zu einem gewissen Grad auch quantifiziert werden. Bis zu einem gewissen Grad deshalb, weil die Grundmengen der Variablen der einzelnen Berechnungen leicht schwanken. Weiterhin kann der Einfluss jeder der Gruppen von Grunderkrankungen bezogen auf jede Variable berechnet werden, woraus sich wiederum ergibt, für welche Gruppe von Grunderkrankungen sich ein solcher Einfluss nachweisen lässt und für welche nicht. Allerdings ist hier die Quantifizierung ihres Einflusses noch wesentlich schwieriger, da nicht nur die Anzahlen der Laboruntersuchungen pro Laborparameter unterschiedlich sind, sondern vor allem die Grunderkrankungsgruppen deutlich unterschiedlich groß sind. Ähnliche, wenn auch wegen einer homogeneren Verteilung nicht ganz so gravierende Einschränkungen sind bei der Quantifizierung des Einflusses von Alter und Geschlecht auf den Retinolspiegel zu bedenken, die ebenfalls bezogen auf jeden einzelnen Laborparameter berechnet wurden.

6.4.1 Laborparameter

Wie bereits beschrieben wurden in Berechnung C diejenigen Laborparameter berücksichtigt, die in den Berechnungen A und B signifikante Ergebnisse erbrachten, also einen Einfluss dieser Laborparameter wahrscheinlich machten. Alle 15 Laborparameter zeigten in Berechnung C einen Einfluss auf die Höhe des Retinolspiegels. Tabelle 12 zeigt diese Laborparameter. In der Spalte „Subjekte“ sind die Anzahlen der berücksichtigten Patienten angegeben. Der niedrigste Wert liegt hier bei 478 Patienten, bei denen Vitamin E regelmäßig bestimmt wurde. Die meisten Patienten konnten bei der Berechnung des Einflusses von Harnstoff auf den Retinolspiegel miteinbezogen werden, hier liegt die Anzahl der Subjekte bei 514 Patienten. Im Durchschnitt gingen die Messungen von 507 Patienten in die Berechnungen ein.

Nr.	Laborparameter	Subjekte	Anzahl der verwendeten Wertepaare	Schätzwert	Signifikanz (p-Wert)
1	Albumin	511	2225	0,382	<0,001
2	Cholinesteraseaktivität	505	2186	0,113	<0,001
3	C-reaktives Protein	509	2217	– 0,065	<0,001
4	Eisen	512	2238	0,021	<0,001
5	Gesamtcholesterin	510	2238	0,004	<0,001
6	Gesamtprotein	511	2226	0,128	<0,001
7	Hämoglobin	508	2217	0,056	<0,001
8	Harnsäure	511	2237	0,057	<0,001
9	Harnstoff	514	2240	0,005	<0,001
10	Kreatinin	512	2239	0,304	<0,001
11	Lipaseaktivität	505	2211	0,002	<0,001
12	Phosphat	511	2236	0,289	<0,001
13	Thromboplastinzeit	505	2216	0,012	<0,001
14	Transferrin	499	2200	0,004	<0,001
15	Vitamin E	478	2173	0,014	<0,001
Durchschnitt		507	2220		

Tabelle 12: Ergebnisse der Berechnung C zu den Einflüssen der Laborparameter

Die Spalte „Anzahl der verwendeten Wertepaare“ enthält Angaben zur Anzahl der pro Berechnung verwendeten Laboruntersuchungen. In die Berechnung des Einflusses von Vitamin E gingen also von 478 Patienten 2173 Vitamin-E-Bestimmungen ein. Bei der Berechnung des Harnstoffs sind entsprechend der Patientenzahl mit 2240 auch die meisten Untersuchungen eingestellt.

Die nächste Spalte enthält die Schätzwerte der Berechnungen, die den Einfluss der Variablen auf den Retinolspiegel in Bruchteilen von 1 angeben. Bei der Berechnung von Albumin beispielsweise, das den höchsten Schätzwert ergab, ist die Höhe der Albuminkonzentration zu 0,382 für die Höhe des Retinolspiegels verantwortlich. Die Schätzwerte für die Einflüsse von Laborparametern sind sehr unterschiedlich hoch. Der niedrigste Wert liegt bei 0,002 für den Einfluss der Lipaseaktivität auf die Höhe des Retinolspiegels.

Die Signifikanz ergab bei allen Berechnungen des Einflusses p-Werte von weniger als 0,001, damit sind alle Einflüsse der Laborparameter, wie sie hier berechnet wurden, gesichert.

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der Berechnung C für die Laborparameter besprochen. Diese beziehen sich nicht explizit auf Retinolspiegel oberhalb der Norm, sondern zeigen lediglich Einflüsse allgemeiner Art auf die Höhe des Retinolspiegels und bieten so lediglich Erklärungsansätze.

Auch in dieser Berechnung C konnte nicht berücksichtigt werden, dass die einzelnen Laborparameter untereinander in Beziehung stehen können, was die Ergebnisse natürlich beeinflusst. Besonders deutlich wird dieses Problem bei der Betrachtung der Ergebnisse des Albumins und des Gesamtproteins. Im Gesamtprotein ist natürlich auch Albumin enthalten und macht sogar einen großen Teil dessen aus. Viele weitere Proteine der Gesamtproteinfraktion wurden nicht einzeln bestimmt, obwohl es sich dabei unter anderem um Retinoltransportproteine handelt, bei denen davon auszugehen ist, dass sie einen Einfluss auf den Retinolspiegel haben. Weiterhin könnten in der Gesamtproteinfraktion auch Proteine enthalten sein, die mit dem Retinolhaushalt in keinem Zusammenhang stehen oder sogar einen senkenden Einfluss haben können.

Die statistische Sicherheit der Ergebnisse ist einerseits durch die ausgezeichneten Signifikanzen und andererseits durch die großen Anzahlen an untersuchten Patienten mit mehr als 2000 vorliegenden Laboruntersuchungen gegeben.

Der folgende Abschnitt beschreibt die Ergebnisse der Berechnung C für jeden einzelnen in diesem Modell untersuchten Laborparameter in alphabetischer Reihenfolge.

Albumin Der Spiegel des Hauptproteins im Blut, Albumin, hat in dieser Berechnung den größten positiven Einfluss auf die Höhe des Retinolspiegels. Der Schätzwert hierfür liegt bei 0,382, d. h., dass der Albuminspiegel den Retinolspiegel in dieser Berechnung statistisch gesehen zu über einem Drittel bestimmt.

Cholinesteraseaktivität Die Cholinesterase bezeichnet eine Gruppe von Enzymen, die in der Leber synthetisiert werden. Die unterschiedlichen Funktionen dieser Enzyme sind noch nicht vollständig klar. Hier zeigt die Cholinesteraseaktivität einen positiven Einfluss von 0,113 auf den Retinolspiegel, was bedeutet,

dass, je höher die Aktivität dieser Enzyme im Serum ist, desto höher auch der Retinolspiegel steigt.

C-reaktives Protein Das C-reaktive Protein bestätigt auch in dieser Berechnung seinen senkenden Einfluss auf die Höhe des Retinolspiegels. Es war der einzige Parameter, für den sich ein solcher gegensinniger Effekt nachweisen ließ. Der Schätzwert liegt bei $-0,065$. Leider ließ sich dieser Effekt nicht durch die Untersuchung anderer Akute-Phase- oder anti-Akute-Phase-Proteine untermauern, da insbesondere das Retinolbindende Protein ebenso wie weitere Proteine, die als Entzündungsparameter gelten, bei diesen Patienten nicht bestimmt wurde.

Eisen Der Eisenspiegel geht mit einem Schätzwert von $0,021$ in den Retinolspiegel ein. Dass der Eisenhaushalt einen Einfluss auf den Retinolspiegel hat, hat sich schon in den ersten beiden Berechnungen abgezeichnet. Hier wird also der statistische Beweis erbracht, dass eine Zunahme des Serumeisens den Retinolspiegel steigert. Einen geringeren Einfluss als das Serumeisen selbst hat daneben das Eisentransportprotein Transferrin. Das bei vielen Patienten bestimmte Ferritin wurde, da es in Berechnung B kein signifikantes Ergebnis erbrachte, in Berechnung C nicht weiter untersucht.

Gesamtcholesterin Nachdem die Triglyzeride in Berechnung A kein und in Berechnung B nur ein sehr geringes signifikantes Ergebnis lieferten, ist der Gesamtcholesterinspiegel der einzige Parameter des Fettstoffwechsels, zu dem ausreichend Laboruntersuchungen vorlagen und der in die Berechnung C eingegangen ist. Der Einfluss des Gesamtcholesterinspiegels auf den Retinolwert liegt bei $0,004$, es ist also ein, wenn auch geringer, steigernder Einfluss des Cholesterins auf das Retinol statistisch nachweisbar.

Gesamtprotein Der Bestand an Protein im Blut zeigt einen Einfluss von $0,128$ auf den Retinolspiegel. Da das Gesamtprotein nicht zuletzt aus Albumin besteht ist dieser Wert mit dem des Albumins in Beziehung zu setzen. Neben

Albumin enthält das Gesamtprotein ein Spektrum von Transportproteinen für Retinol und seine Vorstufen und Abbauprodukte. Es ist also nicht weiter verwunderlich, dass der Proteinbestand im Blut einen statistischen Einfluss auf den Retinolspiegel zeigt. Leider liegen kaum weitere Informationen darüber vor, da einzelne Proteinfractionen und spezielle Transportproteine wie das Retinolbindende Protein nicht oder nur selten bei diesen Patienten bestimmt worden sind.

Hämoglobin Der Hämoglobingehalt im Blut nimmt mit einem Schätzwert von 0,056 Einfluss auf den Retinolspiegel. Wenn der Hämoglobingehalt im Serum steigt, steigt auch der Gehalt an Vitamin A. Allerdings muss man bei der Interpretation dieses Ergebnisses berücksichtigen, dass in diesem Patientenkollektiv Hämoglobinwerte innerhalb des Referenzbereichs deutlich seltener sind als Werte unterhalb.

Harnsäure Harnsäure ist ein Produkt des Nukleinsäurestoffwechsels; welche Rolle es im Zusammenhang mit Vitamin A spielen könnte, bleibt zunächst unklar. Bei der Berechnung C lässt sich jedoch ein Einfluss von 0,057 nachweisen. Ansteigende Harnsäurespiegel führen also zu einem ansteigenden Vitamin-A-Spiegel, ob das allerdings auch für stark erhöhte Harnsäurespiegel wie bei einer Gicht gilt, geht aus dieser Untersuchung nicht hervor, da selten Patienten derart erhöhte Harnsäurespiegel zeigen.

Harnstoff Harnstoff ist ein Retentionsparameter, der direkt von der Nierenfunktion beeinflusst wird. Der Einfluss des Harnstoffs auf den Retinolspiegel wird mit 0,005 beziffert.

Kreatinin Auch der zweite Retentionsparameter dieser Tabelle, das Kreatinin, ist ein deutlicher statistischer Einflussfaktor auf die Höhe des Retinolspiegels. Der Schätzwert beträgt 0,304.

Lipaseaktivität Die Lipaseaktivität hat unter den hier aufgeführten Laborparametern den geringsten Einfluss auf den Retinolspiegel. Dieser liegt bei 0,002. Auch für dieses Ergebnis bleibt der inhaltliche Zusammenhang mit dem Retinolspiegel zunächst unklar.

Phosphat Der Schätzwert für den Einfluss des Phosphatspiegels liegt bei 0,289. Wodurch dieser deutliche Einfluss des Phosphathaushalts auf den Vitamin-A-Gehalt des Bluts zustande kommt, kann in dieser Berechnung nicht ermittelt werden. Gleichzeitig wird am Beispiel des Phosphats, das sehr komplex reguliert wird, deutlich, dass die in diese Berechnung eingegangenen Variablen nicht für sich allein gesehen werden dürfen, sondern alle in übergeordnete Systeme eingebunden sind. Dadurch ergeben sich weitere Probleme, vor allem, wenn sich ein solcher systematischer Einfluss wie für das Phosphat nicht ohne weiteres statistisch belegen lässt, weil wichtige Faktoren desselben Systems im Vorfeld keine augenscheinlichen Zusammenhänge zeigten, wie z. B. das Parathormon.

Thromboplastinzeit Die Thromboplastinzeit scheint ebenfalls ein Faktor für die Erhöhung des Retinolspiegels im Blut zu sein. Der Einfluss des Quickwerts liegt bei 0,012. Der Quickwert ist der einzige Gerinnungsparameter, der in dieser Berechnung untersucht wurde. Im Ausgangsdatensatz lagen weiterhin Informationen über die partielle Thromboplastinzeit vor, die allerdings auf Grund des nichtsignifikanten Regressionskoeffizienten in Berechnung B nicht in die Berechnung mit dem gemischten linearen Modell aufgenommen worden ist. Die Funktion des Quickwerts in diesem Zusammenhang bleibt zunächst eher unklar. Da sich allerdings Anhaltspunkte für einen bestimmten Einfluss der Gerinnung auf den Retinolspiegel finden lassen, wäre es sicherlich aufschlussreich weitere Parameter zur Abschätzung der Gerinnungssituation getrennt von dieser Betrachtung auf ihren Einfluss auf den Stoffwechsel des Vitamin A zu untersuchen.

Transferrin Transferrin ist ein weiterer Bestandteil des Eisenstoffwechsels, welcher ähnlich wie die Nierenfunktion einen Zusammenhang mit dem Retinol-

stoffwechsel vermuten lässt. Nachdem das Transferrin in der ersten Berechnung die größte Korrelation mit dem Retinolspiegel aufwies, liegt sein Schätzwert von 0,004 in dieser Berechnung weit unterhalb der Werte anderer Parameter. Durch welche Faktoren solche Konstellationen zustande kommen, bleibt in dieser Berechnung leider verborgen. In der Vergangenheit wurde auch in der Literatur ein Einfluss des Transferrins auf den Vitamin-A-Stoffwechsel ähnlich dem des Transthyretins, aber in geringerem Maße postuliert, was jedoch bisher nicht belegt werden konnte (vgl. dazu Kapitel 3.3.3). Auf Grund der Berechnung C ist ein gewisser Einfluss zweifelsohne nachgewiesen, die Berechnung bietet aber keinen Anhaltspunkt in Hinsicht auf den physiologischen Zusammenhang.

Vitamin E Vitamin E ist wie bereits beschrieben das einzige andere Vitamin, das mit der Ernährungslösung gegeben wird und mit einer Erhöhung des Vitamin-A-Spiegels in Zusammenhang steht. Vitamin E hat einen geschätzten Einfluss von 0,014 auf den Retinolspiegel.

6.4.2 Geschlecht der Patienten als Einflussfaktor

In der dritten Berechnung wurden nicht nur die oben genannten Laborparameter als Variablen berücksichtigt, sondern auch allgemeinere Kriterien wie Geschlecht, Alter, Zeitpunkt der Laboruntersuchung und die Grunderkrankungen der Patienten. Diese wurden jedoch nicht wie die Laborparameter als komplett eigenständige Einflussfaktoren untersucht, sondern bei jeder Einzelberechnung miteinbezogen. Das bedeutet, dass sie als Kovariablen zu jeder untersuchten Variable behandelt wurden, z. B. wurde der Einfluss des Geschlechts auf den Retinolspiegel bei der Berechnung des Einflusses des Albuminspiegels einberechnet und für diesen Einfluss ein Schätzwert angegeben. Auf Grund dieses Verfahrens sind die Werte für den Einfluss zum Teil unterschiedlich und können wie eingangs beschrieben nicht so leicht untereinander verglichen werden. Da das Geschlecht auf viele der in Berechnung C untersuchten Laborparameter einen direkten Einfluss hat, ging es als Kovariable in jede der 15 Teilberech-

nungen zum Einfluss der Laborparameter ein und liefert einen Schätzwert, der beschreibt, ob das Geschlecht einen direkten Einfluss auf den Retinolspiegel hat.

In der Tabelle 13 sind die Ergebnisse zusammengefasst:

Nr.	Laborparameter	Schätzwert	Signifikanz (p-Wert)
1	Albumin	- 0,025	0,578
2	Cholinesteraseaktivität	- 0,037	0,408
3	C-reaktives Protein	- 0,089	0,025
4	Eisen	- 0,055	0,218
5	Gesamtcholesterin	- 0,114	0,011
6	Gesamtprotein	- 0,037	0,425
7	Hämoglobin	- 0,035	0,457
8	Harnsäure	- 0,015	0,738
9	Harnstoff	- 0,065	0,150
10	Kreatinin	- 0,008	0,855
11	Lipaseaktivität	- 0,073	0,115
12	Phosphat	- 0,070	0,137
13	Thromboplastinzeit	- 0,099	0,022
14	Transferrin	- 0,076	0,099
15	Vitamin E	- 0,132	0,003

Tabelle 13: Schätzwerte und Signifikanz für den Einfluss des Geschlechts auf die Höhe des Retinolspiegels.

Die Schätzwerte für den Einfluss des Geschlechts auf den Retinolspiegel variieren deutlich zwischen $-0,132$ in der Berechnung des Vitamin E und $-0,008$ in der Berechnung des Kreatinins. Diese Variation kommt dadurch zustande, dass der Einfluss eines Faktors auf eine Zielgröße von der Anzahl und Größe des Einflusses anderer Faktoren abhängt. Je größer also der Einfluss eines anderen Faktors ist, desto geringer ist der Einfluss von Faktoren wie dem Geschlecht der Patienten. Daher ist bei dieser Berechnung die absolute Höhe des Einflusses nicht entscheidend, sondern gibt eine Tendenz für das Vorhandensein eines Einflusses auf den Retinolspiegel an.

In 11 von 15 Berechnungen ließ sich kein gültiges Ergebnis für den Einfluss des Geschlechts auf die Höhe des Retinolspiegels berechnen. Ein Einfluss des Geschlechts auf die Höhe der Serumretinolkonzentration ist somit ausgeschlossen.

Das Vorliegen der signifikanten Ergebnisse könnte dadurch zustande kommen, dass das Geschlecht auf diese Laborparameter einen größeren Einfluss hat als auf andere Laborparameter. Dadurch ergibt sich ein gewisser Überlagerungseffekt, der zu einem signifikanten Schätzwert führen kann. Ein tatsächlicher direkter Einfluss des Geschlechts auf den Retinolspiegel müsste aber um einen Nachweis eines solchen Einflusses zu erbringen in der Mehrheit der Untersuchungen vorliegen. In der überwiegenden Mehrheit der Berechnungen ließen sich solche Ergebnisse allerdings nicht ermitteln.

6.4.3 Beobachtungszeiträume als Einflussfaktor

Viele der in dieser Arbeit untersuchten langfristig parenteral ernährten Patienten weisen erhöhte Retinolspiegel auf. Ein Teil dieser Patienten zeigte schon zu Beginn der parenteralen Ernährung und damit zu Beginn der in dem zu Grunde liegenden Datensatz dokumentierten regelmäßigen Laboruntersuchungen erhöhte Werte. Manche dieser Patienten entwickelten im Laufe der Ernährung weiter ansteigende Werte. Ein anderer Teil der Patienten hatte zu Beginn der Ernährung noch Retinolspiegel innerhalb des Referenzbereichs, die aber im Laufe der Beobachtungsphase auf erhöhte Werte anstiegen.

Inwieweit die Zunahme erhöhter Werte im Laufe der parenteralen Ernährung von deren Dauer abhängt, konnte mit Hilfe von Berechnung C ermittelt werden und ist in Tabelle 14 dargestellt.

Zu jeder Teilberechnung sind Schätzwerte für den Einfluss der Beobachtungszeiträume auf die Höhe des Retinolspiegels angegeben. Unter diesen Schätzwerten gibt es einen negativen Wert, der kleiner ist als $-0,001$ bei der Untersuchung des Einflusses der Cholinesteraseaktivität auf die Höhe des Retinolspiegels. Alle anderen Werte liegen zwischen weniger als $0,001$ bei der Berechnung des Vitamin E und $0,005$ bei der Berechnung des Einflusses des C-reaktiven Proteins. Nur zwei Ergebnisse zeigen einen erforderlichen p-Wert von weniger als $0,05$. Der Schätzwert, der bei der Betrachtung des C-reaktiven Proteins errechnet wurde ($0,005$), und der Schätzwert, der bei der Berechnung des Phosphats ermittelt

Nr.	Laborparameter	Schätzwert	Signifikanz (p-Wert)
1	Albumin	0,003	0,134
2	Cholinesteraseaktivität	< - 0,001	0,945
3	C-reaktives Protein	0,005	0,004
4	Eisen	0,001	0,476
5	Gesamtcholesterin	0,001	0,392
6	Gesamtprotein	0,002	0,330
7	Hämoglobin	0,002	0,218
8	Harnsäure	0,002	0,285
9	Harnstoff	0,001	0,463
10	Kreatinin	0,001	0,542
11	Lipaseaktivität	0,003	0,100
12	Phosphat	0,003	0,002
13	Thromboplastinzeit	0,002	0,214
14	Transferrin	0,003	0,087
15	Vitamin E	<0,001	0,823

Tabelle 14: Schätzwerte und Signifikanz für den Einfluss des Beobachtungszeitraums auf die Höhe des Retinolspiegels.

wurde (0,003), zeigen eine ausreichende Signifikanz. Alle anderen Ergebnisse zeigen p-Werte von mindestens 0,08 und sind damit nicht zu verwerten.

Die Anzahlen der Messungen, die die Dauer der parenteralen Ernährung abbilden, haben also in 13 von 15 Berechnungen innerhalb der Berechnung C keinen nachgewiesenen Einfluss auf die Höhe des Retinolspiegels. So ist ein genereller Einfluss der Dauer der langfristigen Ernährung im Rahmen dieser Berechnung nicht belegt.

6.4.4 Alter der Patienten als Einflussfaktor

Als dritter Basisparameter, der einen Einfluss auf die Höhe des Retinolspiegels haben könnte, wurde das Alter der Patienten in Jahren in Berechnung C untersucht. Die Tabelle 15 zeigt die Ergebnisse dieser Berechnungen. Nur im Falle des Albumins findet sich mit einem p-Wert von kleiner als 0,05 ein signifikantes Ergebnis: Der Schätzwert des Einflusses, der bei der Teilberechnung des Albumins ermittelt wurde, liegt bei 0,005. Die übrigen Schätzwerte sind nicht signifikant. Da also nur in einer von 15 Teilberechnungen ein Einfluss des Alters auf den

Nr.	Laborparameter	Schätzwert	Signifikanz (p-Wert)
1	Albumin	0,005	0,005
2	Cholinesteraseaktivität	0,003	0,072
3	C-reaktives Protein	0,002	0,176
4	Eisen	0,002	0,311
5	Gesamtcholesterin	0,002	0,371
6	Gesamtprotein	0,003	0,121
7	Hämoglobin	0,002	0,256
8	Harnsäure	0,001	0,454
9	Harnstoff	<– 0,001	0,988
10	Kreatinin	<– 0,001	0,832
11	Lipaseaktivität	0,001	0,540
12	Phosphat	0,003	0,170
13	Thromboplastinzeit	0,003	0,103
14	Transferrin	0,004	0,069
15	Vitamin E	0,001	0,550

Tabelle 15: Schätzwerte und Signifikanz für den Einfluss des Alters auf die Höhe des Retinolspiegels.

Retinolspiegel nachgewiesen werden konnte, scheint ein Einfluss des Alters auf die Höhe des Retinolserumspiegels bei diesen Patienten unwahrscheinlich.

6.4.5 Grunderkrankungen der Patienten als Einflussfaktoren

Die Grunderkrankungen, die bei den hier untersuchten Patienten zur Notwendigkeit der langfristigen parenteralen Ernährung führten, gehören ebenso wie das Alter und das Geschlecht der Patienten zu den weiteren potentiellen Einflussfaktoren auf die Höhe des Retinolspiegels. Wie in Kapitel 4.2 beschrieben, sind die Grunderkrankungen sowohl in der Art als auch in der Häufigkeit unter den hier untersuchten 528 Patienten sehr verschieden, was die statistische Berechnung des Einflusses einzelner Erkrankungen deutlich erschwert.

In Berechnung C wurden sie wie die anderen Basisinformationen als Kovariablen integriert. Um ein interpretierbares Ergebnis zu erhalten und die Anzahl der Kovariablen zu beschränken, wurden die Erkrankungen, die bei diesen Patienten zur Notwendigkeit einer parenteralen Ernährung führten in acht größere Gruppen eingeteilt. Jede Gruppe bildet in dieser Berechnung eine eigene Kova-

riable und wurde in jeder Teilberechnung der Berechnung C auf ihren Einfluss auf die Höhe des Retinolserumspiegels hin untersucht.

Da die Anzahl der Patienten in diesen Gruppen trotz der Zusammenfassung recht unterschiedlich ist, sind die Ergebnisse untereinander nur sehr bedingt vergleichbar. Auch die Homogenität der Gruppen ist unterschiedlich. In manchen der Gruppen sind Patienten zusammengefasst, die alle die gleiche Diagnose aufweisen, andere werden aus Patienten mit vielen verschiedenen Diagnosen gebildet. Die Tabellen 16 bis 19 zeigen die Schätzwerte, also den Einfluss der jeweiligen Grunderkrankungsgruppe in den einzelnen Berechnungen und die dazugehörige Signifikanz.

Entzündliche Grunderkrankungen Die erste Gruppe, deren Einfluss auf die Höhe des Retinolspiegels berechnet wurde, ist die Gruppe der entzündlichen Erkrankungen, die Patienten mit M. Crohn und Colitis ulcerosa, aber auch ein paar anderen entzündlichen und autoimmunologischen Erkrankungen enthält. Die Schätzwerte für den Einfluss des Vorliegens einer solchen entzündlichen Erkrankung sind alle positiv, das Vorliegen dieser Grunderkrankung trägt also statistisch gesehen zu einer Erhöhung des Retinolserumwerts bei. Die Werte liegen zwischen 0,346 bei der Teilberechnung zum Einfluss des C-reaktiven Proteins auf die Höhe des Retinolspiegels und 0,540 bei der Berechnung des Vitamin-E-Einflusses. Im Durchschnitt liegt der Einfluss dieser Gruppe von Grunderkrankungen bei 0,468.

Die Spalte, die die entsprechenden p-Werte enthält, zeigt, dass alle ermittelten Schätzwerte mit ausreichender Signifikanz berechnet werden konnten. Da nicht nur alle Ergebnisse signifikant, sondern die Schätzwerte auch recht groß sind, ist es wahrscheinlich, dass das Vorliegen einer entzündlichen Grunderkrankung, wie sie in dieser Gruppe zusammengefasst sind, mit einem höheren Retinolserumwert einhergeht, als wenn eine solche Grunderkrankung nicht vorliegt. Daher könnte hier auch ein Grund für Retinolserumwerte oberhalb des Referenzbereichs gefunden worden sein.

Nr.	Laborparameter	Schätzwert entzündliche Grunderkrankungen	Signifikanz (p-Wert)	Schätzwert nichtentzündlich- nichtmaligne Grunderkrankungen	Signifikanz (p-Wert)
1	Albumin	0,452	<0,001	0,382	<0,001
2	Cholinesteraseaktivität	0,374	0,005	0,538	<0,001
3	C-reaktives Protein	0,346	0,002	0,305	<0,001
4	Eisen	0,455	0,001	0,470	<0,001
5	Gesamtcholesterin	0,539	<0,001	0,502	<0,001
6	Gesamtprotein	0,508	<0,001	0,512	<0,001
7	Hämoglobin	0,496	<0,001	0,482	<0,001
8	Harnsäure	0,475	<0,001	0,433	<0,001
9	Harnstoff	0,489	<0,001	0,456	<0,001
10	Kreatinin	0,440	0,001	0,439	<0,001
11	Lipaseaktivität	0,474	0,001	0,457	<0,001
12	Phosphat	0,519	<0,001	0,539	<0,001
13	Thromboplastinzeit	0,449	<0,001	0,505	<0,001
14	Transferrin	0,461	0,001	0,426	<0,001
15	Vitamin E	0,540	<0,001	0,508	<0,001
	Durchschnitt	0,468		0,464	

Tabelle 16: Schätzwerte und Signifikanzen für den Einfluss verschiedener Grunderkrankungen auf die Höhe des Retinolspiegels. Teil 1: Der Einfluss entzündlicher und nichtentzündlich-nichtmaligner Grunderkrankungen

Nichtentzündlich-nichtmaligne Grunderkrankungen Ein sehr ähnliches Bild zeigt auch die zweite hier auf ihren Einfluss auf die Höhe des Retinolspiegels untersuchte Gruppe von Grunderkrankungen. Dieser Gruppe gehören Patienten an, bei denen Erkrankungen wie z. B. glutensensitive Enteropathien, Pankreasinsuffizienz oder Verwachsungen in der Bauchhöhle die langfristige parenterale Ernährung erzwingen. Auch hier sind die Schätzwerte deutlich größer als bei vielen zuvor beschriebenen möglichen Einflussfaktoren. Sie liegen zwischen 0,305 bei der Berechnung des C-reaktiven Proteins und 0,538 bei der Teilberechnung zum Einfluss des Phosphats. Im Mittel liegen die Schätzwerte mit 0,464 eine Nuance unterhalb der der ersten Gruppe von Grunderkrankungen (0,468).

Die Signifikanz ist in allen Teilberechnungen für diese Ergebnisse einwandfrei, die p-Werte liegen sämtlich unter 0,001. Das Vorliegen einer Grunderkrankung mit Resorptionsstörungen geht also mit tendenziell höheren Retinolserumwer-

ten einher. Auch diese Grunderkrankungen könnten also, ebenso wie die entzündlichen Erkrankungen der ersten Gruppe, zu einer Erhöhung des Retinols im Serum auf Werte oberhalb des Referenzbereichs beitragen.

Maligne Tumoren des Rachen- und Mundbereichs und des Halses als Grunderkrankungen Die dritte Gruppe enthält Patienten, bei denen maligne Tumoren des Rachen- und Mundbereichs und des Halses zur deutlichen Einschränkung der oralen Ernährung führten. Die Schätzwerte, die für diese Gruppe von Grunderkrankungen berechnet worden sind, liegen alle unterhalb von 0. Wären diese Ergebnisse signifikant, könnte also davon ausgegangen werden, dass das Vorliegen einer solchen Grunderkrankung nicht zu einer Erhöhung des Retinolspiegels beiträgt, sondern eher für niedrigere Werte sorgt. Im Betrag sind die Schätzwerte dieser Gruppe von Grunderkrankungen geringer als die der ersten beiden Gruppen.

Lediglich zwei der 15 Teilberechnungen zeigen signifikante p-Werte. Bei der Teilberechnung des C-reaktiven Proteins ergab die Berechnung C einen Schätzwert von $-0,195$ für den Einfluss des Vorliegens einer Grunderkrankung wie z. B. eines Tonsillenzarzinoms auf die Höhe des Retinolserumspiegels. Der p-Wert dieses Ergebnisses liegt mit $0,042$ gerade noch unterhalb von $0,05$ und muss daher als signifikant anerkannt werden. Ein weiteres signifikantes Ergebnis ergibt die Teilberechnung zum Einfluss des Harnstoffs auf den Retinolspiegel. Der Schätzwert für den Einfluss des Vorliegens eines malignen Tumors des Hals-Rachen-Mundbereichs liegt hier bei $-0,220$ mit einem p-Wert von $0,041$.

Ein Einfluss dieser Gruppe von Grunderkrankungen kann also nicht ausgeschlossen werden, ist aber auf Grund der überwiegend nicht signifikanten Ergebnisse eher unwahrscheinlich.

Ösophaguskarzinome als Grunderkrankungen Die vierte Gruppe von Grunderkrankungen, die im Rahmen von Berechnung C untersucht wurde, enthält nur Patienten, bei denen Ösophaguskarzinome die eigentliche Ursache der Notwendigkeit einer langfristigen parenteralen Ernährung waren. Ein Einfluss dieser

Nr.	Laborparameter	Schätzwert	Signifikanz	Schätzwert	Signifikanz
		HNO-Tumoren	(p-Wert)	Ösophaguskarzi- nome	(p-Wert)
1	Albumin	- 0,175	0,095	- 0,078	0,260
2	Cholinesteraseaktivität	- 0,082	0,425	- 0,014	0,835
3	C-reaktives Protein	- 0,195	0,042	- 0,077	0,220
4	Eisen	- 0,148	0,162	- 0,055	0,431
5	Gesamtcholesterin	- 0,206	0,053	- 0,116	0,097
6	Gesamtprotein	- 0,161	0,146	- 0,051	0,488
7	Hämoglobin	- 0,156	0,163	- 0,059	0,421
8	Harnsäure	- 0,188	0,083	- 0,054	0,447
9	Harnstoff	- 0,220	0,041	- 0,035	0,615
10	Kreatinin	- 0,140	0,189	- 0,026	0,716
11	Lipaseaktivität	- 0,164	0,135	- 0,028	0,695
12	Phosphat	- 0,171	0,127	- 0,038	0,609
13	Thromboplastinzeit	- 0,135	0,189	- 0,066	0,327
14	Transferrin	- 0,179	0,096	- 0,065	0,354
15	Vitamin E	- 0,145	0,165	- 0,046	0,516
Durchschnitt		- 0,164		- 0,054	

Tabelle 17: Schätzwerte und Signifikanzen für den Einfluss verschiedener Grunderkrankungen auf die Höhe des Retinolspiegels. Teil 2: Der Einfluss von HNO-Tumoren und Ösophaguskarzinomen als Grunderkrankungen.

Grunderkrankungen auf die Höhe des Retinolspiegels scheint durch die vorliegenden Ergebnisse ausgeschlossen zu sein.

Es konnten zwar Schätzwerte aus allen 15 Teilberechnungen ermittelt werden, die Signifikanz ist jedoch in keinem Fall gegeben. Die Schätzwerte liegen ebenso wie bei den Tumoren des Mund-Rachen-Halsbereichs im negativen Bereich und können also ein Zeichen für einen eher senkenden Einfluss sein. Die p-Werte liegen jedoch nie unter 0,097, und damit sind die Schätzwerte eindeutig nicht als signifikant anzusehen, ein Einfluss des Vorliegens eines Ösophaguskarzinoms auf die Höhe des Retinolserumspiegels ist statistisch nicht nachweisbar.

Magenkarzinome als Grunderkrankungen In der fünften Gruppe sind alle Patienten eingeschlossen, bei denen ein Magenkarzinom die Ursache für die Notwendigkeit einer langfristigen parenteralen Ernährung darstellte.

Bei der Betrachtung der Schätzwerte des Einflusses dieser Grunderkrankungen

fällt auf, dass hier sowohl negative als auch positive Werte zu finden sind. Bei der Untersuchung von 8 Laborparametern ergaben die Teilberechnungen negative Werte zwischen $-0,090$ und $-0,009$. Die restlichen 7 Werte sind positiv und liegen zwischen $0,002$ bei der Berechnung des Kreatinineinflusses und $0,023$ bei der Teilberechnung des Vitamin E. Es scheint also schon bei der Betrachtung der Schätzwerte nicht eindeutig zu sein, ob das Vorliegen eines Magenkarzinoms als Grunderkrankung statistisch einen eher senkenden oder hebenden Effekt auf den Retinolspiegel hat.

Die p-Werte in der rechten Spalte zeigen dann auch nur Werte deutlich über $0,05$, die Schätzwerte sind also alle nicht signifikant, und es ist somit unwahrscheinlich, dass das Magenkarzinom als Grunderkrankung zu einer Erhöhung des Retinolserumspiegels beitragen kann.

Nr.	Laborparameter	Schätzwert Magenkar- zinom	Signifikanz (p-Wert)	Schätzwert Tumore des unteren GIT	Signifikanz (p-Wert)
1	Albumin	- 0,064	0,352	0,328	<0,001
2	Cholinesteraseaktivität	0,004	0,957	0,304	<0,001
3	C-reaktives Protein	- 0,090	0,152	0,354	<0,001
4	Eisen	- 0,029	0,674	0,367	<0,001
5	Gesamtcholesterin	- 0,030	0,661	0,370	<0,001
6	Gesamtprotein	0,010	0,889	0,351	<0,001
7	Hämoglobin	- 0,008	0,913	0,377	<0,001
8	Harnsäure	0,006	0,934	0,328	<0,001
9	Harnstoff	- 0,009	0,902	0,278	0,002
10	Kreatinin	0,002	0,978	0,329	<0,001
11	Lipaseaktivität	0,014	0,842	0,361	<0,001
12	Phosphat	0,008	0,910	0,396	<0,001
13	Thromboplastinzeit	- 0,028	0,676	0,301	<0,001
14	Transferrin	- 0,059	0,410	0,212	0,020
15	Vitamin E	0,023	0,740	0,371	<0,001
	Durchschnitt	0,016		0,335	

Tabelle 18: Schätzwerte und Signifikanzen für den Einfluss verschiedener Grunderkrankungen auf die Höhe des Retinolspiegels. Teil 3: Der Einfluss von Magenkarzinomen und Tumoren des unteren Gastrointestinaltrakts.

Karzinome des unteren Gastrointestinaltrakts als Grunderkrankungen Die sechste Gruppe von Grunderkrankungen, die in Berechnung C untersucht wurde, enthält Patienten, die durch Karzinome des unteren Gastrointestinaltrakts parenteral ernährungspflichtig geworden sind.

Die Schätzwerte für den Einfluss des Vorliegens solcher Grunderkrankungen auf die Höhe des Retinolserumspiegels sind alle deutlich positiv. Die Werte liegen zwischen 0,212 in der Teilberechnung des Laborparameters Transferrin und 0,396 in der Teilberechnung des Phosphats. Im Mittel liegen die Werte bei 0,34. Alle Ergebnisse der Berechnungen zum Einfluss der Karzinome des unteren Gastrointestinaltrakts, zu denen Grunderkrankungen wie Kolon-, Sigma- und Rektumkarzinom gehören, sind signifikant mit p-Werten unterhalb von 0,02. Die Gruppe der Karzinome des unteren Gastrointestinaltrakts scheint also ebenso wie die Gruppen der nichtmalignen Darmerkrankungen einen deutlichen Einfluss auf die Höhe des Retinolspiegels zu haben.

Gynäkologische und urologische maligne Tumoren als Grunderkrankungen Zu den Grunderkrankungen, die mit dem gastrointestinalen System nur wenig in Zusammenhang stehen, gehören gynäkologische und urologische Tumoren. Die Patienten, die in dieser Gruppe zusammengefasst wurden, litten z. B. an Ovarial- und Zervixkarzinomen oder an metastasierten Prostata- und Hodentumoren. Durch Metastasierung und ausgedehnte Operationen wurden sie parenteral ernährungspflichtig.

Die Schätzwerte, die für den Einfluss auf die Höhe des Retinolserumspiegels bei dieser Patientengruppe errechnet wurden, ähneln denen der Magenkarzinomgruppe. 6 der 15 Teilberechnungen ergaben negative Werte zwischen $-0,170$ bei der Berechnung des Harnstoffeinflusses und $-0,004$ bei der Teilberechnung für Phosphat. 9 Werte sind positiv und liegen zwischen $0,009$ bei der Berechnung des Albumins und $0,156$ bei der Berechnung des Einflusses des C-reaktiven Proteins auf den Retinolspiegel. Allerdings ist nur bei Kreatinin mit einem Schätzwert von $-0,145$ eine ausreichende Signifikanz gegeben. Der p-Wert liegt hier unter $0,001$. Alle anderen Schätzwerte, ob positiv oder negativ, weisen p-

Werte über 0,1 auf und sind damit bei Weitem nicht signifikant. Da die Gruppe gynäkologischer und urologischer Tumoren als Grunderkrankungen also nur in einer von 15 Teilberechnungen ein signifikantes Ergebnis erbrachte, kann nicht von einem generellen Einfluss des Vorliegens dieser Grunderkrankungen auf die Höhe des Retinolspiegels ausgegangen werden.

Nr.	Laborparameter	Schätzwert gyn. und urol. Tumore	Signifikanz (p-Wert)	Schätzwert sonstige maligne Grunder- krankungen	Signifikanz (p-Wert)
1	Albumin	0,009	0,934	.	.
2	Cholinesteraseaktivität	0,010	0,922	.	.
3	C-reaktives Protein	0,156	0,109	.	.
4	Eisen	0,047	0,649	.	.
5	Gesamtcholesterin	0,079	0,440	.	.
6	Gesamtprotein	– 0,028	0,799	.	.
7	Hämoglobin	0,093	0,396	.	.
8	Harnsäure	– 0,083	0,437	.	.
9	Harnstoff	– 0,170	0,119	.	.
10	Kreatinin	– 0,145	<0,001	.	.
11	Lipaseaktivität	– 0,051	0,640	.	.
12	Phosphat	– 0,004	0,970	.	.
13	Thromboplastinzeit	0,059	0,560	.	.
14	Transferrin	0,106	0,326	.	.
15	Vitamin E	0,144	0,195	.	.
Durchschnitt		0,015			

Tabelle 19: Schätzwerte und Signifikanzen für den Einfluss verschiedener Grunderkrankungen auf die Höhe des Retinolspiegels. Teil 4: Der Einfluss von gynäkologischen und urologischen Tumoren und sonstigen malignen Grunderkrankungen.

Sonstige maligne Grunderkrankungen Die letzte Gruppe von Grunderkrankungen, die in Berechnung C untersucht wurde, schließt Patienten mit weiteren malignen Grunderkrankungen ein, die nicht in eine der vorher beschriebenen Gruppen aufgenommen werden konnten. Zu diesen gehören z. B. Patienten mit Lymphomen und Leukämien, aber auch Patienten, die etwa an einem Melanom ursächlich erkrankten. Insgesamt ist diese Gruppe eher klein, sie umfasst 75 Patienten. Durch die geringe Fallzahl und die große Heterogenität der hier eingeschlossenen Grunderkrankungen konnten in Berechnung C für diese Gruppe

keine Ergebnisse ermittelt werden. Damit lässt sich also ein Einfluss des Vorliegens einer solchen Grunderkrankung weder annehmen noch ausschließen.

Drei Gruppen von Grunderkrankungen, die entzündlichen und nichtentzündlich-nichtmalignen Erkrankungen und die Karzinome des unteren Gastrointestinaltrakts, ergaben in Berechnung C in allen 15 Teilberechnungen signifikante positive Ergebnisse. Für diese Gruppen von Grunderkrankungen ist also ein deutlicher Einfluss auf die Höhe des Retinolspiegels nachweisbar. Für die vier weiteren Gruppen, die Tumoren des Halses, Rachens und Mundes sowie des Ösophagus und des Magens und die Tumoren der Reproduktionsorgane und ableitenden Harnwege, ist ein solcher Einfluss in dieser Berechnung nicht nachweisbar. Die für diese Erkrankungen ermittelten Schätzwerte für einen Einfluss auf den Retinolspiegel waren nur in Ausnahmefällen signifikant und können somit nicht für eine Aussage über einen Zusammenhang verwendet werden. Eine Gruppe von Grunderkrankungen, die Gruppe der sonstigen malignen Erkrankungen, lieferte in Berechnung C keine Schätzwerte.

Bemerkenswert ist unter diesen Ergebnissen, dass nur diejenigen Erkrankungsgruppen signifikante Ergebnisse lieferten, die in direktem Zusammenhang mit dem Darm stehen, beispielsweise bei Patienten, die durch Karzinome des unteren Gastrointestinaltrakts größere Teile ihres Kolons verloren und dadurch ernährungspflichtig geworden sind.

6.4.6 Zusammenfassung der Ergebnisse der Berechnung C

In Berechnung C, einer komplexeren Analyse als die Berechnungen A und B, die mit einem gemischten linearen Modell durchgeführt wurde, gingen 15 Laborparameter und die Basisinformationen Alter, Geschlecht, Beobachtungszeiträume und Grunderkrankungen der Patienten als mögliche Einflussfaktoren ein.

Alle 15 Laborparameter, die in den Berechnungen A und B bereits Anhaltspunkte für einen Zusammenhang mit der Höhe des Retinolspiegels boten, lieferten in Berechnung C signifikante Ergebnisse. Das C-reaktive Protein war der einzige

der 15 Laborparameter, der einen negativen Zusammenhang zeigte. Ein ansteigender Spiegel von C-reaktivem Protein geht also mit einem eher sinkenden Retinolserumspiegel einher. Alle anderen 14 Laborparameter zeigten positive Schätzwerte. Das spricht dafür, dass ansteigende Werte dieser Laborparameter einen steigernden Einfluss auf die Höhe des Retinolspiegels haben. Besonders groß sind diese Einflüsse bei den Laborparametern Albumin, Kreatinin, Gesamtprotein und Cholinesteraseaktivität. Der geringste positive Einfluss ließ sich für die Lipaseaktivität nachweisen.

Die statistische Untersuchung der Basisparameter Geschlecht und Alter der Patienten erbrachte kein ausreichend signifikantes Ergebnis, ein Einfluss dieser Kovariablen auf die Höhe des Retinolspiegels ist bei diesen Patienten also eher unwahrscheinlich. Als nächster Basisparameter wurde die Dauer der langfristigen parenteralen Ernährung untersucht. Auch hier konnte kein Einfluss auf die Höhe der Serumretinolkonzentration nachgewiesen werden.

Bei der Untersuchung der Grunderkrankungen bot sich ein anderes Bild. Drei Gruppen von Grunderkrankungen zeigten einen deutlichen Einfluss auf die Höhe des Retinolspiegels. Ebenso wie bei den meisten Laborparametern konnten für diese drei Gruppen positive Schätzwerte und damit steigernde Einflüsse nachgewiesen werden. Zu diesen Gruppen von Grunderkrankungen gehören entzündliche und nichtentzündliche Erkrankungen und Karzinome des unteren Gastrointestinaltrakts. Die fünf weiteren Gruppen von Grunderkrankungen konnten solche Ergebnisse nicht vorweisen: Bei einer Gruppe von Grunderkrankungen konnten auf Grund der großen Heterogenität dieser Erkrankungen keine Ergebnisse ermittelt werden; bei den restlichen vier Grunderkrankungsgruppen ließen sich zwar Schätzwerte errechnen, diese waren aber nur in Ausnahmefällen signifikant.

Insgesamt ließen sich mit Hilfe der Modellberechnungen verschiedene Faktoren herausfinden, die zu einer Erhöhung des Retinolserumspiegels beitragen können. Dazu gehören 14 Laborparameter und das Vorliegen bestimmter Grunderkrankungen.

Die biochemischen Mechanismen, auf denen Zusammenhänge zwischen den hier

untersuchten Laborparametern und dem Vitamin-A-Haushalt beruhen können, wurden im Kapitel 3 beschrieben; welche inhaltlichen Überlegungen sich aus den dargestellten Ergebnissen ergeben, wird im folgenden Kapitel 7 diskutiert.

7 Die Interpretation der Ergebnisse

Die Berechnungen über die Einflüsse und Zusammenhänge verschiedener Faktoren mit dem Vitamin-A-Haushalt in dieser Arbeit sollen einen Beitrag zur Beantwortung der Frage leisten, warum bei etwa einem Viertel der hier untersuchten parenteral ernährten Patienten Retinolspiegel oberhalb des Referenzbereichs zu finden sind.

Bei systematischer Betrachtung des Problems ergibt sich zunächst die Frage nach Aussagekraft und Gültigkeit des Referenzbereichs. Dieser wird üblicherweise durch Messungen des gesuchten Parameters bei einer definierten Gruppe Gesunder aus einem Bevölkerungsanteil, der für die Fragestellung repräsentativ erscheint, bestimmt. Werte oberhalb des Referenzbereichs werden hier als zu hoch angesehen, obwohl eindeutige Symptome fehlen.

Die Frage ist nun, inwiefern sich die Gruppe der hier untersuchten Patienten von der Referenzbevölkerung unterscheidet. Da es sich in dieser Untersuchung um Patienten handelt, die unter schweren Erkrankungen leiden oder litten, sind die Unterschiede auch abgesehen von der Form der Ernährung groß. Viele der Patienten haben nicht nur eine maligne Erkrankung als Grunderkrankung, sondern auch ausgedehnte operative Therapien, Bestrahlungs- und Chemotherapien oder medikamentöse Behandlungen mit Wirkungen und Nebenwirkungen, die ganz verschiedene Systeme betreffen können, durchlebt. Darüberhinaus sind die Patienten durchschnittlich älter als dies von der Referenzbevölkerung anzunehmen wäre.

Daraus ergibt sich die Möglichkeit, dass die hier untersuchten Patienten sich von der Referenzgruppe soweit unterscheiden, dass der Referenzbereich für Retinol nicht auf sie zutrifft. Diese Annahme sollte zwar im Auge behalten werden, ihre Konsequenzen bleiben aber nicht zuletzt auf Grund der großen interindividuellen Unterschiede zwischen den hier untersuchten Patienten unklar. Da auf der anderen Seite über die Hälfte der Patienten normale bis niedrige Serumretinolwerte zeigen, scheint der Referenzbereich zumindest nicht generell ein falsches Bild des Vitamin-A-Haushalts bei diesen Patienten abzugeben.

Das gleiche Argument spricht auch gegen regelmäßige Fehlbestimmungen der Retinolkonzentrationen. Die Ergebnisse der Laboruntersuchungen werden selbstverständlich durch Ringversuche der Labore und andere Qualitätssicherungsmaßnahmen beständig überprüft. Außerdem wären dann Zusammenhänge, wie sie hier berechnet wurden, nicht aufzudecken gewesen. Fehlerhafte Bestimmungen der Retinolkonzentrationen sind daher als Ursache für die Erhöhungen der Serumretinolkonzentration dieser Patienten äußerst unwahrscheinlich.

Die Dosis von Vitamin A, die die parenteral ernährten Patienten in Form von Retinylpalmitat erhalten, orientiert sich, wie in Kapitel 2.3 beschrieben, an der von Gesunden eingenommenen durchschnittlichen Tagesdosis. Für die Mehrheit der hier untersuchten Patienten ergibt sich daraus kein Verdacht auf eine Überdosierung, andere scheinen aber große Mengen zu akkumulieren, was sich dann in zum Teil stark erhöhten Retinolkonzentrationen bei den Routinekontrollen niederschlägt; dies ist in Kapitel 4.6.1 genauer beschrieben. Die erhöhten Konzentrationen können zwei Ursachen haben: Einerseits können bei den Patienten mit erhöhten Werten Anomalien vorliegen, die auf welche Weise auch immer zu erhöhten Serumretinolkonzentrationen führen. Andererseits ist aber auch möglich, dass doch eine Überdosierung vorliegt, die Patienten mit nicht erhöhten Werten diese aber entweder besser kompensieren oder ihrerseits Anomalien aufweisen, die die Retinolkonzentration entweder aktiv senken oder die Überdosis anderweitig maskieren.

Letzteres käme zum Beispiel durch einen verminderten Abbau der mit der Ernährung gegebenen Retinylester zustande, was zu einem fehlenden Anstieg des Retinols im Serum führen könnte. Eine weitere Möglichkeit wäre die vermehrte Verteilung von Retinylestern oder Retinol in andere Gewebe, wie zum Beispiel Leber- und Fettgewebe. Um solche Hypothesen zu überprüfen, müssten weitere Untersuchungsergebnisse wie zum Beispiel der Gehalt der Leber an Retinylestern oder Retinylesterbestimmungen im Blut zur Verfügung stehen. Bei den hier untersuchten Patienten gibt es dazu leider keine Ergebnisse, eine solche Ausweitung der „Vitamin-A-Diagnostik“ wäre vermutlich auch mit großem Aufwand und zusätzlicher Belastung der Patienten verbunden und damit nicht vertret-

bar.

Die Hypothese der Überdosierung ist allerdings auch ohne diese Untersuchungen recht attraktiv. Da die Dosierung auf der üblichen Zufuhr mit der Nahrung bei Gesunden basiert, gibt es bei den hier untersuchten Patienten eine Reihe von Faktoren, die darauf hinweisen, dass diese Menge bei parenteraler Ernährung zur Überdosierung beiträgt.

Eine Möglichkeit ist, dass auch der Gesunde zwar die entsprechende Anzahl von Vitamin-A-Einheiten konsumiert, nicht der gesamte Gehalt aber ins Blut aufgenommen wird. In der Darmmukosa, die durch die immunologische Aktivität viele Vitamin-A-Verbindungen verstoffwechselt, könnte ein Teil des mit der Nahrung antransportierten Vitamin A direkt verbraucht oder abgebaut werden (vgl. Kapitel 2.2).

Auch intraluminale Vorgänge können die aufgenommene Menge von Vitamin A vermindern. Die Bakterienbesiedelung der Schleimhäute, sezernierte Enzyme, Magensäure und andere Einflussfaktoren, etwa Interaktionen mit anderen Nahrungsbestandteilen könnten bereits vor der Resorption Vitamin-A-Verbindungen verbrauchen, abbauen oder auf andere Art und Weise die Resorption verhindern.

All diese Mechanismen kommen nicht zum Tragen, wenn der Vitamin-A-Bedarf direkt intravenös oder anderweitig unter Umgehung des physiologischen Aufnahmewegs gedeckt wird. Es gibt bisher wenige Untersuchungen dazu, wie viele der gegessenen Vitamin-A-Verbindungen letztendlich im Blut erscheinen. Insofern könnte die parenterale Gabe der üblicherweise von Gesunden mit oraler Ernährung eingenommenen Dosis durchaus zu einer relativen Überdosierung führen. Ein weiterer Aspekt, der die parenterale Gabe von der oralen Einnahme unterscheidet, ist die Zusammensetzung der Vitamin-A-Verbindungen. Bei normaler Ernährung besteht diese aus einer Vielzahl mehr oder weniger aktiver Vitamin-A-Derivate und -Vorstufen. Diese werden für die parenterale Gabe in internationale Einheiten (IE) umgerechnet, die dann wie im Kapitel 2.5 beschrieben durch Retinylester ersetzt werden. Obwohl damit die Einheiten äquivalent vorhanden sind, sind dennoch Verfügbarkeitsunterschiede zum Beispiel

durch unterschiedliche Wasserlöslichkeit, differierendes Bindungsverhalten und verschiedene Abbaumechanismen möglich. Auch dafür lassen sich bisher wenig Belege finden, solche Mechanismen könnten aber sowohl zur Akkumulation von Vitamin-A-Verbindungen, als auch zur isolierten Erhöhung der Serumretinolkonzentration beitragen.

Nach der Aufnahme der Vitamin-A-Verbindungen ins Blut gibt es vier große Bereiche, in denen Veränderungen zur Erhöhung der Retinolkonzentrationen führen können: Die Verteilung der Vitamin-A-Verbindungen, der Verbrauch von Retinol, Abbauprozesse und die Ausscheidung von Vitamin-A-Verbindungen. Dabei können die Laborparameter und Basisinformationen, die in der vorliegenden Untersuchung auf einen Einfluss auf die Höhe des Retinolspiegels im Serum untersucht wurden, Hinweise auf Veränderungen in diesen vier Bereichen geben.

Für die Verteilung von Vitamin-A-Verbindungen ist zunächst der Transport im Blut wichtig. Für die Retinylester stehen hierfür u. a. LDL-Cholesterine zur Verfügung, Retinol selbst wird an spezielle Transportproteine, die Retinolbindenden Proteine (RBP), und an eher unspezifische Transportmoleküle wie Albumin gebunden transportiert (s. Abschnitte 2.2, 3.3.4, 3.3.9 und 7.1.5). Sind die Transportmoleküle vermehrt vorhanden, können sie auch den Gehalt des Serums an Vitamin-A-Verbindungen erhöhen. Es gibt in diesem Kontext bei diesen Patienten keine Informationen zum Gehalt an Retinylestern und auch keine regelmäßigen Bestimmungen der für den Retinoltransport wichtigen Proteine RBP und Transthyretin. Weiterhin gibt es nicht viele Untersuchungen dazu, ob ein Überschuss der Transportkapazitäten tatsächlich zu einem erhöhten Gehalt an Retinol im Serum führt. Klar ist aber, dass die Verfügbarkeit dieser Moleküle zu einem großen Teil von der Syntheseleistung der Leber abhängt, da diese für die Produktion einiger dieser Moleküle allein verantwortlich ist und bei anderen einen großen Teil der zirkulierenden Menge synthetisiert. Im Rahmen der Verteilung der Vitamin-A-Verbindungen hat auch das Gleichgewicht zwischen den einzelnen Vitamin-A-Derivaten, die zum Teil ineinander umgewandelt werden, einen größeren Stellenwert. Die Speicherung in vielen Ge-

weben erfolgt in Form der Retinylester, die aus Retinol und Fettsäuren gebildet werden. Ist diese Veresterung gestört, könnte der Anteil des Retinols zunehmen und die Speicherung von Retinylestern wäre eingeschränkt.

Weiterhin wäre es möglich, dass bei einem Teil der hier untersuchten Patienten eine Verschiebung des Retinols zwischen den verschiedenen Kompartimenten von Speichergewebe bis Ausscheidungsorganen auftritt, die zur Erhöhung der Serumretinolkonzentration beiträgt. Beschrieben ist dies zum Beispiel für das Pankreas, das in bestimmte Zellen Retinol aufnimmt, verestert und als Retinylester speichert. Kommt es zur Pankreatitis, verlieren diese Zellen ihre bisherige Funktion, setzen Retinylester und Retinol frei und tragen nur noch zur Fibrosierung des Pankreasgewebes bei (vgl. Abschnitt 3.3.12).

Ein anderes Gewebe, das viele Retinylester speichert, ist das Fettgewebe. Je mehr Fettgewebe vorhanden ist, desto mehr Retinol kann hier als Retinylester aufgenommen werden. Möglich wäre also, dass bei den hier untersuchten Patienten die Fettgewebsspeicher durch die der parenteralen Ernährung vorausgehende Mangelernährung ein geringeres Ausmaß haben und so weniger Retinylester aufnehmen, oder bei anhaltender Reduzierung des Fettgehalts neben Fettsäuren auch Retinylester freisetzen und so die Retinylester- und Retinolkonzentrationen erhöhen können (vgl. Kapitel 2.2).

Ein weiterer potentieller Einflussfaktor, der hier nicht untersucht werden konnte, ist die Regulation der Retinolkonzentration. Durch den vor Beginn der parenteralen Ernährung möglicherweise bestehenden Mangel an fettlöslichen Vitaminen könnten bestimmte Mechanismen langfristig reduziert sein, die zur Senkung erhöhter Serumkonzentrationen von Retinol führen, sodass reflektorisch die Konzentration auch nach Ausgleich des Mangels erhöht ist. Darauf gibt es allerdings nur wenige Hinweise, obwohl normalerweise die Retinolkonzentration in relativ engen Grenzen gehalten wird und ein Regulierungsmechanismus verschiedentlich vermutet wurde.

Der nächste Bereich, in dem nachgewiesenermaßen große Unterschiede zur Situation beim Gesunden bestehen, ist der Verbrauch von Vitamin-A-Verbindungen. Vitamin A wird als Retinal in Prozessen des Sehens eingesetzt und trägt als

Retinsäure und Retinol zur Entwicklung und Differenzierung verschiedener Zellen bei. Es dient in Blut und Gewebe als Antioxidans und fördert und reguliert die Synthese der unterschiedlichsten Proteine. Veränderungen der Sehfunktionen sind bei diesen Patienten nicht zu vermuten, ein mengenmäßig veränderter Verbrauch von Retinal ist also nicht anzunehmen.

Anders erscheint die Situation bei der Betrachtung des Verbrauchs von Retinol als Retinsäuren in anderen Organen und Geweben.

Obwohl es bisher keine Quantifizierung gibt, wie viel Vitamin A bei welchen Vorgängen verbraucht und abgebaut wird, sind einige dieser Vorgänge ubiquitär verbreitet und können so viel Vitamin A verbrauchen. Dazu gehört insbesondere das Immunsystem, in dem ein großer Anteil des aufgenommenen Vitamin A verbraucht wird (vgl. Kapitel 3.2). Hinweise auf einen veränderten Verbrauch von Vitamin-A-Verbindungen können nicht nur einzelne Laborparameter geben, sondern auch die Grunderkrankungen. So könnten zum Beispiel Erkrankungen wie die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und Krebserkrankungen, die mit einem großen Verlust von Darmschleimhaut einhergehen, den Verbrauch von Retinol, das hier für die Ausbildung der Oralen Toleranz und zur Regeneration der großen Schleimhautareale verwendet wird, erheblich vermindern.

Auch der Abbau von Retinol und anderen Derivaten kann durch Grunderkrankungen, Medikamente und veränderte Stoffwechselwege bei diesen Patienten vermindert sein. Dies könnte, insbesondere wenn auch die Ausscheidung von Abbauprodukten und Retinol selbst vermindert ist, zu einer Akkumulation von Retinol im Blut führen.

Bei der Ausscheidung von Vitamin A haben die Nieren die Schlüsselposition inne. Bei eingeschränkter Nierenfunktion kommt es häufig zu Erhöhungen der Serumretinolkonzentration. Viele Medikamente und einige der bei diesen Patienten häufigen Erkrankungen können die glomeruläre Filtration vermindern und so, lange bevor Retentionsparameter wie Kreatinin pathologische Werte erreichen, bereits zu einer Vermehrung des Serumretinols beitragen (vgl. Abschnitt 3.3.8).

Mit Hilfe der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten statistischen Berech-

nungen konnten Hinweise auf einige einzelne Mechanismen gefunden werden, die bei manchen Patienten zur Erhöhung der Serumretinolkonzentration führen können. Als alleinige Erklärung reichen diese Ergebnisse allerdings in den meisten Fällen nicht aus. Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse der statistischen Berechnungen in inhaltliche Zusammenhänge gesetzt. Es wird versucht, Erklärungsmuster zu finden, warum einige der untersuchten Parameter statistisch zur Erhöhung der Serumretinolkonzentration beitragen.

Begonnen wird hier mit den 15 Laborparametern, für die in Berechnung C signifikante Schätzwerte berechnet werden konnten und von denen 14 zu einer Erhöhung des Retinols im Serum beitragen.

Im zweiten Teil des Kapitels werden die Ergebnisse der Berechnung C über den Einfluss der Basisparameter und die Grunderkrankungen interpretiert, deren Ergebnisse uneinheitlicher sind, da hier anders als bei den Laborparametern keine Vorauswahl von Einflussfaktoren getroffen wurde.

Insgesamt können die untersuchten Faktoren Hinweise darauf liefern, warum bei einigen Patienten erhöhte Serumretinolkonzentrationen vorkommen, und bieten gleichzeitig einen Einblick in die Fülle und Komplexität von Vorgängen, bei denen Vitamin-A-Verbindungen wichtige Funktionen erfüllen.

7.1 Einflüsse der Laborparameter auf Vitamin A

Vitamin A und seine Derivate sind an den verschiedensten Stoffwechselprozessen beteiligt. Ausgehend davon, dass im Umkehrschluss auch viele Stoffwechselwege einen Einfluss auf Aufnahme, Verteilung, Nutzung und Abbau von Vitamin-A-Verbindungen haben, wurden die regelmäßig bestimmten Laborparameter als Anhaltspunkte für Zusammenhänge herangezogen.

Aus den regelmäßig bestimmten 40 Laborparametern kristallisierten sich in den Berechnungen A und B 15 heraus, die in Berechnung C statistisch auf ihren Einfluss auf die Retinolkonzentration hin untersucht wurden und dabei auch sämtlich signifikante Ergebnisse erbrachten. Diese Ergebnisse liefern Hinweise darauf, welche Konstellationen statistischer Parameter zu Erhöhungen der Re-

tinolkonzentrationen führen können. Die Nachteile dieser Methode liegen dennoch auf der Hand. Zunächst ist die Auswahl der 40 Parameter, die zu Beginn der Untersuchung vorlagen, relativ beliebig, da die Laborparameter nicht unter dem Gesichtspunkt ihres Einflusses auf den Vitamin-A-Haushalt ausgewählt wurden. Sie dienten von vornherein der Verlaufsbeobachtung der Grund- und Begleiterkrankungen der Patienten und der Kontrolle einer adäquaten parenteralen Ernährung. Daher fehlen in der Grundgesamtheit der Laborparameter viele mögliche Bestimmungen, die für die Betrachtung des Vitamin-A-Haushalts von unschätzbare Bedeutung gewesen wären. Prominentestes Beispiel ist die gesonderte Bestimmung des Serumgehalts an Retinolbindendem Protein, dem wichtigsten Transportprotein für Retinol im Kreislauf. Hierbei könnte auch eine Quantifizierung der RBP-Typen, insbesondere des RBP 4, aufschlussreich sein. Der Ausschluss von 25 Laborparametern aus Berechnung C folgte ebenfalls keinen inhaltlichen Überlegungen, sondern ist rein methodisch begründet. Er diente dazu, eine Gruppierung von Laborparametern zu schaffen, bei denen statistische Einflüsse wahrscheinlicher waren. Obwohl aus inhaltlicher Sicht bei einigen Laborparametern Zusammenhänge mit dem Vitamin-A-Haushalt und der Höhe der Serumretinolkonzentration zu vermuten sind, konnten sie in Berechnung C aus genannten Gründen nicht eingeschlossen werden.

Generell ergeben sich bei der Betrachtung von Laborparametern gewisse Schwierigkeiten. Die Bestimmung von Laborparametern dient meist nicht nur der reinen Quantifizierung eines Stoffs im untersuchten Material, sondern soll Rückschlüsse auf darunter liegende Prozesse ermöglichen, in vielen Fällen sogar eine Diagnose erlauben. Aus dieser Doppelfunktion ergibt sich ganz grundlegend die Frage, ob ein Beitrag eines Laborparameters zur Retinolserumspiegelerhöhung auf den bestimmten Stoff selbst, auf Zusammenhänge, die durch die Veränderung des Laborparameters beschrieben werden, oder auf völlig andere Wege, die nur indirekt die Höhe des Laborparameters variieren, zurückgeht. Diese Frage ist mit statistischen Mitteln nicht und mit Hilfe inhaltlicher Überlegungen nur zum Teil zu beantworten.

Weiterhin werden die Überlegungen zum Einfluss eines Faktors auf den Reti-

nolserumspiegel dadurch eingeschränkt, dass außerhalb von einzelnen in-vitro-Experimenten, die untersuchten Faktoren nie isoliert zu betrachten sind. Sie stellen jeweils einen winzigen Teil des Gesamtmetabolismus dar und hängen in vielerlei Hinsicht mit anderen bekannten und unbekanntem Faktoren, Stoffen und Prozessen zusammen, was die Interpretation statistischer Ergebnisse deutlich erschwert.

Im Folgenden wird analysiert, wie der Einfluss auf die Höhe des Retinolspiegels zustande kommt und welche Konsequenzen sich aus den Zusammenhängen mit dem Vitamin-A-Haushalt ergeben. Darüber hinaus soll ein Ausblick gegeben werden, welche weiteren Faktoren bei der Untersuchung der Zusammenhänge zwischen je einem Parameter und dem Retinolspiegel mitberücksichtigt werden sollten. Für manche Laborparameter ergeben sich dabei gute Übereinstimmungen der statistischen Ergebnisse mit den Beobachtungen aus anderen Studien und inhaltlichen Überlegungen.⁷

7.1.1 Albumin

Albumin ist das in der Leber synthetisierte Hauptprotein im Blut; es hat neben der Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Drucks im Plasma weitere Funktionen, zu denen auch der Transport verschiedener Stoffe, darunter wie in Kapitel 3.3.4 beschrieben auch Retinol und Retinsäuren, gehört. In Berechnung C zeigte Albumin mit 0,382 einen deutlichen Einfluss auf die Höhe des Retinolspiegels. Hinweise auf ähnliche Zusammenhänge finden sich auch in der Literatur (vgl. Abschnitt 3.3.4). Albumin könnte also einer derjenigen Faktoren sein, die zu einer Erhöhung des Retinolspiegels im Serum über den Referenzbereich hinaus beitragen.

Aus inhaltlichen Erwägungen heraus ergeben sich dafür folgende Ursachen: Albumin dient im Blut als Transportprotein für Retinol. Dieses wird an Albumin gebunden, dissoziiert davon aber leichter als von RBP, dem eigentlichen Retinoltransportprotein. Insbesondere wenn das im Blut vorliegende Retinol das verfügbare RBP, an das es normalerweise 1:1 gebunden vorliegt, übersteigt,

⁷Die Reihenfolge der besprochenen Laborparameter orientiert sich an Tabelle 12 in Kapitel 6.4.1

gewinnt die Retinoltransportfunktion des Albumins an Bedeutung. Obwohl das an Albumin gebundene Retinol leichter wieder dissoziiert und die Verteilung des Retinols an periphere Gewebe und Speicherorte zum Beispiel in der Leber dadurch beschleunigt wird, könnte es durch die Albuminbindung zu einem Speichereffekt des Retinols im Blut kommen. Die Konzentration des Retinols im Serum als Summe aus an den RBP-Transthyretin-Komplex gebundenem Retinol, freiem Retinol, das nur einen geringen Anteil ausmacht, und an Albumin gebundenem Retinol könnte so ansteigen.

Kothari et al. gehen davon aus, dass diese Effekte die von ihnen beobachtete Korrelation zwischen Retinol- und Albuminserumkonzentration erklären.[134] Allerdings beziehen sie dabei einen Anstieg über die obere Referenzbereichsgrenze nicht mit ein. Ihre Studienpopulation besteht aus Kindern, bei denen eher eine Unterversorgung mit Proteinen und Vitamin A zu vermuten ist. Auch bei den in dieser Arbeit untersuchten Patienten stellt sich die Frage, ob Patienten mit zuvor erniedrigten Albuminwerten den Einfluss auf den Retinolspiegel bestimmen. Zu Beginn der Untersuchungen wies ein großer Teil der Patienten zu niedrige Werte von Albumin auf. Mit Beginn der parenteralen Ernährung kam es bei vielen Patienten zum Anstieg von sowohl Albumin als auch Retinol im Serum. Dies könnte einen Teil der Korrelation aus Berechnung A und des statistischen Zusammenhangs in Berechnung C erklären. Der Ausgleich eines durch Grunderkrankung, Blutverluste und Therapiemaßnahmen ausgelösten Proteinmangels führt über die erhöhte Synthese in der Leber zu einer Vermehrung des Albumins im Blut. Dadurch werden die Transportkapazitäten für Retinol erweitert. Gleichzeitig wird Retinol substituiert, was zum Anstieg der Serumkonzentrationen führt.

Nicht erklärt wird aber dadurch der übermäßige Serumretinolanstieg, da die Albuminkonzentration durch den einfachen Ausgleich des Proteinmangels nicht über den Referenzbereich hinaus ansteigen würde.

Ebenfalls zu einer gleichsinnigen Veränderung beider Komponenten könnte eine Hämokonzentration gleich welcher Ursache führen. Dies - als hauptsächliche Ursache von Hyperalbuminämien - könnte dann auch zu einem Anstieg der

Serumretinolkonzentration auf relativ erhöhte Werte führen. Auf die Hämokonzentration als Ursache lassen sich bei den hier untersuchten Patienten aber keinerlei Hinweise finden, insbesondere der Hämatokrit, der eine solche deutlich anzeigen würde, zeigt bei der Untersuchung keinerlei signifikante Ergebnisse. Neben der reinen „Speicherung“ von Retinol im Blut durch die Bindung an Albumin bieten sich in diesem Zusammenhang weitere potentielle Mechanismen an: Bietet die Bindung an Albumin einen zusätzlichen Schutz vor dem Abbau durch - bisher nicht nachgewiesene - Abbauvorgänge im Blut, oder schützt sie das Retinol in höherem Maße als die Bindung an den RBP-Transthyretin-Komplex vor der Exkretion über die Niere? Wäre dies der Fall, könnte dadurch eventuell ein größerer Effekt als die reine Speicherung durch die zusätzliche Bindung an Albumin ausgelöst werden, die Konzentrationserhöhung würde verstärkt.

Weiterhin ist unklar, ob Albumin bei der Freisetzung von Retinol aus den Speichern in der Leber und im Fettgewebe eine Rolle spielt. Auch dies könnte ein Anhaltspunkt dafür sein, warum die zunehmende Albuminkonzentration zu einer Zunahme des Retinolspiegels über normale Werte hinaus führt.

Ein interessanter Aspekt bei diesen Überlegungen ist auch, dass Vitamin A wie in Kapitel 3.3.4 beschrieben über sein Derivat all-trans-Retinsäure regulierend in die Synthese von Albumin in der Leber eingreift. Es könnte bei erhöhten Albuminkonzentrationen über eine vermehrte Freisetzung von Retinol in einem negativen Rückkopplungseffekt zum Anstieg des Retinols und daraus auch zum Anstieg von ATRA in den Hepatozyten kommen. Dies ist hier allerdings nicht nachweisbar.

Letzten Endes bleibt festzustellen, dass Albumin einen nachweisbaren Einfluss auf die Entstehung der Hypervitaminose A bei den hier untersuchten Patienten hat. Auf welchen biochemischen oder physikalischen Zusammenhängen dieser Effekt beruht, ist bei Weitem nicht abschließend geklärt. Hinzu kommt, dass in dieser Untersuchung keine Vergleichsgruppe von Gesunden auf diese Zusammenhänge untersucht wurde. Untersuchungen experimenteller und statistischer Art zum Verhältnis der Albumin- und Retinolserumkonzentrationen zueinander sind bisher selten und nur mit Patienten aus Gebieten, in denen

Vitamin-A-Mangel endemisch ist, durchgeführt worden und lassen daher kaum Rückschlüsse auf die Entstehung von Hypervitaminosen A zu.

Um zu einer abschließenden Bewertung des Einflusses von Albumin auf die Höhe der Retinolserumkonzentration zu kommen, müsste der statistische Zusammenhang der beiden Faktoren in einer ausreichend großen Gruppe von Gesunden ohne Vitamin- oder Proteinmangel und unabhängig von der Ernährungsform nachgewiesen werden. Experimentelle Untersuchungen zur Bedeutung von Albumin bei der Freisetzung von Retinol aus speichernden Geweben und bei der Verteilung in die verschiedenen Kompartimente könnten das Bild ergänzen. Weiterhin gibt es kaum gesicherte Informationen darüber, welcher Anteil des Serumretinols an Albumin gebunden transportiert wird und welche Bedeutung die Konformationsänderung des Albumins, die durch die Bindung von ATRA ausgelöst wird und die weitere Bindung von Retinol an das betroffene Molekül verhindert, für den Anteil des albumingebundenen Retinols hat.

Erst mit diesen Informationen lässt sich bewerten, in welchem Maße die Albuminkonzentration zur Entstehung von Hypervitaminosen A beiträgt und ob eine Dosisanpassung an den Albumingehalt sinnvoll ist.

7.1.2 Cholinesteraseaktivität

Wie in Kapitel 3.3.5 beschrieben, gibt es bisher nur wenige Untersuchungen zu den Zusammenhängen zwischen Cholinesteraseaktivität und Retinolgehalt im Plasma. Die bisherigen Ergebnisse zeigen lediglich Verbindungen durch die Speicher- und Syntheseaktivitäten der Leber und gewisse Zusammenhänge bei Vergiftungen. So ist Vitamin A an der Produktion von Cholinesterasen beteiligt, wie Untersuchungen bei Patienten mit schwerem Vitamin-A-Mangel vermuten lassen. Diese zeigten eine verminderte Aktivität der Cholinesterasen im Serum, die durch die Supplementierung von Vitamin A ausgeglichen werden konnte. Vitamin-A-Verbindungen haben Einfluss auf die Cholinesterasen, es gibt aber auch Hinweise auf wechselseitige Beziehungen. So wurde dort auch vermutet,

dass Cholinesterasen bei der Freisetzung von Vitamin A aus den Speichern der Leber von Bedeutung sein können, dies wurde bisher aber nicht näher untersucht. Die vorliegende Arbeit zeigt erstmals einen statistischen Einfluss der Cholinesteraseaktivität auf die Höhe des Retinolserumspiegels.

Als Erklärungen für den statistischen Einfluss der Cholinesteraseaktivität, die zu einer Erhöhung der Retinolserumkonzentration beiträgt, sind verschiedene Szenarien denkbar. Dabei ist einerseits die Leber das Schlüsselorgan, das mit beiden Stoffen in Zusammenhang steht und eine Schnittstelle für Beziehungen zwischen Vitamin-A-Stoffwechsel und Cholinesteraseproduktion darstellt. Andererseits könnte die Cholinesteraseaktivität direkt Einfluss auf den Retinolstoffwechsel nehmen (vgl. Kapitel 3.3.5).

Die Leber ist ein wichtiges Speicherorgan für Retinylester; ihre Speicherkapazität nimmt mit der Menge des Leberparenchyms zu. Gleichzeitig steigt auch die Produktion von Cholinesterasen und damit die Cholinesteraseaktivität im Serum.[66] Ein Erklärungsansatz für den Einfluss der Cholinesteraseaktivität im Serum auf die Höhe der Retinolserumkonzentration könnte also darin bestehen, dass die Cholinesteraseaktivität ein Hinweis auf die Zunahme intakten Leberparenchyms ist. Durch die Zunahme des Leberparenchyms steigt die Speicherkapazität für Retinylester und damit der Gesamtgehalt des Körpers an Vitamin A (vgl. Kapitel 2.2).

Es könnte auch umgekehrt argumentiert werden, dass die zunehmende Speicherkapazität eher zu einer Abnahme des zirkulierenden Retinols führen könnte. Weiterhin gibt es keine Hinweise darauf, dass bei den Patienten mit erhöhten Retinolserumkonzentrationen der Gesamtgehalt an Vitamin A durch einen höheren Retinylestergehalt der Leber zunimmt. Um einen solchen Zusammenhang aufzudecken, müssten Leberbiopsien auf den Retinylestergehalt hin untersucht werden, was natürlich bei den Patienten, deren Daten ausgewertet wurden, nicht durchgeführt wurde. Von dieser Theorie ausgehend müsste sich dann auch ein negativer Zusammenhang der Retinolserumkonzentration mit der Verminderung von Leberparenchym durch Schäden an Hepatozyten finden lassen. Die statistischen Untersuchungen auf Zusammenhänge zwischen Retinol-

serumkonzentration und Laborparametern wie ALAT und ASAT blieben aber uneindeutig, d. h. ein solcher Zusammenhang war in den hier durchgeführten Berechnungen nicht nachweisbar.

Ein zweiter Erklärungsansatz beruht auf der Funktion der Cholinesteraseaktivitätsbestimmung als Marker für die Proteinsynthesekapazität der Leber. Nimmt die Synthesetätigkeit der Leber zu, steigt die Cholinesteraseaktivität im Serum. Gleichzeitig könnte auch mehr RBP, das ebenfalls in der Leber hergestellt wird, produziert werden. Durch den ansteigenden Anteil an RBP kann mehr Retinol im Blut transportiert werden, wodurch die Serumkonzentration ansteigt. Für diese These spräche, dass auch andere Lebersynthesemarker wie Gesamtprotein, Albumin etc. einen erhöhenden Einfluss auf die Retinolserumkonzentration in Berechnung C zeigen. Leider wurde RBP bei den hier untersuchten Patienten nicht regulär bestimmt, wodurch diese Theorie nicht weiter untermauert werden kann. Ansonsten scheint diese Überlegung hinreichend plausibel, solange Werte im Referenzbereich oder darunter betrachtet werden. Fraglich bleibt aber, wie auch bei den Überlegungen zum Albumin als Einflussfaktor, wie diese Zusammenhänge zu den zum Teil sehr deutlich auf übernormale Werte angestiegenen Retinolserumkonzentrationen beitragen können. Möglicherweise gibt es bei diesen Patienten zudem außer Kraft gesetzte Regulierungsmechanismen, die dafür sorgen, dass die Konzentrationen von Transportproteinen und damit auch von Retinol nicht so weit ansteigen.

Unabhängig von den Vorgängen in der Leber ist es durchaus denkbar, dass die Cholinesterasen einen eigenen Einfluss auf die Höhe der Retinolserumkonzentration haben. Die meisten der Pseudocholinesterasen können eine größere Anzahl von Substraten spalten, zu denen auch Ester gehören. Mit Hilfe der Cholinesterasen werden im Blut Ester in Alkohol und Säure gespalten. Inwieweit auch Retinylester als Substrate von den Cholinesterasen akzeptiert werden, ließ sich zwar aus der gängigen Literatur nicht eindeutig belegen, gleichzeitig fand sich aber auch kein Hinweis darauf, dass Retinylester nicht zu den von Cholinesterasen neben Cholinestern verstoffwechselten Estern gehören (vgl. Kapitel 3.3.5). Die Cholinesterasen könnten also Retinylester, die im Blut zum Beispiel an Al-

bumin gebunden oder in Partikel des Fettsäuretransports eingeschlossen sind, in Retinol und Fettsäuren spalten und so den Anteil von Retinol erhöhen.

Besonders interessant ist dieser Ansatz bei den hier untersuchten parenteral ernährten Patienten, deren gesamter Bedarf an Vitamin-A-Verbindungen durch die intravenöse Applikation von Retinylestern (Retinylpalmitat) gedeckt wird (vgl. Kapitel 2.5). Die so verabreichten Retinylester liegen zunächst ungebunden frei im Blut vor und wären für Cholinesterasen und andere esterspaltende Enzyme leicht verfügbar. Mit steigender Cholinesteraseaktivität könnte so ein Anstieg des aus Retinylestern freigesetzten Retinols einhergehen.

Um diesen Ansatz weiterzuverfolgen, müssten weitere Fragen geklärt werden: Akzeptieren die Pseudocholinesterasen Retinylester als Substrat? Welche Funktion könnte dies beim Gesunden haben; tragen die Cholinesterasen auf diese Weise zur Verteilung der Vitamin-A-Verbindungen bei? Ist der durch die Ester-spaltung erhöhte Gehalt an Fettsäuren im Serum nachweisbar?

Solange bei diesen Fragen keine Klarheit herrscht, lässt sich nur feststellen, dass die zunehmende Aktivität der Cholinesterasen einen erhöhenden Einfluss auf die Retinolserumkonzentration hat. Sollte dieser Effekt auf dem zuletzt beschriebenen Mechanismus beruhen, müsste eine veränderte Zusammensetzung der Vitamin-A-Präparate bei Patienten mit parenteraler Ernährung und hohen Cholinesteraseaktivitäten erwogen werden, um Spitzen der Retinolserumkonzentration zu vermeiden, bzw. deutlich erhöhte Konzentrationen abzumildern, die unter Umständen zu unerwünschten Wirkungen und Folgeproblemen führen können.

7.1.3 C-reaktives Protein

Das C-reaktive Protein ist der einzige Parameter, der in Berechnung C ein negatives Ergebnis zeigt, d. h. mit zunehmendem CrP nimmt das Retinol im Serum ab. Dieses Ergebnis steht in Einklang mit den Ergebnissen anderer Studien, die ein Absinken der Serumretinolkonzentration bei Akute-Phase-Reaktionen bei verschiedenen Erkrankungen und auch bei länger anhaltenden Entzündungsre-

aktionen beschreiben (vgl. Kapitel 3.3.13). Bei der Betrachtung dieses Zusammenhangs ist aber vermutlich nicht das CrP selbst von Bedeutung, sondern vielmehr die der CrP-Erhöhung zu Grunde liegende Entzündungsreaktion.

In der akuten Phase nach Infektionen, aber auch zum Beispiel bei verschiedenen Tumorerkrankungen, kommt es einerseits zur Zunahme des CrPs und andererseits zur Verminderung des zirkulierenden RBPs, das daher auch als so genanntes negatives Akute-Phase-Protein angesehen wird (s. dazu auch Abschnitt 7.3.1). Das Absinken des RBP-Spiegels trägt zur Verminderung der Serumretinolkonzentration bei, scheint aber nicht die einzige Ursache zu sein, da der Anteil der Konzentrationsverminderung von Retinol insgesamt noch größer ist.

Zu der Absenkung der Serumretinolkonzentration kann weiterhin beitragen, dass in Entzündungssituationen der Verbrauch antioxidanter Stoffe erhöht ist. Gegen die Theorie, dass Vitamin A als Antioxidans in einer solchen Situation vermehrt verbraucht wird, könnte sprechen, dass die Leberspeicher von der Abnahme der Retinolkonzentration im Serum wie von Louw et al. beschrieben, unberührt bleiben (vgl. Kapitel 3.3.13). Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung konnte dem leider nicht weiter nachgegangen werden, da der Leber-Vitamin-A-Gehalt bei den Patienten dieser Untersuchung nicht gemessen wurde. Auch die Verminderung des RBP konnte nicht gesondert nachgewiesen werden. Manche Autoren gehen davon aus, dass die Verminderung der Serumretinolkonzentration eine eigene Funktion bei Akute-Phase-Reaktionen hat und über die Absenkung des RBP und den erhöhten Verbrauch als Antioxidanzien, zu denen viele Vitamin-A-Verbindungen gehören, hinausgeht. Welcher Art diese Funktion sein könnte und in welchem Maße dies zur Absenkung der Serumretinolkonzentration beitragen könnte, darüber gibt es allerdings keine gesicherten Angaben. Die verminderte Aufnahme durch geringere Nahrungszufuhr und gestörte Fettresorption ist für die entzündungsassoziierte Verminderung der Serumretinolkonzentration nicht der entscheidende Faktor; es ist davon auszugehen, dass diese Überlegungen auch auf parenteral ernährte Patienten übertragbar sind. Für die Frage nach Gründen für Erhöhungen der Serumretinolkonzentration

scheint das CrP auf Grund seiner senkenden Wirkung zunächst nicht vorrangig zu sein. Zu den Erkrankungen, bei denen die Verminderung des Retinolspiegels während der Akuten Phase nachgewiesen werden konnte, gehören auch einige der Erkrankungen, die bei den hier untersuchten Patienten zur Notwendigkeit der parenteralen Ernährung führten.

Verschiedene gastrointestinale Tumoren, pankreatitische Erkrankungen und entzündliche Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts führten in anderen Studien zur Verminderung der Serumretinolkonzentration. Daneben wurde dies auch bei malignen Tumoren verschiedener Organe, die nicht zum Magen-Darm-Trakt gehören, nachgewiesen. Bei einem größeren Teil des hier betrachteten Patientenkollektivs führten Erkrankungen, die über diese Zusammenhänge zu verminderten Serumretinolkonzentrationen beitragen könnten, zur parenteralen Ernährung. Gleichzeitig sind erhöhte CrP-Spiegel bei den hier untersuchten Patienten auch nach der Therapie der Grunderkrankung sowie unabhängig von dieser durch den reduzierten Allgemeinzustand und verschiedene Begleiterkrankungen nicht selten.

Dies könnte, da es sich wegen der fehlenden Verminderung der Leberspeicher nicht um eine echte Gesamtkonzentrationsänderung handelt, bei manchen Patienten ein falsches Bild des Vitamin-A-Haushalts ergeben (vgl. Abschnitt 3.3.13). Diese Patienten könnten normale oder sogar verminderte Serumwerte für Retinol aufweisen, obwohl ihr Gesamtbestand an Retinol erhöht wäre, die erhöhte Konzentration wäre also gewissermaßen durch die entzündungsbedingte Absenkung maskiert. Dadurch wäre der ohnehin nicht geringe Anteil von Patienten mit Hypervitaminose A unter Umständen noch größer.

Aufschlussreich wäre hierzu sicher, die CrP-Werte als Entzündungszeichen und damit als serumvitamin-A-senkenden Faktor statistisch zu berücksichtigen. Auf diese Weise könnte der durch die Entzündungssituation ausgelöste statistische Fehler bei der Berechnung der Patienten mit Hypervitaminose A vermieden werden. Voraussetzung einer solchen neuen Berechnung wäre aber die Gewissheit, dass alle, oder wenn nicht, welche Erkrankungen die Verminderung der Serumretinolkonzentration in welcher Phase der Erkrankung bezogen auf die

CrP-Erhöhung auslösen.

Insgesamt trägt das C-reaktive Protein also nicht zu einer Erhöhung des Retinolserumspiegels bei, die der CrP-Erhöhung zu Grunde liegende Entzündungsreaktion sorgt im Gegenteil sogar für eine Verminderung der Retinolkonzentration im Serum. Bei der Frage nach Faktoren, die die Erhöhung des Serumretinols fördern können, spielt CrP nur insofern eine Rolle, als sich durch aktive Entzündungsreaktionen falsch negative Ergebnisse bei der Suche nach Patienten mit erhöhten Serumkonzentrationen ergeben könnten. Es wäre daher also möglich, dass die Gruppe der Patienten mit erhöhten Retinolspiegeln größer ist als bisher angenommen.

7.1.4 Eisen

Die Beziehungen zwischen Eisen- und Vitamin-A-Haushalt sind, wie in Kapitel 3.3.2 angesprochen, vielschichtig. Beide Stoffe beeinflussen einander gegenseitig und wirken in vielen Systemen, insbesondere aber bei der Blutbildung, gemeinsam. Vitamin A ist an der Synthese von Eisentransportproteinen beteiligt, reguliert auf verschiedene Weise Aufnahme und Verteilung von Eisen im Körper und hat so großen Einfluss auf die Eisenhomöostase. Umgekehrt kann auch Eisen die Höhe der Serumretinolkonzentration beeinflussen (vgl. Kapitel 3.3.3). Leider ist die Literatur zu diesem Thema etwas unausgewogen. Die meisten Untersuchungen beschäftigen sich mit Populationen, in denen kombinierte Vitamin-A- und Eisenmangelzustände häufig sind. Sie beziehen sich dann meist auf den Nutzen, der sich aus der Supplementierung von Vitamin A auf die Eisenhomöostase ergibt. Obwohl hierzulande Eisenmangel keine Seltenheit ist, wohingegen Vitamin-A-Mangel nur in Einzelfällen vorkommt, gibt es nur wenige Erkenntnisse darüber, welche Auswirkungen jener auf den Vitamin-A-Stoffwechsel hat. Während die Mechanismen, durch die der Mangel an Vitamin A zu Umverteilung und verminderter Aufnahme von Eisen führt, mit ihren Konsequenzen für die Hämatopoese differenziert beschrieben sind, bleiben die genauen Zusammenhänge von Eisenmangel und -supplementierung und Vitamin-A-Homöostase va-

ge. Dabei scheint es unbestritten, dass sowohl erniedrigte Eisenspiegel zu einer Verminderung der Serumretinolkonzentration führen können als auch ansteigende Eisenkonzentrationen einen erhöhenden Einfluss auf das Retinol im Blut haben. Auch die hier vorgestellte Berechnung C bestätigt diesen Zusammenhang: Mit einem Schätzwert von 0,021 trägt das Serumeisen bei den hier untersuchten parenteral ernährten Patienten zu einer Erhöhung der Serumretinolkonzentration bei. Durch die parenterale Ernährung ist ausgeschlossen, dass Eisen diesen Effekt durch eine Förderung der Aufnahme von Vitamin A bewirkt. Stattdessen nimmt Eisen Einfluss auf die Verteilung von Vitamin A zwischen Blut und Leber. Oliveira et al. beschreiben bei Eisenmangel die vermehrte Sequestration von Retinol zur Leber, wodurch die Retinolkonzentration im Blut abnimmt und der hepatische Gehalt an Retinylestern steigt.[186] Dementsprechend könnte hier durch die Zunahme von Serumeisen, das bei den Patienten dieser Untersuchung meist eher niedrig ist, diese Umverteilung umgekehrt werden. Außerdem ist Eisen am Aufbau von Retinylesterhydrolasen beteiligt, ohne die die Bildung von Retinol aus den Estern und seine Freisetzung aus den Speichern vermindert sind. Auf diese Weise kann Eisen zur Umverteilung von Retinol aus der Leber zu Gunsten der Serumretinolkonzentration führen (vgl. Kapitel 3.3.2). Um dies zu bestätigen, wären Hinweise auf Veränderungen der Retinylesterspeicher in der Leber hilfreich.

Weiterhin wäre auch ein Einfluss des Eisens zur Vitamin-A-Zunahme im Serum auf indirektem Wege, z. B. über Regulationsmechanismen der Blutbildung, an der beide Stoffe mitwirken, denkbar, dazu gibt es aber bisher keine gesicherten Ergebnisse (vgl. dazu Kapitel 3.3.14).

7.1.5 Gesamtcholesterin

Ähnlich wie beim Eisen gibt es auch zum Zusammenhang zwischen Gesamtcholesterin und Vitamin A relativ viele Studien, die beschreiben, wie Vitamin-A-Verbindungen sich auf den Cholesterinstoffwechsel auswirken, aber nur wenige, die sich mit den Einflüssen des Cholesterins auf den Vitamin-A- bzw. Retinol-

gehalt auseinandersetzen.

Unter oraler Ernährung werden Cholesterin- und Retinylester gemeinsam resorbiert und in Chylomikronen ins Blut transportiert. Dann trennen sich ihre Wege; in späteren Transportformen, insbesondere in LDL-Partikeln können Retinylester und andere Vitamin-A-Verbindungen, darunter auch Retinol, wieder mittransportiert werden.[228] Während die Fette bei der Aufnahme von Vitamin A essentiell sind, sind Retinoide an der Synthese von Lipoproteinen und anderen Bauteilen der Transportpartikel für Fette und Cholesterin beteiligt. Manche Vitamin-A-Derivate, insbesondere 13-cis-Retinsäure, können einen starken Anstieg des Gesamtcholesterins und eine Verschiebung des HDL-LDL-Gleichgewichts in Richtung LDL verursachen.

In verschiedenen Zielgeweben können bestimmte Cholesterinester durch Enzymaktivierungen die Synthese von Retinsäuren aus Retinol fördern; sie halten dort die Verfügbarkeit der für Zelldifferenzierung und viele weitere Prozesse nötigen Retinsäuren aufrecht. Dies sind Vorgänge, die sich nur in bestimmten Geweben abspielen, die Serumkonzentration von Retinol jedoch nicht berühren.

Daneben gibt es Studien, die, wie die Ergebnisse der hier vorliegenden Berechnungen, einen Einfluss des Cholesterins auf die Höhe der Retinolserumkonzentration beschreiben. Im Gegensatz zur hiesigen Untersuchung handelt es sich aber stets um relativ kleine Gruppen von Patienten, die sich normal oral ernähren. Daher steht der Einfluss der gemeinsamen Resorption oft im Vordergrund der Überlegungen. Es gibt jedoch auch Erklärungspotential: In Chylomikronen von Patienten mit Hypercholesterinämien wurde nachgewiesen, dass sie nach der Gabe höherer Dosen von Retinylestern 18% der gesamten Retinoide als Retinol enthielten.[237] Bei einer normalen Dosis beträgt der Anteil nur 3-4% der gesamten Retinoide. Obwohl Chylomikronen bei den hier untersuchten parenteral ernährten Patienten auf Grund der fehlenden enteralen Resorption keine große Rolle spielen, könnte es dennoch sein, wie Smith et al. vermuten, dass sich eine ähnliche Verschiebung auch in anderen Transportpartikeln zutragen könnte (vgl. Kapitel 3.3.9). Wäre dies der Fall, könnten die LDL-Partikel bei Hypercholesterinämien größere Mengen Retinol anstelle von Retinylestern

transportieren und so die Serumretinolkonzentration erhöhen. Hervorzuheben ist, dass die hier untersuchten Patienten ihren gesamten Vitamin-A-Bedarf aus Retinylestern und nicht aus einer Mischung verschiedener Vitamin-A-Derivate und ihrer Vorstufen decken.

Hinzu kommt, dass Retinyl- und Cholesterylester zwischen den verschiedenen Lipoproteinen über das sogenannte Cholesterylestertransferprotein ausgetauscht werden können. Es gibt Hinweise darauf, dass es unter Hypercholesterinämien Veränderungen gibt, die diesen Transfer erleichtern, was ebenfalls zu einer weiteren Zunahme von Retinylestern und Retinol in LDL-Partikeln führen könnte. Diese Veränderungen wurden bei Patienten mit langfristigen Hypercholesterinämien nachgewiesen, die neben der Zunahme des Gesamtcholesterins auch eine Hypervitaminose A aufwiesen.[237] Letztere normalisierte sich unter der Gabe von cholesterinsenkenden Medikamenten, ohne dass sich der Gehalt an RBP veränderte, was dafür spricht, dass es sich tatsächlich um einen von der Nahrungsaufnahme und dem RBP-Haushalt unabhängigen Effekt handelt. Andere Untersuchungen konnten ebenfalls einen Zusammenhang zwischen Cholesteringehalt und Serumretinolkonzentration nachweisen. So zeigten Studien mit Patienten mit Diabetes mellitus oder kardiovaskulären Erkrankungen und Hypercholesterinämien deutliche Korrelationen zwischen LDL-Cholesterin- und Vitamin-A-Gehalt im Blut.

Um diesen Zusammenhängen bei den hier untersuchten Patienten weiter auf den Grund zu gehen, wäre es interessant, das Verhältnis zwischen HDL- und LDL-Cholesterin und den Retinylester- und Retinolgehalt der LDL-Partikel zu bestimmen. Fraglich ist weiterhin, ob die alleinige Gabe von Retinylestern als Vitamin-A-Bedarfsdeckung bei Patienten mit Hypercholesterinämien im Gegensatz zur Gabe einer Mischung verschiedener Derivate und Vorstufen Risiken durch die erhöhte Retinolkonzentration und die unterschiedliche Verteilung auf die Transportsysteme birgt.

7.1.6 Gesamtprotein

Das Gesamtprotein ist ein Parameter, der Auskünfte über den Gesamtproteinstoffwechsel und die allgemeine Ernährungslage gibt. Er setzt sich aus den unterschiedlichsten Proteinen des Plasmas zusammen und ist daher eher unspezifisch. Den größten Anteil am Gesamtprotein hat Albumin, das etwa zwei Drittel des gesamten Proteingehalts ausmacht. Die zweitgrößte Fraktion bilden die Immunglobuline. Der Rest besteht aus einer Vielzahl häufigerer und weniger häufiger Proteine, die die unterschiedlichsten Funktionen erfüllen. Von diesen Proteinen wurden einzelne in den hier vorliegenden Berechnungen auf ihren Einfluss auf den Vitamin-A-Haushalt hin untersucht und zeigten wie Albumin eine erhöhende Wirkung auf die Serumretinolkonzentration, die Ausnahme bildet das C-reaktive Protein das den Retinolspiegel senkt.

Das Gesamtprotein fasst also Proteine zusammen, von denen einige zu einem erhöhten Retinolspiegel beitragen, andere keinen Einfluss haben, wieder andere erhöhte Spiegel senken können.

Die meisten Proteine werden in der Leber synthetisiert, das Gesamtprotein kann also Hinweise auf Syntheseveränderungen und -einschränkungen dort geben. Dies ist auch für den Vitamin-A-Haushalt von Bedeutung, da in der Leber Vitamin A als Retinylester in größerer Menge gespeichert wird und für den Transport von Vitamin-A-Verbindungen wichtige Proteine von Hepatozyten synthetisiert werden.

Außerdem kann das Gesamtprotein den allgemeinen Ernährungszustand beschreiben, der natürlich auch für die Höhe des Retinolspiegels nicht unbedeutend ist. Mit der allgemeinen Verbesserung eines vorher mangelhaften Ernährungszustands steigt sowohl die Proteinsynthese als auch die Verfügbarkeit von Vitamin-A-Verbindungen an. Dies könnte vor allem zu Beginn der parenteralen Ernährung bei den hier untersuchten Patienten wichtig sein, deren Ernährung durch Grunderkrankungen und zum Teil ausgedehnte Therapien eingeschränkt war. Mit der parenteralen Ernährung werden Protein- und Vitaminmangel ausgeglichen. Auf diese Weise kann die Höhe der Serumretinolkonzentration unспе-

zifisch mit dem Proteingehalt in Zusammenhang stehen.

Zu den Bestandteilen des Gesamtproteins, die in Berechnung C gesondert untersucht wurden, gehört vor allem Albumin. Wie in Abschnitt 7.1.1 beschrieben zeigt die Serumalbuminkonzentration einen deutlichen Einfluss auf die Höhe der Konzentration von Retinol. Da der Gesamtproteingehalt zu über der Hälfte von Albumin bestimmt wird, ist es nicht verwunderlich, dass auch jener zu einer Erhöhung der Serumretinolkonzentration beitragen kann. Weitere Bestandteile des Gesamtproteingehalts, die in Berechnung C einzeln untersucht wurden und ebenfalls einen erhöhenden Einfluss auf das Retinol haben, sind Transferin, manche Gerinnungsparameter, Cholinesterase und Kreatinin. Sie nehmen im Gesamtproteingehalt zwar deutlich weniger Raum ein als Albumin, können aber dennoch zum Einfluss des Gesamtproteins auf die Höhe der Retinolkonzentration beitragen.

Andere Proteine wurden hier nicht einzeln untersucht, von ihnen ist aber bekannt, dass sie im Vitamin-A-Haushalt wichtige Funktionen haben. Dazu gehören z. B. Retinolbindende Proteine und Transthyretin, die natürlich auch ihren Anteil am Gesamtprotein haben. Weitere Proteine aus der Gesamtproteinfraktion, die z. B. als Lipoproteine für Transport und Verteilung von Retinylestern und anderen Vitamin-A-Derivaten im Plasma sorgen, tragen ebenfalls zur Erhöhung des Retinolspiegels bei.

Gleichzeitig gibt es aber andere Proteine, wie z. B. CrP, die eher zu einer Senkung des Retinols führen. Auch andere Akute-Phase-Proteine und Entzündungsmarker müssten, ausgehend von den Überlegungen im Abschnitt 7.1.3, einen senkenden statistischen Einfluss auf die Serumretinolkonzentration zeigen. Darüber hinaus werden bei Akute-Phase-Reaktionen nicht nur retinolsenkende Proteine vermehrt produziert, sondern es stehen auch negative Akute-Phase-Proteine, wie RBP und Transthyretin, in verminderter Menge zur Verfügung. Die Veränderungen der Serumretinolkonzentration in Entzündungssituationen könnten bei der Betrachtung der zweitgrößten Fraktion des Gesamtproteins, den Immunglobulinen, wichtig sein. Da Entzündungsreaktionen wie in Kapitel 3.3.13 beschrieben zu einer Verminderung der Serumretinolkonzentration füh-

ren, könnte der Anstieg der Immunglobuline in einer Infektionssituation ebenfalls zu einem Abfall des Retinolwerts beitragen. Gleichzeitig werden Vitamin-A-Derivate bei der Entwicklung und Differenzierung von B- und Plasmazellen und damit bei der Produktion von Immunglobulinen benötigt. Dabei wird Vitamin A insbesondere in Form von Retinsäuren verbraucht, was die Verminderung verstärken könnte.

Obgleich ein Zusammenhang zwischen Immunglobulinen und Vitamin-A-Haushalt wahrscheinlich erscheint, ließ sich für die in der vorliegenden Untersuchung betrachteten Patienten keine Korrelation bzw. kein Regressionskoeffizient ermitteln, sodass die Immunglobuline in Berechnung C nicht näher untersucht wurden. Für IgG und IgM ließ sich bereits in der Korrelationsberechnung A kein signifikanter Wert ermitteln, IgA zeigte in Berechnung B signifikant einen Regressionskoeffizienten von 0, was ebenfalls gegen einen Zusammenhang spricht. Der vermutete Zusammenhang bestätigte sich in den Berechnungen dieser Arbeit also nicht, obwohl ein senkender Effekt zumindest durch den Zusammenhang mit Entzündungsreaktionen nachweisbar sein könnte.

Das Gesamtprotein setzt sich also aus verschiedenen Proteinen zusammen, die zum Teil einen erhöhenden Effekt auf die Retinolserumkonzentration haben, zum Teil eher zu einer Senkung beitragen oder keinen Einfluss auf die Höhe des Retinols im Serum haben. Insgesamt überwiegen die erhöhenden Auswirkungen, die vermutlich auf den Wirkungen von Albumin, RBP, Transthyretin und ein paar weiteren Proteinen beruhen. Durch die senkenden Einflüsse anderer Bestandteile des Gesamtproteins ist der erhöhende Einfluss auf die Serumretinolkonzentration geringer als bei der alleinigen Berechnung von Albumin.

7.1.7 Hämoglobin

Der Hämoglobingehalt des Bluts zeigt in der Berechnung C eine erhöhende Wirkung auf die Serumretinolkonzentration. Obwohl Interaktionen zwischen Vitamin A und Hämoglobin in der Vergangenheit häufig untersucht wurden, gibt es keine weiteren Ergebnisse, die diesen Zusammenhang bestätigen, da in

den meisten Studien nur die Wirkung der Gabe von Vitamin A auf die Blutbildung untersucht wurde. Vitamin-A-Verbindungen spielen hier über verschiedene Mechanismen wie Differenzierungsförderung, Erythropoietinkonzentrationserhöhung oder Eisenbereitstellung eine wichtige Rolle (vgl. Abschnitt 3.3.14). Wie allerdings der Hämoglobingehalt zur Erhöhung der Serumretinolkonzentration beitragen kann, bleibt unklar.

Ein Verknüpfungspunkt hierbei ist, dass mit einem verbesserten Allgemein- und Ernährungszustand sowohl die Blutbildung als auch die Retinolverfügbarkeit ansteigt. Weiterhin wäre es möglich, dass bei Anämien, die bei den hier untersuchten Patienten nicht selten vorkommen, Regulierungsmechanismen aktiviert werden, die sowohl die Blutbildung anregen, als auch das dafür benötigte Retinol bereitstellen. Ein weiterer Faktor, der zur Erhöhung beider Parameter beitragen kann, ist Eisen, das sowohl für die Synthese von Hämoglobin benötigt wird, als auch wie in 7.1.4 beschrieben zur Erhöhung der Serumretinolkonzentration beiträgt.

Weniger wahrscheinlich ist ein großer Einfluss der Niere, die durch die Produktion, zum Teil durch Retinol verstärkt, von Erythropoietin die Erythrozytenproduktion anregt und so die Hämoglobinkonzentration im Blut erhöhen kann. Bei manchen Erkrankungen der Niere kann Retinol über den Harn verloren gehen; eine Verbesserung der Nierenfunktion könnte in diesem Szenario zu einer Einsparung von Retinol und zur verbesserten Blutbildung beitragen. Solche Erkrankungen sind aber bei den hier untersuchten Patienten nicht die Regel, weshalb dies als Begründung für die Erhöhung des Retinolspiegels unwahrscheinlich ist.

Bei der Bewertung der Frage, wie der Einfluss des Hämoglobins auf die Retinolserumkonzentration entsteht, kommt erschwerend hinzu, dass sich für den Hämatokrit keine derartigen Zusammenhänge berechnen ließen, obwohl er mit dem Hämoglobingehalt eng assoziiert ist.

Letztlich bleibt also nur festzustellen, dass ein ansteigender Hämoglobingehalt zu einer Erhöhung der Retinolkonzentration beitragen kann. Vermutlich müsste dieses Ergebnis durch weitere Untersuchungen auch mit anderen Patientenpo-

pulationen bestätigt werden, bevor die genaueren Zusammenhänge und Wirkungsweisen aufgeklärt werden. Insbesondere müsste überprüft werden, ob sich dieser Einfluss auch in Gruppen wieder finden lässt, in denen Anämien nicht so weit verbreitet sind. Bei den hier untersuchten Patienten lässt sich nicht mit ausreichender Sicherheit ein solcher Einfluss bei normalen oder auch erhöhten Hämoglobinwerten nachweisen, da diese bei den hier untersuchten Patienten nur selten zu finden sind.

7.1.8 Harnsäure

Die Beobachtung, dass sich die Symptome von Gicht und Hypervitaminose A ähneln, führte zu der Vermutung, dass Vitamin A und Harnsäure miteinander in Zusammenhang stehen. Seitdem gab es eine Reihe von Untersuchungen mit dem Ziel Verbindungen zwischen beiden Stoffwechselsystemen nachzuweisen, die genauen Verhältnisse sind jedoch nicht sicher geklärt. Einige Autoren gehen davon aus, dass sowohl Vitamin-A-Verbindungen die Konzentrationen von Harnsäure beeinflussen als auch zunehmende Harnsäurespiegel die Retinol- bzw. Retinsäurekonzentrationen erhöhen können (vgl. Kapitel 3.3.7). Dies steht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der vorliegenden Berechnungen, die ebenfalls zeigen, dass ansteigende Harnsäurewerte mit einer Zunahme der Retinolkonzentrationen im Blut einhergehen.

Da im vorliegenden Fall der parenteral ernährten Patienten der vermehrte Konsum purin- und Vitamin-A-reicher Nahrung ausfällt, muss davon ausgegangen werden, dass Harnsäure selbst einen erhöhenden Einfluss auf die Retinolkonzentration besitzt oder beide Stoffe von darunter liegenden Mechanismen abhängig sind. Obwohl ein eigener Einfluss von Harnsäure auf die Höhe der Serumretinolkonzentration vermutet wird, konnten weder im Vitamin-A-Stoffwechsel noch im Purinabbau Hinweise darauf gefunden werden, wie dieser zustande kommen könnte.

Verbindendes Element beider Stoffe ist die Assoziation mit Übergewicht, Diabetes mellitus und Metabolischem Syndrom. Zum Metabolischen Syndrom ge-

hören unter Anderem die Hyperurikämie und die Erhöhung des schon öfters angesprochenen RBP4. Es wird vermutet, dass dabei die Hyperurikämie selbst eine Erhöhung des RBP4 bewirken kann und so auch zu einer Erhöhung des Retinols beiträgt.

Weiterhin gehen erhöhte Harnsäurespiegel oftmals mit einer Erhöhung der Triglyzeride im Serum einher, die ihrerseits mit erhöhten Retinolspiegeln assoziiert sein können. In der vorliegenden Untersuchung fand sich hierzu allerdings keine Korrelation zwischen Triglyzeridspiegeln und Retinolkonzentrationen.

Ein weiterer Zusammenhang ergibt sich über das Enzym Xanthinoxidase, das nicht nur Xanthin in Harnsäure umwandelt, sondern auch bei der Produktion von Retinsäure aus Retinol mitwirken kann. Unklar bleibt aber, ob dies zur Erhöhung des Retinolspiegels beitragen kann, zum Beispiel indem vermehrt Xanthin zu Harnsäure verstoffwechselt wird, und die Aktivität des Enzyms dadurch für die Umwandlung von Retinol zu Retinsäure nicht mehr zur Verfügung steht.

Eine weitere Ursache, die zur Erhöhung sowohl der Harnsäure als auch des Retinols führt, ist die eingeschränkte Nierenfunktion, die zu verminderter Exkretion von Harnsäure und erhöhten Retinolspiegeln führt (vgl. Kapitel 3.3.8). Es könnte also sein, dass Harnsäure im Zusammenhang mit dem Retinolspiegel eher als Retentionsparameter dient, als tatsächlich eine eigene retinolspiegelerhöhende Wirkung zu haben.

Obwohl also die Harnsäurespiegel in dieser Untersuchung einen erhöhenden Einfluss auf die Serumretinolkonzentration haben, muss zunächst offen bleiben, wie dieser genau zustande kommt. Wahrscheinlich tragen die beschriebenen Mechanismen um RBP4, Übergewicht und Niereninsuffizienz auch bei den hier untersuchten Patienten zu diesem Ergebnis bei. Ob und inwiefern die Ernährungsform bei diesen Fragen eine Rolle spielt, etwa dadurch, dass fettlösliche Retinylester und nicht zum Teil wasserlösliche Derivate und Vorstufen verabreicht werden, ist aus diesen Ergebnissen nicht zu ermitteln.

Da hierzulande sowohl erhöhte Harnsäurespiegel mit ihrer Folgeerkrankung Gicht als auch übermäßige Vitamin-A-Versorgung durch fettreiche Ernährung

und Nahrungsergänzungstoffe weit verbreitet sind und im Rahmen des Metabolischen Syndroms bzw. der Adipositas oft gemeinsam vorliegen, wäre eine fortgesetzte Erforschung potentieller Zusammenhänge nach wie vor sinnvoll. Unter Umständen ergibt sich daraus auch eine Neubewertung des für parenteral ernährte Patienten ermittelten Einflusses erhöhter Harnsäurespiegel auf die Retinolkonzentration.

7.1.9 Kreatinin und Harnstoff

Kreatinin und Harnstoff dienen beide als diagnostische Parameter bei der Einschätzung von Niereninsuffizienzen und sollen daher hier gemeinsam besprochen werden.

Kreatinin ist ein Abbauprodukt aus dem Muskelgewebe, wird praktisch vollständig über die glomeruläre Filtration ausgeschieden und hat keine eigene Funktion. Obwohl es erst ab einer Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate um 50% über den Referenzbereich hinaus ansteigt, ist es der empfindlichste Indikator einer eingeschränkten Nierenfunktion, der üblicherweise bestimmt wird. Harnstoff daneben ist das wichtigste Endprodukt des Proteinstoffwechsels und wird im Glomerulum komplett filtriert, wovon dann je nach Diurese 40-70% wieder zurück ins Blut diffundieren. Harnstoff wird ebenfalls zur Diagnostik von Nierenfunktionseinschränkungen genutzt, ist aber zusätzlich von der Proteinzufuhr und dem Proteinkatabolismus abhängig und dient so auch zur Kontrolle der Proteinzufuhr bei Niereninsuffizienz.

Sowohl Kreatinin als auch Harnstoff zeigen in Berechnung C einen erhöhenden Einfluss auf die Retinolkonzentration im Blut. Der Schätzwert des Kreatinins ist mit 0,304 allerdings deutlich größer als der des Harnstoffs, der 0,005 beträgt. Dieser berechnete Einfluss des Kreatinins auf die Serumretinolkonzentration konnte auch in anderen Studien nachgewiesen werden (vgl. Kapitel 3.3.8). Korrelationen zwischen Kreatininspiegel und Vitamin-A-Konzentration sind in verschiedensten Patientengruppen belegt. Die Quellenlage zu den Zusammenhängen zwischen Harnstoff und Vitamin A ist dagegen deutlich dünner.

Da für beide Stoffe kein direkter Zusammenhang mit den Vorgängen des Vitamin-A-Stoffwechsels beschrieben ist, ist der zentrale Mechanismus, der zur Retinolkonzentrationserhöhung im Blut führt, die sinkende Exkretionsleistung der Niere. Einerseits kommt es mit abnehmender glomerulärer Filtration zu einem Anstieg des Gesamtkörpergehalts an Vitamin-A-Verbindungen. Dies betrifft nicht nur die Retinolkonzentration im Blut, sondern auch die Retinylesterspeicher der Leber und des Fettgewebes und die Spiegel von Retinsäuren und anderen Vitamin-A-Derivaten in verschiedenen Organen und Geweben.

Andererseits nimmt mit abnehmender Nierenfunktion der Gehalt an Retinolbindendem Protein (RBP) des Bluts zu. Für diesen Anstieg sind wiederum drei Vorgänge von Bedeutung. Erstens wird durch die eingeschränkte Filtrationsleistung weniger freies RBP als normal ausgeschieden, zweitens ist die Niere an bestimmten Abbauschritten des RBP beteiligt und drittens wird bei chronischer Niereninsuffizienz mehr RBP synthetisiert. Durch die Vermehrung des RBP wird mehr Retinol im Serum transportiert, die Konzentration steigt zum Teil bis auf sehr hohe Werte an. Dies könnte durch die Ursache der Niereninsuffizienz, zum Beispiel Diabetes mellitus, der zu einem Anstieg von RBP, insbesondere RBP 4 führt, bedingt sein oder einen Schutzmechanismus darstellen, da sich einige Vitamin-A-Derivate, darunter vor allem Retinsäuren, als protektiv gegenüber entzündlichen Nierenerkrankungen erwiesen haben. Die Niereninsuffizienz, die sich laborchemisch in der Kreatininzunahme ausdrückt, kann durch diese Mechanismen zu einer erheblichen Zunahme der Serumretinolkonzentration führen.

Interessanterweise lassen sich Korrelationen zwischen Kreatininspiegel und Retinolkonzentration auch schon nachweisen, wenn sich die Kreatininwerte noch im Referenzbereich bewegen. Die Veränderungen des Vitamin-A-Haushalts scheinen also sehr empfindlich auf Schwankungen der glomerulären Filtrationsleistung der Nieren zu reagieren, auch wenn definitionsgemäß noch keine manifeste Niereninsuffizienz vorliegt.

Ähnliches gilt für die Zunahme des RBP-Gehalts. Die RBP-Werte nehmen bereits bei beginnender Niereninsuffizienz zu, lange bevor Kreatinin oder Harn-

stoff ihre Referenzbereiche überschreiten. Einige Autoren gehen daher wie in Kapitel 3.3.8 beschrieben davon aus, dass RBP als eigentlicher Retentionsparameter auch diagnostisch bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für Niereninsuffizienz, wie zum Beispiel bei Diabetes-mellitus-Erkrankten, genutzt werden kann und eine frühe prognostische Abschätzung der Erkrankung erlaubt.

Der Anstieg der Retinolkonzentration und des Gesamtvitamin-A-Gehalts bei Niereninsuffizienz ist mit einigen Problemen behaftet. Mit steigenden Kreatininspiegeln kommt es zu Vitamin-A-Konzentrationen, die Symptome und Folgeerkrankungen der Hypervitaminose A hervorrufen, die aber nicht immer leicht von den Symptomen der Niereninsuffizienz zu trennen sind. Insbesondere Kopfschmerzen, Knochenresorption, Gelenk- und Hautveränderungen kommen auch bei Niereninsuffizienz vor, werden aber durch die Hypervitaminose deutlich verschlechtert. Besonders hohe Vitamin-A-Spiegel werden bei Patienten beobachtet, die Vitaminpräparate mit Vitamin-A-Gehalt einnehmen, die eigentlich die Vitaminverluste durch Dialyse ausgleichen sollen.

Die Verbesserung der Niereninsuffizienz, zum Beispiel durch Dialyse, führt zwar zu sinkenden Harnstoff- und Kreatininwerten, die Retinol- und RBP-Konzentrationen können aber davon unbeeinflusst hoch sein. Umgekehrt können Retinolgehalt, vor allem aber RBP-Spiegelerhöhungen, erste Hinweise auf eine Einschränkung der glomerulären Filtration liefern, wenn die Kreatininwerte darüber noch keine Auskunft geben.

Bei Patienten mit auch nur beginnender Niereninsuffizienz ist bei der Supplementierung von Vitamin A auf Grund der durch die hier beschriebenen Mechanismen häufigen Retinolserumkonzentrationserhöhungen unbedingt Vorsicht geboten um Überdosierungen zu vermeiden, die auch bei noch im Referenzbereich liegenden Kreatininwerten entstehen können. Dies gilt natürlich auch bei parenteral ernährten Patienten. Es wäre somit sinnvoll, bei niereninsuffizienten Patienten die Deckung des Vitamin-A-Bedarfs von der Gabe der restlichen Vitamine abzutrennen, um eine individuelle Titrierung und damit die Vermeidung zu hoher Dosen von Vitamin A zu gewährleisten.

7.1.10 Lipaseaktivität

Die Lipasen des Pankreas sind essentiell für die Aufnahme von verschiedenen Vitamin-A-Verbindungen aus dem Darmlumen. Sie spalten dabei Retinylester und ermöglichen so die Aufnahme von Retinol. Im Serum wird ihre Aktivität zur Diagnostik von Pankreaserkrankungen bestimmt. Durch die Zerstörung von Zellen des Pankreas bei Entzündungen wird vermehrt Lipase freigesetzt, wodurch die Aktivität im Serum zunimmt.

In Berechnung C zeigt die Aktivität im Blut einen erhöhenden Einfluss auf die Konzentration von Retinol im Serum. Da die hier untersuchten Patienten parenteral ernährt werden und auch ihr Vitamin-A-Bedarf intravenös gedeckt wird, kann dieser Zusammenhang nicht von den Funktionen der Lipasen bei der Aufnahme von Vitamin-A-Verbindungen herrühren.

Da die Lipaseaktivität bei Entzündungen des Pankreas zunimmt, kann diese Aktivität den Mechanismus der Retinolkonzentrationserhöhung darstellen. Wie in Kapitel 3.3.12 beschrieben, kann es bei Pankreatitiden zur vermehrten Freisetzung von Retinylestern kommen. Durch die Entzündungsreaktion werden verstärkt Wachstumsfaktoren und Zytokine sezerniert, die die Stern-Zellen des Pankreas aktivieren. Diese Zellen speichern, ähnlich wie die Ito-Zellen der Leber, Retinylester. Durch die Wirkung der Entzündungsmediatoren verlieren sie die Fähigkeit Retinylester zu speichern, nehmen also keine neuen Retinylester auf, sondern lösen ihre Speicher auf und sezernieren Retinylester ins Blut. So kommt es zur Vermehrung von Retinylestern im Blut, die dort durch verschiedene Esterasen in Retinol und Fettsäuren gespalten werden können, was letztendlich zur Erhöhung der Serumretinolkonzentration führen kann.

Möglich wäre aber auch, dass die Lipasen selbst direkt an diesen Vorgängen beteiligt sind. Von den Verdauungsmechanismen verschiedener Ester, darunter auch der Retinylester, im Darm ist bekannt, dass Lipasen Retinylester spalten können. Es ist zwar bisher nicht direkt untersucht worden, ob sie diese Aktivität auch im Serum entfalten, ist dies aber der Fall, verursachen sie die Retinolkonzentrationserhöhung mit. Durch die zum Teil exzessive Zunahme der

Lipaseaktivität bei Pankreatitis würden dann auch Retinylester, die nicht nur aus dem Pankreas stammen, direkt gespalten werden, wodurch es zu einer deutlichen Erhöhung der Retinolserumkonzentration über den Referenzbereich hinaus kommen kann.

Da Pankreatitiden bei parenteral ernährten Patienten durch die unphysiologische Art und Zusammensetzung der Nahrung nicht selten sind, wäre es sicher lohnend den Einfluss dieser auf den Vitamin-A-Spiegel nochmals einzeln zu untersuchen. Sind dabei tatsächlich Retinylester die Schlüsselsubstanzen, könnte dies auch Konsequenzen bei Pankreatitispatienten haben. Möglicherweise könnte bei diesen Patienten der Anstieg des Retinols durch die Gabe anderer Derivate und Vitamin-A-Vorstufen vermieden werden.

7.1.11 Phosphat

Seit längerem ist bekannt, dass hohe Dosen von Vitamin A zu Knochenresorption und Knorpelschäden führen können. Bei hohen Vitamin-A-Dosierungen, wie sie früher bei parenteral ernährten Patienten oft gegeben wurden, kam es häufig zu Knochenstoffwechselstörungen, die auch pathologische Frakturen verursachten.[232] Um diesen Zusammenhang näher aufzuklären, wurden verschiedene Studien an Tieren und Menschen durchgeführt, die auch Auswirkungen von Vitamin A auf den Phosphat-Haushalt dokumentieren konnten. Unter größeren Dosen Vitamin A kam es dabei aber nur teilweise zu Erhöhungen des Phosphatgehalts im Plasma (vgl. Kapitel 3.3.17). Obwohl die Auswirkungen von Vitamin A auf Parameter des Knochenstoffwechsels Gegenstand vieler Forschungsansätze sind, gibt es nur wenige Hinweise auf wechselseitige Beziehungen, etwa darauf, in wie fern Kalzium, Phosphat, Parathormon und andere sich auf den Vitamin-A-Haushalt auswirken.

Berechnung C ergab für Phosphat einen erhöhenden Einfluss auf die Serumretinolkonzentration. Wie dieser Einfluss zustande kommt, kann dennoch auf Grund der Quellenlage nur vermutet werden. Eine mögliche Erklärung für diesen Zusammenhang könnte die Einschränkung der Nierenfunktion sein, da dabei

die Retention verschiedener Stoffe zunimmt, zu denen auch Retinol und, ab einem bestimmten Grad der Nierenfunktionseinschränkung, Phosphat gehören. Wie bereits erwähnt nimmt dann auch der Serumgehalt an RBP zu. Wird also Phosphat als Retentionsparameter betrachtet, kann es durch verminderte Ausscheidung von Retinol und erhöhte RBP-Produktion zu erhöhten Serumretinolkonzentrationen beitragen.

Weiterhin kommt es bei Niereninsuffizienz zur Entstehung eines sekundären Hyperparathyreoidismus. Die größere Menge zirkulierenden Parathormons führt zur vermehrten Freisetzung von Kalzium und Phosphat aus dem Knochen, und somit zur Erhöhung der Konzentrationen der beiden Ionen im Blut. Dies könnte zu einem Zusammenhang zwischen Phosphaterhöhung und Vitamin-A-Zunahme führen.

Allerdings ist diese Erklärung insofern uneindeutig, als einerseits Kalzium bei den hier untersuchten Patienten regelmäßig im unteren Referenzbereich lag, eine Hyperkalzämie durch die genannten Faktoren also ausgeschlossen ist, und andererseits sich keine Zusammenhänge zwischen Vitamin-A-Spiegel und Parathormonkonzentration finden ließen. Parathormon zeigte zwar in der Korrelationsberechnung A ein gerade noch signifikantes Ergebnis, bei der Regressionsberechnung B war das Ergebnis aber eindeutig nicht mehr signifikant. Daher wurde Parathormon in Berechnung C nicht weiter berücksichtigt.

Mehr oder weniger unabhängig von seinen Funktionen im Knochenstoffwechsel dient Phosphat auch als Puffersubstanz im Blut. Auch dabei besteht die Möglichkeit eines Einflusses auf den Retinolgehalt, allerdings ließ sich wiederum weder für den pH-Wert noch für den Base Excess ein Zusammenhang mit dem Retinolspiegel finden.

Da inzwischen vermutet wird, dass auch geringe Erhöhungen des Retinolspiegels Konsequenzen für den Knochenstoffwechsel haben und Osteoporose und andere knochenresorbierende Erkrankungen zumindest verstärken können, und weil solche Erhöhungen bei den hier betrachteten Patienten gar nicht selten sind, wären weitere Untersuchungen zu den Wechselwirkungen zwischen Knochen- und Vitamin-A-Haushalt bei parenteral ernährten Patienten sicherlich sinnvoll.

Hinzu kommt, dass unter parenteraler Ernährung auch der Vitamin-D-Haushalt verändert ist und Elektrolytverschiebungen durch fehlende Austauschmechanismen zum Beispiel nach ausgedehnten Resektionen im Gastrointestinaltrakt sicher auch kein geringes Problem dieser Population darstellen.

Es wäre also durchaus möglich, dass der Zusammenhang zwischen Vitamin A und Knochenstoffwechsel für diese Patienten von weitaus größerer Bedeutung ist als viele andere Ergebnisse dieser Berechnungen, da die Vitamin-A-Zunahme hier zu Komplikationen führen kann (vgl. Kapitel 3.3.17).

Um den Einfluss des Phosphats genauer zu klären und um mögliche Komplikationen abzuwenden, wäre es sinnvoll bei diesen Patienten zusätzlich Kalzium, Vitamin D, Parathormon und andere Parameter des Knochenstoffwechsels, eventuell unterstützt durch weitergehende Untersuchungen wie Knochendichtemessungen, mit dem Vitamin-A-Haushalt in Verbindung zu bringen.

7.1.12 Thromboplastinzeit

Bei Patienten mit malignen Erkrankungen konnte nachgewiesen werden, dass Vitamin-A-Verbindungen weit reichende Auswirkungen auf das Gerinnungssystem haben können. Insbesondere all-trans-Retinsäure kann Hyperkoagulabilität und Hyperfibrinolyse, die bei diesen Patienten malignitätsbedingt vorhanden sind, normalisieren. Die Funktion dieser Zusammenhänge beim Gesunden ist bisher nicht geklärt.

In den meisten der dazu durchgeführten Studien wurden allerdings die hier zur Verfügung stehenden Parameter Thromboplastinzeit (Quick-Wert) und partielle Thromboplastinzeit (pTT) nicht gesondert untersucht.

In den vorliegenden Berechnungen, in denen Thromboplastinzeit und pTT auf ihren Einfluss auf die Höhe der Retinolserumkonzentration untersucht wurden, ließen sich folgende Ergebnisse ermitteln: Während die Thromboplastinzeit sowohl Korrelations- als auch Regressionszusammenhänge zur Retinolkonzentration zeigte, war das Ergebnis der partiellen Thromboplastinzeit in Berechnung B nicht signifikant. Daher wurde in Berechnung C nur für den Quickwert be-

rechnet, dass ein zunehmender Wert mit einer Erhöhung der Serumretinolkonzentration einhergeht.

Da Vitamin-A-Verbindungen wie in Abschnitt 3.3.15 dargestellt die Gerinnung regulieren können, könnte der Einfluss des Quick-Werts auf die Serumretinolkonzentration Zeichen eines Regulierungsmechanismus sein, der überschießende Gerinnungsaktivität verhindern soll.

Da sich für die pTT ein solcher Zusammenhang allerdings nicht ermitteln ließ und keine weiteren Gerinnungsparameter bei den hier untersuchten Patienten überprüft wurden, kann diese Theorie nicht weiter bestätigt werden.

Sollte das Ergebnis auf der Regulation einer malignitätsbedingten Gerinnungsstörung beruhen, müsste sich neben der Assoziation mit dem Quickwert eigentlich auch ein Zusammenhang zwischen Vitamin-A-Spiegel und malignen Grunderkrankungen ermitteln lassen. Dies ist aber so generell bei den hier untersuchten Patienten nicht nachweisbar. Zwar gehören zu den Gruppen von Patienten, bei denen ein Einfluss der Grunderkrankung nachweisbar ist, auch viele Patienten mit malignen Erkrankungen, dies ist aber bei Weitem nicht auf alle malignen Grunderkrankungen übertragbar. Gerade auch bei Patienten mit Leukämien und anderen nicht mit dem Gastrointestinaltrakt verbundenen Krebserkrankungen, bei denen solche Gerinnungsstörungen häufiger sind und bei denen die hier beschriebenen Wirkungen von Vitamin A belegt werden konnten, findet sich kein Zusammenhang der Grunderkrankung mit der Höhe des Retinolspiegels.

Ein weiterer möglicher Zusammenhang zwischen Quickwert und Vitamin-A-Haushalt ergibt sich daraus, dass der Quickwert nicht nur ein Parameter der Gerinnung ist, sondern auch Auskünfte über die Syntheseleistung der Leber gibt.

Da in der Leber nicht nur Vitamin A als Retinylester gespeichert wird, sondern auch Proteine für den Transport von Retinylestern und Retinol synthetisiert werden, könnte ein zunehmender Quickwert, der auf eine Verbesserung der Syntheseleistung der Leber hinweist, auch mit einer größeren Verfügbarkeit von Transportproteinen für Retinol und damit einer erhöhten Serumretinolkonzen-

tration einhergehen. Dafür spricht, dass auch andere Indikatoren der Lebersynthese, wie z. B. die Aktivität der Pseudocholinesterasen, Zusammenhänge mit der Serumretinolkonzentration zeigen. Andererseits ließ sich in diesen Berechnungen kein vermindernder Einfluss auf die Serumretinolkonzentration von Parametern nachweisen, die mit Leberschäden und damit mit geringerer Synthese assoziiert sind.

Es könnte also gut sein, dass die verbesserte Syntheseleistung der Leber die Ursache des Zusammenhangs zwischen Quickwert und Serumretinolkonzentration darstellt. Unklar bleibt dann jedoch, ob erhöhte Quickwerte auch zur Zunahme der Serumretinolkonzentration über den Referenzbereich hinaus führen können und welche Rolle andere Gerinnungsfaktoren und Veränderungen der Gerinnung zwischen Hyperkoagulation und Hyperfibrinolyse dabei spielen.

7.1.13 Transferrin

In Berechnung C zeigt Transferrin mit einem Schätzwert von 0,004 einen zwar geringen aber dennoch signifikanten Einfluss auf die Höhe der Serumretinolkonzentration. Obwohl in einigen Studien Korrelationen zwischen Vitamin-A-Spiegel und Transferringehalt nachgewiesen werden konnten und klar ist, dass beide Stoffe über den Eisenhaushalt miteinander in Verbindung stehen, gibt es kaum Hinweise darauf, wie dieser erhöhende Einfluss zustande kommen könnte. Während Vitamin A an der Produktion von Transferrin beteiligt ist und über seine Wirkungen im Eisenhaushalt zur Erhöhung der Transferrinsättigung beiträgt, scheint Transferrin nur indirekt die Höhe der Serumretinolkonzentration zu beeinflussen (vgl. Kapitel 3.3.3). Neben der allgemeinen Abhängigkeit vom Ernährungszustand, der zur Erhöhung beider Substanzen beiträgt, ist, wie auch bei anderen Laborparametern, die hier untersucht wurden, die Proteinsynthese in der Leber möglicherweise die Schnittstelle. Nimmt hier die Synthese von Transferrin zu, könnte gleichzeitig die Produktion von Retinoltransportproteinen ansteigen. Transferrin würde in dieser Situation als Parameter der Proteinsynthese betrachtet werden, eine eigenständige Wirkung des Eisentransport-

proteins ergibt sich daraus nicht.

Ein weiterer indirekter Bezug lässt sich über den Eisengehalt des Serums konstruieren, der wie in Kapitel 7.1.4 beschrieben zur Erhöhung der Serumretinolkonzentration führt. Die zunehmende Menge an Transferrin könnte den Eisengehalt erhöhen und so auch zur Erhöhung des Vitamin-A-Spiegels beitragen.

Da die Wirkungen der Komponenten des Eisenstoffwechsels auf die Vitamin-A-Homöostase im Gegensatz zur Wirkung des Vitamin A auf die Verfügbarkeit von Eisen bisher nicht ausreichend erforscht sind, ist natürlich auch nicht ausgeschlossen, dass sich bei näherer Betrachtung der Zusammenhänge weitere direkte und indirekte Bezüge zwischen Transferrin und Vitamin-A-Spiegel ausmachen lassen.

Da Vitamin-A- und Eisenhomöostase an vielen Punkten Überschneidungen haben, ist es nicht unwahrscheinlich, dass auch die Serumretinolkonzentration davon nicht unbeeindruckt bleibt. Um dem genauer nachzugehen und die möglichen Einflüsse von Eisenkonzentrationen auf Menge, Abbau und Verteilung von Vitamin-A-Verbindungen näher zu beleuchten, müssten aber noch weitere Faktoren wie Blutverluste, Blutbildungsstörungen, Ferritingehalt, Transferrinsättigung mit berücksichtigt werden.

Im Rahmen dieser Untersuchung lässt sich zusammenfassend nur feststellen, dass sowohl Eisen als auch Transferrin in einem gewissen Maß zur Erhöhung der Konzentration von Retinol beitragen können.

7.1.14 Vitamin E

Vitamin E ist ein Antioxidans, das auch Vitamin-A-Verbindungen *in vitro* und *in vivo* vor Oxidation schützt. Dieser Effekt wird bereits in der Infusionslösung durch die gleichzeitige Gabe ausgenutzt. Auch im Blut kann Vitamin E dadurch den vorzeitigen Abbau von Vitamin A verhindern und so die Konzentration von Vitamin A erhöhen (vgl. Kapitel 3.3.1). Dieser Zusammenhang ergibt sich auch in Berechnung C, wo für Vitamin E ein erhöhender Einfluss auf die Serumretinolkonzentration ermittelt wurde.

Daneben hat Vitamin E auch Einfluss auf die Hydrolyse von Retinylestern in der Leber, was ebenfalls zur Erhöhung der Retinolspiegel beitragen kann. Da der antioxidante Effekt auch in verschiedenen Zielgeweben zum Erhalt der Spiegel von Vitamin-A-Derivaten beiträgt, ist der Verbrauch von Vitamin A bei ausreichender Vitamin-E-Zufuhr vermindert. Dadurch ist die Aufnahme aus dem Blut in die Zielgewebe reduziert, was indirekt ebenfalls einen Teil der Konzentrationszunahme des Serumretinols durch Vitamin E ausmachen kann. Obwohl auch andere Vitamine und endogene Stoffe antioxidant wirken können, ist dies für Vitamin E besonders gut belegt. Auch in der vorliegenden Untersuchung zeigt Vitamin E als einziges Antioxidans einen Einfluss auf die Höhe der Retinolkonzentration im Serum.

7.2 Einfluss von Grunderkrankungen, Geschlecht, Alter und Dauer der parenteralen Ernährung auf den Vitamin-A-Haushalt

Der zweite Teil der Ergebnisse von Berechnung C beinhaltet die Zusammenhänge der Basisinformationen Geschlecht, Beobachtungszeitraum und Alter der Patienten sowie der Zugehörigkeit zu verschiedenen Gruppen von Grunderkrankungen mit dem Retinolspiegel. Da diese möglichen Einflussfaktoren nicht einzeln, sondern als weiterer Einflussfaktor bei der Berechnung der einzelnen Laborparameter berücksichtigt wurden, liegen hierzu keine einzelnen Schätzwerte mit Signifikanz vor, sondern Reihen von 15 Werten. Als Faktor mit Einfluss auf die Höhe der Retinolserumkonzentration werden diejenigen Faktoren angesehen, die in der überwiegenden Mehrheit der 15 Berechnungen signifikante Schätzwerte erbrachten.

Zu diesen gehören nur die Zugehörigkeiten zu bestimmten Gruppen von Patienten mit entsprechenden Grunderkrankungen. Grunderkrankungen aus der Gruppe der entzündlichen und der nichtentzündlich-nichtmalignen Grunderkrankungen sowie der Karzinome des unteren Gastrointestinaltrakts zeigen signifikante Einflüsse auf die Höhe der Serumretinolkonzentration.

Für die anderen möglichen Einflussfaktoren ließen sich nur in einzelnen Berech-

nungen signifikante Schätzwerte ermitteln, ein Einfluss von dieser Seite ist also zweifelhaft.

Im folgenden Abschnitt werden zunächst die nichtsignifikanten Ergebnisse zusammengefasst. Ab Kapitel 7.2.2 werden die signifikanten Ergebnisse vorgestellt. Es wird versucht, diese Ergebnisse unter Einbeziehung der Ergebnisse der Berechnungen zu den Laborparametern und weiterer Hinweise aus der Literatur in Zusammenhang zum Vitamin-A-Stoffwechsel zu setzen. Da es wenig Studien zum Zusammenhang der Serumretinolkonzentration mit den verschiedenen Grunderkrankungen bei parenteral ernährten Patienten gibt, bleibt vieles an den Ergebnissen und ihrer Interpretation leider spekulativ. Dennoch können auch diese Ergebnisse als Erklärungen für die erhöhten Vitamin-A-Spiegel vieler Patienten dieser Untersuchung herangezogen werden. In manchen Fällen kann bei bestimmten Konstellationen auch das Risiko der Entstehung von Hypervitaminosen A abgeschätzt werden, was wiederum Empfehlungen für eine Verminderung der täglichen Zufuhr nach sich ziehen kann.

7.2.1 Nicht signifikante Einflüsse

Zu den Faktoren, für die sich in Berechnung C kein Einfluss auf die Höhe der Serumretinolkonzentration berechnen ließ, gehören die Basisinformationen Geschlecht, Alter und Beobachtungszeitraum. Obwohl in manchen anderen Untersuchungen Männer und Frauen unterschiedliche Retinolkonzentrationen zeigten, ließ sich dies bei den hier untersuchten Patienten nicht nachweisen. Das Geschlecht trägt in dieser Untersuchung also weder zur Erhöhung der Serumretinolkonzentrationen noch zu einer Erniedrigung möglicher erhöhter Werte bei. Gleiches gilt auch für das Alter der Patienten. Einzelne Quellen beschreiben eine gewisse Abhängigkeit des Retinolspiegels vom Alter, meist, dass im Alter weniger Retinol benötigt wird und somit die Retinolspiegel auch eher geringer sind (vgl. Kapitel 2.4). Bei den Patienten dieser Untersuchung scheint dies aber keine Rolle zu spielen. Die Unterschiede waren auch in anderen Studien nicht so gravierend, dass sich dadurch vom Alter abhängige Referenzbereiche oder

unterschiedliche Empfehlungen für den Tagesbedarf ergaben. In Berechnung C trug das Alter in Jahren der Patienten nicht zur Erhöhung oder Erniedrigung der Serumretinolkonzentrationen bei.

Obwohl weder Alter noch Geschlecht erhöhende Auswirkungen auf den Retinolspiegel hatten, ist es dennoch möglich, dass sich durch andere Umstände erhöhte Serumretinolkonzentrationen bei Personen verschiedenen Alters und unter Männern und Frauen unterschiedlich auswirken könnten. Verwiesen sei hierbei zum Beispiel auf die Untersuchungen zur hypervitaminosebedingten Osteoporose, die bei Patienten mit vorbestehenden Knochenveränderungen, also insbesondere bei postmenopausalen Frauen gravierendere Folgen hatte (vgl. Kapitel 3.3.17). Auch die Zusammenhänge mit chronischer Niereninsuffizienz und anderen Erkrankungen, die bei älteren Patienten häufiger sind, lassen vermuten, dass das Alter selbst vielleicht keine Auswirkungen hat, einige mit dem Alter zunehmende Erkrankungen aber zu einer Erhöhung der Serumretinolkonzentration beitragen können. Zudem können die Symptome der Hypervitaminose A durch die Überlagerung mit altersbedingten Erkrankungen und degenerativen Veränderungen weniger deutlich zu Tage treten.

Bei den Patienten dieser Untersuchung muss weiterhin beachtet werden, dass der Anteil sehr junger und sehr alter Patienten auf Grund der Pathogenese der hier häufigen Grunderkrankungen eher gering ist. Dadurch kann das Bild von der Altersabhängigkeit der Retinolkonzentrationen verzerrt werden.

Überraschend war das Ergebnis der Berechnungen zum Einfluss der Beobachtungszeiträume auf die Höhe der Serumretinolkonzentrationen. Davon ausgehend, dass es sich in den meisten Fällen mit erhöhten Retinolspiegeln um absolute oder relative Überdosierungen mit Retinylestern durch die parenterale Gabe handelt, müsste mit zunehmender Dauer der Ernährungstherapie auch die Retinolspiegel ansteigen. Dieses konnte in Berechnung C nicht bestätigt werden.

Ein Problem, das schon des Öfteren angesprochen wurde und viele Belange der hier vorgestellten Berechnungen betrifft, ist die große Heterogenität nicht nur unter den Grunderkrankungen, sondern auch unter den verschiedenen Beob-

achtungszeiträumen. Da ein Großteil der Patienten nur mit wenigen Untersuchungszeitpunkten in die Berechnungen eingeht, ein deutlich kleinerer Teil aber zum Teil sehr lange beobachtet wurde und somit auch sehr viele Untersuchungszeitpunkte einbringt, können die Ergebnisse solcher Berechnungen durch kleine Abweichungen schnell verändert werden. Eine Möglichkeit dem aus dem Weg zu gehen, wäre, zuvor eine Auswahl von Patienten mit einer überschaubaren, aber nicht zu kleinen Anzahl von Untersuchungszeitpunkten zu treffen, die dann gesondert auf einen solchen Einfluss auf die Höhe der Serumretinolkonzentration zu untersuchen wäre.

Ein weiteres Problem bei der Berechnung eines Einflusses der Beobachtungsdauer sind die oft schon ganz zu Beginn der Beobachtung erhöhten Werte vieler Patienten. Bisher ist unklar, wie es dazu kommt, dass bereits vor bzw. zu Beginn der Supplementierung mit Retinylestern durch die parenterale Ernährung so viele Patienten erhöhte Retinolspiegel aufweisen. Da viele der Patienten, die bereits beim ersten Untersuchungszeitpunkt erhöhte Retinolwerte haben, nicht lange nachverfolgt werden konnten, sondern zum Beispiel nur einen oder zwei Untersuchungstermine einbrachten, kann außerdem ein möglicherweise doch vorliegender Einfluss der Beobachtungsdauer auf die Höhe der Serumretinolkonzentration nicht auffindbar sein. Leider gibt es zum Verlauf der Retinolkonzentration unter parenteraler Ernährung nicht viele Untersuchungen mit mehr als einzelnen Patienten, sodass auch in der Literatur kaum Informationen darüber erhältlich sind. Ein wenig enttäuschend ist dieses Ergebnis dahingehend, dass durch den nichtvorhandenen Einfluss der Beobachtungsdauer eine generelle Überdosierung der Retinylester weniger wahrscheinlich ist, als zu erwarten wäre. Es besteht die Vermutung, dass bei längerer Beobachtungsdauer Überdosierungen dennoch häufiger festgestellt werden können.

Neben Alter, Geschlecht und Beobachtungszeitraum wurden auch die Grunderkrankungen der Patienten auf ihren Einfluss auf die Retinolkonzentration im Blut hin untersucht. Die Patienten wurden dazu in acht Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe besteht aus Patienten mit entzündlichen Erkrankungen meist des Darms, wobei die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen hier den größ-

ten Teil ausmachten. Die Patienten der zweiten Gruppe litten an verschiedenen nichtentzündlichen Erkrankungen ohne Malignität, was sie von den folgenden Gruppen unterscheidet. Das Gros der Patienten litt an Malignomen des Gastrointestinaltrakts und anderer Organe. Die dritte Gruppe vereinte also Patienten mit Karzinomen des Mundes, Rachens und malignen Erkrankungen des Halses, die vierte und fünfte Gruppe bestand aus Patienten mit Ösophagus- und Magenkarzinomen, die die größten Gruppen von Einzeldiagnosen darstellten. Die sechste Gruppe enthielt Patienten mit Kolon-, Sigma- und Rektumkarzinomen. Die siebte und achte Gruppe von Patienten zeigte Erkrankungen, die nicht in direktem Zusammenhang mit dem Gastrointestinaltrakt standen. Von diesen litt ein Teil unter gynäkologischen oder urologischen Tumoren. Die achte Gruppe enthielt alle weiteren Diagnosen, die sich in keine der zuvor genannten Gruppen einordnen ließen.

In Berechnung C zeigten nur drei dieser Gruppen, die entzündlichen, nichtentzündlich-nichtmalignen Erkrankungen und die Kolontumoren, einen Einfluss auf die Höhe der Retinolkonzentration. Alle anderen Grunderkrankungen scheinen keinen Einfluss auf Verteilung, Verbrauch etc. von Retinol zu haben.

Für eine Gruppe ließ sich dabei gar kein Ergebnis ermitteln. Dabei handelte es sich um die achte Gruppe. Dieses Ergebnis ist nicht verwunderlich, da diese die inhomogenste Gruppe der Berechnung ist. Daher lässt sich auch keineswegs ausschließen, dass einzelne Erkrankungen, die mit anderen in dieser Gruppe zusammengefasst wurden, Einflüsse auf die Höhe der Serumretinolkonzentration haben. Da aber jeweils nur einzelne Patienten unter den verschiedenen Erkrankungen dieser Gruppe litten, lässt sich ein Einfluss dieser einzelnen Erkrankungen in einer solchen Berechnung nicht mit ausreichender Sicherheit nachweisen. Für die anderen vier Gruppen von Erkrankungen ließen sich in allen Einzelberechnungen Schätzwerte ermitteln, diese waren aber von Ausnahmefällen abgesehen nicht signifikant.

Unter der Annahme, dass einige Erkrankungen die Verteilung und den Verbrauch von Retinol beeinflussen, ist das Ergebnis, dass die Tumoren des oberen Gastrointestinaltrakts keinen Einfluss haben, nur zum Teil überraschend. Wie

im nachfolgenden Abschnitt näher erläutert wird, wird in den Schleimhäuten des Darms ein größerer Teil des Serumretinols verbraucht. Die Schleimhautreale von Magen, Ösophagus und Mund-Rachen-Bereich machen insgesamt nur einen geringen Teil dieses Verbrauchs aus und sind zudem, von den lymphatischen Geweben des Rachenrings, die bei den hier zusammengefassten Erkrankungen nicht oft betroffen sind, einmal abgesehen, immunologisch nicht so aktiv. Der Verbrauch von Vitamin-A-Verbindungen bleibt daher bei den Patienten dieser Gruppen wenig eingeschränkt. Dies könnte die Ursache dafür sein, dass für diese Erkrankungen kein Einfluss auf die Höhe der Serumretinolkonzentration nachweisbar war. Ein weiterer möglicher Faktor ist die Therapie der Erkrankungen. Da bei den Tumoren des Darms meist größere Teile reseziert werden, und somit auch in der Vitamin-A-Bilanz später fehlen, sind große Sicherheitsabstände und ausgedehnte Resektionen im Bereich von Hals, Ösophagus und Magen oft nicht möglich oder nicht sinnvoll. Dadurch wird deutlich weniger Gewebe entfernt, welches potentiell Vitamin A verbraucht, als bei den Tumoren z. B. des Kolons.

Eine Ausnahme unter den Grunderkrankungsgruppen bilden die Tumoren der Reproduktionsorgane und der ableitenden Harnwege, die keinen direkten Bezug zum Gastrointestinaltrakt haben. Obwohl hier beim Gesunden größere Mengen Vitamin A verstoffwechselt werden, welches nach Erkrankung, operativer Therapie und Strahlentherapie eigentlich übrig bleiben müsste, zeigen diese Erkrankungen keinen erhöhenden Einfluss auf den Retinolspiegel. Dies ist auch insofern erstaunlich, als einige dieser Erkrankungen auch die ableitenden Harnwege betreffen und über die postrenale Niereninsuffizienz zumindest in einzelnen Fällen eine Erhöhung der Serumretinolkonzentration bewirken können. Warum diese Erkrankungen also keinen Einfluss zeigen, muss vorerst offen bleiben.

Eine Möglichkeit, die dazu beitragen kann, dass diese nicht zu einer Erhöhung der Serumretinolkonzentration führen, ist ein erhöhter Verbrauch von Vitamin-A-Verbindungen bei verschiedenen malignen Erkrankungen. Bei manchen Formen von Leukämien konnte nachgewiesen werden, dass durch die differenzierungsfördernde Funktion von Vitamin A der Verbrauch bei der Entstehung sol-

cher Erkrankungen zunehmen kann (vgl. Kapitel 3.1.2). Dies ist zwar nur bei wenigen malignen Erkrankungen bekannt, könnte hier aber eine gewisse Rolle spielen. Um diesen Ansatz zu bestätigen, müsste der vermehrte Verbrauch von Vitamin-A-Verbindungen bei jeder einzelnen Erkrankung belegt werden. Weiterhin müsste erwiesen werden, dass diese Veränderung des Verbrauchs über die Zeit der akuten Erkrankung hinaus aufrecht erhalten wird, damit dieser Mechanismus auch bei Patienten wie den hier untersuchten einer Erhöhung der Retinolkonzentration entgegenwirken kann.

7.2.2 Einfluss entzündlicher Erkrankungen auf den Vitamin-A-Haushalt

Zu den Faktoren, die in der vorliegenden Untersuchung einen erhöhenden Einfluss auf die Serumretinolkonzentration zeigten, zählt auch die Zugehörigkeit zu folgenden drei Gruppen von Grunderkrankungen: Entzündliche Erkrankungen, nichtentzündlich-nichtmaligne Grunderkrankungen und Kolon-, Sigma- und Rektumkarzinome. Im folgenden Abschnitt wird versucht diesen erhöhenden Einfluss auf die Systeme, in denen Vitamin A eine Rolle spielt, zu beziehen.

Die entzündlichen Erkrankungen, meist chronisch entzündliche Darmerkrankungen, zeigen in allen 15 Teilberechnungen der Berechnung C einen signifikant erhöhenden Einfluss auf die Serumretinolkonzentration. Das Vorliegen einer solchen Erkrankung begünstigt also die Entstehung erhöhter Retinolspiegel. Als besonders wichtig in diesem Zusammenhang erscheinen die Funktionen, die Vitamin A vor Ort in der Darmschleimhaut und den darunter liegenden Geweben ausübt. Verschiedene Vitamin-A-Verbindungen tragen hier wie in Kapitel 3.2.1 beschrieben zu Regeneration und Aufrechterhaltung der Schleimhäute bei.

Weiterhin sind Vitamin-A-Verbindungen an der Synthese von Glykoproteinen, die zum Schutz der Schleimhäute dienen und auch andere Funktionen erfüllen, beteiligt (vgl. Kapitel 3.1.3).

Beim Gesunden sind die Gewebe der Verdauungsorgane ständig immunologisch aktiv. Einerseits müssen Pathogene erkannt und bekämpft werden, die mit der Nahrung aufgenommen werden, andererseits viele körperfremde Bestandteile

als nicht pathogen eingestuft und toleriert werden. An beiden Funktionen ist Vitamin A, wie in Abschnitt 3.2.2 genauer beschrieben, maßgeblich beteiligt. Für die Immunabwehr sind Vitamin-A-Verbindungen für die Entwicklung und Differenzierung verschiedener spezifisch und unspezifisch aktiver Immunzellen, wie Lymphozyten, NK-Zellen, Makrophagen und Granulozyten essentiell, sie stimulieren die Synthese von sekretorischem IgA durch Plasmazellen, die sich in großer Zahl in der Darmschleimhaut ansiedeln, und sorgen dafür, dass die verschiedenen Immunzellen und ihre Vorstufen die dortigen Gewebe ansteuern und erreichen können.

Gleichzeitig fördern Vitamin-A-Derivate auch die Ausbildung der Oralen Toleranz. Dafür haben sie an manchen Stellen fördernde Wirkungen, an anderen Stellen hemmen sie bestimmte Immunfunktionen. Vitamin A ist für die Entwicklung von T-regulatorischen Zellen verantwortlich, die überschießende Immunreaktionen auf Nahrungs- und andere Bestandteile aber auch gegenüber körpereigenen Strukturen verhindern. Dazu werden im Darmgewebe selbst die dafür benötigten Substanzen $TGF\beta$ und all-trans-Retinsäure in großen Mengen hergestellt, im Falle der ATRA aus Retinol. Die fertigen regulatorischen T-Zellen sezernieren dann antiinflammatorische Zytokine, die trotz der Erkennung als fremd die Vernichtung der Bestandteile und die damit einhergehende Entzündungsreaktion verhindern. Wichtigstes Organ für diese Vorgänge ist das darmassoziierte lymphatische Gewebe (GALT), in dem mit Unterstützung dendritischer Zellen, die ihrerseits selbst von Vitamin-A-Verbindungen abhängig sind, diese T-Lymphozyten entstehen.

Die hemmende Wirkung der Vitamin-A-Verbindungen betrifft insbesondere T_H17 -T-Lymphozyten, die ohne die Hemmung durch all-trans-Retinsäure verschiedene proinflammatorische Zytokine sezernieren, die Entzündungsreaktionen im Gewebe fördern und so einerseits die Immunität gegen verschiedenste Pathogene und Tumorzellen ermöglichen, andererseits bei einigen Autoimmunerkrankungen erkrankungserhaltend wirken.

Vor diesem Hintergrund gibt es verschiedene Möglichkeiten, wie die erhöhende Wirkung von entzündlichen Erkrankungen auf die Serumretinolkonzentration

zustände kommen könnte.

Diese Erkrankungen können langfristig durch die chronische Entzündung zu großflächigen Vernarbungen der Schleimhäute führen; diese degenerieren und bilden anstelle des regelrechten Schleimhautaufbaus Fibrosen. Dadurch wird hier kein Vitamin A zur Regeneration der Schleimhäute mehr benötigt, es wird weniger Retinol verbraucht und bei gleicher Aufnahme könnte die Serumretinolkonzentration ansteigen.

Weiterhin kann es durch die Entzündung zu Fisteln und Arrosionen von Blutgefäßen sowie zu potentiell malignen Veränderungen kommen, die die Resektion auf Dauer auch größerer Abschnitte des Darms nötig werden lassen, was die Vitamin-A-verbrauchenden Gewebe weiter vermindert. Dabei gehen nicht nur Schleimhautbereiche verloren, sondern unter Umständen auch Teile des GALT, wo Retinol ebenfalls in größerer Menge verstoffwechselt wird.

Der bei entzündlichen Erkrankungen erhöhte Bedarf an Vitamin-A-Verbindungen zur Regeneration der Schleimhäute könnte über mögliche kompensatorische Regulationsmechanismen die Bereitstellung von Retinol aus Speichergeweben erhöhen und die Verteilung von Vitamin-A-Verbindungen verändern. Wird dann durch Verlust von Schleimhautgewebe der Verbrauch von Retinol vermindert, könnte dies ebenfalls zur Erhöhung der Serumretinolkonzentration beitragen.

Eine weitere Option ist die Störung der Oralen Toleranz, für deren Entwicklung Vitamin-A-Verbindungen wichtige Triebfedern sind. Bei vielen entzündlichen Darmerkrankungen, aber auch zum Beispiel bei glutensensitiven Enteropathien, könnte diese Orale Toleranz von vornherein gestört sein. Auch daraus ergeben sich Zusammenhänge mit dem Vitamin-A-Stoffwechsel, der einerseits bei solchen Erkrankungen vielleicht von vornherein eingeschränkt ist, andererseits aber auch unter der Erkrankung so verändert wird, dass erhöhte Serumretinolkonzentrationen entstehen. Insbesondere die T-regulatorischen Zellen, Hauptbestandteile immunologischer Toleranzentwicklung, benötigen für ihre Entwicklung Vitamin A. Die ständige Aktivierung des Immunsystems vor Ort könnte zu einem erhöhten Verbrauch von Vitamin-A-Verbindungen führen und so die

Umverteilung und die Bereitstellung von Retinol beeinflussen. Fällt der immunologische Reiz durch therapeutische Maßnahmen und den Beginn einer parenteralen Ernährung weg, bleibt das bereitgestellte Retinol ungenutzt übrig und zirkuliert im Blut, was die Serumretinolkonzentration erhöht.

Leider gibt es bisher keine Möglichkeit der Quantifizierung der im Schleimhaut- und Immunsystem des Darms verbrauchten Vitamin-A-Mengen, bekannt ist nur, dass es sich hierbei um größere Mengen handeln muss. Fallen in diesen Geweben Teile des Vitamin-A-Stoffwechsels aus, sinkt der gesamte Vitamin-A-Verbrauch und dadurch natürlich auch der Gesamtbedarf. Da auch diese Patienten den gleichen Betrag an Retinoläquivalenten erhalten wie die anderen, bei denen der Verbrauch uneingeschränkt ist, ist es nicht sehr überraschend, dass sie erhöhte Retinolspiegel aufweisen.

7.2.3 Einfluss nichtentzündlicher, nichtmaligner Erkrankungen auf den Vitamin-A-Haushalt

Die zweite Gruppe, die in Berechnung C signifikant erhöhende Einflüsse auf die Serumretinolkonzentration zeigte, enthält Patienten mit Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, die nicht durch Entzündungen und auch nicht durch Tumoren parenteral ernährungspflichtig wurden. Verglichen mit entzündlichen Darmerkrankungen und Kolontumoren ist diese Gruppe eher heterogen. Obwohl die Zugehörigkeit zu dieser Gruppe einen erhöhenden Einfluss zeigt, ist die Suche nach Ursachen dafür schwieriger. Für einen Teil der Patienten trifft die eine oder andere Begründung aus dem vorigen Abschnitt ebenfalls zu, denn auch hier gibt es Patienten, die einen Teil ihres Gastrointestinaltrakts durch Verletzungen und Operationen verloren haben. Zu diesen gehören zum Beispiel Patienten, die durch schwere Traumata oder durch Durchblutungsstörungen der Mesenterialgefäße große Schäden am Darmgewebe erlitten. Durch solche Erkrankungen werden Schleimhäute und Darmwände durch die Verletzungen selbst und durch nachfolgende Operationen vermindert. Wie bereits in Kapitel 7.2.2 beschrieben könnte dieser Verlust von Geweben wie Mukosa und GALT, die größere Mengen Vitamin A verbrauchen, dazu führen, dass weniger Vitamin

A benötigt wird und sich bei gleicher Zufuhr in anderen Geweben anlagert und die Serumkonzentration von Retinol erhöht.

Bei anderen Patienten dieser Gruppe mit Diagnosen wie zum Beispiel Anorexia nervosa sind diese Argumente nicht schlüssig, generell wäre bei ihnen durch die Mangelernährung vor Beginn der Ernährungstherapie im Gegenteil eher mit einem Vitamin-A-Mangel zu rechnen. Fraglich bleibt also, ob diese Gruppe vor allem durch die oben besprochenen Zusammenhänge bestimmt wird. Eine Differenzierung innerhalb der Gruppe dieser Erkrankungen könnte genaueren Aufschluss geben.

7.2.4 Einfluss von Kolon-, Sigma- und Rektumtumoren auf den Vitamin-A-Haushalt

Die dritte Gruppe von Grunderkrankungen besteht aus Patienten mit Kolon-, Sigma- und Rektumkarzinomen. Solche Diagnosen führen nur zur Notwendigkeit einer parenteralen Ernährung, wenn der Befund ausgedehnt ist oder es durch Komplikationen wie Metastasen oder Folgeprobleme wie Vernarbungen und Strikturen und Langzeitschäden der in manchen Fällen durchgeführten Bestrahlungstherapie zu Einschränkungen der Funktion des Gastrointestinaltrakts kommt. Fast alle Patienten werden aber operativ behandelt, wodurch es zum Verlust von Gewebe kommt. Bei ausgedehnten Befunden kann dieser Verlust unter Einbeziehung von Sicherheitsabständen so groß sein, dass die verbliebene Resorptionskapazität zu gering ist. Da die Resorption vom Vorhandensein und dem regelrechten Aufbau der Schleimhäute abhängt, sind bei diesen Patienten die restlichen Schleimhautareale zu gering, um die Resorption zu gewährleisten, ihre Ernährung muss durch die parenterale Gabe gesichert werden.

Wie in den Abschnitten 3.2 und 7.2.2 beschrieben, verbrauchen Schleimhäute und mukosaassoziiertes und darmassoziiertes Immunsystem große Mengen an Vitamin A. Bei malignen Erkrankungen kommen noch weitere lymphatische Gewebe des Mesenteriums hinzu, die bei ausgedehntem Befall mit entfernt werden. Diese Gewebe verbrauchen für die Entwicklung und Differenzierung sowie für die Funktion von Schleimhaut- und Immunzellen größere Mengen Vitamin

A und stehen dafür nach der Resektion nicht mehr zur Verfügung. Das Retinol könnte also in anderen Kompartimenten akkumulieren, so auch im Blut, womit die Kolontumoren zur Erhöhung der Serumretinolkonzentrationen beitragen können.

7.3 Fehlende potentielle Einflussfaktoren

Einige der hier untersuchten Laborparameter und Grunderkrankungen zeigen einen erhöhenden Einfluss auf die Serumretinolkonzentration. Wie aber bei einzelnen Laborparametern und im Überblick über die Grunderkrankungen beschrieben, fehlen zur abschließenden Bewertung dieser Ergebnisse eine Reihe von anderen Einflussfaktoren und weitere Erkenntnisse.

Einige der Laborparameter, deren erhöhender Einfluss eindeutig nachgewiesen ist, stehen mit anderen Laborparameter in enger Beziehung. Von letzteren kann ein ähnlicher Einfluss zwar angenommen werden, dies konnte aber im Rahmen dieser Untersuchung nicht belegt werden. Weiterhin sind manche der Ergebnisse zumindest auf den ersten Blick widersprüchlich, z. B. dass zwar der Quickwert, nicht aber die pTT einen Einfluss haben soll, oder dass sich keinerlei Zusammenhänge mit Leberenzymen oder nur geringere mit den Immunglobulinen berechnen ließen, obwohl beide inhaltlich in engerem Zusammenhang mit Vitamin-A-Verbindungen stehen, als z. B. Phosphat. Vermutlich sind hier eine Reihe biochemischer Abläufe nicht ausreichend aufgeklärt, und es bestehen mit Sicherheit noch unbekannt Verbindungen zwischen Vitamin A und manchen Systemen, die sich in den hier untersuchten, eventuell aber auch in anderen Laborparametern niederschlagen.

Es gibt eine Reihe von Faktoren, von denen bekannt ist, dass sie den Vitamin-A-Haushalt beeinflussen, die aber in der vorliegenden Untersuchung nicht betrachtet werden konnten, da sie nicht oder nicht ausreichend häufig bei den hier untersuchten Patienten bestimmt worden waren. Weiterhin sind viele Systeme bekannt, die ebenfalls nicht oder nur zum Teil berücksichtigt wurden. Ein Beispiel dafür sind die Zusammenhänge zwischen Glukose- und Fettstoffwech-

sel einerseits und den Vitamin-A-Verbindungen andererseits. Glukose wurde zwar in die ersten beiden Berechnungen eingeschlossen, zeigte aber hier keine Zusammenhänge mit dem Vitamin-A-Gehalt. Andererseits ist bekannt, dass viele Faktoren aus dem Energiehaushalt, darunter auch Glukose, mit der Verteilung und dem Verbrauch von Vitamin A in Verbindung stehen (vgl. Kapitel 3.3.11). Stellvertretend für dieses ganze System des Glukosestoffwechsels wurde bei den hier untersuchten Patienten nur Glukose regelmäßig bestimmt, es gibt keine Auskünfte über Insulinresistenzen, Diabetes-mellitus-Erkrankungen als Begleiterkrankung oder direkte Verbindungsmoleküle zwischen Glukose- und Vitamin-A-Stoffwechsel, wie RBP4, das in vielen Studien eine Assoziation mit Diabetes-mellitus-Erkrankungen zeigte.

Wie bei den Einflüssen der Grunderkrankungen beschrieben kommen zu den fehlenden Laborbestimmungen Daten über die Ausdehnung operativer Therapiemaßnahmen hinzu. Nur solche Informationen können die Theorie untermauern, dass durch den Verlust von Darmgeweben der Bedarf an Vitamin-A-Verbindungen sinkt.

Eine wichtige Rolle spielen auch die Transportproteine RBP und Transthyretin, die nicht bestimmt worden sind, deren Menge und Subklassifizierungen wie bereits öfters erwähnt aber einen großen Einfluss auf die Verteilung von Vitamin-A-Verbindungen haben und eventuell auch zum „Pooling“ von Vitamin A im Blut beitragen können.

Ein weiterer potentieller Einflussfaktor ist das Gewicht. Aufnahme, Bedarf und Verbrauch der meisten Nahrungsstoffe hängen mit dem Körpergewicht eng zusammen. Hinzu kommt beim Vitamin-A-Stoffwechsel, dass Vitamin-A-Verbindungen meist lipophil sind und daher in größerer Menge im Fettgewebe gespeichert werden können (vgl. Kapitel 2.1).

Ein interessantes Gebiet, das vermutlich zunächst bei Gesunden abgesteckt werden müsste, ist die Frage, ob die Zusammensetzung der verschiedenen Vitamin-A-Derivate und Vorstufen in der üblichen Nahrung eine Bedeutung hat und welche Auswirkungen sie auf die Verteilung und Speicherung sowie den Verbrauch von Vitamin-A-Verbindungen hat.

Weiterhin interessant wäre der Zusammenhang von Begleiterkrankungen mit dem Vitamin-A-Spiegel. Von manchen Erkrankungen ist bekannt, dass sie Einflüsse auf die Höhe des Retinolspiegels haben können, dazu gehören wie oben erwähnt z. B. Diabetes mellitus I und II, Niereninsuffizienz und verschiedene Stoffwechselerkrankungen aber auch infektiöse und autoimmunologische Erkrankungen. Sie können sowohl erhöhende wie auch senkende Einflüsse zeigen und greifen in viele Prozesse, an denen Vitamin-A-Verbindungen beteiligt sind, ein.

7.3.1 Retinolbindendes Protein und Transthyretin

Die erste Bestimmung, die bei weiteren Untersuchungen der Konzentrationen von Vitamin-A-Verbindungen zusätzlich durchgeführt werden sollte, ist die Menge an Retinolbindendem Protein. Da es meistens 1:1 gebunden an Retinol vorliegt, kann es Auskünfte über die Versorgung mit Retinol und dessen Freisetzung aus der Leber geben. RBP hat darüber hinaus noch weitere Funktionen. Einige dieser Funktionen betreffen nur einzelne Subklassen, darunter vor allem RBP4. Bisher unbekannt ist, ob es bei manchen Menschen mengenmäßige Verschiebungen zwischen den RBP-Unterarten gibt und ob dies zur Entstehung von Erkrankungen beitragen kann. Weiterhin ist nicht klar, ob die verschiedenen Untergruppen gleichmäßig am Retinoltransport im Blut beteiligt sind, oder ob einzelne Untergruppen zum größten Teil an anderen Prozessen mitwirken und für den Transport nicht mehr zur Verfügung stehen.

Die Gesamtmenge des zirkulierenden RBPs ist abhängig von entzündlichen Aktivitäten; bei Akute-Phase-Reaktionen ist es vermindert. Dies gilt auch für Transthyretin, das an den RBP-Retinol-Komplex gebunden wird, um die Filtration über die Niere zu verhindern. Transthyretin ist außerdem für den Transport von Schilddrüsenhormonen zuständig (vgl. Kapitel 3.3.16). In wie fern Schilddrüsenhormone durch die Bindung an Transthyretin den Transport von Retinol beeinflussen, ließ sich in der vorliegenden Untersuchung nicht klären, da Thyroxin bereits in Berechnung A kein signifikantes Ergebnis lieferte und so nicht

in Berechnung C einbezogen wurde.

Beide Proteine sind also wichtige Transportproteine, negative Akute-Phase-Proteine und auch an verschiedenen auf den ersten Blick vom Vitamin-A-Haushalt unabhängigen Zusammenhängen aktiv beteiligt. Ihre Konzentrationen bestimmen die Serumkonzentration von Retinol mit, was dadurch belegt ist, dass es bei Akute-Phase-Reaktionen zur Verminderung der Retinolkonzentration kommt, die auf die Verminderung von RBP bzw. Transthyretin zurückgeführt wird.

Dabei ist interessant, dass diese Verminderung nicht durch Albumin ausgeglichen wird. Albumin selbst kann wie in Kapitel 7.1.1 beschrieben ebenfalls Retinol transportieren. Unklar ist aber, in welchem Ausmaß und unter welchen Bedingungen es Retinol transportiert. Bei Versuchstieren, die kein RBP synthetisieren konnten, konnte Albumin diesen Mangel komplett kompensieren. Wie viel des täglich aufgenommenen Retinols allerdings über Albumin transportiert wird, ist nicht klar. Diese Zusammenhänge können insbesondere bei der Entstehung von Hypervitaminosen eine größere Bedeutung erlangen. Leider sind wie im vorliegenden Fall solche Untersuchungen ohne die Bestimmung von RBP im Serum nicht möglich. Dabei gehört RBP mit Sicherheit zu den Faktoren, die die Serumkonzentration von Retinol erhöhen können.

Ähnliches gilt für Transthyretin, das die Ausscheidung von Retinol durch seine Molekülgröße verhindert. Zumindest müsste eine Verminderung von Transthyretin auch mit Verlusten von Retinol über die Niere einhergehen, wie dies bei manchen Erkrankungen in der Akuten Phase bereits nachgewiesen werden konnte.

Diese Zusammenhänge sollten auch bei den hier vorgestellten Patienten mit Hypervitaminose A überprüft werden.

7.3.2 Retinylesterspeicherung in der Leber

Ein wichtiger Bereich des Vitamin-A-Haushalts ist die Verteilung innerhalb des Körpers. Die Serumkonzentration von Vitamin A wird normalerweise in relativ

engen Grenzen gehalten. Überschüssiges Vitamin A wird in der Leber und im Fettgewebe gespeichert. Unklar ist, ob diese Verteilung bei den hier untersuchten Patienten durch äußere Faktoren verändert wird und durch eine Verschiebung der Speicher die Erhöhung der Serumkonzentration begünstigt wird. Die Bestimmung der Serumretinolkonzentration ermöglicht hierzu keine Einschätzung, die einzige Möglichkeit den Gesamtgehalt an Vitamin-A-Verbindungen abzuschätzen ist die bioptische Untersuchung von Lebergewebe auf hier gespeicherte Retinylester. Eine solche Untersuchung wurde bei keinem dieser Patienten durchgeführt und dient auch normalerweise nur im Tierversuch der Bestimmung des Vitamin-A-Gehalts. Da es bisher keine nichtinvasive Methode gibt, den Retinylestergehalt der Leber abzuschätzen, können über Verschiebungen von Vitamin-A-Verbindungen zwischen den Kompartimenten keine Aussagen getroffen werden.

Interessant wäre dennoch, ob es bei den hier untersuchten Patienten Veränderungen der Verteilung gibt und wie sich die Leberretinylesterkonzentrationen zu den Schwankungen der Serumretinolkonzentrationen verhalten. Fest steht, dass in manchen Situationen, z. B. bei Akute-Phase-Reaktionen, die Serumretinolkonzentration sinkt, und nach Abklingen der Entzündung auch wieder ansteigt, ohne dass die Leberspeicher davon berührt werden. Dementsprechend handelt es sich nur dann um eine echte Überdosierung, wenn auch die Retinylesterkonzentrationen der Leber und des Fettgewebes zunehmen. Besteht dagegen kein Zusammenhang zwischen erhöhtem Serumretinol und Retinylestergehalt der Leber, ist davon auszugehen, dass die Verteilung bei den Patienten dieser Untersuchung aus unbekanntem Gründen von der bei Gesunden abweicht. Aus genannten Gründen ist es nicht möglich die Zusammenhänge zwischen Leber- und Serumkonzentrationen bei allen Patienten zu überprüfen. Vielleicht werden aber bei einem Teil der Patienten aus anderen Gründen Leberbiopsien durchgeführt, sodass dann Proben zusätzlich auf den Retinylestergehalt untersucht werden könnten. Sollte sich bei einer solchen Untersuchung herausstellen, dass die erhöhten Serumkonzentrationen in vielen Fällen auch mit erhöhten Retinylesterkonzentrationen in der Leber einhergehen, wäre dies ein weiteres Argu-

ment für eine Reduzierung der Zufuhr, zumindest bei Patienten mit bestimmten Konstellationen von Laborparametern, Grunderkrankungen, erhöhten Serumretinolspiegeln und Leberretinylestergehalt.

7.3.3 Retinylesterspeicherung im Fettgewebe

Ein ähnlicher Aspekt, der auch mit der Speicherung der Retinylester zusammenhängt, ist das Gewicht der Patienten. Das Gewicht erlaubt über den Body-mass-Index eine Einschätzung des Körperfettanteils. Da das Fettgewebe neben der Leber das hauptsächliche Speicherorgan für Vitamin-A-Verbindungen vor allem in Form von Retinylestern ist, kann davon ausgegangen werden, dass mit erhöhtem Fettanteil auch die Speicherkapazitäten für Vitamin-A-Verbindungen zunehmen. Umgekehrt könnte es bei Patienten mit Mangelernährung und Untergewicht zu einer schnelleren Zunahme der Serumretinolkonzentrationen kommen, da Speicherkapazitäten zunächst nicht in ausreichender Menge zur Verfügung stehen.

Da sowohl Gewicht als auch Körperfettanteil einfach und nichtinvasiv bestimmt werden können, ist diese Möglichkeit bei einer weiteren Untersuchung der Zusammenhänge zwischen Serumretinolkonzentration und verschiedenen Einflussfaktoren relativ einfach zu überprüfen. Nicht so leicht zu ergänzen ist, ob sich der Retinylestergehalt innerhalb des Fettgewebes verändert bzw. bei den hier untersuchten Patienten im Vergleich mit Gesunden höher oder niedriger ist. Dafür gibt es bisher keine Untersuchungsmöglichkeiten, die im Rahmen einer solchen Studie angewandt werden könnten.

Obwohl die Speichermöglichkeiten für Retinylester in Leber und Fettgewebe vielfach beschrieben sind, bleiben Fragen z. B. nach Transportmolekülen offen. Wie des Öfteren erwähnt, sind für den Transport von Retinol RBPs entscheidend, von denen RBP4 auch im Fettgewebe als Adipozytokin beschrieben wurde. Welche Bedeutung dies aber für die Speicherung von Vitamin-A-Verbindungen im Fettgewebe hat und ob insbesondere RBP4 an der Freisetzung von Retinol aus den Speichern beteiligt ist, ist nach wie vor unklar. RBP trans-

portiert außerdem keine Retinylester, diese werden über Partikel des Fettsäurestoffwechsels transportiert. Retinol muss also vor der Speicherung von RBP abgespalten, aufgenommen und in der Zelle verestert werden. Retinylester hingegen können unverändert abgelagert werden. In dieser Hinsicht könnte die Vitamin-A-Versorgung ausschließlich mit Retinylestern, wie sie bei parenteraler Ernährung gegeben ist, eine Rolle spielen.

Leider gibt es zu Speicherungs- und Verteilungsunterschieden zwischen den einzelnen Vitamin-A-Derivaten nur wenige Untersuchungen. Da auch unter den Derivaten mit Vitamin-A-Aktivität verschiedene chemische Gruppen von Alkoholen, Aldehyden, verschiedenen Estern und Anderen vertreten sind, wäre es schließlich möglich, dass diese unterschiedlichen chemischen und physikalischen Eigenschaften bei der Speicherung und Verteilung von Vitamin-A-Verbindungen ausschlaggebend sind. Ebenso könnten auch Stoffe, die zu den Vorstufen und Derivaten ohne Vitamin-A-Aktivität zählen, dennoch einen Einfluss auf die Verfügbarkeit von Retinol haben. Dies erweitert die Auswahl an Faktoren, die zu unterschiedlichen Serumretinolkonzentrationen bei Gesunden mit abwechslungsreicher Ernährung und bei Patienten mit parenteraler Ernährung, die nur mit Retinylestern versorgt werden, führen, beträchtlich.

7.3.4 Weitere potentielle Einflussfaktoren

Die Auswahl der hier untersuchten Einflussfaktoren ist durch die Verfügbarkeit der Daten aus regelmäßigen Kontrolluntersuchungen der Patienten bedingt und nicht auf Zusammenhänge mit dem Vitamin-A-Stoffwechsel zugeschnitten. Daher lassen sich neben den in den vorhergehenden Abschnitten beschriebenen möglichen Einflussfaktoren noch viele weitere finden, bei denen eine Überprüfung ihrer Auswirkungen auf die Serumretinolkonzentration lohnend wäre.

Dazu gehören z. B. Schilddrüsenhormone, die wie Retinol an Transthyretin gebunden im Blut transportiert werden und so mit dem Vitamin-A-Transport eng verknüpft sind (vgl. Kapitel 3.3.16). Verbindungen ergeben sich auch aus dem Glukose- und Insulingleichgewicht, auf das Vitamin-A-Verbindungen zum Teil

Einfluss nehmen (vgl. Kapitel 3.3.11).

Unter den Laborparametern, die in Berechnung C einen erhöhenden Einfluss zeigten, waren auch zwei Enzyme, Cholinesterase und Lipase, für die eine solche Wirkung bisher nur in Einzelfällen beschrieben war. Offensichtlich nehmen auch Enzyme, die nicht direkt zum Vitamin-A-Stoffwechsel gehören, Einfluss auf ihn. Ausgehend davon, gibt es eine Reihe von Enzymen, darunter Lipasen, Lipoproteinlipasen, verschiedene Esterasen, die im Blut aber auch in verschiedenen Geweben vorkommen, den hier beschriebenen Enzymen ähneln und wahrscheinlich ebenso wie diese Vitamin-A-Verbindungen verstoffwechseln können, da sie zum Teil nicht besonders selektiv sind.

Ein Bereich, in dem Vitamin-A-Verbindungen ebenfalls eine Rolle spielen, ist die Produktion von Immunglobulinen. In den vorliegenden Berechnungen konnte zwar kein Zusammenhang nachgewiesen werden, es ist aber bekannt, dass Vitamin A für die Produktion von einigen Immunglobulinen, insbesondere von sekretorischem IgA essentiell ist. Welche Zusammenhänge zwischen anderen Untergruppen der Immunglobuline und dem Vitamin-A-Stoffwechsel bestehen, ist dagegen nicht eindeutig. Da Vitamin A aber auch in anderen Bereichen des Immunsystems bedeutsam ist und zur Entwicklung von B- und Plasmazellen beiträgt, ist nicht unwahrscheinlich, dass auch die Produktion weiterer Immunglobuline in gewisser Form von der Verfügbarkeit von Vitamin A abhängt. Dies könnte durch andere Untergruppen, die unter dem Einfluss von Vitamin A eher vermindert werden, aufgehoben werden, sodass sich letztendlich statistisch die Effekte aufheben.

Der Knochenstoffwechsel ist ein weiterer Bereich mit vielen Verbindungen zum Vitamin-A-Haushalt, die bisher nicht ausreichend aufgeklärt sind (vgl. Kapitel 3.3.17). Auch hier lassen sich bestimmt einzelne Faktoren finden, die unter bestimmten Bedingungen auch zur Erhöhung der Serumretinolkonzentrationen führen können. Da der Knochenstoffwechsel eines der ersten Systeme ist, die auf Erhöhungen der Serumretinolkonzentration mit pathologischen Veränderungen reagieren, sind die Zusammenhänge hier für die Einschätzung von Hypervitaminosesymptomen und für die Entstehung von Schäden durch Vitamin-A-

Überdosierungen außerordentlich wichtig.

Weitere nicht beachtete Aspekte ergeben sich aus Begleiterkrankungen, die bei den hier untersuchten Patienten nicht im ursprünglichen Datensatz dokumentiert sind, aber, es sei hier nur an Niereninsuffizienz oder Pankreaserkrankungen erinnert, zum Teil einen großen Einfluss auf die Höhe der Serumretinolkonzentrationen haben.

7.4 Folgen und Komplikationen der erhöhten Serumretinolkonzentrationen

Von den hier untersuchten 528 Patienten hatten 187 erhöhte Retinolkonzentrationen. Wie in den vorhergehenden Abschnitten beschrieben kann es sein, dass diese Erhöhungen auf bestimmte Konstellationen von Laborparametern und Grunderkrankungen zurückgehen.

Erhöhte Retinolkonzentrationen können verschiedene Symptome auslösen und langfristig zu Problemen führen. Zu differenzieren ist hierbei zwischen akuter Überdosierung und chronisch erhöhter Einnahme, bzw. Anreicherung. Akute Überdosierungen können durch medikamentöse Retinoidbehandlung und bei Einnahme großer Mengen von Supplementen auftreten. Innerhalb eines kurzen Zeitraums müssen extrem große Mengen von Vitamin A aufgenommen werden um die typischen Symptome einer akuten Hypervitaminose auszulösen (vgl. Kapitel 2.4). Die Patienten dieser Untersuchung nehmen zusätzlich zur Vitaminlösung im Rahmen ihrer parenteralen Ernährung weder Supplemente noch Retinoidmedikamente systemisch oder topisch ein. Bei ihnen sind also nur Symptome einer chronischen Überdosierung zu vermuten, die durch die beschriebenen längerfristig andauernden erhöhten Serumretinolkonzentrationen ausgelöst werden.

Die Symptome der chronischen Überdosierung sind relativ unspezifisch und können durch verschiedene andere Erkrankungen ebenfalls ausgelöst werden. Zu den typischeren und häufigeren Symptomen gehören gastrointestinale Probleme und Kopfschmerzen sowie die vermutlich schon bei mäßig erhöhten Se-

rumretinolkonzentrationen auftretenden Knochenumbauveränderungen, die Osteoporose begünstigen und zu Knochenschmerzen führen (vgl. Kapitel 3.3.17). Da gastrointestinale Auswirkungen der Hypervitaminosen bei den hier untersuchten parenteral ernährten Patienten sich vermutlich anders oder gar nicht äußern und Kopfschmerzen ein sehr unspezifisches Symptom sind, ist der Nachweis von Folgekomplikationen der Hypervitaminosen nicht einfach.

Hinzu kommt, dass die Patienten nicht regelmäßig auf mögliche Symptome der Hypervitaminose untersucht wurden. Einige Patienten klagten über krampfartige Beschwerden, andere Hinweise gibt es bisher nicht. Es wäre daher vermutlich sinnvoll die Patienten auf einzelne Symptome zu untersuchen, darunter Knochenveränderungen, Hautveränderungen und diese ebenso wie das Auftreten von Kopfschmerzen zu dokumentieren. Erst aus längerfristigen Daten könnten Rückschlüsse auf das Auftreten von Symptomen der Hypervitaminose gezogen werden.

Das Vorliegen solcher Symptome kann also nicht ausgeschlossen werden, da die Symptome eventuell in der Vergangenheit nicht den erhöhten Serumretinolkonzentrationen zugeordnet werden konnten. Andererseits ist aber auch klar, dass die Hypervitaminosen bei den hier untersuchten Patienten in den meisten Fällen nicht die Werte erreichen, die in anderen Studien, in denen die Auswirkungen von Hypervitaminose A untersucht wurden, vorliegen. Da die Hypervitaminose hier nicht so ausgeprägt ist, ist es unwahrscheinlich, dass Patienten das Vollbild einer chronischen Intoxikation entwickeln. Dennoch ist die Hypervitaminose nicht ungefährlich, da wie beschrieben einzelne Symptome auch schon bei mäßig erhöhten Serumretinolkonzentrationen auftreten.

7.5 Zusammenfassung der Interpretation

Die statistische Untersuchung möglicher Einflussfaktoren bietet einen Einblick in die Vielfalt der biochemischen Zusammenhänge, in denen Vitamin A eine Rolle spielt. Weiterhin zeigt die Auswahl an Laborparametern und anderen Einflussfaktoren, dass sehr unterschiedliche Stoffe und Konstellationen zur Er-

höhung der Serumretinolkonzentration beitragen können. Die Ergebnisse bieten auch Erklärungsansätze, wie es bei einem Viertel der Patienten zur Erhöhung der Serumretinolkonzentration kommen konnte. Gleichzeitig wird aber auch klar, dass die Ergebnisse keine einfache Erklärung der Entstehung der Hypervitaminose bei diesen Patienten liefern können und daraus auch kein Patentrezept zur Vermeidung erhöhter Retinolspiegel abgeleitet werden kann.

Eine Reihe der in der Einleitung dieses Kapitels angesprochenen Fragen konnte mit den zur Verfügung stehenden Mitteln und Informationen nicht geklärt werden. Zu diesen Bereichen gehören die Bewertung von Referenzbereichen und die Auswirkungen der Applikationsart und der Zusammensetzung des Vitaminpräparats auf den Retinolspiegel. Hierbei bleibt vieles zunächst Spekulation.

Ebenfalls unberücksichtigt bleibt die Bewertung der empfohlenen Tagesdosis an Vitamin A. Obwohl es Hinweise darauf gibt, dass zumindest bei manchen Patienten der tägliche Bedarf an Retinoläquivalenten zu hoch angesetzt ist, sind bis zur Entstehung einer definitiven Handlungsanweisung zur Reduzierung der täglichen Dosis weitere Untersuchungen erforderlich. Dieser Bedarf wird vor allem bei der Betrachtung der möglichen Komplikationen der Hypervitaminose A deutlich, die zum Teil auch schon bei geringer Erhöhung der Serumretinolkonzentration auftreten können.

Um Hinweise darauf zu sammeln, wie die häufigen erhöhten Serumretinolkonzentrationen bei den hier untersuchten Patienten zustande kommen, wurden Zusammenhänge zwischen einzelnen Laborparametern und der Höhe der Serumretinolkonzentration ermittelt. Bei einigen dieser Laborparameter ergaben sich erhöhende Einflüsse, die auf gut definierten Zusammenhängen basieren. Ein Beispiel dafür ist der erhöhende Einfluss des Kreatinins, das nicht selbst zur Erhöhung des Retinolspiegels beiträgt, sondern indirekt als Parameter einer Nierenfunktionseinschränkung diese in ihrem Ausmaß beschreibt. Dem Einfluss des Kreatinins liegt also die Niereninsuffizienz zu Grunde, die ihrerseits zur Erhöhung der Serumretinolkonzentration beiträgt, ein Zusammenhang, der auch durch andere Untersuchungen recht gut belegt ist.

Bei anderen Laborparametern sind die Zusammenhänge, wie sie zur Erhöhung

der Serumretinolkonzentration beitragen könnten und für welche ursächlichen Erkrankungen oder Veränderungen sie stehen nicht ganz so eindeutig. Ein gutes Beispiel für ein solches Dilemma ist die Aktivität der Cholinesterasen im Serum, die im Allgemeinen zur Überprüfung der Lebersyntheseleistung bestimmt wird. Aus der Syntheseleistung der Leber ergeben sich vielfältige Zusammenhänge mit dem Retinolspiegel, über andere Zwischenschritte wie zum Beispiel die Synthese von Retinoltransportproteinen trägt die Leberfunktion auch nachgewiesenermaßen zur Erhöhung der Serumretinolkonzentration bei. Andererseits zeigt auch in der vorliegenden Untersuchung nicht jedes Produkt der Leber einen erhöhenden Einfluss auf die Serumretinolkonzentration, wie es zu vermuten wäre, wenn die Syntheseleistung allein den Einfluss ausmachen würde. Außerdem handelt es sich bei den Cholinesterasen des Serums um eine Reihe von Enzymen, die ein breites Spektrum von Substraten, darunter auch Fettsäureester, zu denen auch Retinylester gehören, verarbeiten können. Wahrscheinlich trägt die Cholinesteraseaktivität selbst zur Erhöhung der Retinolkonzentration bei, indem Retinylester im Blut vermehrt gespalten werden.

Die statistische Untersuchung solcher Zusammenhänge lässt immer die genauen Mechanismen, wie diese Zusammenhänge entstehen, außen vor. Sie gibt auch keine Hinweise, ob die untersuchten Laborparameter selbst zur Erhöhung beitragen, oder ob sie Stellvertreter eines Stoffwechselprozesses sind, der der eigentliche Verursacher der Erhöhung ist. Diese Unterscheidung ist mitunter komplex; im Kapitel 7 wurde diese Einordnung versucht, obwohl fest steht, dass wichtige Bestandteile des Vitamin-A-Stoffwechsels als Anhaltspunkte fehlen und viele weitere mögliche Einflussfaktoren aus verschiedenen Gründen in dieser Untersuchung nicht berücksichtigt wurden.

Zu den Laborparametern, die zur Erhöhung der Serumretinolkonzentration beitragen, gehört Albumin. Dabei ist der Albumingehalt einerseits, ähnlich wie die Cholinesteraseaktivität ein Maß für die Syntheseleistung der Leber, die bei der Erhöhung der Serumretinolkonzentration eine Schlüsselfunktion innehat, und ein Maß für die ausreichende Versorgung mit Proteinen. Außerdem kann Retinol an Albumin gebunden transportiert werden. Ob diese Bindung

an Albumin bestimmte Funktionen innerhalb des Vitamin-A-Haushalts erfüllt, die bei der Bindung an RBP keine Rolle spielen, wird zwar verschiedentlich vermutet, entbehrt aber bisher einer fundierten Grundlage. Die Zunahme von Transportkapazitäten kann jedenfalls im Gleichgewicht auch zu einer Erhöhung des transportierten Stoffs führen. Entsprechend kann der Vitamin-A-Gehalt des Bluts durch die Zunahme von Albumin im Serum ansteigen.

Bestätigt wird die Bedeutung von Albumin für die Vitamin-A-Verfügbarkeit auch durch den erhöhenden Einfluss des Gesamtproteins im Serum, dessen mengenmäßig bedeutsamster Bestandteil das Albumin ist, sein Einfluss ist aber geringer als der des Albumins. Der Gesamtproteingehalt des Bluts vereint neben Albumin weitere Proteine wie Transferrin, Cholinesterase und Andere, die in dieser Untersuchung einen eindeutigen erhöhenden Einfluss auf die Serumretinolkonzentration haben, hinzu kommen Proteine, die hier nicht untersucht wurden, zum Beispiel RBP und Transthyretin, deren Einfluss erwiesen ist oder vermutet wird. Allerdings nehmen auch Proteine, die eher mit Erniedrigungen der Retinolkonzentration assoziiert sind, wie z. B. Akute-Phase-Proteine innerhalb des Gesamtproteins ihren Raum ein.

Ein anderer Bestandteil des Gesamtproteins, das C-reaktive Protein, hat als einziger in Berechnung C untersuchter Einflussfaktor eine senkende Wirkung auf den Retinolspiegel. Die vermindernde Wirkung des CrPs geht vermutlich auf die der CrP-Erhöhung zu Grunde liegende Entzündung zurück, die auch in anderen Studien Reduzierungen der Retinolkonzentration auslösen konnte. Während der Akuten Phase einer immunologischen Reaktion kommt es zur Verminderung der Retinoltransportproteine RBP und Transthyretin, die daher auch als negative Akute-Phase-Proteine bezeichnet werden. Dies ist vermutlich zumindest zum Teil ein Grund für den niedrigeren Retinolgehalt des Bluts bei CrP-Erhöhungen.

Es gibt also auch Proteine und Produkte der Leber, die der Entstehung von Hypervitaminosen A entgegenwirken. Dazu gehören die Akute-Phase-Proteine, die aber möglicherweise nicht die einzigen Proteine mit einer solchen Wirkung sind.

Ebenfalls komplex ist die Einordnung der Bestandteile des Eisenhaushalts, die in der vorliegenden Untersuchung signifikante Ergebnisse erbrachten. Sowohl der Eisen- als auch der Transferringehalt des Serums zeigen zunehmend einen erhöhenden Einfluss auf die Serumretinolkonzentration. Dieser ist von Interaktionen bei der Resorption, anders als in der Vergangenheit vermutet, offensichtlich unabhängig, da es sich schließlich um parenteral ernährte Patienten handelt.

Obwohl die genauen Zusammenhänge noch unklar sind, wird eine Funktion von Eisen bei der Freisetzung von Vitamin-A-Verbindungen aus der Leber als Grund dafür diskutiert. Daneben könnten Regulierungsmechanismen der Hämatopoese, bei der sowohl Eisen als auch Retinol in größeren Mengen benötigt werden, zu einem gleichsinnigen Anstieg beider Substanzen im Blut führen.

Sowohl Eisen als auch Vitamin A sind darüberhinaus an der Produktion von Erythrozyten maßgeblich beteiligt und können so den Hämoglobingehalt des Bluts erhöhen, von dem seinerseits ein erhöhender Einfluss auf die Serumretinolkonzentration nachweisbar ist. Der Zusammenhang erschließt sich in diesem Fall nicht direkt, insbesondere da sich für den Hämatokrit kein solches Ergebnis nachweisen lässt. Möglich wäre hier ebenfalls ein Einfluss der Nierenfunktion, die sowohl auf den Vitamin-A-Spiegel als auch auf die Blutbildung Auswirkungen haben kann.

Ähnliche Interpretationsschwierigkeiten ergeben sich auch bei der Untersuchung der Gerinnungsparameter. Während der Quickwert hier einen erhöhenden Einfluss auf die Serumretinolkonzentration besitzt, ließ sich für die pTT kein Zusammenhang nachweisen.

Der erhöhende Einfluss von Harnsäure und Lipaseaktivität, der in dieser Untersuchung nachgewiesen wurde, ist ebenfalls nicht ausreichend geklärt, obwohl auch in anderen Studien Hinweise auf einen solchen Einfluss zu finden sind.

Zusammenhänge zwischen Harnsäure- und Retinolspiegeln werden schon seit längerem vermutet, da sich die Symptome exzessiver Werte beider ähneln. Mit dem Harnsäuregehalt teilt der Retinolanstieg unter bestimmten Umständen die Ursache: Im Metabolischen Syndrom sind sowohl Hyperurikämien als auch Reti-

nolspiegelerhöhungen häufig und scheinen sich gegenseitig zu beeinflussen. Häufig sind dabei auch Cholesterinspiegelzunahmen, die in Berechnung C ebenfalls einen Einfluss auf die Höhe der Serumretinolkonzentration zeigen. Insbesondere LDL-Cholesterine können Retinol und Retinylester transportieren. Gleichzeitig bestehen im Fettstoffwechsel auch Verbindungen zu RBP4, das bei größeren Fettgewebsanteilen vermehrt gebildet und freigesetzt wird und Retinol transportieren kann. Darüber hinaus gibt es Hinweise darauf, dass bei Hypercholesterinämien die Menge des freien Retinols im Blut, die normalerweise gering ist, aus bisher ungeklärter Ursache ansteigen kann.

Zur Erklärung des Einflusses der Lipaseaktivität auf die Höhe der Serumretinolkonzentration werden zwei potentielle Mechanismen herangezogen. Bei Entzündungen des Pankreas werden Retinylester freigesetzt, die die Retinolkonzentration erhöhen können und die von der Lipase selbst als Substrat akzeptiert werden. Insbesondere in der Kombination beider Mechanismen könnte dies den Einfluss der Lipase auf den Retinolspiegel begründen.

Ein weiterer Einflussfaktor ist Phosphat, das mit dem Vitamin-A-Haushalt über den Knochenstoffwechsel in wechselseitigem Zusammenhang steht. Auch Phosphat zeigt einen erhöhenden Einfluss auf den Retinolspiegel, allerdings konnte der Zusammenhang über den Knochenstoffwechsel mangels weiterer Komponenten nicht näher überprüft werden. Manche Parameter des Knochenstoffwechsels, wie z. B. Vitamin D und Parathormon zeigten bereits in Berechnung A keine Korrelation und konnten daher nicht weiter berücksichtigt werden.

Ein verbindendes Element könnte auch hier die Nierenfunktion sein: Bei beginnender Niereninsuffizienz könnte der sekundäre Hyperparathyreoidismus beim Anstieg sowohl des Phosphats als auch des Retinols eine Rolle spielen, bei schwererer Niereninsuffizienz kommt es zu Retention und Akkumulation beider Substanzen. Unklar ist aber noch, ob auch die Pufferfunktion von Phosphat zum Anstieg des Retinols mit beitragen kann.

Der letzte Laborparameter, der einen erhöhenden Einfluss auf die Serumretinolkonzentration zeigt, ist Vitamin E, das durch seine antioxidanten Wirkungen die Inaktivierung und den Abbau von Vitamin-A-Verbindungen verzögern und

somit die Konzentration erhöhen kann.

In dieser Untersuchung ließen sich also 14 Parameter finden, die einen Teil der Retinolserumkonzentrationserhöhungen der hier vorgestellten Patienten erklären können. Auf der Hand liegt, dass diese Liste bei Weitem nicht vollständig ist. Hinzu kommt, dass viele der Zusammenhänge nur unzureichend aufgeklärt sind, und viele andere Parameter, die etwas Licht ins Dunkel hätten bringen können, nicht untersucht wurden.

Die Ergebnisse sind also keineswegs ausreichend für eine Gesamtbeurteilung des Vitamin-A-Haushalts, liefern aber wichtige Informationen, welche Prozesse zu erhöhten Retinolspiegeln führen können.

In Berechnung C zeigten die entzündlichen und nichtentzündlich-nichtmalignen Erkrankungen sowie die Kolonkarzinome als Grunderkrankungen erhöhende Einflüsse auf die Serumretinolkonzentration. Da diese Gruppen von Grunderkrankungen besonders viele Erkrankungen des Intestinaltrakts enthalten, liegt der Schluss nahe, dass die Zerstörung bzw. Entfernung von Darmgewebe der Grund für die errechneten erhöhenden Wirkungen ist. Alle anderen Erkrankungen, die bei den hier untersuchten Patienten zur Notwendigkeit der parenteralen Ernährung führten und bei denen es sich um maligne Erkrankungen verschiedener Organsysteme handelt, zeigten einen solchen Einfluss nicht.

Bei der Suche nach Ursachen für den erhöhenden Einfluss der Erkrankungen, bei denen Darmgewebe zerstört und durch operative Maßnahmen im Rahmen der Therapie entfernt wurde, ergeben sich zwei Punkte, an denen beim Gesunden ein relativ großer Anteil des täglichen Vitamin-A-Bedarfs verbraucht wird. Der erste Punkt sind die Schleimhäute, deren größter Teil die Oberfläche des Darmlumens bildet und die einerseits für die Resorption zuständig sind, andererseits Funktionen der Immunabwehr gegenüber Pathogenen haben. Im Rahmen der hier stattfindenden Immunantwort kommt es auch zur Entwicklung der Oralen Toleranz, die die Resorption vieler Nahrungsbestandteile erst möglich macht und ständige schwere Entzündungen im Darm verhindert.

Für die Ausbildung der Immunfunktionen und insbesondere bei der Entwick-

lung von Zellen, die die Orale Toleranz ermöglichen, ist Vitamin A ein essentieller Bestandteil. Ohne Vitamin-A-Verbindungen wäre eine normale Verdauung gar nicht möglich.

Außerdem ist Vitamin A neben seinen Funktionen im Gleichgewicht des Immunsystems wichtig für den Aufbau von Schleimhäuten. Vitamin A sorgt für den regelrechten Aufbau der sich ständig erneuernden Gewebe und ist auch bei Reparaturmechanismen erforderlich. Als Kofaktor bei der Synthese von Glykoproteinen trägt es außerdem zum Schutz dieser Schleimhäute bei. Da die Schleimhautareale sich ständig erneuern und regenerieren und im Darm eine sehr große Fläche einnehmen, ist davon auszugehen, dass Vitamin A hier in großer Menge verbraucht wird. Fehlen dagegen größere Areale auf Grund chronischer Entzündungen und ausgedehnter Resektionen, wie sie z. B. bei Morbus Crohn oder bei der Therapie von Kolonkarzinomen vorkommen, sinkt der Verbrauch von Vitamin A in diesem Gebiet deutlich ab. Mit dem sinkenden Verbrauch sinkt folglich auch der tägliche Bedarf; dies wird aber derzeit bei der Zusammensetzung der bei parenteraler Ernährung verabreichten Vitaminlösungen nicht berücksichtigt.

Problematisch ist, dass eine Quantifizierung, wie viel Vitamin-A-Einheiten wo verbraucht werden, nicht möglich ist. Viele der Vitamin-A-Verbindungen werden außerdem immer wieder recycelt, was die Mengenabschätzung des Verbrauchs weiter erschwert. Basierend auf einigen Studien kann davon ausgegangen werden, dass Vitamin A zum Aufbau von Schleimhäuten, zur Produktion von Glykoproteinen in mukosalen Geweben und für die Bereitstellung verschiedener Immunzellen des GALT verwendet und verbraucht wird. Da die Schleimhautareale des Darms groß sind, und die immunologisch aktiven Gewebe ebenfalls weite Strecken die Mukosa begleiten, liegt der Schluss nahe, dass der Verbrauch von Vitamin-A-Verbindungen an dieser Stelle einen großen Teil des aufgenommenen Vitamin A beim Gesunden ausmacht. Fehlen große Teile dieser Vitamin-A-verbrauchenden Gewebe, müsste der Bedarf sinken. Leider wurde diese Ausgangssituation bisher nicht näher untersucht.

Erhöhte Serumspiegel von Vitamin A können auf verschiedenen Ebenen verur-

sacht sein. Die erste Möglichkeit, dass der tägliche Bedarf insgesamt zu hoch angesetzt ist, erscheint bei den hier untersuchten Patienten nicht in jedem Fall gegeben, da nicht alle Patienten zu hohe Retinolspiegel aufweisen.

Der zweite Punkt, der zu erhöhten Retinolserumkonzentrationen führen kann, ist die Verschiebung von Vitamin-A-Verbindungen zwischen den unterschiedlichen Speicherkompartimenten und dem Blut sowie die Umwandlung anderer Vitamin-A-Verbindungen, die nicht gesondert untersucht wurden, in Retinol.

Die Überprüfung der Speichergewebe lässt sich nicht leicht bewerkstelligen. Da invasive Methoden zur Überprüfung eines möglicherweise für die Gesundheit der Patienten völlig unerheblichen Zusammenhangs ausgeschlossen werden müssen, bleiben nur modellhafte Untersuchungen einzelner Hinweise bzw. Stichprobenuntersuchungen bei einzelnen Patienten. Daher gibt es in der vorliegenden Untersuchung keine Aussagen über den Gehalt der Speichergewebe an Retinol bzw. Vitamin A in Form von Retinylester, was die Interpretation erhöhter Serumkonzentrationen deutlich erschwert.

Dass die Umwandlung anderer Vitamin-A-Verbindungen in Retinol eine Rolle spielen könnte, dafür sprechen die Einflüsse von Enzymen des Bluts wie die Cholinesterasen und die Lipase. Wobei auch dies nicht klar durch eine dokumentierte Abnahme von Retinylesterbeständen im Blut bewiesen werden kann. In diesem Zusammenhang könnte auch die Applikationsform von Vitamin A, das Retinylpalmitat, eine Rolle spielen. Anders als bei physiologischer Ernährung erhalten die parenteral ernährten Patienten ausschließlich diese Verbindung um ihren Bedarf an Retinoläquivalenten zu decken und keine anderen aktiveren oder weniger aktiven Derivate und Vorstufen.

Der dritte Punkt ist der Verbrauch von Vitamin A. Da Vitamin A nicht wie wasserlösliche Stoffe einfach ausgeschieden werden kann, wenn es nicht benötigt wird, sondern sich wie alle fettlöslichen Substanzen anreichern kann, verbleibt nicht verwendetes Vitamin A im Körper. An dieser Stelle könnten die oben beschriebenen Grunderkrankungen ansetzen, die den Verbrauch reduzieren und so zur Erhöhung der Vitamin-A-Bestände auch im Blut führen können.

Die Ausscheidung von Vitamin-A-Verbindungen ist der letzte Bereich, in dem

die Erhöhung der Serumretinolkonzentration entstehen kann. Bei Niereninsuffizienz ist die Ausscheidung von Vitamin-A-Verbindungen und der Abbau von Retinoltransportproteinen vermindert, was zur Akkumulation von Vitamin A führt und die Serumretinolkonzentration erhöht. Dies konnte anhand der Laborparameter Kreatinin und Harnstoff und ihrer Einflüsse auf die Höhe der Serumretinolkonzentration auch in dieser Untersuchung belegt werden.

Ohne weitere Untersuchungen dazu, wie die erhöhten Konzentrationen von Retinol zustande kommen, unter Berücksichtigung von RBP, Transthyretin sowie der Leber- und Fettgewebsspeicher, ist es schwierig aus diesen Ergebnissen zu schlussfolgern, dass es sich bei den Patienten mit erhöhten Serumretinolkonzentrationen um echte Überdosierungen handelt. Allerdings ist zumindest bei einigen Patienten mit bestimmten Konstellationen von Laborparametererhöhungen und Grunderkrankungen Vorsicht bei der hier verwendeten Dosierung von Retinylestern geboten. Ist ein Patient zum Beispiel auf Grund eines Kolonkarzinoms parenteral ernährungspflichtig geworden und hat als Begleiterkrankung eine chronische Pankreatitis, einen erhöhten Cholesterinspiegel oder eine Niereninsuffizienz und zeigt erhöhte Laborparameter, die einen erhöhenden Einfluss auf den Retinolspiegel haben, wäre es eventuell indiziert, die Dosis zu reduzieren, zumindest aber die Höhe der Serumretinolkonzentration regelmäßig zu überprüfen und auf toxische Nebenwirkungen von Vitamin A zu achten, etwa indem der Knochenstoffwechsel ebenfalls engmaschiger überwacht wird.

Bei Patienten mit diesen oder ähnlichen Konstellationen sind Überdosierungen durch den verminderten Verbrauch und Retentions- und Verschiebungsphänomene bereits bei deutlich niedrigerer Zufuhr nicht unwahrscheinlich. Kommt es dann zu erhöhten Retinolspiegeln, können diese unter Umständen gravierende Probleme verursachen, die durch die verminderte Zufuhr hätten vermieden werden können. Dementsprechend könnte es sinnvoll sein, Vitamin A bei solchen Patienten unabhängig von den anderen Vitaminen zu verabreichen.

Eine weitere Überlegung wäre, ob man mit einer Mischung von Vitamin-A-Derivaten und Vorstufen anstelle der reinen Gabe von Retinylestern, die in Anbetracht der Vielfalt von Vitamin-A-Verbindungen in der normalen Nahrung

recht unphysiologisch ist, einen Teil der Probleme, die durch die Vitamin-A-Aktivität entstehen können, besser kontrollieren könnte.

Substanzen wie β -Carotin können bei Bedarf ebenso in Retinol und andere Verbindungen umgewandelt werden, sind aber deutlich weniger toxisch und insbesondere an der Entstehung der Nebenwirkungen am Knochen, die schon bei geringen Erhöhungen der Retinolspiegel auftreten können, nicht beteiligt. Es müsste langfristig geprüft werden, ob eine veränderte Zusammensetzung der Vitamin-A-Supplementierung zur Minderung der Überdosierung beitragen kann.

8 Zusammenfassung

Ziel der Arbeit Seit längerem fallen bei parenteral ernährten Patienten immer wieder erhöhte Serumretinolkonzentrationen auf, ohne dass sich dafür einfache Gründe finden ließen. Ziel der Arbeit ist es, Einflussfaktoren aufzudecken, die zu diesen erhöhten Werten beitragen können.

2440 Laborwertsätze von insgesamt 528 langfristig parenteral ernährten Patienten wurden auf Zusammenhänge von 40 Laborparametern mit der Höhe der Serumretinolkonzentration hin untersucht. Von diesen 40 Laborparametern wurden die 15, bei denen ein Zusammenhang auf Grund von Vorbereitungsrechnungen zu vermuten war, näher betrachtet und ihr Einfluss auf die Serumretinolkonzentration im Anschluss geschätzt.

Weiterhin wurde der Einfluss verschiedener Grunderkrankungen und von Alter, Geschlecht und Dauer der parenteralen Ernährung auf die Serumvitamin-A-Spiegel berechnet.

Methodik Zunächst wurde die Häufigkeit erhöhter Serumretinolkonzentrationen bestimmt. Im Anschluss daran wurde nach möglichen Einflussfaktoren auf die Vitamin-A-Konzentration gesucht.

Die erste Vorbereitungsrechnung war eine Korrelationsberechnung, die zweite eine Regressionsanalyse; jeweils wurde die Höhe der Laborparameter mit der Höhe der Serumretinolkonzentrationen in Beziehung gesetzt. Die Korrelationsberechnung bezog dabei den ersten und letzten Laborwert pro Patient ein, die Regressionsberechnung nur das erste Laborergebnis.

Laborparameter, die in beiden Berechnungen signifikante Ergebnisse erbrachten, wurden gemeinsam mit weiteren Einflussfaktoren, die die Höhe des Retinolspiegels potentiell beeinflussen könnten, in einer weiteren Berechnung untersucht. Diese Berechnung bestand aus einem gemischten linearen Modell, in dem der Einfluss abgeschätzt werden konnte.

Aus der großen Fülle von Daten ergaben sich einige Schwierigkeiten, die erst mit Hilfe des gemischten linearen Modells der dritten Berechnung behoben werden

konnten. Erwähnenswert ist hier vor allem, dass die Patienten sehr unterschiedlich lang parenteral ernährt wurden. Dies schlägt sich in einer sehr verschiedenen Anzahl regelmäßiger Kontrolllaborwertbestimmungen nieder, somit konnte aber gleichzeitig der Einfluss der Dauer der parenteralen Ernährung geschätzt werden.

Die große Datenmenge bedingt durch die hohe Anzahl verschiedener Laborparameter, die aus den Kontrolluntersuchungen zur Verfügung standen, war bei der Planung der statistischen Berechnungen eine Herausforderung. Die Anzahl der zu berücksichtigenden Einzelwerte konnte mit Hilfe der beiden Vorbereitungsberechnungen zielgerichtet eingegrenzt werden.

Ergebnisse In der vorbereitenden Korrelationsberechnung ergaben sich für folgende Laborparameter signifikante Korrelationen mit der Höhe der Serumretinolkonzentration: Albumin, Bilirubin, Cholinesteraseaktivität, CrP, Eisen, Ferritin, Gesamtcholesterin, Gesamtprotein, Hämatokrit, Hämoglobin, Harnsäure, Harnstoff, IgA, Kreatinin, Lipaseaktivität, Magnesium, Osmolarität, Parathormon, pTT, Phosphat, Quickwert, Transferrin und Vitamin E. Alle anderen Laborparameter zeigten entweder keine ausreichende Signifikanz des Korrelationskoeffizienten oder ein signifikantes Ergebnis von 0.

In der Regressionsanalyse zeigten die folgenden Laborparameter signifikante, von 0 verschiedene Regressionskoeffizienten: Albumin, Cholinesteraseaktivität, CrP, Eisen, γ -GT, Gesamtcholesterin, Gesamtprotein, Glukose, Hämoglobin, Harnsäure, Harnstoff, Kreatinin, Laktat, Lipaseaktivität, Phosphat, Thromboplastinzeit, Transferrin, Triglyzeride, Vitamin D 1,25 und Vitamin E.

Von Laborparametern, die in beiden Vorbereitungsberechnungen signifikante Ergebnisse aufwiesen, wurde vermutet, dass ein Einfluss auf die Höhe der Serumretinolkonzentration besteht. Diese wurden in der dritten Berechnung berücksichtigt.

Die dritte Berechnung ergab für 14 der 15 hier erneut untersuchten Laborparameter einen erhöhenden Einfluss auf die Serumretinolkonzentration. Lediglich CrP wies einen negativen Schätzwert auf, trägt also zu einer Verminderung der

Retinolkonzentration bei. Folgende Laborparameter haben einen erhöhenden Einfluss: Albumin, Cholinesteraseaktivität, Eisen, Gesamtcholesterin, Gesamtprotein, Hämoglobin, Harnsäure, Harnstoff, Kreatinin, Lipaseaktivität, Phosphat, Thromboplastinzeit, Transferrin und Vitamin E.

Die dritte Berechnung zeigte weiterhin, dass weder das Alter noch das Geschlecht der Patienten einen Einfluss auf die Höhe der Serumretinolkonzentration hatten. Ebenso blieb auch die Dauer der parenteralen Ernährung ohne Einfluss auf den Vitamin-A-Spiegel.

Bei den Grunderkrankungen, die für diese Berechnung in acht Gruppen eingeteilt worden waren, ergaben sich für drei Gruppen signifikante Einflüsse. Entzündliche und nichtentzündlich-nichtmaligne Erkrankungen können ebenso wie Tumoren des unteren Gastrointestinaltrakts zu einer Erhöhung der Serumretinolkonzentration beitragen.

Für die anderen Grunderkrankungen, zu denen die Gruppen Ösophagus- und Magenkarzinome, HNO- und gynäkologische bzw. urologische Tumorerkrankungen sowie sonstige maligne Erkrankungen zählten, konnte in der dritten Berechnung kein Einfluss auf die Höhe der Serumretinolkonzentration nachgewiesen werden.

Fazit 15 Laborparameter sowie das Vorliegen bestimmter Grunderkrankungen tragen zur Erhöhung der Serumretinolkonzentration bei. Die Gründe dafür können sehr unterschiedlich sein. Tumorerkrankungen des Darmtrakts könnten z. B. durch die ausgedehnte operative Therapie, bei der große Teile des Darms inklusive Schleimhäute, GALT und Peyer-Plaques entfernt werden, die einen hohen Bedarf an Vitamin-A-Verbindungen haben, den Verbrauch von Retinol senken. Die fortgesetzte Gabe von Vitamin A im Rahmen der parenteralen Ernährung könnte so zu einer Überdosierung führen.

Die Zusammensetzung einer parenteralen Ernährung erfolgt standardisiert, die tägliche Vitamin-A-Dosis beträgt 3300 IE. Diese Dosierung ist unabhängig von Grunderkrankung, Gewicht und Vitamin-A-Status des Patienten und lässt auch keine Berücksichtigung von retinolkonzentrationserhöhenden Faktoren, von de-

nen in dieser Arbeit 17 aufgedeckt werden konnten, zu.

Liegen verschiedene Risikofaktoren, wie z. B. erhöhte Albuminkonzentrationen und Kreatinin- oder andere Werte bei einer entzündlichen Darmerkrankung, gleichzeitig vor, ist davon auszugehen, dass erhöhte Serumkonzentrationen auftreten, die zu einer chronischen Intoxikation mit Vitamin A beitragen können. Problematisch ist hierbei, dass sich die Supplementierung mit Vitamin A von vornherein aus einem Tagesbedarf Gesunder sowie einem „Sicherheitszuschlag“ von 60% zusammensetzt, was besonders bei reduziertem Verbrauch eine Überdosierung unausweichlich erscheinen lässt.

Zudem gibt es zwar die Möglichkeit, die Serumretinolkonzentration zu kontrollieren, Kontrollergebnisse außerhalb des Referenzbereichs haben aber oft keine Konsequenzen, da es nicht möglich ist, die Zufuhr von Vitamin A einzeln zu reduzieren.

Es ist also dringend erforderlich, die individualisierte Dosierung fettlöslicher Vitamine, besonders von Vitamin A, zu ermöglichen und weitere Forschungen zu Stoffwechsel und Bedarf sowohl bei Gesunden als auch bei künstlich ernährten Patienten mit verschiedensten Erkrankungen zu unternehmen. Für die Einschätzung der richtigen Dosierung sind neben den ermittelten signifikanten Parametern als Laborparameter der Serumgehalt an RBP und Transthyretin sowie ggf. der Lebergehalt an Retinylestern zu berücksichtigen.

Literatur

- [1] Produktbeschreibung Cernevit.
- [2] Abahusain MA, Al-Nadedh NN (2002) The Biochemical Status of Vitamin A and Alpha-tocopherol during Different Stages of Renal Disease and its Relationship to Diabetes. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 13:18–23.
- [3] Ahmad SM, Haskell MJ, Raqib R, Stephensen CB (2009) Markers of Innate Immune Function Are Associated with Vitamin A Stores in Men. *J Nutr* 139:377–385.
- [4] Aktuna D, Buchinger W, Langsteger E, et al. (1993) Beta-carotene, vitamin A and carrier proteins in thyroid diseases. *Acta Med Austr* 20:17–20.
- [5] Alarcón OM, Burguera JL, Burguera M (1987) Effects of acute hypervitaminosis A on serum concentrations of Na, K, Mg, Fe, Zn and Cu in rats. *Arch Latinoam Nutr* 37:305–311.
- [6] Alarcón OM, Burguera JL, Burguera M, Silva TM, Ferrer LF, Romero TJ (1994) Effects of acute overdose of vitamin A on the hepatic content of K, Na, Mg, Fe, Cu and Zn in rats. *Arch Latinoam Nutr* 44:249–251.
- [7] Amit-Romach E, Uni Z, Cheled S, Berkovich Z, Reifen R (2009) Bacterial population and innate immunity-related genes in rat gastrointestinal tract are altered by vitamin A-deficient diet. *J Nutr Biochem* 20:70–77.
- [8] Arruda SF, de Almeida Siqueira EM, de Valência FF (2009) Vitamin A deficiency increases hepcidin expression and oxidative stress in rat. *Nutrition* 25:472–478.
- [9] Ayatse JO (1991) Human retinol-binding protein: its relationship to renal function in renal diseases. *West Afr J Med* 10:226–231.
- [10] Aydogan K, Koradogan SK, Tunali S (2007) Acitretin-induced subungual hemorrhage. *Int J Dermatol* 46:494–495.

- [11] Babb RR, Kieraldo JH (1978) Cirrhosis Due to Hypervitaminosis A. *West J Med* 128:244–246.
- [12] Ballew C, Bowman BA, Sowell RRRAL, Gillespie C (2001) Serum retinyl esters are not associated with biochemical markers of liver dysfunction in adult participants in the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), 1988-1994. *Am J Clin Nutr* 73:934–940.
- [13] Barbui T, Finazzi G, Falanga A (1998) The Impact of All-trans-Retinoic Acid on the Coagulopathy of Acute Promyelocytic Leukemia. *blood* 91:3093–3102.
- [14] Barker ME, Blumsohn A (2003) vitamin A consumption a risk for osteoporotic fracture? *Proc Nutr Soc* 62:845–850.
- [15] Bayer W, Schmidt K (1991) *Vitamine in Prävention und Therapie* Hippokrates.
- [16] Bäck O, Nilsson TK (1995) Retinoids and fibrinolysis. *Acta Derm Venereol* 75:290–292.
- [17] Begum A, Prathapkumar J (1969) Effect of vitamin A on cholinesterase activity in normal children and in children with protein-calorie malnutrition. *Clin Chim Acta* 26:343–349.
- [18] Bendich A, Langseth L (1989) Safety of vitamin A. *Am J Clin Nutr* 49:358–371.
- [19] Bevere VOD, Paepe MD, Leenheer APD, et al. (1981) Plasma vitamin A in haemodialysis patients. *Clin Chim Acta* 114:249–256.
- [20] Bhalla K, Ennis DM, Ennis ED (2005) Hypercalcemia Caused by Iatrogenic Hypervitaminosis A. *J Am Diet Assoc* 105:119–121.
- [21] Bhat MK, Cama HR (1978) Thyroidal Control Of Hepatic Release And Metabolism Of Vitamin A. *Biochim Biophys Acta* 541:211–222.

- [22] Biebinger R, Arnold M, Koss M, et al. (2006) Effect of Concurrent Vitamin A and Iodine Deficiencies on the Thyroid-Pituitary Axis in Rats. *Thyroid* 16:961–965.
- [23] Biesalski HK, Fürst P, Kasper H, et al. (2004) *Ernährungsmedizin* Thieme.
- [24] Biesalski HK, Köhrle J, Schümann K (2002) *Vitamine, Spurenelemente und Mineralstoffe* Thieme.
- [25] Biesalski HK, Stofft E (1992) Biochemical, Morphological, and Functional Aspects of Systemic and Local Vitamin A Deficiency in the Respiratory Tract. *Ann N Y Acad Sci* 669:325–331.
- [26] Bigby M, Stern RS (1988) Adverse reactions to isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 18:543–552.
- [27] Binkley N, Krueger D (2000) Hypervitaminosis A and Bone. *Nutr Rev* 58:138–144.
- [28] Bjersing JL, Telemo E, Dahlgren U, Hanson A (2002) Loss of ileal IgA+ plasma cells and of CD4+ lymphocytes in ileal Peyer's patches of vitamin A deficient rats. *Clin Exp Immunol* 130:404–408.
- [29] Blaner WS, Obunike JC, Kurlandsky SB, et al. (1994) Lipoprotein Lipase Hydrolysis of Retinyl Ester. *J Biol Chem* 269:16559–16565.
- [30] Bloem MW, Wedel M, Egger RJ, et al. (1989) Iron metabolism and vitamin A deficiency in children in Northeast Thailand. *Am J Clin Nutr* 50:332–338.
- [31] Blomhoff HK (2004) Vitamin A regulates proliferation and apoptosis of human T- and B-cells. *Biochem Soc Trans* 32:982–984.
- [32] Blumentrath J, Neye H, Verspohl EJ (2001) Effects of retinoids and thiazolidinediones on proliferation, insulin release, insulin mRNA, GLUT 2 transporter protein and mRNA of INS-1 cells. *Cell Biochem Funct* 19:159–169.

- [33] Bobbert T, Raila J, Schwarz F, et al. (2010) Relation between retinol, retinol-binding protein 4, transthyretin and carotid intima media thickness. *Atherosclerosis* 213:549–551.
- [34] Bortz J (1993) *Statistik für Sozialwissenschaftler* Springer 3. Auflage.
- [35] Boucher BJ (2003) Serum Retinol Levels and Fracture Risk. *N Engl J Med* 348:1927.
- [36] Bouvier D, Sapin V, Bonnard-Gougeon M, Marceau G (2010) Retinol potentiates the inhibitory effect of ascorbic acid on uric acid assay. *Clin Chem Lab Med* 48:693–695.
- [37] Breen JJ, Hickok NJ, Gurr JA (1997) The rat TSH β gene contains distinct response elements for regulation by retinoids and thyroid hormone. *Mol Cell Endocrinol* 131:137–146.
- [38] Bässler KH, Golly I, Loew D, Pietrzik K (2002) *Vitamin-Lexikon* Urban und Fischer, 3. Auflage.
- [39] Bui BV, Armitage JA, Fletcher EL, Richardson SJ, Schreiber G, Vingrys AJ (2001) Retinal Anatomy and Function of the Transthyretin Null Mouse. *Exp Eye Res* 73:651–659.
- [40] Cabrera-Valladares G, Matschinsky FM, Wang J, Fernandez-Mejia C (2001) Effect of retinoic acid on glucokinase activity and gene expression in neonatal and adult cultured hepatocytes. *Life Sci* 68:2813–2824.
- [41] Caire-Juvera G, Ritenbaugh C, Wactawski-Wende J, Snetselaar LG, Chen Z (2009) Vitamin A and retinol intakes and the risk of fractures among participants of the Women's Health Initiative Observational Study. *Am J Clin Nutr* 89:323–330.
- [42] Campo M, Albiñana S, García-Burguillo A, Moreno JM, Sanz L (2000) Pregnancy in a patient with chronic intestinal pseudo-obstruction on long-term parenteral nutrition. *Clin Nutr* 19:455–457.

- [43] Carter DC, Ho JX (1994) Structure of serum albumin. *Adv Protein Chem* 45:153–203.
- [44] Cartmel B, Dziura J, Cullen MR, et al. (2005) Changes in cholesterol and triglyceride concentrations in the Vanguard population of the Carotene and Retinol Efficacy Trial (CARET). *Eur J Clin Nutr* 59:1173–1180.
- [45] Cartmel B, Moon TE, Levine N (1999) Effects of long-term intake of retinol on selected clinical and laboratory indexes. *Am J Clin Nutr* 69:937–943.
- [46] Ceresini G, Rebecchi I, Morganti S, et al. (2002) Effects of Vitamin A Administration on Serum Thyrotropin Concentrations in Healthy Human Subjects. *Metabolism* 51:691–694.
- [47] Chen CC, Wu JY, Chang CT, et al. (2009a) Levels of retinol-binding protein 4 and uric acid in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 58:1812–1816.
- [48] Chen G, Zhang Y, Lu D, Li N, Ross AC (2009b) Retinoids synergize with insulin to induce hepatic Gck expression. *Biochem J* 419:645–653.
- [49] Chen J, He J, Ogden LG, Batuman V, Whelton PK (2002) Relationship of Serum Antioxidant Vitamins to Serum Creatinine in the US Population. *Am J Kidney Dis* 39:460–468.
- [50] Chen Q, Ross AC (2007) Retinoic acid promotes mouse splenic B cell surface IgG expression and maturation stimulated by CD40 and IL-4. *Cell Immunol* 249:37–45.
- [51] Chen X, Esplin BL, Garrett KP, Welner RS, Webb CF, Kincade PW (2008) Retinoids Accelerate B Lineage Lymphoid Differentiation. *J Immunol* 180:138–145.
- [52] Chen X, Welner RS, Kincade PW (2009) A possible contribution of retinoids to regulation of fetal B lymphopoiesis. *Eur J Immunol* 39:2515–2524.

- [53] Chertow BS, Driscoll HK, Blaner WS, Meda P, Cordle MB, Matthews KA (1994) Effects of Vitamin A Deficiency and Repletion on Rat Glucagon Secretion. *Pancreas* 9:475–484.
- [54] Christian P, Schulze K, Stoltzfus RJ, West KPJ (1998) Hyporetinolemia, illness symptoms, and acute phase protein response in pregnant women with and without blindness. *Am J Clin Nutr* 67:1237–1243.
- [55] Chytil F (1992) The lungs and vitamin A. *Am J Physiol* 262:L517–527.
- [56] Cisneros FJ, Gough BJ, Ferguson REPSA (2005) Serum levels of albumin, triglycerides, total protein and glucose in rats are altered after oral treatment with low doses of 13-cis-retinoic acid or all-trans-retinoic acid. *J Appl Toxicol* 25:470–478.
- [57] Corbetta S, Angioni R, Cattaneo A, Beck-Peccoz P, Spada A (2006) Effects of retinoid therapy on insulin sensitivity, lipid profile and circulating adipocytokines. *Eur J Endocrinol* 154:83–86.
- [58] Cundy T, Earnshaw M, Heynen G, Kanis JA (1983) Vitamin A and hyperparathyroid bone disease in uremia. *Am J Clin Nutr* 38:914–920.
- [59] Cusick SE, Tielsch JM, Ramsan M, et al. (2005) Short-term effects of vitamin A and antimalarial treatment on erythropoiesis in severely anemic Zanzibari preschool children. *Am J Clin Nutr* 82:406–412.
- [60] Davies PJ, Berry SA, Shipley GL, et al. (2001) Metabolic Effects of Retinoids: Tissue-Specific Regulation of Lipoprotein Lipase Activity. *Mol Pharmacol* 59:170–176.
- [61] Dawson HD, Collins G, Pyle R, Key M, Taub DD (2008) The Retinoic Acid Receptor- α mediates human T-cell activation and Th2 cytokine and chemokine production. *BMC Immunol* 9:16.
- [62] Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V. (2008) *DGEM-Leitlinien Enterale und Parenterale Ernährung* Thieme.

- [63] Dicembrini I, Bardini G, Rotella CM (2009) Association Between Oral Isotretinoin Therapy and Unmasked Latent Immuno-Mediated Diabetes. *Diabetes Care* 32:99.
- [64] Dicken CH (1981) Elevation of Blood Triglyceride Levels Secondary to Administration of Vitamin A. *Arch Dermatol* 117:189.
- [65] Douer D, Koeffler HP (1982) Retinoic Acid Enhances Growth of Human Early Erythroid Progenitor Cells In Vitro. *J Clin Invest* 69:1039–1041.
- [66] Dörner K (2003) *Klinische Chemie und Hämatologie* Thieme, 5. Auflage.
- [67] Eksteen B, Mora JR, Haughton EL, et al. (2009) Gut Homing Receptors on CD8 T Cells Are Retinoic Acid Dependent and Not Maintained by Liver Dendritic or Stellate Cells. *Gastroenterology* 137:320–329.
- [68] Ellis JK, Russell RM, Makrauer FL, Schaefer EJ (1986) Increased risk for vitamin A toxicity in severe hypertriglyceridemia. *Ann Intern Med* 105:877–879.
- [69] Engedal N, Auberger P, Blomhoff HK (2009) Retinoic acid regulates Fas-induced apoptosis in Jurkat T cells: reversal of mitogen-mediated repression of Fas DISC assembly. *J Leukoc Biol* 85:469–480.
- [70] Ertesvag A, Naderi S, Blomhoff HK (2009) Regulation of B cell proliferation and differentiation by retinoic acid. *Semin Immunol* 21:36–41.
- [71] Escribese MM, Conde E, Sáenz-Morales D, Hordijk PL, García-Bermejo ML (2008) Mononuclear Cell Extravasation in an Inflammatory Response Is Abrogated by All-Trans Retinoic Acid through Inhibiting the Acquisition of an Appropriate Migratory Phenotype. *J Pharmacol Exp Ther* 324:454–462.
- [72] Espe K, Galler A, Raila J, Kiess W, Schweigert FJ (2007) High-Normal C-Reactive Protein Levels Do Not Affect the Vitamin A Transport Complex in Serum of Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *Pediatr Res* 62:741–745.

- [73] Evans T (2005) Regulation of hematopoiesis by retinoid signaling. *Exp Hematol* 33:1055–1061.
- [74] Falanga A, Toma S, Marchetti M, et al. (2002) Effect of all-trans-Retinoic Acid on the Hypercoagulable State of Patients With Breast Cancer. *Am J Hematol* 70:9–15.
- [75] Farrell GC, Bhathal PS, Powell LW (1977) Abnormal Liver Function in Chronic Hypervitaminosis A. *Dig Dis* 22:724–728.
- [76] Farrington K, Miller P, Varghese Z, Baillood RA, Moorhead JF (1981) Vitamin A toxicity and hypercalcaemia in chronic renal failure. *Br Med J* 282:1999–2002.
- [77] Farris WA, Erdman JW (1982) Protracted Hypervitaminosis A Following Long-term, Low-Level Intake. *JAMA* 247:1317–1318.
- [78] Fernández E, Borgström B (1990) Intestinal Absorption of Retinol and Retinyl Palmitate in the Rat. Effects of Tetrahydrolipstatin. *Lipids* 25:549–552.
- [79] Feskanich D, Singh V, Willett WC (2002) Vitamin A Intake and Hip Fractures Among Postmenopausal Women. *JAMA* 287:47–54.
- [80] Flombaum CD, Isaacs M, Reich L, Berman E, Warrell RP (1996) Acute Renal Failure Associated With the Retinoic Acid Syndrome in Acute Promyelocytic Leukemia. *Am J Kidney Dis* 27:134–137.
- [81] Ford ES, Liu S, Mannino DM, Giles WH, Smith SJ (2003) C-reactive protein concentration and concentrations of blood vitamins, carotenoids, and selenium among United States adults. *Eur J Clin Nutr* 57:1157–1163.
- [82] Forget D, Evard D, Joyeux H, Bartels F (1994) Plasmakonzentrationen der fettlöslichen Vitamine nach 90tägiger Verabreichung eines neuartigen Vitaminpräparats für die parenterale Ernährung. *Akt Ernähr Med* 19:61.
- [83] Fortuna VA, Martucci RB, Trugo LC, Borojevic R (2003) Hepatic stellate cells uptake of retinol associated with retinol-binding protein or with bovine serum albumin. *J Cell Biochem* 90:792–805.

- [84] Frankel TL, Seshadri MS, McDowell DB, Cornish CJ (1986) Hypervitaminosis A and Calcium-Regulating Hormones in the Rat. *J Nutr* 116:578–587.
- [85] Frey S, Nagl B, Henze A, et al. (2008) Isoforms of Retinol binding protein 4 (RBP4) are increased in chronic diseases of the kidney but not of the liver. *Lipids Health Dis* 7:29–38.
- [86] Frey SK, Henze A, Nagl B, et al. (2009a) Effect of renal replacement therapy on retinol-binding protein 4 isoforms. *Clin Chim Acta* 401:46–50.
- [87] Frey SK, Spranger J, Henze A, Pfeiffer AFH, Schweigert FJ, Raila J (2009b) Factors that influence retinol-binding protein 4-transthyretin interaction are not altered in overweight subjects and overweight subjects with type 2 diabetes mellitus. *Metabol Clin Exp* 58:1386–1392.
- [88] Gardner FJ, Walker RA (1993) Modulation of cell surface components of human breast cancer cells by retinoic acid: enhanced HLA-DR expression. *J Pathol* 170:23–29.
- [89] Gatica LV, Vega VA, Zirulnik F, Oliveros LB, Gimenez MS (2006) Alterations in the Lipid Metabolism of Rat Aorta: Effects of Vitamin A Deficiency. *J Vasc Res* 43:602–610.
- [90] Gerber LE, Erdman JW (1980) Comparative Effects of All-trans and 13-cis Retinoic Acid Administration on Serum and Liver Lipids in Rats. *J Nutr* 110:343–351.
- [91] Gerber LE, Erdman JW (1982) Changes in lipid metabolism during retinoid administration. *Am Acad Dermatol* 6:664–674.
- [92] Gollnick H, Luley C, Schwartzkopff W, Orfanos CE (1982) Changes in serum lipid fraction as a side effect of oral retinoids. *Z Hautkr* 57:1255–1267.
- [93] Gollnick H, Orfanos CE (1981) Serum triglycerides and cholesterol in patients with skin diseases during oral treatment with aromatic retinoid. *Z Hautkr* 56:1183–1196.

- [94] Goswami UC, Choudhury S (1999) The Status of Retinoids in Women Suffering from Hyper- and Hypothyroidism: Interrelationship between Vitamin A, β -carotene and Thyroid Hormones. *Internat J Vit Nutr Res* 69:132–135.
- [95] Greer RM, Buntain HM, Lewindon PJ, et al. (2004) Vitamin A levels in patients with CF are influenced by the inflammatory response. *J Cyst Fibros* 3:143–149.
- [96] Gupta A, Sexton RC, Rudney H (1985) Inhibition of HMG-CoA reductase by vitamin A compounds in cultured human fibroblasts. *Fed Proc* 44:1786.
- [97] Ha TK, Sattar N, Talwar D, et al. (1996) Abnormal antioxidant vitamin and carotenoid status in chronic renal failure. *QJM* 89:765–769.
- [98] Hackl JM (1999) *Leitfaden Künstliche Ernährung* Zuckschwerdt, 3. Auflage.
- [99] Hagen E, Myhre AM, Smeland S, Halvorsen B, Norum DR, Blomhoff R (1999) Uptake of vitamin A in macrophages from physiologic transport proteins: Role of retinol-binding protein and chylomicron remnants. *J Nutr Biochem* 10:345–352.
- [100] Hariz MB, Potter SD, Salas J, et al. (1993) Home parenteral nutrition in children bioavailability of vitamins in binary mixtures stored for 8 days. *Clin Nutr* 12:147–152.
- [101] Harrison EH (2000) Lipases and Carboxylesterases: Possible Roles in the Hepatic Utilization of Vitamin A. *J Nutr* 130:340S–344S.
- [102] Harrison EH (2005) Mechanisms of Digestion and Absorption of Dietary Vitamin A. *Annu Rev Nutr* 25:87–103.
- [103] Harrison EH, Hussain MM (2001) Mechanisms Involved in the Intestinal Digestion and Absorption of Dietary Vitamin A. *J Nutr* 131:1405–1408.
- [104] Hathcock JN, Hattan DG, Jenkins MY, McDonald JT, Sundaresan PR, Wilkening VL (1990) Evaluation of vitamin A toxicity. *Am J Clin Nutr* 52:183–202.

- [105] Haugen BR, Jensen DR, Sharma V, et al. (2004) Retinoid X Receptor γ -Deficient Mice Have Increased Skeletal Muscle Lipoprotein Lipase Activity and Less Weight Gain when Fed a High-Fat Diet. *Endocrinology* 145:3679–3686.
- [106] Hendriks HFJ, Bosma A, Brouwer A (1993) Fat-Storing Cells: Hyper- and Hypovitaminosis A and the Relationship with Liver Fibrosis. *Semin Liver Dis* 13:72–80.
- [107] Henze A, Frey SK, Raila J, et al. (2008) Evidence That Kidney Function but Not Type 2 Diabetes Determines Retinol-Binding Protein 4 Serum Levels. *Diabetes* 57:3323–3326.
- [108] Henze A, Frey SK, Raila J, et al. (2010) Alterations of retinol-binding protein 4 species in patients with different stages of chronic kidney disease and their relation to lipid parameters. *Biochem Biophys Res Comm* 393:79–83.
- [109] Hill JA, Hall JA, Sun CM, et al. (2008) Retinoic Acid Enhances Foxp3 Induction Indirectly by Relieving Inhibition from CD4⁺CD44^{hi} Cells. *Immunity* 29:758–770.
- [110] Holländer GA, Barthlott T, Keller MP, Krenger W, Piali L (2006) *Immunologie* Urban und Fischer.
- [111] Hsu SL, Lin YF, Chou CK (1992) Transcriptional regulation of transferrin and albumin genes by retinoic acid in human hepatoma cell line Hep3B. *Biochem J* 283:611–615.
- [112] Huq M, Tsai NP, Gupta P, Wei LN (2006) Regulation of retinal dehydrogenases and retinoic acid synthesis by cholesterol metabolites. *EMBO J* 25:3203–3213.
- [113] Ikeda H, Fujiwara K (1993) Retinoic acid inhibits dna and albumin synthesis stimulated by growth factor in adult rat hepatocytes in primary culture. *Biochem and Biophys Res comm* 191:675–680.

- [114] Iliev ID, Mileti E, Matteoli G, Chieppa M, Rescigno M (2009) Intestinal epithelial cells promote colitis-protective regulatory T-cell differentiation through dendritic cell conditioning. *Mucosal Immunol* 2:340–351.
- [115] Inkeles SB, Connor WE, Illingworth DR (1986) Hepatic and Dermatologic Manifestations of Chronic Hypervitaminosis A in Adults. *Am J Med* 80:491–496.
- [116] Iwata M (2009) Retinoic acid production by intestinal dendritic cells and its role in T-cell trafficking. *Semin Immunol* 21:8–13.
- [117] Iwata M, Hirakiyama A, Eshima Y, Kagechika H, Kato C, Song SY (2004) Retinoic Acid Imprints Gut-Homing Specificity on T Cells. *Immunity* 21:527–538.
- [118] Jaster R (2004) Molecular regulation of pancreatic stellate function. *Molecular Cancer* 3:26.
- [119] Johansson J, Melhus H (2001) Vitamin A Antagonizes Calcium Response to Vitamin D in Man. *J Bone Miner Res* 16:1899–1905.
- [120] Johansson-Lindbom B, Agace WW (2004) Vitamin A helps gut T cells find their way in the dark. *Nat Med* 10:1300–1301.
- [121] John A, Sivakumar B (1989) Effect of Vitamin A Deficiency on Nitrogen Balance and Hepatic Urea Cycle Enzymes and Intermediates in Rats. *J Nutr* 119:29–35.
- [122] Johnson EJ, Krall EA, Dawson-Hughes B, Dallal GE, Russell RM (1992) Lack of an effect of multivitamins containing vitamin A on serum retinyl esters and liver function tests in healthy women. *J Am Coll Nutr* 11:682–686.
- [123] Kanda Y, Yamamoto N, Yoshino Y (1990) Utilization of vitamin A in rats with inflammation. *Biochim Biophys Acta* 1034:337–341.
- [124] Kang SG, Wang C, Matsumoto S, Kim CH (2009) High and Low Vitamin A Therapies Induce Distinct FoxP3+ T-Cell Subsets and Effectively Control Intestinal Inflammation. *Gastroenterology* 137:1391–1402.

- [125] Karnaukhova E (2007) Interactions of human serum albumin with retinoic acid, retinal and retinyl acetate. *Biochem Pharmacol* 73:901–910.
- [126] Kawahara TN, Krueger DC, Engelke JA, Harke JM, Binkley NC (2002) Short-Term Vitamin A Supplementation Does Not Affect Bone Turnover in Men. *J Nutr* 132:1169–1172.
- [127] Kelleher J, Humphrey CS, Homer D, Davison AM, Giles GR, Losowsky MS (1983) Vitamin A and its transport proteins in patients with chronic renal failure receiving maintenance haemodialysis and after renal transplantation. *Clin Sci (Lond)* 65:619–626.
- [128] Kim CH (2008) Regulation of FoxP3+ Regulatory T Cells and Th17 Cells by Retinoids. *Clin Dev Immunol* 2008:416910.
- [129] Kim N, Yoo W, Lee J (2009) Formation of vitamin A lipid droplets in pancreatic stellate cells requires albumin. *Gut* 58:1382–1390.
- [130] Kindmark A, Melhus H, Ljunghall S, Ljunggren O (1995) Inhibitory Effects of 9-Cis and All-Trans Retinoic Acid on 1,25(OH)₂ Vitamin D₃-Induced Bone Resorption. *Calcif Tissue Int* 57:242–244.
- [131] Kindmark A, Rollman O, Mallmin H, Petrén-Mallmin M, Ljunghall S, Melhus H (1998) Oral Isotretinoin Therapy in Severe Acne Induces Transient Suppression of Biochemical Markers of Bone Turnover and Calcium Homeostasis. *Acta Derm Venereol* 78:266–269.
- [132] Kishi H, Yamaji A, Kataoka K, et al. (1981) Vitamin A and E Requirements During Total Parenteral Nutrition. *J Parenter Enteral Nutr* 5:420.
- [133] Kiss I, Rühl R, Szegezdi E, et al. (2008) Retinoid receptor-activating ligands are produced within the mouse thymus during postnatal development. *Eur J Immunol* 38:147–155.
- [134] Kothari LK, Lal KB, Srivastava DK, Sharma R (1971) Correlation between plasma levels of vitamin A and proteins in children. *Am J Clin Nutr* 24:510–512.

- [135] Kreutz M, Fritsche J, Ackermann U, Krause SW, Andreesen R (1998) Retinoic Acid Inhibits Monocyte to Macrophage Survival and Differentiation. *blood* 91:4796–4802.
- [136] Krupková M, Janků M, Liska F, et al. (2009) Pharmacogenetic model of retinoic acid-induced dyslipidemia and insulin resistance. *Pharmacogenomics* 10:1915–1927.
- [137] Laker MF, Green C, Bhuiyan AKMJ, Shuster S (1987) Isotretinoin and serum lipids: studies on fatty acid, apolipoprotein and intermediary metabolism. *Br J Derm* 117:203–206.
- [138] Lawson ND, Berliner N (1999) Neutrophil maturation and the role of retinoic acid. *Exp Hematol* 27:1355–1367.
- [139] Löffler G, Petrides PE, Heinrich PC (2007) *Biochemie und Pathobiochemie* Springer, 8. Auflage.
- [140] Li TX, Li Y (2007) Synergistic effect of zinc and vitamin A on T cell functions. *Biomed Environ Sci* 20:131–134.
- [141] Lippe B, Hensen L, Mendoza G, Finerman M, Welch M (1981) Chronic Vitamin A Intoxication. *Am J Dis Child* 135:634–636.
- [142] Louw JA, Werbeck A, Louw MEJ, Kotze TJW, Cooper R, Labadarios D (1992) Blood vitamin concentrations during the acute-phase response. *Crit Care Med* 20:934–941.
- [143] Ma AG (2008) Retinol and Riboflavin Supplementation Decreases the Prevalence of Anemia in Chinese Pregnant Women Taking Iron and Folic Acid Supplements. *J Nutr* 138:1946–1950.
- [144] Maiti TK, Gosh KS, Debnath J, Dasgupta S (2006) Binding of all-trans retinoic acid to human serum albumin: Fluorescence, FT-IR and circular dichroism studies. *Int J Biol Macromol* 38:197–202.

- [145] Makita T, Hernandez-Hoyos G, Chen THP, et al. (2001) A developmental transition in definitive erythropoiesis: erythropoietin expression is sequentially regulated by retinoic acid receptors and HNF4. *Genes Dev* 15:889–901.
- [146] Manicassamy S, Pulendran B (2009) Retinoic acid-dependent regulation of immune responses by dendritic cells and macrophages. *Semin Immunol* 21:22–27.
- [147] Manicassamy S, Ravindran R, Deng J, et al. (2009) Toll-like receptor 2-dependent induction of vitamin A-metabolizing enzymes in dendritic cells promotes T regulatory responses and inhibits autoimmunity. *Nat Med* 15:401–410.
- [148] Manolescu DC, Sima A, Bhat PV (2010) All-trans Retinoic Acid Lowers Serum Retinol-Binding Protein 4 Concentrations and Increases Insulin Sensitivity in Diabetic Mice. *J Nutr* 140:311–316.
- [149] Marchetti M, Vignoli A, Bani MR, Balducci D, Barbui T, Falanga A (2003) All-trans retinoic acid modulates microvascular endothelial cell hemostatic properties. *Haematologica* 88:895–905.
- [150] Marth T, Zeitz M (1999) Orale Toleranz. *Dt Ärztebl* 23:1568–1570.
- [151] Masaki T, Anan F, Tsubone T, et al. (2008) Retinol binding protein 4 concentrations are influenced by renal function in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 57:1340–1344.
- [152] Masaki T, Matsuura T, Ohkawa K, et al. (2006) All-trans retinoic acid down-regulates human albumin gene expression through the induction of C/ERB β -LIP. *Biochem J* 397:345–353.
- [153] Mata-Granados JM, Cuenca-Acevedo R, de Castro MDL, Sosa M, Quesada-Gómez JM (2010) Vitamin D deficiency and high serum levels of vitamin A increase the risk of osteoporosis evaluated by Quantitative Ultrasound Measurements (QUS) in postmenopausal Spanish women. *Clin Biochem* 43:1064–1098.

- [154] Mawson AR (1984) Hypervitaminosis A Toxicity And Gout. *Lancet* 1:1181.
- [155] Mawson AR, Onor GI (1991) Gout and Vitamin A Intoxication: Is There a Connection? *Semin Arthritis and Rheum* 20:297–304.
- [156] McMillan DC, Sattar N, Talwar D, O'Reilly DSJ, McArdle CS (2000) Changes in Micronutrient Concentrations Following Anti-inflammatory Treatment in Patients With Gastrointestinal Cancer. *Nutrition* 16:425–428.
- [157] McMillan DC, Talwar D, Sattar N, Underwood M, O'Reilly DSJ, McArdle C (2002) The relationship between reduced vitamin antioxidant concentrations and the systemic inflammatory response in patients with common solid tumors. *Clin Nutr* 21:161–164.
- [158] McTernan PG, Kumar S (2007) Editorial: Retinol Binding Protein 4 and Pathogenesis of Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 92:2430–2432.
- [159] Mejía LA, Arroyave G (1983) Lack of direct association between serum transferrin and serum biochemical indicators of vitamin A nutriture. *Acta Vitaminol Enzymol* 5:179–184.
- [160] Mejía LA, Chew F (1988) Hematological effect of supplementing anemic children with vitamin A alone and in combination with iron. *Am J Clin Nutr* 48:595–600.
- [161] Mejía LA, Hodges RE, Arroyave G, Viteri F, Torún B (1977) Vitamin A deficiency and anemia in Central American children. *Am J Clin Nutr* 30:1157–1184.
- [162] Melhus H, Michaelsson K, Kindmark A, et al. (1998) Excessive Dietary Intake of Vitamin A Is Associated with Reduced Bone Mineral Density and Increased Risk for Hip Fracture. *Ann Intern Med* 129:770–778.
- [163] Mello T, Nakatsuka A, Fears S, et al. (2008) Expression of carboxylesterase and lipase genes in rat liver celltypes. *Biochem Biophys Res Comm* 374:460–464.

- [164] Michaëlsson G, Vahlquist A, Mobacken H, et al. (1986) Changes in laboratory variables induced by isotretinoin treatment of acne. *Acta Derm Venereol* 66:144–148.
- [165] Mora JR (2008) Homing Imprinting and Immunomodulation in the Gut: Role of Dendritic Cells and Retinoids. *Inflamm Bowel Dis* 14:275–289.
- [166] Mora JR, Iwata M, v. Andrian UH (2008) Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol* 8:685–699.
- [167] Mora JR, v. Andrian UH (2009) Role of retinoic acid in the imprinting of gut-homing IgA-secreting cells. *Semin Immunol* 21:28–35.
- [168] Morley JE, Melmed S, Reed A, et al. (1980) Effect of vitamin A on the hypothalamo-pituitary-thyroid axis. *Am J Physiol* 238:E174–179.
- [169] Morley JE, Russell RM, Reed A, Carney EA, Hershman JM (1981) The interrelationship of thyroid hormones with vitamin A and zinc nutritional status in patients with chronic hepatic and gastrointestinal disorders. *Am J Clin Nutr* 34:1489–1495.
- [170] Morris-Stiff GJ, Bowry DJ, Oleesky D, Davies M, Clark GW, Puntis MC (1999) The Antioxidant Profiles of Patients With Recurrent Acute and Chronic Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 94:2135–2140.
- [171] Mucida D, Cheroutre H (2007) TGF β and Retinoic Acid Intersect in Immune-Regulation. *Cell Adh Migr* 1:142–145.
- [172] Mucida D, Park Y, Cheroutre H (2009) From the diet to the nucleus: Vitamin A and TGF- β join efforts at the mucosal interface of the intestine. *Semin Immunol* 21:14–21.
- [173] Mucida D, Pino-Lagos K, Kim G, et al. (2009) Retinoic Acid Can Directly Promote TGF- β -Mediated Foxp3⁺ Treg Cell Conversion of Naive T Cells. *Immunity* 30:471–472.

- [174] Mueller M, Lohmann S, Thul P, Weimann A, Grill E (2010) Functioning and health in patients with cancer on home-parenteral nutrition: a qualitative study. *Health Qual Life Outcomes* 8:41–52.
- [175] Muentzer MD, Perry HO, Ludwig J (1971) Chronic Vitamin A Intoxication in Adults. *Am J Med* 50:129–136.
- [176] Muhilal, Permeisih D, Idjradinata YR, Muherdiyantiningsih BS, Karyadi D (1988) Vitamin A-fortified monosodium glutamate and health, growth, and survival of children: a controlled field trial. *Am J Clin Nutr* 48:1271–1276.
- [177] Murphy K, Travers P, Walport M (2009) *Janeway Immunologie* Spektrum, 7. Auflage.
- [178] Napoli JL, McCormick AM, O'Meara B, Dratz EA (1984) Vitamin A metabolism: α -tocopherol modulates tissue retinol levels in vivo and retinyl palmitate hydrolysis in vitro. *Arch Biochem Biophys* 230:194–202.
- [179] Nerli B, Picó G (1994) Use of retinoic acid as a fluorescent probe to study conformational change of the albumin molecule. *Biochem Mol Biol Int* 32:781–788.
- [180] Nesher G, Zuckner J (1995) Rheumatologic Complications of Vitamin A and Retinoids. *Semin Arthr Rheum* 24:291–296.
- [181] Nicolai U, Rochels R (1993) Bilateral Severe Keratomalacia After Acute Pancreatitis. *Cornea* 12:171–173.
- [182] Nierenberg DW, Bayrd GT, Stukel TA (1991) Lack of effect of chronic administration of oral β -carotene on serum cholesterol and triglyceride concentrations. *Am J Clin Nutr* 53:652–654.
- [183] N'soukpoé-Kossi CN, Sedagath-Herati R, Ragi C, Hotchandani S, Tajmir-Riahi HA (2007) Retinol and retinoic acid bind human serum albumin: Stability and structural features. *Int J Biol Macromol* 40:484–490.
- [184] O'Donnell J (2004) Polar Hysteria: An Expression of Hypervitaminosis A. *Am J Ther* 11:507–516.

- [185] O'Leary TJ, Simo IE, Kanigsberg N, Walker J, Goodall JC, Ooi TC (1987) Changes in serum lipoproteins and high-density lipoprotein composition during isotretinoin therapy. *Clin Invest Med* 10:355–360.
- [186] Oliveira JM, Michelazzo FB, Stefanello J, Rondó PHC (2008) Influence of iron on vitamin A nutritional status. *Nutr Rev* 66:141–147.
- [187] Oliver JC, Rogers MP (1993) Effects of Retinoic Acid on Lipoprotein Lipase Activity and mRNA Level in vitro and in vivo. *Biochem Pharmacol* 45:579–583.
- [188] Oreffo ROC, Teti A, Triffitt JT, Francis MJO, Carano A, Zallone AZ (1988) Effect of Vitamin A on Bone Resorption: Evidence for Direct Stimulation of Isolated Chicken Osteoclasts by Retinol and Retinoic Acid. *J Bone Miner Res* 3:203–210.
- [189] Oren R, Ilan Y (1992) Reversible hepatic injury induced by long-term vitamin A ingestion. *Am J Med* 93:703–704.
- [190] Palli D, Decarli A, Russo A, et al. (1999) Plasma levels of antioxidant vitamins and cholesterol in a large population sample in Central-Northern Italy. *Eur J Nutr* 38:90–98.
- [191] Penniston KL, Tanumihardjo SA (2006) The acute and chronic toxic effects of vitamin A. *Am J Clin Nutr* 83:191–201.
- [192] Perro G, Bourdarias B, Cutillas M, Higuieret D, Sanchez R, Iron A (1995) Assessment of vitamin and trace element supplementation in severely burned patients undergoing long-term parenteral and enteral nutrition. *Clin Nutr* 14:289–293.
- [193] Pino-Lagos K, Benson MJ, Noelle RJ (2008) Retinoic Acid in the Immune System. *Ann NY Acad Sci* 1143:170–187.
- [194] Promintzer M, Krebs M, Todoric J, et al. (2007) Insulin Resistance Is Unrelated to Circulating Retinol Binding Protein and Protein C Inhibitor. *J Clin Endocrinol Metab* 92:4306–4312.

- [195] Quadro L, Gamble MV, Vogel S, et al. (2000) Retinol and Retinol-Binding Protein: Gut Integrity and Circulating Immunoglobulins. *J Infect Dis* 182:97–102.
- [196] Ragavan VV, Smith JE, Bilezikian JP (1982) Vitamin A Toxicity and Hypercalcemia. *Am J Med Sci* 283:161–164.
- [197] Raila J, Henze A, Spranger J, Möhlig M, Pfeiffer AFH, Schweigert FJ (2007) Microalbuminuria is a major determinant of elevated plasma retinol-binding protein 4 in type 2 diabetic patients. *Kidney Int* 72:505–511.
- [198] Ramanathan VS, Hensley G, French S, et al. (2010) Hypervitaminosis A Inducing Intra-hepatic Cholestasis - A Rare Case Report. *Exp Mol Pathol* 88:324–325.
- [199] Rayssiguier Y, Alexandre-Gouabau MC, Lyan B, Gueux E, Mazur A, Rock E (2008) Inflammation interferes with the assessment of vitamin A status in magnesium deficiency. *Magnes Res* 21:237–239.
- [200] Reboul E, Berton A, Moussa M, Kreuzer C, Crenon I, Borel P (2006) Pancreatic lipase and pancreatic lipase-related protein 2, but not pancreatic lipase-related protein 1, hydrolyze retinyl palmitate in physiological conditions. *Biochim Biophys Acta* 1761.
- [201] Redlich CA, Chung JS, Cullen MR, Blaner WS, Bennekum AMV, Berglund L (1999) Effect of long-term beta-carotene and vitamin A on serum cholesterol and triglyceride levels among participants in the Carotene and Retinol Efficacy Trial (CARET). *Atherosclerosis* 145:425–432.
- [202] Rehner G, Daniel H (2002) *Biochemie der Ernährung* Spektrum, 2. Auflage.
- [203] Reimund JM, Rahmi G, Bretagne AL, et al. (2005) Efficacy and safety of an olive oil-based intravenous fat emulsion in adult patients on home parenteral nutrition. *Aliment Pharmacol Ther* 21:445–454.

- [204] Rengei B, Mindszenty L, Ember M, Csiszár B (1973) Die Wirkung einmaliger, oral gereicher Äthanolgaben auf die Cholinesterase-, GOT-, GPT-, alkalische Phosphataseaktivität und den Vitamin-A-Spiegel des menschlichen Blutes mit besonderer Berücksichtigung der Vergiftungen mit organischen Phosphorsäure-Insekticiden. *Z Rechtsmed* 73:45–51.
- [205] Rühl R (2009) Retinoide, Vitamin A und Pro-Vitamin-A-Carotinoide: Regulation von Immunsystem und Allergien. *Pharm Unserer Zeit* 38:126–131.
- [206] Robison WG (1979) Vitamin E deficiency and the retina: photoreceptor and pigment epithelial changes. *Invest Ophthalmol* 18:683–690.
- [207] Robison WG (1980) Deficiencies of vitamins E and A in the rat. *Invest Ophthalmol* 19:1030–1037.
- [208] Rodondi N, Darioli R, Ramelet AA, et al. (2002) High Risk for Hyperlipidemia and the Metabolic Syndrome after an Episode of Hypertriglyceridemia during 13-cis Retinoic Acid Therapy für Acne: A Pharmacogenetic Study. *Ann Intern Med* 136:582–589.
- [209] Rohde CM, DeLuca HF (2005) All-trans Retinoic Acid Antagonizes the Action of Calciferol and Its Active Metabolite, 1,25-Dihydroxycholecalciferol, in Rats. *J Nutr* 135:1647–1652.
- [210] Romero-Abal ME, Mendoza I, de Ramirez I, et al. (1994) Relationship between plasmatic lipids and fat soluble vitamins in Guatemalan periurban elderly. *Arch Latinoam Nutr* 44:140–144.
- [211] Roodenburg AJC, West CE, Beguin Y, et al. (2000) Indicators of erythrocyte formation and degradation in rats with either vitamin A or iron deficiency. *J Nutr Biochem* 11:223–230.
- [212] Roodenburg AJC, West CE, Hovenieri R, Beynen AC (1996) Supplemental vitamin A enhances the recovery from iron deficiency in rats with chronic vitamin A deficiency. *Br J Nutr* 75:623–636.

- [213] Roodenburg AJC, West CE, Yu S, Beynen AC (1994) Comparison between time-dependent changes in iron metabolism of rats as induced by marginal deficiency of either vitamin A or iron. *Br J Nutr* 71:687–699.
- [214] Ross AC (2007) Vitamin A Supplementation and Retinoic Acid Treatment in the Regulation of Antibody Responses In Vivo. *Vitam Horm* 75:197–222.
- [215] Ross AC, Stephensen CB (1996) Vitamin A and retinoids in antiviral responses. *FASEB J* 10:979–985.
- [216] Ruckebusch M, Tallon C, Ruckebusch Y (1963) Cholinesterase activity of blood and vitamin A. *C R Seances Soc Biol Fil* 157:306–307.
- [217] Rudney H, Sexton RC (1986) Regulation of cholesterol biosynthesis. *Ann Rev Nutr* 6:245–272.
- [218] Russell RM, Boyer JL, Bagheri SA, Hruban Z (1974) Hepatic Injury from Chronic Hypervitaminosis a Resulting in Portal Hypertension and Ascites. *N Engl J Med* 291:435–440.
- [219] Rusten LS, Dybedal I, Blomhoff HK, Blomhoff R, Smeland EB, Jacobsen EW (1996) The RAR-RXR as Well as the RXR-RXR-Pathway Is Involved in Signaling Growth Inhibition of Human CD34+ Erythroid Progenitor Cells. *blood* 87:1728–1736.
- [220] Sani BP, Titus BC, Banerjee CK (1978) Determination of binding affinities of retinoids to retinoic acid-binding protein and serum albumin. *Biochem J* 171:711–717.
- [221] Sarles J, Scheiner C, Sarran M, Giraud F (1990) Hepatic Hypervitaminosis A: A Familial Observation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 10:501–504.
- [222] Sasaki H, Iwasaki T, Kato S, Tada N (1995) High Retinol/Retinol-Binding Protein Ratio in Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Am J Med Sci* 310:177–182.

- [223] Scheffel F, Heine G, Henz BM, Worm M (2005) Retinoic acid inhibits CD40 plus IL-4 mediated IgE production through alterations of sCD23, sCD54 and IL-6 production. *Inflamm res* 54:113–118.
- [224] Schlittgen R (2000) *Einführung in die Statistik, Analyse und Modellierung von Daten* Oldenbourg 9. Auflage.
- [225] Schottstedt T, Muri C, Morel C, Philipona C, Hammon HM, Blum JW (2005) Effects of Feeding Vitamin A and Lactoferrin on Epithelium of Lymphoid Tissues of Intestine of Neonatal Calves. *J Dairy Sci* 88:1050–1061.
- [226] Schroeder SE, Reddy MB, Schalinske KL (2007) Retinoic Acid Modulates Hepatic Iron Homeostasis in Rats by Attenuating the RNA-Binding Activity of Iron Regulatory Proteins. *J Nutr* 137:2686–2690.
- [227] Schweigert FJ (2001) Inflammation-induced changes in the nutritional biomarkers serum retinol and carotenoids. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 4:477–481.
- [228] Schweigert FJ, Raila J (2002) Mechanisms involved in the intestinal digestion and absorption of dietary vitamin A. *J Nutr* 132:324–325.
- [229] Semba RD (1998) The Role of Vitamin A and Related Retinoids in Immune Function. *Nutr Rev* 56:38–48.
- [230] Semba RD, Bloem W (2002) The anemia of vitamin A deficiency: epidemiology and pathogenesis. *Eur J Clin Nutr* 56:271–281.
- [231] Semba RD, Muhilal, West KPJ, et al. (2000) Hyporetinolemia and acute phase proteins in children with and without xerophthalmia. *Am J Clin Nutr* 72:146–153.
- [232] Shaffer JL, Bakker H, Bozzetti F, et al. (1997) A European survey on management of metabolic complications in home parenteral nutrition. *Clin Nutr* 14:43–94.
- [233] Shoseyov D, Bibi H, Biesalski HK, Reifen R (2002) Repeated allergen challenge in rats increases vitamin A consumption. *Chest* 122:1407–1411.

- [234] Sijsma KW, v. den Berg G, Lemmens AG, West CE, Beynen AC (1993) Iron status in rats fed on diets containing marginal amounts of vitamin A. *Br J Nutr* 70:111–185.
- [235] Singh M, Singh VN (1978) Fatty liver in hypervitaminosis A: synthesis and release of hepatic triglycerides. *Am J Physiol* 234:E511–E514.
- [236] Sklan D, Donoghue S (1982) Vitamin E response to high dietary vitamin A in the chick. *J Nutr* 112:759–765.
- [237] Smith DK, Greene JM, Leonard S, Kuske T, Feldman D, Feldman E (1992) Vitamin A in Hypercholesterolemia. *Am J Med Sci* 304:20–24.
- [238] Smith FR, Goodman DS (1971) The Effects of Disease of the Liver, Thyroid, and Kidneys on the Transport of Vitamin A in Human Plasma. *J Clin Invest* 50:2426–2436.
- [239] Smith JE, Milch PO, Muto Y, Goodman DS (1973) The Plasma Transport and Metabolism of Retinoic Acid in the Rat. *Biochem J* 132:821–827.
- [240] Smith TJ, Davis FB, Deziel MR, Davis PJ, Ramsden DB, Schoenl M (1994) Retinoic acid inhibition of thyroxine binding to human transthyretin. *Biochim Biophys Acta* 1199:76–80.
- [241] Solomon LW, Erdman JW (1980) Vitamin A induced hypertriglyceridemia in cholesterol-fed rats. *Lipids* 15:157–162.
- [242] Sommer A (1989) New Imperatives for an Old Vitamin (A). *J Nutr* 119.
- [243] Spiegl N, Didichenko S, McCaffery P, Langen H, Dahinden CA (2008) Human basophils activated by mast cell-derived IL-3 express retinaldehyde dehydrogenase-II and produce the immunoregulatory mediator retinoic acid. *blood* 112:3762–3771.
- [244] Staab DB, Hodges RE, Metcalf WK, Smith JL (1984) Relationship between Vitamin A and Iron in the Liver. *J Nutr* 114:840–844.

- [245] Stauber PM, Sherry B, VanderJagt DJ, Bhagavan HN, Garry PJ (1991) A longitudinal study of the relationship between vitamin A supplementation and plasma retinol, retinyl esters, and liver enzyme activities in a healthy elderly population. *Am J Clin Nutr* 54:878–883.
- [246] Stephensen CB (2001) Vitamin A, Infection, and Immune Function. *Annu Rev Nutr* 21:167–192.
- [247] Stephensen CB, Gildengorin G (2000) Serum retinol, the acute phase response, and the apparent misclassification of vitamin A status in the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Clin Nutr* 72:1170–1178.
- [248] Stewart WK, Fleming LW (1981) Vitamin A toxicity and hypercalcaemia in chronic renal failure. *Br Med J* 283:1188.
- [249] Stewart WK, Fleming LW (1982) Plasma retinol and retinol binding protein concentrations in patients on maintenance haemodialysis with and without vitamin A supplements. *Nephron* 30:15–21.
- [250] Stofft E, Biesalski HK, Zschaebitz A, Weisner H (1992) Morphological changes in the tracheal epithelium of guinea pigs in conditions of marginal vitamin A deficiency. A light, scanning- and transmission-electron microscopic study under special breeding conditions appropriate to early vitamin A deficiency. *Int J Vitam Nutr Res* 62:134–142.
- [251] Ström K, Gundersen TE, Hansson O, et al. (2009) Hormone-sensitive lipase (HSL) is also a retinyl ester hydrolase: evidence from mice lacking HSL. *FASEB J* 23:2307–2316.
- [252] Strober W (2008) Vitamin A rewrites the ABCs of oral tolerance. *Mucosal Immunol* 1:92–96.
- [253] Strube YN, Beard JL, Ross C (2002) Iron Deficiency and Marginal Vitamin A Deficiency Affect Growth, Hematological Indices and the Regulation of Iron Metabolism Genes in Rats. *J Nutr* 132:3607–3615.

- [254] Succari M, Garric B, Ponteziere C, Miocque M, Cals MJ (1991) Influence of sex and age on vitamin A and E status. *Age Ageing* 20:413–416.
- [255] Suharno D, West CE, Muhilal, Karyadi D, Hautvast JGAJ (1993) Supplementation with vitamin A and iron for nutritional anaemia in pregnant women in West Java, Indonesia. *Lancet* 342:1325–1328.
- [256] Sun CM, Hall JA, Blank RB, et al. (2007) Small intestine lamina propria dendritic cells promote de novo generation of Foxp3 T reg cells via retinoic acid. *J Exp Med* 204:1775–1785.
- [257] Svensson M, Johansson-Lindbom B, Zapata F, et al. (2008) Retinoic acid receptor signaling levels and antigen dose regulate gut homing receptor expression on CD8 + T cells. *Mucosal Immunol* 1:38–49.
- [258] Takahashi O (1995) Haemorrhagic Toxicity of a Large Dose of α -, β -, γ - and δ -Tocopherols, Ubiquinone, β -Carotene, Retinol Acetate and L-Ascorbic Acid in the Rat. *Fd Chem Toxic* 33:121–128.
- [259] Tanumihardjo SA (2002) Vitamin A and Iron Status Are Improved by Vitamin A and Iron Supplementation in Pregnant Indonesian Women. *J Nutr* 132:1909–1912.
- [260] Thurlow RA, Winichagoon P, Green T, et al. (2005) Only a small proportion of anemia in northeast Thai schoolchildren is associated with iron deficiency. *Am J Clin Nutr* 82:380–387.
- [261] Trottier C, Colombo M, Mann KK, Miller WH, Ward BJ (2009) Retinoids inhibit measles virus through a type I IFN-dependent bystander effect. *FASEB J* 23:3203–3212.
- [262] Ueki S, Mahemuti G, Oyamada H, et al. (2008) Retinoic Acids Are Potent Inhibitors of Spontaneous Human Eosinophil Apoptosis. *J Immunol* 181:7689–7698.
- [263] v. Boehmer H (2007) Oral tolerance: is it all retinoic acid? *JEM* 104:1737–1739.

- [264] van Bennekum AM, Kako Y, Weinstock PH, et al. (1999) Lipoprotein lipase expression level influences tissue clearance of chylomicron retinyl ester. *J Lipid Res* 40:565–574.
- [265] van Gossum A, Bakker H, de Francesco A, et al. (1996) Home parenteral nutrition in adults: a multicentre survey in Europe in 1993. *Clin Nutr* 15:53–59.
- [266] Villablanca EJ, Zhou D, Valentinis B, et al. (2008) Selected natural and synthetic retinoids impair CCR7- and CXCR4-dependent cell migration in vitro and in vivo. *Leukoc Biol* 84:871–879.
- [267] Vu-Dac N, Schoonjans K, Kosykh V, et al. (1996) Retinoids Increase Human Apolipoprotein A-II Expression through Activation of the Retinoid X Receptor but Not the Retinoic Acid Receptor. *Mol Cell Biol* 7:3350–3360.
- [268] Wada Y, Hisamatu T, Kamada N, Okamoto S, Hibi T (2009) Retinoic Acid Contributes to the Induction of IL-12-Hypoproducing Dendritic Cells. *Inflamm Bowel Dis* 15:1548–1556.
- [269] Wan YJ, Wu TC (1992) The effects of retinoic acid on the expression of alpha-fetoprotein and albumin genes in rat hepatoma cell lines. *Differentiation* 50:107–111.
- [270] Wang J, Huizinga TWJ, Toes TEM (2009) De Novo Generation and Enhanced Suppression of Human CD4+CD25+ Regulatory T Cells by Retinoic Acid. *J Immunol* 183:4119–4126.
- [271] Wason S, Lovejoy FH (1982) Vitamin A Toxicity. *Am J Dis Child* 136:174.
- [272] Welsch U (2006) *Histologie* Urban und Fischer, 2. Auflage.
- [273] Wendling D, Hafsaoui C, Laurain JM, Runge M, Magy-Bertrand N, Prati C (2009) Dysphagia and hypervitaminosis A: Cervical hyperostosis. *Joint Bone Spine* 76:409–411.
- [274] Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH (2007) Contribution of Selected Trace Elements to Immune Function. *Ann Nutr Metab* 51:301–323.

- [275] Wolde-Gebriel Z, Gebru H, Fisseha T, West CE (1993) Severe vitamin A deficiency in a rural village in the Harare region of Ethiopia. *Eur J Clin Nutr* 47:104–114.
- [276] Wolf G (2002) The Regulation of the Thyroid-stimulating Hormone of the Anterior Pituitary Gland by Thyroid Hormone and by 9-Cis-Retinoic Acid. *Nutr Rev* 60:374–377.
- [277] Wolf G (2007) Serum Retinol-Binding Protein: A Link Between Obesity, Insulin Resistance, and Type 2 Diabetes. *Nutr Rev* 65:251–256.
- [278] Xiao S, Jin H, Korn T, et al. (2008) Retinoic Acid Increases Foxp3+ Regulatory T Cells and Inhibits Development of Th17 Cells by Enhancing TGF β -Driven Smad3 Signaling and Inhibiting IL-6 and IL-23 Receptor Expression. *J Immunol* 181:2277–2284.
- [279] Yatzidis H, Digenis P, Fountas P (1975) Hypervitaminosis A Accompanying Advanced Chronic Renal Failure. *Br Med J* 3:552–553.
- [280] Yutsudo Y, Imoto S, Ozuru R, et al. (1997) Acute pancreatitis after all-trans retinoic acid therapy. *Ann Hematol* 74:295–296.
- [281] Zhou X, Wang W, Yang Y (2008) The Expression of Retinoic Acid Receptors in Thymus of Young Children and the Effect of All-Transretinoic Acid on the Development of T Cells in Thymus. *J Clin Immunol* 28:85–91.
- [282] Zimmermann MB, Biebinger R, Rohner F, et al. (2006) Vitamin A supplementation in children with poor vitamin A and iron status increases erythropoietin and hemoglobin concentrations without changing total body iron. *Am J Clin Nutr* 84:580–586.
- [283] Zimmermann MB, Jooste PL, Mabapa NS, et al. (2007) Vitamin A supplementation in iodine-deficient African children decreases thyrotropin stimulation of the thyroid and reduces the goiter rate. *Am J Clin Nutr* 86:1040–1044.

Erklärung

Ich, Helene Emilia Bohnert, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:
Vitamin-A-Spiegel unter langfristiger parenteraler Ernährung selbst verfasst und keine anderen als
die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst
und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum, Unterschrift

Lebenslauf

Aus Datenschutzgründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Version nicht veröffentlicht.