

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

Dissertation

Vitamin-D-Spiegel unter langfristiger parenteraler Ernährung

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Katharina Maria Mielke
aus Berlin

Datum der Promotion: 30. Mai 2015

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Paul Thul für die Bereitstellung der Daten, die geduldige und stets motivierende Betreuung meiner Arbeit sowie für die Teilnahme an zahlreichen Kongressen, die mir ermöglicht wurden und ein besonderer Dank für die Erfahrungen, die ich dadurch sammeln konnte.

Außerdem danke ich meinen Eltern, Evelin und Detlev Mielke, die mir in allen Lebenslagen mit Rat und Tat zur Seite stehen und die mir auf meinem bisherigen Weg sehr Vieles ermöglicht haben. Ebenso habe ich meiner Schwester Lisa zu danken für die Lösung vieler Computerprobleme, die während des Schreibens der Arbeit aufgetreten sind.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	II
Tabellenverzeichnis	IV
Abstract	VI
1. Einleitung	1
1.1 Vitamin D als Hormon	1
1.2 Funktion des Vitamin D	2
1.2.1 Regulation der Calcium- und Phosphathomöostase	3
1.3 Präventive Wirkung von Vitamin D.....	4
1.4 Regulation des Vitamin D Stoffwechsels.....	7
1.5 Bestimmung des Vitamin-D-Status.....	8
1.6 Problematik des Referenzbereiches	10
1.7 Vitamin D bei parenteraler Ernährung	12
1.8 Ziele dieser Arbeit	13
2. Methodik	15
2.1 Datenerhebung der parenteral ernährten Patienten	15
2.2 Medline Recherche.....	16
2.3 Statistik.....	17
3. Ergebnisse	18
3.1 Charakteristika der Patienten	18
3.2 Auswertung der Laborparameter zum Zeitpunkt der ersten Blutuntersuchung	20
3.2.1 Vergleich der Laborwerte der Patienten mit reduziertem und adäquatem Calcium-Spiegel zum Zeitpunkt 1.....	25
3.2.2 Vergleich der Differenzen der Laborwerte der Patienten mit dem ursprünglich reduzierten beziehungsweise adäquaten Calcium-Spiegel.....	27
3.2.3 Vergleich der Laborwerte der Patienten mit reduziertem und adäquatem Magnesium-Spiegel zum Zeitpunkt 1	30

3.2.4 Vergleich der Differenzen der Laborwerte der Patienten mit dem ursprünglich reduzierten beziehungsweise adäquaten Magnesium-Spiegel	31
3.3 Auswertung der Laborparameter zum Zeitpunkt der letzten Blutuntersuchung	33
3.4 Vergleich der Laborwerte aller Patienten zum Zeitpunkt 1 und Zeitpunkt 2.....	36
3.5 Korrelationsberechnungen für das Vitamin D	38
3.6 Betrachtung der Vitamin-D-Metaboliten zwischen den Geschlechtern.....	42
3.7 Betrachtung der Vitamin-D-Metaboliten nach dem Alter der Patienten.....	44
3.8 Betrachtung der Vitamin-D-Metaboliten nach der Krankheitsentität	48
3.9 Betrachtung der Vitamin-D-Metaboliten nach der Jahreszeit.....	53
3.10 Zusammenfassung der Ergebnisse	56
4. Diskussion.....	58
4.1 Interpretation der Ergebnisse	58
4.2 Vitamin-D-Status der parenteral ernährten Patienten	60
4.3 Vergleich der Ergebnisse von Patienten mit parenteraler Ernährung aus anderen Studien.....	63
4.4 Vitamin-D-Spiegel der gesunden Bevölkerung	66
4.5 Zwei aktuelle Übersichtsarbeiten zur Wirkung des Vitamin D und dem Nutzen von Vitamin-D-Präparaten	69
4.6 Vitamin D bei parenteraler Ernährung unter Berücksichtigung der Datenauswertung und der Ergebnisse aus externen Studien	72
5. Zusammenfassung.....	75
Literatur	80
Eidesstattliche Versicherung.....	85
Lebenslauf	86
Publikationen	87

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erklärung
Cholecalciferol	25(OH)Vitamin D ₃
Calcitriol	1,25(OH) ₂ Vitamin D ₃
25-Hydroxylase	Cytochrom P450 27A1
1 α -Hydroxylase	Cytochrom P450 27B1
VDR	Vitamin-D-Rezeptor
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V.
IE	Internationale Einheit
24-Hydroxylase	Cytochrom P450 24A1
FGF23	Fibroblast growth factor 23
RIA	Radioimmunassay
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
LC-MS	Tandem-Massenspektrometrie
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
IOM	Institute of Medicine
ÖGE	Österreichische Gesellschaft für Ernährung
SVE	Schweizerische Vereinigung für Ernährung
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung
ID	Identifikationsnummer
CRP	C-reaktives Protein
AP	Alkalische Phosphatase
Knochen-AP	Knochenspezifische Phosphatase
NVS	Nationale Verzehrsstudie
RANKL	Receptor Activator of NF- κ B Ligand
BGS98	Bundesgesundheitsurvey 1998
HPN	Home parenteral nutrition
DEVID-Studie	De Vitamin in Deutschland – Studie
VITAL	Vitamin D and Omega-3 trail
VIDAL	Vitamin D and Longevity trail

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersverteilung des Patientenkollektivs in 10-Jahres-Abschnitten.....	18
Abbildung 2: Die linksgipfelige Verteilung der 25(OH)Vitamin-D ₃ -Serumkonzentrationen aller Patienten zum Zeitpunkt 1	22
Abbildung 3: Darstellung der 25(OH)Vitamin-D ₃ -Serumkonzentrationen als Boxplots zu den beiden Untersuchungszeitpunkten	38
Abbildung 4: Die Korrelation zwischen den Differenzen der Cholecalciferol- und der Calcitriol-Serumkonzentrationen	39
Abbildung 5: Die Korrelation der Cholecalciferol-Serumkonzentration zum Zeitpunkt 1 mit der zum Zeitpunkt 2	40
Abbildung 6: Die Korrelation der Calcitriol-Serumkonzentration zum Zeitpunkt 1 mit der zum Zeitpunkt 2	41
Abbildung 7: Die Korrelation der Calcitriol-Serumkonzentration mit dem CRP zum Zeitpunkt 2	42
Abbildung 8: Boxplots der Cholecalciferol-Serumkonzentrationen zu den beiden Untersuchungszeitpunkten unter Berücksichtigung des Geschlechtes	43
Abbildung 9: Darstellung der 25(OH)Vitamin-D ₃ -Serumkonzentrationen in den sechs Altersklassen zum Zeitpunkt 2 in Form von Boxplots.....	46
Abbildung 10: Darstellung der 1,25(OH) ₂ Vitamin-D ₃ -Serumkonzentrationen in den sechs Altersklassen zum Zeitpunkt 2 in Form von Boxplots.....	46
Abbildung 11: Darstellung der Änderung des 1,25(OH) ₂ Vitamin D ₃ in Abhängigkeit vom Alter der Patienten.....	47
Abbildung 12: Darstellung der Änderung des 25(OH)Vitamin D ₃ in Abhängigkeit vom Alter der Patienten.....	48
Abbildung 13: Die prozentuale Verteilung der Patienten auf die acht Krankheitsentitätsgruppen.....	49
Abbildung 14: Darstellung der 25(OH)Vitamin-D ₃ -Serumkonzentrationen als Boxplots innerhalb der acht Diagnosegruppen	52
Abbildung 15: Darstellung der 1,25(OH) ₂ Vitamin-D ₃ -Serumkonzentrationen als Boxplots innerhalb der acht Diagnosegruppen.....	53
Abbildung 16: Darstellung der Cholecalciferol-Serumkonzentrationen aller Patienten in Abhängigkeit vom Messungszeitpunkt	55

Abbildung 17: Darstellung der Calcitriol-Serumkonzentrationen aller Patienten in
Abhängigkeit vom Messungszeitpunkt56

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Die Hauptdiagnosen des Patientenkollektivs	19
Tabelle 2: Die statistischen Kenngrößen der Parameter aller Patienten zum Zeitpunkt der ersten Blutuntersuchung	21
Tabelle 3: Gegenüberstellung der Laborwerte der Patienten mit vermindertem beziehungsweise adäquatem Calcium-Spiegel zum Zeitpunkt 1	26
Tabelle 4: Der Median der Differenzen der Laborwerte von den beiden Messungszeitpunkten zwischen den beiden Gruppen	29
Tabelle 5: Die Ergebnisse der Korrelationsanalyse für die Calciumänderung unter parenteraler Ernährung	30
Tabelle 6: Gegenüberstellung der Laborwerte der Patienten mit vermindertem beziehungsweise adäquatem Magnesium-Spiegel zum Zeitpunkt 1	31
Tabelle 7: Der Median der Differenzen der Laborwerte von den beiden Messungszeitpunkten zwischen den beiden Gruppen	32
Tabelle 8: Die Ergebnisse der Korrelationsanalyse für die Magnesiumänderung unter parenteraler Ernährung	33
Tabelle 9: Die statistischen Kenngrößen der Parameter aller Patienten zum Zeitpunkt der letzten Blutuntersuchung	34
Tabelle 10: Der Median der Parameter aller Patienten zum Zeitpunkt 1 und Zeitpunkt 2 der Blutuntersuchung	37
Tabelle 11: Die Ergebnisse der Korrelationsanalysen für die Änderung des 25(OH)Vitamin-D ₃ -Spiegels unter parenteraler Ernährung	39
Tabelle 12: Die Ergebnisse der Korrelationsanalysen für die Änderung des 1,25(OH) ₂ Vitamin-D ₃ -Spiegels unter parenteraler Ernährung	41
Tabelle 13: Die beiden Vitamin-D-Formen von den Männern und Frauen zum Zeitpunkt 1	43
Tabelle 14: Die beiden Vitamin-D-Formen von den Männern und Frauen zum Zeitpunkt 2	43
Tabelle 15: Die 25(OH)Vitamin-D ₃ -Serumkonzentrationen der Patienten innerhalb der sechs Altersklassen.....	45
Tabelle 16: Die 1,25(OH) ₂ Vitamin-D ₃ -Serumkonzentrationen der Patienten innerhalb der sechs Altersklassen.....	45
Tabelle 17: Die acht Diagnosegruppen des Patientenkollektivs	50

Tabelle 18: Der Median der 25(OH)Vitamin-D ₃ -Serumkonzentrationen der Patienten innerhalb der acht Diagnosegruppen.....	50
Tabelle 19: Der Median der 1,25(OH) ₂ Vitamin-D ₃ -Serumkonzentrationen der Patienten innerhalb der acht Diagnosegruppen.....	51
Tabelle 20: Häufigkeit klassierter 25(OH)Vitamin-D ₃ -Serumkonzentrationen nach Alter und Geschlecht	66

Abstract

Vitamin-D-Spiegel unter langfristiger parenteraler Ernährung

Katharina Maria Mielke

Deutsch

Einleitung: Patienten mit langfristiger parenteraler Ernährung erhalten ein Vitaminpräparat mit einer festen Kombination aller Vitamine mit Ausnahme von Vitamin K entsprechend den ESPEN-Leitlinien. Der derzeitige Referenzbereich für den Vitamin-D-Spiegel im Serum ist kontrovers. Zudem sind die extraskeletalen Wirkungen des Vitamin D noch nicht vollständig geklärt. Unter den täglichen Infusionen mit 220 IE Cholecalciferol zeigen die Patienten mehrheitlich einen Vitamin-D-Spiegel, der unter dem Referenzbereich liegt. Ob die Patienten unter einem Vitamin-D-Mangel leiden und welche Einflussfaktoren für den Vitamin-D-Spiegel bestehen, soll mit Hilfe der Auswertung ihrer Laborparameter geklärt werden.

Methodik: Seit 1994 werden in der Klinik für Allgemein-, Visceral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie der Charité-Universitätsmedizin Berlin 821 Patienten langfristig heimparenteral ernährt. Um die Infusionen an die Bedürfnisse der Patienten anzupassen, erfolgen im Abstand von acht Wochen Blutentnahmen. Für die statistische Auswertung werden die Laborparameter der Patienten zu Beginn der parenteralen Ernährung und die Laborparameter nach $63,3 \pm 105,6$ Wochen herangezogen.

Ergebnisse: Zu Beginn der parenteralen Ernährung liegen 78,2% der gemessenen Cholecalciferol-Serumkonzentrationen unter dem aktuell geltenden Referenzbereich von 50 nmol/l. Unter der Zufuhr von Cholecalciferol in den Infusionslösungen kommt es bei den Patienten zu einem signifikanten Anstieg der medianen Serumkonzentration von zunächst 29,3 nmol/l auf 35,5 nmol/l. Verminderte Calcium- und Magnesium-Spiegel sowie ein sekundärer Hyperparathyreoidismus sind bei einigen Patienten zu Beginn der parenteralen Ernährung zu beobachten und können Symptome eines Vitamin-D-Mangels darstellen. Allerdings überwiegt die Zahl der Patienten mit einer Cholecalciferol-Serumkonzentration <50 nmol/l und gleichzeitig normwertigem Calcium, Magnesium und Parathormon. Es treten keine signifikanten Unterschiede im Vitamin-D-Spiegel zwischen den Geschlechtern auf.

Die Dauer der parenteralen Ernährung, das Alter als auch der Body-Mass-Index der Patienten sind als Einflussfaktoren für die Vitamin-D-Serumkonzentration eher unwahrscheinlich. Die Jahreszeit als Einflussfaktor für die Vitamin-D-Serumkonzentration lässt sich bei dem Patientenkollektiv nachweisen. Die vermehrten Sonnenstunden in den Sommermonaten bewirken einen kontinuierlichen Anstieg des Vitamin-D-Spiegels.

Schlussfolgerung: Die Auswertung liefert keine eindeutigen Beweise für Symptome eines Vitamin-D-Mangels bei den Patienten. Es ist davon auszugehen, dass es sich bei der Mehrheit der Patienten lediglich um einen theoretischen Vitamin-D-Mangel handelt, da der Referenzbereich unter der Berücksichtigung des jetzigen Forschungsstandes zum Vitamin D zu hoch angesetzt erscheint. Unterstützt wird diese Annahme auch dadurch, dass weltweit bei Gesunden die mediane Vitamin-D-Serumkonzentration unterhalb des gewünschten Referenzbereiches liegt. Weiterhin wird die Calciumhomöostase bei 25(OH)Vitamin-D₃-Serumkonzentrationen <50 nmol/l erreicht. Solange die extraskeletalen Wirkungen des Vitamin D nicht evidenzbasiert sind, sollte nicht krampfhaft versucht werden, den Vitamin-D-Spiegel auf Werte >50 nmol/l zu steigern.

Abstract

Vitamin D level on long-term parenteral nutrition

Katharina Maria Mielke

Englisch

Rationale: Patients on long-term home parenteral nutrition (HPN) receive a vitamin preparation with a fixed combination of all vitamins without vitamin K according to ESPEN guidelines. The current reference range of vitamin D level is controversial and its extraskeletal functions are partly unclear. Every day patients achieve 220 IE cholecalciferol intravenously. The majority of the patients show cholecalciferol serum concentrations below the current reference range. The analysis of the laboratory findings is expected to clarify the influencing factors on vitamin D level and to reveal if patients suffer from vitamin D deficiency.

Methods: Since 1994 the Surgical Department of Charité University Hospital Berlin treats 821 patients on long-term HPN. In order to adapt HPN to the requirements of the patients, laboratory examinations were done every two months. The analysis provides the first laboratory data at the beginning of the HPN and the last data after 63.3 ± 105.6 weeks.

Results: At the beginning 78.2% of the cholecalciferol serum concentrations are below 50 nmol/l. Due to the daily infusions the cholecalciferol level increases significantly from 29.3 nmol/l to 35.5 nmol/l. Decreased calcium and magnesium level as well as a secondary hyperparathyroidism can be observed in quite a few patients. These can be symptoms of vitamin D deficiency. But there are more patients with cholecalciferol <50 nmol/l and coexistent ordinary calcium, magnesium and parathormone level.

There are no differences between men and women regarding the cholecalciferol.

The length of HPN, the age and the BMI of the patients have probably no bearing on the vitamin D level. But the analysis depicts seasonal variations in cholecalciferol level. The increased sunlight exposure in summer months leads to higher serumconcentration.

Conclusion: There are no clear proofs of a vitamin D deficiency. It must be assumed that the majority of the patients has a vitamin D deficiency in theory because the reference range seems to be set too high regarding the current stand of research.

In addition healthy people worldwide have a median cholecalciferol concentration below the reference range. Furthermore patients acquire calcium homeostasis although their cholecalciferol level is <50 nmol/l. As long as the extraskkeletal functions of vitamin D are not evidence-based, vitamin D level should not frantically be increased >50 nmol/l.

1. Einleitung

1.1 Vitamin D als Hormon

Die Vitamin-D-Gruppe umfasst mehrere vitaminwirksame Metaboliten. Aufgrund ihrer Secosteroidstruktur gehören sie zu den fettlöslichen Vitaminen. Die beiden wichtigsten Vertreter sind das Vitamin D₂, auch Ergocalciferol genannt, und das Vitamin D₃. Das Vitamin D₂ wird aus Ergosterol gebildet und kommt ausschließlich in pflanzlichen Lebensmitteln vor.¹ Die biologisch wirksamsten Vitamin-D-Metaboliten sind das 1,25(OH)₂Vitamin D₃ und das 1,25(OH)₂Vitamin D₂.²

Vitamin D₃ ist das im Menschen vorkommende Vitamin D, das im Körper mit Hilfe von UV-B-Strahlung einer Wellenlänge von 290-315 nm gebildet wird.¹

Der Begriff Vitamin ist der eigentlichen Definition nach hier nicht völlig zutreffend, da der Körper in der Lage ist Vitamin D selbst herzustellen. Der Syntheseort ist die Epidermis, speziell das Stratum basale und das Stratum spinosum, da in diesen Schichten die Konzentration an 7-Dehydrocholesterol am höchsten ist.³

7-Dehydrocholesterol erfährt nach der Bestrahlung mit UV-B-Licht der spezifischen Wellenlänge einen Bruch im B-Ring seiner Struktur und es entsteht das Prävitamin D₃.

Dieses ist thermodynamisch instabil und führt nach einer Isomerisation zum Vitamin D₃. Nachdem das Vitamin D₃ in das Blut entlassen und an das Vitamin-D-bindende Protein gebunden zur Leber transportiert wird, erfolgt eine Hydroxylierung an Position 25. Diese Reaktion wird durch das Cytochrom P450-Enzym 27A1 katalysiert (alternativ: 25-Hydroxylase).⁴ Das auf diese Weise gebildete 25(OH)Vitamin D₃ (Cholecalciferol) gelangt nun zu seinen Zielgeweben, hauptsächlich wieder an das Vitamin-D-bindende Protein gebunden. Zu den Zielgeweben gehören die Nieren. Die proximalen Tubuluszellen sind der Ort der letzten Hydroxylierung. Das Enzym 1 α -Hydroxylase (Cytochrom P450-Enzym 27B1), lokalisiert an der Plasmamembran der Mitochondrien, wandelt 25(OH)Vitamin D₃ zum biologisch aktiven 1,25(OH)₂Vitamin D₃ (Calcitriol) um.⁴

Calcitriol ist der Ligand für den Vitamin-D-Rezeptor (VDR). Dieser Rezeptor gehört zur Familie der nukleären Rezeptoren, das heißt, dass der Ligand-Rezeptor-Komplex an die DNA bindet und auf diese Weise die Transkription verschiedener hormonsensitiver Gene beeinflusst.⁵ Das 25(OH)Vitamin D₃ ist ebenfalls in der Lage an diesen Rezeptor zu binden und Einfluss auf die Transkription zu nehmen, die Affinität zu dem Rezeptor ist jedoch geringer.⁶

1.2 Funktion des Vitamin D

Obwohl die Rolle des Vitamin D bereits vor 100 Jahren beschrieben wurde, ist das weite biologische Potential dieses Vitamins bis heute nicht völlig aufgeklärt.⁶

Der Vitamin-D-Rezeptor ist in fast allen Geweben des Körpers exprimiert. Selbst in Endothelzellen, Kardiomyozyten und glatten Gefäßmuskelzellen ist der VDR detektiert worden.⁷ Darüber hinaus ist der VDR auch in Gehirnzellen enthalten.⁸ Es ist anzunehmen, dass das Wirkungsspektrum von Vitamin D neben Calcium- und Phosphatregulierungen auf neuroprotektive und kognitive Funktionen zu erweitern ist.⁸

Calcitriol erfüllt seine Wirkung, indem es auf transkriptioneller Ebene als Komplex mit dem VDR an die Promotorregion verschiedener Gene bindet und auf diese Weise die Genexpression einleitet.⁵ Bisher finden sich in der Literatur Angaben, die von 200 - 6000 Vitamin D sensitiven Genen ausgehen.^{1,8-10} Dieser vage Kenntnisstand bezüglich der Anzahl der beeinflussbaren Gene betont die Ungewissheit des biologischen Potentials von Vitamin D.

In jüngster Zeit wird Vitamin D als „Wundermittel“ propagiert.¹¹ Dieser Eindruck wird nicht nur durch unseriöse Presseberichte, sondern auch durch die zunehmende Zahl von Veröffentlichungen in wissenschaftlichen Journalen vermittelt, die einen Zusammenhang zwischen einer Vitamin D- und Calciummangelernährung mit allen möglichen chronischen Erkrankungen herstellen.¹¹ Zum Teil werden kausale Rückschlüsse aus Studienergebnissen gezogen, die aufgrund ihres Studientyps (Fall-Kontroll-Studie) keine Kausalität deklarieren dürfen.

Neben seinen endokrinen Funktionen wurden in den letzten zehn Jahren immer mehr Studien bekannt, die aufzeigen, dass dem Vitamin D darüber hinaus zahlreiche para- und autokrine Funktionen zuzuschreiben sind. $1,25(\text{OH})_2\text{Vitamin D}_3$ nimmt Einfluss auf die Zelldifferenzierung, die Hemmung der Zellproliferation sowohl in gesunden als auch in maligne entarteten Zellen, die Apoptose sowie bei der Modulation des Immunsystems spielt Vitamin D eine wichtige Rolle.⁸ Diese Funktionen werden hauptsächlich von nicht renal gebildetem Calcitriol hervorgerufen. Keratinozyten, Monozyten, Makrophagen, Osteoblasten, Prostatazellen und Enterozyten sind in der Lage $25(\text{OH})\text{Vitamin D}_3$ in die aktive Form $1,25(\text{OH})_2\text{Vitamin D}_3$ umzuwandeln, da sie über das Enzym $1\alpha\text{-Hydroxylase}$ verfügen.⁸ Nach heutigem Kenntnisstand gelangt das extrarenal gebildete Calcitriol nicht in die Blutzirkulation, sondern erfüllt vor Ort die zuvor beschriebenen Funktionen.² Als eine der wichtigsten Funktionen von Vitamin D kann die

Regulierung des Calcium- und Phosphathaushaltes des Körpers angesehen werden. Die zugrunde liegenden Mechanismen sind gut erforscht.

1.2.1 Regulation der Calcium- und Phosphathomöostase

Vitamin D reguliert den Calcium- und Phosphat-Spiegel im Blut über drei Organsysteme: die Nieren, die Knochen als auch den Darm.

Die intestinale Resorption von Calcium wird durch die Expressionssteigerung eines epithelialen Calciumkanals erhöht.¹ Damit ist eine vermehrte und schnellere Aufnahme von Calcium aus dem Darmlumen in die Enterozyten gewährleistet. Durch die vermehrte Expression von Calbindin k9, einem Transportprotein im Enterozyten, wird die rasche Abgabe des Calciums an der Serosaseite in die Blutzirkulation von $1,25(\text{OH})_2\text{Vitamin D}_3$ erreicht.¹ Die Mechanismen der Phosphatresorption im Darm sind weniger bekannt. Ferner ist davon auszugehen, dass $1,25(\text{OH})_2\text{Vitamin D}_3$ die Expression eines Natrium-Phosphat-Kotransporters erhöht.⁵

Bei der renalen Calciumresorption spielt ebenfalls ein epithelialer Calciumkanal eine entscheidende Rolle, der in seiner Expression durch Vitamin D beeinflusst wird.⁵ Die Calciumresorption ist im Bereich des distalen Tubulus lokalisiert und wird an den Nieren synergistisch von Vitamin D als auch Parathormon gesteuert.¹²

Die Phosphatresorption findet im proximalen Tubulus statt mittels eines dem Darm äquivalenten Natrium-Phosphat-Kotransporters. Es sei an dieser Stelle erwähnt, dass Parathormon bei ausreichendem Phosphat-Spiegel die Resorption in den Nieren hemmt.¹²

Calcitriol verhält sich bei der Wirkung auf den Knochen ambivalent. Zum einen fördert es zusammen mit dem Parathormon die Demineralisierung des Knochens, zum anderen stimuliert es die Bildung von Kollagenen und fördert die Mineralisierung des Knochens durch Steigerung der Konzentrationen an Calcium und Phosphat im Blut. Der Calcitriol-vermittelte Anstieg des Calciums unterdrückt wiederum in der Nebenschilddrüse die Freisetzung von Parathormon.¹²

Die mineralisierende Wirkung von Calcitriol überwiegt und ist von essentieller Bedeutung, denn ein Vitamin-D-Mangel führt mittelfristig bei Kindern zu Rachitis und bei Erwachsenen zu Osteomalazie.⁶

Calcium ist ein wichtiger intrazellulärer Transmitter in der Regulation von Muskelkontraktion, Ausschüttung von Hormonen und weiteren Transmittern. Es beeinflusst die Genexpression als auch komplexe zelluläre Programme, wie auch der apoptotische Zelltod sind von Änderungen in der Calciumkonzentration begleitet.¹² Calcium ist nicht nur für die Mineralisation der Knochen,

sondern auch für die Blutgerinnung von großer Bedeutung. Phosphatverbindungen sind für den regelrechten Aufbau von Zellmembranen und der Regulation der zellulären Energiestoffwechsel unverzichtbar. Über Phosphorylierungen wird der Aktivitätsgrad von Enzymen gesteuert sowie bei der Aufrechterhaltung des pH-Wertes gilt Phosphat als wichtiger Puffer.¹²

Die indirekten Wirkungen des Vitamin D und damit auch die Konsequenzen im Falle eines Vitamin-D-Mangels sind weitreichend.

1.3 Präventive Wirkung von Vitamin D

Da der VDR in beinahe allen Geweben exprimiert ist und eine Vielzahl der Zellen über die Schlüsselenzyme verfügen, lässt darauf schließen, dass ein chronischer Vitamin-D-Mangel neben Osteopathien wahrscheinlich mit weiteren biologischen Erscheinungen assoziiert ist. Da viele chronische Erkrankungen multifaktoriellen Ursprungs sind, wäre es mit Sicherheit falsch einen Mangel an Vitamin D als alleinigen Auslöser zu benennen. Die Ergebnisse der aktuellen Studien müssen dementsprechend kritisch analysiert werden, denn nicht jede Assoziation mit einem niedrigen Vitamin-D-Spiegel erlaubt kausale Rückschlüsse.

Derzeit wird eine Unterversorgung mit Vitamin D mit zahlreichen Autoimmunkrankheiten, mit Malignomen und kardiovaskulären Erkrankungen in Verbindung gebracht.⁸ Zudem existieren Studien, die durch Supplementation von Vitamin D und auch Calcium auf die Stärkung des muskuloskelettalen Systems abzielen, um eine Sturz- und Frakturrisikosenkung vor allem älterer Menschen zu erreichen.^{13,14}

Niedrige Vitamin-D-Werte lassen sich bei Patienten mit Morbus Crohn, rheumatoider Arthritis, Morbus Basedow und systemischen Lupus Erythematodes beobachten.¹⁵⁻¹⁸ Diese Beobachtungen waren Anlass in Tiermodellen die Regulation der Autoimmunantwort durch den Einsatz von VDR-Agonisten zu testen. Die erfolgreichen Ergebnisse, die mit den VDR-Agonisten im Tiermodell erzielt wurden, sollen in Zukunft als mögliche Option in der klinischen Therapie herangezogen werden.¹⁹

Niedrige 25(OH)Vitamin-D₃-Serumkonzentrationen wurden auch bei jungen Erwachsenen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des Typ 1 Diabetes mellitus beschrieben und deuten auf einen möglichen Zusammenhang zwischen einem Vitamin-D-Mangel und der Pathogenese des Typ 1 Diabetes mellitus hin.²⁰ Vitamin D ist mit großer Wahrscheinlichkeit nicht der alleinige Auslöser für diese Autoimmunerkrankungen, dennoch zeigen diverse Studien, dass das Potenzial von Vitamin D und vor allem die Konsequenzen eines Mangels unterschätzt werden. Durch eine

ausreichende Zufuhr von Vitamin D besteht die Möglichkeit, die Entstehung der verschiedenen Autoimmunerkrankungen positiv zu beeinflussen.¹⁸

Anlässlich der Diskussionen um das Vitamin D veröffentlichte die Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE) im Jahr 2011 eine Stellungnahme zum Thema „Vitamin D und Prävention ausgewählter chronischer Krankheiten“. Eine Expertengruppe um H. A. Bischoff-Ferrari resümiert die Ergebnisse aktueller Studien, die sich mit präventiven Wirkungen des Vitamin D auseinandersetzen.

Das Sturzrisiko älterer Menschen lässt sich durch Vitamin-D-Supplementation je nach Dosishöhe nach wenigen Monaten signifikant senken. Bei einer 25(OH)Vitamin-D₃-Serumkonzentration von 60 nmol/l wird das Sturzrisiko um 23% gesenkt.⁸ Das erhöhte Sturzrisiko lässt sich unter anderem auf eine Myopathie zurückführen, die Ausdruck einer Vitamin-D-Unterversorgung sein kann. Die proximal betonte Muskelschwäche führt zu Gangunsicherheit und kann in einem erhöhten Sturzrisiko resultieren. Da Stürze im höheren Lebensalter die häufigste Ursache für Frakturen sind, wird die Evidenz für einen das Frakturrisiko senkenden Effekt einer Vitamin-D-Supplementation darüber hinaus durch die DGE-Expertengruppe als überzeugend eingestuft.⁸

Die Evidenz für einen Zusammenhang zwischen der Vitamin-D-Unterversorgung und der Entwicklung von Störungen des Glucosestoffwechsels einschließlich Diabetes mellitus Typ 2 wird bisher als unzureichend bewertet, da die Ergebnisse aus prospektiven Kohortenstudien und Interventionsstudien zu inkonstant und widersprüchlich sind.⁸

Die protektive Wirkung des Vitamin D auf das kardiovaskuläre System wird durch verschiedene Mechanismen erzielt. Vitamin D scheint hemmende Effekte auf die Gefäßkalzifizierung auszuüben, ferner unterdrückt es die Schaumzellbildung und damit die Entstehung von Arteriosklerose, indem es die Aufnahme von oxidiertem LDL-Cholesterin in Makrophagen hemmt.^{21,22} Durch seine Regulierung im extra- und intrazellulären Calcium-Stoffwechsel normalisiert Vitamin D die erhöhte Kontraktilität glatter Gefäßmuskelzellen, die der Pathologie des Hypertonus zugrunde liegt.²³ Die DGE-Expertengruppe geht von einem Blutdruck senkenden Effekt des Vitamin D aus.

Eine Vitamin-D-Unterversorgung wurde zudem mit einem höheren Risiko für das Auftreten von Infektionen des oberen Respirationstraktes in Verbindung gebracht.¹ Das bei einem Vitamin-D-Mangel nur unzureichend gebildete Cathelicidin wird als Ursache der geschwächten Infektabwehr angesehen. Interventionsstudien zeigen, dass das Risiko für Infektionen des oberen

Respirationstraktes bis zu 90% gesenkt wird, wenn man täglich 2000 IE (Internationale Einheit) Vitamin D supplementiert.¹

Die Tatsache, dass Calcitriol die zelluläre Proliferation hemmt, die Zelldifferenzierung und die Apoptose induziert sowie die Angiogenese hemmt, legt die Vermutung nahe, dass eine langfristige Vitamin-D-Unterversorgung maligne Zellentartung begünstigt.²⁴

Auch in Bezug auf die Malignome ist der Vitamin-D-Mangel, wenn überhaupt, nur ein Faktor von vielen bei dem Prozess der malignen Entartung.

Die DGE-Expertengruppe bewertete die Ergebnisse bisher vorhandener Studien. Für die Entstehung des kolorektalen Karzinoms wird der risikosenkende Effekt des Calcitriols als möglich eingestuft. Die prospektiven Kohortenstudien zeigen einheitlich eine Risikoreduktion für das kolorektale Karzinom mit steigenden 25(OH)Vitamin-D₃-Serumkonzentrationen.⁸

Eine Studie stellt die Hypothese auf, dass die Entwicklung bestimmter Tumoren auf Änderungen in der Expression des VDR als auch der Hydroxylasen zurückzuführen sind.²⁵ Die daraus resultierende gestörte Vitamin-D-Synthese beziehungsweise der beschleunigte Katabolismus des Calcitriols manipuliert die antiproliferative Wirkung. Durch den Nachweis von der Überexpression der 24-Hydroxylase in Kolonadenokarzinomzellen konnte diese Vermutung bestätigt werden.²⁶

Ein Zusammenhang zwischen einem Vitamin-D-Mangel und dem Risiko für das Mammakarzinom wird von der DGE-Expertengruppe als eher unwahrscheinlich eingestuft. Nur die Resultate der Fall-Kontroll-Studien, bei denen Blutproben nach der Diagnosestellung abgenommen wurden, deuten auf einen inversen Zusammenhang hin.⁸ Auch Jann Arends beschreibt in seiner Übersichtsarbeit „Vitamin D in Oncology“ diese Beobachtung bei betroffenen Patientinnen und schlussfolgert, dass Vitamin D eher mit der Krebsprogression als mit dessen Inzidenz in Verbindung zu bringen ist.²⁷ Der Vitamin-D-Spiegel kann womöglich bei Malignompatienten ein prognostisches Kriterium darstellen. Bei Patientinnen mit gut differenzierten Mammakarzinomen ließen sich signifikant höhere Vitamin-D-Spiegel feststellen als bei Patientinnen mit undifferenzierten Karzinomen und fortgeschrittener Metastasierung.

Äquivalent dazu fand man bei Patienten mit kolorektalem Karzinom eine längere Überlebenszeit bei hohem Vitamin-D-Spiegel.²⁷

Der bisher vermutete Zusammenhang zwischen einer niedrigen Vitamin-D-Serumkonzentration und dem Auftreten von Prostatakarzinomen konnte nicht bestätigt werden.⁸

Die Assoziationen zu seltener auftretenden Karzinomen konnten ebenfalls keine signifikante inverse Beziehung aufzeigen. Das Risiko für die malignen Tumoren des Endometriums, des

Ösophagus, des Magens, der Niere, der Ovarien und die Non-Hodgkin-Lymphome werden zum jetzigen Zeitpunkt nicht mit niedrigen Vitamin-D-Serumkonzentrationen in Verbindung gebracht.⁸

Die hier aufgeführten präventiven Wirkungen des Vitamin D sowie die bereits vorhandene Präsenz in den Medien könnte die Bevölkerung beziehungsweise Ärzte veranlassen Vitamin D in übermäßiger Form zu verschreiben und zu supplementieren. Für frei verkäufliche Nahrungsergänzungsmittel existieren derzeit weder auf nationaler noch europäischer Ebene verbindliche Höchstmengen für den Vitamin-D-Gehalt.²⁸

Besonders in den Sommermonaten mit großer Sonnenexposition der Haut würde eine zusätzliche orale Vitamin-D-Substitution zu einer überdurchschnittlichen Vitamin-D-Versorgung führen, die zunächst unproblematisch erscheint und durchaus als Prophylaxe zahlreicher Erkrankungen anzusehen ist. Aber neueste Studien halten zu hohe Vitamin-D-Serumkonzentrationen zusehends für einen Risikofaktor, speziell für das Auftreten von Pankreaskarzinomen. Eine 25(OH)Vitamin-D₃-Serumkonzentration über 100 nmol/l ist mit einem gesteigerten Risiko für das Auftreten dieses Karzinoms assoziiert.⁸

1.4 Regulation des Vitamin D Stoffwechsels

Die Bildung von Calcitriol wird auf verschiedenen Ebenen reguliert. Die Rückkopplungsmechanismen stellen sicher, dass es zu keinen großen Schwankungen in der Calcium- und Phosphatomöostase kommt. Durch ein weiteres Cytochrom P450-Enzym, die 24-Hydroxylase (Cytochrom P450-Enzym 24A1), erfolgt der Abbau des Calcitriols in den Zielzellen und in den Nierentubuluszellen über eine dritte Hydroxylierung in C-24-Position.⁸ Der entstandene Metabolit Calcitroinsäure ist biologisch nur schwach wirksam und kann vom Körper über die Galle ausgeschieden werden.⁴

Die Expression der 24-Hydroxylase wird durch 1,25(OH)₂Vitamin D₃ selbst reguliert. Das Calcitriol reguliert seine Bildung auch dadurch selbst, indem es die Parathormonsekretion in der Nebenschilddrüse hemmt.⁴ Sinkt die Vitamin-D-Serumkonzentration dagegen ab und somit auch die Calcium-Serumkonzentration, registriert ein Calcium-Sensor-Protein in der Nebenschilddrüse diese Konzentrationsdifferenz und steigert die Parathormonsekretion mit der Folge, dass die 1 α -Hydroxylase in den Nieren verstärkt exprimiert wird.¹² Eine Hypophosphatämie fördert die renale Calcitriolbildung und hemmt gleichzeitig die

Parathormonausschüttung, weil dieses die renale Phosphatresorption hemmen würde.⁴ Das aus den C-Zellen der Schilddrüse sezernierte Kalzitinin fördert die Bildung von Calcitriol und damit die enterale Calcium- und Phosphatabsorption. Es hemmt allerdings die renale Calcium- und Phosphatresorption. Zusätzlich fördert es den Einbau von Calciumphosphat in die Knochen und senkt damit die Calciumkonzentration im Serum.

Der von Osteoblasten und Osteozyten gebildete FGF23 (fibroblast growth factor 23) dagegen reduziert die renale Produktion von $1,25(\text{OH})_2\text{Vitamin D}_3$ und besitzt zusätzlich einen direkten hemmenden Effekt auf die renale Phosphatresorption.¹²

Für die Calcium- und Phosphathomöostase sorgt folglich ein streng regulierter Regelkreis, der unter dem Einfluss von Parathormon, Kalzitinin als auch Vitamin D steht.

Wenn das fettlösliche Vitamin D oral zugeführt und im Darm absorbiert wird, erfolgt der Transport mittels der Chylomikronen über die Lymphe und erhält über den Venenwinkel Zugang zum venösen System. Der Zielort ist die Leber zur weiteren Hydroxylierung oder Fettdepots zur Speicherung.²⁹

Bisher ist der Mechanismus als auch das Ausmaß der Freisetzung von $25(\text{OH})\text{Vitamin D}_3$ und anderen Vitamin-D-Metaboliten aus dem Fettgewebe unbekannt.²⁹

Die endogene Vitamin-D-Synthese führt auch bei extremer Sonnenexposition nicht wie vielleicht angenommen zu einer Intoxikation mit Vitamin D.

Das in der Haut gebildete Prävitamin D_3 absorbiert weiter UV-Strahlung, sofern es nicht zum Vitamin D_3 isomerisiert wird und es entstehen dabei die biologisch unwirksamen Photoprodukte Lumisterol und Tachysterol.¹ Selbst das Vitamin D_3 erfährt durch UV-Strahlung, sofern es nicht durch das Vitamin-D-bindende Protein über das Blut abtransportiert wird, noch Strukturveränderungen.¹ Suprasterol-1 und -2 sowie das 5,6-Transvitamin D_3 sind die Photoisomere des Vitamin D_3 .¹

1.5 Bestimmung des Vitamin-D-Status

Die verschiedenen Vitamin-D-Metaboliten im Serum des Patienten verfügen über unterschiedliche Halbwertszeiten, die bei der Erhebung des Status zu berücksichtigen sind. Die Halbwertszeit von $25(\text{OH})\text{Vitamin D}_3$ beträgt 15 Tage, die von $1,25(\text{OH})_2\text{Vitamin D}_3$ beträgt nur 15 Stunden.³⁰

Zusätzlich unterliegt die Serumkonzentration des $1,25(\text{OH})_2\text{Vitamin D}_3$ einer strengen Regulation durch das Parathormon, dadurch treten verminderte $1,25(\text{OH})_2\text{Vitamin-D}_3$ -

Serumkonzentrationen erst bei gravierendem Vitamin-D-Mangel auf.³⁰ Das 25(OH)Vitamin D₃ wird international für den besten Indikator zur Bestimmung des Vitamin-D-Spiegels angesehen. Bei den analytischen Messverfahren gibt es allerdings weltweit große Unterschiede, die Abweichungen der Serumkonzentrationen je nach Labor zur Folge haben. Das Radioimmunassay-Verfahren (RIA), die Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) und die Flüssigkeitschromatographie mit Tandem-Massenspektrometrie (LC-MS) sind die zur Verfügung stehenden Messverfahren.⁹

Des Weiteren zeigen Genomanalysen, dass in Schlüsselenzymen und den Transportproteinen Variationen einzelner Basenpaare auftreten können und einen „Single Nucleotide Polymorphism“ (SNP) hervorrufen, der interindividuelle Unterschiede in der Halbwertszeit der einzelnen Metaboliten zur Folge hat.²⁹

Vitamin D ist nur in wenigen Lebensmitteln enthalten (Milch, Leber, Eier und Fettsfische). Daher beträgt die orale Aufnahme meist weniger als 5 µg pro Tag.¹⁰ 1µg Vitamin D erhöht die Serumkonzentration um 1-3 nmol/l. Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V empfiehlt derzeit ab dem ersten Lebensjahr eine tägliche Vitamin-D-Zufuhr von 20 µg bei fehlender endogener Synthese.³¹

Da die endogene Synthese zwischen 80-90% zu dem Vitamin-D-Spiegel beiträgt, ist sie dementsprechend von essentieller Bedeutung.

Die geographische Lage, die Tages- beziehungsweise Jahreszeit, der Grad der Luftverschmutzung, Kleidungsgewohnheiten, der Gebrauch von Sonnencreme als auch der Hauttyp sowie die Hautdicke nehmen Einfluss auf die Vitamin-D-Synthese der Haut.¹⁰

Eine Sonnenschutzcreme mit dem Faktor 30 reduziert die Vitamin-D-Bildung um 95-99%.¹ Dagegen genügt eine Exposition von weniger als 18% der Körperoberfläche (Hände, Arme und Gesicht) für wenige Minuten 2-3 mal pro Woche zur Mittagszeit, um eine suffiziente Vitamin-D-Versorgung zu gewährleisten.⁸ Der Vitamin-D-Status einer Person kann durch die Einnahme bestimmter Medikamente oder chronischer Erkrankungen ungünstig beeinflusst werden. Antikonvulsiva, Glukokortikoide, Ketokonazole und HIV-Medikamente führen zu einem vermehrten Katabolismus des Calcitriols.⁹

Malabsorptionssyndrome wie Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, hepatische Funktionsstörungen, Hyperparathyreoidismus und chronische Nierenerkrankungen führen beim betroffenen Patienten zu einem erhöhten Bedarf an Vitamin D und sind als Risikopatienten für einen Vitamin-D-Mangel einzuschätzen.⁹

1.6 Problematik des Referenzbereiches

Eine Vitamin-D-Über- beziehungsweise Unterversorgung festzustellen, erfordert die genaue Kenntnis des Referenzbereiches. Der aktuelle Forschungsstand kann allerdings noch keinen exakten Referenzbereich für das Vitamin D im Serum aufzeigen. In den „Wissenschaftlichen Tabellen Geigy“ wird ein 95%-Konfidenzintervall von 10,3-91,5 nmol/l für das 25(OH)Vitamin D₃ geführt.³²

Bereits 1994 wurde das Institute of Medicine (IOM) von der amerikanischen und kanadischen Regierung beauftragt, Empfehlungen für die Vitamin-D-Aufnahme zu formulieren. Diese sogenannten „Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D“ wurden aufgrund des Fortschrittes auf dem Gebiet der Vitamin-D-Forschung überarbeitet und 2011 veröffentlicht.³³ Es ist zu betonen, dass das IOM nicht aufgefordert wurde, einen exakten Referenzbereich zu formulieren, es sollte lediglich eine Empfehlung für die gesunde Bevölkerung aussprechen. Die Expertengruppe des IOM wählte als Indikator für eine ausreichende Vitamin-D-Versorgung die Knochengesundheit. Extraskeletale Indikatoren wie kardiovaskuläre Erkrankungen oder Malignome wurden ausgeschlossen, da die Ergebnisse der Studien bisher zu inkonsistent und kausale Beziehungen nicht vollständig nachgewiesen sind.³³

Das IOM geht bei seiner Empfehlung der täglichen Vitamin-D-Aufnahme von minimaler bis gar keiner Sonnenexposition aus und gewährleistet damit auch Menschen mit dunklerem Hauttyp eine optimale Vitamin-D-Zufuhr.³³ Die Empfehlungen sind an die Altersgruppe beziehungsweise auch an die Lebensphase angepasst. Im Alter zwischen 1-70 Jahren empfiehlt das IOM eine tägliche Vitamin-D-Zufuhr von 600 IE.³⁴ Es spricht sich für eine obere Grenze der Zufuhrmenge von 4000 IE/Tag aus. Aufgrund des Mangels an Langzeitstudien ist es ungewiss, welche Auswirkungen dauerhaft erhöhte Zufuhrmengen von Vitamin D haben.³⁴ Obwohl das IOM zu einem Referenzbereich zwischen 50-125 nmol/l tendiert, bedeutet es nicht, dass 50 nmol/l unbedingt die anzustrebende Serumkonzentration für 25(OH)Vitamin D₃ sein soll.³³ Die vom IOM publizierten Referenzwerte für Vitamin D basieren auf Berechnungen zur Verteilung der „Vitamin-D-Bedarfskurve“ in der Bevölkerung. Mit 50 nmol/l erhält man den Wert, bei dem bei 97,5% der Bevölkerung der Bedarf in Bezug auf die Knochengesundheit gedeckt ist.³¹ Es existiert zudem keine exakte Grenze der Serumkonzentration, die einen Vitamin-D-Mangel festlegt. Dem IOM zufolge ist bei einer 25(OH)Vitamin-D₃-Serumkonzentration unter 30 nmol/l möglicherweise mit einem erhöhten Risiko für einen Mangel zu rechnen.³³

Kurze Zeit nach der Veröffentlichung der „Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D“ des IOM von 2011, erschien im Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism eine Leitlinie für die Beurteilung, die Behandlung und die Vorbeugung von Vitamin-D-Mangel.³⁵

Diese zweite Leitlinie widerspricht in vielen Punkten den Empfehlungen des IOM und führte bei Klinikern und Forschern zu großer Verwirrung.

Die Expertengruppe dieser neuen Leitlinie behauptet, dass Personen mit einem Vitamin-D-Spiegel von unter 50 nmol/l (entspricht 20 ng/ml) durchaus als mangelversorgt anzusehen sind. Des Weiteren werden dunkelhäutige Immigranten und auch schwangere Frauen als Risikogruppen für einen Vitamin-D-Mangel eingeschätzt. Ein Screening der gesamten Bevölkerung zur Einschätzung der Vitamin-D-Versorgung wäre vom Standpunkt der Expertengruppe von großem Nutzen.³⁵

Das IOM kritisiert vor allem das Vorgehen der Endocrine Society Task Force bei der Erarbeitung ihrer Leitlinie. Die Expertengruppe fixierte sich laut IOM auf wenige Studien und Expertenmeinungen.³⁵ Die Beweise für extraskeletale Vorteile bei Vitamin-D-Serumkonzentrationen über 75 nmol/l, welche von der Leitlinie angepriesen werden, sind zum jetzigen Forschungsstand noch nicht aussagekräftig, um darauf aufbauend eine Vitamin-D-Empfehlung auszusprechen. Die fälschlicherweise als Risikogruppen für Vitamin-D-Mangel bezeichneten dunkelhäutigen Immigranten werden in der Empfehlung des IOM berücksichtigt, in dem die Empfehlung von minimaler Sonnenexposition ausgeht. Bei Afroamerikanern, die in nördliche Breitengrade immigriert sind, finden sich niedrigere Vitamin-D-Spiegel als bei Kaukasiern.³³ Das zum Schutz hoher Sonneneinstrahlung bei Afroamerikanern vermehrte Melanin in der Haut hemmt die endogene Vitamin-D-Synthese.¹⁰ Man vermutete lange Zeit, dass sie in nördlichen Breitengraden mit weniger Sonnenstrahlung aufgrund dieses Schutzes Nachteile hätten. Eine gesteigerte Vitamin-D-Zufuhr bei Afroamerikanern mittels Supplemente führte in Studien zu keiner weiteren Verbesserung der Knochendichte. Diese Tatsache erlaubt die Schlussfolgerung, dass Afroamerikaner für die Knochengesundheit weniger Vitamin D bedürfen als Kaukasier.³³ Bezüglich schwangerer Frauen konnten Studien der letzten Jahre keine Effekte zeigen, dass Veränderungen im mütterlichen Vitamin-D-Spiegel Einfluss auf den Calciumstoffwechsel des ungeborenen Kindes haben.³⁵ Das IOM widerlegte damit wichtige Aussagen der Leitlinie. Das IOM stimmt der Leitlinie zu, dass ein Vitamin-D-Spiegel von 75 nmol/l gewünscht wäre, aber keinesfalls ein Muss ist. Da sich die Empfehlung des IOM auf die gesunde Bevölkerung bezieht, ist es durchaus möglich, dass für chronisch Kranke höhere

Vitamin-D-Spiegel erstrebenswert sind.³⁵ Zudem ist es erforderlich, die Ergebnisse der Langzeitstudien abzuwarten und die Empfehlungen dem aktuellen Wissensstand anzupassen.³⁶

Die Meinungen zum passenden Referenzbereich sind sehr verschieden. Peterlik deklariert eine fast vollständige Reduktion des Krankheitsrisikos, wenn der 25(OH)Vitamin-D₃-Spiegel größer als 50 nmol/l ist.¹¹ Bei den Vitamin-D-Werten unter 50 nmol/l differenziert er zum einen den Mangel und zum anderen die Insuffizienz. Der Vitamin-D-Mangel zeichnet sich durch das Auftreten von Osteomalazie oder Rachitis aus und stellt den Zusammenbruch der systemischen Regulation des Calcium- und Phosphathaushaltes dar. Mit einem Vitamin-D-Mangel ist in kürzester Zeit zu rechnen, sobald der Vitamin-D-Spiegel unter 15 nmol/l sinkt. Bei Werten über 15 nmol/l liegt laut Peterlik eine Vitamin-D-Insuffizienz vor, die mit einem erhöhten Risiko für Osteoporose sowie Krebs- und Herz-Kreislauf- Erkrankungen verbunden ist.¹¹

Peterlik ist einer der wenigen, der sich direkt zum Referenzbereich des Vitamin D äußert und klare Grenzen angibt.

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) orientiert sich an den DACH-Referenzwerten der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e.V (DGE), der Österreichischen Gesellschaft für Ernährung (ÖGE) und der Schweizerischen Vereinigung für Ernährung (SVE). Für das Vitamin D wird vom Bundesinstitut für Risikobewertung ein Referenzbereich von 25-130 nmol/l angegeben.³⁷

Es ist offensichtlich, dass sich die fehlenden Kenntnisse aus Langzeitstudien bereits bei der Festlegung des Referenzbereiches für das Vitamin D widerspiegeln.

1.7 Vitamin D bei parenteraler Ernährung

Das Pharmazieunternehmen Baxter Healthcare GmbH führt das Multivitaminpräparat Cernevit®. Cernevit® besteht aus wasserlöslichen (Vitamin B₁, B₂, B₅, B₆, C, Folsäure, Biotin und Nicotinamid) sowie fettlöslichen Vitaminen (A, D₃, E), die für die normale Stoffwechselfunktion und die Entwicklung des Körpers in geringsten Mengen notwendig sind und daher ständig mit der Nahrung zugeführt werden müssen. Es enthält kein Vitamin K.

Die Klinik für Allgemein-, Visceral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie am Campus Mitte der Berliner Charité verwendet dieses Multivitaminpräparat bei ihren parenteral zu ernährenden Patienten. Cernevit® wird Infusionslösungen zur parenteralen Ernährung, die Kohlenhydrate, Fette, Aminosäuren und Elektrolyte enthalten, zugesetzt. Eine Injektionsflasche mit 750 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 0,0055 mg Cholecalciferol.³⁸

Dies entspricht 220 IE Vitamin D₃. Eine IE ist gleichzusetzen mit 0,025 µg Vitamin D₃.²⁸ Die sonstigen Bestandteile von Cernevit® sind Glycin, Glycocholsäure, Phospholipide aus Sojabohnen und Natriumhydroxid beziehungsweise Salzsäure zur pH-Wert - Einstellung.³⁸

Im Falle einer Hypervitaminose D wäre mit einem Anstieg von Phosphor im Serum und im Harn zu rechnen.³⁸ Eine Hypervitaminose ist durch 25(OH)Vitamin-D₃-Serumkonzentrationen von 400-1250 nmol/l charakterisiert und ausschließlich durch eine überhöhte orale Zufuhr beziehungsweise Supplementation bedingt.³¹ Es können auch geringere Anstiege des Vitamin D im Serum mit toxischen Wirkungen verbunden sein. Es gibt Personen mit krankhafter Überempfindlichkeit, die bereits bei 250 µg mit Anzeichen einer Intoxikation reagieren.³⁷ Sofern Calcitriol direkt als Arzneimittel verabreicht wird, sind die Vergiftungserscheinungen schwerwiegender, da die physiologischen Kontrollmechanismen umgangen werden.³⁷ Calciumablagerungen in den Gefäßen und den Nieren (Nephrolithiasis, Nephrocalcinose) sind die Folge des Hypercalciämiesyndroms, das ebenfalls bei einer Hypervitaminose D zu beobachten ist. Das klinische Bild des Hypercalciämiesyndroms ist uncharakteristisch. Schwäche, Müdigkeit, Abgespanntheit, Verwirrtheit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe können Zeichen des Syndroms sein und sollten frühzeitig vom Patienten mitgeteilt werden und erfordern Gegenmaßnahmen.³⁸

1.8 Ziele dieser Arbeit

Bei der statistischen Auswertung eines Labordatensatzes von parenteral ernährten Patienten aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie liegt der Schwerpunkt auf der Analyse der Vitamin-D-Serumkonzentrationen.

Die Parameter Calcium und Phosphat dienen der Beurteilung des funktionierenden Regelkreises aus Parathormon, Kalzitinin und Vitamin D. Es ist zu untersuchen, ob anhand der Laborwerte ein Zustand der Vitamin-D-Unter- beziehungsweise Überversorgung benannt werden kann.

Die Auswertung der Labordaten wird zeigen, ob sich der Vitamin-D-Spiegel im Verlauf der parenteralen Ernährung möglicherweise verändert.

Darüber hinaus werden Parameter analysiert, die bisher noch nicht mit Vitamin D in Verbindung gebracht wurden.

- Nimmt der Vitamin-D-Status des Patienten Einfluss auf die Entzündungsparameter im Körper?
- Spielt das Vitamin D nicht nur bei der Calcium- und Phosphathomöostase eine Rolle, sondern zusätzlich auch beim Magnesiumhaushalt?

Deklariert die Laborwerte bei der Orientierung an dem derzeit geltenden Referenzbereich einen Vitamin-D-Mangel, so ist zu prüfen, ob die Patienten auch Symptome eines Vitamin-D-Mangels zeigen.

- Treten verminderte Calcium- und Phosphat-Serumkonzentrationen auf?
- Findet sich bei den Patienten eine erhöhte Aktivität der alkalischen Phosphatase?
- Ist bei den Patienten ein sekundärer Hyperparathyreoidismus zu beobachten?

Der Vitamin-D-Spiegel unterliegt jahreszeitlichen Schwankungen. Je höher die Sonnenexposition, desto stärker ist die endogene Vitamin-D-Synthese aktiv.

- Lassen sich diese Schwankungen bei den Patienten nachweisen?
- Kommt es in den Sommermonaten bei den Patienten, bedingt durch die konstante Vitamin Substitution, zu Überdosierungen?
- Treten vielleicht bei Patienten Zeichen einer Hypervitaminose auf, obwohl die Serumkonzentrationen des 25(OH)Vitamin D₃ vollkommen in der Norm des derzeit geltenden Referenzbereiches liegen?

Die Mehrheit der Patienten, die eine parenterale Ernährung erhält, leidet unter Malabsorptionssyndromen oder unter den Folgen eines Tumors im Gastrointestinaltrakt, der eine orale Nahrungsaufnahme nicht mehr oder nur unzureichend ermöglicht.

- Unterscheidet sich der Vitamin-D-Spiegel der chronisch kranken Patienten von den Vitamin-D-Spiegeln der gesunden Bevölkerung?
- Treten Unterschiede im Vitamin-D-Spiegel zwischen den Geschlechtern auf?
- Gibt es Hinweise, dass das Alter der Patienten Einfluss auf den Vitamin-D-Spiegel nimmt?
- Beeinflusst das Körpergewicht beziehungsweise der Body-Mass-Index den Vitamin-D-Spiegel bei den Patienten?
- Hat die Krankheitsentität Einfluss auf den Vitamin-D-Status und somit auch auf den Vitamin-D-Bedarf des Patienten?

Die statistische Auswertung der Labordaten wird Antworten liefern und kann zu neuen Erkenntnissen des Wirkungsspektrums und des Referenzbereiches von Vitamin D führen.

2. Methodik

2.1 Datenerhebung der parenteral ernährten Patienten

In der Klinik für Allgemein-, Visceral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie werden 821 Patienten seit 1994 langfristig heimparenteral ernährt. Bis zum August 2011 haben sich 2936 Labordaten angesammelt, die unmittelbar nach Erhalt in Excel-Tabellen festgehalten wurden.

Die Indikation zur heimparenteralen Ernährung war eine Malabsorption bedingt durch Resektion von Teilen des Gastrointestinaltraktes als Folge von Malignomerkrankungen und entzündlichen Darmerkrankungen (wie zum Beispiel Morbus Crohn, Colitis Ulcerosa, Strahlenenteritis) oder Passagestörungen.

Um die Infusionslösungen an die Bedürfnisse der Patienten anzupassen und um die parenterale Ernährung sicherzustellen, werden im Abstand von acht Wochen Blutentnahmen vorgenommen. Jeder der parenteral ernährten Patienten wird in regelmäßigen Abständen zur Verlaufskontrolle vorgestellt. Die Gruppe der Patienten ist sehr heterogen. Die Grunderkrankungen sowie die Indikationen zur parenteralen Ernährung sind sehr unterschiedlich. Des Weiteren weisen die Altersverteilung im Patientenkollektiv und die Behandlungsdauer Unterschiede auf. Die Beobachtungsdauer der einzelnen Patienten ist ebenfalls sehr verschieden und reicht von wenigen Wochen bis hin zu mehreren Jahren. Der Abbruch der parenteralen Ernährung ist in vielen Fällen bedingt durch den Tod oder durch die Wiederaufnahme der enteralen Ernährung.

Die aktuellen Laborwerte werden in die bestehende Excel-Tabelle übertragen und stehen der statistischen Auswertung zur Verfügung. Der Patientename sowie die Grunderkrankung sind mit einer Identifikationsnummer (ID) in der Tabelle verschlüsselt. Das Geschlecht der Patienten ist numerisch codiert. Dabei steht die Zahl 1 für das männliche und die Zahl 2 für das weibliche Geschlecht.

Um die statistische Auswertung zu erleichtern und einen Status quo zu formulieren, werden lediglich die Daten aus der Zeitspanne von 1996 - 2011 herangezogen. Aufgrund von Datenverlusten aus den Jahren 1994 und 1995 ist es erforderlich mit der Datenauswertung vom Zeitpunkt 1996 zu beginnen.

Die Blutanalysen erfolgen durch das Zentrallabor der Charité. Da in dieser Arbeit die Serumkonzentrationen für das Vitamin D im Vordergrund stehen, seien an dieser Stelle die Referenzbereiche des Zentrallabors für die beiden Vitamin-D-Formen genannt:

25(OH)Vitamin D₃: 50 - 250 nmol/l

1,25(OH)₂Vitamin D₃: 39 - 193 pmol/l

Die mangelnde Kenntnis bezüglich des exakten Referenzbereiches des Vitamin D war Anlass für eine ausgiebige Recherche in der Datenbank Medline.

2.2 Medline Recherche

Mittels Pubmed wurde bereits in den Zeiträumen vom 19. Juni 2011 - 23. Juni 2011 und dann noch einmal vom 23. August 2011 - 26. August 2011 die Datenbank Medline nach Informationen durchsucht. Die Ergebnisse bezüglich des Vitamin D und seines Referenzbereiches wurden für die Ausarbeitung einer Seminararbeit im ersten klinischen Semester herangezogen. Da die Komplexität der Thematik den Umfang einer Seminararbeit überstieg und die statistische Auswertung nur oberflächlich erfolgte, konnte sich die folgende Dissertation anschließen.

Zunächst wurde die Suchstrategie sehr einfach ausgelegt. Es galt Informationstexte zum Vitamin D zu finden, welche den aktuellen Forschungsstand aufzeigen.

Die Suche in Pubmed lautete: „Vitamin D“.

Nachdem die Suche 52687 Treffer ergab, war es nötig das Suchfeld enger einzugrenzen. Die Suche lautete nun:

“Vitamin D and parenteral nutrition”

“Vitamin D status and parenteral nutrition”

“Vitamin D levels”

“Vitamin D deficiency in parenteral nutrition”

“Vitamin D reference range”

“Vitamin D reference range and parenteral nutrition”

Es gab natürlich Ein- und Ausschlusskriterien bei der Sichtung der Treffer, um nur die geeignetesten Artikel und Studien für die Arbeit heranzuziehen. Die Voraussetzung für die Auswahl war die parenterale Ernährung sowie die Gründe für die parenterale Ernährung. Es wurde darauf geachtet, dass die Patienten in den Studien ebenfalls aufgrund von Malabsorption eine parenterale Ernährung erhielten. Zeitliche Begrenzungen als Ein- und Ausschlusskriterien

gab es nicht, denn Fortschritte und weiterführende Erkenntnisse auf diesem Gebiet existieren erst seit den letzten zehn Jahren.

Die Medline Recherche sollte Klarheit im Hinblick auf den Referenzbereich für das Vitamin D und auch für sein biologisches Potenzial schaffen. Die Empfehlung des IOM sowie die Leitlinie der Endocrine Society Task Force sind wichtige Quellen für die Beurteilung des Referenzbereiches und sind damit als entscheidende Treffer bei der Pubmed Suche zu bewerten. Die aktuellen Empfehlungen der Vitamin-D-Zufuhr des Bundesinstitutes für Risikobewertung sowie die Veröffentlichungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e.V gelten ebenfalls als bedeutende Quellen. Die Recherche wurde auch dadurch erleichtert, indem die Gesellschaft für angewandte Vitaminforschung e.V monatlich Updates veröffentlicht, welche für Interessenten die aktuellsten Publikationen zum Thema Vitamin D auflistet.

Es sei an dieser Stelle erwähnt, dass es nur sehr wenige Publikationen gibt, die sich mit der Vitamin-D-Versorgung bei parenteral ernährten Patienten auseinandersetzen.

Die Publikation mit dem Titel „Vitamin D Deficiency in Patients Receiving Home Parenteral Nutrition“, die im „Journal of Parenteral and Enteral Nutrition“ im Jahre 2011 publiziert wurde, kann für Vergleiche mit den Vitamin-D-Serumkonzentrationen aus der Charité im Diskussionsteil herangezogen werden.³⁹

Eine weitere Publikation, die für mögliche Vergleiche zur Verfügung steht, trägt den Titel „Vitamin D and the Parenteral Nutrition Patient“.⁴⁰

2.3 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgt mit Hilfe des Statistikprogrammes SPSS (Version 22.0) sowie mittels Microsoft Office Excel 2007.

Zunächst wurden die Labordaten in den Excel-Tabellen einer Plausibilitätskontrolle unterzogen, um Eingabefehler zu erkennen und zu korrigieren.

Für die deskriptive Auswertung der quantitativen Labordaten werden die charakteristischen Kenngrößen Mittelwert, Standardabweichung und die Quartile ermittelt. Die graphischen Darstellungen als auch die Berechnung der Schiefe liefern Auskünfte über die Verteilungsform der Daten. Die absoluten und relativen Häufigkeiten der einzelnen Variablen werden erfasst.

Aus dem umfangreichen Datenmaterial sollen Auffälligkeiten und Hinweise auf mögliche Zusammenhänge aufgedeckt werden. Bei den Korrelationsanalysen wird auf den Korrelationskoeffizienten nach Spearman zurückgegriffen, da dieser an weniger Bedingungen

geknüpft ist als der Koeffizient nach Pearson. Bei den Korrelationsanalysen nach Pearson müsste der Zusammenhang annähernd linear sein und davon kann bei den vorliegenden Daten zunächst nicht ausgegangen werden. Mit Hilfe induktiver Testmethoden wie dem Mann-Whitney-U-Test und dem Wilcoxon-Test werden die Ergebnisse der deskriptiven Statistik untersucht und die aufgestellten Hypothesen überprüft und statistisch abgesichert. Das Signifikanzniveau wird mit $p < 0,05$ festgesetzt.

3. Ergebnisse

3.1 Charakteristika der Patienten

Von den 821 parenteral ernährten Patienten sind 338 (41%) weiblich und 483 (59%) männlich. Die Patienten sind zum Zeitpunkt der ersten Blutuntersuchung zwischen 22 und 90 Jahre alt. Der Altersdurchschnitt liegt bei 60,6 Jahren (Standardabweichung: 12,4), wobei die Frauen im Durchschnitt $59,3 \pm 13,4$ Jahre und die Männer $61,6 \pm 11,6$ Jahre alt sind. Die Altersverteilung zeigt die Abbildung 1.

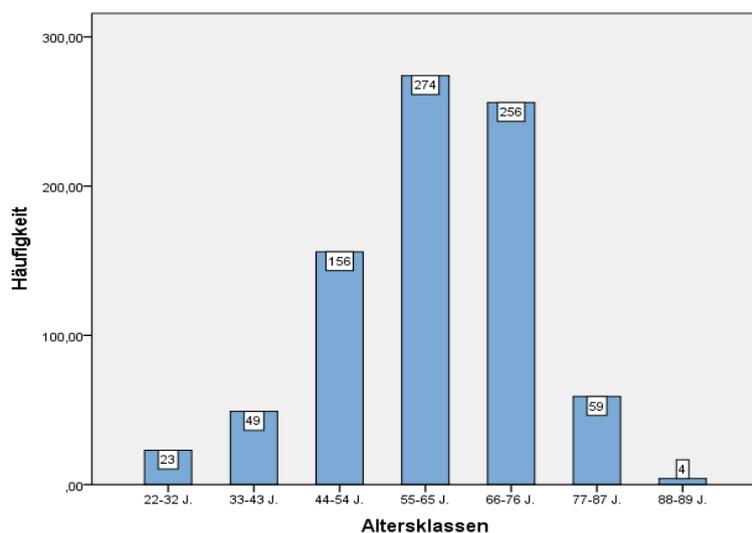


Abbildung 1: Altersverteilung des Patientenkollektivs in 10-Jahres-Abschnitten

Die Körpergröße der männlichen Patienten liefert einen Mittelwert von $174,5 \pm 6,9$ cm, bei den weiblichen Patienten liegt ein Wert von $162,7 \pm 6,5$ cm vor. Der Body-Mass-Index aller Patienten liegt bei $20,3 \pm 3,6$ kg/m². Die Differenzierung zwischen Männern und Frauen liefert

für die männlichen Patienten einen Mittelwert von $20,6 \pm 3,6 \text{ kg/m}^2$ und für die weiblichen Patienten einen Wert von $19,8 \pm 3,7 \text{ kg/m}^2$.

Bei 474 von den 821 Patienten, die mit ihrer parenteralen Ernährung betreut werden, lässt sich zum Zeitpunkt des 29. August 2011 der Exitus verzeichnen. Die Hauptdiagnosen der Patienten sind der Tabelle 1 zu entnehmen. 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 Gastrointestinaltrakt stehen. Die malignen Erkrankungen machen 84,5% der Hauptdiagnosen aus. Dabei leiden 42% der Patienten unter einem Magen- oder Ösophaguskarzinom.

Hauptdiagnosen	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit	Hauptdiagnosen	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit
Zungenkarzinom	6	0,7%	Pankreasadenom	3	0,4%
Mundbodenkarzinom	3	0,4%	Leiomyom	1	0,1%
Gaumenkarzinom	1	0,1%	Karzinoid	3	0,4%
Nasopharynxkarzinom	2	0,2%	Variables Immundefektsyndrom	1	0,1%
Oropharynxkarzinom	17	2%	Mangelernährung	1	0,1%
Hypopharynxkarzinom	15	1,8%	Mukoviszidose	1	0,1%
Ösophaguskarzinom	181	22%	Anorexia nervosa	2	0,2%
Magenkarzinom	167	20%	Arterieller Verschluss	3	0,4%
Dünndarmkarzinom	2	0,2%	COPD	1	0,1%
Kolonkarzinom	56	6,8%	Chylothorax	1	0,1%
Appendixkarzinom	4	0,5%	Achalasie	2	0,2%
Rektumkarzinom	25	3%	Ösophagusstenose	2	0,2%
Analkarzinom	1	0,1%	Mallory Weiß Syndrom	1	0,1%
Leberzellkarzinom	3	0,4%	Magenblutung (Ulcus ventriculi)	1	0,1%
Gallenblasenkarzinom	5	0,6%	Chron. Ulcus ventriculi	2	0,2%
Gallengangskarzinom	2	0,2%	Chron. Gastritis	1	0,1%
Pankreaskarzinom	59	7%	Morbus Crohn	13	1,6%
Larynxkarzinom	7	0,9%	Colitis ulcerosa	6	0,7%
Bronchialkarzinom	23	2,8%	Mesenterialinfarkt	7	0,9%
Sarkom	2	0,2%	Pseudoobstruktion	3	0,4%
Malignes Melanom	17	2%	Strahlenenteritis	4	0,5%
Mesotheliom	2	0,2%	Darmfistel	7	0,9%
Mammakarzinom	8	1%	Pneumatosis intestinalis	1	0,1%
Vaginalkarzinom	1	0,1%	Peritoneale Adhäsionen	4	0,5%
Cervixkarzinom	23	2,8%	Pseudomyxom	1	0,1%
Uteruskarzinom	1	0,1%	Gallengangsstenose	2	0,2%
Ovarialkarzinom	20	2,4%	Pankreasfistel	1	0,1%
Prostatakarzinom	3	0,4%	Chron. Pankreatitis	12	1,5%
Nierenzellkarzinom	13	1,6%	Intestinale Malabsorption	3	0,4%
Blasenkarzinom	10	1,2%	Zöliakie	2	0,2%
Urothelkarzinom	1	0,1%	Kurzdarmsyndrom	26	3%
Schilddrüsenkarzinom	1	0,1%	Wegener Granulomatose	1	0,1%
Pseudomyxoma peritonei	8	1%	Systemische Sklerose	3	0,4%
Carcinoma of unknown primary	3	0,4%	Kachexie	1	0,1%
MALT - Lymphom	2	0,2%	Polytrauma	2	0,2%
CML	1	0,1%	Ileostoma	1	0,1%
			Summe	n = 821	100%

Tabelle 1: Die Hauptdiagnosen des Patientenkollektivs

Da die Dauer der parenteralen Ernährung bei den Patienten sehr variiert, liegen von den einzelnen Patienten unterschiedlich viele Laborwerte vor. Die minimale Dauer der parenteralen Ernährung bei dem Patientenkollektiv beträgt eine Woche, die maximale Dauer beträgt 728 Wochen. Durchschnittlich erhalten die Patienten $63,3 \pm 105,6$ Wochen die parenterale Ernährung. Es ist wichtig dies zu beachten, um eine Verfälschung der statistischen Kenngrößen bei der Auswertung zu vermeiden. Daher werden die gemessenen Parameter der Patienten zu zwei verschiedenen Zeitpunkten analysiert. Der erste Zeitpunkt stellt die erste Blutuntersuchung dar. Der zweite Zeitpunkt wird durch die letzte Blutuntersuchung repräsentiert. Obwohl der Schwerpunkt der Analyse auf dem Vitamin-D-Spiegel und den damit einhergehenden Calcium-, Phosphat-, Parathormon- und Kalzitoninwerten liegt, werden zusätzlich das C-reaktive Protein (CRP), die alkalische Phosphatase (AP), die knochenspezifische Phosphatase (Knochen-AP), das Magnesium sowie das Transferrin bei der Auswertung betrachtet.

3.2 Auswertung der Laborparameter zum Zeitpunkt der ersten Blutuntersuchung

Für die aufgeführten Parameter in der Tabelle 2 wurden der mathematische Mittelwert, die Standardabweichung, der Median sowie das 1. und 3. Quartil errechnet. Bei der ersten Untersuchung werden die Parameter von 362 Patienten analysiert. Es werden für die Auswertung lediglich die Patienten herangezogen, die mindestens zwei Blutuntersuchungen während ihrer Behandlungsdauer vorweisen, um die Parameter von zwei verschiedenen Zeitpunkten miteinander vergleichen zu können.

Die Gegenüberstellung mit dem jeweiligen Referenzbereich des Zentrallabors der Charité liefert folgende Erkenntnisse: Das Calcium, das Phosphat sowie das $1,25(\text{OH})_2$ Vitamin D_3 harmonisieren auf den ersten Blick mit dem Referenzbereich. Der Mittelwert als auch der Median des $25(\text{OH})$ Vitamin D_3 liegen dagegen deutlich unterhalb des Referenzbereiches. Der Mittelwert des Parathormon übersteigt den Referenzbereich und lässt die Vermutung nahe, dass hier der Regulationsmechanismus bei zu niedrigem Vitamin-D-Spiegel zum Tragen kommt. Der Median des Parathormon liegt dagegen im Referenzbereich und würde der Hypothese widersprechen. Es bedarf hier einer detaillierten Betrachtung.

Das Magnesium, das Kalzitonin sowie das Transferrin zeigen zunächst ebenfalls keine Auffälligkeiten. Das erhöhte CRP bei den Patienten lässt sich mit der zum Teil schweren Grunderkrankung der Patienten erklären. Die Erhöhung der alkalischen Phosphatase und speziell die Erhöhung der Knochen-AP können ebenfalls durch die malignen Erkrankungen und einer

häufig fortgeschrittenen Metastasierung des Primarius bei der Mehrheit der Patienten erklärt werden. Die Erhöhung der AP als Ausdruck eines Vitamin-D-Mangels zu werten, ist basierend auf der Grunderkrankung der Patienten äußerst kritisch zu betrachten.

Parameter	Mittelwert und Standardabweichung	1.Quartil	Median	3.Quartil	Referenzbereich des Zentrallabors
25(OH)Vitamin D ₃	35,2 ± 25,4	17,7	29,3	45	50 - 250 nmol/l
1,25(OH)Vitamin D ₃	67,8 ± 46,1	34,4	62,3	92,1	39 - 193 pmol/l
Calcium	2,27 ± 0,16	2,18	2,28	2,37	2,15 - 2,65 mmol/l
Phosphat	1,10 ± 0,27	0,94	1,1	1,26	0,8 - 1,5 mmol/l
Parathormon	68,1 ± 74,5	30	52	81	15 - 65 ng/l
Kalzitonin	3,8 ± 5,2	1	2	4	bis 10 ng/l
Magnesium	0,78 ± 0,10	0,72	0,79	0,84	0,75 - 1,06 mmol/l
CRP	2,5 ± 3,3	0,4	1,3	3,3	< 0,5 mg/dl
Transferrin	208,1 ± 60,6	168,3	201,5	245	200 - 360 mg/dl
AP	167,4 ± 149,8	88,5	121	188,5	40 - 129 U/l
Knochen-AP	31,4 ± 26,3	14	24	40	7,5 - 20,6 µg/l

Tabelle 2: Die statistischen Kenngrößen der Parameter aller Patienten zum Zeitpunkt der ersten Blutuntersuchung

Für die weiteren statistischen Untersuchungen ist es wichtig zu wissen, wie die Daten verteilt sind. Ein erster Hinweis liefert der Vergleich zwischen den errechneten Mittelwerten und der dazugehörigen Mediane. Je weiter der Mittelwert und der Median voneinander entfernt sind, desto schief ist die Verteilung. Der Vergleich zwischen den Mittelwerten und der Mediane der beiden Vitamin-D-Metaboliten zeigt eine größere Entfernung zwischen den Wertepaaren als bei der Gegenüberstellung von Mittelwert und Median beim Calcium und Phosphat.

Dieser Sachverhalt wird durch die Berechnung der Schiefe überprüft.

Die Schiefe ist bei allen Parametern >0. Das heißt, dass die Parameter überwiegend linksgipfelig verteilt sind. Da das ermittelte g_1 für Calcium, Phosphat, Magnesium und Transferrin fast 0 ist, kann hier von einer Normalverteilung ausgegangen werden. Für das 25(OH)Vitamin D₃ wird ein Histogramm exemplarisch angeführt, um die linksgipfelige Verteilung nachzuvollziehen.

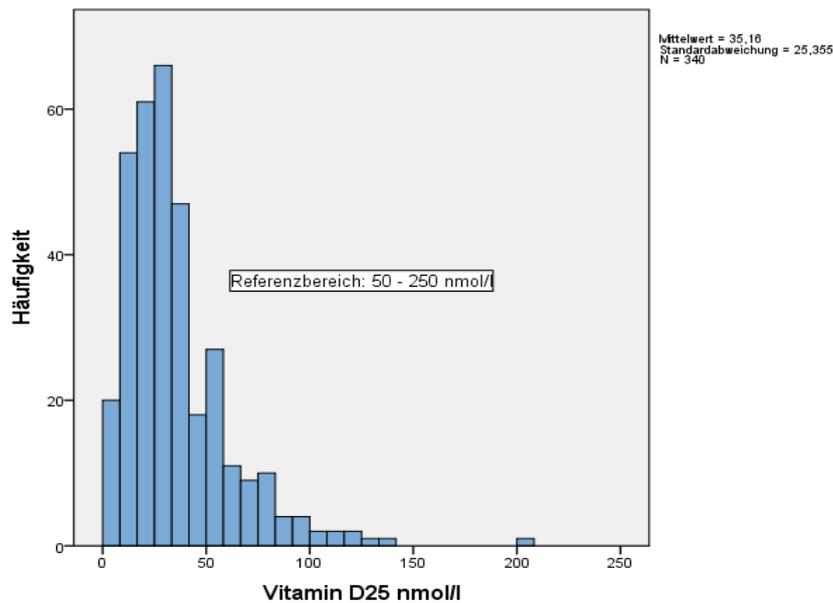


Abbildung 2: Die linksgipfelige Verteilung der 25(OH)Vitamin-D₃-Serumkonzentrationen aller Patienten zum Zeitpunkt 1

Im Folgenden wird jeder Parameter aus der Tabelle 2 im Detail betrachtet.

25(OH)Vitamin D₃:

Der statistischen Auswertung stehen von der ersten Blutentnahme 340 Laborwerte des 25(OH)Vitamin D₃ zur Verfügung. Aus der Abbildung 2 geht deutlich hervor, dass der Großteil der Laborwerte, und zwar 78,2% unter 50 nmol/l liegen. Lediglich 21,8% der Daten liegen zwischen 50 - 250 nmol/l. Die obere Grenze des Referenzbereiches wird von keinem Patienten zum Zeitpunkt 1 überschritten. Dem 3. Quartil zur Folge sind 75% der Laborwerte ≤ 45 nmol/l. Bei der Auswertung zeigt sich, dass sogar 50,3% der Daten unter 30 nmol/l liegen. Sofern man 20 nmol/l als untere Grenze des Referenzbereiches heranzieht, lässt sich nachweisen, dass 93 der gemessenen Serumkonzentrationen vom ersten Zeitpunkt kleiner als dieser Wert sind. Dies entspricht 27,4%.

1,25(OH)₂Vitamin D₃:

Für die Auswertung der Calcitriol-Spiegel zum Zeitpunkt 1 liegen 326 Laborwerte vor. Insgesamt befinden sich 226 Daten (69,3%) innerhalb des Referenzbereiches von 39 - 193 pmol/l. 29,4% der gemessenen und erfassten 1,25(OH)₂Vitamin-D₃-Serumkonzentrationen liegen unterhalb dieses Referenzbereiches. Lediglich 1,3% der Daten überschreiten die obere Grenze des Referenzbereiches.

Calcium:

Für die Auswertung stehen 360 Calciumwerte zur Verfügung. Die statistische Auszählung ergibt, dass 71 Daten unterhalb des Calcium-Referenzbereiches (2,15 - 2,65 mmol/l) liegen. Dieser Wert entspricht 19,7 %. Eine Überschreitung des Referenzbereiches tritt beim Zeitpunkt 1 nur in drei Fällen auf. 79,4% der Calciumwerte entsprechen dem festgelegten Referenzbereich.

Phosphat:

Von den 358 Phosphatwerten fallen 85,2% der Daten in den Referenzbereich von 0,8 - 1,5 mmol/l. In 5,6% der Fälle weisen die Patienten zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung Phosphat-Serumkonzentrationen auf, die über 1,5 mmol/l liegen. Eine Hypophosphatämie ist in 9,2% der Fälle zu verzeichnen.

Parathormon:

Die Blutentnahme zum Zeitpunkt 1 lieferte 319 Parathormonwerte. Es ist auffällig, dass 117 Daten die Grenze von 65 ng/l überschreiten. Dies entspricht 36,7%. In 54,2% der Fälle liegen die Serumkonzentrationen für den Parameter Parathormon im derzeit geltenden Referenzbereich. Lediglich 9,1% der Serumkonzentrationen sind <15 ng/l.

Kalzitonin:

Von den 284 ermittelten Kalzitonin-Serumkonzentrationen überschreiten lediglich 6% der Daten die Grenze von 10 ng/l.

Magnesium:

Zum Zeitpunkt 1 stehen für die statistische Auswertung 356 Magnesium - Daten zur Verfügung. Die Mehrheit der Daten, und zwar 65,6% harmonieren mit dem Referenzbereich. 33,8% der Magnesium-Serumkonzentrationen liegen unterhalb des Referenzbereiches (0,75 - 1,06 mmol/l). Lediglich zwei Messungen überschreiten die obere Grenze des Referenzbereiches. Dies entspricht 0,6%.

CRP:

Das CRP wurde bei den Patienten bei der ersten Blutuntersuchung neben den bisherigen Parametern ermittelt. Zum Zeitpunkt 1 liegen 350 CRP-Messungen vor. Das CRP sollte bei

Gesunden $<0,5$ mg/dl sein. Lediglich 28% der Patienten haben einen unauffälligen CRP-Wert. Der Maximalwert bei den Patienten beträgt 27,2 mg/dl.

Transferrin:

Bei der Auswertung der gemessenen Transferrinkonzentrationen können 49,7% der Daten dem Referenzbereich zugewiesen werden. Ein ähnlich großer Anteil der Messungen, nämlich 48,8%, liegen unter der Referenzbereichsgrenze von 200 mg/dl. Transferrinwerte über 360 mg/dl finden sich nur in fünf Fällen.

Alkalische Phosphatase:

Für die Auswertung des Parameters der alkalischen Phosphatase der Patienten stehen zum ersten Zeitpunkt 349 Messungen zur Verfügung. 54,7% der Daten liegen innerhalb des Referenzbereiches. Der Großteil der Patienten weist allerdings AP-Werte auf, die die obere Grenze des Referenzbereiches (129 U/l) übersteigen. Dies tritt in 45,3% der Fälle auf.

Knochen-AP:

Die Blutentnahme der Patienten zum Zeitpunkt 1 liefert 317 Laborwerte des Parameters der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase. Der geltende Referenzbereich wird in 60,3% der Fälle überschritten. 112 Serumkonzentrationen decken sich mit dem Referenzbereich. Dies entspricht 35,3% der Laborwerte.

Bei wenigen Patienten (4,4%) lassen sich verminderte Knochen-AP-Werte verzeichnen.

Die Analyse der Laborparameter zum Zeitpunkt 1 weist verschiedene Auffälligkeiten auf. Der 25(OH)Vitamin-D₃-Spiegel der Patienten liegt mehrheitlich (78,2%) unter dem vom Zentrallabor festgelegten Referenzbereich von 50 nmol/l. Demzufolge müsste die Mehrheit der Patienten an einer Vitamin-D-Unterversorgung leiden.

Eines der Leitsymptome des Vitamin-D-Mangels ist der reduzierte Calcium-Spiegel. Ein verminderter Calcium-Spiegel ist in 19,7% der Fälle bei den Patienten zu beobachten. Es ist nun erforderlich zu überprüfen, ob die Patienten mit einem verminderten Calcium-Spiegel auch tatsächlich einen zu niedrigen Cholecalciferol-Spiegel aufweisen. Der gemessene Parameter Phosphat weist lediglich in 9,2% der Fälle Serumkonzentrationen auf, die auf eine Hypophosphatämie hindeuten. Auch hier bietet es sich an, die korrespondierenden

25(OH)Vitamin-D₃-Serumkonzentrationen zu betrachten. Des Weiteren muss der korrespondierende Parathormon- und Kalzitinin-Spiegel in die Untersuchung mit einbezogen werden, um Rückschlüsse des Regulationskreises auf die Calcium- und Phosphathomöostase zu ziehen.

Neben dem niedrigen Calcium-Spiegel bedarf es auch der expliziten Betrachtung des Magnesiums. Denn bei 33,8% der Laborwerte wird die untere Grenze des Referenzbereiches für Magnesium nicht erreicht und deutet auf das Vorliegen eines Magnesiummangels hin. Die Betrachtung der übrigen korrespondierenden Parameter im Serum der betroffenen Patienten wird mögliche Zusammenhänge detektieren können.

Bei der gesonderten Betrachtung des Transferrins fällt auf, dass der Serum-Spiegel in 48,8% der Fälle unter dem Referenzbereich liegt. Zu einer Verringerung des Transferrin-Spiegels kommt es bei chronischen Entzündungen und Tumorerkrankungen und stellt somit bei dem hier vorliegenden Patientenkollektiv keine Besonderheit dar.

3.2.1 Vergleich der Laborwerte der Patienten mit reduziertem und adäquatem Calcium-Spiegel zum Zeitpunkt 1

Bei der ersten Blutuntersuchung weisen 71 Patienten einen verminderten Calcium-Spiegel auf, der im Durchschnitt $2,06 \pm 0,09$ mmol/l beträgt. Der Tabelle 3 ist zu entnehmen, dass der korrespondierende Cholecalciferol-Spiegel dieser Patienten im Median identisch ist mit dem Cholecalciferol-Spiegel der übrigen 286 Patienten mit adäquatem Calciumwert. Dem Mann-U-Whitney-Test zufolge gibt es keinen signifikanten Unterschied im 25(OH)Vitamin-D₃-Spiegel, obwohl das Calcium in den Patientengruppen voneinander abweicht. Der Unterschied im 1,25(OH)₂Vitamin-D₃-Spiegel zwischen den beiden Patientengruppen ist ebenfalls nicht signifikant.

Die Kalzitinin-Serumkonzentration ist bei beiden Untersuchungsgruppen nahezu identisch und geht mit dem Referenzbereich konform, unabhängig vom differentiellen Calciumwert. Bei der Betrachtung des Phosphats und des Magnesiums ist ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen festzustellen und erfüllt im Test das Signifikanzniveau $<0,05$.

Auch wenn der reduzierte Calcium-Spiegel bei der Mehrheit der Patienten nicht mit einem reduzierten Phosphat- beziehungsweise Magnesium-Spiegel einhergeht, sind die Serumkonzentrationen der unteren Grenze des Referenzbereiches zuzuordnen.

Beim Parathormon zeigen sich deutliche Unterschiede. Das Parathormon stimmt bei den Patienten mit suffizientem Calciumwert mit dem Referenzbereich überein und bestätigt, dass eine Calciumhomöostase im Körper besteht.

Die Patienten mit dem insuffizienten Calcium-Spiegel weisen einen sekundären Hyperparathyreoidismus auf.⁴¹ Zusätzlich weichen der Mittelwert und der Median stark voneinander ab und deuten auf das Vorliegen von Ausreißern hin. Bei sieben Patienten ist ein erhöhter Parathormon-Spiegel zu beobachten, der zwischen 200 - 800 ng/l liegt.

Parameter	Patienten mit vermindertem Calcium-Spiegel N=71	Patienten mit adäquatem Calcium-Spiegel N=286	p*
25(OH)Vitamin D₃	33,2 ± 28,8 nmol/l (Median: 29)	35,8 ± 24,4 nmol/l (Median: 29)	0,195
1,25(OH)₂Vitamin D₃	70,2 ± 50,2 nmol/l (Median : 61)	67,3 ± 45,1 pmol/l (Median: 60)	0,790
Phosphat	1,04 ± 0,35 mmol/l (Median: 1)	1,12 ± 0,25 mmol/l (Median: 1,08)	0,003
Magnesium	0,74 ± 0,12 mmol/l (Median: 0,75)	0,78 ± 0,10 mmol/l (Median: 0,79)	0,022
Parathormon	110,3 ± 124,6 ng/l (Median: 73,5)	57,6 ± 50,3 ng/l (Median: 49)	0,000
Kalzitonin	3 ± 5,2 ng/l (Median: 2)	4 ± 5,2 ng/l (Median: 2)	0,052
CRP	3,7 ± 5 mg/dl (Median: 1,6)	2,2 ± 2,6 mg/dl (Median: 1,2)	0,073
Transferrin	178,4 ± 62,4 (Median: 163)	214,9 ± 58,1 mg/dl (Median: 206)	0,000
AP	174,6 ± 164 U/l (Median: 128,5)	166,1 ± 146,8 U/l (Median: 121)	0,959
Knochen-AP	29,7 ± 25,7 µg/l (Median: 24)	31,6 ± 26,4 µg/l (Median: 24)	0,717

Tabelle 3: Gegenüberstellung der Laborwerte der Patienten mit vermindertem beziehungsweise adäquatem Calcium-Spiegel zum Zeitpunkt 1
*Mann-Whitney-U-Test

Der signifikante Unterschied im Parathormon-Spiegel bei den beiden Patientengruppen weist auf den funktionierenden Regelkreis hin, der bei vermindertem Calcium-Spiegel aktiv wird, um die Homöostase wiederherzustellen.

Die niedrige Calcium-Serumkonzentration wird in der Nebenschilddrüse registriert und es kommt zu einer vermehrten Ausschüttung von Parathormon. Das Parathormon bewirkt die gesteigerte Expression der 1 α -Hydroxylase in den Nieren und fördert somit die Transformation von 25(OH)Vitamin D₃ zu 1,25(OH)₂Vitamin D₃, welches die Calciumresorption in den Nieren und im Darm steigert und damit zu einem Anstieg der Calcium-Serumkonzentration führt. Da es sich bei der Blutentnahme zum Zeitpunkt 1 um eine Momentaufnahme handelt, ist der Anstieg

des Calciums und des Calcitriols im Serum der Patienten erst in den folgenden Kontrolluntersuchungen zu beobachten.

Es überrascht, dass der Cholecalciferol-Spiegel trotz Unterschiede bei der Calcium-Serumkonzentration in den beiden Untersuchungsgruppen gleich ist.

Es wäre falsch an dieser Stelle zu schlussfolgern, dass der niedrige Calcium-Spiegel bei den 71 Patienten kein Ausdruck von einem Vitamin-D-Mangel sein kann, auch wenn der Cholecalciferolwert genauso niedrig ist wie bei den Patienten mit adäquatem Calcium im Serum. Der niedrige Calcium-Spiegel kann durchaus Ausdruck einer Vitamin-D-Unterversorgung sein, auch wenn 79% der übrigen Patienten bei gleich niedrigem Vitamin-D-Wert ein adäquates Calcium aufzeigen.⁴²⁻⁴⁴ Der individuelle Bedarf an Vitamin D variiert aufgrund von genetischer Variabilität bestimmter Enzyme, der Einnahme von bestimmten Medikamenten oder Grunderkrankungen.^{9,29}

3.2.2 Vergleich der Differenzen der Laborwerte der Patienten mit dem ursprünglich reduzierten beziehungsweise adäquaten Calcium-Spiegel

Um festzustellen, ob es bei den Patienten im Laufe der parenteralen Ernährung zu einer Verbesserung des Calcium-Spiegels und der übrigen Parameter kommt, werden die Differenzen der Laborwerte gebildet.

Das heißt, dass die gemessenen Serumkonzentrationen aus der letzten Blutuntersuchung mit denen aus der ersten Untersuchung subtrahiert werden. Die Differenzen aller Wertepaare werden in der Tabelle 4 als Median angegeben. Die Gruppe 1 setzt sich erneut aus den Patienten zusammen, die zum Zeitpunkt 1 durch einen verminderten Calcium-Spiegel auffällig wurden. Die Gruppe 2 beinhaltet die restlichen 286 Patienten mit normwertigem Calcium.

Zwischen dem Zeitpunkt 1 und dem Zeitpunkt 2 der Messung liegen im Median 23 Wochen. In dieser Zeit haben die Patienten täglich ihre Infusionslösung mit Elektrolyten, Vitaminen, Aminosäuren, Kohlenhydraten und Fetten erhalten.

Von den ursprünglich 71 Patienten mit insuffizientem Calcium-Spiegel weisen bei der letzten Blutuntersuchung nur noch 28 Patienten einen verminderten Calciumwert im Serum auf. Die Verbesserung des Calcium-Spiegels wird durch den positiven Median der Differenz widerspiegelt und beträgt 0,13. Der Calcium-Spiegel der übrigen Patienten zeigt mit einer negativen Differenz im Median sogar eine leichte Abnahme der Calcium-Serumkonzentration im Laufe der parenteralen Ernährung. Die Veränderung des Calcium-Spiegels ist zwischen den

beiden Gruppen signifikant unterschiedlich. Die Auswertung belegt ebenfalls, dass die Mehrheit der Patienten ihren Calcium-Spiegel unter parenteraler Ernährung verbessert, wenn der Patient zu Beginn einen niedrigen Calciumwert aufweist.

Der Phosphat-Spiegel befindet sich bei beiden Gruppen nach der kontinuierlichen parenteralen Ernährung auf einem höheren Niveau. Die Differenz ist in den Gruppen nicht signifikant verschieden. Das Magnesium verändert sich bei den Patienten nur minimal und ist dem Median der Differenz zufolge weiterhin der unteren Grenze des Referenzbereiches zuteil. Die Gruppe 2 zeigt sogar eine abnehmende Tendenz für die Magnesium-Serumkonzentration.

Für das Cholecalciferol im Serum ist bei der Gruppe 1 eine stärkere Zunahme anzunehmen als bei der Gruppe 2. Der Mann-Whitney-U-Test liefert aber kein signifikantes Ergebnis für einen Unterschied der beiden Gruppen. In beiden Gruppen kommt es zu einem Anstieg des Cholecalciferols durch die täglichen Infusionslösungen mit 220 IE 25(OH)Vitamin D₃.

Die negative Differenz für das 1,25(OH)₂Vitamin D₃ in der Gruppe 1 erklärt sich unter anderem durch die gleichzeitige Abnahme des Parathormons von der ersten Blutuntersuchung bis zur letzten Blutuntersuchung. Die vom Parathormon gesteigerte Bildung des Calcitriols reduziert sich im Laufe der Wochen, da die Calcium-Serumkonzentration stetig steigt. Aus diesem Grund wird bei der letzten Blutuntersuchung bei den Patienten ein kleinerer 1,25(OH)₂Vitamin-D₃-Wert gemessen als zum Zeitpunkt 1 und führt zu dem negativen Median der Differenz. Der sekundäre Hyperparathyreoidismus ist bei der Mehrheit der Patienten in der Gruppe 1, bedingt durch die erreichte Calciumhomöostase bei der letzten Blutuntersuchung, nicht mehr zu beobachten.

Auffällig ist die deutliche Zunahme des Transferrin-Spiegels in der Gruppe 1, dagegen zeigen die Patienten mit ursprünglich suffizientem Calcium unter parenteraler Ernährung eine leichte Abnahme der Serumkonzentration. Die beiden Gruppen haben sich bereits zum Zeitpunkt 1 signifikant bezüglich des Transferrins unterschieden. Die Patienten mit vermindertem Calcium wiesen signifikant niedrigere Transferrinwerte auf und scheinen diese unter parenteraler Ernährung mit der Zunahme des Calcium-Spiegels zu steigern.

Es ist bereits untersucht worden, dass die Sekretion und das „Recycling“ des Transferrins in diversen Zellen abhängig von der Calcium-Serumkonzentration ist.⁴⁵

Δ Parameter*	Gruppe 1 n=71	Gruppe 2 n=286	p**
Δ Calcium	0,13	-0,04	0,000
Δ Phosphat	0,12	0,02	0,095
Δ Magnesium	0,02	-0,01	0,050
Δ 25(OH)Vitamin D ₃	6,1	3,3	0,368
Δ 1,25(OH)Vitamin D ₃	-5,5	2,5	0,125
Δ Parathormon	-19	4,5	0,000
Δ Kalzitinin	0	0	0,158
Δ CRP	-0,07	0,09	0,135
Δ Transferrin	21	-2	0,005
Δ AP	2,5	5	0,608
Δ Knochen-AP	-1,5	2	0,235

Tabelle 4: Der Median der Differenzen der Laborwerte von den beiden Messungszeitpunkten zwischen den beiden Gruppen

Gruppe 1: Patienten mit ursprünglich reduzierter Calcium-Serumkonzentration

Gruppe 2: Patienten mit ursprünglich adäquater Calcium-Serumkonzentration

* Δ Parameter: Subtraktion der Serumkonzentrationen zum Zeitpunkt 2 und der Serumkonzentrationen zum Zeitpunkt 1

** Mann-Whitney-U-Test

Um einen Zusammenhang zwischen der Änderung des Calcium-Spiegels und den anderen Laborparametern festzustellen, werden Korrelationsberechnungen nach Spearman durchgeführt. Es wird berechnet, ob die Differenzen zwischen dem letzten und ersten Wert eines Laborparameters mit der Differenz des letzten und ersten Calciumwertes korrelieren. Die signifikanten Ergebnisse, einschließlich der Korrelationskoeffizienten, sind der Tabelle 5 zu entnehmen. Ein gleichsinniger Zusammenhang besteht zwischen Calcium, Phosphat und Magnesium, das heißt, je größer der Anstieg im Calcium-Spiegel, desto größer ist auch die Zunahme im Phosphat- und Magnesium-Spiegel und umgekehrt. Da das 1,25(OH)₂Vitamin D₃ für die Resorption von Calcium und Phosphat im Darm und in den Nieren verantwortlich ist, ist der Zusammenhang zwischen Calcium und Phosphat nicht überraschend. Eine Abnahme des Calcium-Spiegels ist mit einem kompensatorischen Anstieg des 1,25(OH)₂Vitamin D₃ verbunden und wird demzufolge durch einen gegensinnigen Zusammenhang widerspiegelt. Wenn der Calciumwert wieder der Norm entspricht, wird die Calcitriolbildung durch das vermindert sezernierte Parathormon gesenkt. Daher zeigt sich für das Calcium auch ein gegensinniger Zusammenhang mit dem Parathormon. Die bereits vermutete Relation zwischen Calcium und dem Transferrin wird durch die Berechnungen bestätigt.

Laborparameter	Korrelationskoeffizient r_s	Signifikanz (p-Wert)
$\Delta 1,25(\text{OH})_2$ Vitamin D_3	-0,194	0,001
Δ Phosphat	0,318	0,000
Δ Magnesium	0,291	0,000
Δ Kalzitonin	0,165	0,016
Δ Parathormon	-0,302	0,000
Δ Transferrin	0,202	0,000

Tabelle 5: Die Ergebnisse der Korrelationsanalyse für die Calciumänderung unter parenteraler Ernährung

3.2.3 Vergleich der Laborwerte der Patienten mit reduziertem und adäquatem Magnesium-Spiegel zum Zeitpunkt 1

Die vorherigen Betrachtungen der Patienten mit reduziertem Calcium-Spiegel können auf die Patienten mit niedrigem Magnesium-Spiegel ebenfalls angewendet werden. Es gilt mit Hilfe der Mittelwerte und Standardabweichungen sowie der Mediane einen ersten Überblick zu schaffen. Der Mann-Whitney-U-Test wird als nicht parametrischer Test herangezogen und dient zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung der beiden Gruppen. 120 Patienten weisen zum Zeitpunkt 1 einen insuffizienten Magnesium-Spiegel auf und werden mit den 234 übrigen Patienten mit normwertigem Magnesium-Spiegel in der Tabelle 6 verglichen. In einigen Fällen weisen Patienten zum Zeitpunkt 1 sowohl eine niedrige Calcium- als auch eine niedrige Magnesium-Serumkonzentration auf. Die Laborwerte der betroffenen 34 Patienten fließen auch in die Auswertung unter 3.2.1 ein.

Obwohl der Median des Cholecalciferols als auch des Calcitriols in den Gruppen voneinander abweicht, liefert der Test keinen signifikanten Unterschied.

Für das Phosphat wird das Signifikanzniveau $<0,05$ erfüllt und bestätigt die Divergenz der Gruppen hinsichtlich dieses Parameters. Das Calcium erfüllt diese Bedingung nicht und kann die Hypothese, dass die Gruppen bezüglich der Calcium-Serumkonzentration gleich sind, nicht widerlegen. Die beiden Gruppen zeigen für die restlichen Parameter ebenfalls eine Übereinstimmung mit der Ausnahme des Transferrins. Der Transferrin-Spiegel ist in der Gruppe mit dem reduzierten Magnesium-Spiegel geringer als beim Rest der Patienten. Es ist zu berücksichtigen, dass der Transferrinwert dieser Gruppe auch maßgeblich von den Patienten beeinflusst wird, die parallel über einen verminderten Calcium-Spiegel verfügen. Dennoch liefert die Korrelationsanalyse nach Spearman den Koeffizienten $r_s = 0,183$ mit $p = 0,001$ und zeigt

einen gleichsinnigen Zusammenhang zwischen dem Transferrin und dem Magnesium zum Zeitpunkt der ersten Blutuntersuchung.

Parameter	Patienten mit reduziertem Magnesium-Spiegel n=120	Patienten mit adäquatem Magnesium-Spiegel n= 234	p*
25(OH)Vitamin D₃	33,1 ± 26,9 nmol/l (Median:28)	36,7 ± 24,6 nmol/l (Median: 31)	0,140
1,25(OH)₂Vitamin D₃	60,3 ± 34,0 pmol/l (Median: 58)	72,2 ± 51,0 pmol/l (Median: 65)	0,175
Phosphat	1,07 ± 0,31 mmol/l (Median: 1,03)	1,11 ± 0,24 mmol/l (Median: 1,08)	0,045
Calcium	2,26 ± 0,18 mmol/l (Median: 2,25)	2,28 ± 0,15 mmol/l (Median: 2,29)	0,052
Parathormon	69,3 ± 68,6 ng/l (Median: 51)	67,5 ± 77,9 ng/l (Median: 52,5)	0,928
Kalzitonin	3,6 ± 4,9 ng/l (Median: 2)	3,8 ± 5,0 ng/l (Median: 2)	0,532
CRP	2,5 ± 3 mg/dl (Median: 1,4)	2,4 ± 3,3 mg/dl (Median: 1,2)	0,299
Transferrin	193,6 ± 59,5 mg/dl (Median: 191,5)	215,7 ± 60,2 mg/dl (Median: 206)	0,002
AP	165,3 ± 132,3 U/l (Median: 117)	167,5 ± 157,5 U/l (Median: 121,5)	0,811
Knochen-AP	30,7 ± 24,8 µg/l (Median: 24)	31,9 ± 27,1 µg/l (Median: 24)	0,999

Tabelle 6: Gegenüberstellung der Laborwerte der Patienten mit vermindertem beziehungsweise adäquatem Magnesium-Spiegel zum Zeitpunkt 1
*Mann-Whitney-U-Test

3.2.4 Vergleich der Differenzen der Laborwerte der Patienten mit dem ursprünglich reduzierten beziehungsweise adäquaten Magnesium-Spiegel

Von den 120 Patienten weisen bei der letzten Blutuntersuchung noch 70 Patienten eine inadäquate Magnesiumversorgung auf. Die Zunahme des Magnesium-Spiegels innerhalb der Gruppe ist am positiven Median der Differenz der Messungen der zwei Untersuchungszeitpunkte erkennbar. Trotz des Magnesiumanstiegs liegt der Median der Gruppe bei der letzten Blutuntersuchung bei 0,72 mmol/l und erfüllt damit immer noch nicht die untere Grenze des Referenzbereiches. 58,3% der Patienten in der Gruppe weisen im Median nach 23 Wochen parenteraler Ernährung mit der Zufuhr von Magnesium in den Infusionslösungen immer noch eine Minderversorgung auf. Bei der Gruppe 2 liegt eine negative Differenz vor und bedeutet, dass bei der Mehrheit der Patienten in dieser Gruppe die Magnesium-Serumkonzentration zum Zeitpunkt 1 größer war als zum Zeitpunkt 2. Die Veränderung des Magnesium-Spiegels ist in

beiden Gruppen divergierend und wird mit dem Erfüllen des Signifikanzniveaus im Mann-Whitney-U-Test bestätigt.

Der Calcium-Spiegel verbessert sich unter der parenteralen Ernährung bei niedrigem Ausgangswert deutlicher als der Magnesium-Spiegel wie die Untersuchung in 3.2.2 zeigt. Bei der letzten Blutuntersuchung weisen nur noch 39,4% der ursprünglich 71 Patienten mit vermindertem Calciumwert eine Serumkonzentration auf, die dem Referenzbereich zufolge als unzureichend einzuschätzen ist. Eine reduzierte Magnesium-Serumkonzentration liegt bei der letzten Blutuntersuchung noch bei 58,3% der ursprünglich 120 Patienten vor.

In der Tabelle 7 zeigt die Gruppe 1 einen Calciumanstieg im Laufe der parenteralen Ernährung, der sich signifikant von der Gruppe 2 unterscheidet.

Die Veränderung im Serumspiegel der beiden Vitamin-D-Metaboliten unterscheidet sich zwischen den beiden Gruppen in der Tabelle 7 nicht signifikant voneinander. Das Cholecalciferol ist in beiden Gruppen mehrheitlich deutlich kleiner als 50 nmol/l.

Die Differenz des Transferrin-Spiegels zeigt wieder Auffälligkeiten und belegt, dass sich der Transferrin-Spiegel unter der parenteralen Ernährung bezüglich der beiden Gruppen unterschiedlich verhält.

Δ Parameter*	Gruppe 1 n= 120	Gruppe 2 n= 234	p**
Δ Magnesium	0,03	-0,03	0,000
Δ Calcium	0,04	-0,03	0,001
Δ Phosphat	0,1	0,01	0,129
Δ 25(OH)Vitamin D ₃	3	4,8	0,883
Δ 1,25(OH) ₂ Vitamin D ₃	5	-1,3	0,194
Δ Parathormon	0	1	0,531
Δ Kalzitonin	0	0	0,759
Δ CRP	0,07	0,06	0,649
Δ Transferrin	16,5	-5	0,000
Δ AP	1,5	6	0,386
Δ Knochen-AP	0	0,5	0,794

Tabelle 7: Der Median der Differenzen der Laborwerte von den beiden Messungszeitpunkten zwischen den beiden Gruppen

Gruppe 1: Patienten mit ursprünglich reduzierter Magnesium-Serumkonzentration

Gruppe 2: Patienten mit ursprünglich adäquater Magnesium-Serumkonzentration

* Δ Parameter: Subtraktion der Serumkonzentrationen zum Zeitpunkt 2 und der Serumkonzentrationen zum Zeitpunkt 1

** Mann-Whitney-U-Test

Für das Magnesium werden ebenfalls gesondert Korrelationsberechnungen angeführt, um bestehende Zusammenhänge aufzudecken. Wie zuvor werden auch hier die Differenzen der Laborwerte miteinander korreliert und die relevanten Ergebnisse in der Tabelle 8 dargestellt. Der gleichsinnige Zusammenhang mit dem Phosphat, dem Calcium und dem Transferrin deckt sich mit den Korrelationsberechnungen, die bereits für das Calcium durchgeführt wurden. Für das Calcitriol besteht ein gegensinniger Zusammenhang und bedeutet, dass eine Abnahme der Magnesiumkonzentration mit der Zunahme des 1,25(OH)₂Vitamin D₃ im Serum einhergeht. Da das Calcitriol die Magnesiumresorption im Darm fördert, wird der Einfluss des Vitamin D auf den Magnesiumhaushalt mit dem Korrelationskoeffizienten bestätigt.¹² Die Verbindung zur alkalischen Phosphatase erklärt sich dadurch, dass Magnesium als auch Zink notwendige Cofaktoren für dieses Enzym sind.¹²

Laborparameter	Korrelationskoeffizient r _s	Signifikanz (p-Wert)
Δ1,25(OH) ₂ Vitamin D ₃	-0,155	0,010
ΔCalcium	0,291	0,000
ΔPhosphat	0,202	0,000
ΔTransferrin	0,215	0,000
ΔAP	0,119	0,032

Tabelle 8: Die Ergebnisse der Korrelationsanalyse für die Magnesiumänderung unter parenteraler Ernährung

3.3 Auswertung der Laborparameter zum Zeitpunkt der letzten Blutuntersuchung

Von den 362 Patienten wurden auch bei der letzten Blutuntersuchung für alle Parameter die statistischen Kenngrößen berechnet und in der Tabelle 9 festgehalten. Bevor es zu einem Vergleich der Laborwerte aller Patienten zwischen dem Zeitpunkt 1 und dem Zeitpunkt 2 kommt, werden die Parameter aus der Tabelle 9 im Detail betrachtet.

Parameter	Mittelwert und Standardabweichung	1.Quartil	Median	3.Quartil	Referenzbereich des Zentrallabors
25(OH)Vitamin D₃	40,3 ± 24,6	22,4	35,5	52,5	50 - 250 nmol/l
1,25(OH)Vitamin D₃	67,3 ± 47,2	33,8	59	88	39 - 193 pmol/l
Calcium	2,29 ± 0,19	2,19	2,27	2,38	2,15 - 2,65 mmol/l
Phosphat	1,15 ± 0,29	0,97	1,12	1,31	0,8 - 1,5 mmol/l
Parathormon	61,8 ± 55,7	28	49	79	15 - 65 ng/l
Kalzitonin	4,4 ± 7,5	1,3	2	4	bis 10 ng/l
Magnesium	0,78 ± 0,11	0,72	0,78	0,85	0,75 - 1,06 mmol/l
CRP	3,5 ± 5,2	0,3	1,4	4,6	< 0,5 mg/dl
Transferrin	209,9 ± 63,3	166	207	248	200 - 360 mg/dl
AP	200,3 ± 192,9	88	133	220,8	40 - 129 U/l
Knochen-AP	32,1 ± 30,1	13	24	41	7,5 - 20,6 µg/l

Tabelle 9: Die statistischen Kenngrößen der Parameter aller Patienten zum Zeitpunkt der letzten Blutuntersuchung

25(OH)Vitamin D₃:

Die jeweils letzte Blutuntersuchung der Patienten liefert für die Auswertung des 25(OH)Vitamin-D₃-Spiegels 329 Messungen. 71,4% der gemessenen Cholecalciferolwerte liegen unter 50 nmol/l. Im Durchschnitt erfolgte die letzte Blutuntersuchung bei den Patienten nach 63 Wochen parenteraler Ernährung. 28,6% der 25(OH)Vitamin-D₃-Serumkonzentrationen liegen innerhalb des derzeit gewünschten Referenzbereiches von 50 - 250 nmol/l. Keiner der Patienten weist zum Zeitpunkt 2 einen Cholecalciferol-Spiegel auf, der diese Grenze übersteigt. Dem 3. Quartil zufolge sind 25% der analysierten Cholecalciferolwerte größer als 52,5 nmol/l. Unter 30 nmol/l sind 123 der gemessenen Serumkonzentrationen einzuordnen. Dies entspricht 37,4%. Zum Zeitpunkt 2 sind 19,8% der Cholecalciferolwerte kleiner als 20 nmol/l.

1,25(OH)Vitamin D₃:

Für die Bewertung des Calcitriol-Spiegels stehen 319 Messungen zur Verfügung. Die Mehrheit der Patienten (70,2%) weist einen Calcitriol-Spiegel auf, der dem Referenzbereich entspricht. 6 Patienten zeigen sogar eine erhöhte 1,25(OH)₂Vitamin-D₃-Serumkonzentration. Ein verminderter Calcitriol-Spiegel tritt in 27,9% der Fälle bei der letzten Blutuntersuchung auf. 25% der erfassten Calcitriol-Serumkonzentrationen übersteigen den Wert 33,8 pmol/l nicht.

Calcium:

Für die Beurteilung des Calcium-Spiegels liegen nach der letzten Blutuntersuchung 351 Laborwerte vor. Bei 60 Serumkonzentrationen zum Zeitpunkt 2 ist ein verminderter Calcium-Spiegel zu verzeichnen. Dies entspricht 17,1%. Die Mehrheit der gemessenen Calciumwerte, und zwar 80,3% entsprechen dem Referenzbereich. 2,6% der erhobenen Calcium-Serumkonzentrationen übersteigen die obere Grenze von 2,65 mmol/l.

Phosphat:

Für die Analyse des Phosphat-Spiegels liegen 349 Messungen vor. Die Mehrheit der Patienten, und zwar 86%, weisen Serumkonzentrationen auf, die der Norm entsprechen. Der Anteil derer mit erhöhten beziehungsweise niedrigen Serumkonzentrationen ist ausgeglichen und auf einem niedrigen Niveau. 7,7% der Laborwerte liegen unter und 6,3% über dem Referenzbereich.

Parathormon:

312 Laborwerte der Patienten wurden für das Parathormon registriert. 173 Messungen (55,4%) entsprechen dem Referenzbereich. In 10,3% der Fälle tritt zum Zeitpunkt 2 ein verminderter Parathormon-Spiegel auf. Von einem erhöhten Spiegel kann bei 34,3% der ermittelten Serumkonzentrationen ausgegangen werden. Dem 3. Quartil zufolge übersteigen 25% der registrierten Parathormonwerte die Serumkonzentration 79 ng/l.

Kalzitonin:

Von den 246 erfassten Kalzitoninwerten zum Zeitpunkt 2 überschreiten lediglich 7,3% der Daten die Grenze von 10 ng/l.

Magnesium:

Von den 344 erfassten Magnesiumwerten liegen 218 Messungen innerhalb des Referenzbereiches. Dies entspricht 63,4%. Ein großer Teil der Laborwerte (35,2%) ist <0,75 mmol/l und lässt somit eine Minderversorgung mit Magnesium vermuten. Dem 1. Quartil zufolge sind 25% der Magnesiumwerte $\leq 0,72$ mmol/l. 1,4% der erfassten Serumkonzentrationen liegen nach der langfristigen parenteralen Ernährung über 1,06 mmol/l.

CRP:

Für die Betrachtung des CRP stehen 350 Daten zur Verfügung. Die Mehrheit der Patienten weist ein erhöhtes CRP auf. Das CRP ist in 70,9% der Fälle >0,5 mg/dl. In 29,1% der Fälle ist das CRP bei der letzten Blutuntersuchung <0,5 mg/dl und damit unauffällig.

Transferrin:

Für die Auswertung des Transferrins liegen 346 Messungen vor. 150 Serumkonzentrationen (43,4%) liegen unterhalb des Referenzbereiches von 200 mg/dl. Das 1. Quartil bestätigt, dass 25% der Transferrinwerte mit einer Konzentration ≤ 166 mg/dl deutlich unterhalb des Referenzbereiches einzuordnen sind. Größer als 360 mg/dl und damit über dem Referenzbereich sind 2% der Laborwerte. 54,6% der Transferrinwerte entsprechen der Norm.

Alkalische Phosphatase:

Von den 344 gemessenen Serumkonzentrationen der alkalischen Phosphatase befindet sich nur ein Laborwert unter dem Referenzbereich. Die Zahl der Serumkonzentrationen, die im beziehungsweise über dem Referenzbereich liegen, ist ähnlich groß. 52,6% der AP-Werte überschreiten die Grenze von 129 U/l. 162 Laborwerte und somit 47,1% sind dem Referenzbereich zugeordnet.

Knochen-AP:

Die Analyse der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase ergibt, dass 16 der 311 Laborwerte unterhalb des Referenzbereiches liegen. Dies entspricht 5,2%. Die obere Grenze des Referenzbereiches wird in 57,2% der Fälle überschritten. Dem 3. Quartil entnimmt man, dass 25% der Knochen-AP-Laborwerte mit Konzentrationen über 41 $\mu\text{g/l}$ deutlich oberhalb des Referenzbereiches liegen. 117 (37,6%) der erfassten Laborwerte liegen zwischen 7,5 - 20,6 $\mu\text{g/l}$.

3.4 Vergleich der Laborwerte aller Patienten zum Zeitpunkt 1 und Zeitpunkt 2

Nachdem die Veränderungen der Laborparameter nur gruppenspezifisch betrachtet wurden, erfolgt nun die Gegenüberstellung der Laborwerte aller 362 Patienten. Die Tabelle 10 umfasst, der Übersichtlichkeit wegen, lediglich die Mediane der einzelnen Parameter. Auf diese Weise können die Werte zu Beginn der parenteralen Ernährung mit denen nach $63,3 \pm 105,6$ Wochen

kontinuierlicher Zufuhr verglichen werden. Der Wilcoxon-Test dient der Beurteilung der Unterschiede zwischen den zwei Untersuchungszeitpunkten.

Das 25(OH)Vitamin D₃ zeigt unter der parenteralen Ernährung einen signifikanten Anstieg. Dennoch ist der Median der Serumkonzentration weit unterhalb des gewünschten Referenzbereiches anzutreffen. Im Gegensatz zum Calcium zeigt sich für das Phosphat ebenfalls ein signifikanter Anstieg. Bei den Patienten mit niedrigem Calcium- und Magnesium-Spiegel war die Konzentrationsänderung im Transferrin-Spiegel unter parenteraler Ernährung stets signifikant. Die Gesamtheit der Patienten zeigt zwar auch einen Anstieg im Serumspiegel, dieser ist aber nicht signifikant.

Die Zunahme der AP-Serumkonzentration über die Zeit ist überwiegend durch die bei 84,5% der Patienten vorliegende maligne Grunderkrankung bedingt. Obwohl die beiden Mediane für das CRP nahe beieinander liegen, gibt der Wilcoxon-Test für alle Werte einen signifikanten Unterschied an.

Parameter	Median zum Zeitpunkt 1	Median zum Zeitpunkt 2	p*
25(OH)VitaminD₃ (nmol/l)	29,3	35,5	0,000
1,25(OH)₂Vitamin D₃ (pmol/l)	62,3	59	0,519
Calcium (mmol/l)	2,28	2,27	0,799
Phosphat (mmol/l)	1,10	1,12	0,011
Parathormon (ng/l)	52	49	0,811
Kalzitonin (ng/l)	2	2	0,289
Magnesium (mmol/l)	0,79	0,78	0,524
CRP (mg/dl)	1,3	1,4	0,014
Transferrin (mg/dl)	201,5	207	0,375
AP (U/l)	121	133	0,006
Knochen-AP (µg/l)	24	24	0,187

Tabelle 10: Der Median der Parameter aller Patienten zum Zeitpunkt 1 und Zeitpunkt 2 der Blutuntersuchung
*Wilcoxon-Test

Die Darstellung der 25(OH)Vitamin-D₃-Serumkonzentrationen in Form von Boxplots in der Abbildung 3 zu den beiden Analysezeitpunkten veranschaulicht den Anstieg des Serumspiegels bei einer langfristigen parenteralen Zufuhr von 220 IE Cholecalciferol pro Tag.

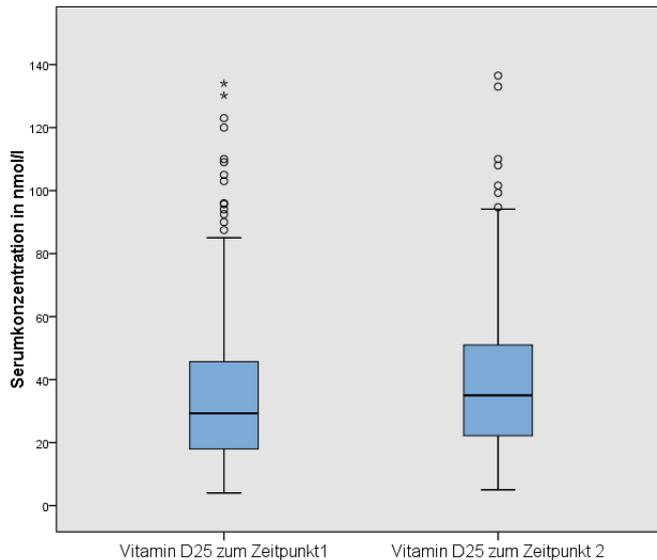


Abbildung 3: Darstellung der 25(OH)Vitamin-D₃-Serumkonzentrationen als Boxplots zu den beiden Untersuchungszeitpunkten

Die Veränderung der Parameter unter der parenteralen Ernährung ist ein interessanter Aspekt und mit Hilfe des Wilcoxon-Tests leicht zu untersuchen. Erste Hinweise für mögliche Zusammenhänge zwischen den einzelnen Laborparametern lieferten die Ergebnisse der Korrelationsberechnungen für die Parameter Calcium und Magnesium.

3.5 Korrelationsberechnungen für das Vitamin D

Bei den Korrelationsberechnungen für das Cholecalciferol als auch das Calcitriol werden zusätzlich die Dauer der parenteralen Ernährung als auch der Body-Mass-Index berücksichtigt, um deren Einflussnahme auf den Serumspiegel zu beurteilen. Man könnte vermuten, dass eine längere Zufuhr mit Cholecalciferol in den Infusionslösungen für eine größere Zunahme des Cholecalciferols vom Ausgangswert sorgt. Das lässt sich durch die Korrelationsberechnungen für beide Metaboliten nicht bestätigen. Die Änderung im Cholecalciferol-Spiegel korreliert aber mit der Änderung im Calcitriol-Spiegel. Diese Beziehung ist in der Abbildung 4 und der dazugehörige Korrelationskoeffizient in der Tabelle 11 dargestellt. Die Werte liegen dicht an der Anpassungslinie und belegen, dass die Zunahme im Cholecalciferol-Spiegel mit einer Zunahme im Calcitriol-Spiegel assoziiert ist und umgekehrt. Die Abbildung 5 ist die graphische Darstellung der Cholecalciferolwerte zu den beiden Untersuchungszeitpunkten und beinhaltet

den Korrelationskoeffizienten $r_s = 0,435$ mit $p = 0,000$. Ein ebenfalls signifikanter Zusammenhang besteht für das Phosphat und das Parathormon.

Laborparameter	Korrelationskoeffizient r_s	Signifikanz (p-Wert)
Δ Phosphat	0,176	0,002
$\Delta 1,25(OH)_2$ Vitamin D_3	0,185	0,002
Δ Parathormon	-0,128	0,039

Tabelle 11: Die Ergebnisse der Korrelationsanalysen für die Änderung des 25(OH)Vitamin- D_3 -Spiegels unter parenteraler Ernährung

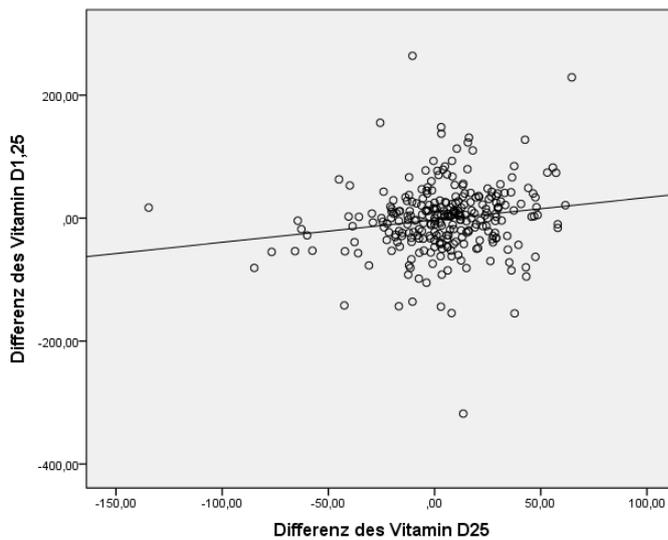


Abbildung 4: Die Korrelation zwischen den Differenzen der Cholecalciferol- und der Calcitriol-Serumkonzentrationen

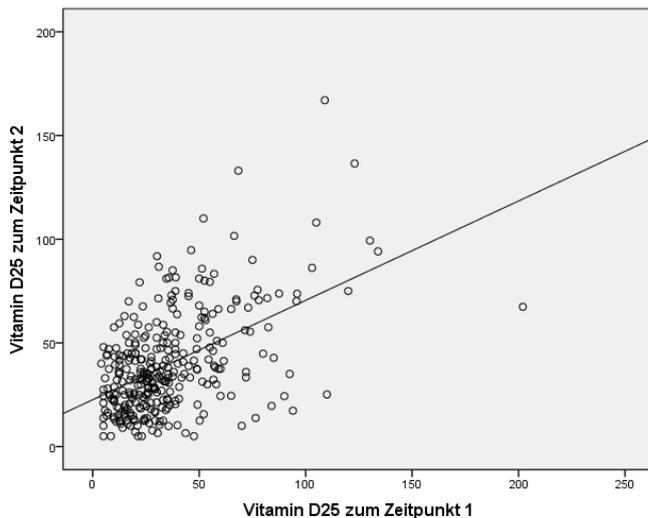


Abbildung 5: Die Korrelation der Cholecalciferol-Serumkonzentration zum Zeitpunkt 1 mit der zum Zeitpunkt 2

Die Korrelationsberechnungen für das Calcitriol ergeben mehr signifikante Ergebnisse als beim Cholecalciferol. Die Korrelationen mit den Parametern Calcium, Phosphat und Magnesium bestätigen die Relevanz des Calcitriols für die Homöostase jedes einzelnen Parameters. Der Magnesiumhaushalt, welcher nur begrenzt mit Vitamin D in Verbindung gebracht wird, scheint einen ähnlich wichtigen Stellenwert zu besitzen wie die Aufrechterhaltung der Calcium- und Phosphathomöostase durch dieses Vitamin.⁴⁶

Der Zusammenhang beider Vitamin-D-Metaboliten mit dem Parathormon ist auf den Regulationskreis aus Vitamin D - Parathormon - Kalzitinin zurückzuführen.

Für den gegensinnigen Zusammenhang mit der alkalischen Phosphatase gibt es zunächst keine einfache Erklärung. Die Zunahme der AP im Serum wird häufig beobachtet, wenn der Vitamin-D-Spiegel sinkt. Es kann aber nicht als sicheres Kriterium für einen Vitamin-D-Mangel gewertet werden, vor allem wenn andere Erkrankungen ebenfalls für einen AP-Anstieg ursächlich sein könnten.⁴⁷

Die Tatsache, dass der Calcitriolwert vom Beginn der parenteralen Ernährung den Wert zum letzten Zeitpunkt beeinflusst, wird durch den Korrelationskoeffizienten $r_s = 0,379$ und $p = 0,000$ gezeigt und mit der Abbildung 6 veranschaulicht. Eine Assoziation zwischen dem Body-Mass-Index und dem $1,25(\text{OH})_2\text{Vitamin D}_3$ kann nicht signifikant belegt werden, da der Korrelationskoeffizient das Signifikanzniveau knapp verfehlt $r_s = -0,114$ und $p = 0,056$. Zwischen den Differenzen des Calcitriol-Spiegels und des CRP lassen sich ebenfalls keine Rückschlüsse auf einen Zusammenhang dieser beiden Parameter ziehen. Greift man bei den Berechnungen auf

die rohen Calcitriol- und CRP-Serumkonzentrationen zurück, ohne zunächst die Differenzen zu bilden, ergeben sich für beide Untersuchungszeitpunkte ein gegensinniger Zusammenhang zwischen dem CRP und dem Calcitriol mit signifikanten p-Werten. Basierend auf dem Ergebnis könnte man einem hohen $1,25(\text{OH})_2\text{Vitamin-D}_3$ -Spiegel das Potenzial zusprechen den Entzündungsparameter im Blut zu senken.⁴⁸ Die Korrelation mit dem Koeffizienten $r_s = -0,270$ und $p = 0,000$ für den Zeitpunkt 2 wird exemplarisch in der Abbildung 7 gezeigt.

Laborparameter	Korrelationskoeffizient r_s	Signifikanz (p-Wert)
$\Delta\text{Calcium}$	-0,194	0,001
$\Delta\text{Phosphat}$	-0,188	0,002
$\Delta 25(\text{OH})\text{Vitamin D}_3$	0,185	0,002
$\Delta\text{Magnesium}$	-0,155	0,010
$\Delta\text{Parathormon}$	0,260	0,000
ΔAP	-0,141	0,021

Tabelle 12: Die Ergebnisse der Korrelationsanalysen für die Änderung des $1,25(\text{OH})_2\text{Vitamin-D}_3$ -Spiegels unter parenteraler Ernährung

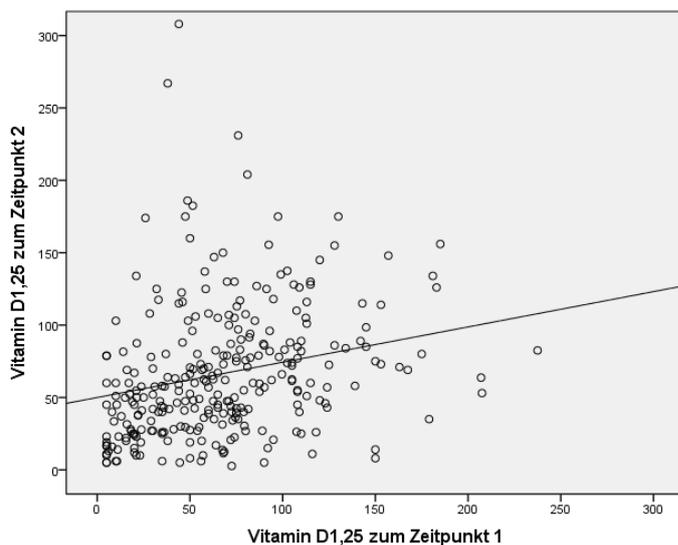


Abbildung 6: Die Korrelation der Calcitriol-Serumkonzentration zum Zeitpunkt 1 mit der zum Zeitpunkt 2

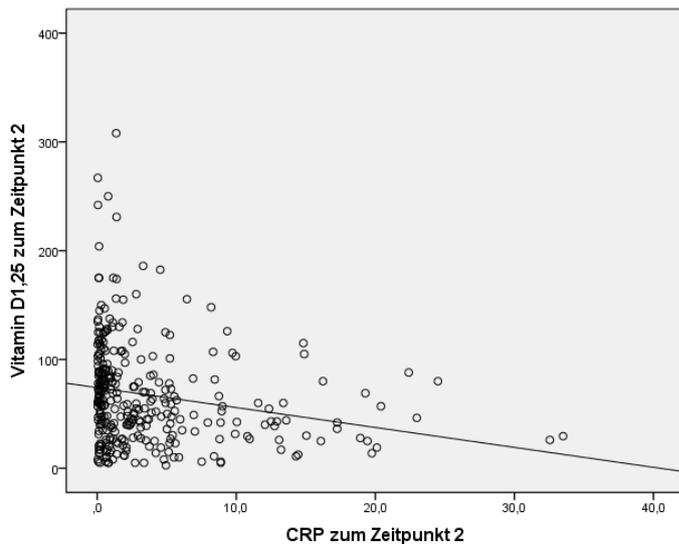


Abbildung 7: Die Korrelation der Calcitriol-Serumkonzentration mit dem CRP zum Zeitpunkt 2

3.6 Betrachtung der Vitamin-D-Metaboliten zwischen den Geschlechtern

Das Verhältnis von Männern und Frauen unter den 362 Patienten ist ausgeglichen. 207 Patienten sind männlich (57,2%) und 155 weiblich (42,8%). Da das Vitamin D die Knochengesundheit beeinflusst, und vor allem Frauen postmenopausal ein höheres Risiko für Osteoporose aufweisen als Männer, ist es sinnvoll zu untersuchen, ob die Männer und Frauen im Patientenkollektiv sich in der Höhe des Vitamin-D-Spiegels unterscheiden. Die Tabellen 13 und 14 beinhalten die Serumkonzentrationen beider Vitamin-D-Formen zu den beiden Untersuchungszeitpunkten. Der Mann-Whitney-U-Test lässt zu keiner Zeit einen signifikanten Unterschied zwischen Männern und Frauen erkennen. Der 25(OH)Vitamin-D₃-Spiegel zeigt allerdings bei beiden Geschlechtern eine deutliche Zunahme im Laufe der parenteralen Ernährung. Der Wilcoxon-Test bestätigt für das Cholecalciferol einen signifikanten Unterschied zwischen dem Zeitpunkt 1 und dem Zeitpunkt 2. Bei den männlichen Patienten ist die Signifikanz $p= 0,002$ und für die weiblichen Patienten $p= 0,029$. Die Zunahme des Cholecalciferol-Spiegels wird graphisch durch die Boxplots in der Abbildung 8 verdeutlicht.

Die beiden Geschlechter unterscheiden sich auch bezüglich der übrigen Laborparameter nicht signifikant voneinander.

Parameter	Geschlecht	Mittelwert Standardabweichung ±	1. Quartil	Median	3. Quartil	p*
25(OH)Vitamin D ₃ (nmol/l)	Männer	36,6 ± 27,3	19	30	44	0,369
	Frauen	33,5 ± 22,4	17	28	45	
1,25(OH) ₂ Vitamin D ₃ (pmol/l)	Männer	67,6 ± 41,2	35,5	63	90	0,608
	Frauen	68,4 ± 52,2	30	60	94	

Tabelle 13: Die beiden Vitamin-D-Formen von den Männern und Frauen zum Zeitpunkt 1
*Mann-Whitney-U-Test

Parameter	Geschlecht	Mittelwert Standardabweichung ±	1. Quartil	Median	3. Quartil	p*
25(OH)Vitamin D ₃ (nmol/l)	Männer	41,3 ± 23,7	25	36	52,5	0,172
	Frauen	39,1 ± 25,8	19	33,5	53,8	
1,25(OH) ₂ Vitamin D ₃ (pmol/l)	Männer	69,7 ± 45,5	36	62	92	0,140
	Frauen	64,3 ± 49,5	30,3	54	83	

Tabelle 14: Die beiden Vitamin-D-Formen von den Männern und Frauen zum Zeitpunkt 2
*Mann-Whitney-U-Test

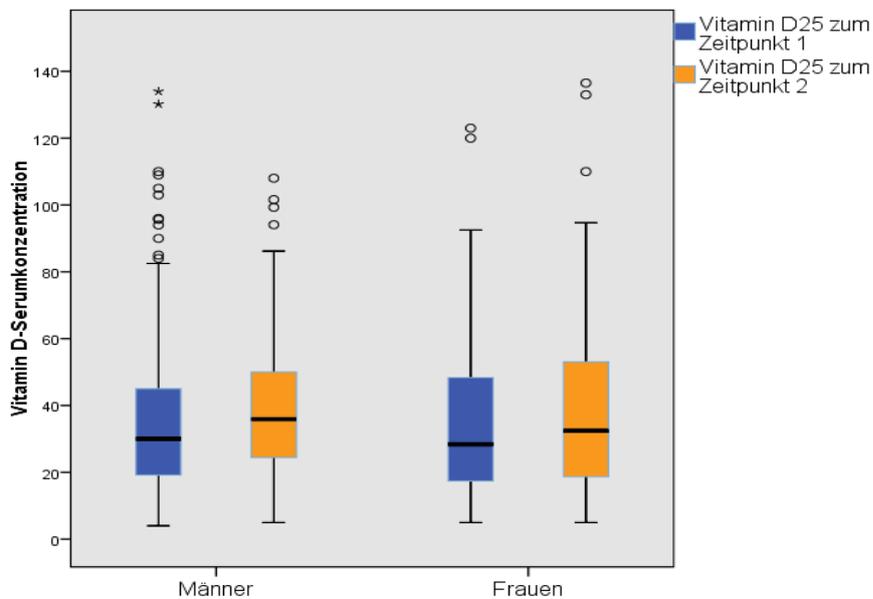


Abbildung 8: Boxplots der Cholecalciferol-Serumkonzentrationen zu den beiden Untersuchungszeitpunkten unter Berücksichtigung des Geschlechtes

3.7 Betrachtung der Vitamin-D-Metaboliten nach dem Alter der Patienten

Das Alter der Patienten muss als möglicher Einflussfaktor auf den Vitamin-D-Spiegel ebenfalls berücksichtigt werden. Die 362 Patienten werden für diese Analyse in sechs Altersklassen eingeteilt.

Die Tabellen 15 und 16 beinhalten die Cholecalciferol- und Calcitriol-Serumkonzentrationen zu den beiden Untersuchungszeitpunkten als auch die Differenz des Vitamin-D-Spiegels. Es wird der Median der Serumkonzentrationen für jede Altersklasse angegeben.

Der Wilcoxon-Test ergibt für die Altersgruppe der 55- bis 65-Jährigen einen p-Wert von 0,001, das heißt, dass die 132 Patienten in dieser Gruppe ihren Cholecalciferolwert unter parenteraler Ernährung signifikant steigern. Die Differenzen der Serumkonzentrationen von Zeitpunkt 2 und Zeitpunkt 1 ergeben für jede Altersgruppe mit einer Ausnahme einen positiven Median und weisen auf die Zunahme des Vitamin-D-Spiegels hin. Bei den 22- bis 32-Jährigen fällt eine negative Differenz auf, obwohl der Median des 25(OH)Vitamin D₃ zum Zeitpunkt 2 größer ist als zum Zeitpunkt 1. Die negative Differenz ist durch die starke Abnahme der Serumkonzentration zum letzten Untersuchungszeitpunkt bei fünf Patienten in dieser Gruppe zu erklären. Da diese Gruppe lediglich 14 Patienten umfasst, fällt der Serumkonzentrationsabfall der fünf Patienten stark ins Gewicht. In jeder Altersklasse ist das Cholecalciferol zu Beginn sowie unter parenteraler Ernährung deutlich niedriger als der gewünschte Referenzbereich von 50 nmol/l.

Für das Calcitriol wird in den sechs Altersgruppen kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten festgestellt. Das Signifikanzniveau <0,05 wird von keiner Altersklasse im Wilcoxon-Test erfüllt. Es fällt auf, dass die 22- bis 32-Jährigen zu beiden Untersuchungszeitpunkten einen deutlich kleineren Calcitriolwert aufzeigen als die Patienten in den anderen Altersklassen.

Altersklassen	Vitamin D25 (nmol/l) zum Zeitpunkt 1	Vitamin D25 (pmol/l) zum Zeitpunkt 2	Differenz Vitamin D25	p*
22 - 32 Jahre n= 14	31	35,5	-18,65	0,484
33 - 43 Jahre n= 22	26	33	6,2	0,095
44 - 54 Jahre n= 76	30	33	1,3	0,505
55 - 65 Jahre n= 132	28	39	9,1	0,001
66 - 76 Jahre n= 100	29	34	2,9	0,097
77 - 88 Jahre n= 18	36	33	4,3	0,356

**Tabelle 15: Die 25(OH)Vitamin-D₃-Serumkonzentrationen der Patienten innerhalb der sechs Altersklassen
*Wilcoxon-Test**

Altersklassen	Vitamin D1,25 (nmol/l) zum Zeitpunkt 1	Vitamin D1,25 (pmol/l) zum Zeitpunkt 2	Differenz Vitamin D1,25	p*
22 - 32 Jahre n= 14	39	41,5	13	0,091
33 - 43 Jahre n= 22	67	60	15,5	0,349
44 - 54 Jahre n= 76	61,5	68,5	5	0,219
55 - 65 Jahre n= 132	65	58	-1,15	0,144
66 - 76 Jahre n= 100	60	57	-8	0,066
77 - 88 Jahre n= 18	63	63	11,4	0,331

**Tabelle 16: Die 1,25(OH)₂Vitamin-D₃-Serumkonzentrationen der Patienten innerhalb der sechs Altersklassen
*Wilcoxon-Test**

Die Serumkonzentrationen der beiden Vitamin-D-Metaboliten zum Zeitpunkt der letzten Blutuntersuchung sind in Form von Boxplots dargestellt. Auf diese Weise lassen sich für die jeweilige Altersklasse zusätzlich die Minimum- beziehungsweise die Maximumwerte, die Quartile, die Extremwerte und die Ausreißer in den Abbildungen 9 und 10 ablesen.

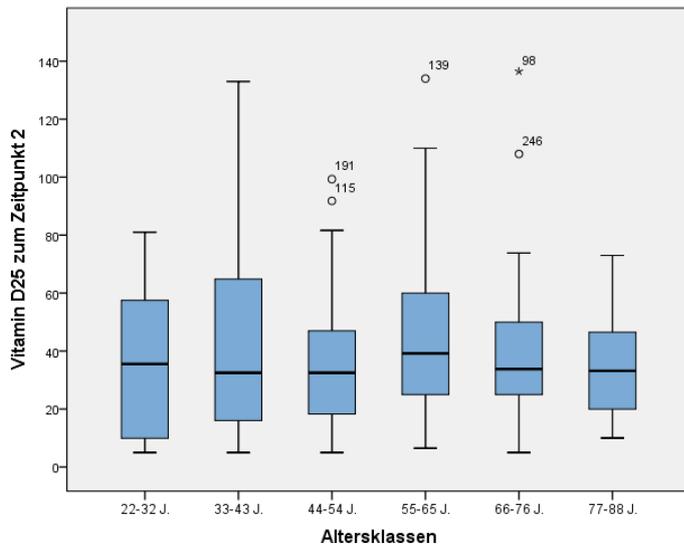


Abbildung 9: Darstellung der 25(OH)Vitamin-D₃-Serumkonzentrationen in den sechs Altersklassen zum Zeitpunkt 2 in Form von Boxplots

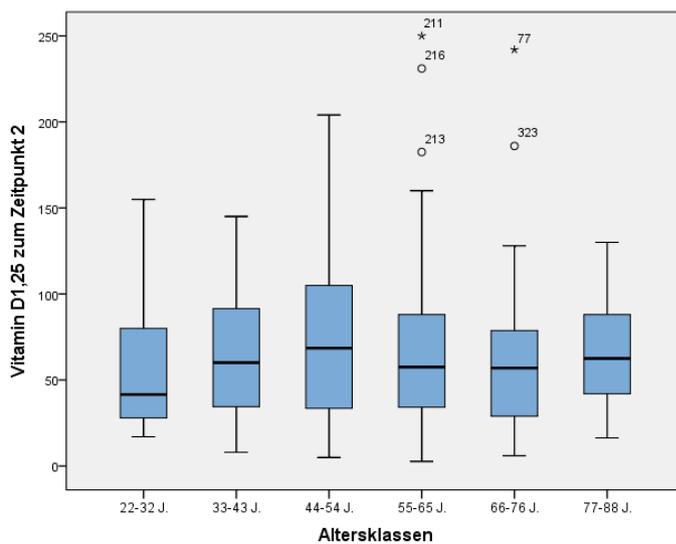


Abbildung 10: Darstellung der 1,25(OH)₂Vitamin-D₃-Serumkonzentrationen in den sechs Altersklassen zum Zeitpunkt 2 in Form von Boxplots

Der erste Blick auf die Tabellen 15 und 16 zeigt, dass sich die Altersgruppen in der Höhe ihres Vitamin-D-Spiegels nicht stark voneinander unterscheiden. Lediglich das Calcitriol der ersten Altersklasse hebt sich von den anderen Werten ab. Die Hypothese, dass der Vitamin-D-Spiegel zu Beginn als auch unter parenteraler Ernährung vom Alter des Patienten beeinflusst wird, scheint durch den einfachen Vergleich der Serumkonzentrationen zunächst widerlegt.

Um einen Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Spiegel und dem Alter der Patienten beschreiben zu können, werden Korrelationsberechnungen nach Spearman durchgeführt.

Folgende Faktoren werden bei der Korrelation berücksichtigt: das Alter zu Beginn der parenteralen Ernährung, das Cholecalciferol beider Untersuchungszeitpunkte, das Calcitriol beider Untersuchungszeitpunkte sowie die dazugehörigen Differenzen beider Vitamin-D-Metaboliten. Die Differenzen werden für den Fall berücksichtigt, dass die Änderung des Vitamin-D-Spiegels mit dem Alter assoziiert ist.

Die Korrelationsberechnungen decken lediglich für die Differenz des $1,25(\text{OH})_2$ Vitamin D_3 einen gegensinnigen Zusammenhang zum Alter auf. Der Korrelationskoeffizient nach Spearman ist $r_s = -0,132$ und $p = 0,026$. Ein Korrelationskoeffizient von -1 würde einen vollständig negativen linearen Zusammenhang zwischen den beiden Merkmalen bedeuten. Der Koeffizient $-0,132$ zeigt, dass der Zusammenhang etwas schwächer ist als bei -1 .

Dennoch ist ein höheres Alter mit einer geringeren Veränderung beziehungsweise sogar mit einer Abnahme des $1,25(\text{OH})_2$ Vitamin- D_3 -Spiegels verbunden. Dieser Zusammenhang ist graphisch durch eine fallende Anpassungslinie im Streudiagramm der Abbildung 11 gekennzeichnet. Im Vergleich dazu findet sich in der Abbildung 12 das Streudiagramm für die Änderung des $25(\text{OH})$ Vitamin D_3 , bei dem keine signifikante Korrelation zum Alter besteht. Die Anpassungslinie ist in diesem Fall parallel zur Abszisse ausgerichtet und die Werte zeigen eine große Streuung um diese Anpassungslinie.

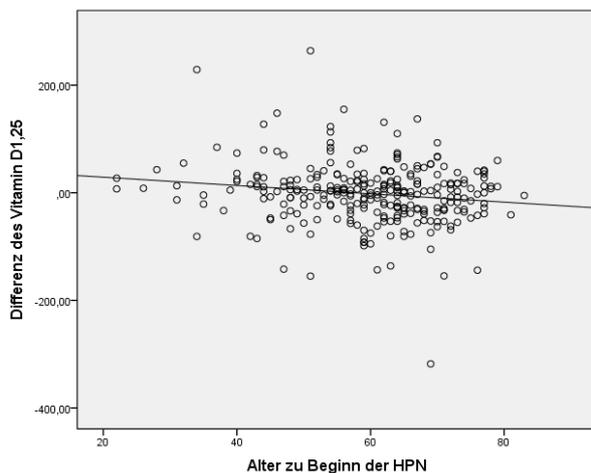


Abbildung 11: Darstellung der Änderung des $1,25(\text{OH})_2$ Vitamin D_3 in Abhängigkeit vom Alter der Patienten

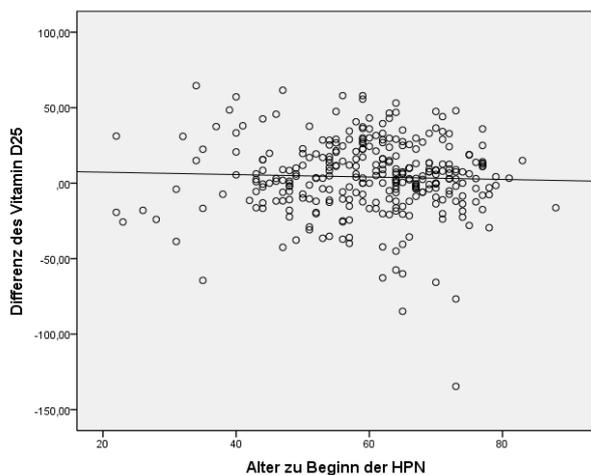


Abbildung 12: Darstellung der Änderung des 25(OH)Vitamin D₃ in Abhängigkeit vom Alter der Patienten

3.8 Betrachtung der Vitamin-D-Metaboliten nach der Krankheitsentität

Der Tabelle 1 zufolge verfügt das Patientenkollektiv über 72 verschiedene Hauptdiagnosen. Hinzu kommt, dass manche Erkrankungen im Patientenkollektiv sehr häufig sind, wie das Magen- und Ösophaguskarzinom, und andere Erkrankungen nur bei wenigen Patienten diagnostiziert sind. Die Erkrankungen der Patienten werden in acht Gruppen zusammengefasst und sind in der Tabelle 17 aufgeführt. Anhand dieser Gruppen kann der Einfluss der Grunderkrankungen auf die Höhe des Vitamin-D-Spiegels berechnet werden. Die erste Gruppe beinhaltet die Patienten mit entzündlichen Erkrankungen. Die 44 Patienten leiden entweder unter Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Magenulcera, Strahlenenteritis, Gastritis, chronischer Pankreatitis, Zöliakie, Morbus Wegener oder systemischer Sklerose. Die zweite Gruppe beinhaltet diverse nichtentzündliche Erkrankungen ohne Malignität. Hierzu zählen die zystische Fibrose, Achalasie, peritoneale Adhäsionen, Darm- oder Pankreasfisteln, Mesenterialinfarkt, Anorexia nervosa, Kachexie, Pseudoobstruktionen im Darm, das Vorhandensein eines Ileostomas, die parenterale Ernährung in Folge eines Polytraumas oder Leiomyome.

Die restlichen fünf Gruppen werden durch Patienten mit malignen Erkrankungen repräsentiert. In der Gruppe 3 sind die Malignome des Nasen-Rachen-Raumes und des Halses zusammengefasst. Die Gruppe 4 beinhaltet die 81 Patienten mit einem Ösophaguskarzinom und die Gruppe 5 schließt die Patienten mit einem Magenkarzinom ein. Die Malignome des unteren Gastrointestinaltraktes sind in die Gruppe 6 integriert. Die Patienten mit gynäkologischen beziehungsweise urologischen Tumoren finden sich in der Gruppe 7 wieder. In der Gruppe 8

sind Malignome aufgeführt, die aus topographischen Aspekten nicht den Gruppen 3-7 zugeteilt werden können. Diese Gruppe umfasst Patienten mit Lymphomen, Tumoren der Gallenblase oder der Gallenwege, Leberzellkarzinom, Bronchialkarzinom, Pankreaskarzinom oder auch mit einem malignen Melanom. Des Weiteren gehören Patienten mit Karzinoiden, Sarkomen, Schilddrüsentumoren und mit einem Pseudomyxoma peritonei in diese Gruppe 8, mit der Beschreibung „sonstige maligne Tumoren“.

Die prozentuale Verteilung der Patienten auf die acht Diagnosegruppen ist in der Abbildung 13 dargestellt.

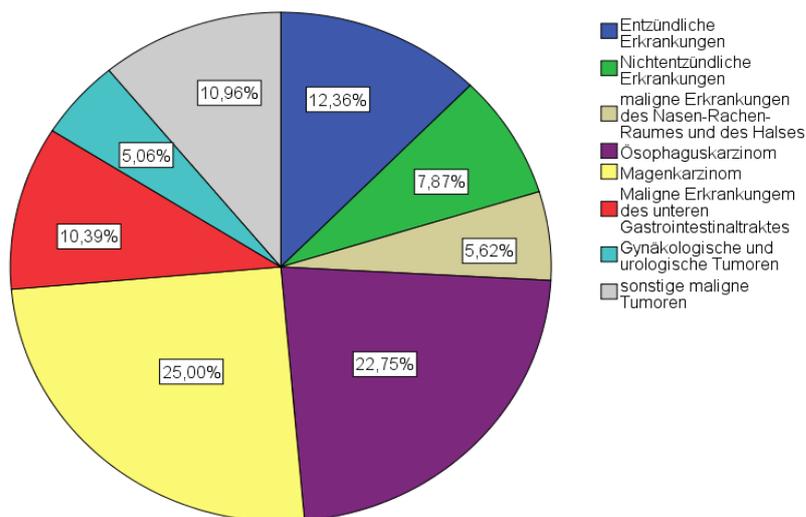


Abbildung 13: Die prozentuale Verteilung der Patienten auf die acht Krankheitsentitätsgruppen

In der Tabelle 18 ist für jede Diagnosegruppe der Median der Serumkonzentration für das Cholecalciferol aufgeführt. Die gruppenspezifischen Serumkonzentrationen des Calcitriols sind der Tabelle 19 zu entnehmen. Um einen Unterschied des Vitamin-D-Spiegels zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten festzustellen, wird für jede Diagnosegruppe der Wilcoxon-Test durchgeführt. Die 81 Patienten mit diagnostiziertem Ösophaguskarzinom als auch die Patienten der Gruppe 8 mit den sonstigen malignen Tumoren weisen als einzige einen signifikanten Anstieg ihres Cholecalciferol-Spiegels unter parenteraler Ernährung auf.

Bei den Patienten der Gruppe 5 mit dem Magenkarzinom erfährt das $1,25(\text{OH})_2$ Vitamin D₃ einen signifikanten Abfall der Serumkonzentration im Vergleich zum Ausgangswert zu Beginn der parenteralen Ernährung. Der p-Wert erfüllt mit 0,018 das Signifikanzniveau $<0,05$. Bei den übrigen Gruppen zeigen die beiden Vitamin-D-Metaboliten größtenteils eine Zunahme der

Serumkonzentration, auch wenn der Unterschied zwischen den beiden Zeitpunkten statistisch nicht signifikant ist.

Diagnosegruppen	Krankheitsentität
Gruppe 1	entzündliche Erkrankungen
Gruppe 2	nicht-entzündliche Erkrankungen
Gruppe 3	Malignome des Nasen-Rachen-Raumes und des Halses
Gruppe 4	Ösophaguskarzinom
Gruppe 5	Magenkarzinom
Gruppe 6	Malignome des unteren Gastrointestinaltraktes
Gruppe 7	gynäkologische und urologische Tumoren
Gruppe 8	sonstige maligne Tumoren

Tabelle 17: Die acht Diagnosegruppen des Patientenkollektivs

Diagnosegruppen	Vitamin D25 (nmol/l) Zeitpunkt 1	Vitamin D25 (nmol/l) Zeitpunkt 2	Differenz Vitamin D25	p*
Gruppe 1 n= 44	28	31,5	4,8	0,386
Gruppe 2 n= 26	32,5	38,5	3,4	0,181
Gruppe 3 n= 20	24,5	28	7,25	0,069
Gruppe 4 n= 81	30	36	8,85	0,011
Gruppe 5 n= 89	36	40	-1,75	0,833
Gruppe 6 n= 37	24,5	29	3,55	0,181
Gruppe 7 n= 18	24,5	32	3,3	0,691
Gruppe 8 n= 39	26	35,5	6,95	0,016

Tabelle 18: Der Median der 25(OH)Vitamin-D₃-Serumkonzentrationen der Patienten innerhalb der acht Diagnosegruppen

*Wilcoxon-Test

Diagnosegruppen	Vitamin D1,25 (pmol/l) Zeitpunkt 1	Vitamin D1,25 (pmol/l) Zeitpunkt 2	Differenz Vitamin D1,25	p*
Gruppe 1 n= 44	49,5	57	11,5	0,139
Gruppe 2 n= 26	34,5	64,5	2,5	0,420
Gruppe 3 n= 20	38	52,5	15,5	0,061
Gruppe 4 n= 81	68	62	-4,5	0,194
Gruppe 5 n= 89	75	73	-21,2	0,018
Gruppe 6 n= 37	47	51,5	14,35	0,124
Gruppe 7 n= 18	45	26,2	3,5	0,913
Gruppe 8 n= 39	59	43	- 4	0,350

Tabelle 19: Der Median der 1,25(OH)₂Vitamin-D₃-Serumkonzentrationen der Patienten innerhalb der acht Diagnosegruppen
*Wilcoxon-Test

Um den Einfluss der Grunderkrankung auf die Höhe des Vitamin-D-Spiegels zu beurteilen, wird mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests jede Gruppe mit den übrigen Gruppen bezüglich ihrer Vitamin-D-Werte verglichen und geschaut, ob sich einzelne Gruppen signifikant vom Rest unterscheiden. Für die Gruppe 1 (entzündliche Erkrankungen) ergibt sich ein signifikanter p-Wert ($p= 0,038$) für die Differenz des 1,25(OH)₂Vitamin D₃ im Vergleich zu den übrigen Gruppen. Für das Cholecalciferol der Patienten mit entzündlichen Erkrankungen wird die Signifikanzgrenze zum Zeitpunkt 2 nur knapp verfehlt ($p=0,060$).

Die Patienten der Gruppe 2 mit den nichtentzündlichen Erkrankungen unterscheiden sich nicht signifikant von den restlichen Patienten mit anderer Grunderkrankung, obwohl diese Gruppe fast immer die höheren Ränge im Test erzielt und das Calcitriol zum Zeitpunkt 1 deutlich kleiner ist als die Werte der übrigen Gruppen. Der p-Wert des Calcitriols zum Zeitpunkt 1 beträgt 0,068.

Bei den Patienten mit den malignen Tumoren des Nasen-Rachen-Raumes und des Halses fällt zum Zeitpunkt 1 ebenfalls ein Calcitriolwert auf, der unterhalb des Referenzbereiches liegt. Der dazugehörige p-Wert mit 0,044 bestätigt das Vorliegen eines signifikanten Unterschiedes zwischen der Gruppe 3 und den übrigen Gruppen.

Der Vitamin-D-Spiegel der Patienten mit Ösophaguskarzinom hebt sich nicht von den Werten der übrigen Gruppen ab. Die Gruppe 5 mit dem Magenkarzinom weist zu jedem Zeitpunkt einen höheren Cholecalciferol- beziehungsweise Calcitriolwert auf als der Rest der Patienten. Diese Beobachtung lässt sich durch signifikante p-Werte im Test bestätigen. Das Cholecalciferol als

auch das Calcitriol weist zum Zeitpunkt 1 einen p-Wert von 0,001 und 0,000 auf. Zum Zeitpunkt 2 ergibt der Test für das Calcitriol einen p-Wert von 0,011. Das Cholecalciferol verfehlt das Signifikanzniveau mit $p=0,060$ nur knapp. Die p-Werte für die Differenzen beider Vitamin-D-Metaboliten belegen mit $p=0,023$ und $p=0,005$ ebenfalls den signifikanten Unterschied.

Die Vitamin-D-Serumkonzentrationen der Patienten mit den malignen Tumoren des unteren Gastrointestinaltraktes heben sich nicht von denen der anderen Patienten ab.

Für die Gruppe der gynäkologischen und urologischen Tumoren ergibt der Test signifikante p-Werte für die Calcitriol-Serumkonzentrationen. Zum Zeitpunkt 1 weist das $1,25(\text{OH})_2$ Vitamin D_3 einen p-Wert von 0,015 und zum Zeitpunkt 2 einen p-Wert von 0,000 auf.

Für die heterogene Gruppe 8 lassen sich für das Vitamin D keine Unterschiede zu den Patienten mit anderer Grunderkrankung feststellen.

Die Abbildungen 14 und 15 veranschaulichen die Serumkonzentrationen beider Vitamin-D-Metaboliten für die einzelnen Diagnoseklassen zum Zeitpunkt 2. Die Boxplots beinhalten die Extremwerte und Ausreißer sowie die Maximum- und Minimumwerte, welche in den Tabellen 17 und 18 nicht berücksichtigt werden.

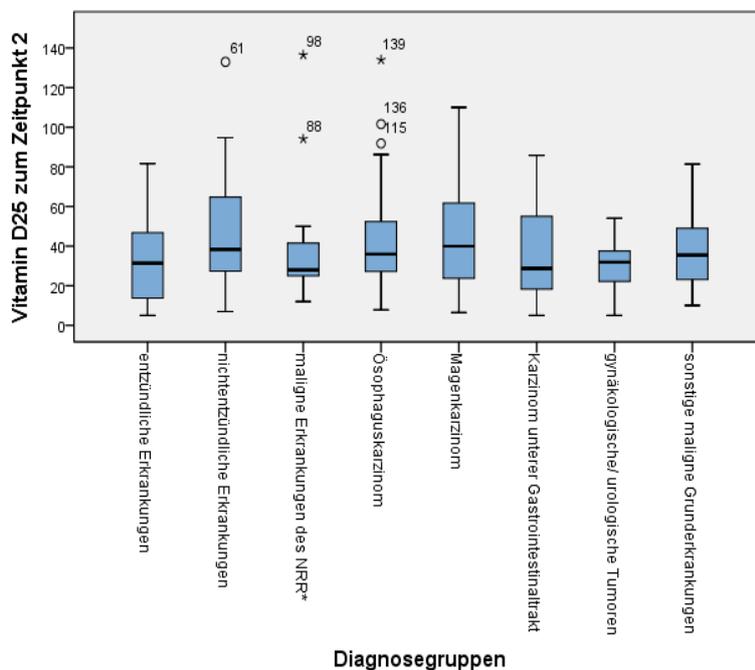


Abbildung 14: Darstellung der $25(\text{OH})$ Vitamin- D_3 -Serumkonzentrationen als Boxplots innerhalb der acht Diagnosegruppen

*NRR= Nasen-Rachen-Raum

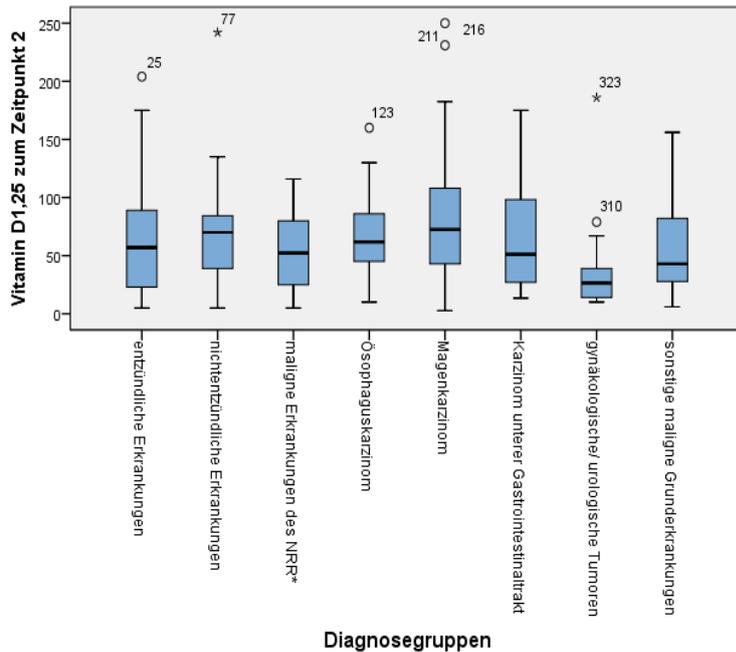


Abbildung 15: Darstellung der 1,25(OH)₂Vitamin-D₃-Serumkonzentrationen als Boxplots innerhalb der acht Diagnosegruppen
 *NRR= Nasen-Rachen-Raum

3.9 Betrachtung der Vitamin-D-Metaboliten nach der Jahreszeit

Es ist bekannt, dass die Jahreszeit und speziell die vermehrte Sonnenexposition die endogene Vitamin-D-Synthese steigert und damit die Höhe des Vitamin-D-Spiegels beeinflusst. Es gilt zu untersuchen, ob die Patienten ähnlich wie die gesunde Bevölkerung jahreszeitliche Schwankungen für das Vitamin D aufzeigen. Die Patienten unterscheiden sich von der gesunden Bevölkerung dadurch, dass sie ganzjährig Vitamin D über die Infusionslösungen erhalten und zum Teil durch die Schwere ihrer Grunderkrankung in der Mobilität eingeschränkt sind und daher gegebenenfalls weniger Zeit im Freien verbringen.

Für die Untersuchung werden die Vitamin-D-Serumkonzentrationen aller 821 Patienten herangezogen. In diese Auswertung fließen alle Vitamin-D-Serumkonzentrationen ein, die in der Zeitspanne von 1996 - 2011 bei den Patienten gemessen wurden. Es müssen bei der Untersuchung verschiedene Aspekte berücksichtigt werden, damit es zu keiner Verfälschung der Datenauswertung kommt. Die Dauer der parenteralen Ernährung der 821 Patienten schwankt von einigen Wochen, über ein paar Monate bis zu mehreren Jahren. Je länger ein Patient die

parenterale Ernährung erhält, desto mehr Blutuntersuchungen und speziell Vitamin-D-Serumkonzentrationen liegen vor. Patienten mit langjähriger parenteraler Ernährung würden bei der Auswertung durch ihre zahlreichen Messungen stärker gewichtet werden. Um diese Fehlerquelle zu umgehen, werden für jeden Patienten nur eine Vitamin-D-Serumkonzentration pro Monat bei der Auswertung berücksichtigt. Sofern ein Patient beispielsweise durch langjährige parenterale Ernährung in dem Monat April vier Vitamin-D-Serumkonzentrationen vorweist, wird aus den vier Werten der Median gebildet, der dann für die Auswertung herangezogen wird.

Die zwölf Monate des Jahres werden in ein „Sommerhalbjahr“ und ein „Winterhalbjahr“ aufgeteilt. Die Monate Oktober, November, Dezember, Januar, Februar und März gehen mit wenig Sonnenstunden einher und werden hier als „Winterhalbjahr“ bezeichnet. Die Vitamin-D-Serumkonzentrationen, die in den Monaten April, Mai, Juni, Juli, August und September gemessen wurden, zählen für das „Sommerhalbjahr“.

Das Cholecalciferol weist in den Monaten mit weniger Sonneneinstrahlung einen Median von 32,4 nmol/l auf. Im „Sommerhalbjahr“ liegt die Serumkonzentration für das 25(OH)Vitamin D₃ bei 39,2 nmol/l.

Das 1,25(OH)₂Vitamin D₃ zeigt zwischen dem „Sommer- und dem Winterhalbjahr“ keinen großen Unterschied. In den Monaten mit wenigen Sonnenstunden liegt der Calcitriol-Spiegel bei 70 pmol/l. Im „Sommerhalbjahr“ weisen die Patienten im Median einen Calcitriolwert von 69,2 pmol/l auf. Das Calcitriol erfüllt in beiden Halbjahren den gewünschte Referenzbereich >39 pmol/l.

Der Mann-Whitney-U-Test bestätigt für das Cholecalciferol mit einem p-Wert von 0,000 einen signifikanten Unterschied zwischen dem „Sommer- und Winterhalbjahr“. Der p-Wert des Calcitriols erfüllt mit 0,996 nicht das Signifikanzniveau. Für das Calcitriol der Patienten besteht folglich kein signifikanter Unterschied im „Sommer- und Winterhalbjahr“.

Die Boxplots in der Abbildung 16 umfassen die Cholecalciferol-Serumkonzentrationen für alle Monate eines Jahres. Die Patienten weisen in den Monaten Juli und August einen Median von über 40 nmol/l auf. Der Median, der von den Boxplots ablesbar ist, zeigt über das Jahr hin einen kurvigen Verlauf. In den ersten drei Monaten des Jahres liegt das Cholecalciferol bei circa 30 nmol/l. In den Monaten April bis Juli steigt der Median stetig an und erreicht im August seinen Maximalwert.

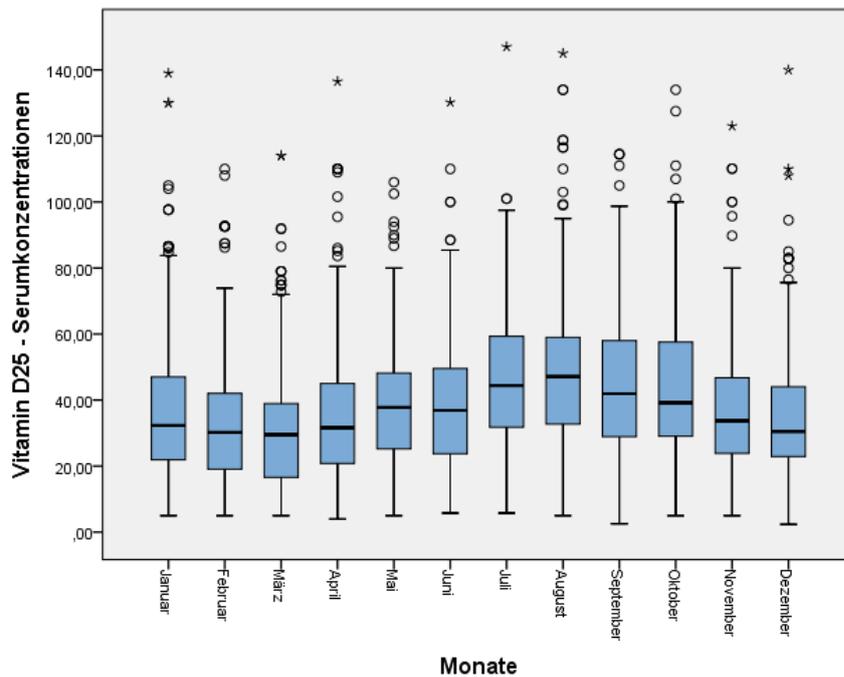


Abbildung 16: Darstellung der Cholecalciferol-Serumkonzentrationen aller Patienten in Abhängigkeit vom Messungszeitpunkt

In den Monaten September bis Dezember fällt der Median der Serumkonzentration wieder ab und weist im Dezember für das Cholecalciferol den kleinsten Median des Jahres auf.

Der kontinuierliche Verlauf wie beim 25(OH)Vitamin D₃ lässt sich für das Calcitriol bei den Boxplots der Abbildung 17 nicht ablesen. Der höchste Median wird zwar im Monat August erreicht, die Patienten weisen allerdings auch in den Monaten Oktober und November Calcitriol-Spiegel auf, die in der Höhe mit denen im August vergleichbar sind. Die deutliche Zunahme des Calcitriol-Spiegels in den Sommermonaten, wie es beim Cholecalciferol auftritt, lässt sich nicht beobachten.

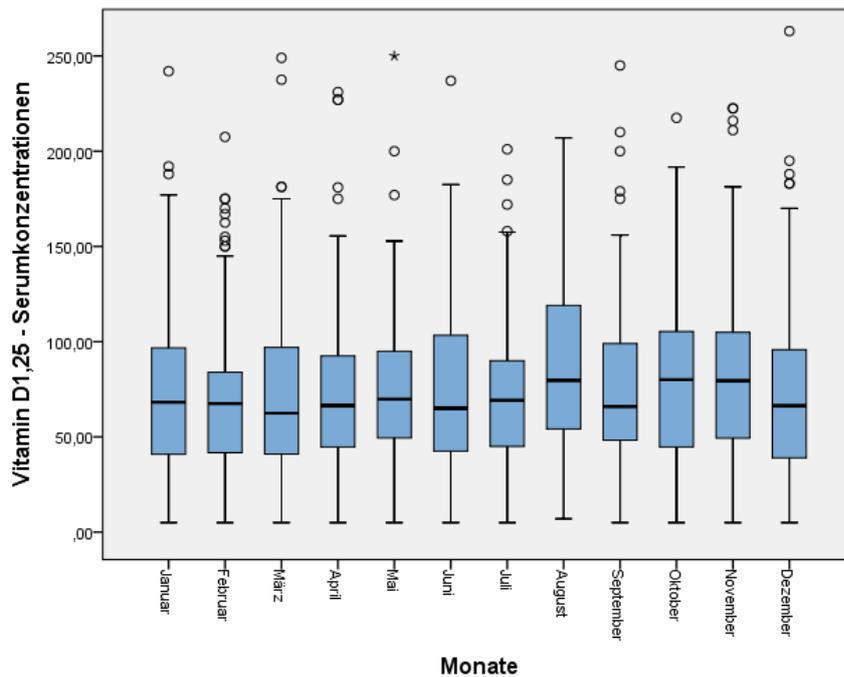


Abbildung 17: Darstellung der Calcitriol-Serumkonzentrationen aller Patienten in Abhängigkeit vom Messungszeitpunkt

3.10 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Auswertung der Laborparameter zeigt, dass das Cholecalciferol der Patienten mehrheitlich deutlich unterhalb des vom Zentrallabor festgelegten Referenzbereiches liegt. Zu Beginn der parenteralen Ernährung liegen 78,2% der gemessenen 25(OH)Vitamin-D₃-Serumkonzentrationen unter 50 nmol/l. Unter der langfristigen parenteralen Ernährung mit der Zufuhr von 220 IE Cholecalciferol kommt es bei den Patienten zu einem signifikanten Anstieg der medianen Serumkonzentration von zunächst 29,3 nmol/l auf 35,5 nmol/l. Der Spiegel des Calcitriols bleibt konstant und zeigt zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten keinen Unterschied.

Die Patienten mit anfänglich reduziertem Calcium- und Magnesium-Spiegel weisen nach 63,3 ± 105,6 Wochen deutlich höhere Serumkonzentrationen auf und steigern zusätzlich ihren korrespondierenden Transferrinwert. Die Patienten mit ursprünglich suffizientem Calcium- und Magnesium-Spiegel zeigen unter der parenteralen Ernährung zum Teil eine leichte Regression der jeweiligen Serumkonzentration.

Die Korrelationsberechnungen für das Vitamin D belegen einen Zusammenhang mit dem Calcium, Phosphat, Magnesium, Parathormon und der AP. Die Regulationsmechanismen für die

Aufrechterhaltung der Calcium-, Phosphat- und Magnesiumhomöostase lassen sich bei den Patienten nachweisen.

Aufgrund der Ergebnisse der Korrelationsberechnungen ist die Dauer der parenteralen Ernährung, das Alter als auch der Body-Mass-Index der Patienten als Einflussfaktor auf die Höhe des Vitamin-D-Spiegels eher unwahrscheinlich.

Die Höhe des Cholecalciferols zu Beginn der parenteralen Ernährung nimmt allerdings Einfluss auf die Serumkonzentration, die zum Zeitpunkt 2 gemessen wird. Je größer der Ausgangswert ist, desto höher ist bei den Patienten die Cholecalciferol-Serumkonzentration zum Zeitpunkt 2.

Die Auswertung der Daten zeigt auch, dass die Höhe des Calcitriol-Spiegels von der Serumkonzentration des Cholecalciferols beeinflusst wird. Zu beiden Untersuchungszeitpunkten liegt zwischen dem Calcitriol und den CRP-Werten der Patienten eine gegenseitige Korrelation vor, die einen Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Metaboliten und dem Entzündungsparameter nahelegt.

Die Analyse der Daten kann keinen signifikanten Unterschied im Vitamin-D-Spiegel zwischen den Männern und Frauen aufzeigen. Unter den täglichen Infusionslösungen verbessern beide Geschlechter gleichermaßen ihren Cholecalciferol-Spiegel.

Die Betrachtung des Vitamin D innerhalb der acht Diagnosegruppen zeigt, dass lediglich die Patienten mit einem Ösophaguskarzinom einen signifikanten Anstieg des Cholecalciferols zum Zeitpunkt 2 aufweisen. Bei den Patienten mit einem Magenkarzinom kommt es unter der parenteralen Ernährung zu einer Regression der $1,25(\text{OH})_2$ Vitamin-D₃-Serumkonzentration.

Bei vier Diagnosegruppen unterscheidet sich das Vitamin D im Serum signifikant von den Patienten mit anderer Grunderkrankung.

Die Patienten mit einem Malignom im Nasen-Rachen-Raum weisen zu Beginn der parenteralen Ernährung einen deutlich niedrigeren Calcitriol-Spiegel auf als die Patienten in den anderen Gruppen. Die Patienten mit einem Magenkarzinom fallen nicht nur durch die Regression des Calcitriol-Spiegels auf, sondern sie weisen zu jedem Zeitpunkt signifikant höhere Vitamin-D-Serumkonzentrationen auf als die übrigen Patienten.

Dagegen weisen die Patienten mit den gynäkologischen und urologischen Tumoren für jeden Zeitpunkt im Test stets niedrigere Ränge und einen signifikanten p-Wert für das $1,25(\text{OH})_2$ Vitamin D₃ auf. Die Patienten mit entzündlichen Erkrankungen heben sich durch den stärksten Anstieg im Calcitriol-Spiegel unter parenteraler Ernährung von den anderen Gruppen ab. Die Jahreszeit als Einflussfaktor auf die Höhe des Vitamin-D-Spiegels lässt sich bei dem Patientenkollektiv auch bei ganzjähriger Zufuhr von Vitamin D in den Infusionslösungen

nachweisen. Die Zunahme der Sonnenstunden im Frühjahr und Sommer geht mit einem kontinuierlichen Anstieg des Cholecalciferols bei den Patienten einher.

4. Diskussion

4.1 Interpretation der Ergebnisse

Die Blutuntersuchungen der Patienten mit parenteraler Ernährung decken bei der Mehrheit des Patientenkollektivs 25(OH)Vitamin-D₃-Serumkonzentrationen auf, die unter dem aktuell geltenden Referenzbereich liegen. Bereits zu Beginn der parenteralen Ernährung sind 78,2% der gemessenen Cholecalciferolwerte <50 nmol/l.

Mit Hilfe der übrigen Laborwerte soll geklärt werden, ob die Patienten tatsächlich unter einem behandlungsbedürftigen Vitamin-D-Mangel leiden oder ob der Referenzbereich mit 50 - 250 nmol/l zu hoch angesetzt ist. Die Problematik bezüglich des Referenzbereiches wurde bereits in Kapitel 1.6 angesprochen und wird bei der Diskussion der Vitamin-D-Spiegel der Patienten von großer Bedeutung sein. Die Formulierung eines Referenzbereiches orientiert sich an den Messungen des gesuchten Laborparameters bei einer repräsentativen Gruppe Gesunder aus der Bevölkerung. Die Patienten mit parenteraler Ernährung unterscheiden sich doch sehr von der repräsentativen Bevölkerungsgruppe. Sie leiden beziehungsweise litten unter schweren Erkrankungen, die zum Teil operative Maßnahmen, Chemo- und/oder Strahlentherapie zur Folge hatten. Die parenterale Ernährung erfolgt bei der Mehrheit der Patienten, weil die ausreichende Aufnahme von Substraten durch Veränderungen am Darmtrakt nicht gewährleistet ist. Bei einigen Patienten mit Tumoren des Gastrointestinaltraktes wurden das Duodenum und das obere Jejunum operativ durch die Bildung einer Roux-Y-Anastomose ausgeschaltet.

Des Weiteren ist der Großteil der Patienten auf die regelmäßige Einnahme von Medikamenten angewiesen, die ebenfalls mit verschiedenen Wirkungen als auch Nebenwirkungen Einfluss auf die einzelnen Organsysteme und Stoffwechselforgänge im Körper nehmen. Es besteht daher die Möglichkeit, dass der Referenzbereich für das Vitamin D nicht völlig zutreffend für die Patienten ist, da ihre Abweichung von der Referenzgruppe zu groß ist.

Des Weiteren ist zu überprüfen, ob Stichproben der deutschen Bevölkerung mit ihren 25(OH)Vitamin-D₃-Serumkonzentrationen den Anforderungen des Referenzbereiches gerecht werden. Hierzu werden die Ergebnisse des Bundesgesundheitsveys von 1998 des Robert

Koch-Institutes herangezogen. Wenn sogar bei der gesunden Bevölkerung deutliche Abweichungen vom Referenzbereich auftreten, ist die Gültigkeit des Referenzbereiches zu überdenken.

Die Einschätzung der Vitamin-D-Versorgung der Patienten anhand der Laborparameter, die bei den Blutuntersuchungen bestimmt wurden, ist schwierig. Einerseits sind die Calcium-, Phosphat- und Parathormon-Serumkonzentrationen von essentieller Bedeutung, um die Wirkungsweise des Vitamin D zu überprüfen, andererseits müssen diese Serumkonzentrationen auch kritisch betrachtet werden. Der Großteil der Patienten ist schwer krank.

Zahlreiche Erkrankungen gehen mit Veränderungen diverser Parameter im Serum einher. Die Abnahme der Calcium-Serumkonzentration muss nicht zwingend die Folge eines Vitamin-D-Mangels sein, sondern kann auch durch Medikamente, eine chronische Niereninsuffizienz, Albuminmangel und andere Ursachen bedingt sein. Eine Erhöhung der AP-Serumkonzentration gilt beispielsweise als Marker für einen vermehrten Knochenum- und -abbau und kann Ausdruck einer Mangelversorgung mit Vitamin D sein. Demineralisierende Prozesse, die mit einer AP-Erhöhung assoziiert sind, können allerdings auch durch Knochenmetastasen verursacht sein. Da bei 84,5% der Patienten eine maligne Grunderkrankung vorliegt, ist eine Knochenmetastasierung nicht auszuschließen. Es dürfen daher bei der Interpretation der Serumkonzentrationen keine voreiligen Schlüsse gezogen werden.

Die Beurteilung des Vitamin-D-Haushaltes ist auch dahingehend schwierig, weil zahlreiche Wirkungen und Funktionen des Vitamin D noch nicht vollständig erforscht sind. Die Empfehlungen für die tägliche Zufuhr orientieren sich an der Aufrechterhaltung der Knochengesundheit. Die Vitamin-D-Konzentration, bei der die Calciumresorption ein Plateau erreicht, wird als ausreichend bezeichnet. Die Mengen an Vitamin D, die für die Immunmodulation, die Zelldifferenzierung, die Hemmung der Zellproliferation und viele weitere Funktionen erforderlich wären, sind bisher unbekannt. Es ist bisher ebenfalls nicht erforscht, ob der Vitamin-D-Bedarf bei einem Tumorleiden oder anderen chronischen Erkrankungen steigt.

Die Auswertung der Daten kann aufgrund der vielen Variablen, die den Vitamin-D-Haushalt möglicherweise beeinflussen, keine eindeutige Auskunft über den Vitamin-D-Status der Patienten liefern, es ist lediglich eine Orientierung.

Die 220 IE Cholecalciferol in den Lösungen entsprechen 5,5µg und liegen deutlich unterhalb der Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e.V. Für Kinder und Erwachsene ist eine tägliche Zufuhr von 20µg empfohlen, welche die endogene Syntheseleistung nicht mit einbezieht.³¹ Nach aktuellen Daten der Nationalen Verzehrsstudie (NVS II) liegt die mediane

Vitamin-D-Zufuhr bei Männern im Alter von 14-80 Jahren bei 2,9µg pro Tag und bei gleichaltrigen Frauen bei 2,2µg pro Tag.³¹ Bei den Patienten wurden keine Ernährungsprotokolle zur Quantifizierung der zusätzlich oral zugeführten Menge an Vitamin D geführt. Da die Höhe des Vitamin-D-Spiegels zu 80-90% aus dem endogen synthetisierten Vitamin D gebildet wird, ist die Zufuhr von Vitamin D über Nahrungsmittel vernachlässigbar gering.

Die Menge an Vitamin D in den Infusionslösungen orientiert sich an der oralen Vitamin-D-Aufnahme Gesunder. Eine individuelle Dosierung der fettlöslichen Vitamine ist bei der parenteralen Ernährung derzeit noch nicht beziehungsweise nur schwer möglich.

4.2 Vitamin-D-Status der parenteral ernährten Patienten

Die statistische Auswertung der Labordaten zeigt, dass die Mehrheit der parenteral ernährten Patienten Vitamin-D-Serumkonzentrationen aufweist, die stark vom Referenzbereich abweichen und eine Minderversorgung vermuten lassen. Verminderte Calcium- und Magnesium-Spiegel als Zeichen eines Vitamin-D-Mangels sind bei den Patienten zu beobachten. Allerdings weisen die Patienten mit niedrigem Calcium- und Magnesium-Spiegel genauso niedrige Vitamin-D-Serumkonzentrationen auf wie die Patienten, bei denen das Calcium als auch das Magnesium normwertig ist.

Die Aussagekraft dieser beiden Parameter bezüglich der Vitamin-D-Versorgung bei parenteraler Ernährung ist daher gering. Es ist schwer zu beurteilen, ob das verminderte Calcium beziehungsweise Magnesium Ausdruck des niedrigen Vitamin-D-Spiegels ist. Die schwere Grunderkrankung und die damit einhergehenden Stoffwechselveränderungen können ebenfalls für die verminderten Parameter verantwortlich sein.

Ein verminderter Calcium- und Magnesium-Spiegel kann durch nächtliche Muskelkrämpfe bei den Patienten symptomatisch werden. Im Gegensatz zum Calcium ist für das Magnesium unter der langfristigen parenteralen Ernährung eine weitere Abnahme der Serumkonzentration zu beobachten und die Ursache ist heute noch nicht vollständig geklärt.⁴⁹ Bereits zu Beginn der parenteralen Ernährung ist der Magnesium-Spiegel bei vielen Patienten durch Störungen am Gastrointestinaltrakt wie chronische Diarrhö, Malabsorptionssyndrome und Darmresektionen vermindert. Eine insuffiziente Magnesium-Versorgung kann zudem sowohl eine Hypokalzämie als auch eine Hypokaliämie zur Folge haben.⁵⁰ Sofern die Magnesium-Versorgung verbessert wird, steigen die Parameter Calcium und Kalium im Serum wieder an.⁵⁰

Der zum Untersuchungszeitpunkt 1 beobachtete sekundäre Hyperparathyreoidismus bei den Patienten mit insuffizientem Calcium-Spiegel ist im Laufe der parenteralen Ernährung rückläufig. Das Calcium in den Infusionslösungen sowie das von der Nebenschilddrüse verstärkt sezernierte Parathormon und der Anstieg des Calcitriols stellen die Calciumhomöostase wieder her. Das Cholecalciferol befindet sich bei den betroffenen Patienten auch bei Erreichen der Calciumhomöostase unter dem geltenden Referenzbereich. Das heißt, dass zur Aufrechterhaltung eines normwertigen Calcium-Wertes Vitamin-D-Serumkonzentrationen <50 nmol/l ausreichen. Eine Erhöhung des Parathormons im Serum wird als Zeichen einer Hypovitaminose D angesehen. Die endokrinologische Abteilung des Massachusetts General Hospital in Boston stellt bei stationär behandelten Patienten erhöhte Parathormon-Serumkonzentrationen fest, wenn das 25(OH)Vitamin D₃ im Serum zwischen 10 - 25 nmol/l liegt.⁵¹ Sie beobachten auch, dass die Parathormon-Serumkonzentration durch die Verbesserung der Vitamin-D-Versorgung bis zu einer Serumkonzentration von 50 nmol/l (abhängig von der Calciumzufuhr) gesenkt werden kann.⁵¹

Es bietet sich hier ein Vergleich mit den gemessenen Laborwerten bei den parenteral ernährten Patienten an, um Unterschiede oder Parallelen aufzudecken. Zu Beginn der parenteralen Ernährung weisen 116 Patienten 25(OH)Vitamin-D₃-Serumkonzentrationen zwischen 10 - 25 nmol/l auf. Das Parathormon beträgt im Median 58 ng/l (Referenzbereich: 15 - 65 ng/l). Bei den Patienten mit Cholecalciferol-Serumkonzentrationen zwischen 26 - 50 nmol/l findet sich ein Median von 50,5 ng/l für das Parathormon im Serum.

Unter der parenteralen Ernährung mit Cholecalciferol als auch Calcium in den Infusionslösungen sinkt das Parathormon im Median um 2 ng/l ab.

Der Vergleich zeigt, dass die Patienten unter parenteraler Ernährung trotz eines Vitamin-D-Spiegels unter 25 nmol/l nicht zwangsläufig einen sekundären Hyperparathyreoidismus zeigen, wie es bei den Patienten in Boston scheinbar der Fall ist.

Gegen eine Vitamin-D-Minderversorgung spricht auch der überwiegend normwertige Phosphat-Spiegel bei den Patienten. Da Vitamin D sowohl die Calcium- als auch die Phosphataufnahme aus dem Darm beziehungsweise die Resorption in den Nieren fördert, müssten im Falle eines Vitamin-D-Mangels beide Parameter im Blut vermindert sein.

Des Weiteren kommt es bei den Patienten unter der parenteralen Ernährung zu keiner erhöhten Frakturrate, die auf Mineralisierungsdefizite zurückzuführen wären. Zur Beurteilung der Knochengesundheit wurden bei den Patienten Knochendichtemessungen durchgeführt, da sie keine verwertbaren Ergebnisse brachten, wurden die Untersuchungen nicht fortgesetzt.

Insbesondere hatten Patienten, die der damaligen Vorstellung nach eine geringe Knochendichte hätten haben müssen, eine normale Dichte. Das Auftreten von Knochen- und/oder Muskelschmerzen, ebenfalls Symptome von einem Vitamin-D-Mangel, wurden von den Patienten verneint. Die Patienten scheinen demzufolge keinen Vitamin-D-Mangel zu haben.

Bei der Auswertung der Labordaten lag der Schwerpunkt bisher auf den verminderten Vitamin-D-Serumkonzentrationen und der Möglichkeit eines Vitamin-D-Mangels bei den Patienten.

Die Tatsache, dass Patienten mit normwertigem Vitamin-D-Spiegel gegebenenfalls Zeichen einer Hypervitaminose D zeigen, ist bislang noch nicht untersucht worden.

Eine Hypervitaminose ist durch 25(OH)Vitamin-D₃-Serumkonzentrationen von 400 - 1250 nmol/l charakterisiert.³¹

Zu den Zeichen einer Hypervitaminose D wird unter anderem das Auftreten einer Nephrolithiasis gezählt. Bei vier Patienten wird unter der parenteralen Ernährung eine symptomatische Nephrolithiasis beobachtet. Bei zwei Männern und zwei Frauen mit den Diagnosen Strahlenenteritis, Kurzdarmsyndrom und Morbus Crohn traten Nierensteine auf, nachdem diese vom Hausarzt zusätzlich Vigantoletten® bei scheinbar zu niedrigem Vitamin-D-Spiegel erhielten. Der Cholecalciferol-Spiegel der Patienten lag vor der zusätzlichen Vitamin-D-Substitution zwischen 13 - 39 nmol/l. Nach der zusätzlichen Vitamin-D-Substitution stieg das Cholecalciferol im Serum der Patienten auf Werte zwischen 115 - 211 nmol/l an. Die Serumkonzentrationen übersteigen den Referenzbereich (50 - 250 nmol/l) nicht und dennoch traten bei diesen Patienten Nierensteine auf. Die Calcium- und Phosphat-Serumkonzentration lag bei den vier Patienten im Referenzbereich. Die korrespondierenden Calcitriol-Serumkonzentrationen lagen bei 80 - 145 pmol/l.

Dennoch scheint ein Zusammenhang zwischen der Nephrolithiasis und dem vom Hausarzt zusätzlich substituierten Vitamin D zu bestehen. Nach dieser Beobachtung bei den vier Patienten wurde darauf geachtet, dass es zu keiner zusätzlichen Vitamin-D-Substitution zu den Infusionslösungen mehr kommt, um das Auftreten weiterer Fälle von Nephrolithiasis zu vermeiden.

Die Menge der erfassten Laborwerte, die zum Teil sehr lange Beobachtungsdauer sowie das große Patientenkollektiv mit der langfristigen parenteralen Ernährung an der Klinik für Allgemein-, Visceral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie am Campus Mitte der Berliner Charité ist weltweit nahezu einmalig. Es gibt weltweit nur sehr wenige klinische Einrichtungen, die eine große Zahl von Patienten mit parenteraler Ernährung betreut und deren Daten veröffentlicht. Man findet nur wenige Publikationen auf dem Gebiet der parenteralen Ernährung und noch viel

seltener wird das Vitamin D in diesem Zusammenhang thematisiert. Um die parenterale Ernährung zukünftig noch weiter zu verbessern und um Komplikationen zu vermeiden beziehungsweise adäquat zu behandeln, ist ein Austausch zwischen Experten essentiell.

Im Folgenden sollen die Ergebnisse der statistischen Auswertung mit den erhobenen Daten aus anderen Einrichtungen verglichen werden.

4.3 Vergleich der Ergebnisse von Patienten mit parenteraler Ernährung aus anderen Studien

Die Studien, in denen Patienten mit parenteraler Ernährung beobachtet und untersucht werden, unterscheiden sich vom Datensatz der Charité bezüglich der Datenmenge als auch der Beobachtungsdauer. Die Beobachtungsdauer übersteigt ein Jahr in der Regel nicht und die Labordaten werden meist nur bei einer kleinen Gruppe von Patienten erhoben.

Die Indikation für die parenterale Ernährung ist die gleiche wie bei den 821 Patienten in der Poliklinik der Charité. Die Patienten sind meist bedingt durch Malabsorptionssyndrome, Darmresektionen und damit einhergehendem Kurzdarmsyndrom auf die parenterale Zufuhr von Nährstoffen angewiesen.

Im St. Boniface Hospital in Manitoba (Kanada) wurden die Labordaten von 22 parenteral ernährten Patienten über ein Jahr lang erhoben.³⁹ Die Patienten erhalten ebenfalls täglich 220 IE Cholecalciferol in den Infusionslösungen. Die orale Zufuhr von Vitamin D wurde anhand von Ernährungsprotokollen ermittelt und betrug im Durchschnitt 79,5 IE (circa 2 µg) pro Tag.

Die 25(OH)Vitamin-D₃-Serumkonzentration erreicht bei den Patienten einen Wert von 42 ± 22 nmol/l. In dieser Studie wird ein Vitamin-D-Mangel bei einer Serumkonzentration <50 nmol/l und eine Vitamin-D-Insuffizienz zwischen 50 - 75 nmol/l angenommen.

15 Patienten (68%) weisen eine Cholecalciferol-Serumkonzentration <50 nmol/l auf. Bei sechs Patienten ist nach der Definition der Studie von einer Vitamin-D-Insuffizienz auszugehen. Die Calcium- und Phosphat-Serumkonzentrationen sind bei den Patienten normwertig. Zwei Patienten werden durch den Abfall ihrer Magnesium-Serumkonzentration auffällig.

Jahreszeitliche Schwankungen des Vitamin-D-Spiegels, wie sie bei den Patienten an der Charité über die Jahre beobachtet werden, treten bei den 22 Patienten aus Kanada nicht auf. Als Ursache wird die stark eingeschränkte Mobilität bedingt durch die Schwere der Grunderkrankung angeführt, die einen Aufenthalt im Freien und eine ausreichende Sonnenexposition erschwert. Eine Korrelation zwischen dem Vitamin-D-Spiegel und der verbliebenen Darmlänge nach

operativen Darmresektionen besteht nicht. Diese Untersuchung berücksichtigt vor allem das Vitamin D, welches oral mit der Nahrung aufgenommen wird. Da sich der Vitamin-D-Spiegel zu 80-90% aus der endogenen Synthese der Haut zusammensetzt und die orale Zufuhr äußerst gering ist, ist das Ergebnis nicht überraschend.

Der Vitamin-D-Mangel wird in der Studie thematisiert, allerdings werden auch bei diesen Patienten unter der parenteralen Ernährung keine Symptome eines Mangels festgestellt.

Ein HPN-Programm (home parenteral nutrition) in New England deckt bei seinen Patienten in 77% der Fälle eine 25(OH)VitaminD₃-Serumkonzentration <50 nmol/l auf.⁵² Die Zahl der untersuchten Patienten ist mit 35 auch hier relativ gering. Von den acht Patienten mit einem Cholecalciferol-Spiegel >75 nmol/l haben vier Patienten eine zusätzliche orale Vitamin-D-Supplementation erhalten.

In einer 3-jährigen Studie an der Mayo Klinik in Rochester Minnesota mit 63 parenteral ernährten Patienten traten bei einem Drittel der Patienten Calcium-, Magnesium- und Vitamin-D-Serumkonzentrationen auf, die unter dem geltenden Referenzbereich lagen.⁵³

Als häufigste Komplikationen unter langfristiger parenteraler Ernährung werden die Katheterinfektionen und -thrombosierungen sowie Knochenstoffwechselerkrankungen gefürchtet.^{40,53}

Die Knochenstoffwechselerkrankungen sind gekennzeichnet durch Veränderungen in der Calcium- und Phosphathomöostase und können zu Osteomalazie, Knochenschmerzen und Frakturen führen. Als mögliche Ursachen für die Störungen im Knochenstoffwechsel werden folgende Faktoren gezählt: eine erhöhte Zufuhr von Calcium, Vitamin D, Aluminium oder Proteinen, eine mangelhafte Versorgung mit Kalium, die Dauer der parenteralen Ernährung und/oder die körperliche/gesundheitliche Situation des Patienten vor Beginn der parenteralen Ernährung.^{54,55} In nahezu allen Publikationen über parenterale Ernährung wird die Problematik der Knochenstoffwechselerkrankung thematisiert.

Für eine lange Zeit hielt man das Vitamin D in den Infusionslösungen als alleinigen Auslöser für die Störungen im Knochenstoffwechsel. Nach dem Verzicht von Vitamin D in den Infusionslösungen verbesserte sich die histologische Knochenstruktur bei betroffenen Patienten, der Verlust von Calcium und Phosphat über den Urin sank sowie Knochenschmerzen sistierten.⁵⁶

Die Ursache für das Auftreten von Knochenstoffwechselstörungen unter parenteraler Ernährung ist immer noch nicht vollständig geklärt. Derzeit hält man das Vitamin D als alleinigen Auslöser für diese Komplikation für unwahrscheinlich. Möglicherweise sind das Calcium und das Phosphat in den Infusionslösungen für die Fälle von Osteomalazie, Hyperkalzämie und

Hyperkalziurie verantwortlich, die letztlich zu einer negativen Calcium-Bilanz bei den Patienten führen.⁴⁰ Das Calcium senkt den Parathormon-Spiegel und dadurch wird gleichzeitig die Konversion von 25(OH)Vitamin D₃ zu 1,25(OH)₂Vitamin D₃ in den Nieren durch die 1 α -Hydroxylase reduziert.

Das Calcitriol tritt im Knochen über das RANK-RANKL-System (Receptor Activator of NF- κ B Ligand) mit den Osteoblasten und Stromazellen in Kontakt und sorgt auf diese Weise für den Auf- und Umbau des Knochens.⁴⁰ Ein zu stark supprimierter Parathormon-Spiegel könnte demzufolge eine Knochendemineralisierung bedeuten und ist ein Risikofaktor für die Osteomalazie.

In den Studien, die bisher vorgestellt wurden, sind bei den Patienten weder Knochen- noch Muskelschmerzen oder Frakturen im Laufe der parenteralen Ernährung beobachtet worden. Wahrscheinlich sind die Beobachtungsdauer von einem Jahr und die geringe Anzahl von Patienten für eine Beurteilung von Knochenstoffwechselstörungen als Komplikation wenig aussagekräftig.

Im Patientenkollektiv der Berliner Charité befinden sich Patienten, die bis zu zehn Jahre mit ihrer parenteralen Ernährung betreut werden. Symptome, die auf eine Stoffwechselstörung der Knochen hindeuten, werden in all den Jahren nicht beobachtet.

Die Auswertung der Daten aller bisherigen Studien decken Vitamin-D-Serumkonzentrationen bei den Patienten auf, die unter dem derzeit geltenden Referenzbereich liegen. In einigen Fällen sind sowohl das Calcium als auch das Magnesium im Serum deutlich verringert. Symptome eines Vitamin-D-Mangels sind bei den Patienten nicht vorhanden.

Da dem Vitamin D in jüngster Zeit diverse Wirkungen neben der Knochenmineralisierung zugesprochen werden, sind derzeit viele der Meinung, dass eine Serumkonzentration >75 nmol/l angestrebt werden sollte.³⁹

Die 220 IE Cholecalciferol in den Infusionslösungen reichen in der Regel nicht aus, um einen Vitamin-D-Spiegel >75 nmol/l zu erreichen und die orale Supplementation ist vor allem bei Patienten mit Kurzdarmsyndrom wenig erfolgsversprechend, da die Absorptionsfläche für das Vitamin D meist stark reduziert ist. Aus diesen Gründen überlegen momentan viele Einrichtungen mit HPN-Programmen bei ihren Patienten regelmäßig eine UV-Bestrahlung anzuordnen.⁵⁷ Der Vitamin-D-Spiegel würde dann durch die verstärkte endogene Synthese in der Haut ansteigen. Eine Intoxikation, wie sie bei oraler Supplementation auftreten kann, ist durch den Abbau zu biologisch unwirksamen Photoprodukten nicht möglich.¹

In zahlreichen internationalen klinischen Einrichtungen fallen Patienten mit parenteraler Ernährung durch ihren niedrigen Vitamin-D-Spiegel auf. Handelt es sich dabei um ein ernstes Problem, das durch höhere Substitution von Vitamin D angegangen werden muss oder wird in das mögliche Wirkungsspektrum des Vitamin D und seinen aktuell geltenden Referenzbereich zu viel hineininterpretiert?

Um eine Antwort auf diese Frage zu finden, bietet es sich an zunächst den Vitamin-D-Spiegel der gesunden Bevölkerung zu betrachten.

4.4 Vitamin-D-Spiegel der gesunden Bevölkerung

Der Bundesgesundheitsurvey 1998 (BGS98) war die erste repräsentative gesamtdeutsche Untersuchung zum Gesundheitszustand der Bevölkerung. Die Studie wurde von 1997 bis 1999 vom Robert Koch-Institut durchgeführt. Die Datenerhebungen erfolgten vor Ort in 120 Städten und Gemeinden. Bei den 7124 Personen im Alter von 18 bis 79 Jahren, die an der Kernstudie teilgenommen haben, wurden körperliche sowie Blut- und Urinuntersuchungen durchgeführt und Fragebögen ausgefüllt. Eine umfassende Darstellung aller Ergebnisse des BGS98 ist in der Zeitschrift „Das Gesundheitswesen“, 61. Jahrgang, Sonderheft 2 im Dezember 1999 erschienen.⁵⁸

Bei 4030 Erwachsenen und 10015 Kindern und Jugendlichen (Teilnehmende des Kinder- und Jugendgesundheitsveys, KIGGS) wurden die Vitamin-D-Serumkonzentrationen erhoben. Die Serumkonzentrationen sind in der Tabelle 20 aufgeführt und sind in der Internetpräsenz des Robert Koch-Instituts einsehbar.⁵⁹ Anhand dieser Daten lässt sich die Vitamin-D-Versorgung in Deutschland gut abschätzen.

	25(OH)Vitamin D₃	Jungen	Mädchen	Männer	Frauen
	(in nmol/l)	(3-17 Jahre)	n= 10015	(18-79 Jahre)	n= 4030
Schwerer Vitamin-D-Mangel	<12,5	3,6%	4,0%	2,2%	1,9%
Moderater Vitamin-D-Mangel	12,5-25	15,6%	15,4%	13,4%	15,1%
Milder Vitamin-D-Mangel	25-50	42,9%	44,5%	41,2%	40,8%
	<50	62,1%	63,9%	56,8%	57,8%

Tabelle 20: Häufigkeit klassierter 25(OH)Vitamin-D₃-Serumkonzentrationen nach Alter und Geschlecht⁵⁹

Die mediane Serumkonzentration für das Cholecalciferol betrug bei den Kindern und Jugendlichen 41,8 nmol/l (P5 - P95: 13,9 - 96,3 nmol/l) und bei den Erwachsenen 44,9 nmol/l

(P5 - P95: 15,4 - 119,0 nmol/l).⁸ Teilnehmer mit Migrationshintergrund waren entsprechend ihres Anteils in der Bevölkerung vertreten.

Das Robert Koch-Institut differenziert den Vitamin-D-Mangel in eine milde, moderate und schwere Form. Der Anteil der Erwachsenen mit einem Vitamin-D-Spiegel <50 nmol/l ist mit fast 60% sehr groß.

Die saisonale Abhängigkeit des Vitamin-D-Spiegels zeigte sich bei der Datenerhebung des Bundesgesundheitsveys deutlich. Im Winter wiesen beispielsweise 31% der Frauen im Alter zwischen 65 und 79 Jahren eine Cholecalciferol-Konzentration unter 25 nmol/l auf, während dies im Sommer nur bei 23% der Fall war.⁸ Im Winter steigt bei den Erwachsenen der Anteil derer mit einer Serumkonzentration <50 nmol/l auf über 60% an.

Die Tabelle 20 zeigt, dass niedrige Vitamin-D-Spiegel nicht nur bei chronisch kranken Patienten, sondern auch bei der gesunden Bevölkerung zu beobachten sind.

Zu Beginn der parenteralen Ernährung ist der Anteil der Patienten mit einer Serumkonzentration <50 nmol/l mit 78,2% größer als bei der gesunden Bevölkerung. Unter dem Einfluss der Infusionslösungen steigt der Vitamin-D-Spiegel an und eine Cholecalciferol-Serumkonzentration <50 nmol/l tritt dann noch bei 71,4% der Patienten auf.

Der Anteil der Patienten mit einer Serumkonzentration zwischen 25 - 50 nmol/l ist mit 40,5% genauso groß wie bei der gesunden Bevölkerung. Unter der parenteralen Ernährung steigt die Anzahl der Patienten mit einer Serumkonzentration in diesem Bereich sogar auf 45,3% an.

Im Patientenkollektiv tritt ein Vitamin-D-Spiegel <12,5 nmol/l mit einem Anteil von 12,9% wesentlich häufiger auf als bei den Teilnehmern des Bundesgesundheitsveys. Dieser Anteil halbiert sich unter dem Einfluss von 220 IE Cholecalciferol in den Infusionslösungen auf 6,9%.

Mit einer medianen Serumkonzentration von 29,3 nmol/l vor der HPN beziehungsweise 35,5 nmol/l unter langfristiger HPN unterscheidet sich der Vitamin-D-Spiegel doch deutlich von den erhobenen Daten des Robert Koch-Instituts.

Viel wichtiger ist allerdings die Tatsache, dass die gesunde deutsche Bevölkerung mehrheitlich einen Vitamin-D-Spiegel aufweist, der unter dem aktuell geltenden Referenzbereich liegt.

Die Teilnehmer leiden weder unter Malabsorptionsstörungen noch sind sie in ihrer Mobilität und damit in der Möglichkeit der endogenen Synthese bei Aufenthalt im Freien, eingeschränkt. Dennoch erfüllen sie die gewünschte Serumkonzentration >50 nmol/l nicht.

In einer Studie mit 186 Bewohnern aus zwei Pflegeheimen (mittleres Alter $85,5 \pm 8$ Jahre) in Nürnberg wird eine mediane Cholecalciferol-Serumkonzentration von 20,8 nmol/l festgestellt (P5 - P95: 12,4 - 67,5 nmol/l).⁶⁰ Die Pflegeheimbewohner weisen damit einen niedrigeren

Vitamin-D-Spiegel als die chronisch kranken Patienten unter parenteraler Ernährung auf. 91% der Bewohner zeigen im Serum eine Cholecalciferol-Konzentration <50 nmol/l.⁶⁰

Anhand der erfassten Daten wurde eine Assoziation zwischen einem niedrigen Vitamin-D-Spiegel und einer höheren Mortalitätsrate bei den Heimbewohnern aufgedeckt. Das Auftreten von Frakturen, Knochen- oder Muskelschmerzen wird nicht erwähnt. Durch die Supplementation von Vitamin D beobachtet man einen signifikanten Anstieg der Punktzahl im Barthel-Index der Heimbewohner und die Kraft in den Händen beim Händeschütteln nimmt signifikant zu.⁶⁰

In etwas kleinerem Umfang als bei dem BGS98 wurden in der DEVID - Studie (De Vitamin in Deutschland) in 264 Hausarztpraxen von Februar bis Mai 2007 deutschlandweit bei 1340 Patienten die Cholecalciferol-Serumkonzentrationen bestimmt.⁶¹ Dabei weisen 25% der Patienten einen Vitamin-D-Spiegel <25 nmol/l auf und bei weiteren 50% der Patienten liegt die Serumkonzentration zwischen 25 - 50 nmol/l.

Ein Vitamin-D-Spiegel <50 nmol/l wird nicht nur bei der deutschen Bevölkerung beobachtet. Weltweit erreicht das Vitamin D im Serum nur selten diesen gewünschten Wert.

Zusätzlich lässt sich ein deutlicher Nord-Süd-Gradient beobachten mit höheren Vitamin-D-Serumkonzentrationen auf der Südhalbkugel. In Europa ist dieser Gradient genau umgekehrt. In den skandinavischen Ländern liegt die mediane Serumkonzentration bedingt durch den reichlichen Verzehr von Fettsfischen und Lebertran bei 74,8 nmol/l.⁶² In den Ländern des Mittelmeerraumes liegt die mediane Serumkonzentration zwischen 37 - 45 nmol/l und ist auf die stärkere Hautpigmentierung zum Schutz vor Sonnenbrand zurückzuführen.

Im Iran liegt das Cholecalciferol im Median bei 20,6 nmol/l. Die Körperbekleidung als limitierender Faktor für die endogene Vitamin-D-Synthese wird bei den in Tunesien erhobenen Daten deutlich. Bei verschleierten Frauen liegt die mediane Vitamin-D-Konzentration bei 35 nmol/l und bei den unverschleierten Frauen bei 43 nmol/l.⁶²

Trotz sonnigen Klimas weist auch die Bevölkerung in Australien, Neuseeland und den pazifischen Inseln 25(OH)Vitamin D₃-Werte <50 nmol/l auf. Auch im asiatischen Raum finden sich Vitamin-D-Spiegel unter dem aktuell geltenden Referenzbereich. Die Bevölkerung in Japan und Malaysia weist mit Serumkonzentrationen zwischen 60 - 69 nmol/l eine bessere Vitamin-D-Versorgung als der Rest auf.⁶²

Sind diese erhobenen Daten der Beweis für eine weltweite Vitamin-D-Minderversorgung?

Diese Frage ist nicht leicht zu beantworten. Die Tatsache, dass es zu keiner weiteren Steigerung der Calciumabsorption im Darm kommt, sobald ein Vitamin-D-Spiegel von circa 15 nmol/l erreicht ist, unterstützt die Hypothese, dass eine Cholecalciferol-Serumkonzentration <50 nmol/l

für die Knochengesundheit ausreichend ist.⁶³ Ob die potenziellen Wirkungen von Vitamin D auf das kardiovaskuläre System, die Entstehung von Autoimmunerkrankungen und die maligne Entartung von Zellen tatsächlich zu erwarten sind und bei welcher Serumkonzentration, ist bisher noch fraglich.⁸

In den USA als auch in Kanada werden schon seit einigen Jahren zahlreiche Lebensmittel (Käse, Milch, Fruchtsäfte, Müsli, Joghurt und Brotprodukte) mit Vitamin D angereichert, um die Zufuhr von Vitamin D über die Nahrung zu steigern und auf diese Weise den Serumspiegel zu erhöhen. In vielen europäischen Ländern ist die Anreicherung von Lebensmitteln mit Vitamin D gesetzlich verboten, da in den 1950er Jahren zahlreiche Vitamin-D-Intoxikationen bei Kindern nach dem Verzehr von Lebensmitteln mit Vitamin-D-Zusatz auftraten.⁹ Dagegen existieren für frei verkäufliche Nahrungsergänzungsmittel derzeit weder auf nationaler noch europäischer Ebene verbindliche Höchstmengen für den Vitamin-D-Gehalt.²⁸ Dies erscheint doch sehr widersprüchlich.

Es wird weltweit von einem Vitamin-D-Mangel gesprochen, da der festgelegte Referenzbereich >50 nmol/l sogar von der gesunden Bevölkerung häufig nicht erfüllt wird. Die klassischen Symptome eines Vitamin-D-Mangels (Frakturen, Knochen- und Muskelschmerzen) und letztlich das Bild der Rachitis beziehungsweise Osteomalazie werden dagegen nur selten beobachtet.⁶² Dies erscheint auch sehr widersprüchlich.

Zwei Übersichtsarbeiten, die im April 2014 im „British Medical Journal“ veröffentlicht wurden, sollen Klarheit im Umgang mit dem Vitamin D schaffen.

4.5 Zwei aktuelle Übersichtsarbeiten zur Wirkung des Vitamin D und dem Nutzen von Vitamin-D-Präparaten

Die Frankfurter Allgemeine Zeitung berichtete am 16. April 2014 unter dem Titel „Zweifel an einem Allheilmittel“ von der Veröffentlichung zweier Übersichtsarbeiten im „British Medical Journal“, die den Nutzen von Vitamin-D-Präparaten als auch die Wirkungen von Vitamin D auf das kardiovaskuläre System, die maligne Zellentartung und die Entstehung von Autoimmunerkrankungen beurteilt. Die Arbeitsgruppe um Evropi Theodoratou von der University of Edingburgh hat 268 Arbeiten untersucht, die ihrerseits schon Zusammenfassungen oder Meta-Analysen darstellten.⁶⁴ Die zweite aktuelle Analyse stammt von einer Arbeitsgruppe an der Universität Cambridge in England.⁶⁵ Die Datenanalyse beider Übersichtsarbeiten umfasst insgesamt fast 900 000 Teilnehmer. Dem Vitamin D werden insgesamt 137 positive Wirkungen

auf zahlreiche Erkrankungen zugeschrieben. Der tatsächliche Nutzen von Vitamin D wird nur in wenigen Fällen konsequent überprüft. Die Vielzahl der Wirkungen wird aus Beobachtungsstudien abgeleitet und ist aufgrund vieler Störfaktoren bei diesem Studientyp nicht vollends aussagekräftig.⁶⁴

Trotz zahlreicher systematischer Reviews und Meta-Analysen existiert für keine der potenziell positiven Wirkungen des Vitamin D ein hundertprozentiger Beweis. Diese zwei Übersichtsarbeiten formulieren keine eindeutigen Antworten bezüglich des Referenzbereiches, der empfohlenen Zufuhrmenge oder der Serumkonzentration. Für die Rolle des Vitamin D und speziell seiner Wirkungen auf Erkrankungen und andere körperliche Beschwerden werden lediglich die Assoziationen als wahrscheinlich, suggestiv oder ausgeschlossen, eingeschätzt.

Häufig besteht zwischen den Ergebnissen von Beobachtungsstudien und denen randomisiert kontrollierter Studien eine große Diskrepanz. In den meisten Fällen zeigt die Vitamin-D-Supplementation keinen Effekt auf die Krankheitsentstehung. Es ist eher davon auszugehen, dass ein niedriger Vitamin-D-Spiegel als prognostisch ungünstiger Faktor und weniger als Auslöser vieler Erkrankungen zu werten ist.⁶⁴

Als wahrscheinlich wird eine Assoziation des maternalen Vitamin-D-Spiegels gegen Ende der Schwangerschaft und dem Geburtsgewicht des Kindes, die Senkung von Kariesbildung bei Kindern sowie die Senkung der Parathormon-Serumkonzentration bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz unter Dialyse-Therapie angenommen.⁶⁴

Die Senkung kardiovaskulärer und metabolischer Risiken für Myokardinfarkte, Apoplex oder Diabetes mellitus, der Schutz vor einer Reihe von Malignomen und Infekten sowie der positive Einfluss hoher Vitamin-D-Spiegel auf den Verlauf von Autoimmunerkrankungen ist möglich.⁶⁵

Die Ergebnisse der Studien sind bisher allerdings zu inkonsistent, um darauf basierend eine universale prophylaktische Vitamin-D-Supplementation der Bevölkerung zu empfehlen.

Des Weiteren ist davon auszugehen, dass die positiven Effekte des Vitamin D nicht von einer einzigen Serumkonzentration abhängen. Mit großer Wahrscheinlichkeit ist für die Erhaltung der Knochengesundheit ein niedrigerer Vitamin-D-Spiegel ausreichend als für den Schutz vor Malignomentstehung.

Der in diversen randomisiert kontrollierten Studien beobachtete protektive Effekt einer Vitamin-D-Supplementation (mit oder ohne Calcium) auf die Knochendichte und das reduzierte Risiko für Frakturen wird mit einer alleinigen Vitamin-D-Supplementation in klinischen Studien bisher nicht beobachtet.⁶⁴

Die Übersichtsarbeiten decken ebenfalls einen Unterschied zwischen dem Vitamin D₂ und dem Vitamin D₃ auf. Lange Zeit ist man davon ausgegangen, dass sich diese beiden Vitamin-D-Formen in ihrer Wirkung kaum unterscheiden. Das Vitamin D₂ aus pflanzlichen Lebensmitteln ist vor allem für Menschen, die sich frei von tierischen Produkten ernähren, von wichtiger Bedeutung. In einer Vielzahl von Studien führt die Supplementation allein mit Vitamin D₂ im Gegensatz zu der Supplementation mit Vitamin D₃ zu keiner Senkung der Gesamtmortalität.⁶⁵

Die Empfehlung für die tägliche Vitamin-D-Zufuhr ist auch dadurch erschwert, weil die Serumkonzentration durch individuelle Eigenschaften wie zum Beispiel den Body-Mass-Index und die Grunderkrankung von Personen beeinflusst sein kann.⁶⁴

Die derzeitigen Empfehlungen für die tägliche Vitamin-D-Zufuhr basieren auf Expertenmeinungen und sind nicht evidenzbasiert, daher verursachen sie zahlreiche Debatten.

Bevor eine generelle Empfehlung für das Vitamin D als Nahrungsergänzungsmittel zum flächendeckenden Einsatz ausgesprochen werden kann, müssen weitere Studien abgewartet werden. Zudem müssen auch an die Konsequenzen einer Vitamin-D-Supplementation gedacht werden. Eine Hyperkalzämie ist zwar eher bei chronisch Nierenkranken zu befürchten, kann aber auch bei sonst gesunden Personen vorkommen.

Helmut Schatz, der Sprecher der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie, rät davon ab bei gesunden Menschen routinemäßig die Vitamin-D-Spiegel im Blut zu bestimmen, um daran eine Indikation für die Vitamin-D-Substitution zu stellen. Bei gesunden Menschen ohne einen Hinweis für Risiken oder einen Verdacht auf osteologische Probleme sei das nur „teuer, nutzlos und verwirrend“. Solange der Nutzen des Vitamin D nicht evidenzbasiert nachgewiesen ist, sollte die Vitamin-D-Supplementation bei gesunden Menschen abgewartet werden.⁶⁶

Zurzeit laufen zwei große Studien zur Wirksamkeit einer Vitamin-D-Zufuhr an je 20 000 Personen in den USA und Großbritannien an. In der amerikanischen VITAL-Studie (Vitamin D and Omega-3 trail) werden den Teilnehmern täglich 2000 IE Cholecalciferol und in der britischen VIDAL-Studie (Vitamin D and Longevity trail) 3200 IE zugeführt.⁶⁷ Mit ersten Ergebnissen ist im Jahr 2016 zu rechnen.

4.6 Vitamin D bei parenteraler Ernährung unter Berücksichtigung der Datenauswertung und der Ergebnisse aus externen Studien

Eine niedrige Cholecalciferol-Serumkonzentration ist nicht nur ein Phänomen, das bei langfristiger parenteraler Ernährung zu beobachten ist. Weltweit liegen die Vitamin-D-Spiegel bei Personen in jeder Altersgruppe unter dem gewünschten Referenzbereich.

Ob es sich tatsächlich um einen Vitamin-D-Mangel bei den 821 Patienten handelt, sollte mit der statistischen Auswertung ihrer regelmäßig erhobenen Laborwerte geklärt werden.

Das Risiko einer Vitamin-D-Minderversorgung ist bei den Patienten durch Malabsorptionsstörungen und Resektionen am Gastrointestinaltrakt sowie eine nur unzureichende Sonnenexposition bei eingeschränkter Mobilität erhöht. Hinzukommt, dass die Menge an Cholecalciferol in den Infusionslösungen mit 220 IE (5,5µg) sehr gering ist.

Die Möglichkeit eines Vitamin-D-Mangels ist bei den Patienten gegeben und muss sorgfältig geprüft werden.

Verminderte Calcium- und Magnesium-Spiegel sowie ein sekundärer Hyperparathyreoidismus sind bei einigen Patienten zu Beginn der parenteralen Ernährung zu beobachten und können Symptome eines Vitamin-D-Mangels darstellen. Allerdings überwiegt die Zahl der Patienten mit einer Cholecalciferol-Serumkonzentration <50 nmol/l und gleichzeitig normwertigem Calcium, Magnesium und Parathormon. Es kann also nicht zwangsläufig von einem Vitamin-D-Mangel ausgegangen werden, wenn diese Parameter von der Norm abweichen. Der Vitamin-D-Mangel ist in diesen Fällen nicht auszuschließen, aber aufgrund der Vielzahl von möglichen Einflussfaktoren auf die Elektrolyte im Serum und die Hormonausschüttung kommt die statistische Datenauswertung hier an ihre Grenzen.

Es ist ein Anstieg der Calcium-Serumkonzentration unter der Zufuhr von Calcium und Cholecalciferol in den Infusionslösungen bei den Patienten zu beobachten. Die Calciumhomöostase wird bei 25(OH)Vitamin D₃-Serumkonzentrationen <50 nmol/l erreicht. Für die Knochengesundheit kann demzufolge eine Serumkonzentration <50 nmol/l als ausreichend angesehen werden. Solange die extraskeletalen Wirkungen des Vitamin D nicht evidenzbasiert sind, sollte nicht krampfhaft versucht werden den Vitamin-D-Spiegel bei Patienten auf Werte >50 nmol/l zu steigern.

Auch wenn die statistische Auswertung der Laborparameter von den Patienten mehrheitlich einen Vitamin-D-Spiegel unter dem derzeit geltenden Referenzbereich aufdeckt, liefert die Auswertung keine eindeutigen Beweise für Symptome eines Vitamin-D-Mangels. Es ist davon

auszugehen, dass es sich bei der Mehrheit der Patienten lediglich um einen theoretischen Vitamin-D-Mangel handelt, da der Referenzbereich unter der Berücksichtigung des jetzigen Forschungsstandes zum Vitamin D zu hoch angesetzt erscheint. Unterstützt wird diese Annahme auch dadurch, dass weltweit bei Gesunden die mediane Vitamin-D-Serumkonzentration unterhalb dieses gewünschten Referenzbereiches liegt.

Die statistische Auswertung zeigt allerdings, dass die parenterale Ernährung mit ihren täglichen Infusionslösungen einen signifikanten Anstieg der Cholecalciferol-Serumkonzentration bei den Patienten hervorruft. Unterschiede im Vitamin-D-Spiegel zwischen den Geschlechtern lassen sich weder zu Beginn der parenteralen Ernährung noch im Verlauf aufzeigen. Männer und Frauen profitieren gleichermaßen von der Zufuhr des Vitamin D in den Infusionslösungen.

Die saisonalen Schwankungen des Vitamin-D-Spiegels lassen sich bei den Patienten ebenfalls beobachten, obwohl diese zum Teil durch ihre Erkrankung in der Mobilität und der damit einhergehenden Sonnenexposition eingeschränkt sind. Zeichen einer Vitamin-D-Überdosierung treten bei Patienten auf, die zusätzlich zu den 220 IE Cholecalciferol in den Infusionslösungen orale Vitamin-D-Supplementation erhalten. Inwieweit die plötzliche Nephrolithiasis nach zusätzlicher oraler Vitamin-D-Substitution ein Zufallsbefund ist oder doch als Zeichen einer Überversorgung mit Vitamin D gewertet werden kann, lässt sich mit der statistischen Auswertung nicht klären.

Die statistische Auswertung liefert nicht nur einen Einblick in die zahlreichen biochemischen Zusammenhänge, in denen Vitamin D eine Rolle spielt, sondern deckt auch mögliche Einflussfaktoren für den Vitamin-D-Spiegel auf.

Die Höhe des Vitamin-D-Spiegels hängt weder vom Alter der Patienten noch von der Dauer der parenteralen Ernährung ab, allerdings wird bei Patienten mit einer höheren Vitamin-D-Serumkonzentration zu Beginn der parenteralen Ernährung im Verlauf eine höhere Serumkonzentration für das Cholecalciferol und das Calcitriol erzielt. Für die Korrelation des Body-Mass-Index der Patienten mit dem Calcitriol wird das Signifikanzniveau nur knapp verfehlt. Es ist bekannt, dass Calcitriol in den Fettdepots des Körpers gespeichert wird. In welchem Umfang das Vitamin D gespeichert wird und wie es zurück in die Blutzirkulation gelangt, ist noch unklar. Nach dem Ergebnis der statistischen Auswertung scheint ein Zusammenhang zwischen der Höhe des Calcitriol-Spiegels und dem Body-Mass-Index eher unwahrscheinlich. Für Patienten mit einem niedrigen Body-Mass-Index und dementsprechend weniger Fettdepots am Körper ist folglich unter parenteraler Ernährung kein Nachteil für den Vitamin-D-Spiegel zu erwarten.

Die bei der statistischen Auswertung beobachtete gegensinnige Korrelation zwischen dem Calcitriol und dem C-reaktiven Protein bestätigt die antiinflammatorische Wirkung von Vitamin D. In Zukunft bietet es sich an, bei Patienten mit chronisch entzündlichen Erkrankungen auf ausreichend hohe Vitamin-D-Spiegel zu achten, um auf diese Weise Einfluss auf die Entzündungsaktivität zu nehmen.

Inwieweit Erkrankungen den Vitamin-D-Spiegel beeinflussen, lässt sich mit der Auswertung des Datensatzes bisher nur vermuten. Es treten Unterschiede im Vitamin-D-Spiegel innerhalb der acht untersuchten Diagnosegruppen auf. Die Patienten mit entzündlichen Erkrankungen verbessern unter der parenteralen Ernährung mit der Zufuhr von Cholecalciferol ihren Vitamin-D-Spiegel am stärksten. Während die Patienten mit Tumoren des Hals-Nasen-Rachen-Raumes durch sehr niedrige Serumkonzentrationen auffallen und die Patienten mit einem Magenkarzinom die höchsten Vitamin-D-Spiegel innerhalb der acht Diagnosegruppen aufweisen. Es ist nicht möglich, aus diesen Beobachtungen kausale Rückschlüsse zu ziehen. Es ist aber davon auszugehen, dass die Grunderkrankung der Patienten durchaus Einfluss auf den Vitamin-D-Spiegel nimmt. Für die Zukunft wäre die individualisierte Dosierung der fettlöslichen Vitamine und speziell des Vitamin D wünschenswert. Des Weiteren müssen die Ergebnisse laufender Studien und Forschungen abgewartet werden, um Klarheit über die Wirkungen, den Stoffwechsel und den Bedarf des Vitamin D sowohl bei Gesunden als auch bei künstlich ernährten Patienten zu schaffen.

5. Zusammenfassung

Einleitung und Ziele der Arbeit

Das Vitamin D nimmt unter den Vitaminen eine besondere Stellung ein, da es in der Haut mit Hilfe von UV-B-Strahlung gebildet wird und damit das Kriterium eines Hormons erfüllt. Der Vitamin-D-Rezeptor ist in fast allen Geweben des Körpers exprimiert. Das weite biologische Potenzial von Vitamin D ist bis heute nicht völlig geklärt. Neben seinen endokrinen Funktionen wird dem Vitamin D darüber hinaus zahlreiche para- und autokrine Funktionen zugeschrieben. Es nimmt Einfluss auf die Zelldifferenzierung, die Hemmung der Zellproliferation sowohl in gesunden als auch in maligne entarteten Zellen, die Apoptose sowie bei der Modulation des Immunsystems spielt das Vitamin D eine wichtige Rolle.

Derzeit wird eine Unterversorgung mit Vitamin D mit zahlreichen Autoimmunkrankheiten, mit Malignomen und mit kardiovaskulären Erkrankungen in Verbindung gebracht.

Patienten, die auf parenterale Ernährung angewiesen sind, erhalten 220 IE Cholecalciferol über die täglichen Infusionslösungen. Mit Hilfe der regelmäßig durchgeführten Blutuntersuchungen soll der Vitamin-D-Status der Patienten mit künstlicher Ernährung beurteilt werden.

Die Beurteilung der Vitamin-D-Versorgung wird dadurch erschwert, dass der aktuell geltende Referenzbereich unter Berücksichtigung des jetzigen Forschungsstandes zum Vitamin D fraglich erscheint. Die Empfehlungen für die tägliche Zufuhr von Vitamin D als auch der Referenzbereich beruhen auf Expertenmeinungen und sind bisher nicht evidenzbasiert.

Die Vitamin-D-Serumkonzentrationen der Patienten liegen mehrheitlich unterhalb des derzeitigen Referenzbereiches. Anhand der Laborwerte soll geklärt werden, ob die Patienten tatsächlich unter einem Vitamin-D-Mangel leiden.

Darüber hinaus sollen mögliche Einflussfaktoren für den Vitamin-D-Spiegel aufgedeckt werden. Für diese Untersuchungen wird das Alter der Patienten, das Geschlecht, der Body-Mass-Index, die Dauer der parenteralen Ernährung als auch die Grunderkrankung herangezogen. Durch die bei Sonnenexposition zunehmende endogene Synthese des Vitamin D muss die Jahreszeit bei der Untersuchung des Vitamin-D-Spiegels ebenfalls berücksichtigt werden, um mögliche saisonale Schwankungen der Serumkonzentration aufzudecken.

Da die Symptome einer Hypervitaminose D zum Teil unspezifisch sind, ist dahingehend bei der langfristigen Betreuung der Patienten mit künstlicher Ernährung auf körperliche Beschwerden und Auffälligkeiten der Laborparameter zu achten. Da zahlreiche Patienten durch ihre Erkrankungen erhöhte Entzündungsparameter aufweisen, soll geprüft werden, ob das Vitamin D

mit seiner antiinflammatorischen Wirkung Einfluss auf das C-reaktive Protein nimmt. Darüber hinaus wird der Vitamin-D-Spiegel der Patienten mit den Serumkonzentrationen verglichen, die in der gesunden Bevölkerung im Rahmen eines Gesundheitssurveys und weltweiter Studien erhoben wurden.

Methodik

Seit 1994 werden in der Klinik für Allgemein-, Visceral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie 821 Patienten langfristig heimparenteral ernährt. Um die Infusionslösungen an die Bedürfnisse der Patienten anzupassen und um die parenterale Ernährung sicherzustellen, werden im Abstand von acht Wochen Blutentnahmen vorgenommen. Jeder der parenteral ernährten Patienten wird in regelmäßigen Abständen zur Verlaufskontrolle vorgestellt. Die Labordaten der Patienten werden unmittelbar nach Erhalt in Excel-Tabellen festgehalten und stehen der statistischen Auswertung zur Verfügung. Die gemessenen Parameter der Patienten werden zu zwei verschiedenen Zeitpunkten analysiert. Der erste Zeitpunkt stellt die erste Blutuntersuchung dar. Der zweite Zeitpunkt wird durch die letzte Blutuntersuchung repräsentiert.

Das Patientenkollektiv ist bezüglich der Grunderkrankung, der Dauer der parenteralen Ernährung und der Altersverteilung sehr heterogen. Da das Patientenkollektiv über 72 verschiedene Hauptdiagnosen verfügt, werden die Erkrankungen der Patienten in acht Gruppen zusammengefasst. Anhand dieser Gruppen kann der Einfluss der Grunderkrankungen auf die Höhe des Vitamin-D-Spiegels berechnet werden.

Um einen Status quo zu formulieren, werden für die statistische Auswertung die Labordaten von 1996 - 2011 herangezogen. Die statistische Auswertung erfolgt mit dem Statistikprogramm SPSS (Version 22.0). Aus dem umfangreichen Datenmaterial sollen Auffälligkeiten und Hinweise auf mögliche Zusammenhänge aufgedeckt werden. Bei den Korrelationsanalysen wird auf den Korrelationskoeffizienten nach Spearman zurückgegriffen. Mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests und Wilcoxon-Tests werden die Ergebnisse der deskriptiven Statistik untersucht und die aufgestellten Hypothesen überprüft und statistisch abgesichert.

Ergebnisse

Zu Beginn der parenteralen Ernährung liegen 78,2% der gemessenen 25(OH)Vitamin-D₃-Serumkonzentrationen unter dem aktuell geltenden Referenzbereich von 50 nmol/l. Unter der Zufuhr von 220 IE Cholecalciferol kommt es bei den Patienten zu einem signifikanten Anstieg der medianen Serumkonzentration von zunächst 29,3 nmol/l auf 35,5 nmol/l. Die Patienten mit

anfänglich reduziertem Calcium- und Magnesium-Spiegel weisen nach 63,3 ± 105,6 Wochen deutlich höhere Serumkonzentrationen auf und steigern zusätzlich ihren korrespondierenden Transferrinwert. Die Korrelationsberechnungen für das Vitamin D belegen einen Zusammenhang mit dem Calcium, Phosphat, Magnesium, Parathormon und der Alkalischen Phosphatase. Die Regulationsmechanismen für die Aufrechterhaltung der Calcium-, Phosphat- und Magnesiumhomöostase lassen sich bei den Patienten nachweisen.

Aufgrund der Ergebnisse der Korrelationsberechnungen ist die Dauer der parenteralen Ernährung, das Alter als auch der Body-Mass-Index der Patienten als Einflussfaktor auf die Höhe des Vitamin-D-Spiegels eher unwahrscheinlich.

Es zeigt sich, dass die Höhe des Cholecalciferols zu Beginn der parenteralen Ernährung die Serumkonzentration, die zum Zeitpunkt 2 gemessen wird, beeinflusst. Je größer der Ausgangswert ist, desto höher ist bei den Patienten die Cholecalciferol-Serumkonzentration zum Zeitpunkt 2. Darüber hinaus ist die Höhe des Calcitriol-Spiegels von der Serumkonzentration des Cholecalciferols abhängig. Zu beiden Untersuchungszeitpunkten liegt zwischen dem Calcitriol und den CRP-Werten der Patienten eine gegensinnige Korrelation vor, die einen Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Metaboliten und dem Entzündungsparameter nahelegt.

Es treten keine signifikanten Unterschiede im Vitamin-D-Spiegel zwischen den Geschlechtern auf. Unter den täglichen Infusionslösungen verbessern beide Geschlechter gleichermaßen ihren Cholecalciferol-Spiegel.

Die Betrachtung des Vitamin-D-Spiegels innerhalb der acht Diagnosegruppen zeigt, dass lediglich die Patienten mit einem Ösophaguskarzinom unter der parenteralen Ernährung ihre Vitamin-D-Serumkonzentration steigern. Bei den Patienten mit einem Magenkarzinom kommt es im Verlauf zu einer Regression der $1,25(\text{OH})_2$ Vitamin-D₃-Serumkonzentration.

Bei vier Diagnosegruppen unterscheidet sich das Vitamin D im Serum signifikant von den Patienten mit anderer Grunderkrankung.

Die Patienten mit einem Malignom im Nasen-Rachen-Raum weisen zu Beginn der parenteralen Ernährung einen deutlich niedrigeren Calcitriol-Spiegel auf als die Patienten in den anderen Gruppen. Die Patienten mit einem Magenkarzinom fallen nicht nur durch die Regression des Calcitriol-Spiegels auf, sondern sie weisen zu jedem Zeitpunkt signifikant höhere Vitamin-D-Serumkonzentrationen auf als die übrigen Patienten.

Dagegen weisen die Patienten mit den gynäkologischen und urologischen Tumoren für jeden Zeitpunkt im Test stets niedrigere Ränge und einen signifikanten p-Wert für das $1,25(\text{OH})_2$ Vitamin D₃ auf. Die Patienten mit entzündlichen Erkrankungen heben sich durch den

stärksten Anstieg im Calcitriol-Spiegel unter parenteraler Ernährung von den anderen Gruppen ab.

Auch bei ganzjähriger Zufuhr von Vitamin D in den Infusionslösungen lässt sich die Jahreszeit als Einflussfaktor auf die Höhe des Vitamin-D-Spiegels bei dem Patientenkollektiv nachweisen. Die Zunahme der Sonnenstunden im Frühjahr und Sommer geht mit einem kontinuierlichen Anstieg des Cholecalciferols bei den Patienten einher.

Diskussion

Die Einschätzung der Vitamin-D-Versorgung der Patienten anhand der Laborparameter, die bei den Blutuntersuchungen bestimmt wurden, ist schwierig.

Einerseits sind die Calcium-, Phosphat-, Magnesium- und Parathormon-Serumkonzentrationen von essentieller Bedeutung, um die Wirkungsweise des Vitamin D zu überprüfen, andererseits müssen diese Serumkonzentrationen auch kritisch betrachtet werden, da der Großteil der Patienten schwer krank ist. Zahlreiche Erkrankungen gehen mit Veränderungen diverser Parameter im Serum einher. Gleichzeitig überwiegt die Zahl der Patienten mit einer Cholecalciferol-Serumkonzentration <50 nmol/l und gleichzeitig normwertigem Calcium, Phosphat, Magnesium und Parathormon. Es kann also nicht zwangsläufig von einem Vitamin-D-Mangel ausgegangen werden, wenn diese Parameter von der Norm abweichen. Der Vitamin-D-Mangel ist in diesen Fällen nicht auszuschließen, aber aufgrund der Vielzahl von möglichen Einflussfaktoren auf die Elektrolyte im Serum können aus der statistischen Datenauswertung keine kausalen Rückschlüsse gezogen werden.

Die Beurteilung des Vitamin-D-Haushaltes ist auch dahingehend schwierig, weil zahlreiche Wirkungen und Funktionen des Vitamin D noch nicht vollständig erforscht sind. Die Auswertung der Daten kann aufgrund der vielen Variablen, die den Vitamin-D-Haushalt möglicherweise beeinflussen, keine eindeutige Auskunft über den Vitamin-D-Status der Patienten liefern. Die Untersuchungen zeigen aber, dass eine niedrige Cholecalciferol-Serumkonzentration nicht nur ein Phänomen bei langfristiger parenteraler Ernährung ist. Weltweit liegen die Vitamin-D-Spiegel bei Personen in jeder Altersgruppe unter dem gewünschten Referenzbereich.

Die Auswertung liefert keine eindeutigen Beweise für Symptome eines Vitamin-D-Mangels bei den Patienten. Es ist davon auszugehen, dass es sich bei der Mehrheit der Patienten lediglich um einen theoretischen Vitamin-D-Mangel handelt, da der Referenzbereich unter der Berücksichtigung des jetzigen Forschungsstandes zum Vitamin D zu hoch angesetzt erscheint. Unterstützt wird diese Annahme auch dadurch, dass weltweit bei Gesunden die mediane

Vitamin-D-Serumkonzentration unterhalb des gewünschten Referenzbereiches liegt. Weiterhin wird die Calciumhomöostase bei 25(OH)Vitamin D₃-Serumkonzentrationen <50 nmol/l erreicht. Für die Knochengesundheit kann demzufolge eine Serumkonzentration <50 nmol/l als ausreichend angesehen werden. Solange die extraskeletalen Wirkungen des Vitamin D nicht evidenzbasiert sind, sollte nicht krampfhaft versucht werden, den Vitamin-D-Spiegel auf Werte >50 nmol/l zu steigern.

Inwieweit Erkrankungen den Vitamin-D-Spiegel beeinflussen, lässt sich mit der Auswertung des Datensatzes bisher nur vermuten. Es ist aber davon auszugehen, dass die Grunderkrankung der Patienten durchaus Einfluss auf den Vitamin-D-Spiegel nimmt. Des Weiteren müssen die Ergebnisse laufender Studien und Forschungen abgewartet werden, um Klarheit über die Wirkungen, den Stoffwechsel und den Bedarf des Vitamin D sowohl bei Gesunden als auch bei künstlich ernährten Patienten zu schaffen.

Literatur

1. Holick MF. Vitamin D: evolutionary, physiological and health perspectives. *Curr Drug Targets* 2011;12:4-18.
2. Fenner C, Fenner T, Krasemann E, et al. Laborfachinformation. Vitamin D - Status. (accessed March 2012, at http://www.fennerlabor.de/uploads/media/Vitamin_D_Status_01.pdf)
3. Pietrzik K, Golly I, Loew D.(2008) Handbuch Vitamine. Für Prophylaxe, Beratung und Therapie. Urban & Fischer Verlag, München
4. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
5. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *American journal of physiology Renal physiology* 2005;289:F8-28.
6. Dobnig H. A review of the health consequences of the vitamin D deficiency pandemic. *J Neurol Sci* 2011.
7. Hyppönen E, Berry D, Cortina-Borja M, Power C. 25-Hydroxyvitamin D and pre-clinical alterations in inflammatory and hemostatic markers: a cross sectional analysis in the 1958 British Birth Cohort. *PloS one* 2010;5:e10801.
8. DGE-Stellungnahme. Vitamin D und Prävention ausgewählter chronischer Krankheiten (application/pdf-Objekt). 2011. (Accessed June 2012, at <http://www.dge.de/pdf/ws/DGE-Stellungnahme-VitD-111220.pdf>)
9. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-30.
10. Zittermann A, Gummert JF. Nonclassical vitamin D action. *Nutrients* 2010;2:408-25.
11. Peterlik M. Medicom, Nutrition-News Ausgabe 2/11. Das präventive Potential von Vitamin D. (Accessed August 2012, at http://www.medicom.cc/medicom-de/inhalte/nutrition-news/entries/NuNe211/entries_sec/Das-praeventive-Potential-von-Vitamin-D.php)
12. Schmidt F, Lang F. 30. Auflage 2007. *Physiologie des Menschen*. Kapitel 29-31; Springer Verlag. S. 684-752.
13. Bischoff HA, Stahelin HB, Dick W, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003;18:343-51.
14. O'Donnell S, Moher D, Thomas K, Hanley DA, Cranney A. Systematic review of the benefits and harms of calcitriol and alfacalcidol for fractures and falls. *Journal of bone and mineral metabolism* 2008;26:531-42.
15. Joseph AJ, George B, Pulimood AB, Seshadri MS, Chacko A. 25 (OH) vitamin D level in Crohn's disease: association with sun exposure & disease activity. *The Indian journal of*

medical research 2009;130:133-7.

16. Hewison M. Department of Orthopaedic Surgery and Molecular Biology Institute DGSomaU, Los Angeles, CA, USA. An update on vitamin D and human immunity. *Clinical Endocrinology* 2012;76:315-25.

17. Goswami R, Marwaha RK, Gupta N, et al. Prevalence of vitamin D deficiency and its relationship with thyroid autoimmunity. *The British journal of nutrition* 2009;102:382-6.

18. Amital H, Szekanecz Z, Szucs G, et al. Serum concentrations of 25-OH vitamin D in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) are inversely related to disease activity: is it time to routinely supplement patients with SLE with vitamin D? *Ann Rheum Dis* 2010;69:1155-7.

19. Adorini L, Penna G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. *Nature clinical practice Rheumatology* 2008;4:404-12.

20. Littorin B, Blom P, Scholin A, et al. Lower levels of plasma 25-hydroxyvitamin D among young adults at diagnosis of. *Diabetologia* 2006;49:2847-52.

21. Watson KE, Abrolat ML, Malone LL, et al. Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. *Circulation* 1997;96:1755-60.

22. Oh J, Weng S, Felton SK, et al. 1,25(OH)₂ vitamin d inhibits foam cell formation and suppresses macrophage cholesterol uptake in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2009;120:687-98.

23. Gueli N, Verrusio W, Linguanti A, et al. Vitamin D: drug of the future. A new therapeutic approach. *Arch Gerontol Geriatr* 2012;54:222-7.

24. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *The British journal of nutrition* 2003;89:552-72.

25. Chung I, Han G, Seshadri M, et al. Role of vitamin D receptor in the antiproliferative effects of calcitriol in tumor-derived endothelial cells and tumor angiogenesis in vivo. *Cancer research* 2009;69:967-75.

26. Horvath HC, Lakatos P, Kosa JP, et al. The candidate oncogene CYP24A1: A potential biomarker for colorectal tumorigenesis. *The journal of histochemistry and cytochemistry : official journal of the* 2010;58:277-85.

27. Arends J. Vitamin D in oncology. *Forschende Komplementarmedizin (2006)* 2011;18:176-84.

28. DGE-Pressinformation. Neue Referenzwerte für Vitamin D. (application/pdf-Objekt). 2012. (Accessed June 2012, at <http://www.dge.de/pdf/presse/2012/DGE-Pressemeldung-aktuell-01-2012-Vitamin-D.pdf>)

29. Cashman KD, Kiely M. Towards prevention of vitamin D deficiency and beyond: knowledge gaps and research needs in vitamin D nutrition and public health. *The British journal of nutrition* 2011;106:1617-27.

30. Dietary Supplement Fact Sheet: Vitamin D. Office of Dietary Supplements (ODS). National Institutes of Health (NIH). (Accessed August 2012, at <http://ods.od.nih.gov/factsheets/vitaminD/>.)
31. Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung. DACH- Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Vitamin D. 1. Auflage, 4. korrigierter Nachdruck 2012
32. Wissenschaftliche Tabellen Geigy, Teilband Hämatologie und Humangenetik. Blut-Vitamine. Basel: 8. Auflage, 1979 (4. Nachdruck).
33. Aloia JF. The 2011 report on dietary reference intake for vitamin D: where do we go from here? *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2987-96.
34. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:53-8.
35. Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, et al. IOM committee members respond to Endocrine Society vitamin D guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1146-52.
36. Engelman CD. Vitamin D recommendations: the saga continues. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3065-6.
37. Bundesinstitut für Risikobewertung. Verwendung von Vitaminen in Lebensmitteln. 2004. (Accessed June 2013, at http://www.bfr.bund.de/cm/350/verwendung_von_vitaminen_in_lebensmitteln.pdf.)
38. Baxter Healthcare GmbH. Fachinformation Cernevit®. (Accessed June 2011, at <http://www.baxter.de/downloads/fachinformation/cernevit.pdf>)
39. Thomson P, Duerksen DR. Vitamin D deficiency in patients receiving home parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2011;35:499-504.
40. DeLuca HF. Vitamin D and the parenteral nutrition patient. *Gastroenterology*. Nov;137(5 Suppl):S79-91. doi: 10.1053/j.gastro.2009.07.075.
41. Mielke K, Müller V, Thul P. Cancer patients show increased parathormone on home parenteral nutrition. *Clinical Nutrition*, 35th ESPEN Congress Leipzig, Germany 31. August - 3. September 2013.
42. Mielke K, Thul P. Normocalcaemia on HPN in spite of vitamin D deficiency. *Clinical Nutrition*, 34th ESPEN Congress Barcelona, Spain 8. - 11. September 2012.
43. Mielke K, Thul P, Müller V. Vitamin D level on home parenteral nutrition. *Clinical Nutrition*, 35th ESPEN Congress Leipzig 31. August - 3. September 2013.
44. Thul P, Mielke K. 25-hydroxy-vitamin D, 1,25-dihydroxy-vitamin D, calcium and phosphorus in patients on long term HPN. *Clinical Nutrition*, 33rd ESPEN Congress Gothenburg, Sweden 3. - 6. September 2011.

45. Knight DE. Calcium-dependent transferrin receptor recycling in bovine chromaffin cells. *Traffic* (Copenhagen, Denmark) 2002;3:298-307.
46. Mielke K, Thul P. Close link between vitamin D and magnesium level on HPN. *Clinical Nutrition*, 34th ESPEN Congress Barcelona, Spain 8. - 11. September 2012.
47. Matsuo K, Mukai T, Furuya A, Suzuki S, Tanahashi Y, Azuma H. A Case of Vitamin D Deficiency without Elevation of Serum Alkaline Phosphatase in a Carrier of Hypophosphatasia. *Clinical pediatric endocrinology: case reports and clinical investigations: official journal of the Japanese Society for Pediatric Endocrinology* 2013;22:73-6.
48. Mielke K, Müller V, Thul P. Close link between BMI, vitamin D and CRP level on HPN. *Clinical Nutrition*, 34th ESPEN Congress Barcelona, Spain 8. - 11. September 2012.
49. Knochel JP. Complications of total parenteral nutrition. Editorial review. *Kidney International*, Vol 27 (1985), pp 489-496.
50. Al-Ghamdi SM, Cameron EC, Sutton RA. Magnesium deficiency: pathophysiologic and clinical overview. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation* 1994;24:737-52.
51. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998;338:777-83.
52. Corey BAK, Allen P, Sceery N, Rafoth C. Vitamin D status of New England home TPN patients - a snapshot of practice. *Nutr. Clin. Pract.* 2009;24:110A.
53. Burnes JU, O'Keefe SJ, Fleming CR, Devine RM, Berkner S, Herrick L. Home parenteral nutrition- a 3-year analysis of clinical and laboratory monitoring. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1992;16:327-32.
54. McCullough ML, Hsu N. Metabolic bone disease in home total parenteral nutrition. *Journal of the American Dietetic Association* 1987;87:915-20.
55. Ferrone M, Geraci M. A review of the relationship between parenteral nutrition and metabolic bone disease. *Nutrition in clinical practice: official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* 2007;22:329-39.
56. Shike M, Sturtridge WC, Tam CS, et al. A possible role of vitamin D in the genesis of parenteral-nutrition-induced metabolic bone disease. *Annals of internal medicine* 1981;95:560-8.
57. Koutkia P, Lu Z, Chen TC, Holick MF. Treatment of vitamin D deficiency due to Crohn's disease with tanning bed ultraviolet B radiation. *Gastroenterology* 2001;121:1485-8.
58. Bellach BM. Robert Koch-Institut. Der Bundesgesundheitsurvey 1998 - Erfahrungen, Ergebnisse, Perspektiven. (Accessed March 2014, at https://www.thieme.de/statics/dokumente/thieme/final/de/dokumente/zw_das_gesundheitswesen/gesu-suppl_klein.pdf)

59. Robert Koch- Institut. Wie ist die Vitamin-D-Versorgung in Deutschland? (Accessed March 2014, at http://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Vitamin_D/Vitamin_D_FAQ-Liste.html)
60. Rebecca Diekmann. Nutritional situation and functionality in nursing home residents-Results of a 12-month follow-up study. Dissertation Universität Bonn (2010). (Accessed April 2014 at <http://hss.ulb.uni-bonn.de/2011/2399/2399.pdf>.)
61. Christoph Kipshoven. Querschnittsstudie zur Abschätzung des Vitamin-D-Status in der Bevölkerung in Deutschland (DEVID-Studie). Dissertation Universität Köln (2010). (Accessed at April 2014, at <http://d-nb.info/100610531X/34>.)
62. Van Schoor NM, Lips P. Worldwide vitamin D status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:671-80.
63. Hansen KE, Jones AN, Lindstrom MJ, Davis LA, Engelke JA, Shafer MM. Vitamin D insufficiency: disease or no disease? *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2008;23:1052-60.
64. Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, Ioannidis JP. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *BMJ (Clinical research ed)* 2014;348:g2035.
65. Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, et al. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ (Clinical research ed)* 2014;348:g1903.
66. Lenzen-Schulte M. *Frankfurter Allgemeine Zeitung*. Zweifel an einem Allheilmittel. Published April 16th 2014.
67. Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie. Pressemitteilung. Wirkung einer Vitamin D-Gabe nur bei bestimmten Personengruppen und Patienten gesichert. Published January 2012. (Accessed February 2014, at http://www.endokrinologie.net/presse_120125.php.)

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Katharina Maria Mielke, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: `Vitamin-D-Spiegel unter langfristiger parenteraler Ernährung` selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden Auflistung angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationen

Thul P, **Mielke K**. 25-Hydroxy-Vitamin D, 1,25-Dihydroxy-Vitamin D, calcium and phosphorus in patients on long term HPN. In: Clinical Nutrition, 33rd ESPEN Congress Gothenburg, Sweden, 3. - 6. September 2011

Thul P, Müller V, **Mielke K**. Does nocturnal parenteral nutrition result in hyperglycemia? In: Clinical Nutrition, 34th ESPEN Congress Barcelona, Spain, 8.-11.-September 2012

Thul P, **Mielke K**, Müller V. Normocalcaemia and normophosphataemia on HPN in spite of increased parathormone level. In: Clinical Nutrition, 34th ESPEN Congress Barcelona, Spain, 8.-11.-September 2012

Mielke K, Müller V, Thul P. Vitamin D level in HPN patients considering seasonal variations. In: Clinical Nutrition, 34th ESPEN Congress Barcelona, Spain, 8.-11.-September 2012

Mielke K, Müller V, Thul P. Vitamin D and magnesium level in HPN patients. In: Clinical Nutrition, 34th ESPEN Congress Barcelona, Spain, 8.-11.-September 2012

Mielke K, Müller V, Thul P. Close link between BMI, Vitamin D and CRP level on HPN. In: Clinical Nutrition, 34th ESPEN Congress Barcelona, Spain, 8.-11.-September 2012

Thul P, **Mielke K**, Müller V. Normocalcaemia on HPN in spite of Vitamin D deficiency. In: Clinical Nutrition, 34th ESPEN Congress Barcelona, Spain, 8.-11.-September 2012

Mielke K, Thul P. Vitamin-D- und Magnesium-Spiegel unter parenteraler Ernährung. In: Aktuelle Ernährungsmedizin, 11. Dreiländertagung DGEM, Kongress 14.-16. Juni 2012 Nürnberg

Mielke K, Thul P. Jahreszeitliche Abhängigkeit des Vitamin-D-Spiegels bei parenteraler Ernährung. In: Aktuelle Ernährungsmedizin, 11. Dreiländertagung DGEM, Kongress 14.-16. Juni 2012 Nürnberg

Mielke K, Thul P. CRP-Werte und Vitamin-D-Spiegel bei parenteraler Ernährung mit Betrachtung des Body Mass Index. In: Aktuelle Ernährungsmedizin, 11. Dreiländertagung DGEM, Kongress 14.-16. Juni 2012 Nürnberg

Mielke K, Thul P. Normokalzämie bei Vitamin-D-Mangel unter parenteraler Ernährung. In: Aktuelle Ernährungsmedizin, 11. Dreiländertagung DGEM, Kongress 14.-16. Juni 2012 Nürnberg

Mielke K, Thul P. Normokalzämie und Normophosphatämie bei erhöhten Parathormon-Spiegeln unter parenteraler Ernährung. In: Aktuelle Ernährungsmedizin, 11. Dreiländertagung DGEM, Kongress 14.-16. Juni 2012 Nürnberg

Thul P, **Mielke K**. Sind nocturne Infusionszeiten bei heimparenteraler Ernährung zu kurz? In: Aktuelle Ernährungsmedizin, 11. Dreiländertagung DGEM, Kongress 14.-16. Juni 2012 Nürnberg

Mielke K, Thul P, Müller V. Vitamin D level on home parenteral nutrition. In: Clinical Nutrition, 35th ESPEN Congress Leipzig 31. August - 3. September 2013

Mielke K, Müller V, Thul P. Does the Vitamin D level differ between men and women on home parenteral nutrition? In: Clinical Nutrition, 35th ESPEN Congress Leipzig 31. August - 3. September 2013

Mielke K, Müller V, Thul P. Cancer patients show increased parathormone on home parenteral nutrition. In: Clinical Nutrition, 35th ESPEN Congress Leipzig 31. August - 3. September 2013

Unterschrift der Doktorandin