

Diplomarbeit

**Morphometrische Parameter von Muskel und
Knochen bei kritisch Kranken – Posthoc Analyse
der VITdAL-ICU-Studie**

eingereicht von

Dietmar Claus Maurer, BSc

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Univ. Klinik für Innere Medizin

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie

unter der Anleitung von

Assoz. Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Karin Amrein, MSc

Ass.-Ärztin Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Doris Wagner

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 10.5.2017

Dietmar Claus Maurer, BSc eh

Danksagungen

Zuallererst möchte ich meinen Eltern, Frau Monika Maurer und Herrn Michael Sattler danken. Sie haben mich während meiner ganzen Studienzeit stets bedingungslos unterstützt und sind mir mit Rat und Tat zur Seite gestanden. Liebe Mama, lieber Papa, vielen, vielen Dank!

Ein großer Dank gebührt auch meiner ganzen Familie, besonders meiner Tante, Frau Karin Maurer, die stets an mich glaubte und immer ein offenes Ohr für mich hatte.

Bedanken möchte ich mich auch bei meiner verstorbenen Oma, die schon im ersten Semester des Medizinstudiums unglaublich stolz auf ihr Enkel war, aber leider nicht alle Jahre miterleben durfte.

Ein großes Dankeschön gilt auch Frau Johanna Wagner, die während dem Schreiben dieser Arbeit nicht nur meine Launen aushalten musste, sondern mich auch immer ermutigte, weiterzumachen und somit einen erheblichen Teil zu dieser Arbeit mit ihrer Geduld und ihren aufbauenden Worten beigesteuert hat.

Ein ganz besonderer Dank gilt Frau Assoz. Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Karin Amrein, MSc für die unermüdliche Unterstützung, die kompetenten Ratschläge und die herausragende Betreuung bei dieser Arbeit. Liebe Karin, vielen lieben Dank!

Bedanken möchte ich mich auch bei all meinen Freunden die mich unterstützt haben, besonders bei Herrn Christopher König, ohne dessen Geräteleihgabe die Auswertung nicht möglich gewesen wäre.

Ein weiterer Dank gilt Frau Ass.-Ärztin Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Doris Wagner und Herrn Dr. med. univ. Oliver Malle.

Außerdem möchte ich mich bei allen Korrekturleserinnen und Korrekturlesern bedanken.

Zusammenfassung

Muskeln und Knochen spielen eine wichtige Rolle für die Mortalität und Morbidität von kritisch Kranken. Bisher wurden jedoch nur wenige Studien zu dieser speziellen Population durchgeführt. Anhand von routinemäßig verfügbaren radiologischen Untersuchungen wurden in dieser Posthoc-Analyse in einer Subgruppe der VITdAL-ICU Studie morphometrische Parameter von Muskel (in erster Linie M. psoas major) und Knochen (Wirbelkörper) erfasst. Diese Parameter bzw. deren Verlauf könnten darüber Aufschluss geben, inwieweit in dieser hochvulnerablen Population eine Sarkopenie bzw. niedrige Knochenmasse vorliegt.

Es wurden vier verschiedene morphometrische Parameter erhoben, die Total Psoas Area (TPA), die Psoas Muscle Density (PMD), der Skeletal Muscle Index (SMI) und die Bone Mineral Density (BMD). Insgesamt wurden 37 Patientinnen und Patienten in die Analyse miteinbezogen (18 Frauen, 19 Männer). Das mittlere Alter betrug 59 Jahre. Als Grenzwert für Sarkopenie wurden aus der Literatur empfohlene Cut-Off-Werte für TPA (642.1 mm²/m² für Frauen, 784 mm²/m² für Männer), PMD (31.1 HU für Frauen, 33.3 HU für Männer) und SMI (38.5 cm²/m² für Frauen, 52.4 cm²/m² für Männer) herangezogen. Eine wahrscheinliche Osteoporose wurde als eine Dichteminderung von ≤ 110 HU für beide Geschlechter definiert. Aufgrund von fehlender Scans konnten 11 Patientinnen und Patienten in der Auswertung von TPA, PMD und SMI sowie 1 Patient für BMD nicht inkludiert werden. Anhand dieser Parameter wurde die ICU-Aufenthaltsdauer und die 6-Monats-Mortalität analysiert.

Die mittleren Werte für TPA (478 vs. 749 mm²/m²), PMD (34.6 vs. 41.3 HU), SMI (62.36 vs. 76.81 cm²/m²) und BMD (141.1 vs. 157.2 HU) waren bei Frauen niedriger als bei Männern. Oben erwähnte Cut-Off-Werte klassifizierten 73% (TPA), 24% (PMD) und 4% (SMI) als sarkopenisch. 28% hatten eine Abschwächung von ≤ 110 HU. Es konnte kein signifikanter Einfluss auf ICU-Aufenthaltsdauer oder 6-Monats-Mortalität festgestellt werden, wenngleich die Überlebenden nach 6 Monaten im Durchschnitt bessere Parameter zeigten als die Verstorbenen (TPA: 652 vs. 530 mm²/m², p=0.27; PMD: 38.4 vs. 37.4 HU, p=0.85; SMI: 70.32 vs. 69.54 cm²/m², p=0.91; BMD: 156 vs. 145.8 HU, p = 0.81).

Abstract

Muscle and bone play a vital role for mortality and morbidity in critically ill patients. Up to this point in time, there are only few works which have studied this special population. Based on routinely accessible radiographic examinations we analyzed morphometric parameters in muscle (mainly psoas major and abdominal wall) and bone (vertebral body) in this posthoc-analysis of a subgroup of the VITdAL-ICU study. These parameters or their progress respectively could give us an answer on to what extent a sarcopenia or a osteopenia (osteoporosis) is present in this highly vulnerable population.

Four different morphometric parameters had been evaluated, the Total Psoas Area (TPA), the Psoas Muscle Density (PMD), the Skeletal Muscle Index (SMI) and the Bone Mineral Density (BMD). Altogether, 37 patients had been included in this analysis (18 women, 19 men). The average age was 59 years. To define sarcopenia, cut-off-values had been used for TPA (642.1 mm²/m² for women, 784 mm²/m² for men), PMD (31.1 HU for women, 33.3 HU for men) und SMI (38.5 cm²/m² for women, 52.4 cm²/m² for men). Likely osteoporosis was defined as by L1 trabecular attenuation of ≤ 110 HU for both men and women.

Due to missing scans, 11 patients could not be included in the analysis of TPA, PMD and SMI and 1 patient for BMD.

The ICU-length-of-stay and the 6-month mortality had been analyzed according to those parameters.

On average, all values were lower in women than in men for TPA (478 vs. 749 mm²/m²), PMD (34.6 vs. 41.3 HU), SMI (62.36 vs. 76.81 cm²/m²) and BMD (141.1 vs. 157.2 HU). Using the defined cut-off-values, 73% had sarcopenia assessed by TPA, 24% assessed by PMD and 4% assessed by SMI. 28% had an attenuation value of ≤ 110 HU. No significant influence on ICU-length-of-stay or 6-month mortality could be obtained.

However, on average the survivor group had higher values in all four parameters than the patients who died within 6 months (TPA: 652 vs. 530 mm²/m, p=0.27; PMD: 38.4 vs. 37.4 HU, p=0.85; SMI: 70.32 vs. 69.54 cm²/m², p=0.91; BMD: 156 vs. 145.8 HU, p = 0.81).

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract	iv
Inhaltsverzeichnis	v
Glossar und Abkürzungen	vii
Abbildungsverzeichnis	ix
Tabellenverzeichnis	x
1 Einleitung	1
1.1 Intensivstation	1
1.1.1 Ausstattung und Aufbau	3
1.1.2 Indikationen für Intensivaufenthalt	6
1.1.3 Komplikationen	6
1.1.4 Outcome der Intensivtherapie	8
1.2 Vitamin D	12
1.2.1 Physiologie	12
1.2.2 Mangelerscheinungen und Krankheitsprävention	15
1.2.3 Bestimmung, Referenz- und Durchschnittswerte	19
1.2.4 Supplementation	21
1.3 Anatomie	22
1.3.1 Lendenwirbelsäule	22
1.3.2 M. psoas major	23
1.3.3 Muskulatur der Bauchwand	24
1.3.4 M. erector spinae	25
1.3.5 M. quadratus lumborum	25
1.3.6 Muskeln im Schnittbild	26
1.4 Sarkopenie	27
1.4.1 Messmethoden	28
1.4.2 Ursachen	29
1.5 Osteoporose und Osteopenie	30
1.5.1 Ursachen und Risikofaktoren	30
1.5.2 Therapieansätze	31
2 Material und Methoden	32
2.1 Studienhintergrund	32
2.2 Datengewinnung	32
2.3 Ausschlusskriterien	34

2.4	Software	34
2.4.1	SPSS und Microsoft Excel	34
2.4.2	OsiriX	34
2.5	Bildanalyse	34
2.5.1	M. psoas major	34
2.5.2	Abdominalmuskulatur	35
2.5.3	Knochendichte	37
2.6	Statistische Analyse	38
3	Ergebnisse	39
3.1	Charakteristik des Studienkollektivs	39
3.1.1	ICU-Aufnahmegründe	39
3.2	Morphometrische Parameter	40
3.3	Sarkopenie und Osteopenie anhand morphometrischer Parameter	41
3.4	Geschlechterspezifische morphometrische Parameter	42
3.5	ICU-Aufenthaltsdauer und Sterblichkeit	46
4	Diskussion	48
5	Literaturverzeichnis	51

Glossar und Abkürzungen

A/C Assistes/Controlled ventilation

ALL Akute lymphatische Leukämie

APACHE Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

ARDS Acute respiratory distress syndrome

BIPAP Biphasic positive airway pressure

BMD Bone Mineral Density

BMI Body Mass Index

BPM Beats per minute

BWS Brustwirbelsäule

CED Chronisch entzündliche Darmerkrankung

CLL Chronisch lymphatische Leukämie

COPD Chronic Obstructive Pulmonary Disease

CPAP Continuous positive airway pressure

CRPS Complex Regional Pain Syndrom

CT Computer Tomographie

EKG Elektrokardiogramm

EEG Elektroenzephalogramm

TTE Transthorakale Echokardiographie

EWGSOP European Working Group on Sarcopenia in Older People

HU Hounsfield Units

HWS Halswirbelsäule

ICU Intensive Care Unit

PMD Psoas Muscle Density

ICU-LOS Intensive Care Unit – Length of Stay

LHU Left Hounsfield Units

LN Logarithmus Naturalis

LOC Level of care

LWS Lendenwirbelsäule

MOF Major Osteoporotic Fractures

MRSA Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus

MS Multiple Sklerose

NOAK Neue orale Antikoagulantia

PAL Psoas Area Left

PAR Psoas Area Right
PCV Pressure-controlled ventilation
PS Pressure support
PTH Parathormon
RA Rheumatoide Arthritis
RHU Right Hounsfield Units
SCPT Stair Climb Power Test
SD Standard Deviation
SERM Selective Erstrogen Receptor Modulator
SIMV Synchronized intermittent mandatory ventilation
SPBP Short Physical Performance Battery
TEE Transösophageale Echokardiographie
TGUG Timed Get-up-and-go Test
TPA Total Psoas Area
VAP Ventilationsassoziierte Pneumonie
VDR Vitamin D Receptor
VTE Venöse Thrombembolie

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Lendenwirbelkörper Ansicht von oben und von rechts (modifiziert nach Fanghänel et al. (113))	22
Abbildung 2: M. iliacus und M. psoas major (Sagittalschnitt) (modifiziert nach Sobotta et al. (114)).....	23
Abbildung 3: Bauchwandmuskulatur (oberflächliche und tiefe Schicht) (modifiziert nach https://core-and-more.jimdo.com).....	24
Abbildung 4: Bauchwandmuskulatur, M. psoas major, M. quadratus lumborum, M. erector spinae im Schnittbild (modifiziert nach Fanghänel et al. (113)).....	26
Abbildung 5: Bauchwandmuskulatur, M. psoas major, M. quadratus lumborum, M. erector spinae in der CT.....	26
Abbildung 6: Algorithmus zur Diagnosestellung Sarkopenie nach Cruz-Jentoft et al. (115).....	29
Abbildung 7: Ursachen der Sarkopenie nach Cruz-Jentoft et al. (115).....	29
Abbildung 8: Auswahl der Patientinnen und Patienten.....	33
Abbildung 9: TPA Messung.....	35
Abbildung 10: CSMM Grenzwert -29 bis 150, ohne manuelle Korrektur.	36
Abbildung 11: CSMM Grenzwert -29 bis 150, mit manueller Korrektur.....	36
Abbildung 12: Knochendichte axiale Ebene.....	37
Abbildung 13: Knochendichte sagittale Ebene.....	37
Abbildung 14: Aufnahmegründe ICU nach Kategorien.....	39
Abbildung 15: TPA getrennt nach Geschlecht.....	42
Abbildung 16: PMD getrennt nach Geschlecht.....	42
Abbildung 17: SMI getrennt nach Geschlecht.....	43
Abbildung 18: BMD getrennt nach Geschlecht.....	43
Abbildung 19: TPA in Abhängigkeit vom Lebensalter.....	44
Abbildung 20: PMD in Abhängigkeit vom Lebensalter.....	44
Abbildung 21: SMI in Abhängigkeit vom Lebensalter.....	45
Abbildung 22: BMD in Abhängigkeit vom Lebensalter.....	45

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: LOC Pflegepersonal pro ICU Bett.....	5
Tabelle 2: Modifiziert nach Lott et al. (30) ICU Aufenthaltsgrund	9
Tabelle 3: Modifiziert nach Lott et al. (30) Entlassungsgrund Tod von allgemeiner, ideal spezialisiert und nicht-ideal spezialisierter ICU.....	9
Tabelle 4: APACHE III Score Beispiel nach Knaus et al. (34).....	11
Tabelle 5: Durchschnittliche Serumkonzentration von 25(OH)D in der europäischen Bevölkerung (Adaptiert nach Zittermann (43) (Umrechnung von nmol/l auf ng/ml durch https://www.vitamindservice.de/umrechnung-nmoll-f%C3%BCr-vitamin-d-25-cholecalciferol , aufgerufen am 12.04.2017)	20
Tabelle 6: Staging Sarkopenie nach Cruz-Jentoft et al. (115).....	27
Tabelle 7: Sekundäre Osteoporose, Einteilung nach Ringe (122).....	30
Tabelle 8: TPA, PMD, SMI, BMD Gesamt, Männer, Frauen	40
Tabelle 9: Cut-Off-Werte für Sarkopenie und Osteopenie bzw. Osteoporose (131, 132, 134, 136).....	41
Tabelle 10: Sarkopenie und Osteoporose anhand von TPA, PMD, SMI und BMD	41
Tabelle 11: ICU-Aufenthaltsdauer in Tagen (Vergleich Sarkopenie vs. Nicht-Sarkopenie, wahrscheinlich Osteoporose vs. wahrscheinlich keine Osteoporose)	46
Tabelle 12: 6-Monats-Mortalität nach ICU-Aufenthalt (Vergleich Sarkopenie vs. Nicht-Sarkopenie, wahrscheinlich Osteoporose vs. wahrscheinlich keine Osteoporose).....	46
Tabelle 13: Vergleich Überlebende mit Verstorbenen bezüglich TPA, PMD, SMI und BMD	47

1 Einleitung

Muskeln und Knochen spielen eine wichtige Rolle für die Mortalität und Morbidität von kritisch Kranken. Bisher wurden jedoch nur wenige Studien zu dieser speziellen Population durchgeführt. In der VITdAL-ICU Studie wurde ein Patientenkollektiv, bestehend aus 475 Probanden mit nachgewiesenem Vitamin-D-Mangel (≤ 20 ng/ml) in zwei Gruppen aufgeteilt, welche entweder eine Vitamin-D3-Supplementierung (n=237) oder ein Placebo (n=238) erhielten. Anhand von routinemäßig verfügbaren radiologischen Untersuchungen zu einem oder mehreren Zeitpunkten (CT) wurden in dieser Posthoc-Analyse der VITdAL-ICU Studie morphometrische Parameter von Muskel (in erster Linie M. psoas major) und Knochen (Wirbelkörper) erfasst. Diese Parameter bzw. deren Verlauf könnten darüber Aufschluss geben, inwieweit in dieser hochvulnerablen Population eine Sarkopenie bzw. niedrige Knochenmasse vorliegt und ob eine Supplementierung mit Vitamin-D bei ICU-Patientinnen und Patienten diese Werte beeinflussen kann.

1.1 Intensivstation

Die Anfänge der Intensivstation gehen bereits auf die frühen 1950er Jahre zurück. Der Anästhesist Bjørn Ibsen entwarf zusammen mit seinen Kollegen eine spezielle Station, in welcher Patienten einen Notfallsatemweg sowie eine Überdruckbeatmung mit entsprechenden hygienischen Standards erhalten konnten. Zusätzlich zu diesen Maßnahmen wurde ein Monitoringsystem eingeführt, welches zu dieser Zeit nur im operativen Setting üblich war (1).

Ursprünglich wollte Ibsen mit dieser ersten Intensivstation Patientinnen und Patienten behandeln, die einen Atemstillstand erlitten hatten, zurückzuführen auf die zu dieser Zeit häufigen Fälle von Poliomyelitis. Alleine im Kopenhagener Spital Blegdamshospital konnte mit dem künstlichen Atemweg die Sterblichkeit von 87% auf 25% gesenkt werden. (2)

Diese guten Resultate führten dann 1953 zur Gründung der ersten Intensivstation, in welcher nicht nur Patientinnen und Patienten mit Polioinfektion aufgenommen wurden, sondern alle, welche einer speziellen Versorgung bedurften (1).

Berthelsen and Cronqvist (1) definieren eine Intensivstation als eine Station „where physicians and nurses observe and treat desperately ill patients 24h a day. The unit may serve patients from all branches of medicine. The primary goal is to

restore and maintain the function of vital organs, enhancing the chance of survival.“

Da aus nahezu jeder medizinischen Fachrichtung Patientinnen und Patienten intensivpflichtig – mit künstlichem Atemweg und künstlicher Beatmung - werden bedarf es einer sehr engen Zusammenarbeit zwischen den Anästhesistinnen und Anästhesisten, dem Pflegepersonal und den Ärztinnen und Ärzten der verschiedenen Disziplinen (3).

Die Grundidee bzw. die Grundaufgaben einer Intensivstation sind von 1953 bis heute gleichgeblieben (4):

- Erhaltung und Sicherstellung einer suffizienten Oxygenierung des Blutes
- Erhaltung und Sicherstellung eines ausreichenden Transportes des Blutes zum Gewebe

Die Patientinnen und Patienten, welche von einem Aufenthalt auf einer ICU profitieren könnten, lassen sich in zwei Gruppen einteilen (5-9):

- Patientinnen und Patienten, welche eine Überwachung oder Behandlung benötigen, weil eine oder mehrere überlebenswichtige Funktionen durch eine akute Erkrankung (z.B. Sepsis, Myokardinfarkt, gastrointestinale Blutung) oder als Folge eines chirurgischen Eingriffs bedroht sind.
- Patientinnen und Patienten, welche bereits ein Versagen einer oder mehrerer Vitalfunktionen (z.B. kardiovaskulär, respiratorisch, renal) erlitten haben, jedoch eine realistische Chance auf Heilung bzw. adäquate Rehabilitation besteht.

Innerhalb dieser beiden Gruppen können die Patientinnen und Patienten in drei Kategorien unterteilt werden, die Levels of care (LOC)(9, 10):

- **LOC III**
Patientinnen und Patienten, welche akut die Funktion von mindestens zwei zum Überleben notwendigen Organen eingebüßt haben.
- **LOC II**
Patientinnen und Patienten, welche akut die Funktion von einem zum Überleben notwendige Organ eingebüßt haben oder postoperativ.
- **LOC I**
Patientinnen und Patienten, welche intensive Überwachung eines Organsystems benötigen. Es besteht die Gefahr der Entwicklung eines akuten Organversagens.

1.1.1 Ausstattung und Aufbau

Bedingt durch die speziellen Anforderungen, die intensivpflichtige Patientinnen und Patienten mit sich bringen, bedarf es einer Intensivstation an speziellen räumlichen Gegebenheiten, Gerätschaften sowie besonders geschultem Personal. Laut Intensive Care Society kann eine Intensivstation typischerweise zwischen 4 und über 50 Betten beherbergen, jedoch sollten bei größeren Stationen Untereinheiten von 8 bis 15 Betten geschaffen werden, um das Management zu erleichtern. (10)

Außerdem sollte eine ICU in räumlicher Nähe zu verschiedenen anderen Abteilungen des Krankenhauses wie z.B. Radiologie, OP-Räumlichkeiten oder Notfallmedizinischen Abteilung positioniert sein, um ein rasches Handeln zu ermöglichen.

Eine Nachbarschaft bzw. eine schnelle Anbindung über z.B. ein Rohrpostsystem an das Labor bzw. die Apotheke ist ebenfalls empfohlen.

Die Intensivstation sollte im besten Fall durch eine Schleuse erreichbar sein, um das Kontaminationsrisiko zu reduzieren.

Um die stetige Überwachung der Patientinnen und Patienten sicherstellen zu können, ist es empfohlen, dass alle Vitalparameter wie z.B. EKG, Blutdruck und Körpertemperatur an einer zentralen Stelle auf Monitoren angezeigt werden. Auf diese Art ist es möglich, viele Werte mit vergleichsweise wenig Personal im Auge zu behalten. (11)

1.1.1.1 Räumlichkeiten

Die Intensivstation bzw. ihre Untereinheiten werden, wenn möglich, weiter unterteilt in sogenannte „bed spaces“. Diese sollten ein Platzangebot von 25.5 m² bereitstellen, da ab dieser Größe ein für Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter gefahrloses herumgehen und manövrieren mit Gerätschaften möglich ist. Außerdem können so im Falle eines Notfalls mindestens fünf Personen gleichzeitig von allen Seiten das Bett erreichen ohne sich gegenseitig zu behindern. Die im folgenden Abschnitt erwähnten Geräte finden dadurch ebenfalls genug Platz um aufgestellt bzw. aufbewahrt zu werden.

Um eine ausreichende Stromversorgung zu gewährleisten, sollte jeder bed space mindestens 28 Steckdosen besitzen, wobei ein Teil davon von einer unabhängigen Stromversorgung bereitgestellt werden sollte. (11)

1.1.1.2 Geräte und Equipment

In der Regel sind intensivpflichtige Patientinnen und Patienten meist immobil und verbringen durchschnittlich etwas über 4 Tage auf einer Intensivstation, wenngleich auch deutlich höhere Aufenthaltsdauern notwendig sein können (12). Diese beiden Faktoren stellen besondere Anforderungen an das verwendete Bett. Es sollte bewegbar sein, um die Trendelenburg-Haltung bzw. eine aufrechte Sitzhaltung zu ermöglichen, außerdem sollte die verwendete Matratze druckentlastend wirken, um potentiell lagerungsbedingte Schäden zu reduzieren. Der zur Verfügung stehende Platz sollte optimal ausgenutzt werden. Daher empfiehlt es sich, zwei schwenkbare, an der Decke montierte Hebelarme zu verwenden, auf denen z.B. Monitore, Lampen oder Infusionspumpen angebracht werden können. Dies bietet gleich mehrere Vorteile:

- Kabel können an der Decke verlegt werden, es besteht ein geringeres Risiko zu stolpern.
- Die Hebelarme können beliebig im dreidimensionalen Raum platziert werden.
- Die Reinigung des Bodens gestaltet sich einfacher.

Grundsätzlich sollten alle verfügbaren und benötigten Geräte in unmittelbarer Nähe der bed spaces untergebracht oder aufgestellt sein. Für künstlich beatmete Patientinnen und Patienten müssen ausreichend Beatmungsgeräte bereitstehen, außerdem sollten pro Bett mindestens zwei Sauerstoffanschlüsse vorhanden sein. Folgende Geräte könnten vorübergehend oder permanent an einem Bett positioniert und verwendet werden (11):

- Mobiles Röntgengerät
- Hämodialyse-, Peritonealdialyse- und Hämofiltrationsgerät
- EKG, EEG, Echokardiographie (TTE, TEE)
- Ultraschall
- Endoskopiegeräte
- Defibrillator
- Beatmungsgeräte

Die oben beschriebenen Geräte sowie Räumlichkeiten stellen Empfehlungen dar, weltweit existieren zahlreiche Varianten von Intensivstationen.

Sind ICUs spezialisiert auf z.B. Verbrennung oder neurologische Patientinnen und Patienten, können jeweils unterschiedliche Gerätschaften notwendig sein. (10)

1.1.1.3 Personal

Die Intensivstation bringt auch spezielle Anforderungen an das Personal mit sich. Nicht nur Anzahl und Ausbildung von Medizinerinnen und Medizinern spielen eine Rolle, sondern auch, ob diese dediziert für die ICU verantwortlich sind oder nebenbei noch andere Aufgaben zu erledigen haben (13). Ein wichtiges Schlagwort ist dabei die „Continuity of care“. Shortell (14) definierte die Continuity of care als

„the extent to which services are received as part of a coordinated and uninterrupted succession of events consistent with the medical care needs of patients“. Diese Definition beschreibt einerseits die zeitliche Komponente, also die Beziehung zu den Patientinnen und Patienten über die Zeit gesehen, aber auch die Koordination und Beständigkeit von Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Intensivteams (15). Studien haben ergeben, dass die Aufenthaltsdauer sowie die Sterblichkeit auf einer Intensivstation reduziert werden können, wenn dieser eine Medizinerin oder ein Mediziner mit einer speziellen Ausbildung in Intensivmedizin zur Verfügung gestellt wird. (16)

Das Verhältnis von Patientinnen und Patienten zu Intensivmedizinerinnen und Intensivmedizinern scheint ebenfalls eine Rolle bezüglich der Effektivität einer ICU zu spielen. Die europäische Gesellschaft für Intensive Care Medicine empfiehlt 8 bis maximal 12 Patientinnen und Patienten pro Intensivmedizinerin oder Intensivmediziner. (9)

Auch die Schwestern bzw. Pfleger auf einer Intensivstation sollten eine gesonderte Ausbildung in Intensivmedizin nachweisen können.

Die Anzahl an Pflegepersonal variiert, abhängig vom Patientenmix auf einer ICU, kann jedoch mit den erwarteten LOCs abgeschätzt werden:

Tabelle 1: LOC Pflegepersonal pro ICU Bett

Level of care	Pflegepersonal / ICU-Bett
III	1/1
II	1/2
I	1/3

Eine 1 zu 1 Betreuung mag auf den ersten Blick kostspielig erscheinen, es wurde auch versucht, das Betreuungsverhältnis zu reduzieren, jedoch zeigten West et al. (17), dass eine Steigerung der Anzahl an Intensivschwestern bzw.

Intensivpflegern mit einer erhöhten Überlebenschance und einer Reduktion der Aufenthaltsdauer einhergeht.

1.1.2 Indikationen für Intensivaufenthalt

Wie bereits weiter oben beschrieben, können kritisch Kranke in drei Gruppen, die Levels of care eingeteilt werden. Diese drei Gruppen stellen gleichzeitig auch die Indikationen dar, welche von einem Aufenthalt auf einer Intensivstation profitieren könnten.

Allen ICU-Patientinnen und Patienten gemein ist, dass sie einer besonders intensiven Überwachung ihrer Vitalparameter wie z.B. Herzaktivität mittels EKG, Sauerstoffsättigung oder Körpertemperatur bedürfen.

Diese Überwachung kann auf vielerlei Ursachen beruhen wie z.B.:

- Sepsis
- Akutes Nierenversagen
- Kardiale Ereignisse, Embolien
- Neurologische Ausfallserscheinungen
- Traumata
- Postoperative Überwachung

Zusätzlich zur Überwachung bietet die Intensivstation auch die Möglichkeiten erweiterter Behandlungsformen wie Atemunterstützung mittels Endotrachealtubus, Sedierung zur Stressreduktion oder adjuvanter Schmerztherapie. (10)

1.1.3 Komplikationen

Durch die meist bereits herabgesetzten bzw. eingeschränkten Vitalfunktionen und der körperlichen Inaktivität von kritisch Kranken können schwerwiegende Komplikationen auf einer ICU auftreten.

Die venöse Thrombembolie (VTE) ist bereits ein häufiges Problem bei hospitalisierten Patienten, kritisch Kranke sind einem noch höheren Risiko ausgesetzt (10). Ohne präventive Behandlung ist das Risiko einer tiefen Venenthrombose bis zu 50%, die Pulmonalarterienembolie der dritthäufigste Todesgrund nach dem Aufnahmetag. (18)

Grundsätzlich gibt es zwei unterschiedliche Methoden zur Thromboseprophylaxe: Mechanisch und/oder Pharmakologisch.

Mehrere Studien haben ergeben, dass es sinnvoll ist, innerhalb der ersten 24

Stunden nach ICU-Aufnahme mit einer pharmakologischen Thromboseprophylaxe zu beginnen, sofern keinerlei Kontraindikationen dazu bestehen (19-21).

Mittel der Wahl stellt, trotz des Aufkommens der neuen Antikoagulantien, das niedermolekulare Heparin dar. Es zeigt sich dem unfraktionierten Heparin überlegen, und es existieren mehr Studien dazu, also zu den NOAK (22).

Eine weitere Komplikation ist die beatmungsassoziierte Pneumonie (VAP). Etwa 10-20% aller Intensivpatientinnen und Patienten erkranken während der Aufenthaltsdauer daran. Sie geht mit erhöhter Mortalität, verlängertem ICU-Aufenthalt und somit höheren Kosten einher (10). Ein Hauptgrund für die VAP scheint die Mikroaspiration von Keimen in die Atemwege zu sein. Eine halbliegende Lagerung der Patientinnen und Patienten scheint das Risiko einer Aspiration zu vermindern. (23)

Infektionen des Blutkreislaufs stellen ebenfalls eine relativ häufige Komplikation von kritisch Kranken dar. Um den Blutdruck kontinuierlich messen zu können, um Blutproben einfach entnehmen oder Medikamente verabreichen zu können, haben viele Patientinnen und Patienten zum Teil mehrere arterielle und/oder venöse Zugänge. Durch die Besiedelung der eingebrachten Katheter mit Keimen, sowie der natürlichen Hautflora an der Einstichstelle, können Erreger in die Blutbahn gelangen und dort Schäden verursachen (10, 24). Um solche Infektionen zu verhindern bzw. zu reduzieren, wird empfohlen, sich strikt an die EPIC 3 Guidelines zu halten. Sinnvoll erscheinen regelmäßige Schulungen des Personals sowie die Implementation von sogenannten Bundles, welche alle notwendigen Utensilien für z.B. eine Blutabnahme beinhalten. Durch diese Schritte konnte die Infektionsrate von Katheter assoziierten Blutkreislaufinfektionen in einer Studie nahezu auf null gesenkt werden. (25)

Neben Infektionen des Blutkreislaufes haben kritisch Kranke ein höheres Risiko eine nosokomiale Infektion zu erleiden als normal hospitalisierte Patientinnen und Patienten. ICU-Patientinnen und Patienten haben relativ häufig Kontakt zu Pflegepersonal, somit ist die wichtigste prophylaktische Maßnahme, um die Verschleppung von Keimen zu vermeiden, eine suffiziente Hygiene und Händedesinfektion. (26, 27)

Patientinnen und Patienten sollten auch MRSA getestet werden, bei positivem Ergebnis sollte eine Isolierung in Erwägung gezogen werden. Ebenfalls isoliert

werden sollten kritisch Kranke mit Diarrhoe oder Erkrankungen, welche durch Aerosole übertragen werden können. (10)

Nosokomiale Keime wie z.B. MRSA, Acinetobacter oder Colistidium difficile sind monatelang in der Umgebung überlebensfähig, daher wird eine Desinfektion von Oberflächen, welche häufiger Berührung ausgesetzt sind (z.B. Tastaturen, Haltegriffe) ebenfalls empfohlen um das Ansteckungsrisiko zu reduzieren. (10, 28)

1.1.4 Outcome der Intensivtherapie

Wie misst man die Sinnhaftigkeit einer ICU? Man müsste ein heterogenes Patientenkollektiv von kritisch Kranken in zwei Gruppen teilen, eine davon in eine ICU verlegen und die andere auf normaler Station mit den dort zu Verfügung stehenden Mitteln weiterbehandeln. Dass eine derartige Vorgehensweise nicht durchführbar ist, sollte selbstverständlich sein.

Deswegen wird als Metrik für den Outcome einer Intensivstation häufig die Gesamtsterblichkeit sowie die ICU-Aufenthaltsdauer (ICU-LOS) herangezogen. Sowohl die Mortalitätsrate als auch die ICU-LOS ist stark davon abhängig, auf welche Art und Weise die Studien durchgeführt wurden. Exemplarisch sollen im folgenden Abschnitt drei verschiedene Untersuchungen vorgestellt werden.

Dodek et al. (29) haben alle Patientinnen und Patienten eines Kalenderjahres, welche an eine Intensivstation in British Columbia, Kanada überwiesen wurden analysiert. Bereits hier zeigten sich erhebliche Unterschiede betreffend Mortalität und ICU-LOS. Die durchschnittliche Verweildauer betrug zwischen 2.5 und 4.5 Tagen, die Gesamtsterblichkeit betrug zwischen 6% und 16%, wenngleich nicht definiert wurde, wie diese errechnet wurde.

Lott et al. (30) führten eine Studie mit knapp über 84000 kritisch Kranken innerhalb von 3 Jahren mit der Fragestellung „Bringen spezialisierte ICUs gegenüber allgemeinen Intensivstationen einen Überlebensvorteil?“ durch. Davon waren 41% weiblich, das Durchschnittsalter betrug 65 Jahre. 29.460 Patientinnen und Patienten wurden in eine allgemeine ICU überwiesen, 47.921 in eine spezialisierte mit passender Fachrichtung und 6801 in eine spezialisierte mit nicht idealen Fachrichtungen. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden bezüglich der Indikationen einer Intensivtherapie divers verteilt (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Modifiziert nach Lott et al. (30) ICU Aufenthaltsgrund

PatientInnenanzahl	Anteil [%]	ICU-Aufenthaltsgrund
12.508	14.9	Abdominalchirurgie
19.779	23.5	Akutes Koronarsyndrom
25.827	30.7	Herzchirurgie
11.984	14.2	Intrakranielle Blutung
4.599	5.5	Ischämischer Schlaganfall
9.485	11.3	Pneumonie

Dabei stellte sich heraus, dass kein signifikanter Unterschied bezüglich ideal spezialisierter und allgemeiner ICU besteht, sehr wohl aber ein Nachteil bei Zuweisung zu einer nicht idealen, spezialisierten Intensivstation.

Tabelle 3: Modifiziert nach Lott et al. (30) Entlassungsgrund Tod von allgemeiner, ideal spezialisiert und nicht-ideal spezialisierter ICU

ICU-Indikation	Allgemeine ICU	Ideal spezialisiert	Nicht-ideal spezialisiert
Akutes Koronarsyndrom	5.1	4.8	7.5
Ischämischer Schlaganfall	20.4	21.7	24.2
Intrakranielle Blutung	24.9	20.0	24.8
Pneumonie	24.9	25.3	31
Abdominalchirurgie	11.8	11.8	12.6
Herzchirurgie	3.1	3.3	6.7

Tabelle 3 zeigt, dass die Sterblichkeit in hohem Ausmaß vom Aufenthaltsgrund auf der ICU abhängt.

Esteban et al. (31) analysierten ein PatientInnenkollektiv von knapp über 15.000 kritisch Kranken in 361 Intensivstation in 20 Ländern, welche über mindestens zwölf Stunden eine mechanische Beatmung erhalten haben, bezüglich der Sterblichkeitsrate und der Aufenthaltsdauer auf der ICU.

Von den ursprünglich über 15.000 kritisch Kranken erhielten knapp über 5.100 eine mechanische Beatmung (A/C, SIMV/PS, PS, PCV, SIMV, andere) für durchschnittlich 6 Tage. Das Durchschnittsalter betrug 60 Jahre, knapp 38% dieser Population war weiblich.

Die Gesamtsterblichkeit dieser Studie betrug 30.7% (Tod eingetreten während ICU-Aufenthalt). 50.2% der Patientinnen und Patienten, welche eine Beatmung aufgrund eines ARDS erhielten, verstarben.

Alleine in den obigen drei Studien schwankt die Sterblichkeit zwischen 6% und 50%, eine allgemeine Aussage über den Outcome lässt sich anhand dieser Analysen nicht treffen.

Scoring-Systeme stellen einen Versuch dar, die individuelle Überlebenswahrscheinlichkeit von kritisch Kranken vorauszusagen. Das älteste System ist das sogenannte APACHE-Scoring, welches anschließend kurz erläutert werden soll:

APACHE steht für "*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation*", es ist ein Score, welcher die Sterbewahrscheinlichkeit ab dem ersten Tag der Hospitalisierung zu prognostizieren versucht. (32)

Der APACHE-Score wurde 1981 von Knaus et al. (33) erstmals publiziert und vorgestellt. Mittlerweile wurde das System weiterverfeinert und verändert, sodass 1991 der APACHE III Score vorgestellt wurde.(34)

Der APACHE III Score besteht im Wesentlichen aus drei Kategorien bzw. Variablen, die zusammengezählt einen Wert zwischen 0 und 299 ergeben:

- Physiologie (0 – 252) (17 verschiedene Parameter, die am weitesten von der Norm abweichenden innerhalb von 24h sind zu wählen)
- Alter (0 – 23)
- Chronischer Gesundheitsstatus (0 – 24)

Für die Berechnung der Sterbewahrscheinlichkeit spielen außerdem die Lokalisation der Vorbehandlung (z.B normales Krankenzimmer, andere ICU) vor der Intensivstation sowie die sogenannte „*Major disease category*“ eine Rolle. Die major disease category stellt den Haupteinweisungsgrund in die ICU dar, dieser muss nicht zwangsweise mit der Primärdiagnose übereinstimmen. Sollte beispielsweise bei einer onkologischen Laparotomie ein Darmverschluss festgestellt werden, sollte der Haupteinweisungsgrund in die ICU nicht z.B. Colonkarzinom sein, sondern eben Darmobstruktion. (34)

Zum besseren Verständnis soll nun ein von Knaus et al. (34) adaptiertes Beispiel vorgestellt werden:

Eine 56-jährige Frau mit akuter lymphatischer Leukämie wird aufgrund einer Aspirationspneumonie vom normalen Krankenzimmer auf die Intensivstation verlegt. Als „major disease category“ gilt nun die Aspirationspneumonie, da dies der eigentliche Grund für den ICU-Aufenthalt ist.

Tabelle 4: APACHE III Score Beispiel nach Knaus et al. (34)

APACHE III Score

Alter (56 Jahre)	= 5 Punkte
Chronischer Gesundheitsstatus (ALL)	= 10 Punkte
Puls (125 bpm)	= 7 Punkte
Mittlerer Blutdruck (75 mmHg)	= 6 Punkte
Körperkerntemperatur (39.8°C)	= 0 Punkte
Atemfrequenz (36/min)	= 9 Punkte
PaO ₂ /P(A-a)O ₂	= 11 Punkte
Hämatokrit (24%)	= 3 Punkte
Leukozytenzahl (1.200/mm ³)	= 5 Punkte
Kreatinin (2.2 mg/dl)	= 7 Punkte
Urinausscheidung (1.200 ml/h)	= 5 Punkte
Harnstoff (85 mg/dl)	= 12 Punkte
Natrium (136 mmol/L)	= 0 Punkte
Albumin (2.4 g/dl)	= 6 Punkte
Bilirubin (3.3 mg/dl)	= 6 Punkte
Glukose (246 mg/dl)	= 3 Punkte
Säure-Basen-Haushalt (pH = 7.24; PCO ₂ = 26 mmHg)	= 9 Punkte
Neurologischer Status (Geöffnete Augen, Verwirrt, befolgt verbale Kommandos)	= 3 Punkte
Summe	107 Punkte

Die Sterbewahrscheinlichkeit errechnet sich nun anhand folgender Formel:

$$\begin{aligned} & \text{Major disease category} + \text{Voraufenthaltslokalisation} + \text{APACHE III Score} \\ & \text{Aspirationspneumonie} (-4.5575) + \text{normales Krankenzimmer} (0.2744) \\ & + \text{APACHE III} (107 \times 0.0537 = 5.7459) = \ln 1.4628 \end{aligned}$$

Natürlicher Antilogarithmus von 1.4628 ist 4.318 = $r/(1-r)$, aufgelöst nach $r = 0.812$, somit ergibt sich für diese Patientin eine Sterbewahrscheinlichkeit von 81.2%. (34)

1.2 Vitamin D

Vitamin D, auch „Sonnenvitamin“ genannt, ist in den vergangenen Jahren immer mehr in den Fokus der Öffentlichkeit sowie der wissenschaftlichen Fachwelt geraten. Eine Google-Suche im April 2017 zu „Vitamin D“ ergab über 30 Millionen Treffer, zudem wurden alleine im Jahr 2016 über 1400 Arbeiten zu Vitamin D publiziert. (35)

Vitamin D ist der Sammelbegriff für eine Reihe fettlöslicher Vitamine, wobei es sich bei Vitamin D₃, dem Cholecalciferol genaugenommen um kein Vitamin, sondern vielmehr ein Steroidhormon, welches in Leber, Haut und Niere aus Cholesterin gebildet wird handelt. Cholecalciferol ist im Körper jedoch nur wenig aktiv, das am wirksamste Endprodukt ist das sogenannte 1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol (1,25(OH)₂D), besser bekannt unter dem Namen Calcitriol. (36)

1.2.1 Physiologie

1,25(OH)₂D kann vom Menschen durch ausreichende Exposition mit UV-Licht endogen hergestellt werden.

1.2.1.1 Biosynthese

Cholesterin wird in drei verschiedenen Organen bearbeitet bevor aus ihm die aktive Form 1,25(OH)₂D entsteht. In der Leber wird zunächst aus Cholesterin 7-Dehydro-Cholesterin gebildet welches im Anschluss in die epidermalen Zellen transportiert wird. Wenn in der Epidermis das 7-Dehydro-Cholesterin mit UV-Strahlung im Bereich von 290 bis 315nm in Kontakt kommt, wird daraus das Provitamin D₃ welches sich anschließend spontan zu Cholecalciferol umwandelt. Das Vitamin D₃ wird nach dieser Transformation wieder zurück in die Leber transportiert, in welcher durch Hydroxylierung 25-Hydroxy-Cholecalciferol (25(OH)D) entsteht. Dieses wird in die Niere befördert, wo der letzte Schritt, wiederum eine Hydroxylierung zu 1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol unter dem Einfluss des Parathormons stattfindet und schlussendlich die aktive Form 1,25(OH)₂D entsteht. (36, 37)

1.2.1.2 Regulation

Nun ist es keineswegs so, dass bei dauerhafter Exposition mit UV-Strahlung ebenso dauerhaft 1,25(OH)₂D produziert wird. Provitamin D₃ ist sehr lichtempfindlich, bei weiterer Bestrahlung mit UV-Licht wird es in zwei Hauptprodukte, Lumisterol₃ sowie Tachysterol₃ zerlegt, welche ihrerseits keinerlei

Effekt auf den Kalziumstoffwechsel zeigen und nur ein kleiner Teil wird wieder in 7-Dehydro-Cholesterin zurückverwandelt (38). 1,25(OH)₂D selbst kann auch durch weitere UV-Strahlung unwirksam gemacht werden, weswegen eine Intoxikation mit 1,25(OH)₂D ausschließlich durch Sonnenexposition nicht möglich ist. (37) Anders verhält es sich mit dem durch Nahrung bzw. Supplementation aufgenommenen Cholecalciferol. Dieses wird nach der Aufnahme im Darm über Chylomikronen in die Leber transportiert in welcher die weitere Verstoffwechslung wie oben beschrieben erfolgt. Dadurch, dass das enteral aufgenommene Cholecalciferol keiner nennenswerten UV-Strahlung ausgesetzt wird, könnte hier eine Intoxikation auftreten. (36)

1.2.1.3 Funktion

Die Wirkweise von 1,25(OH)₂D ist je nach Zelltyp unterschiedlich. Allen gemein ist jedoch, dass dieser Effekt über den 1,25(OH)₂D-Rezeptor (VDR), einen ligandenaktivierten Steroidrezeptor vermittelt wird. (39)

1,25(OH)₂D spielt eine wichtige Rolle im Calciumhaushalt und übt im Zuge dessen eine Funktion in vier verschiedenen Organsystem aus: Darm, Knochen, Nebenschilddrüse und Niere. (36)

Calcium wird im Darm über zwei Transportproteine, TRPV5 und TRPV6 aufgenommen, welche möglicherweise zusammen einen funktionierenden Calciumkanal bilden. Die Expression dieser beiden Proteine in der Zellmembran von Darmepithelzellen ist stark von der Anwesenheit des 1,25(OH)₂D-VDR-Komplexes abhängig, welcher seinerseits die Transkription der Gene für TRPV5 und TRPV6 auslöst. Außerdem fördert 1,25(OH)₂D die Absorption von Phosphat im Darm. (36, 39, 40)

1,25(OH)₂D ist ein essentieller Bestandteil des Knochenstoffwechsels. Ein Mangel an Vitamin D führt bei Kindern zu Rachitis und bei Erwachsenen zur Osteomalazie (39). Knochengewebe ist einem ständigen Umbau durch knochensubstanzaufbauende Osteoblasten und knochensubstanzabbauende Osteoklasten unterworfen, wodurch die Frakturheilung überhaupt erst möglich wird (41). Es zeigte sich, dass Vitamin D die Osteoblastenbildung beeinflussen kann und somit eine direkte Wirkung auf die Knochenmineralisation hat. (36, 39)

Die Nebenschilddrüse wird von 1,25(OH)₂D ebenfalls beeinflusst: Ein Mangel an Vitamin D kann zu einer Hyperplasie der Parathyreoidea sowie zu einer

vermehrten Produktion und Sekretion von PTH führen, weswegen Vitamin D auch zur Behandlung von einem sekundären Hyperparathyreodismus bei z.B. chronischer Niereninsuffizienz substituiert werden kann. (42)

In der Niere selbst bewirkt Vitamin D eine Art Selbstregulation durch eine genaue Einstellung der Hydroxylasen. Ein Effekt auf die renale Calciumresorption wird ebenfalls diskutiert. (39)

Dass Vitamin D aber nicht nur Auswirkungen auf den Calciumstoffwechsel und die Knochensubstanz hat, ist in den letzten Jahren immer mehr ans Licht getreten. Zittermann (43) führte 2003 ein Review der bereits vorhandenen Literatur unter dem Titel der Präventiven Vitamin D Supplementation durch. So könnte es sein, dass ein Vitamin-D-Mangel zu Muskelfunktionsstörungen führen, sowie die Entstehung von Erkrankungen wie Osteoporose, arterielle Hypertension, Diabetes, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, multiple Sklerose, rheumatoide Arthritis und gewisse Krebsarten begünstigen kann. Weiters zeigten einige Beobachtungsstudien, dass die Wahrscheinlichkeit an kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes Mellitus Typ II, Autoimmunerkrankungen, Infektionskrankheiten, psychischen Krankheiten und Krebs ab einem Vitamin D₃ Spiegel von 28 ng/ml bis 32 ng/ml im Serum signifikant verringert werden kann. (44-46)

1.2.1.4 Aufnahme und natürliche Quellen

Der Großteil des benötigten Vitamin D wird in der Regel durch die UV-Exposition endogen hergestellt. Da diese Synthese aber stark von der Expositionsdauer, dem Stand der Sonne, somit der Stärke der Einstrahlung und vom Hauttyp abhängt, kann es unter gewissen Bedingungen (Wintermonate, bestimmte Berufsgruppen wie Büroarbeitskräfte) zu einer Unterversorgung mit 1,25(OH)₂D kommen. (37)

Natürliche nutritive Vitamin D Quellen gibt es wenige, neben Wildlachs zählen UV-Licht exponierte Pilze, manche Cerealien und einige Milchprodukte dazu (47).

Dieser Mangel an Vitamin-D-haltigen Nahrungsmitteln, sowie die vermehrt auftretende Unterversorgung führen sogar dazu, dass manche Länder gewisse Lebensmittel mit Vitamin D anreichern, bevor sie in den Verkauf gelangen. (48)

Die weiter oben beschriebenen Auswirkungen eines Mangels an 1,25(OH)₂D bzw. Krankheiten, welche durch eine ausreichende Versorgung mit Vitamin D

möglicherweise verhindert werden können, sollen nachfolgend detaillierter beschrieben werden.

1.2.2 Mangelerscheinungen und Krankheitsprävention

Immunsystem

Bhalla et al. (49) stellten bereits 1983 fest, dass Monozyten, welche von allen Leukozyten die höchste Phagozytosekapazität aufweisen, den VDR dauerhaft an ihrer Zelloberfläche exprimieren. Provvedini et al. (50) zeigten, dass die Umwandlung von Monozyten in Makrophagen durch die Anwesenheit und Bindung von $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ beschleunigt werden kann. Dadurch, dass Makrophagen die erste Verteidigungslinie des menschlichen Immunsystems darstellen, könnte diese Erkenntnis darauf hindeuten, dass $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ immunmodulierende Effekte ausweisen könnte (43). Dies wird auch durch die Entdeckung von Lawson et al. (51) unterstützt, die herausfanden, dass die Prävalenz von akuten respiratorischen Erkrankungen bei ägyptischen Kindern mit Rachitis 81% betrug, verglichen mit nur 58% in der Kontrollgruppe.

Krebs

Mittlerweile existieren zahlreiche Studien, welche hohe $25(\text{OH})\text{D}$ Spiegel im Serum mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit einer Krebserkrankung assoziieren. (47)

Einige epidemiologische Studien haben angedeutet, dass ein ausreichender Spiegel von $25(\text{OH})\text{D}$ eine wichtige Auswirkung auf die Prävention von diversen soliden Tumoren hat. (47, 52-58)

Chung et al. (52) führten eine Metaanalyse betreffend Vitamin D Supplementation durch und fanden heraus, dass eine Erhöhung des Serum-Spiegels um 4ng/ml mit einer Risikoreduktion von 6% an Dickdarmkrebs zu erkranken einhergeht (47).

Eine prospektive Studie zeigte zwar keine Risikoreduktion an Prostatakrebs zu erkranken, wohl aber reduzierte sich das Sterberisiko um 57% zwischen dem Quartil mit den höchsten $25(\text{OH})\text{D}$ Spiegel und dem Quartil mit dem niedrigsten. (47, 54)

Außerdem fanden Lee et al. (59) heraus, dass zwischen dem $25(\text{OH})\text{D}$ -Spiegel und kolorektalem Krebs ein inverser Zusammenhang besteht.

In einer anderen Studie wurden knapp 1200 postmenopausale, gesunde Frauen einer der folgenden Gruppen zugeordnet: Vitamin D und Kalzium Supplementation, Kalzium-Supplementation oder Placebo. Nach vier Jahren zeigte sich, dass in der Gruppe, welche Vitamin D und Kalzium bekam, das Sterberisiko aufgrund von Malignomen signifikant niedriger war als in den beiden anderen Vergleichsgruppen (Relatives Risiko: Placebo: 1, Kalzium: 0,532, Kalzium + Vitamin D: 0,402). (60)

In einer Metaanalyse zum Thema Krebsprävention mit Vitamin D von 18 randomisierten Studien mit insgesamt über 50.000 Patientinnen und Patienten zeigte sich, dass Vitamin D möglicherweise die Krebsmortalität um bis zu 12% senken kann, wenngleich die Daten für eine statistische Signifikanz nicht ausreichen. (61)

Kardiovaskuläre Erkrankungen

In vitro Versuche zeigten, dass 25(OH)D die Aktivität bzw. das Vorhandensein von Makrophagen in arteriosklerotischen Plaques beeinflussen könnte, sowie der Entstehung von Schaumzellen in der Arterienwand vorbeugen kann. (62, 63)

In weiteren Studien wurde ein inverser Zusammenhang zwischen dem Spiegel von 25(OH)D und 1,25(OH)₂D und dem Verkalken von Koronararterien beobachtet. (64, 65)

In einer prospektiven Beobachtungsstudie mit insgesamt über 41.000 Fällen stellten Anderson et al. (66) einen signifikanten Zusammenhang zwischen niedrigem 25(OH)D Spiegel ($\leq 30\text{ng/ml}$) und der Prävalenz von arterieller Hypertonie, Hyperlipidämie und peripheren vaskulären Erkrankungen, allesamt Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse, her. Zusätzlich konnte in dieser Beobachtungsstudie ein signifikanter Zusammenhang zwischen Myokardinfarkten, Herzversagen und Schlaganfällen hergestellt werden.

Diabetes mellitus

Forouhi et al. (67) zeigten in einer groß angelegten Meta-Analyse von 11 verschiedenen prospektiven Studien eine starke Korrelation von erniedrigten 25(OH)D-Spiegeln im Plasma und der Inzidenz von Diabetes mellitus Typ II. Diesen Zusammenhang entdeckten auch George et al. (68), wenngleich nicht

genügend Evidenz dafür gefunden wurde, dass eine Supplementation von 25(OH)D Insulinresistenz bzw. Hyperglykämien positiv beeinflussen kann.

Autoimmunerkrankungen

Wie bereits weiter oben beschrieben, könnte Vitamin D einen erheblichen Einfluss auf das Immunsystem haben. So ist es wenig verwunderlich, dass es einige Studien gibt, welche Vitamin D eine Rolle in der Pathogenese von bestimmten Autoimmunerkrankungen wie z.B. Diabetes Typ I, Rheumatoide Arthritis, multipler Sklerose und Morbus Crohn zuschreiben. (47, 69, 70)

Eine Studie, durchgeführt in Iowa mit über 29.000 Frauen im Alter von 55 bis 69 Jahren, untersuchte den Zusammenhang zwischen einer oralen 25(OH)D Einnahme und der Erkrankung an rheumatoider Arthritis (RA). Dabei zeigte sich, dass das Risiko an rheumatoider Arthritis zu erkranken niedriger ist, wenn 25(OH)D über die Nahrung zugeführt bzw. supplementiert wird (71).

Es existieren mittlerweile auch viele Studien, die vermuten lassen, dass ein Mangel an 25(OH)D in der frühen Kindheit bzw. im Säuglingsalter das Risiko an Diabetes mellitus Typ I zu erkranken, erhöhen könnte. (70)

Die Prävalenz von multipler Sklerose (MS) korreliert mit der Dauer der Sonnenexposition und somit der geographischen Breite. Daher könnte die höhere Inzidenz von MS in höheren Breitengrade mit dem dortigen Vitamin D Mangel zusammenhängen (72). Dies würde sich auch mit den Ergebnissen einer großen Studie decken, in der eine Supplementation von 400 IU Vitamin D das Risiko an MS zu erkranken um 41% zu reduzieren vermochte (73).

In einer klinischen Studie bezüglich CED wurde herausgefunden, dass eine tägliche Dosis von 1200 IU Vitamin D den Serumspiegel von 25(OH)D von 27.6 ± 12.4 ng/ml auf 38.4 ± 10.8 ng/ml erhöhen konnte. Die Anzahl der Rückfälle wurde numerisch (6 aus 46 mit Vitamin D bzw. 14 von 48 mit Placebo) reduziert, wenngleich die Teilnehmerzahl für eine statistisch signifikante Aussage nicht ausreichend war. (47, 74)

Respiratorische Erkrankungen

Neugeborene mit einem 25(OH)D Spiegel von unter 10 ng/ml hatten eine doppelt so hohe Wahrscheinlichkeit eine respiratorische Krankheit zu entwickeln als Neugeborene mit einem 25(OH)D Spiegel von über 30 ng/ml (75).

Einer Studie mit japanischen Schulkindern zufolge konnte das Risiko, während der Wintermonate (Dezember bis März) an Influenza A zu erkranken, von 18.6% mit Placebo auf 10.8% mit einer Supplementation von 1200 IU Vitamin D reduziert werden. (76)

Auch bei Erwachsenen zeigte sich eine Korrelation zwischen der 25(OH)D Konzentration im Plasma und der Wahrscheinlichkeit, an einem respiratorischen Infekt zu erkranken. (77, 78)

Weiters existiert eine Metaanalyse, welche zu dem Ergebnis kam, dass Vitamin D die Anzahl an Asthmaanfällen, welche eine systemische Kortikosteroidtherapie benötigen würden, reduzieren kann. Eine Reduktion der Anfälle, welche notfallmedizinische Versorgung benötigen, wurde ebenfalls beobachtet. (79)

Neurologische Erkrankungen

Studien bezüglich Menschen mit Vitamin D Mangel und neurologischen bzw. psychischen Erkrankungen sind rar, wenngleich eine Vielzahl an Versuchen im Mausmodell vorgenommen wurden (47). So wurde in einer Studie herausgefunden, dass eine Hypovitaminose bei Mäusen in utero die Hirnentwicklung nachhaltig beeinflussen kann. (80)

Eine andere Studie bei Ratten stellte fest, dass ein pränataler Vitamin D Mangel mit schwereren, längeren Gehirnen, vergrößerten seitlichen Ventrikeln und verkleinerter Hirnrindendicke vergesellschaftet ist. (47, 81)

In einer großen finnischen Kohortenstudie mit über 9.000 Teilnehmerinnen und Teilnehmern wurde bei Männern, welche im ersten Lebensjahr mindestens 2000 IU 25(OH)D pro Tag supplementiert bekamen, verglichen mit Personen, welche geringere Dosen erhielten, ein verringertes Risiko an Schizophrenie zu erkranken festgestellt. (47, 82) In einer australischen Studie mit 743 weißen Frauen wurde herausgefunden, dass ein Vitamin D Mangel der Mutter während der Schwangerschaft, stark mit der Verringerung der Lernfähigkeit für Sprache assoziiert ist. (47, 83)

Die oben angeführten Studien lassen somit einen nicht zu unterschätzenden, auf alle Fälle aber weiter zu untersuchenden Effekt von Vitamin D auf das Gehirn vermuten.

Die meisten der oben aufgelisteten Zusammenhänge zwischen niedrigem 25(OH)D Spiegel und diversen Erkrankungen sollen keineswegs einen kausalen Zusammenhang herstellen, wenngleich sie doch erheblichen Anlass zu weiteren Untersuchungen und (Interventions)-Studien liefern. Eine Assoziation ist bei der aktuellen Studienlage nicht von der Hand zu weisen.

1.2.3 Bestimmung, Referenz- und Durchschnittswerte

Es herrscht allgemeine Übereinkunft darin, dass der 25(OH)D Spiegel im Serum die beste Auskunft über eine Hypervitaminose, Hypovitaminose, Unterversorgung oder Vergiftung gibt. (43, 47, 84-87)

Genaue Referenzangaben gestalten sich jedoch als schwierig, obwohl einige Angaben existieren die allgemein anerkannt sind. So gilt es als gesichert, dass ein 25(OH)D Spiegel im Serum von unter 5.2 ng/ml zu Rachitis bei Kindern und Osteomalazie bei Erwachsenen führt (88). 25(OH)D Konzentrationen von unter 10 ng/ml könnten auf lange Sicht gesehen auch zu beiden Erkrankungen führen (89). Spiegel unter 20 ng/ml gelten als Vitamin-D-Mangel (44). Werte zwischen 20 ng/ml und 30 ng/ml sprechen für eine Insuffizienz, bei welcher die Speicher im Körper bereits aufgebraucht sind und PTH ebenfalls schon erhöht sein kann (44, 90, 91). Serumkonzentrationen von über 30 ng/ml können als normal betrachtet werden (44), der Grund für diese Annahme besteht darin, dass Personen, die entweder in der Nähe vom Äquator wohnen oder aus einem anderen Grund den ganzen Tag der Sonne ausgesetzt sind, diese Werte aufweisen. (92, 93)

Tabelle 5 zeigt die durchschnittliche Serumkonzentration von Kindern, Erwachsenen und älteren Menschen in Europa. Auffällig ist, dass speziell in den Wintermonaten in den meisten Ländern eine Vitamin-D-Insuffizienz vorliegt, diese im Sommer aber teilweise wieder ausgeglichen wird. Saisonale Schwankungen kommen, bedingt durch die unterschiedliche starke Sonneneinstrahlung auch bei jungen, gesunden Erwachsenen vor. (43, 86)

Tabelle 5: Durchschnittliche Serumkonzentration von 25(OH)D in der europäischen Bevölkerung (Adaptiert nach Zittermann (43) (Umrechnung von nmol/l auf ng/ml durch <https://www.vitamindservice.de/umrechnung-nmol-f%C3%BCr-vitamin-d-25-cholecalciferol>, aufgerufen am 12.04.2017)

Altersgruppe und Land	Breitengrad (Nordhalbkugel)	25(OH)D Mittelwert in ng/ml		Referenz
		Sommer	Winter	
<i>Kinder</i>				
Deutschland	51	33,6	17,2	Zittermann (94)
UK: Weiße Hautfarbe	50 – 60	32	20,8	Davies et al. (95)
UK: Schwarze Hautfarbe	50 - 60	-	14,4 – 16,8	Lawson et al. (96)
Spanien	43,5	30	12,8	Docio et al. (97)
<i>Erwachsene</i>				
Finnland	60	25,2	13,6	Lehtonen-Veromaa et al. (98)
Frankreich	49	28,4	8,4	Guillemant et al. (99)
<i>Junge Erwachsene</i>				
Norwegen	70	32,4	21,2	Vik et al. (100)
Finnland	60	-	18,4	Lamberg-Allardt et al. (91)
Deutschland	51	28	12	Zittermann et al. (101)
Zentral- und Westeuropa	45 - 55	27,2	16,8	McKenna (102)
Türkei	39	22,4	-	Alagol et al. (103)
<i>Ältere Erwachsene</i>				
Norwegen	61	-	18,8	van der Wielen et al. (104)
UK	50 - 60	14	9,2	Hegarty et al. (105)
Italien	42	-	11,2	van der Wielen et al. (104)
Griechenland	35 - 38	-	9,6	van der Wielen et al. (104)

1.2.4 Supplementation

Die empfohlene Tagesdosis zur Supplementation von Vitamin D liegt aktuell bei 600 bis 800 IU beim Großteil der Bevölkerung, aber nur sofern die Knochengesundheit im Focus steht (106). Um 25(OH)D Spiegel von über 30 ng/ml zu erreichen bedarf es einer Zufuhr zwischen 1000 und 2000 IU (45). Um genauere Aussagen bezüglich der Dosierungen treffen zu können, wurde in einer Studie herausgefunden, dass 100 IU Vitamin D den Serumspiegel um 0.6 ng/ml bis 1 ng/ml erhöhen können (107).

In einer retrospektiven Kohortenstudie haben sich 50.000 IU Vitamin D₂ pro Woche für 6 bis 8 Wochen als eine effektive Therapie herausgestellt (108).

Als Erhaltungsdosis erwiesen sich 50.000 IU Vitamin D₂ alle zwei Wochen als ausreichend. (45, 109)

Andere Verabreichungszeiträume haben sich ebenfalls effektiv herausgestellt. So ist es zum Beispiel möglich, Vitamin D täglich, wöchentlich, monatlich oder sogar einmal alle 4 Monate zu geben, initial kann bei einem starken Vitamin D Mangel auch ein Bolus mit 300.000 IU verabreicht werden. (110-112)

1.3 Anatomie

Um die durchgeführten Messungen anschaulich erklären zu können, sollen die nachfolgenden Kapitel kurz die zugrundeliegende Anatomie darstellen.

1.3.1 Lendenwirbelsäule

Die Lendenwirbelsäule ist ein Teil der Wirbelsäule des Menschen, welche sich aus insgesamt 24 präsakralen Wirbeln zusammensetzt. Jeder Wirbel besteht aus einem Wirbelkörper sowie einem Bogen. Der Körper ist mechanisch stark belastbar und hat eine dünne, kompakte Außenschicht. An der Ober- bzw. Unterseite ist der zentrale Teil des Körpers porös, nur der Rand zeigt sich mit festerem Knochen besetzt. (113)

Der Wirbelbogen bildet zusammen mit der dorsalen Seite des Wirbelkörpers das Foramen vertebrale, welches das Rückenmark umschließt und mit den anderen Wirbeln den Canalis vertebralis bildet. Außerdem gehen vom Bogen zwei Querfortsätze, ein Dornfortsatz sowie Gelenksfortsätze ab. Diese dienen der angrenzenden Muskulatur bzw. den Bändern als Befestigungspunkte, andererseits bilden sie Gelenke aus. (113)

Die Lendenwirbelsäule besteht im Normalfall aus fünf Wirbeln, den Lendenwirbeln L1 bis L5. Sie sind in der Regel kräftig ausgebildet, haben einen querovalen Wirbelkörper und ein dreieckiges Foramen vertebrale (113). Abbildung 1 zeigt zwei Ansichten eines Lendenwirbelkörpers. Besonders sei an dieser Stelle auf den Wirbelkörper sowie die Processus costarii verwiesen.

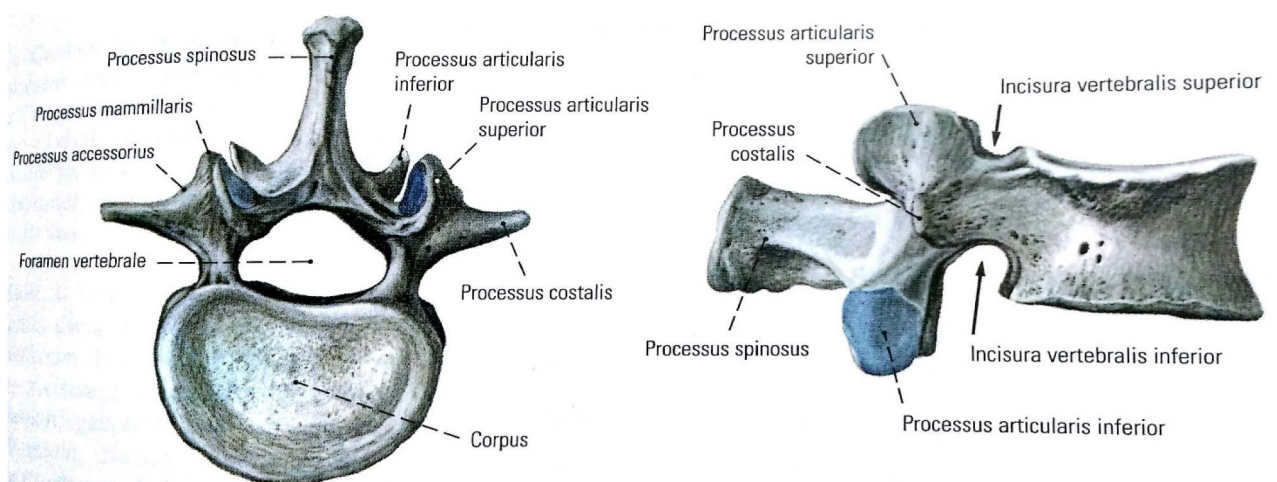


Abbildung 1: Lendenwirbelkörper Ansicht von oben und von rechts (modifiziert nach Fanghänel et al. (113))

1.3.2 M. psoas major

Der M. psoas major zählt, zusammen mit dem variabel vorkommenden M. psoas minor und dem M. iliacus zu den inneren oder vorderen Hüftmuskeln. Er vereinigt sich mit dem M. iliacus zum M. iliopsoas, welcher durch die Lacuna musculorum Richtung Oberschenkel zieht und dort schlussendlich seinen Ansatz findet. (113)

Der M. psoas major besteht aus zwei unterschiedliche Schichten, einer oberflächlichen und einer tiefen. Die oberflächliche hat ihren Ursprung zwischen dem zwölften Brustwirbelkörper und dem vierten Lendenwirbelkörper sowie der dazugehörigen Disci intervertebrales. Die tiefe Schicht entspringt an den Processus costarii aller Lendenwirbelkörper. (113)

Der Ansatz ist, dort bereits als M. iliopsoas, am Trochanter minor des Femurs. Die Blutversorgung übernehmen die A. obturatoria sowie die A. iliolumbalis, welche beide aus der A. iliaca interna abzweigen.

Äste aus dem Plexus lumbalis sowie Äste aus dem N. femoralis (L2-L3) übernehmen die nervale Versorgung. (113)

Der M. psoas bzw. der M. iliopsoas zählen zu den wichtigsten Hüftbeugern, außerdem bewirkt er eine Außenrotation sowie Adduktion. In der Rückenlage ist er von Bedeutung, um den Rumpf gegenüber den Beinen aufzurichten. (113)

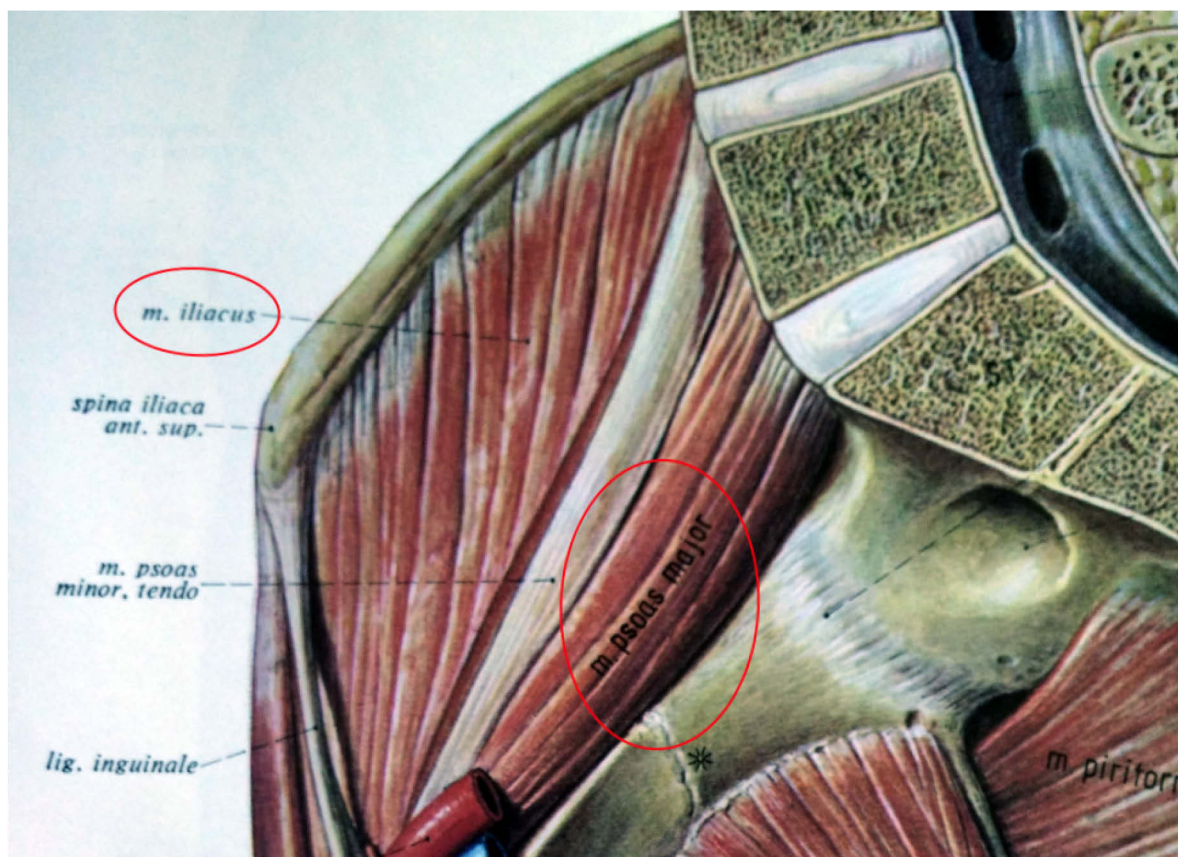


Abbildung 2: M. iliacus und M. psoas major (Sagittalschnitt) (modifiziert nach Sobotta et al. (114))

1.3.3 Muskulatur der Bauchwand

Die Bauchwand besteht aus drei Schichten, der Tela subcutanea, den Bauchmuskeln und der Fascia transversalis. Die Mm. obliqui externus et internus abdominis verlaufen schräg, der M. transversus abdominis quer und der M. rectus abdominis verläuft in Längsrichtung. (113)

Der M. rectus abdominis entspringt beidseits vom knorpeligen Teil der fünften bis siebten Rippe sowie teilweise vom Processus xiphoideus. Er verläuft kaudalwärts und setzt im Bereich der Symphyse an. (113)

Der M. obliquus externus abdominis hat seinen zackenartigen Ursprung im Bereich der sechsten bis zwölften Rippe, verläuft dann schräg (von laterokranial nach mediokaudal) in Richtung Rektusscheide in welche er einstrahlt. (113)

Die Fasern des M. obliquus internus abdominis verlaufen genau perpendicular zu denen des M. obliquus ext. abd. von der Fascia thoracolumbalis, der Crista iliaca, der Linea intermedia, der Spina iliaca ant. sup. und dem Lig. Inguinale Richtung Rippen und Rektusscheide. (113)

Der M. transversus abdominis umgibt mit seinem horizontalen Faserverlauf die Bauchhöhle von den Lendenwirbeln bis zur Linea alba. Er entspringt von den Rippenknorpeln der siebten bis zwölften Rippe, der Fascia thoracolumbalis, dem Lig. Iliolumbale, dem Labium internum der Crista iliaca und dem Ligamentum inguinale. Seinen Ansatz findet er an der Linea alba. (113)

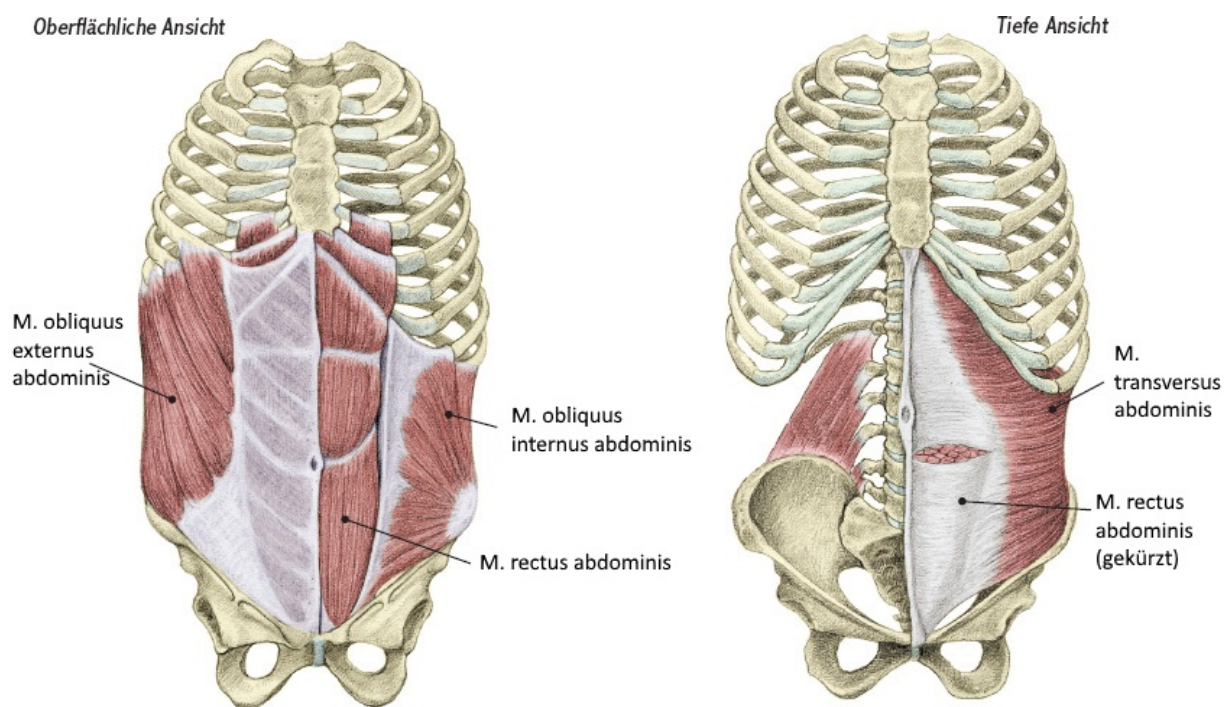


Abbildung 3: Bauchwandmuskulatur (oberflächliche und tiefe Schicht) (modifiziert nach <https://core-and-more.jimdo.com>)

1.3.4 M. erector spinae

M. erector spinae ist eine Sammelbezeichnung für die primäre oder auch autochtone Rückenmuskulatur, welche sich aus einer Vielzahl unterschiedlicher kleinerer Muskeln zusammensetzt. (113)

Die Muskulatur ist paarig angelegt, verläuft jeweils rechts und links der Wirbelsäule, vom Hinterhaupt bis zum Os sacrum. Der M. erector spinae liegt in einem osteofibrösen Kanal, gebildet durch die Dorn- und Querfortsätze der HWS, der Rippen, den Rippenfortsätzen der LWS und der Fascia thoracolumbalis. Die Hauptaufgabe besteht in der Aufrichtung und Drehung der Wirbelsäule sowie der Feinregulation der Kopfbewegungen. (113)

1.3.5 M. quadratus lumborum

Er zählt zu den dorsalen Bauchmuskeln und liegt eingebettet zwischen der Fascia thoracolumbalis hinten und der Fascia transversalis vorne. Er besteht dabei aus zwei Teilen, der dorsale Teil entspringt an der Crista iliaca und dem Ligamentum iliolumbale. Der ventrale, schwächere Teil hat seinen Ursprung in den Processus costarii der zweiten bis vierten Lendenwirbel. Beide inserieren an der zwölften Rippe, der dorsale Teil außerdem an den Processus costarii der Lendenwirbel eins bis vier. Innerviert wird er durch den N. subcostalis und den Rami anteriores der Segmente Th12 bis L3. Die Blutversorgung übernehmen die Arteriae lumbales, manchmal auch der Ramus lumbalis der A. iliolumbalis oder die A. subcostalis. Hauptaufgabe ist die Verspannung der hinteren Bauchwand und somit die Fixierung der LWS. Zusätzlich fungiert er durch seinen Ansatz an der zwölften Rippe als Atemhilfsmuskel(113).

1.3.6 Muskeln im Schnittbild

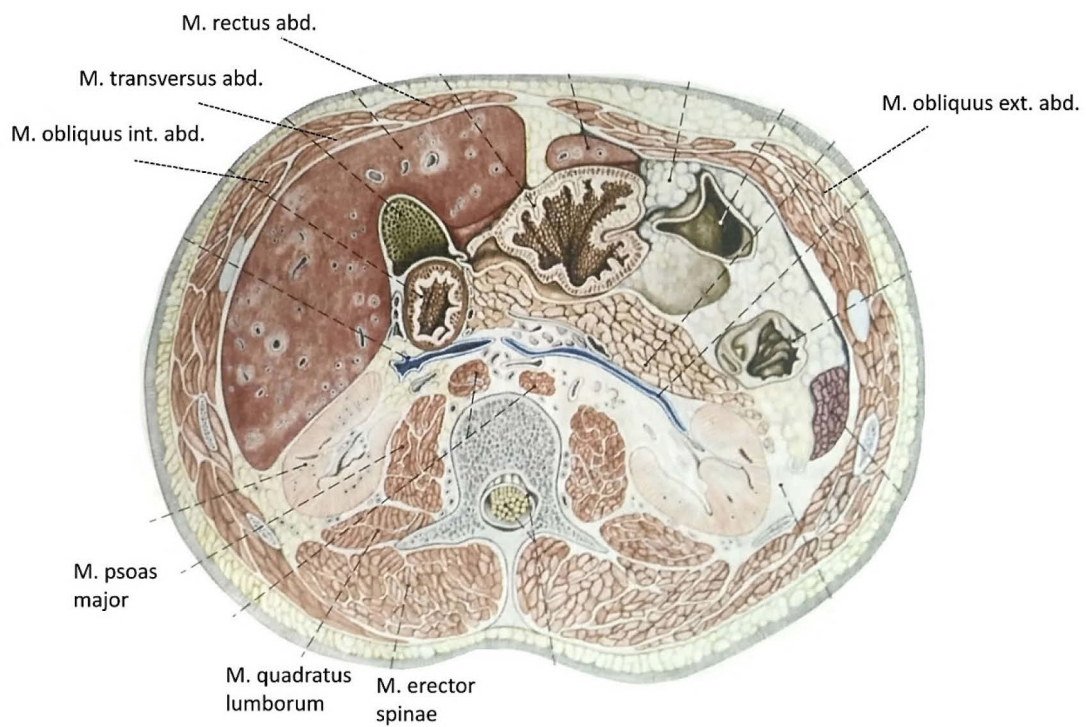


Abbildung 4: Bauchwandmuskulatur, M. psoas major, M. quadratus lumborum, M. erector spine im Schnittbild (modifiziert nach Fanghänel et al. (113))

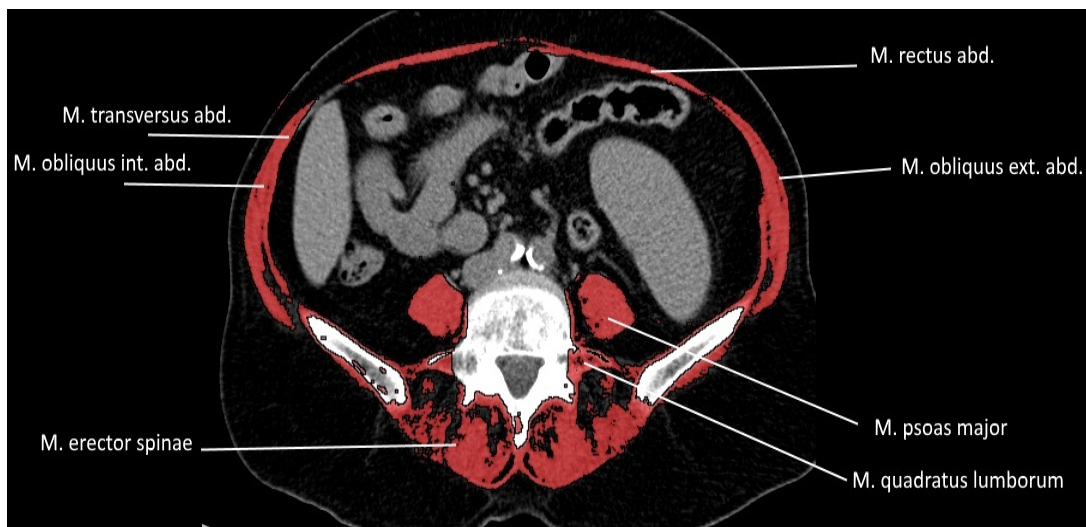


Abbildung 5: Bauchwandmuskulatur, M. psoas major, M. quadratus lumborum, M. erector spinae in der CT

1.4 Sarkopenie

Die *European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP)* definiert die Sarkopenie als “progressive and generalised loss of skeletal muscle mass and strength with a risk of adverse outcomes such as physical disability, poor quality of life and death” (115). Die EWGSOP empfiehlt zur Diagnosesicherung die beiden Kriterien „Verringerung von Muskelmasse“ und „Verringerung der Muskelfunktion“, entweder durch Schwäche oder geringe Leistung. (115)

Bei Sarkopenie wird grundsätzlich zwischen primärer und sekundärer unterschieden. Die primäre Sarkopenie zeichnet sich dadurch aus, dass kein anderer Grund außer das zunehmende Alter der Patientinnen und Patienten gefunden werden kann. (115)

Die sekundäre Sarkopenie wird weiter eingeteilt in aktivitätsbezogene, krankheitsbezogene und ernährungsbezogene. Die aktivitätsbezogene kann dabei durch Bettlägerigkeit, durch eine vorwiegend sitzende Lebensgestaltung oder durch Situationen, in welchen eine Schwerelosigkeit herrscht, hervorgerufen werden. (115)

Die krankheitsbezogene Sarkopenie geht mit schwerem Organversagen (z.B. Herz, Lunge, Hirn, Leber, Niere), inflammatorischen, endokrinen oder malignen Erkrankungen einher. (115)

Eine ernährungsbedingte Sarkopenie wird meist durch einen Mangel an Protein oder eine Unterversorgung der Gesamtkalorien verursacht. Diese Dysbalance zwischen Energieverbrauch und Energieaufnahme resultiert meist aus Malabsorption, gastrointestinalen Erkrankungen oder Medikamenten welche eine Anorexie verursachen. (115)

Neben der Unterteilung nach der Ursache gibt es noch eine weitere Einteilung, die Schweregrade betreffend.

Tabelle 6: Staging Sarkopenie nach Cruz-Jentoft et al. (115)

Stadium	Muskelmasse	Stärke	Leistung
Präsarkopenie	↓		
Sarkopenie	↓	↓	oder ↓
Schwere Sarkopenie	↓	↓	↓

1.4.1 Messmethoden

Um die weiter oben beschriebenen drei Kriterien (Muskelmasse, Kraft, Leistung) zu messen gibt es eine Reihe von Methoden.

Zur Bestimmung der Muskelmasse haben sich bildgebende Verfahren wie CT oder MRT als Goldstandard erwiesen. Sie können gut zwischen Muskeln und Fett unterscheiden und erlauben so ein sehr genaues Ausmessen bestimmter Muskeln bzw. Muskelgruppen. Die sogenannte Dual Energy X-Ray Absorptiometry erwies sich ebenfalls als genau. Andere Methoden, wie die Bioimpedanzmessung, anthropometrische Methoden mittels Umfang- und Hautfaltenmessung oder die sogenannten TBK (Total body potassium per fat-free soft tissue) haben sich im klinischen Setting als leicht einsetzbar, wenn auch als ungenauer gezeigt. (115)

Zwei Tests stellten sich für die Bestimmung der Stärke eines Menschen als gut geeignet heraus: Die Stärke des Handgriffs bzw. die Stärke der Knieflexoren oder der Knieextensoren. Aufgrund der besseren Verfügbarkeit hat sich der Handgriffstest im klinischen Setting behauptet, während der Extensions-/Flexionstest im Kniegelenk in der Forschung vermehrt Anwendung findet. (115)

Für die Bestimmung der physischen Leistungsfähigkeit wird einer der folgenden Tests empfohlen: „Short physical performance battery“ (SPPB), „Usual gait speed“, „Timed get-up-and-go test“ (TGUG) und „stair climb power test“ SCPT.(115)

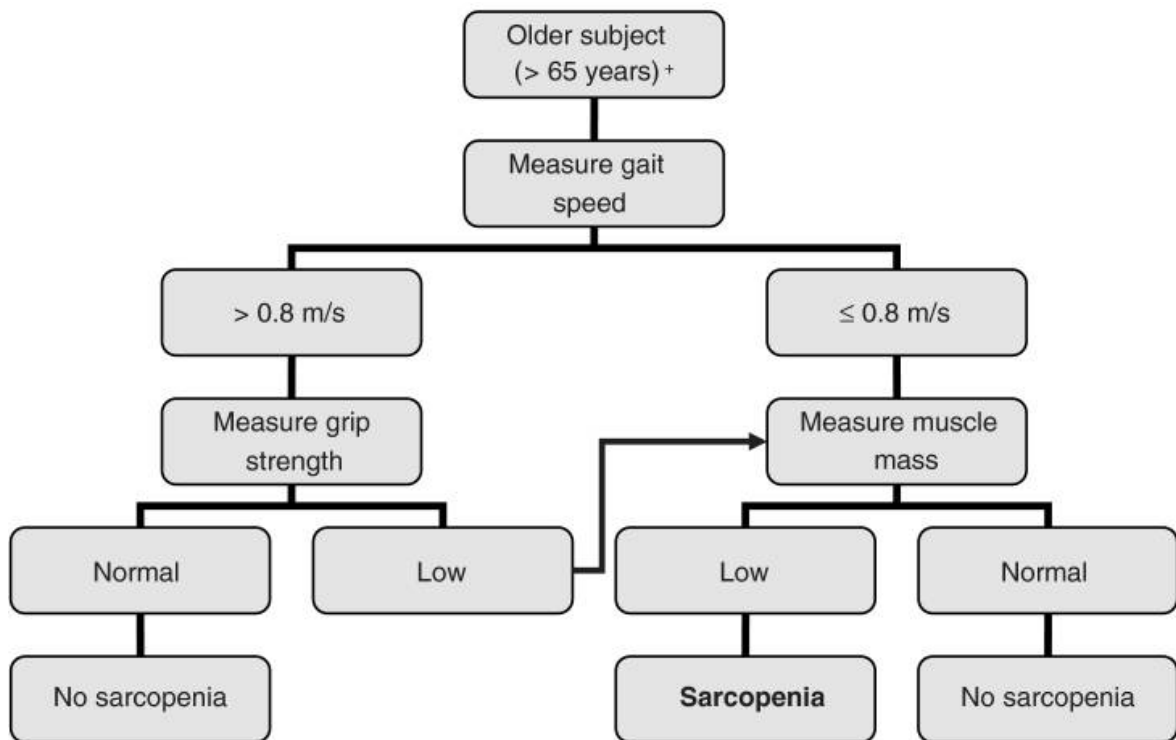
Mithilfe des SPPB wird die Balance, die Gangart, die Kraft und die Ausdauer beurteilt. Die Patientin oder der Patient wird gebeten, Fuß an Fuß nebeneinander, leicht versetzt (Semi-Tandem) und hintereinander (Ferse an Fußspitze) zu stehen, es wird die Zeit für eine 2.5m Gehstrecke sowie die Zeit, die benötigt wird um fünfmal von einem Sessel aufzustehen und sich wieder zu setzen gemessen. (116)

Die Gangart bzw. die Geschwindigkeit des Ganges kann für sich auch als einzelner Test vorgenommen werden. (117)

Im Rahmen des TGUG soll die Patientin oder der Patient von einem Sessel aufstehen, eine kurze Strecke gehen und danach wieder auf dem Stuhl Platz nehmen. Dabei wird die Balance auf einer 5-Punkte-Skala beurteilt. (118)

Der SCPT kann für wissenschaftliche Fragestellungen verwendet werden und verspricht eine ähnliche Aussagekraft wie deutliche aufwendigere Methoden. (119)

Folgender Algorithmus von der EWGSOP zur Diagnose der Sarkopenie empfohlen:



* Comorbidity and individual circumstances that may explain each finding must be considered

+ This algorithm can also be applied to younger individuals at risk

Abbildung 6: Algorithmus zur Diagnosestellung Sarkopenie nach Cruz-Jentoft et al. (115)

1.4.2 Ursachen

Genauso vielfältig wie die Klassifikation der Sarkopenie präsentieren sich auch die Ursachen.

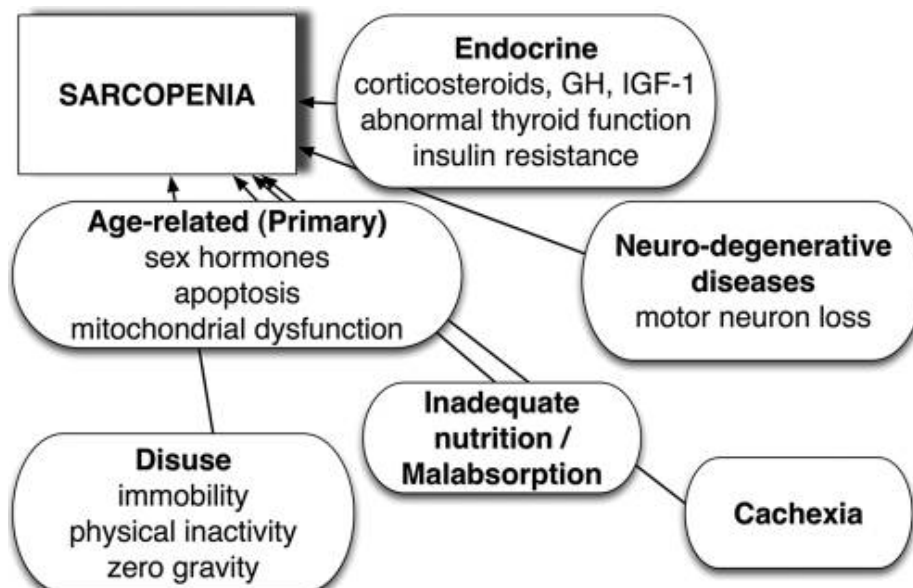


Abbildung 7: Ursachen der Sarkopenie nach Cruz-Jentoft et al. (115)

1.5 Osteoporose und Osteopenie

Die Osteoporose ist eine systemische Knochenerkrankung, gekennzeichnet durch eine verringerte Knochenmasse und eine pathologische Mikroarchitektur des Knochengewebes, verbunden mit einer erhöhten Frakturwahrscheinlichkeit und Knocheninstabilität. (120)

Osteopenie ist eine Vorstufe der Osteoporose. Bei einem T-Score von unter -2.5 Standardabweichungen (SD) von der Peak Bone Mass (durchschnittliche Knochendichte bei gesunden, 30-jährigen, geschlechtsgleichen Personen) spricht man von einer manifesten Osteoporose bei inadäquaten Frakturen, zwischen -2.5 SD und -1 SD von Osteopenie. (121)

1.5.1 Ursachen und Risikofaktoren

Grundsätzlich wird zwischen primärer und sekundärer Osteoporose unterschieden. Die primäre Osteoporose tritt dabei ohne erkennbare Ursachen, meist in höherem Lebensalter auf. Sie wird weiter eingeteilt in die juvenile, die postmenopausale und in die senile Osteoporose. (122)

Die sekundäre Form stellt sich als Begleiterkrankung anderer Pathologien dar. Eine Übersicht über die verschiedenen Formen sowie beispielhafte Erkrankungen bietet Tabelle 7.

Tabelle 7: Sekundäre Osteoporose, Einteilung nach Ringe (122)

Endokrine Ursachen	Mb. Cushing
Störungen des Hormonhaushalts mit Folgen auf den Knochen	Hyperthyreose
	Hyperparathyreodismus
Metabolische Ursachen	Homocystinurie
Störungen im Knochenstoffwechsel	Diabetes mellitus
Medikamentöse Ursachen	Glukokortikoide
Nebenwirkungen	Tamoxifen
	Heparin
Onkologische Ursachen	Plasmazytome
Tumorerkrankungen des Knochensystems	Knochenmarkskarzinome
Immunologische Ursachen	Chronische Polyarthritis
Störungen des stetigen Knochenumbaus durch Immunreaktionen	
Mechanische Ursachen	Immobilisation
Rückbildung der Knochenstabilität durch mangelnde Belastung	Lähmungen
Sonstige Ursachen	CRPS

Daneben gibt es noch einige Sonderformen wie die Osteoporosis circumscripta cranii, die Osteoporosis congenita und die renale Osteodystrophie. (122)

Als ein bedeutender Risikofaktor gilt das fortschreitende Lebensalter. Studien haben gezeigt, dass für die gesamte Gruppe der sogenannten Major Osteoporotic Fractures (MOF) (Hüftkopf, Wirbelkörper, Ober- bzw. Unterarm) die Inzidenz zwischen dem 50. und 90. Lebensjahr pro Dekade um das ca. zweifache ansteigt. (123)

Die Inzidenzen von Wirbelkörper-, Hüftkopf- und klinischen Frakturen sind bei Frauen über 60 doppelt so hoch wie bei Männern desselben Alters. Dies deutet darauf hin, dass das Geschlecht ebenfalls einen bedeutenden Risikofaktor darstellt, wenngleich die Daten dies nicht eindeutig belegen können. (123)

Nikotin sowie COPD gilt sowohl bei Frauen als auch bei Männern als mäßiger Risikofaktor für MOF. (123)

Ein geringes Körpergewicht ($BMI < 20 \text{ kg/m}^2$) ist einerseits mit einer erhöhten Frakturwahrscheinlichkeit, andererseits auch mit einer verminderten Knochendichte assoziiert. (124)

1.5.2 Therapieansätze

Die Basistherapie beinhaltet die Maßnahmen zur Frakturprophylaxe durch Muskelkraft- und Koordinationsstärkung, Immobilisationsvermeidung und – soweit möglich – Minimierung der Risikofaktoren. Auf eine ausreichende Kalziumzufuhr (1000mg täglich) sollte geachtet, der Vitamin-D-Spiegel kontrolliert und gegebenenfalls supplementiert werden (800 bis 1000 IU täglich und sofern keine Kontraindikationen vorliegen). Bei Vorliegen einer sekundären Osteoporose steht die Behandlung der Grunderkrankung im Vordergrund. (123)

Das primäre Ziel der medikamentösen Therapie der Osteoporose stellt die Vermeidung von Frakturen dar. Medikamente, welche nachgewiesenermaßen diesen Effekt bewirken, sind Bisphosphonate, selektive Östrogenrezeptormodulatoren (SERMs), Denosumab, Östrogene, Teriparatid, und Parathormon. (123)

2 Material und Methoden

2.1 Studienhintergrund

Ein Zusammenhang zwischen Vitamin D Mangel und Mortalität von nicht kritisch Kranken wurde bereits durch diverse Studien nachgewiesen (125-127). Der Einfluss des Vitamin D Spiegels auf die Population von kritisch Kranken und deren Sterblichkeit wurde in der VITdAL-Studie ebenfalls untersucht, die Ergebnisse legen dabei nahe, dass ein schwerer Vitamin D Mangel (definiert als 25-hydroxyvitamin D Spiegel ≤ 12 ng/mL) die Sterblichkeit dieser Gruppe beeinflussen kann (128). Aufgrund der in den vergangenen Jahren stark gestiegenen Anzahl an CT-Scans und der somit verfügbaren Daten haben wir untersucht, ob sich durch die Analyse von morphometrischen Parametern von Muskel und Knochen eine Vorhersage bezüglich diverser Outcomes wie z.B. Sterblichkeit oder ICU-Aufenthaltsdauer treffen lässt (129). Außerdem wurde der Einfluss einer Vitamin D Supplementation auf diese Parameter beleuchtet.

2.2 Datengewinnung

In der ursprünglichen VITdAL-Studie wurden insgesamt 475 Patientinnen und Patienten inkludiert. Aus diesen 475 wurde für diese Arbeit eine manuelle Vorauswahl nach dem Kriterium getroffen, ob grundsätzlich CT Scans von beliebigen Körperregionen vorhanden sind. Danach wurden von den verbliebenen Patientinnen und Patienten alle vorhandenen Schichtaufnahmen durchgesehen und analysiert, ob verwertbare Bilder darunter sind. Wir beschränkten uns dabei auf Scans der Becken-, Lumbal- sowie Abdominalregion. Diese wurden aus dem Radiologiesystem des Krankenhauses als DICAM-Dateien exportiert und anschließend vermessen. Den genauen Ablauf zeigt Abbildung 8. Zusätzlich zu den Schichtbildern wurden die klinische sowie epidemiologische Daten wie Alter, Geschlecht, Körpergewicht, Körpergröße, Aufnahmediagnose, Überlebensdauer und die Dauer des Spitalsaufenthaltes erhoben.

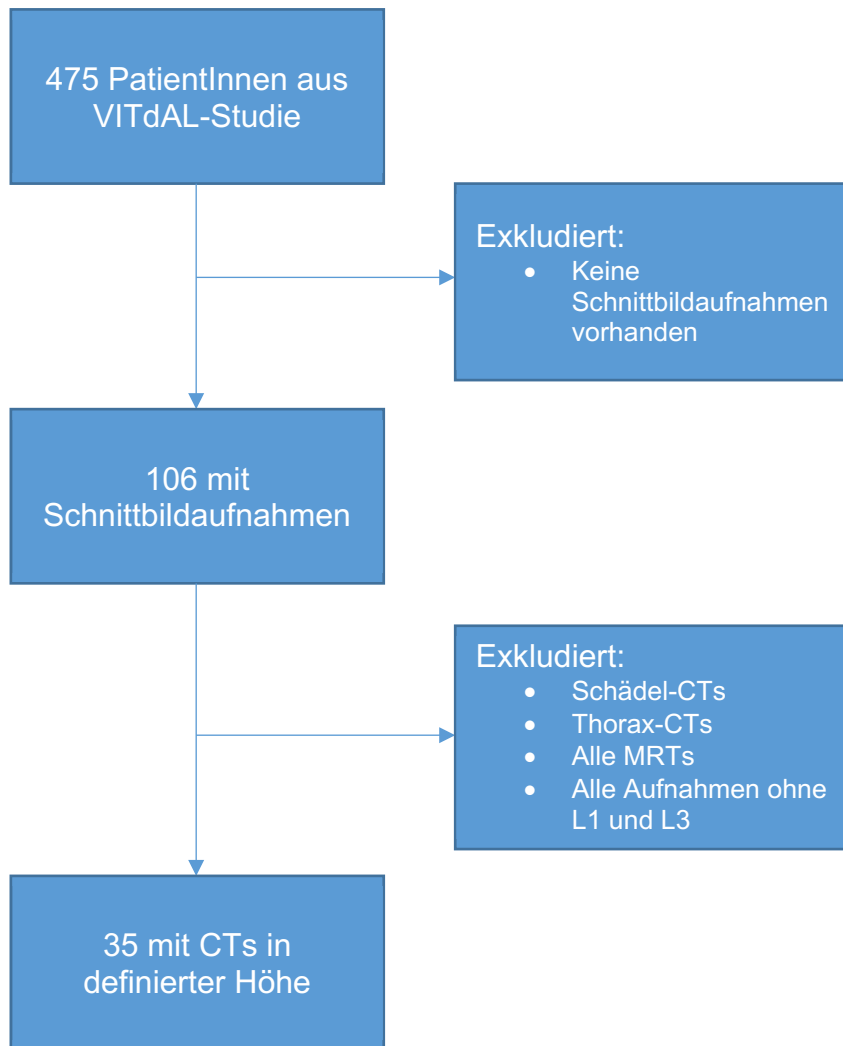


Abbildung 8: Auswahl der Patientinnen und Patienten

2.3 Ausschlusskriterien

Scans, die mehr als 6 Monate vor, bzw. mehr als 3 Tage nach der Aufnahme auf der Intensivstation gemacht wurden, wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt.

Ebenfalls konnten Aufnahmen, in denen eine Messung nicht aussagekräftig war (z.B. durch Frakturen, Abszesse oder Artefakte) nicht in die Analyse miteinbezogen werden.

2.4 Software

2.4.1 SPSS und Microsoft Excel

Für die statistische Auswertung wurde IBM SPSS Statistics in der Version 23 benutzt.

Für die initiale Datenerfassung sowie zur Dokumentation wurde Microsoft Excel 2016 verwendet.

2.4.2 OsiriX

Für die Analyse und Vermessung der Schichtaufnahmen wurde OsiriX 8.0 herangezogen.

2.5 Bildanalyse

Die erhobenen morphometrischen Parameter lassen sich grob in zwei Gruppen unterteilen: Muskuläre und Knöcherne.

Im Folgenden werden die einzelnen Werte sowie deren Zustandekommen detailliert beschrieben.

2.5.1 M. psoas major

Die Total Psoas Area (TPA) in cm^2 ist als die Summe der Querschnittsfläche der beiden Psoasmuskeln (Psoas Area Right, PAR sowie Psoas Area Left, PAL) in einer definierten Schicht zu verstehen. Die TPA wurde auf Höhe L3 gemessen, an der Stelle, an der beide Cristae iliacae zum ersten Mal deutlich sichtbar sind. Die Messungen wurden dabei händisch, im Weichteilfenster durchgeführt, die beiden Psoasmuskeln wurden manuell mit dem Stiftwerkzeug umrandet, der Grenzwert für Muskulatur wurde zwischen -29 bis 150 HU festgelegt (130, 131). Die TPA wurde auf die Körperoberfläche (berechnet nach der Mosteller Formel) normalisiert. Als Cut-Off Wert für Sarkopenie wurden $642 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ für Frauen bzw. $784 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ für Männer gewählt. (132)

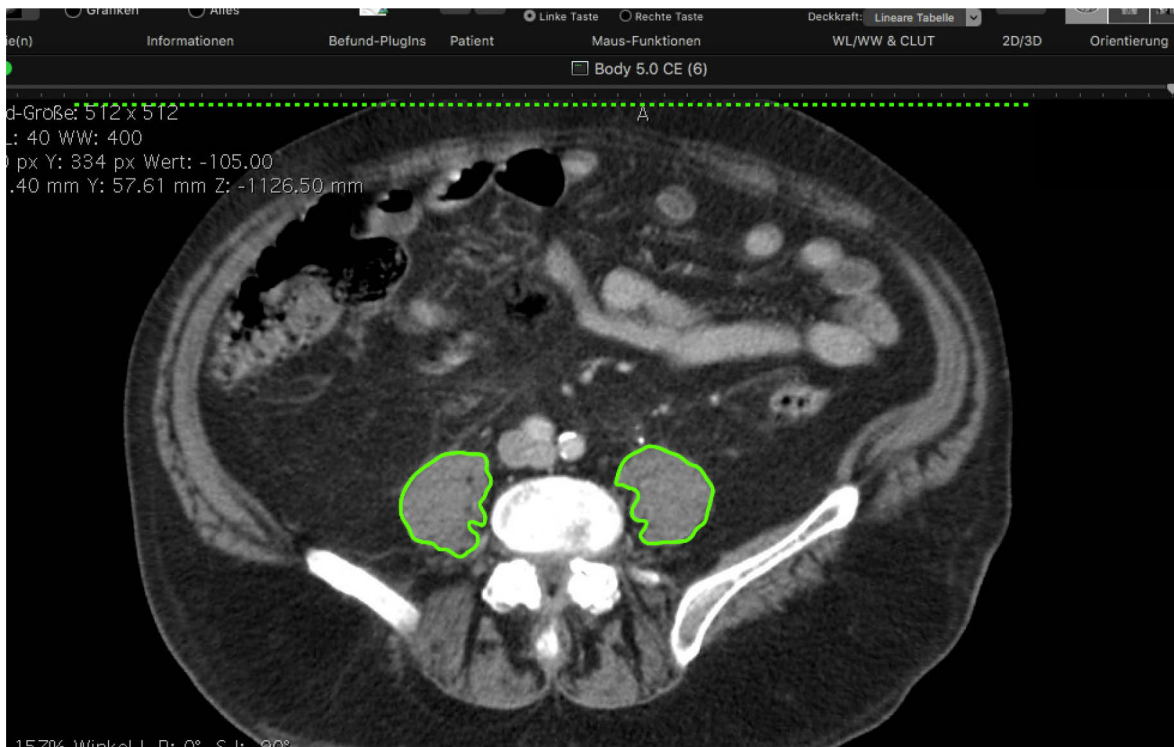


Abbildung 9: TPA Messung

Die Psoas Muscle Density (PMD) in HU ist ein Surrogatparameter für die tatsächliche Dichte der Psoasmuskulatur und kann somit wie die TPA ebenfalls als Sarkopenieindikator herangezogen werden. Gemessen wurde die Abschwächung der Röntgenstrahlen innerhalb der händisch umrandeten Region des rechten (RHU) sowie linken Psoas (LHU). Wie von Joglekar et al. (133) beschrieben, berechnet sich die PMD aus dem arithmetischen Mittelwert von $RHU \times PAR / TPA$ und $LHU \times PAL / TPA$. Als Cut-Off-Wert für Sarkopenie wurde 31.3 HU bei Frauen sowie 33.3 HU bei Männern gewählt. (134)

2.5.2 Abdominalmuskulatur

Als Indikator für die gesamte Muskelmasse der Patientinnen und Patienten wurde der Skeletal Muscle Index (SMI) berechnet.

Es wurde wiederum L3, wenn beide Cristae iliacae deutlich sichtbar sind als Bezugspunkt herangezogen. Von dieser Schicht wurden zwei aufeinander folgende Bilder ausgewählt, in denen die Cross Sectional Muscle Mass (CSMM) in cm^2 gemessen wird. Die Muskeln, die in dieser Ebene zu finden sind, sind der M. psoas major, der M. erector spinae, der M. quadratus lumborum sowie die Muskeln der Bauchwand (Mm. rectus abdominis, transversus abdominis, obliquus ext. und obliquus int.). Als Grenzwert für Muskulatur wurde -29 bis +150 HU definiert. Offensichtlich nicht zur Muskulatur gehörende Flächen (z.B. Nieren,

Darm) wurden manuell entfernt. Die Summe der Querschnittsflächen aller oben erwähnten Muskeln ergab die CSMM. Der SMI berechnet sich als Mittelwert der beiden zusammenhängenden CSMM, normalisiert auf die Körperoberfläche, welche mit der Mosteller-Formel (Körperoberfläche [m²] = (Körpergröße [cm] x Gewicht [kg] / 3600)^{1/2}) berechnet wurde. Werte unterhalb von 52.4 cm²/m² für Männer bzw. 38.5 cm²/m² bei Frauen wurden als Sarkopenie klassifiziert. (131)

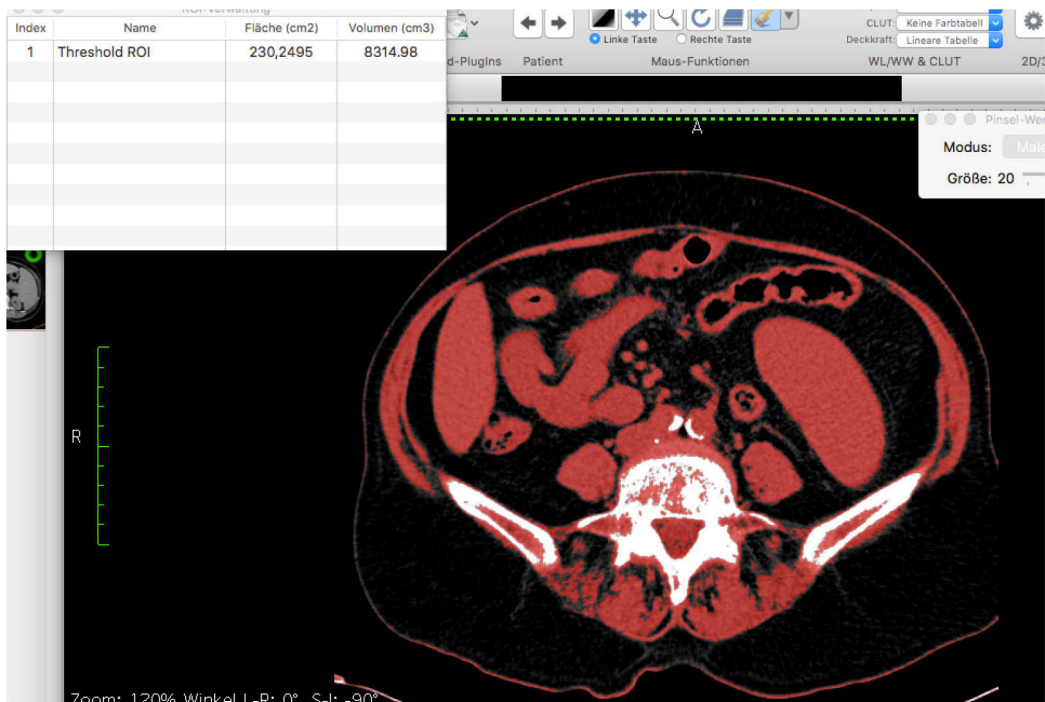


Abbildung 10: CSMM Grenzwert -29 bis 150, ohne manuelle Korrektur.

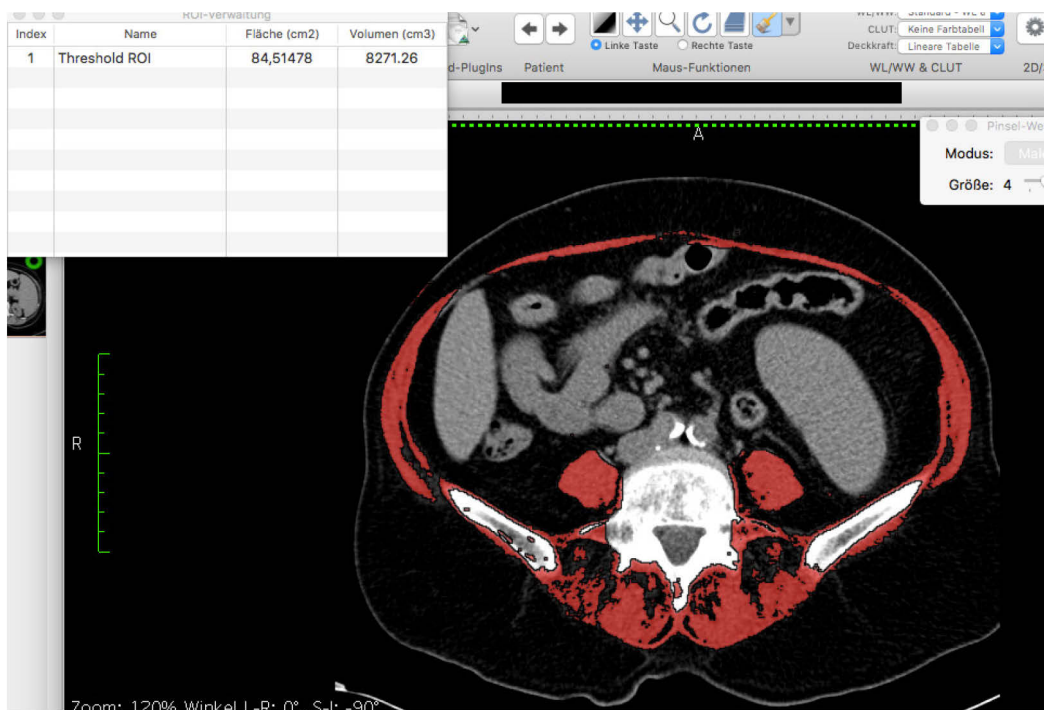


Abbildung 11: CSMM Grenzwert -29 bis 150, mit manueller Korrektur

2.5.3 Knochendichte

Für die Knochendichte diente wiederum ein Surrogatparameter, die Abschwächung der Röntgenstrahlen des CT Geräts in HU, welche wiederum sehr gut mit der Bone Mineral Density korreliert (135). Als Referenzpunkt wurde, wie von Lee et al. (136) beschrieben der Wirbelkörper von L1 verwendet. Die mittlere Abschwächung der Strahlen im Wirbelkörper wurde innerhalb einer manuell platzierten, ellipsoiden Region of Interest im anterioren trabekulären Knochen gemessen. Diese Messungen wurden für alle Patientinnen und Patienten in der axialen Ebene durchgeführt. Um etwaige Ungenauigkeiten ausgleichen zu können, wurden die Messungen in der sagittalen Ebene (soweit möglich ohne Kenntnis der axialen Messung) wiederholt und aus beiden Messergebnissen wurde der Mittelwert berechnet.



Abbildung 12: Knochendichte axiale Ebene

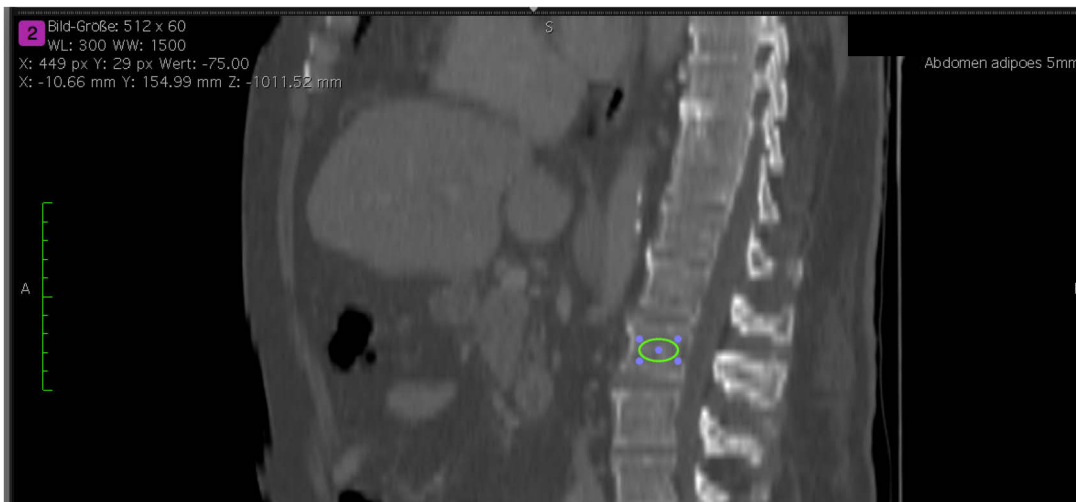


Abbildung 13: Knochendichte sagittale Ebene

2.6 Statistische Analyse

Für alle kontinuierlichen Variablen wurde der arithmetische Mittelwert sowie die Standardabweichung berechnet. Die Probandinnen und Probanden wurden geschlechterspezifisch und mit den weiter oben beschriebenen entsprechenden Cut-Off-Werten in eine Sarkopenie- bzw. Nicht-Sarkopeniegruppe (für BMD in „wahrscheinlich Osteoporose“ und „wahrscheinlich keine Osteoporose“) aufgeteilt. Mittels Zweistichproben-t-Tests wurden die Gruppen untereinander verglichen, ob sie sich hinsichtlich der 6-Monats-Mortalität bzw. der ICU-Aufenthaltsdauer unterscheiden.

Zur Überprüfung der stochastischen Unabhängigkeit zwischen Sarkopenie- und Nicht-Sarkopeniegruppe (bzw. der „wahrscheinlich Osteoporose“ und „nicht-wahrscheinlich Osteoporose“ Gruppe), wurde der Chi-Quadrat-Test mit einer Yates-Korrektur (wegen der geringen Menge an Daten) verwendet.

Um die Korrelation der morphometrischen Parameter und dem Alter zu messen, wurde der Pearson-Korrelationskoeffizient herangezogen. Zweiseitige p-Werte von kleiner als 0.05 wurden als statistisch signifikant erachtet.

Für alle statistischen Berechnungen wurde das Softwarepaket SPSS Statistics in der Version 23 von IBM (SPSS Inc, Somers, NY, USA) verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Charakteristik des Studienkollektivs

Insgesamt konnten 37 Probandinnen und Probanden in die Auswertung miteinbezogen werden. 18 (49%) davon waren Frauen, 19 (51%) waren Männer. Das mittlere Alter betrug 58.8 ± 17.3 Jahre.

Der mittlere BMI betrug 26 kg/m^2 und war in der Subgruppe der Frauen höher als bei den Männern.

3.1.1 ICU-Aufnahmegründe

Die verschiedenen Aufnahmediagnosen in die ICU wurden in die folgenden sechs Kategorien einsortiert und in Abbildung 14 dargestellt:

- Neurologisch
- Gastrointestinal
- Kardiovaskulär
- Traumatisch
- Respiratorisch
- Infektiologisch (ua. Sepsis)

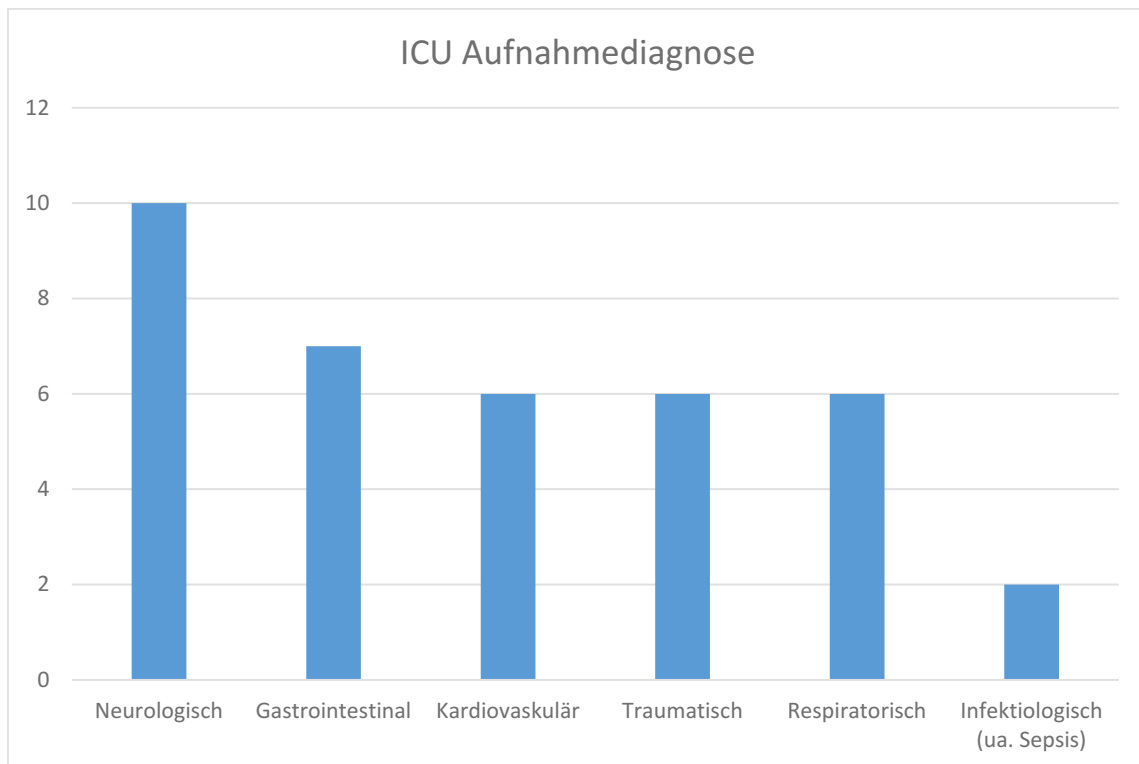


Abbildung 14: Aufnahmegründe ICU nach Kategorien

3.2 Morphometrische Parameter

Die morphometrischen Parameter Total Psoas Area, Psoas Muscle Density, Skeletal Muscle Index wurden auf Höhe L3 erhoben, an der Stelle, an der beide Cristae iliacae erstmals deutlich erkennbar waren. Von den ursprünglich 37 CTs konnte die besagte Höhe bei insgesamt 26 Personen (14 Männer, 12 Frauen) eingestellt und die morphometrischen Parameter erhoben werden. Bei den restlichen 11 war die Höhe entweder aufgrund begrenzter Daten nicht vorhanden, oder die zu messenden Flächen wurden durch Verletzungen oder Abszesse künstlich verändert.

Bone Mineral Density wurde auf Höhe L1 gemessen, in 36 CTs konnte der LWK1 eingestellt und vermessen werden, ein Scan davon war aufgrund einer Fraktur im LWK1 nicht verwertbar.

TPA wurde auf die Körperoberfläche normalisiert und betrug $624 \text{ mm}^2/\text{m}^2$. Die geschlechterspezifische Analyse ergab, dass Frauen im Durchschnitt eine geringere TPA haben als Männer ($749 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ und $478 \text{ mm}^2/\text{m}^2$).

Ähnlich verhielt es sich mit den anderen Parametern, Frauen haben im Vergleich zu Männern eine niedrigere Dichte im M. psoas (41.3 HU und 34.6 HU), weniger Muskulatur im Bereich L3 ($76.81 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ und $62.36 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) und eine geringere Knochendichte (157.2 HU und 141.1 HU). Die genauen Ergebnisse sind in Tabelle 8 bzw. in Abbildung 15, Abbildung 16, Abbildung 17 und Abbildung 18 aufgelistet.

Tabelle 8: TPA, PMD, SMI, BMD Gesamt, Männer, Frauen

	Gesamt	Männer	Frauen	P-Wert
<i>Alter</i>	58.8 ± 17.3	55.7 ± 18.6	62.1 ± 15.6	0.26
<i>BMI</i>	26 ± 4.4	25.4 ± 4.0	26.6 ± 4.8	0.41
<i>TPA [mm²/m²]</i>	624 ± 233	749 ± 225	478 ± 145	0.002
<i>PMD [HU]</i>	38.2 ± 11.8	41.3 ± 14.1	34.6 ± 7.6	0.16
<i>SMI [cm²/m²]</i>	70.14 ± 14.79	76.81 ± 14.01	62.36 ± 11.92	0.01
<i>BMD [HU]</i>	149.2 ± 55.1	157.2 ± 51.9	141.1 ± 58.5	0.4

3.3 Sarkopenie und Osteopenie anhand morphometrischer Parameter

Wie oben beschrieben, wurden gewisse Cut-Off-Werte herangezogen, um anhand der morphometrischen Parameter eine wahrscheinliche Osteopenie oder Osteoporose bzw. eine Sarkopenie zu erkennen. Diese sind nochmals in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Cut-Off-Werte für Sarkopenie und Osteopenie bzw. Osteoporose (131, 132, 134, 136)

	Sarkopenie		Osteopenie	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
TPA [mm^2/m^2]	784	642	-	-
PMD [HU]	33.3	31.3	-	-
SMI [cm^2/m^2]	52.4	38.5	-	-
BMD [HU]	-	-	≤ 110	≤ 110

Legt man die Grenzwerte für die TPA zugrunde, zeigt sich eine Sarkopenie in 69% der Patientinnen und Patienten, insgesamt waren Frauen stärker davon betroffen (83% der Frauen, 57% der Männer). Bei der PMD und dem SMI war der Anteil an Sarkopenie leidender Patientinnen und Patienten deutlich geringer (35% sowie 4%).

Eine hohe Wahrscheinlichkeit für Osteoporose zeigt sich bei 22% aller Männer sowie bei 33% aller Frauen. Detaillierte Ergebnisse finden sich in Tabelle 10.

Tabelle 10: Sarkopenie und Osteoporose anhand von TPA, PMD, SMI und BMD

	Gesamt	Männer	Frauen
Sarkopenie (TPA)	18 von 26 (69%)	8 von 14 (57%)	10 von 12 (83%)
Sarkopenie (PMD)	9 von 26 (35%)	6 von 14 (43%)	3 von 12 (25%)
Sarkopenie (SMI)	1 von 26 (4%)	1 von 14 (14%)	0 (0%)
Osteoporose (BMD)	10 von 36 (28%)	4 von 18 (22%)	6 von 18 (33%)

3.4 Geschlechterspezifische morphometrische Parameter

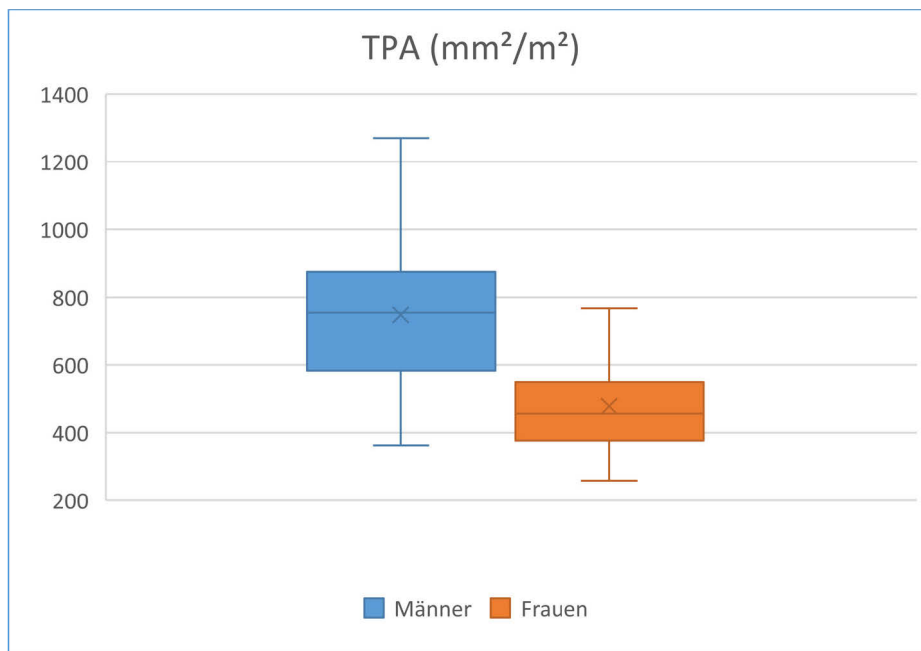


Abbildung 15: TPA getrennt nach Geschlecht

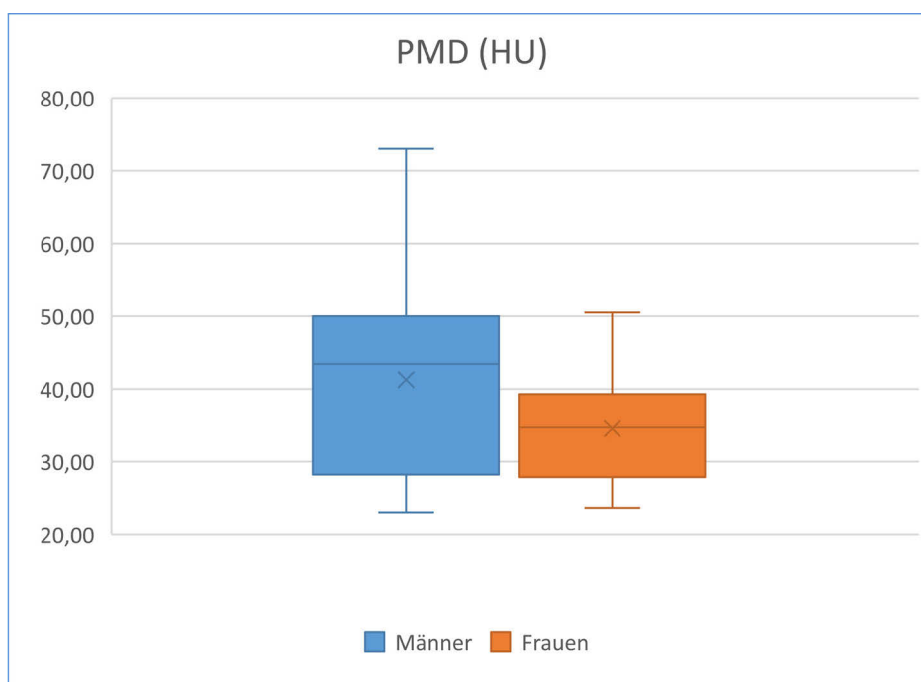


Abbildung 16: PMD getrennt nach Geschlecht

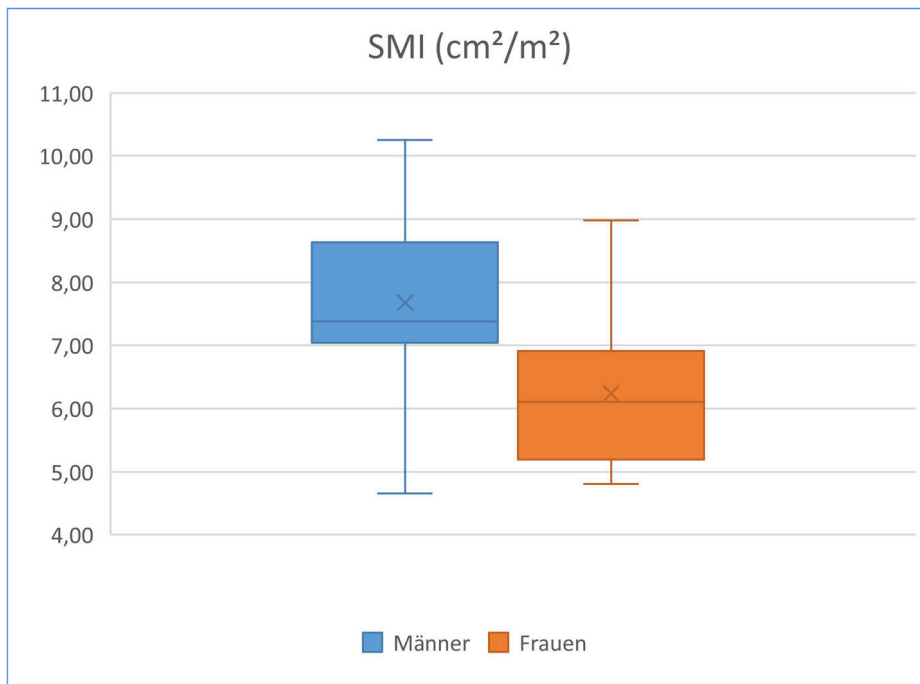


Abbildung 17: SMI getrennt nach Geschlecht

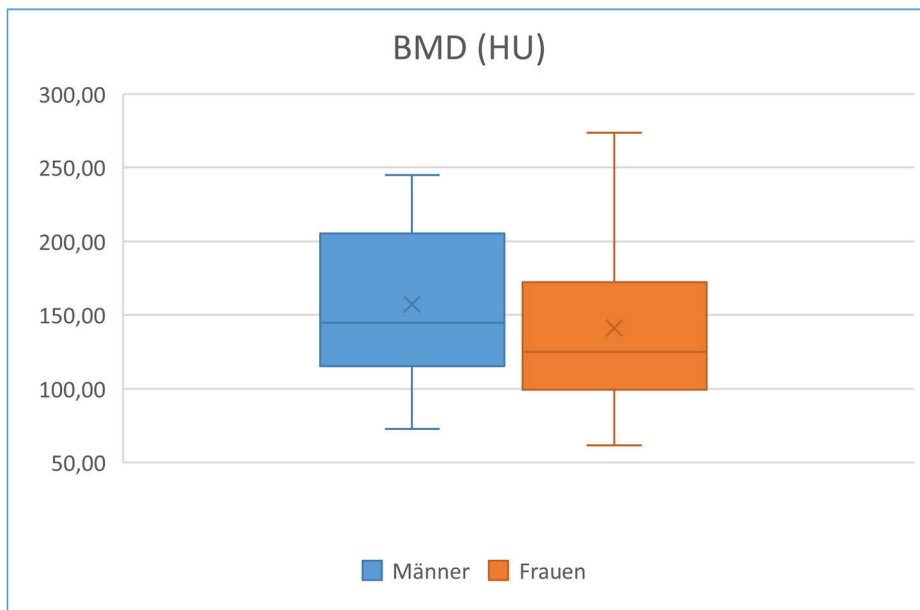


Abbildung 18: BMD getrennt nach Geschlecht

Alle morphometrischen Parameter zeigten eine negative Korrelation mit dem Alter (TPA: $r=-0.67$, $p<0.001$; PMD: $r=-0.46$, $p=0.01$; SMI: $r=-0.53$, $p<0.003$; BMD: $r=-0.62$, $p<0.001$).

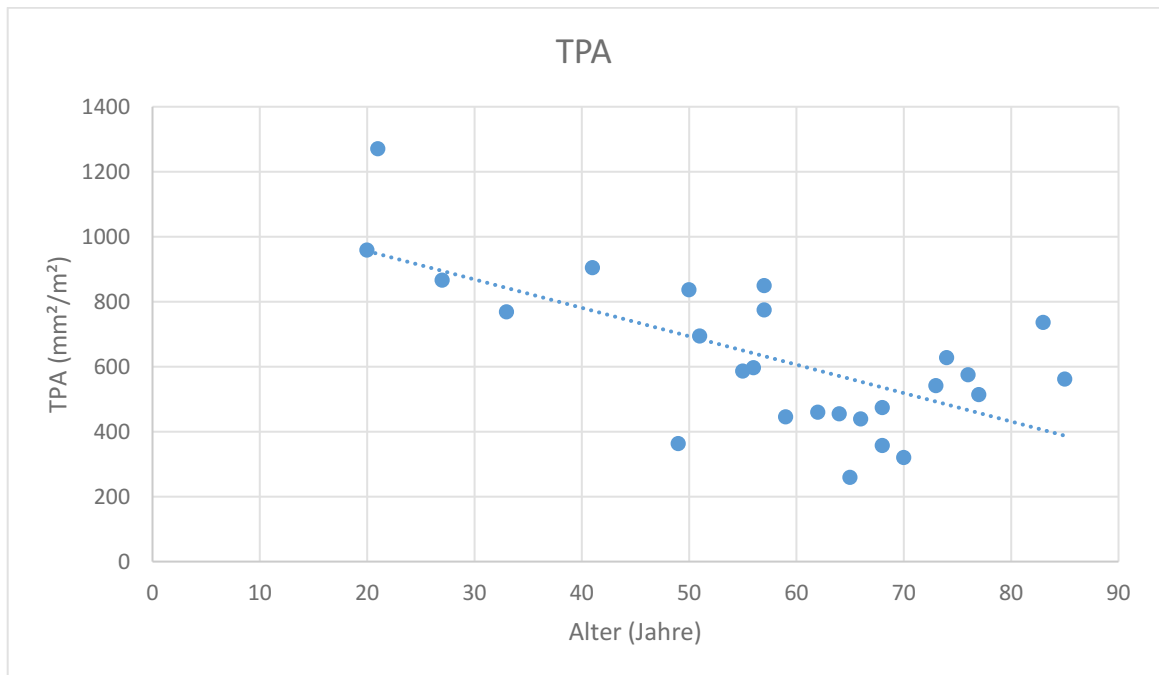


Abbildung 19: TPA in Abhängigkeit vom Lebensalter

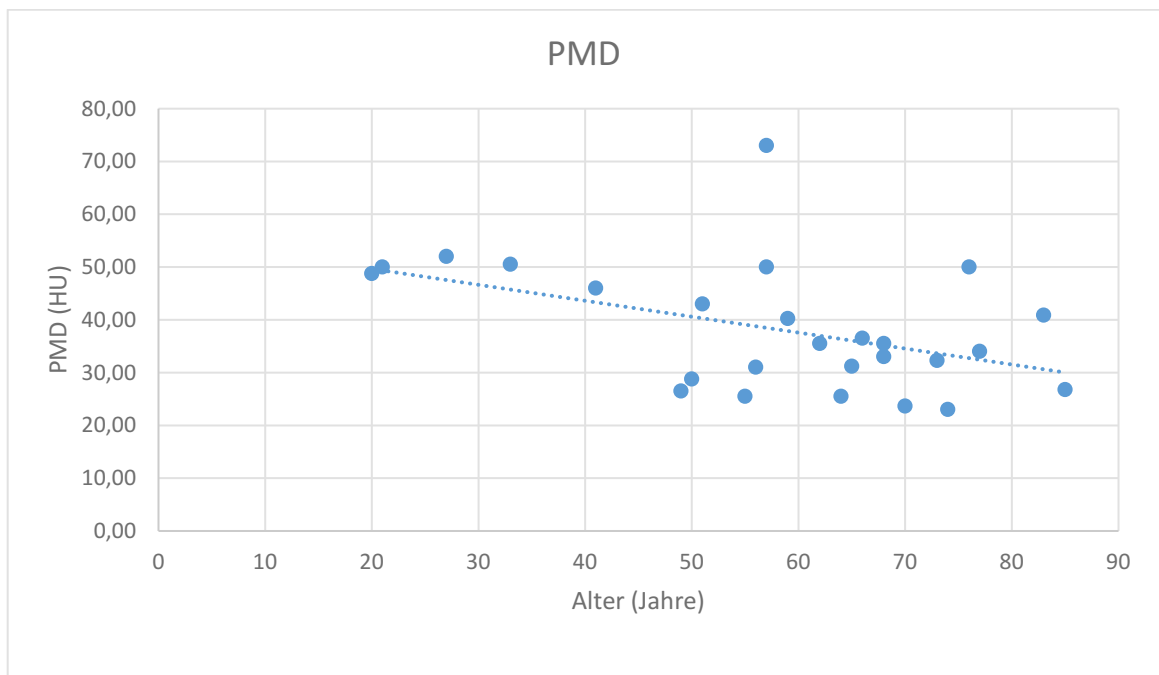


Abbildung 20: PMD in Abhängigkeit vom Lebensalter

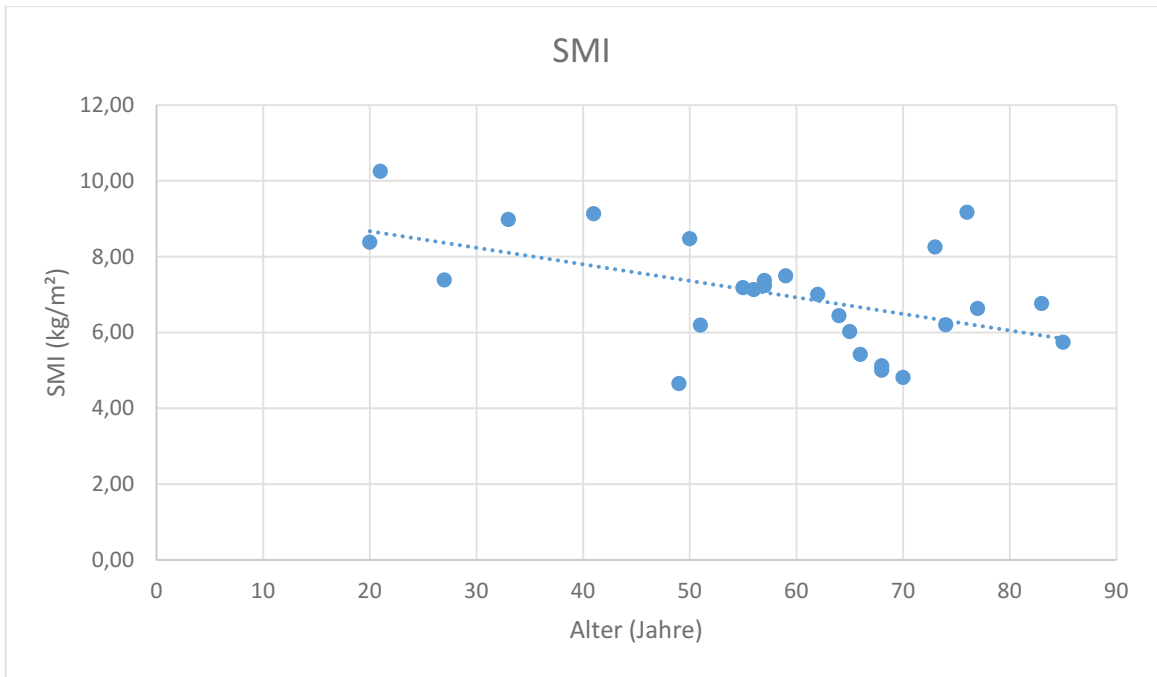


Abbildung 21: SMI in Abhängigkeit vom Lebensalter

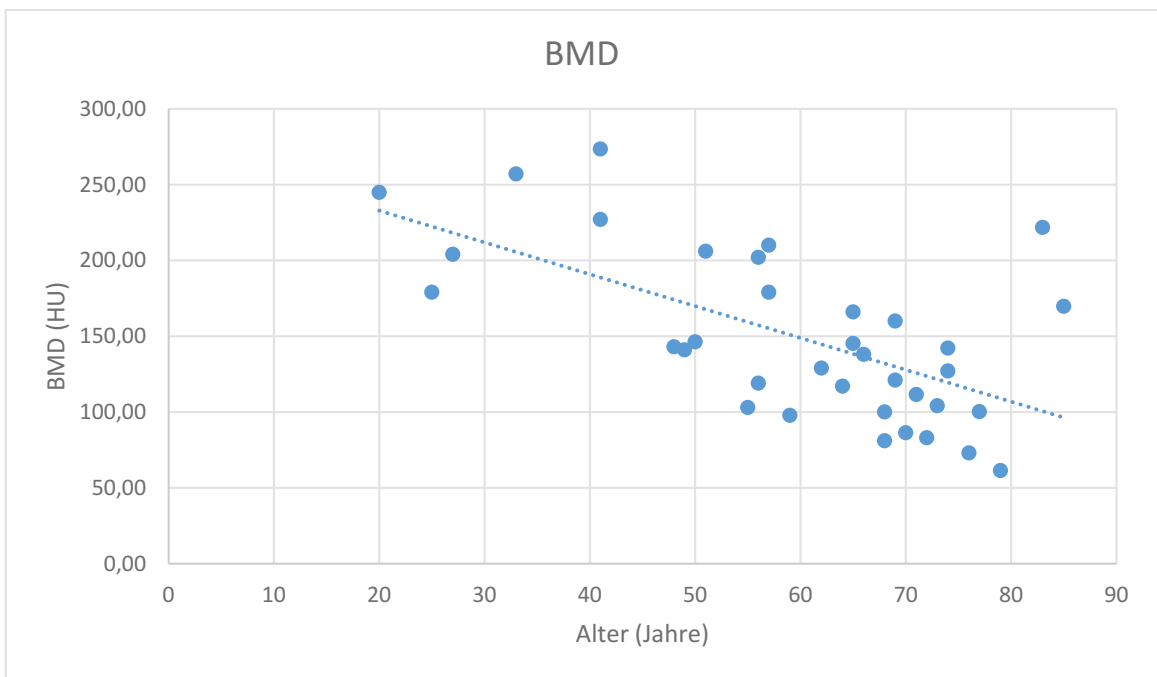


Abbildung 22: BMD in Abhängigkeit vom Lebensalter

3.5 ICU-Aufenthaltsdauer und Sterblichkeit

Die mittlere Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation betrug für alle Patientinnen und Patienten 17.3 ± 12.5 Tage. Ein signifikanter Unterschied zwischen der Sarkopeniegruppe bzw. der Nicht-Sarkopeniegruppe (klassifiziert nach jeweils TPA, PMD) sowie zwischen der Gruppe, die wahrscheinlich eine Osteoporose hat und der Gruppe, die wahrscheinlich keine Osteoporose hat, besteht nicht.

Tabelle 11: ICU-Aufenthaltsdauer in Tagen (Vergleich Sarkopenie vs. Nicht-Sarkopenie, wahrscheinlich Osteoporose vs. wahrscheinlich keine Osteoporose)

	Sarkopenie	Keine Sarkopenie	P-Wert
Klassifiziert nach TPA	15 ± 10.9	18.1 ± 9.0	0.49
Klassifiziert nach PMD	13.4 ± 10.3	17.3 ± 10.3	0.38
Klassifiziert nach SMI*	31 ± 0.0	15.4 ± 10.0	0.14
	Wahrscheinlich Osteoporose	Wahrscheinlich keine Osteoporose	
Klassifiziert nach BMD	14.0 ± 8.6	18.6 ± 13.7	0.34

* Nur ein Patient wurde als sarkopenisch klassifiziert

Es konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der 6-Monats-Mortalität festgestellt werden.

Tabelle 12: 6-Monats-Mortalität nach ICU-Aufenthalt (Vergleich Sarkopenie vs. Nicht-Sarkopenie, wahrscheinlich Osteoporose vs. wahrscheinlich keine Osteoporose)

	Sarkopenie	Keine Sarkopenie	P-Wert**
Klassifiziert nach TPA	28%	13%	0.73
Klassifiziert nach PMD	22%	24%	1.0
Klassifiziert nach SMI*	100%	20%	0.52
	Wahrscheinlich Osteoporose	Wahrscheinlich keine Osteoporose	
Klassifiziert nach BMD	30%	31%	1.0

** Mit Yates-Korrektur

Die Resultate betreffend den SMI sind nicht aussagekräftig, da bei der Analyse nur ein Patient als sarkopenisch klassifiziert wurde.

Vergleicht man die Gruppe der Überlebenden (n=26) mit der Gruppe der Verstorbenen (n=11, definiert als verstorben innerhalb von 6 Monaten nach Studieneinschluss) konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied bezüglich der morphometrischen Parameter festgestellt werden, wenngleich eine Tendenz zu niedrigeren Werten in der Gruppe der Verstorbenen zu erkennen ist.

Tabelle 13: Vergleich Überlebende mit Verstorbenen bezüglich TPA, PMD, SMI und BMD

	Überlebende (n=26)	Verstorbene (n=11)	P-Wert
TPA (mm ² /m ²) *	652 ± 239	530 ± 204	0.27
PMD (HU) *	38.4 ± 12.8	37.4 ± 8.9	0.85
SMI (cm ² /m ²) *	7.03 ± 1.30	6.96 ± 2.11	0.92
BMD (HU) **	151 ± 54.4	145.8 ± 59.2	0.81

*11 Patienten in der Analyse von TPA, BMD und SMI ausgeschlossen, aufgrund fehlender CT-Bilder in bestimmter Höhe, davon 5 Überlebende und 6 Verstorbene.

** 1 Patient ausgeschlossen, aufgrund einer Wirbelkörperfraktur auf Höhe L1, aus der Gruppe der Überlebenden

4 Diskussion

Das Ziel dieser Diplomarbeit war die Untersuchung, inwiefern aus routinemäßig durchgeführten Schnittbildaufnahmen Aussagen über eine mögliche vorhandene Sarkopenie bzw. Osteopenie oder Osteoporose getroffen werden können und ob diese mit wichtigen Endpunkten korrelieren.

Als morphometrische Parameter wurden dabei aus der wissenschaftlichen Literatur bekannte und beschriebene Größen gewählt.

Der wohl am häufigsten benutzte Parameter für die Bestimmung von Sarkopenie ist die Total Psoas Area (TPA). Valero et al. (132) definierten die TPA als die Querschnittsfläche beider Mm. psoas auf Höhe L3, an der Stelle, an der beide Cristae iliacae erstmals klar sichtbar sind.

Ein weiterer muskulärer Parameter ist die gesamte Querschnittsfläche der Muskulatur auf Höhe L3, die Cross Sectional Muscle Mass (Skeletal Muscle Index, SMI) wie von Prado et al. (131) beschrieben.

Natürlich spielt nicht nur die Querschnittsfläche eine Rolle, sondern auch das dort vorhandene Muskelgewebe. Nachdem Muskulatur im CT andere Hounsfield-Unit-Werte aufweist als z.B. Fett oder Knochen, kann sie relativ gut differenziert werden. Es wurde die von Joglekar et al. (133) vorgestellte Methode zur Bestimmung der Dichte der Psoasmuskulatur (PMD) verwendet.

Lee et al. (136) beschrieben außerdem eine Methode, mit welcher die Knochendichte näherungsweise über die Absorption der Röntgenstrahlen eines CT-Scans bestimmt werden kann und somit Hinweise auf eine mögliche Osteoporose bzw. Osteopenie geben kann.

Sarkopenie und Osteopenie können als Marker für die Gebrechlichkeit von Patientinnen und Patienten herangezogen werden, so ist es besonders wichtig, diese unkompliziert erkennen und gegebenenfalls entgegensteuern zu können da Sarkopenie und Osteopenie möglicherweise eine wichtige Rolle in Bezug auf Langzeitmortalität und Krankenhausaufenthaltsdauer haben könnten. (137)

Wie zu erwarten war, zeigte sich bei Männern durchschnittlich eine höhere TPA, PMD, SMI und Bone Mineral Density (BMD), dies legt den Schluss nahe, dass die Untergrenze für Sarkopenie bzw. Osteopenie geschlechterspezifisch gezogen werden sollte.

Außerdem zeigte sich eine stetige Abnahme der morphometrischen Parameter mit dem Lebensalter. Ein signifikanter Einfluss auf Mortalität bzw. ICU-LOS wurde nicht festgestellt.

Bei dieser Analyse gibt es eine Reihe von Limitationen zu beachten. So sind die Ergebnisse durch die Patientenzahl mit 37 Patientinnen und Patienten mit Vorsicht zu genießen, für TPA, SMI und PMD konnten nur 26 Scans verwertet werden, wodurch die Aussagekraft und die statistische Signifikanz nochmals verringert wird.

Aufgrund der retrospektiven Natur dieser Analyse variiert der Zeitpunkt der Schnittbildaufnahmen teilweise um 6 Monate, auch dies muss berücksichtigt werden. Außerdem wurden teilweise unterschiedliche CT-Protokolle mit unterschiedlichen Schichtdicken, mit oder ohne Kontrastmittel verwendet. Messfehler sind daher nicht ausschließbar.

Da die Sammlung der Bilder und der Daten sowie die Ausmessung der morphometrischen Parameter von einer Person durchgeführt wurden, kann eine objektiv durchgeführte Messung nicht garantiert werden.

Trotz dieser Limitationen zeigten sich interessante, möglicherweise klinisch relevante Trends. So sind alle vier Parameter in der Gruppe der nach sechs Monaten noch Lebenden im Durchschnitt höher als bei den Verstorbenen.

Wenngleich die Werte nicht statistisch signifikant sind, so bieten sie doch Anlass zu weiteren Untersuchungen in einer größeren Patientengruppe.

Ein weiterer interessanter Aspekt ist, dass die ICU-Aufenthaltsdauer, in der nach TPA und PMD als nicht sarkopenisch klassifizierten Patientinnen und Patienten im Durchschnitt (aber nicht statistisch signifikant) höher war, als in der Sarkopeniegruppe. Ein möglicher Grund für dieses unerwartete Ergebnis wäre die erhöhte Mortalität.

Es scheint, als ob TPA und SMI keine gut geeigneten prognostischen Parameter der Mortalität darstellen, es wird an dieser Stelle aber auch darauf hingewiesen, dass für die verschiedenen Parameter unterschiedliche Cut-Off-Werte in der Literatur existieren. Andere Studien zeigten ähnliche Ergebnisse (138-142). Wie von Wagner et al. (142), Amini et al. (143) und Valero et al. (132) beschrieben, scheint das Gesamtvolumen der Psoasmuskulatur ein besser

geeigneter Parameter für die Mortalität zu sein, dies war jedoch nicht Gegenstand der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Analyse von morphometrischen zweidimensionalen Parametern von Muskel und Knochen in dieser Arbeit aufgrund der geringen Fallzahl keine statistisch signifikante Aussage zulässt. Es finden sich jedoch starke Indizien, dass zwischen einer Sarkopenie und der Mortalität von ICU-Patienten ein Zusammenhang bestehen könnte, welche Gegenstand weiterer, größerer Studien sein sollten.

5 Literaturverzeichnis

1. Berthelsen PG, Cronqvist M. The first intensive care unit in the world: Copenhagen 1953. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003;47(10):1190-5.
2. Lassen HC. A preliminary report on the 1952 epidemic of poliomyelitis in Copenhagen with special reference to the treatment of acute respiratory insufficiency. *Lancet.* 1953;1(6749):37-41.
3. Andersen EW, Ibsen B. The anaesthetic management of patients with poliomyelitis and respiratory paralysis. *Br Med J.* 1954;1(4865):786-8.
4. Gopalratnam K, Forde IC, O'Connor JV, Kaufman DA. Less Is More in the ICU: Resuscitation, Oxygenation and Routine Tests. *Seminars in respiratory and critical care medicine.* 2016;37(1):23-33.
5. Miranda DR, de Rijk A, Schaufeli W. Simplified Therapeutic Intervention Scoring System: the TISS-28 items--results from a multicenter study. *Crit Care Med.* 1996;24(1):64-73.
6. Fair allocation of intensive care unit resources. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156(4 Pt 1):1282-301.
7. Dawson S, Runk JA. Right patient? Right bed? A question of appropriateness. *AACN Clin Issues.* 2000;11(3):375-85.
8. Pirret AM. Utilizing TISS to differentiate between intensive care and high-dependency patients and to identify nursing skill requirements. *Intensive & critical care nursing.* 2002;18(1):19-26.
9. Valentin A, Ferdinande P, Improvement EWGoQ. Recommendations on basic requirements for intensive care units: structural and organizational aspects. *Intensive Care Med.* 2011;37(10):1575-87.
10. Intensive Care Society. *Guidelines for the Provision of Intensive Care Services.* 2015.
11. Department of Health U. *Health Building Notes 04-02 - Critical Care Units.* 2013.
12. Kramer AA, Zimmerman JE. A predictive model for the early identification of patients at risk for a prolonged intensive care unit length of stay. *BMC Medical Informatics and Decision Making.* 2010;10:27.
13. Pronovost PJ, Waters H, Dorman T. Impact of critical care physician workforce for intensive care unit physician staffing. *Curr Opin Crit Care.* 2001;7(6):456-9.
14. Shortell SM. Continuity of medical care: conceptualization and measurement. *Med Care.* 1976;14(5):377-91.
15. Gulliford M, Naithani S, Morgan M. What is 'continuity of care'? *J Health Serv Res Policy.* 2006;11(4):248-50.
16. Wilcox ME, Chong CA, Niven DJ, Rubenfeld GD, Rowan KM, Wunsch H, et al. Do intensivist staffing patterns influence hospital mortality following ICU admission? A systematic review and meta-analyses. *Crit Care Med.* 2013;41(10):2253-74.
17. West E, Barron DN, Harrison D, Rafferty AM, Rowan K, Sanderson C. Nurse staffing, medical staffing and mortality in Intensive Care: An observational study. *Int J Nurs Stud.* 2014;51(5):781-94.

18. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126(3 Suppl):338S-400S.
19. Ribic C, Lim W, Cook D, Crowther M. Low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis in medical-surgical critically ill patients: a systematic review. *J Crit Care*. 2009;24(2):197-205.
20. Alhazzani W, Lim W, Jaeschke RZ, Murad MH, Cade J, Cook DJ. Heparin thromboprophylaxis in medical-surgical critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med*. 2013;41(9):2088-98.
21. Ho KM, Chavan S, Pilcher D. Omission of early thromboprophylaxis and mortality in critically ill patients: a multicenter registry study. *Chest*. 2011;140(6):1436-46.
22. Intensive Care Society. *Venous Thromboprophylaxis in Critical Care*. 2008.
23. van Nieuwenhoven CA, Vandenbroucke-Grauls C, van Tiel FH, Joore HC, van Schijndel RJ, van der Tweel I, et al. Feasibility and effects of the semirecumbent position to prevent ventilator-associated pneumonia: a randomized study. *Crit Care Med*. 2006;34(2):396-402.
24. Loveday HP, Wilson JA, Pratt RJ, Golsorkhi M, Tingle A, Bak A, et al. epic3: national evidence-based guidelines for preventing healthcare-associated infections in NHS hospitals in England. *J Hosp Infect*. 2014;86 Suppl 1:S1-70.
25. Berenholtz SM, Pronovost PJ, Lipsett PA, Hobson D, Earsing K, Farley JE, et al. Eliminating catheter-related bloodstream infections in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2004;32(10):2014-20.
26. NICE. *Infection prevention and control*. 2014.
27. WHO. *Five moments of hand hygiene*.
28. Moore G, Muzslay M, Wilson AP. The type, level, and distribution of microorganisms within the ward environment: a zonal analysis of an intensive care unit and a gastrointestinal surgical ward. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013;34(5):500-6.
29. Dodek PM, Keenan SP, Norena M, Martin C, Wong H. Structure, process, and outcome of all intensive care units within the province of British Columbia, Canada. *J Intensive Care Med*. 2010;25(3):149-55.
30. Lott JP, Iwashyna TJ, Christie JD, Asch DA, Kramer AA, Kahn JM. Critical illness outcomes in specialty versus general intensive care units. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(8):676-83.
31. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alia I, Brochard L, Stewart TE, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA*. 2002;287(3):345-55.
32. Knaus WA. APACHE 1978-2001: the development of a quality assurance system based on prognosis: milestones and personal reflections. *Arch Surg*. 2002;137(1):37-41.
33. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med*. 1981;9(8):591-7.

34. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, Zimmerman JE, Bergner M, Bastos PG, et al. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest*. 1991;100(6):1619-36.
35. Pubmed Vitamin D Search 2016 [Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=\(\(%222016%2F01%2F01%22%5BDate+-+Publication%5D+%3A+%222016%2F12%2F31%22%5BDate+-+Publication%5D\)\)+AND+%22Vitamin+D%22%5BMesh%5D](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=((%222016%2F01%2F01%22%5BDate+-+Publication%5D+%3A+%222016%2F12%2F31%22%5BDate+-+Publication%5D))+AND+%22Vitamin+D%22%5BMesh%5D). Access Date: April, 2016
36. Horn F. *Die Biochemie des Menschen*. Stuttgart: Thieme; 2009.
37. Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermatoendocrinol*. 2013;5(1):51-108.
38. Holick MF, MacLaughlin JA, Doppelt SH. Regulation of cutaneous previtamin D3 photosynthesis in man: skin pigment is not an essential regulator. *Science*. 1981;211(4482):590-3.
39. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005;289(1):F8-28.
40. Hoenderop JG, Voets T, Hoefs S, Weidema F, Prenen J, Nilius B, et al. Homo- and heterotetrameric architecture of the epithelial Ca²⁺ channels TRPV5 and TRPV6. *EMBO J*. 2003;22(4):776-85.
41. Lüllmann-Rauch R. *Taschenlehrbuch Histologie*: Thieme; 2009.
42. Dusso AS, Thadhani R, Slatopolsky E. Vitamin D receptor and analogs. *Semin Nephrol*. 2004;24(1):10-6.
43. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr*. 2003;89(5):552-72.
44. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266-81.
45. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-30.
46. Nowson CA, McGrath JJ, Ebeling PR, Haikerwal A, Daly RM, Sanders KM, et al. Vitamin D and health in adults in Australia and New Zealand: a position statement. *Med J Aust*. 2012;196(11):686-7.
47. Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(7):720-55.
48. Black LJ, Seamans KM, Cashman KD, Kiely M. An updated systematic review and meta-analysis of the efficacy of vitamin D food fortification. *J Nutr*. 2012;142(6):1102-8.
49. Bhalla AK, Amento EP, Clemens TL, Holick MF, Krane SM. Specific high-affinity receptors for 1,25-dihydroxyvitamin D3 in human peripheral blood mononuclear cells: presence in monocytes and induction in T lymphocytes following activation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;57(6):1308-10.
50. Provvedini DM, Deftos LJ, Manolagas SC. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 promotes in vitro morphologic and enzymatic changes in normal human monocytes consistent with their differentiation into macrophages. *Bone*. 1986;7(1):23-8.
51. Lawson DE, Cole TJ, Salem SI, Galal OM, el-Meligy R, Abdel-Azim S, et al. Etiology of rickets in Egyptian children. *Hum Nutr Clin Nutr*. 1987;41(3):199-208.

52. Chung M, Lee J, Terasawa T, Lau J, Trikalinos TA. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2011;155(12):827-38.
53. Harris DM, Go VL. Vitamin D and colon carcinogenesis. *J Nutr.* 2004;134(12 Suppl):3463S-71S.
54. Shui IM, Mucci LA, Kraft P, Tamimi RM, Lindstrom S, Penney KL, et al. Vitamin D-related genetic variation, plasma vitamin D, and risk of lethal prostate cancer: a prospective nested case-control study. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(9):690-9.
55. Holick MF. Vitamin D and sunlight: strategies for cancer prevention and other health benefits. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(5):1548-54.
56. Freedman DM, Looker AC, Abnet CC, Linet MS, Graubard BI. Serum 25-hydroxyvitamin D and cancer mortality in the NHANES III study (1988-2006). *Cancer Res.* 2010;70(21):8587-97.
57. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Grant WB, Giovannucci EL, Lipkin M, et al. Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;103(3-5):708-11.
58. Grant WB. An estimate of premature cancer mortality in the U.S. due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. *Cancer.* 2002;94(6):1867-75.
59. Lee JE, Li H, Chan AT, Hollis BW, Lee IM, Stampfer MJ, et al. Circulating levels of vitamin D and colon and rectal cancer: the Physicians' Health Study and a meta-analysis of prospective studies. *Cancer Prev Res (Phila).* 2011;4(5):735-43.
60. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(6):1586-91.
61. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Krstic G, Wetterslev J, et al. Vitamin D supplementation for prevention of cancer in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(6):CD007469.
62. Arnson Y, Itzhaky D, Mosseri M, Barak V, Tzur B, Agmon-Levin N, et al. Vitamin D inflammatory cytokines and coronary events: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2013;45(2):236-47.
63. Grundmann M, Haidar M, Placzko S, Niendorf R, Darashchonak N, Hubel CA, et al. Vitamin D improves the angiogenic properties of endothelial progenitor cells. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2012;303(9):C954-62.
64. Doherty TM, Tang W, Dascalos S, Watson KE, Demer LL, Shavelle RM, et al. Ethnic origin and serum levels of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 are independent predictors of coronary calcium mass measured by electron-beam computed tomography. *Circulation.* 1997;96(5):1477-81.
65. Watson KE, Abrolat ML, Malone LL, Hoeg JM, Doherty T, Detrano R, et al. Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. *Circulation.* 1997;96(6):1755-60.
66. Anderson JL, May HT, Horne BD, Bair TL, Hall NL, Carlquist JF, et al. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. *Am J Cardiol.* 2010;106(7):963-8.

67. Frouhi NG, Ye Z, Rickard AP, Khaw KT, Luben R, Langenberg C, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D concentration and the risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk cohort and updated meta-analysis of prospective studies. *Diabetologia*. 2012;55(8):2173-82.
68. George PS, Pearson ER, Witham MD. Effect of vitamin D supplementation on glycaemic control and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2012;29(8):e142-50.
69. Agmon-Levin N, Theodor E, Segal RM, Shoenfeld Y. Vitamin D in systemic and organ-specific autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;45(2):256-66.
70. Schwalfenberg GK. Solar radiation and vitamin D: mitigating environmental factors in autoimmune disease. *J Environ Public Health*. 2012;2012:619381.
71. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG, et al. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum*. 2004;50(1):72-7.
72. Ascherio A, Munger KL. Epidemiology of Multiple Sclerosis: From Risk Factors to Prevention-An Update. *Semin Neurol*. 2016;36(2):103-14.
73. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, Hernan MA, Olek MJ, Willett WC, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology*. 2004;62(1):60-5.
74. Jorgensen SP, Agnholt J, Glerup H, Lyhne S, Villadsen GE, Hvas CL, et al. Clinical trial: vitamin D3 treatment in Crohn's disease - a randomized double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(3):377-83.
75. Camargo CA, Jr., Ingham T, Wickens K, Thadhani R, Silvers KM, Epton MJ, et al. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma. *Pediatrics*. 2011;127(1):e180-7.
76. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(5):1255-60.
77. Sabetta JR, DePetrillo P, Cipriani RJ, Smardin J, Burns LA, Landry ML. Serum 25-hydroxyvitamin d and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. *PLoS One*. 2010;5(6):e11088.
78. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017;356:i6583.
79. Martineau AR, Cates CJ, Urashima M, Jensen M, Griffiths AP, Nurmatov U, et al. Vitamin D for the management of asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;9:CD011511.
80. Eyles DW, Burne TH, McGrath JJ. Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease. *Front Neuroendocrinol*. 2013;34(1):47-64.
81. Lucas RM, Ponsonby AL, Pasco JA, Morley R. Future health implications of prenatal and early-life vitamin D status. *Nutr Rev*. 2008;66(12):710-20.

82. McGrath J, Saari K, Hakko H, Jokelainen J, Jones P, Jarvelin MR, et al. Vitamin D supplementation during the first year of life and risk of schizophrenia: a Finnish birth cohort study. *Schizophr Res.* 2004;67(2-3):237-45.
83. Whitehouse AJ, Holt BJ, Serralha M, Holt PG, Kusel MM, Hart PH. Maternal serum vitamin D levels during pregnancy and offspring neurocognitive development. *Pediatrics.* 2012;129(3):485-93.
84. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(6 Suppl):1678S-88S.
85. Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. *J Cell Biochem.* 2003;88(2):296-307.
86. Holick MF. McCollum Award Lecture, 1994: vitamin D--new horizons for the 21st century. *Am J Clin Nutr.* 1994;60(4):619-30.
87. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(3):362-71.
88. Scharla SH. Prevalence of subclinical vitamin D deficiency in different European countries. *Osteoporos Int.* 1998;8 Suppl 2:S7-12.
89. Basha B, Rao DS, Han ZH, Parfitt AM. Osteomalacia due to vitamin D depletion: a neglected consequence of intestinal malabsorption. *Am J Med.* 2000;108(4):296-300.
90. McKenna MJ, Freaney R. Secondary hyperparathyroidism in the elderly: means to defining hypovitaminosis D. *Osteoporos Int.* 1998;8 Suppl 2:S3-6.
91. Lamberg-Allardt CJ, Outila TA, Karkkainen MU, Rita HJ, Valsta LM. Vitamin D deficiency and bone health in healthy adults in Finland: could this be a concern in other parts of Europe? *J Bone Miner Res.* 2001;16(11):2066-73.
92. Linhares ER, Jones DA, Round JM, Edwards RH. Effect of nutrition on vitamin D status: studies on healthy and poorly nourished Brazilian children. *Am J Clin Nutr.* 1984;39(4):625-30.
93. Holmes RP, Kummerow FA. The relationship of adequate and excessive intake of vitamin D to health and disease. *J Am Coll Nutr.* 1983;2(2):173-99.
94. Zittermann A. Vitamin D Status von Patienten mit hereditären Aminosäurestoffwechselstörungen und von Patienten mit Vitamin D Phenylketonurie. Bonn 1987.
95. Davies PS, Bates CJ, Cole TJ, Prentice A, Clarke PC. Vitamin D: seasonal and regional differences in preschool children in Great Britain. *Eur J Clin Nutr.* 1999;53(3):195-8.
96. Lawson M, Thomas M, Hardiman A. Dietary and lifestyle factors affecting plasma vitamin D levels in Asian children living in England. *European Journal of Clinical Nutrition.* 1999;53:268-72.
97. Docio S, Riancho JA, Perez A, Olmos JM, Amado JA, Gonzalez-Macias J. Seasonal deficiency of vitamin D in children: a potential target for osteoporosis-preventing strategies? *J Bone Miner Res.* 1998;13(4):544-8.
98. Lehtonen-Veromaa M, Mottonen T, Irjala K, Karkkainen M, Lamberg-Allardt C, Hakola P, et al. Vitamin D intake is low and hypovitaminosis D common in healthy 9- to 15-year-old Finnish girls. *Eur J Clin Nutr.* 1999;53(9):746-51.
99. Guillemant J, Le HT, Maria A, Allemandou A, Peres G, Guillemant S. Wintertime vitamin D deficiency in male adolescents: effect on parathyroid function and response to vitamin D3 supplements. *Osteoporos Int.* 2001;12(10):875-9.

100. Vik T, Try K, Stromme JH. The vitamin D status of man at 70 degrees north. *Scand J Clin Lab Invest.* 1980;40(3):227-32.
101. Zittermann A, Scheld K, Stehle P. Seasonal variations in vitamin D status and calcium absorption do not influence bone turnover in young women. *Eur J Clin Nutr.* 1998;52(7):501-6.
102. McKenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med.* 1992;93(1):69-77.
103. Alagol F, Shihadeh Y, Boztepe H, Tanakol R, Yarman S, Azizlerli H, et al. Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish women. *J Endocrinol Invest.* 2000;23(3):173-7.
104. van der Wielen R, Lowik M, van den Berg H, de Groot L, Haller J, Moreiras O, et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet.* 1995;396(8969):207-10.
105. Hegarty V, Woodhouse P, Khaw KT. Seasonal variation in 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone concentrations in healthy elderly people. *Age Ageing.* 1994;23(6):478-82.
106. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, 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(1):53-8.
107. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr.* 2003;77(1):204-10.
108. Demetriou ET, Trivison TG, Holick MF. Treatment with 50,000 IU vitamin D(2) every other week and effect on serum 25-hydroxyvitamin D(2), 25-hydroxyvitamin D(3), and total 25-hydroxyvitamin D in a clinical setting. *Endocr Pract.* 2012;18(3):399-402.
109. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):1153-8.
110. Daly RM, Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ, Dunstan DW, Sikaris KA, et al. Prevalence of vitamin D deficiency and its determinants in Australian adults aged 25 years and older: a national, population-based study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77(1):26-35.
111. Clemens TL, Adams JS, Henderson SL, Holick MF. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. *Lancet.* 1982;1(8263):74-6.
112. Manicourt DH, Devogelaer JP. Urban tropospheric ozone increases the prevalence of vitamin D deficiency among Belgian postmenopausal women with outdoor activities during summer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(10):3893-9.
113. Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R. *Waldeyer - Anatomie des Menschen* 18. Auflage.
114. Sobotta J, Becher H, Ferner H, Staubesand J. *Atlas der Anatomie des Menschen.* München, Berlin, Wien: Urban & Schwarzenberg; 1972.
115. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010;39(4):412-23.

116. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol.* 1994;49(2):M85-94.
117. Working Group on Functional Outcome Measures for Clinical T. Functional outcomes for clinical trials in frail older persons: time to be moving. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2008;63(2):160-4.
118. Mathias S, Nayak US, Isaacs B. Balance in elderly patients: the "get-up and go" test. *Arch Phys Med Rehabil.* 1986;67(6):387-9.
119. Bean JF, Kiely DK, LaRose S, Alian J, Frontera WR. Is stair climb power a clinically relevant measure of leg power impairments in at-risk older adults? *Arch Phys Med Rehabil.* 2007;88(5):604-9.
120. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1993;94(6):646-50.
121. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Melton LJ, 3rd, Khaltsev N. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone.* 2008;42(3):467-75.
122. Ringe JD. *Osteoporose*: Thieme; 1995.
123. e.V. DO. *Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Männern ab dem 60. Lebensjahr und bei postmenopausalen Frauen. Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V.* 2014.
124. De Laet C, Kanis JA, Oden A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2005;16(11):1330-8.
125. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Wetterslev J, Simonetti RG, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(7):CD007470.
126. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin d and 1,25-dihydroxyvitamin d levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med.* 2008;168(12):1340-9.
127. Zittermann A, Iodice S, Pilz S, Grant WB, Bagnardi V, Gandini S. Vitamin D deficiency and mortality risk in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(1):91-100.
128. Amrein K, Schnedl C, Holl A, Riedl R, Christopher KB, Pachler C, et al. Effect of high-dose vitamin D3 on hospital length of stay in critically ill patients with vitamin D deficiency: the VITdAL-ICU randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312(15):1520-30.
129. Larson DB, Johnson LW, Schnell BM, Salisbury SR, Forman HP. National trends in CT use in the emergency department: 1995-2007. *Radiology.* 2011;258(1):164-73.
130. Wagner D, Buttner S, Kim Y, Gani F, Xu L, Margonis GA, et al. Clinical and morphometric parameters of frailty for prediction of mortality following hepatopancreaticobiliary surgery in the elderly. *Br J Surg.* 2016;103(2):e83-92.

131. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2008;9(7):629-35.
132. Valero V, 3rd, Amini N, Spolverato G, Weiss MJ, Hirose K, Dagher NN, et al. Sarcopenia adversely impacts postoperative complications following resection or transplantation in patients with primary liver tumors. *J Gastrointest Surg.* 2015;19(2):272-81.
133. Joglekar S, Asghar A, Mott SL, Johnson BE, Button AM, Clark E, et al. Sarcopenia is an independent predictor of complications following pancreatectomy for adenocarcinoma. *J Surg Oncol.* 2015;111(6):771-5.
134. Goodpaster BH, Kelley DE, Thaete FL, He J, Ross R. Skeletal muscle attenuation determined by computed tomography is associated with skeletal muscle lipid content. *J Appl Physiol (1985).* 2000;89(1):104-10.
135. Pickhardt PJ, Pooler BD, Lauder T, del Rio AM, Bruce RJ, Binkley N. Opportunistic screening for osteoporosis using abdominal computed tomography scans obtained for other indications. *Ann Intern Med.* 2013;158(8):588-95.
136. Lee SJ, Binkley N, Lubner MG, Bruce RJ, Ziemlewicz TJ, Pickhardt PJ. Opportunistic screening for osteoporosis using the sagittal reconstruction from routine abdominal CT for combined assessment of vertebral fractures and density. *Osteoporos Int.* 2016;27(3):1131-6.
137. Thibault R, Makhlof AM, Mulliez A, Cristina Gonzalez M, Kekstas G, Kozjek NR, et al. Fat-free mass at admission predicts 28-day mortality in intensive care unit patients: the international prospective observational study Phase Angle Project. *Intensive Care Med.* 2016;42(9):1445-53.
138. Bhamidipati PK, Carson KR, Wildes TM. Psoas Cross-Sectional Area As Radiographic Measure Of Sarcopenia Does Not Predict Overall Survival In Multiple Myeloma. *Blood.* 2013;122(21):5326.
139. Peng PD, van Vledder MG, Tsai S, de Jong MC, Makary M, Ng J, et al. Sarcopenia negatively impacts short-term outcomes in patients undergoing hepatic resection for colorectal liver metastasis. *HPB (Oxford).* 2011;13(7):439-46.
140. Peng P, Hyder O, Firoozmand A, Kneuert P, Schulick RD, Huang D, et al. Impact of sarcopenia on outcomes following resection of pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2012;16(8):1478-86.
141. Lieffers JR, Bathe OF, Fassbender K, Winget M, Baracos VE. Sarcopenia is associated with postoperative infection and delayed recovery from colorectal cancer resection surgery. *Br J Cancer.* 2012;107(6):931-6.
142. Wagner D, Büttner S, Kim Y, Gani F, Xu L, Margonis GA, et al. Clinical and morphometric parameters of frailty for prediction of mortality following hepatopancreaticobiliary surgery in the elderly. *BJS.* 2016;103(2):e83-e92.
143. Amini N, Spolverato G, Gupta R, Margonis GA, Kim Y, Wagner D, et al. Impact Total Psoas Volume on Short- and Long-Term Outcomes in Patients Undergoing Curative Resection for Pancreatic Adenocarcinoma: a New Tool to Assess Sarcopenia. *J Gastrointest Surg.* 2015;19(9):1593-602.