

**Vitamin D3-Spiegel bei thoraxchirurgischen Patienten.
Retrospektive Analyse.**

eingereicht von
Eva-Maria Kefer
Geb.Dat.: 30.05.1984

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)

an der
Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am
Universitätsklinikum für Thorax- und hyperbare Chirurgie

unter der Anleitung von
Prof. Dr. **Freyja-Maria Smolle-Jüttner**
OA. Dr. **Veronika Matzi**

Ort, Datum (Unterschrift)

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

Unterschrift

Anmerkung Zur Erleichterung der Lesbarkeit der vorliegenden Arbeit habe ich mich entschlossen, das generische Maskulinum zu verwenden. In dieser Schreibweise sind somit männliche und weibliche Personen eingeschlossen, entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung für beide Geschlechter.

Danksagungen

Ich möchte Frau Univ.-Prof. Dr. Freyja Maria Smolle-Jüttner für die Bereitstellung des Themas, die Hilfestellung bei Problemen und die exzellente Betreuung danken.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. Josef Smolle für die statistische Auswertung der Daten.

Weiters danke ich Frau OA. Dr. Veronika Matzi für die herzliche Betreuung und den motivierenden Zuspruch.

Danke an alle Freunde.

Danke an die Familie.

Zusammenfassung

Hintergrund Neben den traditionellen Rollen des Vitamin D werden immer mehr unterschiedliche Wege bekannt, über welche es in zahlreiche Funktionen des Körpers eingreift. Es wird vermutet, dass Vitamin D die Immunabwehr beeinflusst oder auch bei der Entstehung von Tumoren eine Rolle spielt, weshalb eine Substitution empfohlen wird. Das Patientenkollektiv der Abteilung für Thorax- und Hyperbare Chirurgie der Universitätsklinik Graz ist hinsichtlich des Alters und Art der Erkrankungen sehr vielfältig. Routinemäßig wird der Vitamin D-Spiegel erhoben und bei Mangel wird mit 1200 I.E. pro die substituiert. Wir untersuchten unter diesem Hintergrund die Korrelation des Vitamin D-Spiegels mit verschiedenen klinischen Konstellationen.

Methoden Im Rahmen des Routinelabors wurden bei allen Patienten, welche im Zeitraum von 01.09.2010-31.08.2011 stationär aufgenommen wurden (N=553), der Vitamin D-Spiegel aus dem Blut bestimmt. Bei einem Spiegel unter 30 ng/ml wurde routinemäßig mit 1200 I.E. substituiert. Die relevanten Daten des Patientenkollektivs wurden mittels der elektronischen-Krankenakten-Datenbank MEDOCS® erhoben, dann anonymisiert und statistisch ausgewertet.

Ergebnisse 402/553 Patienten (72,7%) wiesen einen Vitamin D-Mangel (=Vitamin D-Serumspiegel <30,0 ng/ml) auf. Der durchschnittliche Vitamin D-Spiegel im gesamten Kollektiv lag bei 24,92 ng/ml (Standardabweichung 13,14).

Unter den Patienten mit einem Vitamin D-Spiegel über 30 ng/ml fanden sich 34 Personen (19,7%), welche bereits mittels Vitamin D substituiert waren. Bei Ausschluss dieser Patienten aus der Analyse ergab sich jedoch infolge der geringen Zahl keine Änderung der statistischen Zahlen.

181 (34,0%) Patienten waren weiblich und 372 (66,0%) männlich. Patienten mit malignen Tumorerkrankungen hatten im Mittel einen Vitamin D-Serumspiegel von 25,32 ng/ml (Standardabweichung 13,21). 68,1% der Tumorpatienten hatten einen insuffizienten Vitamin D-Spiegel. Der Unterschied der durchschnittlichen Spiegel zwischen Tumorpatienten und solchen ohne tumoröse Erkrankungen war statistisch nicht signifikant ($p=0,399$). Auch bei den Patienten mit einer entzündlichen Erkrankung und einem Vitamin D-Mangel konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang gegenüber dem übrigen Kollektiv nachgewiesen werden ($p=0,727$).

Conclusio In diesem Patientengut ließen sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Vitamin D-Spiegel und Diagnosen nachweisen. Dies dürfte darauf zurückzuführen sein, dass im gesamten thoraxchirurgischen Kollektiv, das ein generell erhöhtes Risikoprofil für Vitamin-D Mangel aufweist, die Vitamin D-Spiegel allgemein niedrig waren.

Abstract

Background Besides the traditional role of vitamin D more and more different ways appear, how it might influence numerous functions of the body. Vitamin D is said to affect the immune system or also play a role in the development of tumors and that's why a study is recommended. The patients of the Division of Thoracic and Hyperbaric Surgery at the Department of Surgery at the Medical University of Graz show a big diversity concerning their age and diseases. Routinely the vitamin D levels are measured and in case of deficiency 1200 I.U. are substituted. On the basis of this background knowledge we investigated correlations between vitamin D levels and different clinical constellations.

Methods As part of the routine laboratory tests the vitamin D levels were measured from all patients (n=553), who were on an inpatient stay in the period of 01.09.2010-31.08.2011. If the level was under 30 ng/ml, routinely 1200 I.U. were substituted. The relevant data of this patient population were collected via the electronic health records database MEDOCS®, then anonymised and statistically analysed.

Results 402/553 patients (72.7%) showed vitamin D deficiency (serum vitamin D levels <30.0 ng/ml). The average vitamin D level in the entire patient group was 24.92 ng/ml (standard deviation 13.14). Among the patients with a vitamin D level over 30 ng/ml, 34 substituted patients (19.7%) were found. Although these patients were excluded from the analysis the change of the statistical results did not considerably change due to the small number of patients. 181 (29.5%) patients were female and 372 (60.6%) were male. Those with neoplastic disease had an average vitamin D serum level of 25.32 ng/ml (standard deviation 13.21). 68.1% of cancer patients suffered from insufficient vitamin D levels. The difference in the average levels between cancer patients and individuals without neoplastic disease was not statistically significant ($p= 0.399$). Also in the group of patients with inflammatory disease and a vitamin D deficiency, no statistically significant correlation can be demonstrated ($p= 0.727$).

Conclusion In this patient population no significant correlations between vitamin D level and the diagnoses could be detected. This could be traced back to the fact that the vitamin D levels have been quite low in the whole patient population of the Division of Thoracic and Hyperbaric Surgery, as generally is a higher risk for vitamin d deficiency among these patients.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----|
| Danksagungen | ii |
| Zusammenfassung | iii |
| Abstract..... | v |
| Glossar und Abkürzungen | ix |
| Abbildungsverzeichnis | x |
| Tabellenverzeichnis | xi |
| 1 Einleitung | 1 |
| 1.1 Gründe für die Durchführung der aktuellen Studie | 1 |
| 1.2 Die D Vitamine und ihre Formen | 2 |
| 1.3 Das Vitamin D und seine Rolle in der Evolution | 4 |
| 1.4 Die Biosynthese des Vitamin D..... | 5 |
| 1.4.1 Allgemein | 5 |
| 1.4.2 Synthese in der Leber: Schritt eins..... | 5 |
| 1.4.3 Synthese in der Haut..... | 5 |
| 1.4.4 Synthese in der Leber: Schritt zwei..... | 5 |
| 1.4.5 Synthese in der Niere..... | 5 |
| 1.4.6 Die Regulation der 1 α -Hydroxylase..... | 7 |
| 1.4.6.1 Allgemein..... | 7 |
| 1.4.6.2 Zyklisches Adenosin Monophosphat (cAMP)..... | 7 |
| 1.4.6.3 Das Parathormon (PTH, Parathyrin) | 7 |
| 1.4.6.4 Das Serumkalzium | 8 |
| 1.4.7 Das Vitamin D-bindende-Protein | 8 |
| 1.4.8 Der Vitamin D-Rezeptor (VDR) | 9 |
| 1.5 Regulation des Kalzium- Phosphathaushalts | 10 |
| 1.5.1 Allgemein | 10 |
| 1.5.2 Das Parathormon (PTH, Parathyrin) | 10 |
| 1.5.3 Das Calcitriol (=1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol) | 11 |
| 1.5.3.1 Einfluss von Vitamin D auf die intestinale Kalziumresorption | 11 |
| 1.5.3.2 Einfluss von Vitamin D auf die Niere..... | 12 |
| 1.5.3.3 Einfluss von Vitamin D auf den Knochenstoffwechsel | 12 |
| 1.5.4 Das Calcitonin | 12 |
| 1.6 Das Vitamin D und seine Wirkungen | 14 |
| 1.6.1 Traditionelle Rollen des Vitamin D..... | 14 |
| 1.6.2 Neue Erkenntnisse zu Vitamin D | 14 |
| 1.6.2.1 Der Einfluss von Vitamin D auf Infektionen | 14 |
| 1.6.2.2 Das Vitamin D bei kritisch Kranken und ICU-Patienten..... | 16 |

| | | |
|---------|---|----|
| 1.6.2.3 | Vitamin D und dessen Einfluss auf Karzinome und Tumorgenese | 17 |
| 1.6.2.4 | Vitamin D als Einflussfaktor auf nichtmaligne Erkrankungen | 19 |
| 1.7 | Vitamin D-Quellen | 22 |
| 1.7.1 | Vitamin D und das Sonnenlicht..... | 22 |
| 1.7.2 | Vitamin D in der Nahrung..... | 23 |
| 1.8 | Der Vitamin D-Mangel..... | 26 |
| 1.8.1 | Definition des Vitamin D-Mangels | 26 |
| 1.8.2 | Ursachen des Vitamin D-Mangels..... | 26 |
| 1.8.2.1 | Reduzierte Vitamin D-Synthese in der Haut..... | 26 |
| 1.8.2.2 | Vitamin D-Mangel durch verringerte Bioverfügbarkeit | 27 |
| 1.8.2.3 | Organische Ursachen des Vitamin D-Mangels | 28 |
| 1.8.2.4 | Vererbte Störungen des Vitamin D-Metabolismus | 28 |
| 1.8.2.5 | Erworbene Störungen des Vitamin D-Metabolismus..... | 29 |
| 1.9 | Vitamin D-Substitution..... | 30 |
| 1.9.1 | Allgemein | 30 |
| 1.9.2 | Dosierung | 30 |
| 1.9.3 | Nebenwirkungen..... | 31 |
| 2 | Material und Methoden | 32 |
| 3 | Ergebnisse..... | 34 |
| 3.1 | Allgemein..... | 34 |
| 3.1.1 | Alter und Geschlecht | 34 |
| 3.1.2 | Gewicht und Größe..... | 35 |
| 3.1.3 | Risikofaktoren und Grunderkrankungen | 36 |
| 3.2 | Diagnosen | 37 |
| 3.3 | Entzündliche Erkrankungen..... | 40 |
| 3.4 | Therapien und Komplikationen | 41 |
| 3.5 | Aufenthaltsdauer und Intensivaufenthalte | 42 |
| 3.6 | Vitamin D-Spiegel und Vitamin D-Mangel..... | 43 |
| 3.6.1 | Allgemein | 43 |
| 3.6.2 | Vitamin D-Mangel in Bezug auf Alter und Geschlecht | 44 |
| 3.6.3 | Vitamin D-Mangel in Bezug auf Größe und Gewicht..... | 45 |
| 3.6.4 | Vitamin D-Mangel in Bezug auf Risikofaktoren und Grunderkrankungen .. | 46 |
| 3.6.5 | Vitamin D-Mangel und Tumore..... | 49 |
| 3.6.6 | Vitamin D-Mangel und entzündliche Erkrankungen..... | 50 |
| 3.6.7 | Vitamin D-Mangel und Komplikationen..... | 50 |
| 3.6.8 | Vitamin D-Mangel Bezug auf die Aufenthaltsdauer und Intensivaufenthalte | 51 |
| 3.6.9 | Vitamin D-Mangel und Substitution | 51 |

| | | |
|---|----------------------------|----|
| 4 | Diskussion | 52 |
| | Literaturverzeichnis | 54 |

Glossar und Abkürzungen

| | |
|-------------|---|
| Abb. | Abbildung |
| ATP | Adenosintriphosphat |
| BMI | Body-Mass-Index |
| cAMP | zyklisches Adenosinmonophosphat |
| COPD | chronic obstructive pulmonary disease |
| CRP | C-reaktives Protein |
| DBP | Vitamin D-bindendes-Protein |
| DNS | Desoxyribonukleinsäure |
| hCAP-18 | humanes Cathelicidin Protein 18 |
| KHK | koronare Herzkrankheit |
| LSF | Lichtschutzfaktor |
| MSCF | Macrophage Colony-Stimulating Factor |
| NADPH | Nikotinamid-Adenin-Dinukleotidphosphat |
| NINS | Niereninsuffizienz |
| PAVK | Peripher arterielle Verschlusskrankheit |
| PTH | Parathormon |
| RANK Ligand | Receptor Activator of NF- κ B Ligand |
| Tab. | Tabelle |
| UV | ultraviolette Strahlung |
| VATS | Video-assisted thoracic surgery |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| Abb. 1 Strukturformel des Ergocalciferols..... | 2 |
| Abb. 2 Strukturformel des Cholecalciferols..... | 3 |
| Abb. 3 Phytoplankton emilianii | 4 |
| Abb. 4 Vitamin D-Metabolismus..... | 6 |
| Abb. 5 Verteilung der Geschlechter..... | 34 |
| Abb. 6 Verteilung des Alters auf die Geschlechter | 35 |
| Abb. 7 BMI..... | 36 |
| Abb. 8 Hauptdiagnosen | 37 |
| Abb. 9 Vitamin D-Spiegel über die Zeit..... | 43 |
| Abb. 10 Vitamin D-Mittelwerte im Vergleich..... | 49 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| Tab. 1 Vitamin D-Gehalt in der Nahrung..... | 24 |
| Tab. 2 Verteilung der Risikofaktoren..... | 36 |
| Tab. 3 Verteilung der Tumoren auf die Geschlechter | 39 |
| Tab. 4 Verteilung der Tumortypen auf die Geschlechter | 39 |
| Tab. 5 Tumorstadium mit Verteilung auf die Geschlechter | 39 |
| Tab. 6 Therapien mit der Verteilung auf die Geschlechter | 41 |
| Tab. 7 Vitamin D-Spiegel in Bezug auf verschiedene Altersklassen | 44 |
| Tab. 8 Durchschnittliche Vitamin D-Spiegel bei Vorliegen von Risiko- faktoren..... | 46 |
| Tab. 9 Durchschnittliche Vitamin D-Spiegel ohne Vorliegen von Risiko- faktoren..... | 46 |

1 Einleitung

1.1 Gründe für die Durchführung der aktuellen Studie

Seit der Entdeckung des Vitamin D im 17. Jahrhundert und dem Wissen über dessen Aufgabe im Kalziumhaushalt war klar, dass die Calciferole eine wichtige Rolle in unserem Körper spielen. Der positive Effekt bei der Behandlung von Rachitis bei Kindern und Osteomalazie bei Erwachsenen ist seit vielen Jahren bekannt. Jedoch scheint die Aufgabe des Vitamin D im Kalzium-Phosphathaushalt nur die Spitze des Eisbergs gewesen zu sein.

Im Laufe der Jahre wurden immer mehr Hinweise gefunden, dass das Vitamin in zahlreichere Funktionen unseres Körpers eingreift, als bisher angenommen. Einige Studien lassen vermuten, dass es eine Rolle bei der Entstehung von schweren Infektionen und der Entwicklung von Tumoren spielt. Ebenfalls auffällig ist die saisonale Schwankung der Vitamin D-Spiegel in unseren Breiten, die von pathogenetischer Bedeutung sein könnte.

An der klinischen Abteilung für Thorax- und Hyperbare Chirurgie wurde aus diesen Gründen im Rahmen des standardisierten Aufnahmelabors der Vitamin D-Spiegel im Blut aller Patienten mitbestimmt.

Diese Abteilung eignet sich für eine Beobachtung besonders gut, weil ein sehr vielfältiges Patientengut vorhanden ist. Die Patienten gehören zu den unterschiedlichsten Altersgruppen. Das Spektrum der Diagnosen umfasst nicht nur maligne, sondern auch benigne Erkrankungen des Thorax. Der Verlauf der Vitamin D-Spiegel kann gut nachvollzogen werden, da viele der Patienten mehrmals im Jahr in einem stationärem Setting betreut werden müssen.

1.2 Die D Vitamine und ihre Formen

Die D Vitamine sind auch als die antirachitischen Vitamine bekannt und werden in verschiedenen Schritten von den Steroiden abgeleitet (1). Die D Vitamine - im weiteren Text Calciferole genannt - umfassen eine Reihe von Verbindungen zu deren wichtigsten Vertretern das Vitamin D₂ (Ergocalciferol) und das Vitamin D₃ (Cholecalciferol) zählen (2). Diese beiden Formen unterscheiden sich nicht in ihrer biologischen Wirksamkeit, stammen jedoch aus unterschiedlichen Quellen. So entsteht aus Ergosterin, einer pflanzlichen Quelle, Vitamin D₂. Vitamin D₃ stammt hingegen aus der Vorstufe einer tierischen Quelle (3,4). Beide Formen können über die Nahrung zugeführt werden. Der Körper ist jedoch auch in der Lage, das Cholecalciferol über einen endogenen Syntheseweg herzustellen. Die Bezeichnung „Vitamin“ ist daher für Cholecalciferol nicht ganz zutreffend, es handelt sich eher um ein Hormon (4).

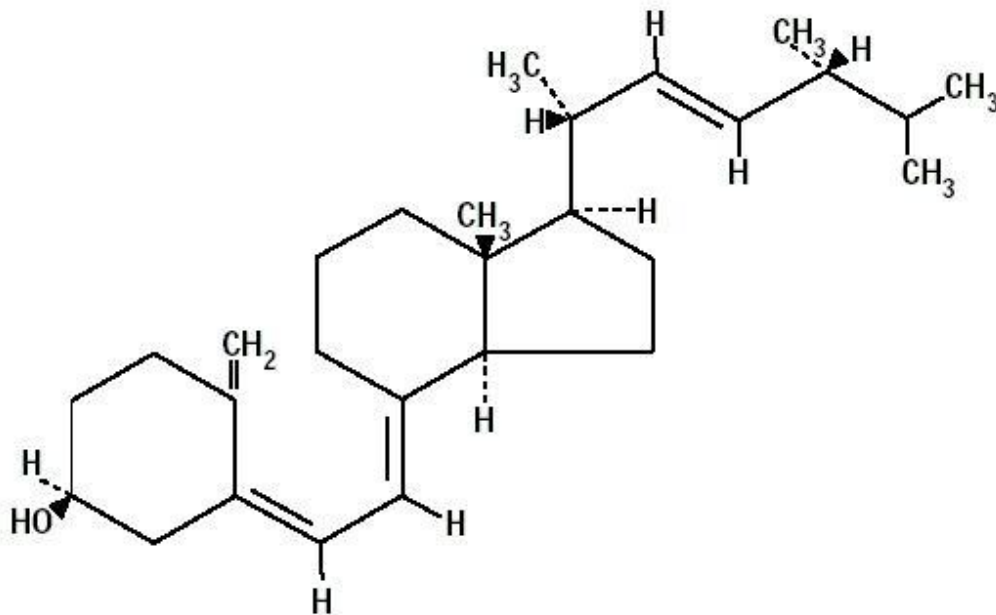


Abb. 1 Strukturformel des Ergocalciferols (ergocalciferol-image1.JPG (JPEG-Grafik) - Skaliert (0%) [Internet]. [zitiert 2011 Dez 4]. Available from: http://www.medicineonline.com/data/drugs/20060814_e80cf664-0e4b-433e-b298-dbd2a352f1cf/ergocalciferol-image1.JPG)

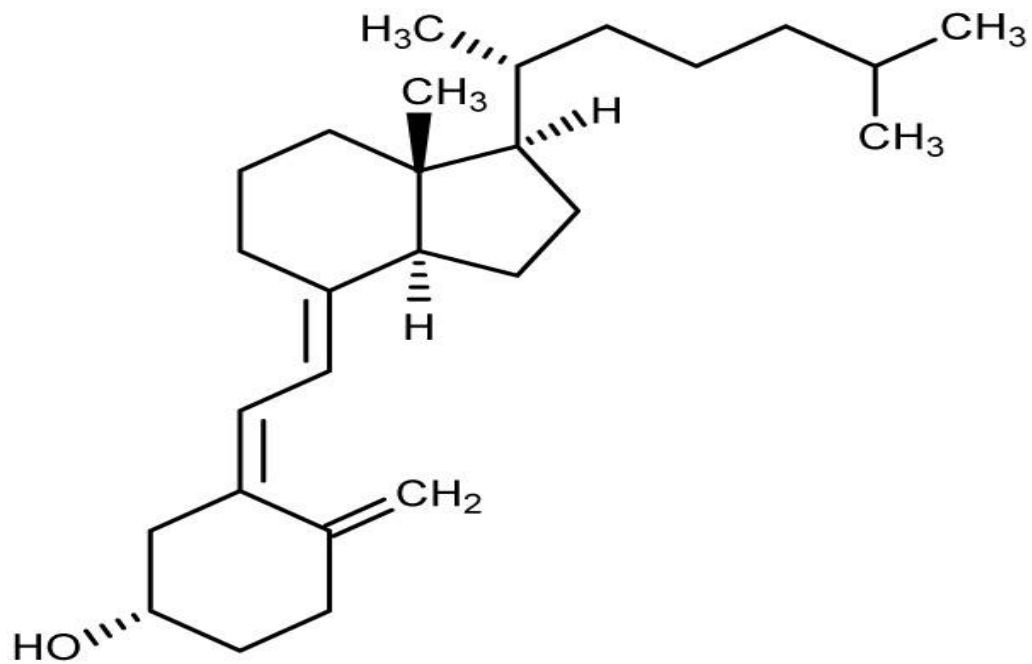


Abb. 2 Strukturformel des Cholecalciferols (Cholecalciferol.jpg (JPEG-Grafik, 600x505 Pixel) - Skaliert (0%) [Internet]. [zitiert 2011 Dez 4]. Available from: <http://0.tqn.com/d/chemistry/1/0/V/R/1/Cholecalciferol.jpg>

Vitamin D₂ und Vitamin D₃ werden aus ihren Provitaminen synthetisiert und unterscheiden sich sowohl durch eine Doppelbindung, welche bei Ergocalciferol zwischen dem Kohlenstoffatom 22 (C22) und dem Kohlenstoffatom 23 (C23) sitzt, als auch durch eine zusätzliche Methylgruppe, welche beim Vitamin D₂ an C24 in der Seitenkette hängt (5).

1.3 Das Vitamin D und seine Rolle in der Evolution

Das Vitamin D stellt eines der ältesten auf der Erde existierenden Hormone dar und spielt auch heute noch eine große Rolle in zahlreichen Lebewesen. Das Phytoplankton *Emilianii huxleyi*, welches über 750 Millionen Jahre unverändert überlebt hat, produzierte bereits eine große Menge an Provitamin D₂. Es wird vermutet, dass Ergosterol als Sonnenschutz für diese kleinen Organismen fungiert hat, die dadurch vor UVB- und UVC-Strahlung geschützt wurden. Durch das Verlassen der Meere mussten sich die Lebensformen an die veränderten Bedingungen anpassen. Die neue Umgebung hatte im Gegensatz zum Salzwasser eine geringe Kalziumkonzentration. Daher mussten hormonelle Systeme entwickelt werden, welche in der Lage waren, die intestinale Kalziumresorption zu steigern. Wie und warum diese Rolle das Vitamin D übernommen hat, ist unbekannt. Die Plasmamembranen der früheren Lebensformen enthielten Ergosterol und 7-Dehydrocholesterol. Eine Bestrahlung mit UV-Licht führte dazu, dass das umgewandelte Vitamin D aus der Membran entfernt wurde und dies bedingte eventuell eine höhere Permeabilität von Kalzium in die Zelle. Diese Form der Plasmamembran hatte vermutlich die Notwendigkeit der Sonnenbestrahlung für den Kalziummetabolismus in alle Lebensformen eingepreßt, egal ob sie sich am Land oder im Meer befanden. Heute sind immer noch viele Lebewesen wie z.B. Amphibien, Reptilien und die meisten Säugetiere bei der Vitamin D-Produktion von der Sonnenstrahlung abhängig (6–9).

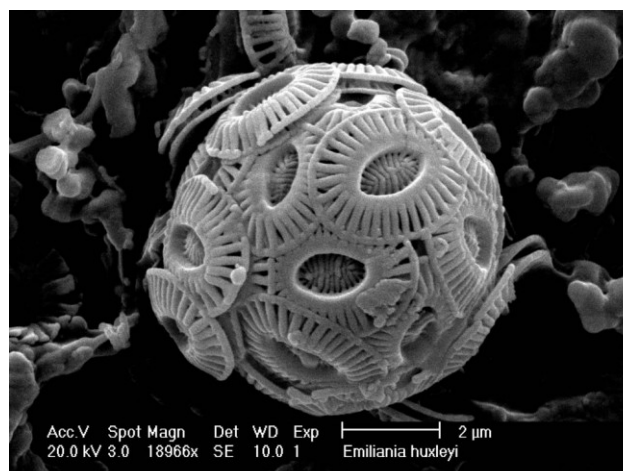


Abb. 3 Phytoplankton *emilianii* (huE.huxleyi 1 UMCAM full.jpg (JPEG-Grafik, 1000 × 747 Pixel) - Skaliert (78%) [Internet]. [zitiert 2012 Feb 24]. Available von: <http://www.as.miami.edu/geology/images/E.huxleyi%201%20%20UMCAM%20full.jpg>

1.4 Die Biosynthese des Vitamin D

1.4.1 Allgemein

Die Synthese des Vitamin D (Calcitriol oder D-Hormon) findet in zahlreichen Organsystemen des Körpers statt. Dabei spielen Leber, Niere und Haut eine wichtige Rolle (4). Im Blut wird das Vitamin D durch das Vitamin D-bindende-Protein (= Vitamin D Bindungsprotein, DBP) transportiert. Es handelt sich dabei um ein Alpha-Globulin welches von der Leber synthetisiert wird (3).

1.4.2 Synthese in der Leber: Schritt eins

Der erste Schritt der Synthese findet in der Leber statt. Dabei entsteht aus dem Ursprungsstoff Cholesterin das 7-Dehydro-Cholesterin. Das für den Vorgang verantwortliche Enzym heißt Cholesterindehydrogenase (4).

1.4.3 Synthese in der Haut

Als nächster Schritt wird in der Haut durch UV-Strahlung der B-Ring abgespalten. Es entsteht dadurch eine Vorstufe des Vitamin D₃, die sich spontan isomerisiert (4).

1.4.4 Synthese in der Leber: Schritt zwei

Nun wird das Vitamin D₃ in die Leber rücktransportiert und an der Position C 25 durch ein Enzym, welches dem Cytochrom-P-450 ähnlich ist, in den Mitochondrien oder auch in den Mikrosomen hydroxyliert (3). Für diesen Syntheseschritt müssen NADPH/H⁺ und Sauerstoff vorhanden sein (4). Das so entstandene 25-Hydroxy-Cholecalciferol hat eine Halbwertszeit von 15 Tagen und ist die häufigste Speicherform von Vitamin D im Körper (2,3).

1.4.5 Synthese in der Niere

Das nächste für die Synthese von Vitamin D benötigte Organsystem ist die Niere, wo der finale Syntheseschritt stattfindet. Das renale Enzym, die 1 α -Hydroxylase (= C¹-Hydroxylase), wird durch das Parathormon gesteuert, welches die Cytochrom-P-450 ähnliche Oxidase stimuliert. Die 1 α -Hydroxylase befindet sich in der Niere im

1.4.6 Die Regulation der 1 α -Hydroxylase

1.4.6.1 Allgemein

Die 1 α -Hydroxylase kommt in den proximalen Tubuluszellen der Niere vor und stellt aus 25-Hydroxy-Cholecalciferol, welches an DBP gebunden über den Megalinrezeptor in die Zelle gelangt, 1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol her. Da es sich dabei um den aktiven Metabolit des Vitamin D handelt, muss dieser Schritt fein reguliert werden. Dadurch spielen zahlreiche Hormone und Stoffe eine wichtige Rolle (5).

1.4.6.2 Zyklisches Adenosin Monophosphat (cAMP)

Die Adenylatzyklase wandelt Adenosintriphosphat (ATP) in den zweiten Botenstoff zyklisches Adenosinmonophosphat um. Letzteres ist in der Lage, intrazelluläre Effekte von einigen Hormonen zu vermitteln. cAMP reguliert die 1 α -Hydroxylase auf der Ebene der Genexpression und ist deren wichtigster Induktor. Der Spiegel von zyklischem Adenosinmonophosphat wird durch das Parathormon gesteigert und durch Kalzium gesenkt (5).

1.4.6.3 Das Parathormon (PTH, Parathyrin)

Das Parathormon entsteht in der Nebenschilddrüse, wenn im Serum ein niedriger Kalziumspiegel vorherrscht. An den Epithelzellen des proximalen Tubulus der Niere findet sich der PTH-Rezeptor, welcher das Parathormon bindet, wodurch dieses erst in die Zelle aufgenommen werden kann. Dabei fungiert das Parathormon als Stimulator der Adenylatzyklase und bewirkt somit eine Erhöhung des cAMPs. Eine Zunahme des Parathormons im Blut führt dadurch zu einer vermehrten Produktion von 1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol (5).

1.4.6.4 Das Serumkalzium

Die Nebenschilddrüsen und die Epithelzellen des proximalen Tubulus der Niere besitzen ein Kalzium-Sensorprotein. Dieses Protein ist ein heptahelikaler Rezeptor und wird durch hohe Serumkalzium-Konzentrationen aktiviert. Die Folge daraus ist eine Hemmung der Adenylatzyklase, und ein Anstieg des freien intrazellulärem Kalziums und erfolgt über G-Proteine. Dies bedingt eine Blockierung der 1α -Hydroxylase, wodurch die Bildung von 1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol, welches die aktive Form des Vitamin D darstellt, ausbleibt. Das Anheben des Serumkalziums wirkt sich auch auf die Ausschüttung des Parathormons aus. Die Sekretion wird vermindert, wodurch das Parathormon seine Wirkung auf die Niere nicht erzielen kann und die Herstellung von 1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol ausbleibt (5).

1.4.7 Das Vitamin D-bindende-Protein

Das menschliche Vitamin D-bindende-Protein wird auch Gc-Globulin genannt und stellt ein multifunktionelles Serum-Glykoprotein dar, welches von der Leber synthetisiert wird. Es ist das vorherrschende Transportprotein des Vitamin D. Neben dieser Aufgabe bindet es Aktinmonomere und wurde auch an der Oberfläche von verschiedensten Zellen gefunden wie z.B. T-Lymphozyten, B-Lymphozyten und Zellen der Plazenta. Das DBP ist sehr nahe mit dem Albumin und dem α -Fötoprotein verwandt (10).

Adäquate Spiegel von DBP sind nötig um 25-Hydroxy-Cholecalciferol, das in den Urin ausgeschieden wurde, zurück gewinnen zu können. Dieser Prozess wird durch das Protein Megalin, welches auf der renalen Epithelzelle lokalisiert ist, erleichtert. Megalin bindet an den DBP-25-Hydroxy-Cholecalciferol-Komplex und ermöglicht dadurch die Rückgewinnung der gefilterten Vitamin D Metaboliten. Niedrige Spiegel des Vitamin D bindenden Proteins führen zu einem hohen renalen Verlust (11).

1.4.8 Der Vitamin D-Rezeptor (VDR)

Bei dem Vitamin D-Rezeptor (VDR) handelt es sich um einen Steroidrezeptor, welcher zur Superfamilie der nukleären Rezeptoren gehört und in vielen Geweben exprimiert wird (3). Der VDR ist sowohl im Zytoplasma, als auch im Zellkern der Vitamin D Zielzellen vorhanden und ist ein Liganden-aktivierter-Transkriptionsfaktor (12). Ohne Ligand, also inaktiv, kommt er hauptsächlich im Zellplasma vor und wandert nach seiner Aktivierung durch das Vitamin D in den Kern (13). Zu den nukleären Rezeptoren gehören auch der Schilddrüsenhormonrezeptor, die Retinoidrezeptoren und die Peroxisom-Proliferator-Activated-Rezeptoren. Der Vitamin D-Rezeptor liegt nur in einer Isoform vor und bindet als Heterodimer mit einem Retinsäurerezeptor des Typs RXR an Zielbereiche der DNS. So ist es dem aktivierten Rezeptor möglich, durch einige Koaktivatoren die Expression eines Gens zu veranlassen. Der VDR ist jedoch auch in der Lage Gene zu supprimieren. Es ist bekannt, dass Gehirn-, Prostata-, Brust-, Darmgewebe und andere diesen Rezeptor besitzen (14). Außerdem weisen auch Immunzellen den Rezeptor auf, und können dadurch auf die aktive Form des Vitamin D, welche mit einer 1000-mal höheren Affinität als die anderen Vitamin D Metaboliten gebunden wird, reagieren (3). Vitamin D kontrolliert durch diesen Rezeptor mehr als 200 humane Gene, welche unter anderem die Zellproliferation, die Apoptose und die Angiogenese beeinflussen (13,15).

1.5 Regulation des Kalzium- Phosphathaushalts

1.5.1 Allgemein

Im menschlichen Körper ist der größte Anteil des Kalziums im Knochen vorrätig und dabei an Phosphat gebunden. Gemeinsam bilden diese Ionen den sogenannten Hydroxylapatit und verleihen dem Knochen seine Festigkeit. Somit stellt unser Skelettsystem einen großen flexiblen Speicher für das Kalzium dar. Da das Kalzium in viele Zellfunktionen eingreift, ist es für den Körper sehr wichtig, die Konzentration im Extrazellarraum konstant zu halten. Der Referenzbereich für das im Serum befindliche Kalzium wird mit 2,2- 2,6 mmol/l angegeben, wobei 50% an Proteine gebunden sind, die andere Hälfte hingegen als freies Kalzium vorliegt. Die bedeutendsten drei Hormone, welche an der Regulation des Kalzium-Phosphathaushalts beteiligt sind, sind Parathormon, Vitamin D (=Calcitriol, 1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol) und Calcitonin (3,16).

1.5.2 Das Parathormon (PTH, Parathyrin)

Das Parathormon (PTH) wird aus den Epithelkörperchen der Nebenschilddrüsen freigesetzt, sobald die ionisierte Plasmakalziumkonzentration unter den Normwert fällt. Es wird in das Blut ausgeschüttet und gelangt innerhalb von wenigen Sekunden zu dem Zielgewebe, den Knochen. Das Parathormon wirkt nicht direkt auf den Osteoklasten, sondern auf Umwegen durch die osteoblastäre Regulation von M-CSF (Macrophage Colony-Stimulating Factor) und RANK-Liganden (Rezeptoraktivator des NFκB-Liganden). Dadurch bilden sich Osteoblasten zu Osteoklasten aus, was zu einer Knochenresorption führt. Dadurch wird die Freisetzung von Kalzium und Phosphat in die Blutbahn ermöglicht (3,16,17).

Das Parathormon ist auch in der Lage die Niere zu beeinflussen, unter anderem den proximalen Tubulus. So wird durch PTH die Rückresorption von Phosphat verhindert. Dieser Schritt ist wichtig, da sich Kalzium und Phosphat in einem Gleichgewicht befinden müssen. Anderenfalls würde der hohe Phosphatspiegel das Ausfallen von Kalziumphosphat außerhalb des Knochens bewirken. Darüber hinaus veranlasst Parathyrin in der Henle-Schleife und im distalen Tubulus der Niere eine vermehrte Rückgewinnung von Kalzium. Wird von den

Kalziumsensoren der Nebenschilddrüse ein zu hoher Kalziumspiegel festgestellt, kommt es zu einer Hemmung der Sekretion von Parathormon. Das Hormon hat eine Halbwertszeit von 20 Minuten (3,16,17).

1.5.3 Das Calcitriol (=1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol)

Wie erwähnt, steigert das Parathormon die Aktivität der 1α -Hydroxylase und bewirkt dadurch eine vermehrte Produktion von Calcitriol (=1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol). Jenes greift auf verschiedenen Wegen in die Regelung des Kalziumhaushaltes ein.

1.5.3.1 Einfluss von Vitamin D auf die intestinale Kalziumresorption

Die Aufnahme von Kalzium im Darm kann über zwei Mechanismen erfolgen. Einerseits gibt es einen aktiven Transportweg, welcher einem Sättigungsmechanismus unterliegt, andererseits findet eine passive Resorption statt. Dem passiven Weg werden ca. 5% der Kalziumresorption zugeschrieben und er unterliegt keiner Sättigung. Das Vitamin D reguliert den aktiven Transport, weshalb die auf diesem Weg erfolgte Kalziumaufnahme zwischen 20 und 70% der Tagesaufnahme variieren kann. Die aktive Kalziumresorption findet hauptsächlich im oberen Duodenum und Jejunum statt. Im Dünndarm existieren zwei verschiedene Kalziumtransportproteine, welche durch die Anwesenheit von Vitamin D exprimiert werden. Calcitriol bewirkt die Bildung des Proteins Calbindin 9K, das in der Lage ist Kalzium zu binden und an die basolaterale Seite der Zellmembran der Dünndarmzellen zu transportieren. Dort werden die Ionen über eine Kalzium-ATPase, welche wiederum durch Calcitonin induziert wird, in das Blut gebracht. Ist das Kalziumangebot sehr hoch, geht über eine negative Rückkopplung der 1α -Hydroxylase die Bildung des aktiven Vitamin D zurück. Weiters steigert 1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol die Aufnahme von Phosphat aus dem Darm durch die Expression von Na^+/P_i - Symportern (3,5,16).

1.5.3.2 Einfluss von Vitamin D auf die Niere

Die wohl wichtigste Aufgabe des aktivierten Vitamin D in der Niere ist die Erhöhung der Kalziumwiederaufnahme. Außerdem kann das Hormon auch die Resorption von Phosphat steigern, jedoch ist diese Funktion von der Anwesenheit des Parathormons abhängig. Über einen negativen Feedbackmechanismus hemmt 1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol die Transkription der 1 α -Hydroxylase, wenn dieses in zu hohen Mengen vorkommt (2).

1.5.3.3 Einfluss von Vitamin D auf den Knochenstoffwechsel

Vitamin D entfaltet seine Wirkung durch Oberflächenrezeptoren an den Osteoblasten. Dadurch ist das Vitamin in der Lage die Bildung von verschiedenen Proteinen zu beeinflussen, welche am Umbau der Knochenmatrix beteiligt sind (3,5). So induziert Vitamin D beispielsweise die Produktion von Osteocalcin und Osteopontin, welche beide Hydroxylapatit binden und am Aufbau der Knochenmatrix oder der Kalzifizierung beteiligt sind (5).

Parathormon und Vitamin D wirken auch synergistisch, was auf den ersten Blick kontrovers erscheinen mag. Parathormon beeinflusst die Anzahl und die Aktivität der Osteoklasten durch die Regulierung von MCS-F und RANK-Liganden. Andererseits wird durch Vitamin D ein Faktor gebildet, der Osteoblasten zu Osteoklasten differenziert und dadurch die Demineralisierung des Knochens bewerkstelligt. Dieser Mechanismus ist wahrscheinlich für Knochenumbauprozesse nötig (3,5).

1.5.4 Das Calcitonin

Das Calcitonin ist ein Peptidhormon, welches aus 23 Aminosäuren besteht und von so genannten C-Zellen gebildet wird. Diese speziellen Zellen kommen in Schilddrüse, Nebenschilddrüse, Lunge, zentralem Nervensystem und auch im Thymus vor. Steigt der Serumkalziumspiegel kurzfristig über den oberen Grenzwert, beginnen die C-Zellen mit der Produktion und der Freisetzung des Calcitonin. Es fungiert als Antagonist des Parathormons und bewirkt eine

Einlagerung von Kalzium in den Knochen, indem es die Aktivität der Osteoklasten hemmt. Anders stellt sich die Situation in der Niere dar, wo Calcitonin und Parathormon synergetisch arbeiten und im proximalen Tubulus und in der Henle-Schleife an Membranrezeptoren binden. Dadurch kommt es zu einer vermehrten Kalziumresorption und einer Phosphatrestriktion. Im Gastrointestinaltrakt hemmt Calcitonin die gastrale Aktivität und die Freisetzung von Pankreasenzymen. Dadurch wird die Aufnahme von Kalzium über den Darm verzögert, und zu rasch anflutendes Kalzium fällt nicht der renalen Ausscheidung zum Opfer. Die Tatsache, dass ein Mangel oder ein Überschuss an Calcitonin keine Auswirkungen auf den Organismus haben, lassen vermuten, dass dieses Hormon nur eine untergeordnete Rolle in der Regulation des Kalzium-Phosphathaushalts spielt (2,16).

1.6 Das Vitamin D und seine Wirkungen

1.6.1 Traditionelle Rollen des Vitamin D

Schon seit vielen Jahren ist das Vitamin D für seine regulierende Wirkung im Kalzium-Phosphathaushalt bekannt. In der Literatur findet sich erstmalig eine Erwähnung im 17. Jahrhundert, als das rachitische Krankheitsbild bei Kindern beschrieben wurde. Bereits im 19. Jahrhundert gelang es, einen Zusammenhang zwischen der Sonnenstrahlung und dem Auftreten der Rachitis zu erkennen. Ein Jahrhundert später wurde diese Theorie allgemein angenommen und Kinder wurden mittels UVB-Strahlung oder stark Vitamin D-hältigem Fischöl („Lebertran“) behandelt. Mit dem Nachweis des aktiven Metaboliten um 1950 und der Kenntnis über die Wirkungen auf Darm, Niere, Knochen und die Verursachung von Osteomalazie beim Erwachsenen wurde das Kapitel Vitamin D für längere Zeit geschlossen (18).

1.6.2 Neue Erkenntnisse zu Vitamin D

1.6.2.1 Der Einfluss von Vitamin D auf Infektionen

Vitamin D beeinflusst die Prävention von Infektionen und ist ein potenter Immunmodulator (15). Durch das Peptid Cathelicidin spielt Vitamin D eine wichtige Rolle bei der angeborenen Immunabwehr (19). Cathelicidin ist auch bekannt als LL₃₇ und geht als endogenes antimikrobielles Peptid aktiv gegen ein breites Spektrum von Erregern vor. Darin enthalten sind gram⁺- und gram⁻ Bakterien, sowie verschiedene Pilzarten und Mykobakterien. Cathelicidin wird von seinem Präkursor hCAP-18 (=humanes Cathelicidin Protein 18) abgespalten und erhöht die mikrobielle Tötung in phagozytischen Vakuolen, fungiert als Lockstoff für neutrophile Granulozyten und hat einen definierten Vitamin D abhängigen Mechanismus (20–22).

Pathogene Antigene interagieren mit Toll-like Rezeptoren auf Makrophagen und erhöhen dadurch die Expression von Genen, welche die 1 α -Hydroxylase und den Vitamin D-Rezeptor codieren. Wie schon erwähnt, veranlasst dieses Enzym die Konvertierung des inaktiven Vitamin D in seine aktive Form, welche wiederum

über den VDR mit dem Promotor des Gens für Cathelicidin interagiert und dadurch die Produktion von hCAP-18 anhebt (20). Ein suffizienter Vitamin D-Spiegel von über 30 ng/ml ist nötig, um die Genexpression zu aktivieren und die Funktion von Makrophagen und die des angeborenen Immunsystems zu modulieren. (20). Eine Studie (23) hat gezeigt, dass Makrophagen, die in einem Vitamin D-Mangelserum stimuliert werden, nicht in der Lage sind das Mycobakterium tuberculosis, den Erreger der Tuberkulose, zu vernichten (23).

Cathelicidin ist häufig an Barrieremembranen wie z.B. dem respiratorischen Flimmerepithel, dem intestinalen Epithel, sowie im Speichel und in der Haut vorhanden und ist dadurch ein wichtiger First-Line- Abwehrmechanismus für das angeborene Immunsystem (23).

Eine retrospektive Studie von Adit et al. (20) beschäftigte sich mit dem Vitamin D-Spiegel bei Infektionen des oberen Respirationstraktes. Dabei wurde vermutet, dass das Vitamin D eine Rolle im angeborenen Immunsystem und bei Infektionen des Respirationstraktes spielt. Es konnte festgestellt werden, dass sich die Vitamin D-Serumspiegel indirekt proportional zu der Anzahl an stattgefundenen respiratorischen Infektionen verhielten. Der Effekt war signifikant und unabhängig von der Jahreszeit. Dabei hatten Patienten mit einem Spiegel unter 10 ng/ml die höchste Rate an Infekten aber auch bei Personen mit Spiegeln zwischen 10 und 30 ng/ml konnte eine höhere Infektionsrate als bei Patienten mit suffizienten Spiegeln (über 30 ng/ml) festgestellt werden. Eine weitere Erkenntnis war, dass Personen mit bereits bestehenden Erkrankungen des Respirationstraktes wie z.B. Asthma und chronisch obstruktiver pulmonaler Erkrankung (=COPD) eine weit höhere Frequenz an Infektionen hatten und es wurde vermutet, dass die niedrigen Spiegel auch eine Exazerbation dieser Krankheiten fördern. Eine Substitution mit Vitamin D verringert die Rate von Infektionen des Respirationstraktes (20).

1.6.2.2 Das Vitamin D bei kritisch Kranken und ICU-Patienten

Ein Mangel an Vitamin D ist in der Bevölkerung weit verbreitet, bei kritisch Kranken finden sich zu niedrige Spiegel dagegen regelmäßig (24). So zeigten in der Studie von Jeng et al. (24) Personen der gesunden Kontrollgruppe in 65% einen insuffizienten Vitamin D-Spiegel. Bei Patienten, die kritisch erkrankt waren, betrug die Rate 92% und bei jenen, die zusätzlich an einer Sepsis litten, sogar 100%. Kranke mit Sepsis hatten eine signifikant niedrigere DBP-Konzentration verglichen mit jenen ohne Sepsis (24).

Der Spiegel von Cathelicidin war bei gesunden Probanden im Vergleich zu den kritisch Kranken signifikant höher. Niedrige Vitamin D-Spiegel gingen also mit niedrigeren LL-37 Levels einher. Dies unterstützt die im vorigen Kapitel gezeigte These, dass Vitamin D eine Rolle in der Regelung der antimikrobiellen Peptide besitzt (23,24).

Da viele Zellen des Immunsystems auch den Vitamin D-Rezeptor aufweisen, kann angenommen werden, dass der Vitamin D-Status eventuell einen Einfluss auf das Management von kritischen Erkrankungen und der Sepsis hat. Es liegt nahe, dass ein Mangel an Vitamin D ein Risikofaktor für die Entstehung einer Sepsis ist (24).

Die „American Society for Parenteral and Enteral Nutrition“ empfiehlt lediglich 200 IE/die Vitamin D für hospitalisierte Patienten (24). In einer Studie (25) wurde festgestellt, dass die Gabe von 400 IE Vitamin D/die den Serumspiegel nur um 2,8 ng/ml anhebt. Auch bei einer Gabe von 500 IE bleibt die Vitamin D-Konzentration im Blut im subnormalen Bereich. Es darf daher angenommen werden, dass eine Korrektur des Mangels durch höhere Dosen an Vitamin D behandelt werden muss, wie es von manchen Autoren schon seit längerem postuliert wird (24).

1.6.2.3 Vitamin D und dessen Einfluss auf Karzinome und Tumorgenese

Die ersten Hinweise auf eine Rolle des Vitamin D in der Tumorgenese gab es 1980, als eine Gruppe von Wissenschaftlern herausfand, dass die unterschiedliche Inzidenz von Kolonkarzinomen im Norden und Süden der USA mit dem Sonnenlicht zusammenhängen (12).

In nördlichen Breiten lebende Menschen haben demnach ein erhöhtes Risiko an einem Hodgkin-Lymphom, Kolon-, Prostata-, Ovarial und Mammakarzinom oder an einem anderem Tumor zu erkranken (15).

Aus einer Arbeit geht hervor, dass 17 verschiedene Karzinomarten in indirekt proportionalem Zusammenhang mit UVB-Strahlung stehen (26). Frauen und Männer, die in ihrem Leben sehr viel Sonnenlicht ausgesetzt waren, haben eine geringere Wahrscheinlichkeit an Krebs zu versterben (27).

Zahlreiche Studien beweisen, dass ein Vitamin D-Spiegel unter 20 ng/ml mit einem 30-50 prozentigem höheren Risiko einhergeht, an einem Kolon-, Mamma- oder Prostatakarzinom zu erkranken. Außerdem ist der niedrige Vitamin D-Spiegel auch mit einer höheren Wahrscheinlichkeit kombiniert, an einem der genannten Tumoren zu versterben (15).

Eine Metaanalyse hat gezeigt, dass sich die Inzidenz des Kolonkarzinoms um 50% reduziert, wenn der Vitamin D-Spiegel 34 ng/ml anstatt 6 ng/ml beträgt (28).

Eine Studie, welche Männer mit Prostatakarzinomen einschloss, zeigte, dass die Erkrankung bei Patienten, die im Freien arbeiteten, um 3-5 Jahre später voranschritt, als bei Krebserkrankten mit Arbeit in Gebäuden (29).

Junge Erwachsene, die dem meisten Sonnenlicht exponiert waren, haben ein um 40% reduziertes Risiko an einem non-Hodgkin-Lymphom zu erkranken und eine geringere Wahrscheinlichkeit an einem malignen Melanom zu versterben, verglichen mit jenen, die die geringste Sonnenexposition hatten (30).

Eine randomisierte kontrollierte prospektive Studie von Lappe et al. (31) zeigte bei postmenopausalen Frauen eine 77 prozentige Reduktion aller Krebsinzidenzen

innerhalb von vier Jahren. Dabei nahmen die Patientinnen 1450 mg Kalzium und 1100 IE Vitamin D pro Tag ein. Es wurden 35% des Effekts dem Vitamin D zugeschrieben.

Lipworth et al. (32) konnten einen Zusammenhang zwischen dem Vitamin D und dem Auftreten von Tumoren des Ösophagus beobachten. So lassen ihre Ergebnisse vermuten, dass eine Einnahme von Vitamin D mit einem geringeren Risiko, an einem Ösophaguskarzinom zu erkranken, verbunden ist. Dies war vor allem bei Patienten über 60 Jahren statistisch signifikant. Personen, welche über 3,5 µg/d an Vitamin D eingenommen hatten, zeigten eine Risikoreduktion von rund 40% (32).

In Finnland wurde eine prospektive Studie durchgeführt, die einen Zusammenhang zwischen dem Vitamin D-Spiegel und dem Auftreten von Lungenkrebs untersuchte. Dabei zeigte sich, dass bei Frauen der Serumspiegel des Vitamin D indirekt proportional zur Lungenkrebsinzidenz ist. Es wurde jedoch kein Zusammenhang gefunden, der für die gesamte Kohorte galt. Frauen mit den höchsten Vitamin D-Spiegeln hatten im Vergleich zu jenen mit den niedrigsten Konzentrationen ein um 80% geringeres Risiko an Lungenkrebs zu erkranken. Bei Teilnehmern unter 50 Jahren konnte ebenfalls ein geringeres Risiko festgestellt werden (33).

Porojnicu et al. (34) untersuchten, ob die Jahreszeit und die geographische Breite einen Einfluss auf die Prognose von Lungenkrebs haben. Dabei stellte sich heraus, dass junge Männer, deren Lungenkrebs im Herbst diagnostiziert wurde, eine geringere Todesfallzahl aufwiesen. Außerdem zeigte sich, dass Personen, die in einer Gegend mit hoher UV-Strahlung lebten, ein geringeres Risiko hatten, an der Erkrankung zu versterben.

Ähnliche Beobachtungen wurden von Mohr et al. (35) gemacht, welche einen Zusammenhang zwischen UVB-Strahlung und einer geringeren Lungenkrebsrate untersuchten. Auch hier zeigte sich, dass die geographische Breite mit der Inzidenzrate korrelierte. Eine geringere UVB-Strahlung konnte mit einer höheren Inzidenz in 111 Ländern in Verbindung gebracht werden.

1.6.2.4 Vitamin D als Einflussfaktor auf nichtmaligne Erkrankungen

1.6.2.4.1 Allgemein

Das Vitamin D beeinflusst zahlreiche Erkrankungen. Das Risiko an Multiple Sklerose zu erkranken reduziert sich z.B. um 50%, wenn man die ersten zehn Lebensjahre unterhalb des 35. Breitengrades verbringt. Ähnliche Beobachtungen wurden bei rheumatoider Arthritis und Osteoarthritis gemacht. Auch die Häufigkeit von Diabetes und dem metabolischen Syndrom nehmen ab, wenn man in niedrigeren Breiten lebt. Bei finnischen Kindern, welche 2000 IE Vitamin D pro Tag während ihrer ersten Lebensjahre eingenommen hatten, konnte nach 31 Jahren eine Reduktion des Typ I Diabetes um ca. 80% festgestellt werden (15).

Ein Vitamin D-Mangel wird auch mit einer Zunahme der Inzidenz von Schizophrenie und Depression in Zusammenhang gebracht. Ein suffizienter Vitamin D-Spiegel in utero und in den ersten Lebensjahren eines Kindes ist wichtig für die Gehirnentwicklung und für die Erhaltung der mentalen Funktion (15).

Vitamin D beeinflusst auch die Lungenfunktion. So konnten Männer und Frauen ihr forciertes expiratorischen Volumen in einer Sekunde um 176 ml verbessern, sobald ihr Vitamin D-Serumspiegel über 35 ng/ml lag. Dagegen weisen Kinder von Frauen mit einer Vitamin D-Insuffizienz in der Schwangerschaft ein erhöhtes Risiko für Atemwegserkrankungen auf (15).

Laut einer Metanalyse gehen niedrige Vitamin D-Spiegel mit einem erhöhten Risiko, eine aktive Tuberkulose zu bekommen, einher (36). Eine Substitution mit Vitamin D könnte auch bei COPD-Patienten eine Rolle spielen, da dieses Kollektiv ein erhöhtes Risiko für Osteopenien und Osteoporose hat. Außerdem haben COPD-Erkrankte mit immer wiederkehrenden Infektionen, bronchialen Inflammationen und muskulärer Dysfunktion zu kämpfen, die durch Vitamin D positiv beeinflusst werden können (37).

1.6.2.4.2 Vitamin D und Osteoporose

Osteoporose ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters und betrifft 33% der 60 bis 70 jährigen Frauen. Mit zunehmendem Alter wird der Prozentsatz an Erkrankten noch höher und steigt bei Frauen mit 80 Jahren auf 66% an (38).

Durch die Gabe von Vitamin D in Kombination mit Kalzium lassen sich Frakturen vielfach verhindern. So zeigte eine Studie von Chapuy et al. (39), dass die Verabreichung von 1200 mg Kalzium und 800 IE Vitamin D über drei Jahre das Risiko einer Hüftfraktur um 43% senken konnte. Dabei spielt die Dosierung eine zentrale Rolle. So konnte eine Metaanalyse aus 7 verschiedenen klinischen Studien zeigen, dass die Verabreichung von 400 IE an Vitamin D pro Tag nur eine geringe Reduktion der Frakturen zeigte. Eine optimale Prävention von Hüftfrakturen und Frakturen außerhalb der Wirbelsäule hatten Patientinnen, die 700-800 IE täglich einnahmen und deren Ausgangsserumspiegel um 17 ng/ml lag (40).

Es muss außerdem darauf geachtet werden den Serumspiegel auf 30 ng/ml zu heben, da erst ab diesem Wert die knochenstabilisierende Wirkung des Vitamin D einsetzt (41).

1.6.2.4.3 Vitamin D und Herzerkrankungen

Schon seit längerem ist bekannt, dass viele kardiovaskuläre Erkrankungen einer saisonalen Häufung unterliegen. Die meisten Ereignisse finden in den Wintermonaten statt und können so mit den fallenden Vitamin D-Spiegeln, während dieser Jahreszeit in Zusammenhang gebracht werden (42).

Myozyten exprimieren den VDR in hohem Maß, dadurch wird das Herz zu einem wichtigen Zielorgan des Vitamin D. Tierversuche haben bewiesen, dass eine Substitution mit Vitamin D eine Herzhypertrophie verhindern kann (43,44).

Es hat den Anschein, dass Vitamin D hemmend in das Angiotensin-Renin-System eingreift und die Expression von Genen, welche bei der Entwicklung einer

Herzhypertrophie eine Rolle spielen, beeinflusst. Die Behandlung von chronischen Dialysepatienten mit Vitamin D hatte eine Reduktion der Herzhypertrophierate und eine Abnahme der QT-Zeit ergeben. Eine Verlängerung der QT-Zeit ist der zentrale Risikofaktor für den plötzlichen Herztod (45,46).

Ein Leben in höheren Breitengraden steigert das Risiko an einer Hypertonie oder an einer kardiovaskulären Erkrankung zu leiden (47). In einer Studie wurden Patienten mit Hypertonie dreimal wöchentlich UVB-Strahlung ausgesetzt, wodurch ihr Vitamin D-Serumspiegel um 180% gesteigert werden konnte. Gleichzeitig gelang es deren Blutdruck auf Normalwerte zu senken.

1.7 Vitamin D-Quellen

1.7.1 Vitamin D und das Sonnenlicht

Die wichtigste Vitamin D-Quelle für den Körper stellt die körpereigene Synthese mit Hilfe des Sonnenlichts dar (48). Sonnenlicht beinhaltet verschiedene Anteile von ultravioletter Strahlung, darunter UVA (315-400 nm) und UVB (280-315 nm). Bei der Synthese von Vitamin D spielt ausschließlich die UVB-Strahlung eine Rolle (27). Sie bewirkt durch einen thermischen Prozess die Spaltung des B-Rings von 7-Dehydro-Cholesterin und dadurch die Umwandlung in das Vitamin D₃ (= Cholecalciferol) (4). Die Intensität der UVB-Strahlung ist von einigen Faktoren abhängig. Je nach Breitengrad, Meereshöhe, Tageszeit, Jahreszeit und anderen Komponenten nimmt die Intensität zu oder auch ab. Dies beeinflusst stark die Syntheserate des Vitamin D (27). Auch der Winkel, mit dem die Sonnenstrahlung auf die Erde auftrifft, hat einen großen Einfluss auf die Anzahl der UVB-Photonen, die die Erdoberfläche erreichen (7).

Durch Sonnenexposition kann eine ausreichende Menge an Vitamin D synthetisiert werden, welche im Körperfett gespeichert und dann ausgelagert wird, wenn im Winter die Produktion von Vitamin D unzureichend ist. Werden Arme und Beine für 5-30 Minuten, zwischen 10:00 Uhr und 15:00 Uhr zweimal pro Woche dem Sonnenlicht ausgesetzt, kann dies schon für einen suffizienten Vitamin D-Spiegel sorgen (15). So liefert beispielsweise ein sonniger Tag gleich viel Vitamin D, wie die Zufuhr von 10.000 I.E. (49). Da andererseits jeglicher Überschuss von Vitamin D durch das Sonnenlicht wieder abgebaut wird, kann eine übermäßige Sonnenexposition nicht zur Intoxikation führen. Nur bei wenigen Indikationen sind Vitamin D bzw. starke Sonnenexposition kontraindiziert. Dazu gehören Tuberkulose und Sarkoidose (50).

Andererseits können UVA- und UVB-Strahlung für zahlreiche Hauttumoren verantwortlich gemacht werden, welche als Gruppe gesehen die häufigsten Tumoren weltweit darstellen (27). Daher ist es wichtig Wege zu finden, wie der Serumspiegel des Vitamin D erhöht werden kann, ohne die Rate von Hautkrebs zu steigern. Dazu sollte versucht werden, die UVA-Strahlung mittels besserem

Sonnenschutz zu reduzieren und die Zeit, in der man sich dem Sonnenlicht aussetzt, adäquat zu halten (51).

1.7.2 Vitamin D in der Nahrung

Einige Lebensmittel enthalten Vitamin D₂ und Vitamin D₃, doch deren Konzentration schwankt sehr stark. Gelangt das Vitamin in den Darm, wird es von den Zotten resorbiert, wobei beide Calciferole gleich gut aufgenommen werden können (4,15). Nach der intrazellulären Aufnahme wird das Vitamin D mit Hilfe des endoplasmatischen Retikulums und des Golgi-Apparats in Chylomikronen integriert. Diese gelangen über die Lymphe in den Ductus thoracicus und von dort in den Blutstrom (4).

Die erforderliche Tagesdosis an Vitamin D ist unter anderem vom Alter abhängig. Um einen 25-Hydroxy-Cholecalciferol-Serumspiegel von 30 ng/ml erreichen zu können, ist eine endo- und exogene Gesamtmenge von 1000 IE an Vitamin D pro Tag nötig (52). Laut der Österreichischen Gesellschaft für Ernährung brauchen Erwachsene im mittleren Lebensalter täglich 200 IE Vitamin D in der Nahrung. Anders stellt sich die Situation bei Säuglingen und Erwachsenen ab 65 Jahren dar. Für diese Zielgruppe werden 400 IE empfohlen. Die tatsächliche Zufuhr liegt jedoch weit unter den genannten Referenzwerten, da durch den Verzehr von natürlichen Nahrungsmitteln, eine ausreichende Deckung des Bedarfs an Vitamin D nicht bewerkstelligt werden kann (53). Eine erwachsene Person müsste demnach, wenn man sich auf die 4 Vitamin D haltigen Hauptnahrungsquellen beschränkt, über 100 g Fisch, 400 g Butter, 3 Eier, 6 l Milch oder ein Kilogramm Käse täglich zu sich nehmen (53).

Zu den reichhaltigen Nahrungsquellen zählen ölige Fische wie Lachs, Thunfisch, Makrele und Hering, sowie Fischöl, Shitakepilze, Eigelb, Milch, Käse und Lebertran. In einer Studie wurde nachgewiesen, dass 100 g wilder Lachs ca. 500-1000 IE an Vitamin D enthält. Im Gegensatz dazu finden sich in 100g gezüchteten Lachs lediglich 100- 250 IE. Es sollte also darauf geachtet werden, dass hauptsächlich fettreicher und wild gefangener Fisch verzehrt wird (53).

Tabelle 1 listet den Gehalt von Vitamin D der verschiedenen Nahrungsmitteln auf (48).

| Lebensmittel | µg/100g |
|--------------|----------|
| Lebertran | 170-3800 |
| Aal | 24 |
| Lachs | 16 |
| Sardine | 11 |
| Rindfleisch | 3,8 |
| Eier | 2,9 |
| Champignons | 1,9 |
| Butter | 1,2 |
| Schlagobers | 1,1 |
| Käse | 0,19-1,1 |
| Milch | 0,088 |
| Joghurt | 0,062 |

Tab. 1 Vitamin D Gehalt in der Nahrung (Quelle: medpharm | Souci Fachmann Kraut Datenbank [Internet]. [zitiert 2012 März 4]. Available von: <http://www.sfk-online.net/cgi-bin/sfkstart.mysql?language=german>)

Neben den natürlichen Lebensmitteln gibt es auch mit Vitamin D angereicherte Nahrungsergänzungsmittel. Ein Review (54) bestätigt, dass angereicherte Lebensmittel einen durchaus bedeutenden Lieferanten für Vitamin D darstellen können und in der Lage sind, den Vitamin D-Bedarf suffizient zu decken. In den USA werden verschiedene Produkte angeboten wie z.B. Milch, Säfte, Joghurt, Brot, Frühstücksflocken und Käse, die einen Zusatz mit Vitamin D enthalten. In Finnland ist mit Vitamin D angereichertes Mineralwasser erhältlich (53).

In den Vereinigten Staaten werden diese Produkte meist mit Vitamin D₂ versetzt, in anderen Ländern dagegen meist mit Vitamin D₃. (48). Die Wirkung der Substitution mit Vitamin D₂ bzw. D₃ wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Während einige Untersucher postulieren, dass Vitamin D₃ besser wirksam sei und den Serumspiegel effektiver erhöhen könne (50), wiesen Holick et al. (48) nach, dass die Wirkung beider Calciferole ident sei und dass sie gleichermaßen effektiv die Anhebung und Erhaltung des Serumspiegels bewirken.

In Österreich und Deutschland wird mit der Anreicherung von Lebensmitteln noch sehr vorsichtig umgegangen. Überdies unterliegt jegliche Anreicherung von Nahrungsmitteln der strikten Kontrolle der Europäischen Union. Im Kampf gegen den Vitamin D-Mangel wäre es eine gute Option Nahrungsmittel anzureichern, welche häufig und von vielen Menschen verzehrt werden. Getreideprodukte wie Nudeln und Mehl wären hierfür in unseren Regionen am geeignetsten (55).

In unseren Breiten geht die Tendenz derzeit in Richtung von Nahrungsergänzungsmitteln, die z.B. von Kindern und Schwangeren eingenommen werden, nicht jedoch von der breiten Bevölkerungsmasse (53).

1.8 Der Vitamin D-Mangel

1.8.1 Definition des Vitamin D-Mangels

Von einem suffizienten Vitamin D-Serumspiegel wird ab einem Wert über 30 ng/ml ausgegangen (49). Von einem absoluten Mangel gehen viele Experten erst aus, wenn die Serumkonzentration unter 20 ng/ml fällt. Ein Serumspiegel zwischen 21 und 29 ng/ml wird als relative Insuffizienz bezeichnet. Geht man von diesen Einteilungen aus, leiden weltweit eine Milliarde Menschen an einem Vitamin D-Mangel oder an einer relativen Vitamin D-Insuffizienz (15).

1.8.2 Ursachen des Vitamin D-Mangels

Es gibt zahlreiche Ursachen für einen Vitamin D-Mangel. Eine reduzierte Synthese in der Haut, eine zu geringe Absorption im Darm, zu geringes Angebot in der Nahrung und erworbene oder vererbte Störungen im Vitamin D-Metabolismus können dafür verantwortlich gemacht werden (15).

1.8.2.1 Reduzierte Vitamin D-Synthese in der Haut

Die Intensität der UVB-Strahlung steigt mit zunehmender Meereshöhe. Dadurch wird beispielsweise im Gebirge mehr 7-Dehydro-Cholesterin in das Provitamin umgewandelt. Bereits das Leben in Tallagen reduziert daher die Vitamin D-Produktion (56).

Neben der Meereshöhe spielt der Breitengrad eine zentrale Rolle. Mit zunehmender Entfernung vom Äquator und während der Winterzeit nimmt die Sonnenlichtexposition ab. Vor allem die UVB-Strahlung unterliegt stärkeren saisonalen Schwankungen als die UVA-Radiation (57).

Ein weiterer Faktor ist die Jahreszeit. So ist in nördlichen Breiten zwischen November und März die UVB-Strahlung zu gering um ausreichend Vitamin D produzieren zu können. Auch im Oktober wird wiederum 80% weniger Präcursor in Vitamin D umgewandelt als im Juni (56).

Auch die Tageszeit beeinflusst die Produktionsleistung, die am höchsten ist, wenn man sich um die Mittagszeit dem Sonnenlicht exponiert. Am Vormittag und am Nachmittag wird nur wenig Vitamin D synthetisiert (56).

Wird darüber hinaus die Transmission der UVB Strahlung zur Erdoberfläche vermindert, bedingt dies ebenfalls eine Beeinflussung der kontinuierlichen Vitamin D-Produktion (7).

Der Pigmentierungsgrad der Haut hat ebenfalls einen Einfluss auf die Vitamin D-Synthese, da Melanin einen sehr effektiven Absorber der UVB-Radiation darstellt. Die Pigmentierung der Haut von Afroamerikanern wirkt wie eine Sonnenschutzcreme mit einem LSF 15, der 99% der UVB-Strahlung absorbiert. Dadurch ist erklärlich, warum Afrikaner, die in unseren Breiten leben, häufig an einem Vitamin D-Mangel leiden, wogegen Afrikaner nahe am Äquator einen suffizienten Spiegel aufweisen (48,58,59).

In höherem Alter weisen Menschen eine geringere Konzentration an 7-Dehydro-Cholesterin in der Haut auf, da die Hautschichten viel dünner sind als bei einer jungen Person. Ein 70 Jähriger hat daher rund 75% weniger Speicherfähigkeit für 7-Dehydro-Cholesterin und um diesen Prozentsatz nimmt auch die Produktionsleistung an Vitamin D ab (60).

1.8.2.2 Vitamin D-Mangel durch verringerte Bioverfügbarkeit

Eine mögliche Ursache für einen Vitamin D-Mangel kann eine Malabsorption darstellen. Damit verbunden ist eine geringere Aufnahme des Vitamins aus der Nahrung. Da die Vorstufen aus dem Cholesterin entstehen, ist Vitamin D fettlöslich. Ist der Körper nicht in der Lage das Fett in ausreichender Menge über die Darmzotten zu absorbieren, bleibt die Bioverfügbarkeit des Vitamins im Körper gering. Verschiedene Erkrankungen wie z.B. Mb. Chron, Mb. Whipple, und die zystische Fibrose aber auch Störungen der Leber, Medikamente und ein Magenbypass können einen Mangel verursachen (52).

Aufgrund der Fettlöslichkeit des Vitamins wird es leicht von den Fettzellen aufgenommen. Es kann daher ein Zusammenhang zwischen Adipositas und Vitamin D-Mangel beobachtet werden, welcher durch die Aufnahme des Vitamins in den großen Fettpool verursacht wird (61). In grober Näherung verhält sich der Body-Mass-Index indirekt proportional zum Vitamin D-Serumspiegel.

1.8.2.3 Organische Ursachen des Vitamin D-Mangels

Verschiedene Medikamente wie z.B. Antiepileptika, Glukokortikoide und Immunsuppressiva können ebenfalls einen Vitamin D-Mangel verursachen. Dabei kommt es durch die Bindung an die Steroidrezeptoren zur Aktivierung des Zersetzungsprozesses von 25-Hydroxy-Cholecalciferol und 1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol in die inaktive Form (15,62).

Eine gestörte Leberfunktion und die damit verbundene geringere Aufnahme von Vitamin D aus der Nahrung stellt eine weitere Ursache für einen Mangel dar. Bei einer schweren Schädigung der Leber ist zudem auch die Synthese des Vitamins beeinträchtigt (15,62).

Eine weitere Ursache für Vitamin D-Mangel ist das nephrotische Syndrom. Dabei erhöht sich der Verlust des 25-Hydroxy-Cholecalciferol-VBP-Komplexes in den Urin und es wird wenig bis gar kein Vitamin D rückresorbiert. Ein weiterer Grund kann eine verminderte 1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol Produktion in der Niere sein, wie es bei einer chronischen Niereninsuffizienz der Fall ist. Eine Hyperphosphatämie erhöht den Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23, welcher wiederum eine verminderte Aktivität der 1α -Hydroxylase bedingt (15,62).

1.8.2.4 Vererbte Störungen des Vitamin D-Metabolismus

Die Rachitis ist eine durch Vitamin D-Mangel hervorgerufene Erkrankung des Kindesalters, die heute in den zivilisierten Ländern selten geworden ist. Neben den häufigeren, nutritiv bedingten Formen gibt es eine vererbte Form der Rachitis, die Vitamin D abhängige Rachitis Typ I, welche durch eine Mutation am Gen der 1α -Hydroxylase verursacht und autosomal-rezessiv vererbt wird. Dabei kommt es

entweder zu einer Reduktion oder zu einem völligen Ausfall der Synthese von 1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol in der Niere. Der Vitamin D abhängige Rachitis Typ II entsteht durch eine Mutation des Vitamin D-Rezeptor-Gens. Dadurch ist der Körper gegen das Vitamin D resistent und die Serumspiegel sind erhöht (15,63).

1.8.2.5 Erworbene Störungen des Vitamin D-Metabolismus

Zu den erworbenen Störungen des Vitamin D-Metabolismus gehören die tumorinduzierte Osteomalazie, der primäre Hyperparathyreoidismus, granulomatöse Erkrankungen und die Hyperthyreose (15,62).

Eine tumorinduzierte Osteomalazie bewirkt eine erhöhte Sekretion des Fribroblasten-Wachstumsfaktors 23 und anderer Phosphatione. Dadurch entstehen unter anderem eine Phosphaturie, eine verminderte intestinale Aufnahme von Phosphat und eine verminderte Aktivität der 1α -Hydroxylase. Bei Hyperparathyreoidismus ist die Umwandlung von 25-Hydroxy-Cholecalciferol zu 1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol erhöht. Dadurch wird der Serumspiegel von 25-Hydroxy-Cholecalciferol vermindert. Die Konzentration von 1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol zeigt sich normal hoch oder sogar erhöht. Granulomatöse Erkrankungen wie z.B. Tuberkulose und Sarkoidose verursachen ebenfalls eine Umwandlung der beiden Stoffwechselmetaboliten. Eine Hyperthyreose steigert den 25-Hydroxy-Cholecalciferol-Metabolismus und vermindert dadurch dessen Konzentration (15,62).

1.9 Vitamin D-Substitution

1.9.1 Allgemein

Das Ziel einer Substitution ist, die Anhebung des Vitamin D-Serumspiegels über 30 ng/ml. Die bisherigen Richtlinien der Europäischen Union empfehlen eine Zufuhr von 400 IE Vitamin D₃ täglich für Patienten ab 65 Jahren. Metaanalysen beweisen jedoch, dass diese Dosis zu gering angesetzt ist und dadurch die positiven Wirkungen des Vitamins gar nicht zum Tragen kommen (49). Wird nämlich eine Dosierung von 400-800 IE Vitamin D₃ verabreicht, kann dadurch der Serumspiegel des 25-Dihydroxy-Cholecalciferol um lediglich 4 bis 8 ng/ml angehoben werden. Umgerechnet auf 1000 IE Vitamin D₃ ergibt dies eine Erhöhung um 10 ng/ml (49).

1.9.2 Dosierung

Bei der Wahl der Vitamin D-Dosierung sollte in Betracht gezogen werden, ob die Substitution einem klinisch unauffälligen Erwachsenen oder einem Risikopatienten verabreicht wird. Patienten mit einem höheren Risiko für einen Vitamin D-Mangel sind ältere bzw. immobilisierte Menschen oder Personen in Pflegeheimen, da bei diesem Patientengut die Sonnenexposition meist sehr gering ist, die Vitamin D-Bildung herabgesetzt, und die nutritive Zufuhr besonders mangelhaft sind. Deshalb benötigen sie eine höhere Dosis als normale Erwachsene (49,64).

Eine adäquate Dosis für Erwachsene ist eine Verabreichung von 1.000 IE Vitamin D₃ täglich das ganze Jahr über (15). Je nach Compliance des Patienten kann diese Dosis entweder täglich, wöchentlich oder auch monatlich gegeben werden. Die Gabe von 1.000 IE täglich ist zwar vollkommen ungefährlich aber auch kein Garant dafür, dass alle Patienten einen Serumspiegel über 30 ng/ml erreichen (49).

Bei Risikogruppen sollte eine einmalige Aufsättigungsdosis von mindestens 100.000 IE bis maximal 300.000 IE verabreicht werden, um möglichst schnell einen suffizienten Spiegel zu erreichen. Darauf sollte eine tägliche Einnahme von täglich 2.000 IE Vitamin D₃ folgen. Die Aufsättigungsdosis ist jedoch nur

empfehlenswert, wenn ein aktueller Vitamin D-Spiegel vorliegt. Ist dies nicht der Fall sollten 2.000 IE täglich ohne vorherige Aufsättigung verabreicht werden (49).

1.9.3 Nebenwirkungen

Angst gegenüber toxischen Nebenwirkungen durch Substitution mit Vitamin D scheint unbegründet zu sein. Nebenwirkungen der Vitamin D-Substitution sind erst ab einem längerfristig persistierenden Serumspiegel von über 200 ng/ml zu erwarten. Um einen so hohen Serumspiegel zu erreichen, müsste der Patient allerdings täglich 40.000 IE Supplement über einen längeren Zeitraum einnehmen. Intoxikationen haben daher fast immer Unkenntnis als Ursache (49,65).

Zu den Nebenwirkungen zählen Hyperkalziurie, Hyperkalziämie und die Entwicklung einer Niereninsuffizienz (49). Eine Hyperkalziurie tritt schon bei geringeren Dosen auf, als jene, die eine Hyperkalziämie verursachen (66).

Personen mit einer granulomatösen Erkrankung reagieren viel sensitiver auf hohe Vitamin D-Serumspiegel, da in den Makrophagen viel aktiviertes Vitamin D entsteht. Bei diesem Patientengut sollte daher die Vitamin D-Konzentration zwischen 20 und 30 ng/ml liegen, um eine Hyperkalziämie oder einen sekundären Hyperparathyreodismus zu vermeiden (15).

2 Material und Methoden

Es wurde eine retrospektive Analyse der im Rahmen des Aufnahmelabors und einer Kontrollabnahme erhobenen Vitamin D-Werte an Patienten der Abteilung für Thorax- und Hyperbare Chirurgie der Universitätsklinik Graz, durchgeführt. Die Werte wurden mit anderen Parametern in Beziehung gesetzt.

Eingeschlossen wurden alle Patienten, die sich im Zeitraum von 01.09.2010-31.08.2011 in stationärer Behandlung befanden und deren Vitamin D-Spiegel aus dem Serum bestimmt worden war. Daraus ergab sich ein Patientenkollektiv von 553. Klinische Informationen wurden aus der elektronischen Krankenakten-Datenbank MEDOCS® erhoben.

Die erhobenen Daten wurden in eine Excel-Tabelle eingetragen und anschließend mittels Statistiksoftware SPSS®, ausgewertet. Ein positives Votum der Ethikkommission der medizinischen Universität Graz wurde eingeholt.

Folgende Patientendaten wurden in die Excel- Tabelle eingetragen:

1. Patientenbezogene Daten:

- Alter
- Geschlecht
- Größe in cm
- Gewicht in kg
- BMI

2. Diagnosen

- Hauptdiagnose
- Tumorpatient
- Tumor
- Stadium
- Entzündliche Erkrankung

3. Begleiterkrankungen und Risikofaktoren:

- COPD
- Niereninsuffizienz (NINS)
- Hypertonus
- Peripher arterielle Verschlusskrankheit (PAVK)
- Koronare Herzkrankheit (KHK)
- Alkoholkonsum
- Raucheranamnese

4. Therapie:

- Thorakotomie
- Laparotomie
- VATS
- Laparoskopie
- Thorax-Drainage
- Endoskopische Palliation
- Konservative Therapie

5. Verlaufsdaten:

- Intensiv Aufenthalt
- Intensiv Aufenthaltsdauer (in Tagen)
- Aufenthaltsdauer (in Tagen)
- Komplikationen
- Komplikationsart

6. Laborbefunde:

- Vitamin D-Mangel
- Datum der 1. Abnahme
- Vitamin D-Spiegel 1
- C-reaktives Protein 1
- Datum der 2. Abnahme
- Vitamin D-Spiegel 2
- C-reaktives Protein 2
- Substitution

3 Ergebnisse

3.1 Allgemein

3.1.1 Alter und Geschlecht

Im Zeitraum von 01.09.2010 – 31.08.2011 wurde von 553 Patienten im Aufnahmelabor der Vitamin D-Spiegel aus dem Serum bestimmt. Es handelte sich um 181 (34,0%) weibliche und 372 (60,0%) männliche Patienten (s. **Abb. 5**).

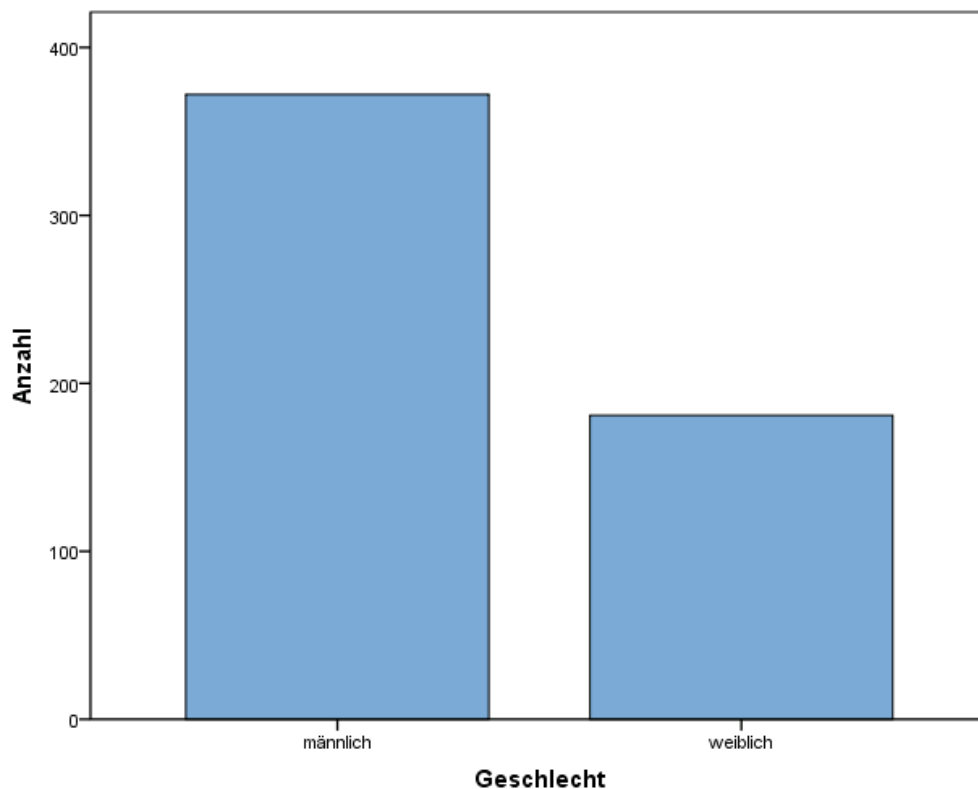


Abb. 5 Verteilung der Geschlechter

Das Durchschnittsalter gesamt betrug 59,6 Jahre, wobei der jüngste Patienten 18 Jahre und der älteste 95 Jahre alt waren. Das durchschnittliche Alter bei den Männern betrug 58,9 Jahre und bei den Frauen 60,9 Jahre. In **Abbildung 6** wird die Verteilung des Alters auf die beiden Geschlechter dargestellt.

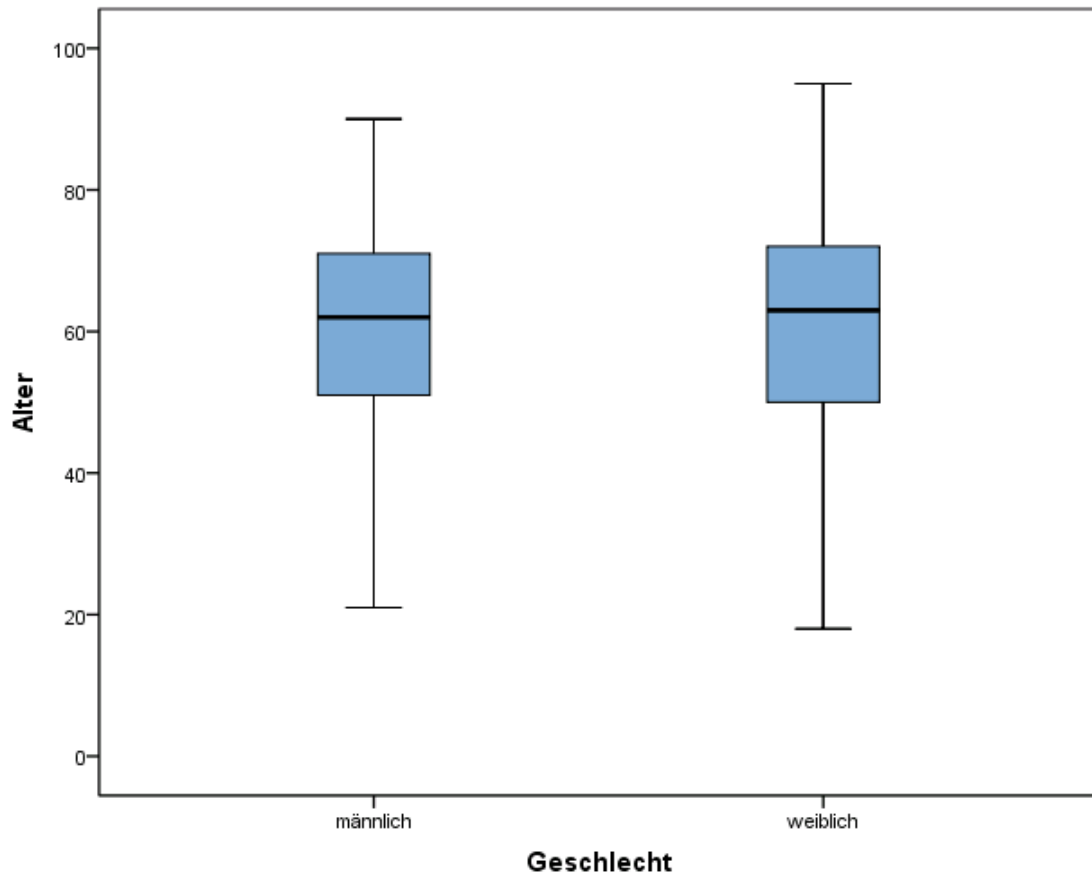


Abb. 6 Verteilung des Alters auf die Geschlechter

3.1.2 Gewicht und Größe

Das durchschnittliche Gewicht betrug 73,35 kg (Standardabweichung 16,05). Die Größe lag im Mittel bei 171 cm (Standardabweichung 9,17). Bei 6 Patienten konnten keine Angaben zu Größe oder Gewicht gefunden werden.

BMI

Der durchschnittliche BMI lag bei 24,89 kg/m² (Standardabweichung 6,29). Bei 5 Patienten lagen diesbezüglich keine Aufzeichnungen vor. Wie in **Abbildung 7** veranschaulicht, waren 33 Patienten (6,0%) untergewichtig (BMI < 18,0). Im Gegensatz dazu waren 249 Patienten (45%) übergewichtig (= BMI < 25) und 266 Patienten (48,1%) normalgewichtig (BMI 18-25).

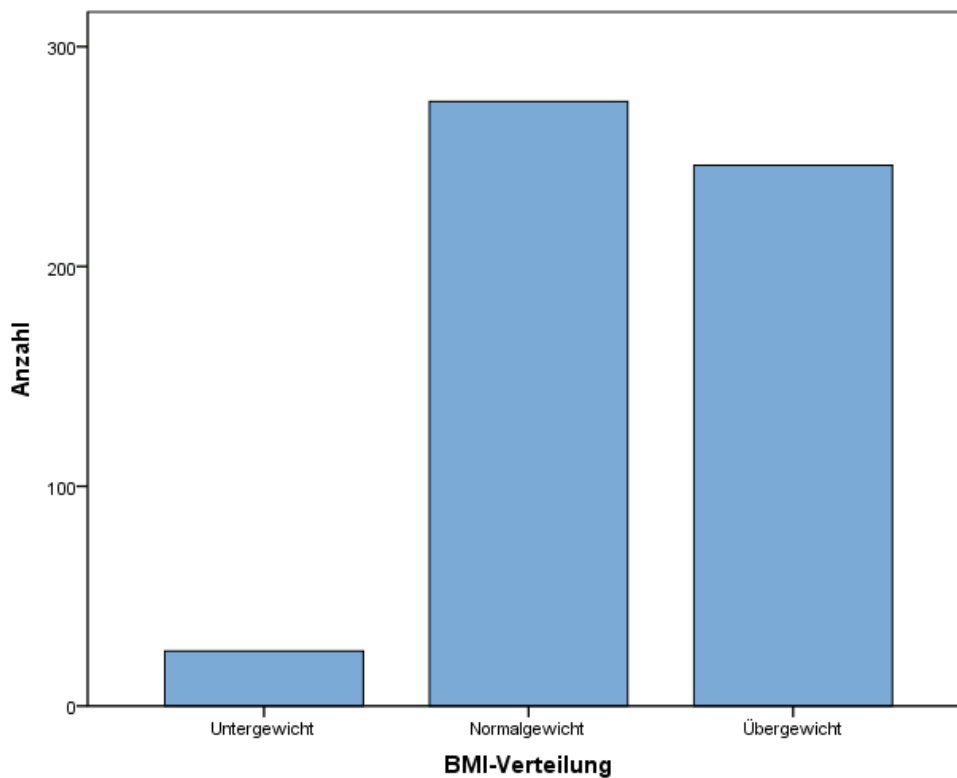


Abb. 7 BMI

3.1.3 Risikofaktoren und Grunderkrankungen

369 Patienten (69,4%) gaben an, Alkohol zu trinken und 256 Patienten (48,1%) zeigten eine positive Nikotinanamnese.

In dem Kollektiv fanden sich 120 Personen (22,4%), welche an COPD litten. 62 (11,6%) der 553 Patienten hatten eine Niereninsuffizienz und 241 Patienten (45%) waren an Hypertonus erkrankt. Eine positive Anamnese bezüglich PAVK hatten 37 Patienten (6,9%) und 82 Personen (15,4%), litten an einer KHK. In **Tabelle 2** werden die Ergebnisse nochmals geschlechtsspezifisch zusammengefasst.

| Risikofaktoren | gesamt. | % gesamt | Frauen | % Frauen | Männer | % Männer |
|----------------|---------|----------|--------|----------|--------|----------|
| Alkohol | 370 | 66,9 | 103 | 56,9 | 267 | 71,8 |
| Nikotin | 256 | 46,3 | 66 | 36,5 | 190 | 51,1 |
| COPD | 120 | 21,7 | 33 | 18,2 | 87 | 23,4 |
| NINS | 63 | 11,4 | 18 | 9,9 | 45 | 12,1 |
| Hypertonus | 242 | 43,8 | 81 | 44,8 | 161 | 43,3 |
| PAVK | 37 | 6,7 | 5 | 2,8 | 32 | 8,6 |
| KHK | 83 | 15 | 17 | 9,4 | 66 | 17,7 |

Tab. 2 Verteilung der Risikofaktoren

3.2 Diagnosen

Diagnosen

Im Patientenkollektiv lagen 79 verschiedene Hauptdiagnosen vor, 318 der 553 Patienten (57,3%) waren an einem Tumor erkrankt. Am häufigsten wurde die Diagnose Bronchuskarzinom gestellt (129 Fälle; 23,3%). Am zweithäufigsten lag ein Ösophaguskarzinom vor (84 Fälle; 15,2%) und 33 Patienten (6,0%) litten an Lungenmetastasen, deren Ursache ein extrapulmonales Karzinom war. Ebenfalls in 6,0% der Fälle lag ein Pleuraempyem vor. 26 Patienten (4,7%) hatten einen Spontanpneumothorax und 22 (4,0%) einen Pneumothorax anderer Genese. In 2,9% (n=16) wurde ein Lungenrundherd festgestellt, welcher aus verschiedenen Gründen nicht genauer abgeklärt werden konnte. Meist traumatisch bedingt, lag bei 15 Patienten (2,7%) ein Hämatothorax vor.

In **Abbildung 8** sind die häufigsten Diagnosen dargestellt.

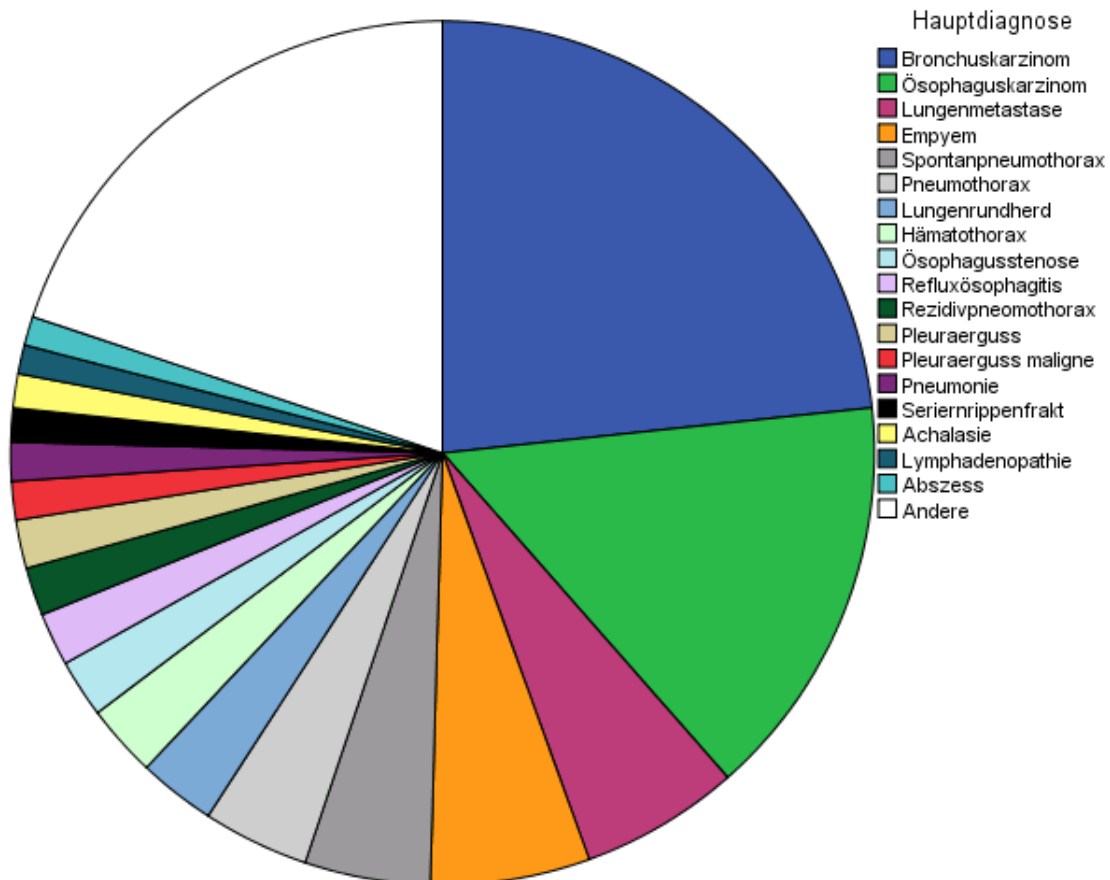


Abb. 8 Hauptdiagnosen

Tumorpatienten

Insgesamt lagen 14 verschiedene maligne Tumortypen vor, am häufigsten Bronchuskarzinome (n=129; 23,3%) oder Ösophaguskarzinome (n=84; 15,2%). Darüber hinaus wurden Lungenmetastasen (n=33; 6,0%), CUP-Syndrom (n=4; 0,7%), Hodgkin Lymphom (n=3; 0,5%), Larynxkarzinom (n=3, 0,5%), B-Zell Lymphom (n=2; 0,4%), Pleurakarzinose (n=2; 0,4%), Tonsillkarzinom (n=1; 0,2%), Mundbodenkarzinom (n=1; 0,2%), Lymphknotenmetastasen (n=1; 0,2%) und ein Trachealkarzinom (n=1; 0,2%) festgestellt. Jeweils 6 Patienten (1,1%) litten an Thymom (n=6; 1,1%), Mesotheliom (n=6; 1,1%) und 12 Karzinoide (2,1%) wurden diagnostiziert.

Aus histologischer Sicht wurden bei den 317 Patienten mit benignen oder malignen Tumoren am häufigsten mit 31,1% (n=93) Adenokarzinome und 30,1% (n=90) Plattenepithelkarzinome im Thorax festgestellt. In 9 Fällen (2,3%) lagen großzellige Karzinome und bei 7 Patienten (3,0%) kleinzellige bzw. anderweitig neuroendokrin differenzierte (n=7; 2,3%) Karzinome vor. 50 Patienten (16,7%) hatten ein Karzinom außerhalb des Thoraxraums. Bei 18 Patienten (5,6%) konnten keine Angaben zur Differenzierung bzw. Gewebszugehörigkeit des Malignoms gefunden werden.

Die Tumorpatienten waren im Durchschnitt 63,09 Jahre alt (Standardabweichung 12,1), wobei ein 19-Jähriger mit einem Thymom den jüngsten Patienten darstellte und ein 90 jähriger Patient mit einem Bronchuskarzinom der älteste Patient war.

Angaben zum Tumorstadium konnten bei 182 Patienten erhoben werden. Bei 96 Patienten (52,7%) waren die Tumore auf das Primum lokalisiert (keine Lymphknoten- bzw. Fernmetastasen), bei 86 Patienten (47,3%) befanden sich die Tumore dagegen in einem fortgeschrittenen Stadium (Lymphknoten und/oder Fernmetastasen). Bei 135 Patienten lagen keine diesbezüglichen Angaben vor, weil entweder keine genauere Abklärung durchgeführt worden war, oder die Primärdiagnose schon längere Zeit zurücklag.

In den folgenden **Tabellen (Tab.3-5)** wird die Geschlechterverteilung der Tumortypen, Histologien und Stadien dargestellt.

| | gesamt | % gesamt | Männer | % Männer | Frauen | % Frauen |
|--------------------|--------|----------|--------|----------|--------|----------|
| Tumorpatienten | 317 | 57,3 | 221 | 59,4 | 96 | 53,0 |
| Bronchuskarzinome | 129 | 23,3 | 93 | 25,0 | 36 | 19,9 |
| Ösophaguskarzinome | 83 | 15,0 | 66 | 17,7 | 17 | 9,4 |
| Lungenmetastasen | 33 | 6,0 | 21 | 5,6 | 12 | 6,6 |
| Thymome | 6 | 1,1 | 3 | 0,8 | 3 | 1,7 |
| Mesotheliome | 6 | 1,1 | 5 | 1,3 | 1 | 0,6 |
| Karzinoid | 10 | 1,8 | 3 | 0,8 | 7 | 3,9 |

Tab. 3 Verteilung der Tumoren auf die Geschlechter

| Tumoren | gesamt | % gesamt | Männer | % Männer | Frauen | % Frauen |
|-------------------------|--------|----------|--------|----------|--------|----------|
| Adenokarzinome | 93 | 16,8 | 63 | 16,9 | 30 | 16,6 |
| Platteneptihelkarzinome | 90 | 16,3 | 75 | 20,2 | 15 | 8,3 |
| großzellige Karzinome | 9 | 1,6 | 6 | 1,6 | 3 | 1,7 |
| kleinzellige Karzinome | 7 | 1,3 | 2 | 0,5 | 5 | 2,8 |
| extrathorakale Tumoren | 50 | 9,0 | 30 | 8,1 | 20 | 11,0 |

Tab. 4 Verteilung der Tumortypen auf die Geschlechter

| Stadium | gesamt | % gesamt | Männer | % Männer | Frauen | % Frauen |
|-----------------|--------|----------|--------|----------|--------|----------|
| lokalisiert | 96 | 17,3 | 62 | 16,6 | 34 | 18,7 |
| fortgeschritten | 86 | 15,5 | 70 | 18,8 | 16 | 8,8 |

Tab. 5 Tumorstadium mit Verteilung auf die Geschlechter

3.3 Entzündliche Erkrankungen

Bei 108 von 553 Patienten (19,6%) lag eine entzündliche Erkrankung vor. 16,6% der Frauen (n=30) und 21,0% der Männer (n=78) waren betroffen. 32 der 317 Tumorpatienten litten zusätzlich zu ihrer Tumorerkrankung auch an einer entzündlichen Erkrankung.

Die durchschnittlichen CRP-Werte des gesamten Kollektivs lagen bei 32,15 mg/dl (Standardabweichung 55,58), wobei der Maximalwert 349,2 mg/dl betrug. Von 3 Patienten waren keine CRP-Werte erhoben worden. Bei Patienten mit einer entzündlichen Erkrankung lag der CRP-Wert im Mittel bei 92,51 mg/dl (Standardabweichung 85,99), ohne entzündliches Korrelat im Durchschnitt dagegen bei 17,39 mg/dl (Standardabweichung 30,68). Der Mittelwert bezogen auf die Geschlechter betrug bei Frauen 23,01 mg/dl (Standardabweichung 44,97) und bei Männern 36,58 mg/dl (Standardabweichung 59,62).

3.4 Therapien und Komplikationen

Therapie

Die Patienten wurden in 234 Fällen (42,3%) durch eine Intervention im Thorax über Thoracotomie behandelt. In 30 Fällen (5,4%) wurde über Laparotomie im Abdomen interveniert. 90 mal (16,3%) wurde ein minimalinvasiver Zugang für die thoraxchirurgische Intervention (VATS) gewählt. In 278 Fällen (50,3%) war eine Thoraxdrainage erforderlich. Bei einigen Patienten kamen mehrere der genannten Therapieoptionen zum Einsatz. In 159 Fällen (28,8%) wurde ein nicht resektiver Therapieweg eingeschlagen, wobei bei 68 Patienten (12,8%) eine endoskopiegestützte Palliation durchgeführt wurde.

Tabelle 6 zeigt die Aufteilung der einzelnen Therapien auf die Geschlechter.

| Therapie | gesamt | Frauen | % der Frauen | Männer | % der Männer |
|--------------------|--------|--------|--------------|--------|--------------|
| Thoracotomie | 234 | 83 | 45,9 | 151 | 40,6 |
| Laparotomie | 30 | 10 | 5,5 | 20 | 5,4 |
| VATS | 90 | 25 | 13,8 | 65 | 17,5 |
| Laparoskopie | 3 | 1 | 0,6 | 2 | 0,5 |
| Th-Drainage | 278 | 90 | 49,7 | 188 | 50,5 |
| endosk. Palliation | 68 | 15 | 8,3 | 53 | 14,2 |
| kons. Therapie | 159 | 53 | 29,3 | 106 | 28,5 |

Tab. 6 Therapien mit der Verteilung auf die Geschlechter

Komplikationen

Bei 10,5% der Patienten (n=58) traten Komplikationen auf. Mit 17% (n=10) stellte ein Pneumothorax die häufigste Komplikation dar. In 15,8% (n=9) kam es zu einer Pneumonie und in jeweils 10,5% (n=6) zu respiratorischer Insuffizienz oder zu einem HerzKreislaufversagen. Der jüngste Patient mit einer Komplikation war 18 Jahre und der älteste 85 Jahre alt. Im Durchschnitt waren die Patienten mit Komplikationen 59,2 Jahre alt (Standardabweichung 17,5).

Bei den 317 Tumorpatienten trat in 33 Fällen eine Komplikation auf. Ähnlich wie beim Gesamtkollektiv war der Pneumothorax am häufigsten (21,9%; n=7). In 15,6% (n=5) am zweithäufigsten, lag eine Blutung vor, gefolgt respiratorischer Insuffizienz mit 12,5% (n=4).

Bei 22 der 87 Patienten mit entzündlichen Erkrankungen traten Komplikationen auf. In 18,2% (n=4) kam es zu HerzKreislaufstillstand und jeweils in 13,6% (n=3) der Fälle traten eine respiratorische Insuffizienz, eine Pneumonie oder eine generalisierte Sepsis auf.

Patienten auf den Intensivstationen wiesen in 14,6% (n=6) eine respiratorische Insuffizienz, am zweithäufigsten (12,2%) einen Pneumothorax (n=5) als Komplikation auf.

3.5 Aufenthaltsdauer und Intensivaufenthalte

Aufenthaltsdauer

Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer betrug 10,27 Tage (Standardabweichung 9,33), wobei der längste Aufenthalt 75 Tage dauerte. Frauen waren im Durchschnitt 9,4 Tage (Standardabweichung 6,80) stationär, Männer 10,70 Tage (Standardabweichung 10,32). In Summe befanden sich die Patienten 5680 Tage in stationärer Betreuung.

Intensivaufenthalte

Insgesamt waren 153 Patienten (29,5%), während ihres Aufenthaltes einen oder mehrere Tage intensivpflichtig. Davon waren 52 Patienten (28,7%) weiblich und 111 (29,8%) männlich. Der kürzeste Aufenthalt dauerte einen Tag und der längste 72 Tage. Im Mittel waren die Patienten 4,5 Tage in Intensivbetreuung (Standardabweichung 8,49) und die kumulative Dauer der Intensivaufenthalte beträgt 702 Tage. Der jüngste intensivpflichtige Patient war 18 Jahre alt und der älteste 89 Jahre. Im Durchschnitt waren die Patienten auf der Intensivstation 61,83 Jahre alt (Standardabweichung 14,61).

3.6 Vitamin D-Spiegel und Vitamin D-Mangel

3.6.1 Allgemein

Bei allen Patienten (n=533) wurde der Vitamin D-Spiegel im Aufnahmelabor aus dem Serum bestimmt. Im Durchschnitt lag das Vitamin D bei 24,92 ng/ml (Standardabweichung 13,14). Der höchste gemessene Spiegel (jahreszeitlich am 25. Juli 2011 gemessen) betrug 90,2 ng/ml. Der niedrigste Spiegel (gemessen am 15. November 2010) lag bei 3,5 ng/ml.

402 Patienten (72,7%) wiesen einen Vitamin D-Mangel auf (Vitamin D-Serumspiegel <30,0 ng/ml). Innerhalb der Gruppe mit Vitamin D-Mangel lagen die Spiegel im Durchschnitt bei 19,44 ng/ml (Standardabweichung 9,47).

Abbildung 9 Vitamin D-Spiegel im Jahresverlauf

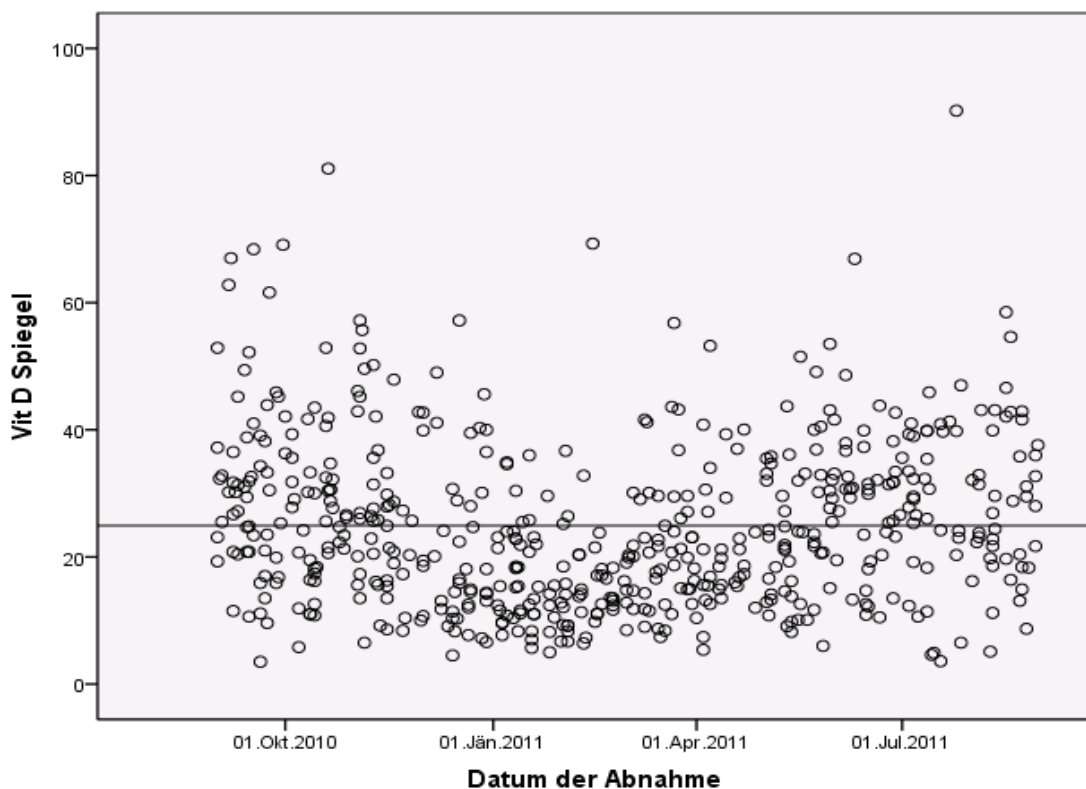


Abb. 9 Vitamin D-Spiegel über die Zeit

Die im Weiteren für die Subgruppen erhobenen Patientenzahlen für die Vitamin D-Spiegel schwanken, da jeweils nur von den für den entsprechenden Parameter auswertbaren Fällen ausgegangen werden konnte.

3.6.2 Vitamin D-Mangel in Bezug auf Alter und Geschlecht

Alter

Es zeigte sich, dass Patienten mit Vitamin D-Mangel (n=375) im Durchschnitt 59,53 Jahre (Standardabweichung 16,60) alt waren. Personen mit normalen Spiegeln waren im Schnitt um 0,7 Jahre älter (Standardabweichung 15,18). Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang, bezüglich Alter und Vitamin D-Mangel nachgewiesen werden ($t_{550}=0,052$; $p=0,959$).

Tabelle 7 zeigt die durchschnittlichen Vitamin D-Spiegel, bezogen auf verschiedene Altersgruppen.

| Alter | Anzahl | Maximum | Minimum | Mittelwert | Standardabweichung |
|-------|--------|---------|---------|------------|--------------------|
| 18-30 | 39 | 52,80 | 6,50 | 22,03 | 10,99 |
| 31-40 | 32 | 57,20 | 11,50 | 27,61 | 10,91 |
| 41-50 | 66 | 81,10 | 5,40 | 26,48 | 14,45 |
| 51-60 | 122 | 56,80 | 4,50 | 23,56 | 11,69 |
| 61-70 | 141 | 90,20 | 4,60 | 27,00 | 14,70 |
| 71-80 | 113 | 68,40 | 3,50 | 24,82 | 13,67 |
| 81+ | 39 | 41,10 | 7,00 | 20,57 | 10,14 |

Tab. 7 Vitamin D-Spiegel in Bezug auf verschiedene Altersklassen

Geschlecht

Bei den Frauen (n=181) lag der höchste gemessene Wert bei 69,3 ng/ml, der niedrigste bei 3,5 ng/ml. Der durchschnittliche Serumspiegel bei den Frauen betrug 25,18 ng/ml (Standardabweichung 12,67). 130 Frauen (71,8%) litten an einem Vitamin D-Mangel (=Vitamin D-Serumspiegel <30,0 ng/ml). Die durchschnittlichen Serumspiegel, bei Frauen mit Vitamin D-Mangel lagen bei 19,80 ng/ml (Standardabweichung 9,48). Es wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen dem weiblichen Geschlecht und dem Auftreten von Vitamin D-Mangel untersucht, welcher mit $X^2=0,331$ und $p=0,565$ statistisch nicht signifikant war.

Bei den Männern (n=371) betrug der höchste Vitamin D-Spiegel 90,2 ng/ml und der niedrigste Serumspiegel 3,6 ng/ml. Im Durchschnitt hatten die Männer einen Vitamin D-Spiegel von 24,78 ng/ml (Standardabweichung 13,37). 273 Männer (73,1%) litten an einem Vitamin D-Mangel (=Vitamin D-Serumspiegel <30,0 ng/ml). Bei den Männern mit Vitamin D-Mangel lagen die Spiegel im Durchschnitt bei 19,80 ng/ml (Standardabweichung 9,48).

3.6.3 Vitamin D-Mangel in Bezug auf Größe und Gewicht

Größe

Patienten mit Vitamin D-Mangel (n=371) hatten eine durchschnittliche Größe von 171,39 cm (Standardabweichung 8,936). Bei Personen ohne Mangel (n=176) lag das Mittel bei 172,36 cm. Es gibt keinen signifikanten Zusammenhang ($t_{545}=1,166$; $p=0,244$), zwischen der Körpergröße und dem Auftreten eines Vitamin D-Mangels.

Patienten unter 160 cm Körpergröße (n=75) hatten einen durchschnittlichen Spiegel von 25,34 ng/dl (Standardabweichung 12,75). Bei Personen mit einer Körpergröße zwischen 161-170 cm (n=179) wurde ein Mittelwert des Vitamin D von 23,60 ng/ml (Standardabweichung 12,20) festgestellt, wohingegen Patienten zwischen 171-180 cm (n=207) im Mittel einen Vitamin D-Spiegel von 25,52 ng/ml (Standardabweichung 14,60) hatten. Lag die Körpergröße über 181 cm, hatten die Probanden (n=86) einen durchschnittlichen Wert von 26,18 ng/ml (Standardabweichung 11,45).

Gewicht

Der BMI betrug bei Patienten mit Vitamin D-Mangel im Mittel 24,35 kg/m² (Standardabweichung 5,87) und bei jenen ohne 25,20 kg/m² (Standardabweichung 7,06). Es konnte sich keine Signifikanz, im Bezug auf BMI und Vitamin D-Mangel nachweisen lassen ($t_{545}=1,482$; $p=0,139$).

Die untergewichtigen Personen (n=33) hatten einen mittleren Vitamin D-Spiegel von 23,35 ng/ml (Standardabweichung 14,76). Bei den Patienten mit Normalgewicht (n=266) lag der Spiegel im Schnitt bei 25,04 ng/ml

(Standardabweichung 12,94) und bei denjenigen mit Übergewicht (n=249) bei 25,15 ng/ml (Standardabweichung 13,19).

Bei den Patienten mit einem Vitamin D-Mangel und vorhandenen Angaben zum Gewicht (n=371) betrug das Körpergewicht im Mittel 73,49 kg (Standardabweichung 25,06). Hatten die Personen einen normalen Serumspiegel, lag das durchschnittliche Körpergewicht bei 74,17 kg (Standardabweichung 17,07). Es wurde geprüft, ob es einen Zusammenhang zwischen erhöhtem Gewicht und Vitamin D-Mangel gibt. Dies war jedoch statistisch nicht signifikant ($t_{546}=0,97$; $p=0,923$).

3.6.4 Vitamin D-Mangel in Bezug auf Risikofaktoren und Grunderkrankungen

Tabelle 8 gibt eine Übersicht über die durchschnittlichen Vitamin D-Spiegel von Risikofaktoren.

| Risikofaktor | Fälle mit | Vitamin D-Mittelwert gesamt | Standardabweichung |
|--------------|-----------|-----------------------------|--------------------|
| Nikotin | 256 | 24,92 | 12,9 |
| Alkohol | 369 | 24,83 | 12,93 |
| COPD | 120 | 25,28 | 12,55 |
| NINS | 62 | 24,42 | 14,58 |
| Hypertonus | 241 | 24,33 | 13,2 |
| PAVK | 37 | 22,36 | 11,35 |
| KHK | 82 | 23,19 | 12,22 |

Tab. 8 Durchschnittliche Vitamin D Spiegel bei Vorliegen von Risikofaktoren

Tabelle 9 gibt eine Übersicht über die durchschnittlichen Vitamin D-Spiegel von Patienten ohne Risikofaktoren oder Vorerkrankungen.

| Risikofaktor | Fälle ohne | Vitamin D-Mittelwert gesamt | Standardabweichung |
|--------------|------------|-----------------------------|--------------------|
| Nikotin | 276 | 24,78 | 13,53 |
| Alkohol | 163 | 24,88 | 13,88 |
| COPD | 415 | 24,77 | 13,4 |
| NINS | 473 | 24,94 | 13,03 |
| Hypertonus | 294 | 25,34 | 13,21 |
| PAVK | 498 | 25,07 | 13,32 |
| KHK | 452 | 25,18 | 13,37 |

Tab. 9 Durchschnittliche Vitamin D Spiegel ohne Vorliegen von Risikofaktoren

Nikotin

In der Gruppe Vitamin D-Mangel und Raucher fanden sich 177 Personen, das sind 48,8% der Vitamin D-Mangel Patienten. Deren durchschnittlicher Serumspiegel lag bei 18,07 ng/ml (Standardabweichung 6,69). Der Mittelwert aller 256 Raucher betrug 24,92 ng/ml (Standardabweichung 12,93). Bei den Nichtrauchern (n=276) lag der Vitamin D-Spiegel mit Mittel bei 24,87 ng/ml (Standardabweichung 13,53). Es konnte kein signifikanter Zusammenhang ($X^2=0,188$; $p=0,665$) gefunden werden.

Alkohol

Bei den Patienten, welche angaben regelmäßig Alkohol zu trinken, hatten 256 Personen (69,2%) einen Vitamin D-Mangel mit einem Mittelwert von 18,02 ng/ml (Standardabweichung 6,78). Im Gegensatz dazu lag der durchschnittliche Wert bei Patienten ohne positive Alkoholanamnese (n=163) bei 24,88 ng/ml (Standardabweichung 13,88) und mit positiver Alkoholanamnese (n=369) betrug er 24,83 ng/ml (Standardabweichung 12,93). Es lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor ($X^2=0,727$; $p=0,394$).

COPD

78 Patienten (65% der COPD Patienten) litten an einer COPD und an einem Vitamin D-Mangel (mittlerer Serumspiegel von 17,60 ng/ml; Standardabweichung 6,37). In der Gruppe ohne COPD (n=286) lag der Wert durchschnittlich bei 24,77 ng/ml (Standardabweichung 13,40). Der Mittelwert aller COPD Patienten (n=120) betrug 25,28 ng/ml (Standardabweichung 12,55). Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang ($X^2=0,656$, $p=0,418$) nachgewiesen werden.

NINS

In diesem Kollektiv hatten 42 von 62 Patienten einen Vitamin D-Mangel (15,98 ng/ml; Standardabweichung 6,53) und eine manifeste Niereninsuffizienz, dies entspricht 66,7% der NINS Patienten. Bei den Patienten ohne Niereninsuffizienz (n=473) lag der mittlere Serumspiegel bei 24,94 ng/ml (Standardabweichung 6,57). Das gesamte Kollektiv der niereninsuffizienten Patienten (n=62) wies einen mittleren Wert von 24,42 ng/ml (Standardabweichung 14,58) auf. Der geprüfte Zusammenhang war statistisch nicht signifikant ($X^2=0,003$; $p=0,958$).

Hypertonus

167 Patienten wiesen die Kombination eines Hypertonus mit Vitamin D-Mangel auf. Die mittleren Vitamin D-Spiegel lagen bei 17,34 ng/ml (Standardabweichung 6,90). Bei den Patienten ohne Hypertonus (n=294) betrug die Mittelwerte 25,34 ng/ml (Standardabweichung 13,21), im gesamten Kollektiv der Hypertoniker (n=241) lag das Vitamin D im Mittel bei 24,33 ng/ml (Standardabweichung 13,20). Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang ($X^2=0,958$; $p=0,572$) gefunden werden.

PAVK

30 Personen im untersuchten Kollektiv waren an einer PAVK erkrankt, und wiesen einen Vitamin D-Mangel auf. Bei diesen Patienten belief sich der durchschnittliche Vitamin D-Wert auf 18,35 ng/ml (Standardabweichung 7,43). Hatten die Patienten keine PAVK (n=498), lag der mittlere Wert bei 25,07 ng/ml (Standardabweichung 13,32) und bei allen PAVK-Erkrankten (n=37) betrug er 22,36 ng/ml (Standardabweichung 11,35). Der geprüfte Zusammenhang war statistisch knapp nicht signifikant ($X^2=3,110$; $p=0,078$).

KHK

Es fanden sich 59 Patienten, welche neben ihrem Vitamin D-Mangel auch eine KHK als Grundleiden hatten. Ihre durchschnittlichen Spiegel beliefen sich auf 17,10 ng/ml (Standardabweichung 6,46). Personen ohne KHK (n=452) hatten einen mittleren Wert von 25,18 ng/ml (Standardabweichung 13,73) und jene mit KHK (n=82) 23,19 ng/ml (Standardabweichung 12,22). Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang ($X^2=0,640$; $p=0,424$) gefunden werden.

3.6.5 Vitamin D-Mangel und Tumore.

Von den 316 Tumorpatienten hatten 68,1% (n=216) einen insuffizienten Vitamin D-Spiegel. Die durchschnittlichen Serumwerte lagen in der Gruppe der an Tumoren erkrankten Patienten bei 25,32 ng/ml (Standardabweichung 13,21). Die Spiegel der Personen ohne Tumoren (n=253) betragen im Mittel 24,37 ng/ml (Standardabweichung 13,04). Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang ($\chi^2 = 0,014$; $p = 0,905$) zwischen dem Auftreten von Tumoren und einem Vitamin D-Mangel nachgewiesen werden. Die Unterschiede der durchschnittlichen Serumwerte zwischen den Tumorpatienten und jenen ohne Tumor waren nicht signifikant ($t_{550} = -0,845$, $p = 0,399$).

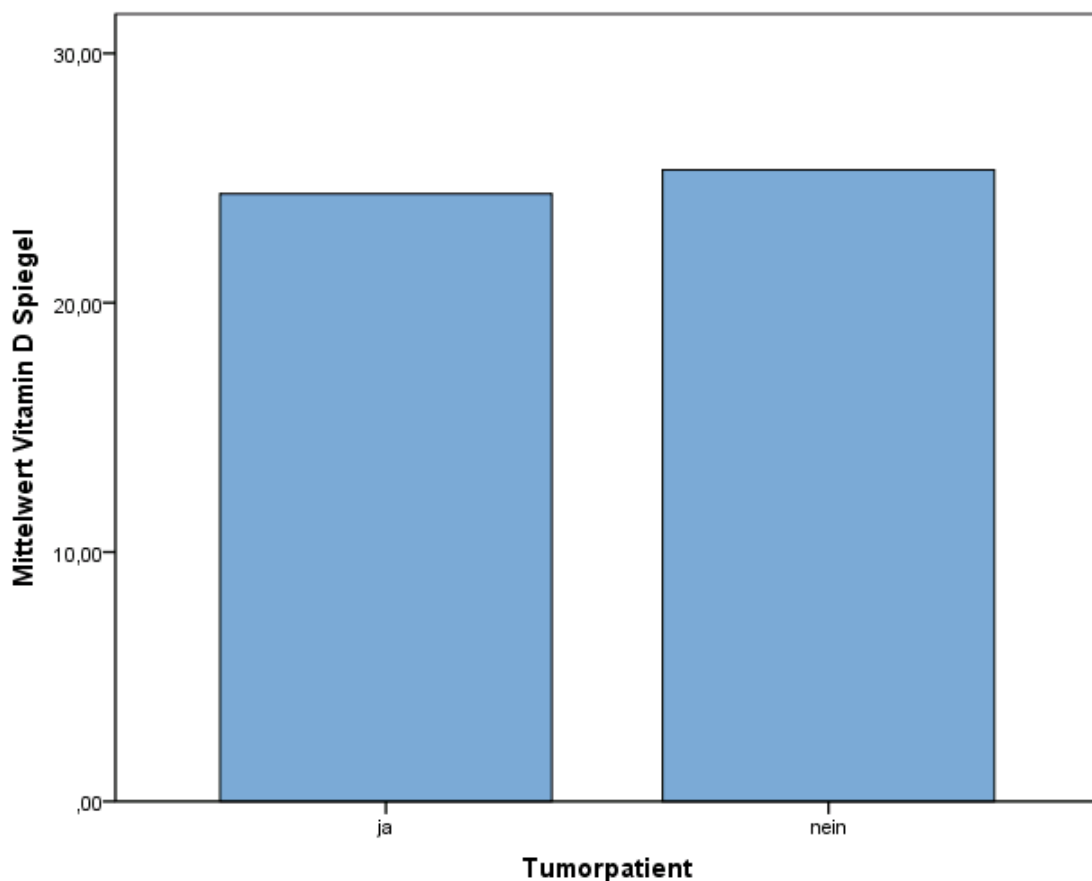


Abb. 10 Vitamin D Mittelwerte im Vergleich

Bei den Patienten mit weit fortgeschrittenen Tumoren (n=86) lag der Serumspiegel im Mittel bei 27,32 ng/ml (Standardabweichung 14,76). In diesem Kollektiv befanden sich allerdings Patienten, die aus verschiedenen Gründen wieder aufgenommen werden mussten, und bei denen bereits eine Vitamin D-Substitution

erfolgt war. Bei Patienten mit Tumorfrühstadien (n=96) fand sich ein durchschnittlicher Wert von 24,64 ng/ml (Standardabweichung 10,10).

3.6.6 Vitamin D-Mangel und entzündliche Erkrankungen

In der Gruppe Vitamin D-Mangel und entzündliche Erkrankung befanden sich 75 Patienten, deren durchschnittlicher Vitamin D-Spiegel bei 24,72 ng/ml (Standardabweichung 13,37) lag. Im Gesamtkollektiv der entzündlichen Erkrankungen betrug der Wert 24,99 ng/ml (Standardabweichung von 13,10). Im Gegensatz dazu wiesen die Patienten ohne entzündliche Erkrankung (n=444) einen mittleren Vitamin D-Wert um 25,0 ng/ml (Standardabweichung 13,09) auf.

Die CRP Werte im Aufnahmelabor von Patienten mit Vitamin D-Mangel (auswertbar: n=372) betragen im Schnitt 30,13 mg/dl (Standardabweichung 52,50). Die mittleren Werte bei Personen mit einem suffizienten Spiegel beliefen sich dagegen auf 36,54 mg/dl (Standardabweichung 61,59). Auch hier konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden ($t_{547}=1,264$, $p=0,207$). Insgesamt konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang ($\chi^2=0,637$, $p=0,727$) zwischen entzündlichen Erkrankungen und einem Vitamin D-Mangel gefunden werden.

3.6.7 Vitamin D-Mangel und Komplikationen

Komplikationen traten bei 11,4% der Vitamin D-Mangel Patienten auf. 70,7% aller Komplikationen traten bei Personen mit einem erniedrigten Vitamin D-Serumspiegel auf. Der Mittelwert des Vitamin D-Spiegels bei den Patienten mit Komplikationen lag bei 24,06 ng/ml (Standardabweichung 12,16) und bei jenen ohne Komplikationen bei 25,02 ng/ml (Standardabweichung 13,27). Die untersuchten Zusammenhänge waren nicht statistisch signifikant ($\chi^2=0,235$; $p=0,628$).

3.6.8 Vitamin D-Mangel Bezug auf die Aufenthaltsdauer und Intensivaufenthalte

Patienten mit Vitamin D-Mangel waren im Durchschnitt 10,63 Tage (Standardabweichung: 9,26) stationär. Im Vergleich dazu befanden sich Personen mit einem suffizienten Vitamin D-Spiegel im Mittel 9,50 Tage (Standardabweichung 9,48) in stationärer Betreuung. Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang bewiesen werden ($t_{550}=-1,329$; $p=0,184$).

Im Durchschnitt verbrachten Patienten mit einem Vitamin D-Mangel 4,46 Tage (Standardabweichung 6,79) auf der Intensivstation und solche ohne Mangel 4,65 Tage (Standardabweichung 11,736). Auch hier war der Vergleich der Mittelwerte statistisch nicht signifikant ($t_{153}=0,129$; $p=0,898$).

3.6.9 Vitamin D-Mangel und Substitution

In dem untersuchten Patientenkollektiv befanden sich insgesamt 402 Personen mit einem Vitamin D-Mangel. Unter den Patienten mit Vitamin D-Spiegel über 30 ng/ml befanden sich 34 Personen welche bereits eine Vitamin D-Substitution erhielten. Bei Ausschluss dieser Patienten aus der Analyse kam es infolge der geringen Zahl zu keiner Änderung der statistischen Signifikanzen.

4 Diskussion

Im untersuchten Patientenkollektiv ließen sich keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen Vitamin D-Mangel und Diagnosegruppen, Risikofaktoren, und Verlaufsparemtern nachweisen. Dies bedeutet jedoch nicht, dass diese Resultate im Widerspruch zu den Erkenntnissen über das Vitamin D und seine zahlreichen Funktionen im menschlichen Körper stehen.

Die Ursache für die fehlenden Signifikanzen ist darin zu suchen, dass das thoraxchirurgische Patientenkollektiv offenbar eine Negativauslese im Hinblick auf Vitamin D-Mangel darstellt, der in dieser Analyse eine hohe Prävalenz hat. Sogar die Patienten mit „normalen“ Vitamin D-Spiegeln wiesen großteils niedrig-normale Werte auf.

Sowohl der hohe Anteil an Tumorpatienten, als auch der an entzündlichen Erkrankungen, die hohe Rate an Alkoholabusus und das vergleichsweise hohe Durchschnittsalter der thoraxchirurgischen Patienten prädestiniert sie offenbar für Vitamin D-Mangel. Es ist jedoch auffallend, dass im Studienkollektiv auch junge Patienten vorwiegend subnormale Vitamin D-Spiegel aufwiesen. Darüber hinaus muss in Betracht gezogen werden, dass sich die Parameter pro Patient vielfach überschneiden, d.h. dass Patienten z.B. gleichzeitig Nikotinabusus, Alkoholabusus, eine maligne Erkrankung, und Koronare Herzkrankheit aufweisen. Die statistischen Resultate werden dadurch beeinflusst.

In der Literatur berichtete Zusammenhänge wie z.B. Vitamin D-Mangel im Alter, Vitamin D-Mangel bei adipösen Patienten, Vitamin D-Mangel bei Hypertonikern können aus diesem Grunde im untersuchten Kollektiv nicht nachvollzogen werden.

Auch Schwankungen der Vitamin D-Spiegel in Abhängigkeit von der Jahreszeit waren im untersuchten Kollektiv nicht nachweisbar

Conclusio

Die vorliegende Analyse zeigt eine hohe Prävalenz von Vitamin D-Mangel im thoraxchirurgischen Patientenkollektiv, das aufgrund des Erhebungszeitraums als repräsentativ angesehen werden darf. Auch Patienten, die laut Definition keinen Mangel aufwiesen, hatten größtenteils niedrig normale Spiegel, obwohl einige von diesen Folge von Substitution waren, hatte dies keinen Einfluss auf die Auswertung.

Statistisch signifikante Korrelationen von Vitamin D-Mangel und Erkrankungsbildern, Risikofaktoren bzw. klinischen Verläufen waren im untersuchten Kollektiv nicht nachweisbar.

Literaturverzeichnis

1. Helmut Wachter, Arno Hausen, Gilbert Reibnegger. Chemie für Mediziner. 8. Aufl. Berlin: Gruyter; 2002. p. 422-423.
2. Deetjen P, Speckmann E-J, Hescheler J. Physiologie. 4. Aufl. München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2004. p. 812-815.
3. Dietel M, Dudenhausen J, Suttorp N. Harrison's Innere Medizin. 15. Aufl. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2002. p. 2410-2419.
4. Horn F, Lindenmeier G, Moc I, Grillhösl C, Berghold S, Schneider N, u. a. Biochemie des Menschen: Das Lehrbuch für das Medizinstudium. 3. Aufl. Stuttgart: Thieme Verlag KG; 2005. p. 392-395
5. Löffler G, Petrides PE, Heinrich PC. Biochemie und Pathobiochemie (Springer-Lehrbuch). 8. Aufl. Berlin Heidelberg: Springer; 2006. p. 688-692.
6. Holick MF. Phylogenetic and evolutionary aspects of vitamin D from phytoplankton to humans. In: Pang PKT, Schreibman MP, editors. Vertebrate endocrinology: fundamentals and biomedical implications. 1989;3:7-43.
7. Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. Journal of Cellular Biochemistry. 2003 Feb;88(2):296–307.
8. Holick MF, Tian XQ, Allen M. Evolutionary importance for the membrane enhancement of the production of vitamin D₃ in the skin of poikilothermic animals. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1995 Apr;92(8):3124–6.
9. Tian XQ, Chen TC, Matsuoka LY, WORTSMAN J, Holick MF. Kinetic and thermodynamic studies of the conversion of previtamin D₃ to vitamin D₃ in human skin. The Journal of biological chemistry. 1993 Juli;268(20):14888–92.
10. Cooke NE, David EV. Serum vitamin D-binding protein is a third member of the albumin and alpha fetoprotein gene family. The Journal of Clinical Investigation. 1985 Dez;76(6):2420–4.
11. White P, Cooke N. The multifunctional properties and characteristics of vitamin D-binding protein. Trends in Endocrinology & Metabolism. 2000 Okt;11(8):320–7.
12. Fleet JC, Desmet M, Johnson R. Vitamin D and cancer: a review of molecular mechanisms. Biochemical Journal. 2012;441:61–76.
13. Nagpal S, Songqing N, Radhakrishnan R. Noncalcemic Actions of Vitamin D Receptor Ligands. Endocrine Reviews. 2005 Aug;26(5):662–87.

14. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *The Journal of Clinical Investigation*. 2006 Aug;116(8):2062–72.
15. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(3):266–81.
16. Klinke R, Pape HC, Kurtz A, Silbernagel S. *Physiologie*. 6. Aufl. Stuttgart: Thieme Verlag KG; 2009. p. 398-405.
17. Behrends J, Bischofsberger J, Deutzmann R, Kurtz A, Wagner C, Hoth M, u. a. *Duale Reihe: Physiologie*. 1. Aufl. Stuttgart: Thieme Verlag KG; 2009. p.315-316.
18. Conzelmann M. Geriatrie: Vitamin D neu entdeckt. *Schweiz Med Forum*. 2003 Dez;(51):1261–2.
19. Adams JS, Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nature Reviews Endocrinology*. 2008 Feb;4(2):80–90.
20. Ginde AA, Dragun D, Camargo CA. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Archives Internal Medicine*. 2009 Feb;169(4):384–90.
21. Dürr UH, Sudheendra US, Ramamoorthy A. LL-37, the only human member of the cathelicidin family of antimicrobial peptides. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2006 Apr;1758(8):1408–25.
22. Jeng L, Yamshchikov AV, Judd SE, Blumberg HM, Martin GS, Ziegler TR, u. a. Alterations in vitamin D status and anti-microbial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis. *Journal of Translational Medicine*. 2009 Apr;7(28):1–9.
23. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, u. a. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006 Feb;311(5768):1770–3.
24. Jeng L, Yamshchikov AV, Judd SE, Blumberg HM, Martin GS, Ziegler TR, u. a. Alterations in vitamin D status and anti-microbial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis. *Journal of Translational Medicine*. 2009 Apr;7(28):1–9.
25. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with

- cholecalciferol. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2003 Jänner;77(1):204–10.
26. Grant WB. Review A critical review of Vitamin D and cancer: A report of the IARC Working Group on vitamin D. *Landes Bioscience*. 2009 Feb;1(1):25–33.
27. Brannon PM, Yetley EA, Bailey RL, Picciano MF. Overview of the conference „Vitamin D and Health in the 21st Century: an Update“. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2008 Aug;88(2):4835–905.
28. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Grant WB, Mohr SB, Lipkin M, u. a. Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta analysis. *American Journal of Preventive Medicine*. 2007 März;32(3):210–6.
29. Luscombe CJ, Fryer AA, French ME, Saxby MF, Jones PW, Strange RC. Exposure to ultraviolet radiation: association with susceptibility and age at presentation with prostate cancer. *Lancet*. 2001 Aug;358(9282):641–2.
30. Berwick M, Armstrong BK, Ben-Porat L, Fine J, Kricker A, Eberle C, u. a. Sun Exposure and Mortality From Melanoma. *The Journal of the National Cancer Institute*. 2005;97(3):195–9.
31. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2007 Juni;85(6):1586–91.
32. Lipworth L, Rossi M, McLaughlin JK, Negri E, Talamini R, Levi F, u. a. Dietary vitamin D and cancers of the oral cavity and esophagus. *Annals Oncology*. 2009 Juni;20(9):1576–81.
33. Kilkinen A, Knet P, Heliövaara M, Rissannen H, Marniemi J, Hakulinen T, u. a. Vitamin D Status and the Risk of Lung Cancer: A Cohort Study in Finland. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2008;17(11):3274–87.
34. Porojnicu AC, Robsahm TE, Dahlback A, Berg JP. Seasonal and geographical variations in lung cancer prognosis in Norway: Does Vitamin D from the sun play a role? *Lung Cancer*. 2007 März;55(3):263–70.
35. Mohr S, Garland C, Gorham E, Grant W, Garland F. Could ultraviolet B irradiance and vitamin D be associated with lower incidence rates of lung cancer? *Journal of epidemiology and community health*. 2008;62(1):69.
36. Nnoaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *International journal of epidemiology*. 2008;37(1):113.

37. Janssens W, Lehouck A, Carremans C, Bouillon R, Mathieu C, Decramer M. Vitamin D beyond bones in chronic obstructive pulmonary disease: time to act. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2009;179(8):630.
38. Boonen S, Bischoff-Ferrari A, Cooper C, Lips O, Ljunggren O, Meunier J, u. a. Addressing the Musculoskeletal Components of Fracture Risk with Calcium and Vitamin D: A Review of the Evidence. *Calcified Tissue International*. 2006 Apr;78(5):257–70.
39. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, u. a. Vitamin D3 and Calcium to Prevent Hip Fractures in Elderly Women — NEJM. *The New England Journal of Medicine*. 1992;(372):1637–42.
40. Bischoff-Ferrari A, Giovannucci E, Willett C, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2006 Juli;84(1):18–28.
41. Bischoff-Ferrari HA. How to select the doses of vitamin D in the management of osteoporosis. *Osteoporosis International*. 2006 Nov;18(4):401–7.
42. Barnett A.G., De Looper M., Fraser J.F. The seasonality in heart failure deaths and total cardiovascular deaths in Australia. [Queensland]: Queensland University of Technology; 2008.
43. Nibbelink KA, Tishkoff DX, Hershey SD, Rahman A, Simpson RU. 1,25(OH)₂VITAMIN D₃ ACTIONS ON CELL PROLIFERATION, SIZE, GENE EXPRESSION, AND RECEPTOR LOCALIZATION, IN THE HL-1 CARDIAC MYOCYTE. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007 Mätz;103(3):533–7.
44. Tishkoff DX, Nibbelink KA, Dandu L, Holmberg KH, Simpson RU. Functional Vitamin D Receptor (VDR) in the T-Tubules of Cardiac Myocytes: VDR Knockout Cardiomyocyte Contractility. *Endocrinology*. 2008 Feb;149(2):558–64.
45. Pilz S, März W, Wellnitz B, Seelhorst U, Fahrleitner-Pammer A, Dimai HP, u. a. Association of Vitamin D Deficiency with Heart Failure and Sudden Cardiac Death in a Large Cross-Sectional Study of Patients Referred for Coronary Angiography. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008 Okt;93(10):3927–35.
46. Kim HW, Park CW, Shin Shin Y. Calcitriol Regresses Cardiac Hypertrophy and QT Dispersion in Secondary Hyperparathyroidism on Hemodialysis. *Nephron Clinical Practis*. 2006;(102):21–9.
47. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to

cardiovascular disease. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 2006 Sep;92(1):39–48.

48. Michael F Holick, Tai C Chen. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2008 Apr;87(4):10805–65.

49. Dobnig H. Vitamin-D.Dosierung in Diskussion. *Spectrum Osteoporose*. 2009;(1):36–8.

50. Whiting SJ, Calvo MS. Overview of the Proceedings from Experimental Biology 2005 Symposium: Optimizing Vitamin D Intake for Populations with Special Needs: Barriers to Effective Food Fortification and Supplementation. *The Journal of nutrition*. 2006 Apr;136(4):1114–6.

51. Grant WB. Sufficient knowledge of the health benefits of vitamin D exists to modify public health recommendations now. *Internal Medicine Journal*. 2008 Nov;38(11):813–5.

52. Holick MF. VitaminD: ExtraskelletalHealth. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2010 Juni;39(2):381–400.

53. Brown J, Amling M, Barvencik F. Möglichkeiten zur Verbesserung des Vitamin-D-Status der Bevölkerung. *Journal für Mineralstoffwechsel*. 18(3):104–9.

54. O'Donnell S, Cranney A, Horsley T, Weiler HA, Atkinson SA. Efficacy of food fortification on serum 25-hydroxyvitamin D concentrations: systematic review. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2008 Dez;88(6):1528–34.

55. Newmark HL, Heaney RP, Lachance PA. Should calcium and vitamin D be added to the current enrichment program for cereal-grain products? *American Journal of Clinical Nutrition*. 2004 Aug;80(2):264–70.

56. Holick MF, Chen TC, Lu Z, Sauter E. Vitamin D and Skin Physiology: A D-Lightful Story - Holick - 2007 - *Journal of Bone and Mineral Research* - Wiley Online Library. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2007 Dez;22(2):28–33.

57. Buffenstein R, Laundry MT, Pitcher T, Pettifor JM. Vitamin D3 Intoxication in Naked Mole-Rats (*Heterocephalus glaber*) Leads to Hypercalcaemia and Increased Calcium Deposition in Teeth with Evidence of Abnormal Skin Calcification. *General and Comparative Endocrinology*. 1995 Juli;99(1):35–40.

58. Clemens TL, Henderson SL, Adams JS, Holick MF. INCREASED SKIN PIGMENT REDUCES THE CAPACITY OF SKIN TO SYNTHESISE VITAMIN D3. *The Lancet*. 1982 Jänner;319(8263):74–6.

59. MATSUOKA LY, IDE L, WORTSMAN J, MACLAUGHLIN JA, Holick MF. Sunscreens Suppress Cutaneous Vitamin D3 Synthesis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 64(6):1165–8.
60. Holick MF, Matsuoka LY, WORTSMAN J. Age, vitamin D, and solar ultraviolet. *The Lancet*. 1989;2(8761):1104–5.
61. WORTSMAN J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*. 2000 Sep;72(3):690–3.
62. Bouillon R, De Groot L J, Jameson J L. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications. *Clinical and Experimental Endocrinology*. 2001;1010–28.
63. Niethard F U, Carstens C, Döderlein L, Peschgens T. *Kinderorthopädie*. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme Verlag KG; 2010. p. 329-331.
64. Dobnig H, Piswanger-Sölkner JC, Obermayer-Pietsch B, Tiran A, Strele A, Maier E, u. a. Hip and Nonvertebral Fracture Prediction in Nursing Home Patients: Role of Bone Ultrasound and Bone Marker Measurements. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1678 1686;27(5):May 2007.
65. Vieth R. Critique of the considerations for establishing the tolerable upper intake level for vitamin D: critical need for revision upwards. *The Journal of nutrition*. 2006;136(4):1117.
66. Parfitt AM, Gallagher JC, Heaney R, Johnston CC, Neer R, Whedon G. Vitamin D and Bone Health in the Elderly. *Am J Clin Nutr*. 1982 Jan 11;36(5):1014–31.