

Diplomarbeit

**Vitamin D, CRP und Albumin bei
thoraxchirurgischen Patienten**

eingereicht von

Thomas FUCHS

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Klinik für Chirurgie

Abteilung für Thorax- und Hyperbare Chirurgie

unter der Anleitung von

Univ. Profⁱⁿ. Drⁱⁿ.med.univ. **Freyja-Maria SMOLLE-JÜTTNER**

Sen. Scientist. Drⁱⁿ.med.univ. **Nicole FINK-NEUBÖCK**

Graz, am 21.06.2015

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 21.06.2015

Thomas Fuchs eh.

Danksagungen

Ich möchte mich bei allen Menschen bedanken, die mich im Laufe meines Lebens begleitet haben und durchgehend an mich und meine Fähigkeiten glaubten.

Besonderen Dank möchte ich meiner Familie aussprechen, welche mich von Anfang an bedingungslos unterstützte und immer an meiner Seite stand und stehen wird.

In Bezug auf die Erstellung dieser Arbeit, möchte ich recht herzlich Frau Univ.Profⁱⁿ.Drⁱⁿ. Freyja-Maria Smolle-Jüttner danken, welche allzeit zur Verfügung stand wenn Fragen oder Probleme auftauchten. Sei es mit organisatorischen Dingen oder auch mit fachlichen Fragen. Auch möchte ich Ihr danken, für das laufende schnelle Feedback zur Arbeit, als auch für die schnelle Korrektur der Arbeit und jegliche Verbesserungsvorschläge.

Mein weiterer Dank gilt Sen. Scientist. Drⁱⁿ. med. univ. Nicole Fink-Neuböck, die sich ebenfalls die Zeit nahm um mit mir einige Punkte zur Erstellung dieser Arbeit zu besprechen.

Zuletzt möchte ich mich beim Lektor meiner Diplomarbeit bedanken, welcher sich einerseits viel Zeit und Herz nahm, um die Arbeit auf Rechtschreibung, Grammatik und Beistrichsetzung zu prüfen und mich andererseits stets motivierte über meine Grenzen hinauszudenken.

Zusammenfassung

Hintergrund: Die prognostische Relevanz von CRP und Albumin bei Malignomen von Lunge bzw. Oesophagus ist bereits dokumentiert: Erhöhtes CRP bzw. erniedrigtes Albumin sind mit einer schlechten Prognose verbunden. Es wird unabhängig davon auch postuliert, dass der Verlauf von malignen, bzw. entzündlichen Erkrankungen durch hohe Vitamin-D Spiegel günstig beeinflusst werden könnte. Bisher liegen keine Daten über eine mögliche Korrelation von Vitamin-D3 Spiegel, CRP und Albumin an einem Patientenkollektiv vor, das nicht nur alle Altersstufen, sondern auch ein breites Spektrum maligner und benigner Erkrankungen im Thoraxraum umfasst.

Methoden: In einer retrospektiven Analyse des thoraxchirurgischen Patientenkollektivs der letzten 2 Jahre wurde evaluiert, ob Vitamin D, CRP und Albumin zum Aufnahmezeitpunkt in einer reproduzierbaren Korrelation stehen. Es wurden die Daten aller stationären Patienten zwischen 18 und 90 Jahren die im Zeitraum von Oktober 2012 bis Oktober 2014 ausgewertet. Ausschlusskriterien waren schwere Nierenerkrankungen und Vitamin D Substitution zum Zeitpunkt der Aufnahme. Dabei ergaben sich 1343 Fälle von denen bei 515 ein vollständiger Datensatz vorhanden war. Die Daten wurden vom Institut für Medizinisches Datenmanagement und über unmittelbare Recherche im MEDOCS System erhoben.

Ergebnisse: In den Analysen konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen CRP bzw. Albumin und Vitamin D3 dokumentiert werden. Weitere Analysen ergaben signifikante Zusammenhänge zwischen niedrigem Vitamin D3, erhöhtem CRP, erniedrigtem Albumin und dem Vorhandensein bzw. schlechter Prognose von malignen Erkrankungen.

Diskussion: Die gemeinsame Betrachtung von Vitamin D3, Albumin und CRP könnte zur Prognoseeinschätzung von Malignomen herangezogen werden. Weitere Untersuchungen dieser Parameterkonstellation sind indiziert.

Abstract

Background: The prognostic value of CRP and albumin in malignancies of the lung or esophagus is already documented: High levels of CRP or low levels of albumin are associated with a poor prognosis. So far there are no data on the possible correlation of vitamin D3 levels, CRP and albumin in a patient population that includes not only all ages, but also a wide range of malignant and benign diseases of the thoracic cavity.

Methods: In a retrospective analysis of thoracic surgical patients seen in the last 2 years at the division of thoracic surgery a correlation of vitamin D, CRP and albumin at the time of admission was evaluated.

The data of all in- patients (age: 18 to 90 years) with benign or malignant tumours at or within the chest between October 2012 to October 2014 were analysed. Exclusion criteria were severe renal diseases and vitamin D substitution at the time of admission. 1343 cases were found. In the end there were 515 cases with a complete set of data. The data were collected by the Institute of Medical Data Management as well as directly in the MEDOCS system of the KAGES.

Results: A statistically significant association between CRP, albumin and vitamin D3 levels was shown. Further analysis yielded significant associations between low vitamin D3, high CRP and low albumin and the presence of or poor prognosis of malignant diseases. .

Discussion: The shown relationship between vitamin D3, albumin and CRP might be of prognostic value in malignant disease. Further studies on this combination of parameters are required.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	ii
Abstract	iv
Inhaltsverzeichnis	v
Glossar und Abkürzungen	vii
Abbildungsverzeichnis	viii
Tabellenverzeichnis	ix
1 Einleitung	1
1.1 Hintergründe zur Studie	1
1.2 Albumin	2
1.2.1 Bildung und Physiologische Bedeutung	2
1.2.2 Bedeutung bei Tumorerkrankungen	4
1.3 C-reaktives Protein (CRP)	5
1.3.1 Bildung und physiologische Bedeutung	5
1.3.2 Bedeutung des CRP bei Tumorerkrankungen	5
1.4 Vitamin D	6
1.4.1 Bildung und physiologische Bedeutung	6
1.4.2 Bedeutung bei Tumorerkrankungen	6
1.5 Body Mass Index (BMI)	8
1.5.1 Bedeutung des BMI bei Tumorerkrankungen	8
1.6 Zusammenhang zwischen Albumin, CRP und Vitamin D3	10
2 Material und Methoden	11
2.1.1 Einschlusskriterien	11
2.1.2 Ausschlusskriterien	12
2.1.3 Statistik	12
2.1.4 Laborwerte	13
2.1.5 CRP	13
2.1.6 Albumin	13
2.1.7 Messung von Vitamin D3	13
2.1.8 Erfassung des BMI	13
2.1.9 Einteilung in maligne und benigne Erkrankungen	14
3 Ergebnisse	15
3.1 Allgemeiner Zusammenhang CRP, Albumin, Vitamin D3	15
3.2 Zusammenhang zwischen GPS, Vitamin D3 und malignen Erkrankungen	18
3.3 Vitamin D3 und Zeitpunkt der Abnahme	21
3.3.1 CRP und Albumin nach Zeitpunkt der Abnahme	23
3.4 Zusammenhang zwischen CRP, Albumin, Vitamin D3 und Alter	24
3.4.1 Zusammenhang zwischen CRP und Alter	24
3.4.2 Zusammenhang zwischen Albumin und Alter	24
3.4.3 Zusammenhang zwischen Vitamin D3 Spiegel und Alter	25
3.5 Zusammenhang zwischen GPS, Vitamin D3 und Mortalität	26
3.6 Einfluss und Zusammenhang des BMI mit den Erhobenen Daten der Patientinnen und Patienten	27
3.6.1 BMI und CRP	28

3.6.2	BMI und Albumin	28
3.6.3	BMI und Vitamin D3.....	29
3.6.4	BMI und Alter	30
3.6.5	BMI und GPS.....	31
3.6.6	BMI bei malignen und benignen Erkrankungen	32
3.6.7	Zusammenfassung der prognostisch relevanten Faktoren	32
3.7	Diskussion	33
4	Literaturverzeichnis	36

Glossar und Abkürzungen

MDM.....	Medizinisches Datenmanagement
CRP.....	C-Reaktives Protein
GPS.....	Glasgow Prognostic Score
mGPS.....	modified Glasgow Prognostic Score
KAGES.....	Krankenanstaltsgesellschaft
bzw.....	beziehungsweise
z.B.:.....	zum Beispiel:
Vit.....	Vitamin
IL.....	Interleukin
VDR.....	Vitamin D3 Rezeptor
g.....	Gramm
mg.....	Milligramm
ng.....	Nanogramm
l.....	Liter
dl.....	Deziliter
ml.....	Milliliter
BMI.....	Body Mass Index
et al.....	et alia
DNA.....	desoxyribonucleic acid
UV.....	Ultraviolett
KIMCL.....	Klinischen Institut für Medizinische Chemie und Labordiagnostik
LKH.....	Landeskrankenhaus
Abb.....	Abbildung
Tab.....	Tabelle

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Auswirkungen eines Leberschadens als Beispiel eines Hypoalbuminämismus. Nach Silbernagel et al. (Silbernagel & Lang, 2009) Seite 189	3
Abbildung 2: Verteilung der Vitamin D3 Spiegel über die GPS Punkteränge nach dem Jonckheere-Terpstra Test für unabhängige Stichproben.....	20
Abbildung 3: Verteilung von Vitamin D3 Spiegel über maligne und benigne Erkrankungen (Mann-Whitney-U-Test).....	20
Abbildung 4: Verteilung der Vitamin D3 Spiegel über die Halbjahre unter Durchführung des Mann-Whitney U-Tests	21
Abbildung 5: Verteilung der abgenommen Vitamin D3 Spiegel im Monatsverlauf nach dem Kruskal-Wallis Test für unabhängige Stichproben	22
Abbildung 6: Albumin im Jahresverlauf	23
Abbildung 7: Altersverteilung.....	24
Abbildung 8: Albuminverteilung im Alter: Stufe 1 Patienten bis 30 Jahren, Stufe 7 Patienten von 81 bis 90 Jahren.....	25
Abbildung 9: BMI	27
Abbildung 10: Altersverteilung des BMI.....	30

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung BMI nach WHO (13).....	8
Tabelle 2: Glasgow Prognostic Score und modifizierter Glasgow Prognostic Score nach McMillan (19).....	10
Tabelle 3: Einschlusskriterien/Diagnosen.....	11
Tabelle 4: Ausschlusskriterien/ Nierenerkrankung	12
Tabelle 5: Einteilung nach GPS.....	16
Tabelle 6: Einteilung nach GPS und Vitamin D3	16
Tabelle 7: GPS in Verbindung mit malignen und benignen Erkrankungen.....	18
Tabelle 8: GPS in Verbindung mit niedrigem Vitamin D3	19
Tabelle 9: Rangzahlen im Jahresverlauf	22
Tabelle 10: Vergleich Vitamin D3 zwischen Männern und Frauen	25
Tabelle 11: Verstorbene nach Vitamin D3	26
Tabelle 12: Verteilung BMI	27
Tabelle 13: Rate erniedrigten Albumins bei unterschiedlichen BMI Bereichen	28
Tabelle 14: Erniedrigtes Vitamin D3 zu BMI	29
Tabelle 15: GPS im Vergleich zum BMI	31
Tabelle 16: Maligne und benigne Erkrankungen im Vergleich zum BMI	32
Tabelle 17: Prognostisch günstige Faktoren	32

1 Einleitung

1.1 Hintergründe zur Studie

Dass hohe CRP Spiegel in Verbindung mit erniedrigtem Albumin bei Malignompatienten und Malignompatientinnen mit einer schlechten Prognose verbunden sind, wurde bereits in Studien nachgewiesen. (1) Dieser Zusammenhang spiegelt sich auch im Glasgow Prognostic Score (GPS) wieder.(2)

Eine in vieler Hinsicht protektive Wirkung des Vitamin D3 wurde in einigen Studien nachgewiesen, weshalb normale oder hohe Serumwerte als günstig angesehen werden. Auch eine positive Beeinflussung des Verlaufs entzündlicher Erkrankungen durch Vitamin–D Supplementation wurde bereits dokumentiert. (3)

Es ist jedoch nicht geklärt, ob auch der Vitamin D3 Spiegel im Serum bei Malignompatienten eine prognostische Bedeutung hat.

1.2 Albumin

1.2.1 Bildung und Physiologische Bedeutung

Albumin wird in der Leber gebildet und ist sowohl im Extrazellulärraum, als auch im Blutplasma zu finden. Im Blutplasma ist es auf Grund seiner relativ niedrigen Molekülmasse (66kDa) und seiner hohen relativen Konzentration (60% der gesamten Plasmaproteine) für die Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Drucks verantwortlich. Albumin dient als Transportprotein für verschiedene Fettsäuren, Kalzium, Magnesium aber auch für Medikamente. Seine Halbwertszeit im Plasma beträgt etwa 20 Tage. (4) (5)

Die komplexen Auswirkungen eines Albuminmangels (Beispiel einer hepatisch bedingten Hypalbuminämie) sind in Abb. 1 dargestellt.

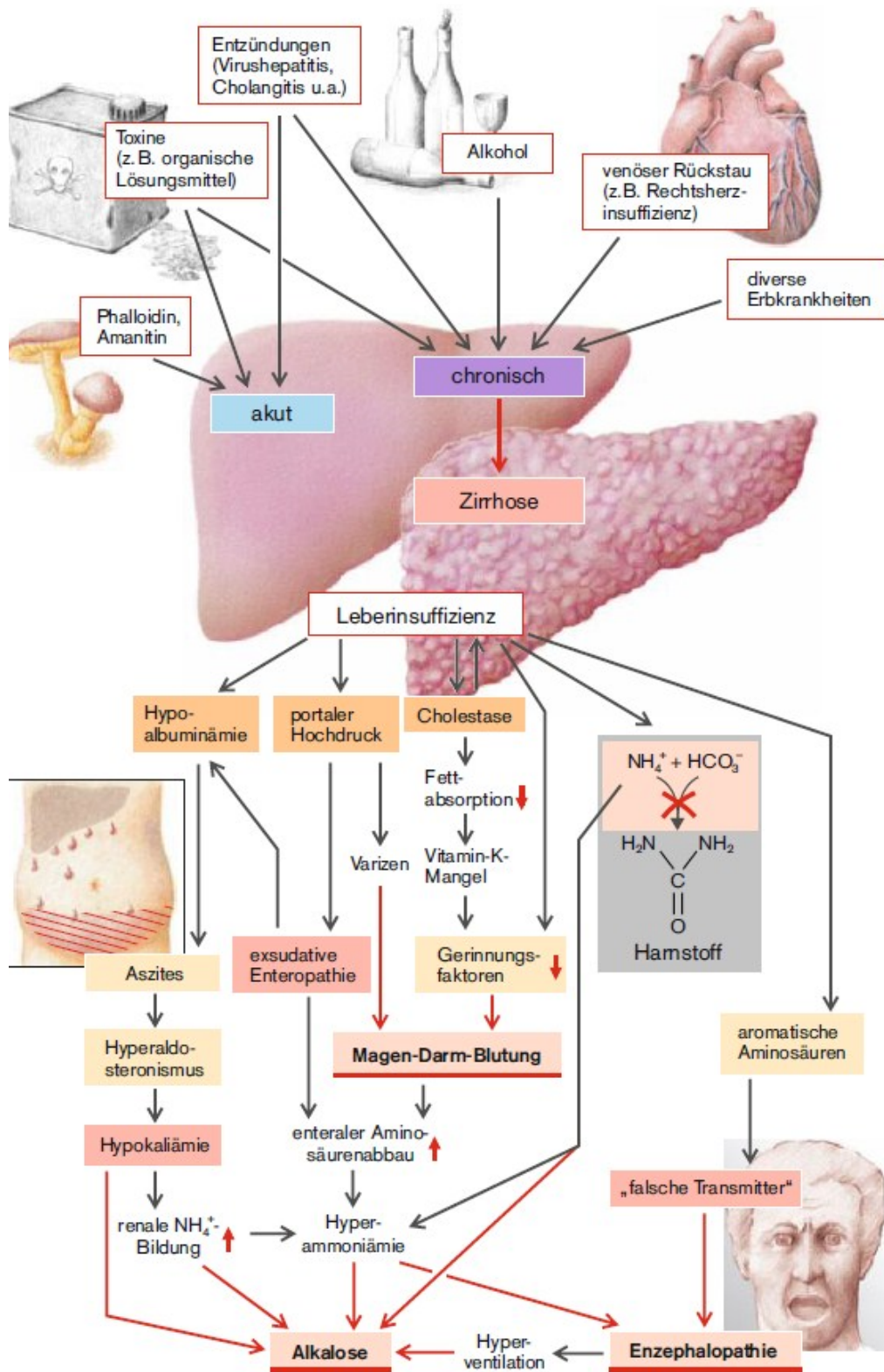


Abbildung 1: Auswirkungen eines Leberschadens als Beispiel eines Hypoalbuminämismus. Nach Silbernagel et al. (6) Seite 189

1.2.2 Bedeutung bei Tumorerkrankungen

Vor allem bei hepatischen Erkrankungen kann es zu Störungen der Proteinsynthese kommen, die in weiterer Folge zu einer Hypoalbuminämie führen kann. Durch einen Mangel von Albumin kommt es zu vermehrter Ansammlung von Extrazellulärflüssigkeit. Ödeme und Ascites sind die Folge. (6)

Weitere Gründe für die Abnahme des Albuminspiegels sind erhöhte Verluste über die Niere (z.B.: Nephrotisches Syndrom) oder Proteinmangelernährung. (4)

Hypoalbuminämie hat bei Tumorpatienten eine prognostische Bedeutung. So war bei inoperablem Oesophaguskarzinom mit Hypoalbuminämie die Überlebenszeit signifikant gegenüber dem Kollektiv mit normalen Serumalbuminwerten verkürzt. (1). Auch bei Glioblastompatienten wurde bei Vorliegen eines erniedrigten Albuminspiegels eine signifikant verringerte Überlebensrate festgestellt. (7)

1.3 C-reaktives Protein (CRP)

1.3.1 Bildung und physiologische Bedeutung

CRP wird in der Leber gebildet und gehört zu den akut-phase Proteinen. Seine Produktion wird unter anderem von Interleukin 6 beeinflusst. (8). Zu Anstieg des CRP kommt es bei infektiösen aber auch bei nichtinfektiösen Entzündungsvorgängen. CRP ist Teil der Immunabwehr und bindet an eingedrungene Fremdstoffe wie Bakterien, Viren und Parasiten. Eine Bindung von CRP findet aber auch an Tumorzellen statt. Dort aktiviert es in Verbindung mit Makrophagen und anderen Bestandteilen des Komplementsystems wichtige Schritte der Immunabwehr. (4) (9). CRP eignet sich auf Grund seiner relativ kurzen Halbwertszeit im Blut (24 Stunden) sowie seiner schnellen Bildung bei Entzündungen, gut zur Verlaufskontrolle. Bakterielle Erkrankungen gehen meist mit einem schnellen Anstieg des CRP über 70 mg/l in Verbindung mit einer Leukozytose einher. Virale Erkrankungen hingegen sind meist mit weniger stark erhöhten CRP Werten und einer vermehrten Lymphozytose im Differentialblutbild verbunden. (6). Die Normwerte des CRP im Serum betragen 0,1 bis 10 mg/l. (8).

1.3.2 Bedeutung des CRP bei Tumorerkrankungen

Tumorstadium kann zu entzündlichen Phänomenen im umgebenden Gewebe führen. Letzterer bewirkt unter Umständen einen Anstieg des CRP Spiegels im Serum. Ein Anstieg des CRP wird dabei als Indikator dafür gesehen, dass das Immunsystem auf die Tumorantigene reagiert. Darüber hinaus stimulieren offenbar die Tumorzellen auch direkt die Produktion von Akut-Phase Proteinen, da sie IL6 und IL8 exprimieren können. Daher kann CRP auch schon in frühen Stadien als Indikator für eine mögliche Tumorerkrankung herangezogen werden. (8)

Entzündungen sind mit einem höheren Zellumsatz verbunden und können daher auch Tumorstadium und Metastasierung fördern. Erhöhte CRP Spiegel gehen daher mit Prognoseverschlechterung von Tumorerkrankungen einher. (1) (8)

1.4 Vitamin D

1.4.1 Bildung und physiologische Bedeutung

Die D-Vitamine oder Calciferole werden in mehreren Schritten aus Steroiden gebildet. Der menschliche Körper ist in der Lage nur eines der Calciferole, das Vitamin D3 (Cholecalciferol) aus dessen Vorläufermolekülen selbst herzustellen. Der Beginn der Synthese findet in der Leber statt, wo Cholesterin zu 7-Dehydro-Cholesterin verändert wird. Dieses gelangt in die Haut und wird dort bei Vorhandensein von UV-B Strahlung spontan isomerisiert. Danach wird diese neue Vorstufe wieder in die Leber rücktransportiert und zu einer Speicherform des Vitamin D3 (25-Hydroxy-Cholecalciferol) verändert. Die Endverarbeitung erfolgt an den proximalen Tubuli der Niere wo 25-Hydroxy-Cholecalciferol mittels der 1 alpha-Hydroxylase zum aktiven Vitamin D3 (1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol) hydroxyliert wird. (10)

1.4.2 Bedeutung bei Tumorerkrankungen

Der Vitamin D3 Rezeptor (VDR) ist an den meisten humanen Zellen vorhanden. Wird dieser aktiviert setzt er eine intrazelluläre Signalkaskade in Gang die an ihrem Endpunkt an die DNA ansetzt und dort bis zu 3% des menschlichen Genoms reguliert. Es wird vermutet, dass die regulierten Gene eine zentrale Rolle im Zellwachstum und Zellzyklus spielen und somit bei Fehlregulation mit der Entstehung und dem Wachstum von Tumorzellen in Verbindung stehen könnten. (3)

Da sich der Mensch immer weniger im Freien aufhält und die UV-B Bestrahlungsdauer der Haut dadurch abnimmt, wird weniger Vitamin D3 synthetisiert. Es findet sich ein weltweit zunehmender Mangel an Vitamin D3. Dies legt die Vermutung nahe, dass eine Vitamin-D3 Substitution die Überlebensrate von Tumorerkrankungen steigern könnte. Allerdings konnte in zwei doppelt-blind randomisierten Studien nachgewiesen werden, dass kein signifikanter Unterschied in der Mortalität von Tumorerkrankungen zwischen Placebo und Substitutionsgruppe besteht. (3) (11)

Es wurde gezeigt, dass Patienten und Patientinnen bei denen in den Sommermonaten eine Tumorerkrankung diagnostiziert wurde, eine niedrigere Mortalität aufwiesen als diejenigen, bei denen die Tumordiagnose in den

Wintermonaten gestellt worden war. Dies lässt möglicherweise einen Rückschluss auf die durch die vermehrte Sonneneinstrahlung verstärkte Produktion von Vitamin D3 zu. Die Ergebnisse derartiger Studien sind allerdings nicht konstant. Einige Studien geben für den fraglichen Diagnoszeitraum eine signifikante Erniedrigung der Mortalität für alle Tumorerkrankungen an, andere wiederum nur für bestimmte Tumortypen wie Mamma-, oder Colorectalcarcinome. (3)

In weiteren Studien wurde nachgewiesen, dass eine Erhöhung des 25-hydroxy Vitamin D3 Spiegels um 10 nmol eine um bis zu 7% verbesserte Überlebensrate bei Ovarialkarzinomen nach sich zieht. (11)

Umgekehrt konnte bei Mammakarzinomen eine um bis zu 16% erhöhte Mortalität bei niedrigen Vitamin D3 Spiegel nachgewiesen werden. (12)

1.5 Body Mass Index (BMI)

Der BMI drückt das Maß der Korrelation von Körpergewicht und Körpergröße aus, ohne dabei Einfluss auf den absoluten Körperfett und Muskelanteil einer Person zu nehmen. Er wird nach folgender Formel berechnet (13) :

$$BMI \left[\frac{kg}{m^2} \right] = \frac{Körpergröße [kg]}{(Körpergröße [m])^2}$$

Zur Interpretation der errechneten Werte wurde die derzeit gültige WHO Definition herangezogen (Tab. 1):

Tabelle 1: Einteilung BMI nach WHO (13)

Klassifikation	BMI [kg/m ²]
Untergewicht	< 18,5
Normalgewicht	18,5 bis 24,9
leichtes Übergewicht	25 bis 29,9
Adipositas	über 30

1.5.1 Bedeutung des BMI bei Tumorerkrankungen

In vielen Studien geht ein erhöhter BMI mit besseren Überlebensraten bei diversen Tumorerkrankungen einher. So konnte bewiesen werden, dass Patientinnen und Patienten mit einem BMI über 25 kg/m² nach Ösophaguskarzinom eine durchschnittliche Überlebensrate von 45,8 Monaten zeigen. Normalgewichtige Patientinnen und Patienten hatten dagegen eine durchschnittliche Überlebensrate von 40,3 Monaten, untergewichtige Patientinnen und Patienten von 36,5 Monaten. (14)

Auch nach Resektion von Lungenkarzinomen konnten signifikante Unterschiede in der Überlebensrate bei unter- und normalgewichtigen Patientinnen und Patienten sowie übergewichtigen Patientinnen und Patienten beobachtet werden. Normal- und untergewichtige Patientinnen und Patienten wiesen eine durchschnittliche Überlebensrate von 41 Monaten auf, Übergewichtige überlebten im Mittel 54 Monate (15)

Demgegenüber wird jedoch in vielen Studien eine erhöhte Anzahl von postoperativen Komplikationen bei übergewichtigen Patientinnen und Patienten beschrieben. So ist das Risiko für pulmonale Infekte und Wundinfektionen erhöht. (16) (14) (17) Nach Resektion von Ösophaguskarzinomen ist bei Übergewichtigen das Risiko eines Anastomosenleakage erhöht. (14).

Bezüglich Hospitalisierungsdauer oder Dauer des Aufenthalts in der Intensivstation, bestanden jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen Patientinnen und Patienten mit niedrigerem, normalem und erhöhtem BMI. (16) (14) (15)

1.6 Zusammenhang zwischen Albumin, CRP und Vitamin D3

Ein Zusammenhang zwischen erniedrigten Albuminspiegeln und erhöhten CRP-Werten im Serum konnte bereits in mehreren Studien bewiesen werden. (1) (18) (19)

Auf der Basis der Kompilierung der Daten aus verschiedenen Studien wurde der „Glasgow Prognostic Score (GPS)“ entwickelt, der später zum „modified Glasgow Prognostic Score (mGPS)“ erweitert wurde. (19)

Tabelle 2: Glasgow Prognostic Score und modifizierter Glasgow Prognostic Score nach McMillan (19)

Der Glasgow Prognostic Score (GPS)	Punkte
CRP \leq 10mg/l und Albumin \geq 3,5g/dl	0
CRP > 10 mg/l	1
Albumin < 3,5g/dl	1
CRP > 10mg/l und Albumin < 3,5g/dl	2

Der modified Glasgow Prognostic Score (mGPS)	
CRP \leq 10mg/l und Albumin \geq 3,5g/dl	0
CRP > 10 mg/l	1
CRP > 10mg/l und Albumin < 3,5g/dl	2

Die Kombination aus erhöhten CRP und erniedrigtem Albumin, die der höchsten Punktezahl des Scores entspricht, stellt dabei die ungünstigste Prognose für den Verlauf von Tumorerkrankungen dar. Bei normalen Werten - entsprechend dem niedrigsten Score - ergibt sich die beste Prognose.

(19)

Obwohl somit ein Zusammenhang zwischen niedrigem Albumin, erhöhten CRP Spiegeln und einer verringerten Überlebensrate belegt ist, gibt es derzeit kaum Daten über den Stellenwert des Vitamin D3 in diesem Zusammenhang, bzw. über die Korrelation von CRP, Albumin und Vitamin D3. (2)

2 Material und Methoden

Bei dieser retrospektiven Analyse wurden die Daten von 1316 Patientinnen und Patienten die im Zeitraum zwischen Oktober 2012 und Oktober 2014 an der Abteilung für Thorax- und Hyperbare Chirurgie in Behandlung waren analysiert. Das Kollektiv umfasst sowohl Patientinnen und Patienten mit onkologischen Diagnosen (in erster Linie Bronchus,- bzw. Oesophaguskarzinom, Neoplasien von Pleura, Mediastinum und Thoraxwand, Metastasen und Lymphome), sowie benigne Tumore (Tab. 3). Nicht eingeschlossen wurden entzündliche Erkrankungen von Lunge, Pleura und Oesophagus, Thoraxtraumata, degenerative Veränderungen und funktionelle Erkrankungen.

Um einerseits mögliche zusätzliche Einflussgrößen auf CRP, Albumin und Vitamin D3 auszuschließen und andererseits die Validität der Daten zu überprüfen, wurden neben den drei Kernparametern auch Geschlecht, BMI und Alter untersucht.

2.1.1 Einschlusskriterien

Patientinnen und Patienten im Alter von 18 – 90 Jahren wurden erfasst.

Weiteres Einschlusskriterium waren Erkrankungen im Thoraxraum welche anhand folgender ICD-10 Codes identifiziert, und mit dem vorhanden Befunden verglichen wurden.

Tabelle 3: Einschlusskriterien/Diagnosen

Diagnose	ICD- 10
Bösartige Neubildung der Atmungsorgane und sonstiger intrathorakaler Organe	C30-39
Gutartige Neubildung des Ösophagus	D13.0
Gutartige Neubildung der Trachea	D14.2
Gutartige Neubildung von Bronchus und Lunge	D14.3
Gutartige Neubildung des Atmungssystems	D14.4
Gutartige Neubildung sonst. Intrathorakaler Organe	D15.-
Neubildung unsicherer oder unbekanntes Verhaltens von Trachea, Bronchus und Lunge	D38.1
Neubildung unsicherer oder unbekanntes Verhaltens der Pleura	D38.2
Neubildung unsicherer oder unbekanntes Verhaltens des Mediastinums	D38.3

2.1.2 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterium war eine chronische Nierenerkrankung. Diese wurde primär auf der Basis der untenstehenden ICD-10 Codes sowie sekundär mittels der Befunde in MEDOCS ausgeschlossen. Auch Patienten mit einer zum Zeitpunkt der Aufnahme bestehenden Vitamin D3 Substitution wurden ausgeschlossen.

Tabelle 4: Ausschlusskriterien/ Nierenerkrankung

Diagnose	ICD- 10
Chronische Nierenkrankheit, Stadium 5 (Dialysepflichtig)	N18.5
Chronische Nierenkrankheit, nicht näher bezeichnet	N18.9
Vorbereitung auf die Dialyse	Z49.0
Extrakorpale Dialyse	Z49.1

Für die Analyse konnten nach Anwendung aller Kriterien und nach Überprüfung der Krankengeschichte auf Vollständigkeit der zu erhebenden Parameter, 515 Patientinnen und Patienten identifiziert werden, die alle Kriterien erfüllten.

Alle Daten wurden über das MEDOCS-System erhoben und auf einen netzunabhängigen Standcomputer des Universitätsklinikum Graz pseudonymisiert in ein Excel File eingetragen.

2.1.3 Statistik

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mittels IBM SPSS Version 22, sowie einer Berechnung in Excel. Die verwendeten Verfahren waren der Spearman's rank correlation test um zwischen zwei stetig skalierten Variablen eine signifikante Korrelation zu erkennen, der Kruskal-Wallis Test für mehrere unabhängige Stichproben, dem Jonckheere-Terpstra Test um für mehrere unabhängige Stichproben einen Trend zu erkennen, sowie der Mann-Whitney U-Test für zwei unabhängige Stichproben. Die Auswertung von Kreuztabellen erfolgte mittels Chi-Quadrat Test.

Als signifikant wurde ein $p < 0.05$ angenommen.

2.1.4 Laborwerte

Alle für diese Studie verwendeten Laborparameter wurden am Klinischen Institut für Medizinische Chemie und Labordiagnostik (KIMCL) des LKH-Universitätsklinikum Graz und im Labor der Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel (Vit. D3) erstellt, und entstammen dem Aufnahmelabor, bzw. im Fall von Vitamin D3 der ersten Messung während des stationären Aufenthalts. Letztere wurde nur wochentags durchgeführt, somit eventuell erst am 2. Tag nach der Aufnahme.

2.1.5 CRP

CRP von über 5mg/l wurde als pathologischer Wert angesehen (Normwerte lt. KIMCL LKH-Universitätsklinikum Graz)

2.1.6 Albumin

Der Normbereich des Serumalbumins wird vom KIMCL des LKH-Universitätsklinikums Graz zwischen 3,5 bis 5,3 g/dl angegeben. Werte unter 3,5 g/dl gelten als pathologisch.

2.1.7 Messung von Vitamin D3

Die Normwerte von Vitamin D3 werden vom Labor der Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel zwischen 30 bis 60 ng/dl angenommen. Werte unter 30 ng/dl gelten als pathologisch.

2.1.8 Erfassung des BMI

Der BMI wurde aus der Pflegedokumentation bei der Aufnahme, bzw. der Narkosetauglichkeitsuntersuchung in den Datensatz aufgenommen. Patientinnen und Patienten zu denen keine BMI Werte vorhanden waren wurden für die Analysen bei denen der BMI notwendig war ausgeschlossen. Dies ergab für diesen Parameter 470 auswertbare Fälle.

Für Vergleiche zwischen einzelnen Gewichtsgruppen wurden die Patientinnen und Patienten anhand ihres BMI in drei Gruppen geteilt. Als untergewichtig wurden Patientinnen und Patienten mit BMI $<18,5 \text{ kg/m}^2$, als normalgewichtig mit BMI zwischen einschließlich $18,5 \text{ kg/m}^2$ und $<25,0 \text{ kg/m}^2$ und als übergewichtig mit BMI einschließlich und größer als $25,0 \text{ kg/m}^2$ gewertet.

2.1.9 Einteilung in maligne und benigne Erkrankungen

Die Einteilung in maligne und benigne Erkrankungen erfolgte nach den vorhandenen ICD – 10 Diagnosen sowie in unklaren Fällen im Abgleich mit den Freitextdiagnosen im MEDOCS System.

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeiner Zusammenhang CRP, Albumin, Vitamin D3

Die Daten aus 515 Krankengeschichten (333 Männer [64,6%], 182 Frauen [35,3%]) wurden ausgewertet.

Die Analyse mittels Spearman's rank correlation Test, zeigte einen signifikanten Zusammenhang (Signifikanzniveau von 0,01) zwischen hohen CRP Spiegeln und niedrigen Albuminspiegeln mit einem Korrelationskoeffizient von 0,46 bei einer errechneten Signifikanz von 0,00 welche sich auch im weiter verwendeten GPS widerspiegelt. Es konnte auch ein signifikanter Zusammenhang zwischen niedrigen Vitamin D3 Spiegeln und hohen CRP Spiegeln (Korrelationskoeffizient: 0,096; errechnete Signifikanz: 0,03; Signifikanzniveau: 0,05) sowie niedrigen Vitamin D3 Spiegeln und niedrigen Albumin Spiegeln (Korrelationskoeffizient: 0,163; errechnete Signifikanz: 0,00; Signifikanzniveau: 0,01) nachgewiesen werden.

In Summe wurden bei 65% aller in der Studie erfassten Patientinnen und Patienten normale Albumin und CRP Werte nachgewiesen (GPS 0). Bei 132 Patientinnen und Patienten lagen entweder erhöhte CRP oder erniedrigte Albumin Werte vor (GPS 1). Nur bei 48 Patientinnen und Patienten lagen sowohl CRP (erhöht) als auch Albumin (erniedrigt) außerhalb des Normbereichs (GPS 2).

Bei 303 Patientinnen und Patienten wurde ein erniedrigtes Vitamin D3 im Serum dokumentiert.

Die Einteilung nach GPS-Kriterien ergab folgendes Bild (Tab. 5):

Tabelle 5: Einteilung nach GPS

	Gesamt n=515	Männer n=333	Frauen n=112
GPS 0 (CRP ≤10 mg/dl & Albumin ≥3,5 g/dl)	335 (65,0%)	221 (63,4%)	124 (68,1%)
GPS 1 (CRP >10 mg/dl)	115 (22,3%)	83 (24,9%)	32 (17,6%)
GPS 1 (Albumin <3,5 g/dl)	17 (3,3%)	12 (3,6%)	5 (2,7%)
GPS 2 (CRP >10 mg/dl & Albumin <3,5 g/dl)	48 (9,3%)	27 (8,1%)	21 (11,5%)

Die Kombination mit den erhobenen Vitamin D3 Spiegel ergab folgendes Bild in Bezug auf die Patienten innerhalb eines Feldes:

Tabelle 6: Einteilung nach GPS und Vitamin D3

Vitamin D3 <30 ng/ml und	Gesamt n=515	Männer n=333	Frauen n=112
GPS 0 (CRP ≤10 mg/dl & Albumin ≥3,5 g/dl)	196/335 (58,5%)	112/221 (57,8%)	74/124 (59,7%)
GPS 1 (CRP >10 mg/dl)	71/115 (61,7%)	53/83 (63,9%)	18/32 (56,3%)
GPS 1 (Albumin <3,5 g/dl)	9/17 (52,9%)	8/12 (66,7%)	1/5 (20,0%)
GPS 2 (CRP >10 mg/dl & Albumin <3,5 g/dl)	32/48 (66,7%)	20/27 (74,1%)	12/21 (57,1%)

Man erkennt aus dieser Tabelle, dass Männer bei einem GPS von 2 tendenziell niedrigere Vitamin D3 Spiegel haben als bei einem GPS von 0 oder 1, bei Frauen zeichnet sich jedoch ab, dass die Vitamin D3 Spiegel bei einem GPS von 0 ähnlich hoch sind wie bei einem GPS von 2.

Bei einer Analyse mittels Mann-Whitney-U-Test unter der Nullhypothese, dass Vitamin D3 über die Geschlechter identisch ist, konnte kein signifikanter Unterschied der Vitamin D3 Spiegel zwischen den Geschlechtern nachgewiesen werden ($p=0,091$).

Auch die Nullhypothese, dass CRP und Albumin bei beiden Geschlechtern ähnliche Werte aufweisen, konnte nicht verworfen werden. Der Mann-Whitney-U-Test wies für CRP eine Signifikanz von 0,09 und für Albumin eine Signifikanz von 0,17 auf.

3.2 Zusammenhang zwischen GPS, Vitamin D3 und malignen Erkrankungen

Der Versuch einen Zusammenhang zwischen einem GPS Score von 2 und niedrigen Vitamin D3 Spiegeln nachzuweisen, stellte sich folgendermaßen dar:

Nach Einteilung der Erkrankungen in maligne (340 Fälle; 66,0%) und benigne (175 Fälle; 44,0%) wurde zu Anfang nur nach GPS ohne Rücksicht auf die gemessenen Vitamin D3 ausgewertet. Dabei ergab sich, wie in Tabelle 7 erkennbar, ein deutliches Überwiegen von malignen Erkrankungen (340 Fälle) welche zu einem großen Teil einem GPS von 0 (39,4%) entsprachen. Lediglich 7,7% der Patientinnen und Patienten mit Malignom wiesen einen GPS von 2 auf. Betrachtet man jedoch die GPS Punkteränge im Vergleich maligne zu benigne, ist klar erkennbar, dass hohe GPS Punktezahlen mit einer höheren Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins eines Malignoms einhergehen.

Tabelle 7: GPS in Verbindung mit malignen und benignen Erkrankungen

	Gesamt N=515	Maligne n=340	Benigne N=175
GPS 0 (CRP ≤10 mg/dl & Albumin ≥3,5 g/dl)	335/515 (65,0%)	203/335 (60,6%)	132/335 (39,4%)
GPS 1 (CRP >10 mg/dl)	115/515 (22,3%)	84/115 (73,0%)	31/115 (27,0%)
GPS 1 (Albumin <3,5 g/dl)	17/515 (3,3%)	13/17 (76,5%)	4/17 (23,5%)
GPS 2 (CRP >10 mg/dl & Albumin <3,5 g/dl)	48/515 (9,3%)	40/48 (83,3%)	8/48 (16,7%)

Tabelle 7 zeigt, dass bei einer GPS Punkteanzahl von 2, eine tendenziell höhere prozentuelle Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines Malignoms besteht (83,3%) als bei einem GPS von 0 (60,6%).

Bringt man niedrige Vitamin D3 Spiegel mit GPS in Verbindung, ergibt sich Folgendes: In 308 Fällen (59,8%) konnte im Labor ein niedriger Spiegel an Vitamin

D3 nachgewiesen werden (<30 ng/ml). Der Anteil an malignen Erkrankungen ist in dieser Gruppe mit 68,2% ähnlich hoch wie im untersuchten Gesamtkollektiv (66,0%). Der Anteil an malignen Erkrankungen mit einem GPS von 2 und gleichzeitig erniedrigtem Vitamin D3 ist im Vergleich mit 84,4% zum gesamten Kollektiv mit einem GPS von 2 (84,4%) ähnlich hoch.

In Tabelle 8 zeigt sich jedoch ein ähnliches Bild wie in Tabelle 7:

Tabelle 8: GPS in Verbindung mit niedrigem Vitamin D3

Vitamin D3 <30 ng/ml und	Gesamt N=308	Maligne n=210	Benigne N=98
GPS 0 (CRP ≤10 mg/dl & Albumin ≥3,5 g/dl)	196/308 (63,6%)	120/196 (61,2%)	76/196 (38,8%)
GPS 1 (CRP >10 mg/dl)	71/308 (23,1%)	55/71 (77,5%)	16/71 (22,5%)
GPS 1 (Albumin <3,5 g/dl)	9/308 (2,9%)	8/9 (88,9%)	1/9 (11,1%)
GPS 2 (CRP >10 mg/dl & Albumin <3,5 g/dl)	32/308 (10,4%)	27/32 (84,4%)	5/32 (15,6%)

Erniedrigte Vitamin D3 Spiegel bei einem GPS von 2 gehen mit einer höheren prozentuellen Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer malignen Erkrankung einher (84,4%) als bei einem GPS von 0 (61,2% maligne).

Zur Überprüfung eines eventuellen Zusammenhangs zwischen Vitamin D3-Spiegeln und den GPS Punkterängen wurde eine Überprüfung mittels Jonckheere-Terpstra Test für unabhängige Stichproben durchgeführt. Die Nullhypothese, dass die Vitamin D3 Spiegel über die GPS Punkteränge identisch sind, musste verworfen werden. (p= 0,047). Der Test ergab einen deutlichen Trend für erhöhte Vitamin D3 Spiegel in den einzelnen GPS Punkterängen.

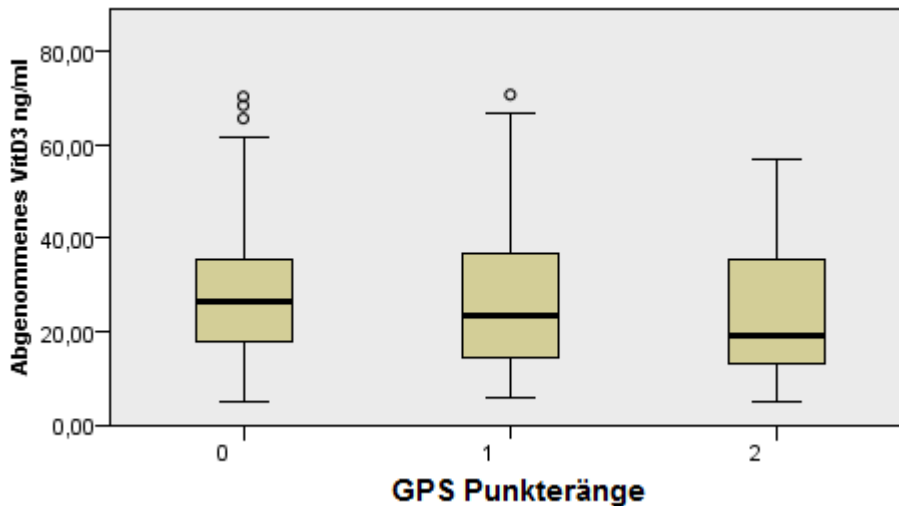


Abbildung 2: Verteilung der Vitamin D3 Spiegel über die GPS Punkteränge nach dem Jonckheere-Terpstra Test für unabhängige Stichproben

Der Mann-Whitney-U-Test unter der Nullhypothese, dass Vitamin D3 bei malignen und benignen Erkrankungen identisch sei, ergab eine asymptotische Signifikanz von 0,018. Vitamin D3 Spiegel weisen bei malignen Erkrankungen einen mittleren Rang von rund 246, bei benignen dagegen 279 auf. Daraus lässt sich schließen, dass maligne Erkrankungen mit signifikant niedrigeren Vitamin D3 Spiegeln als benigne einhergehen.

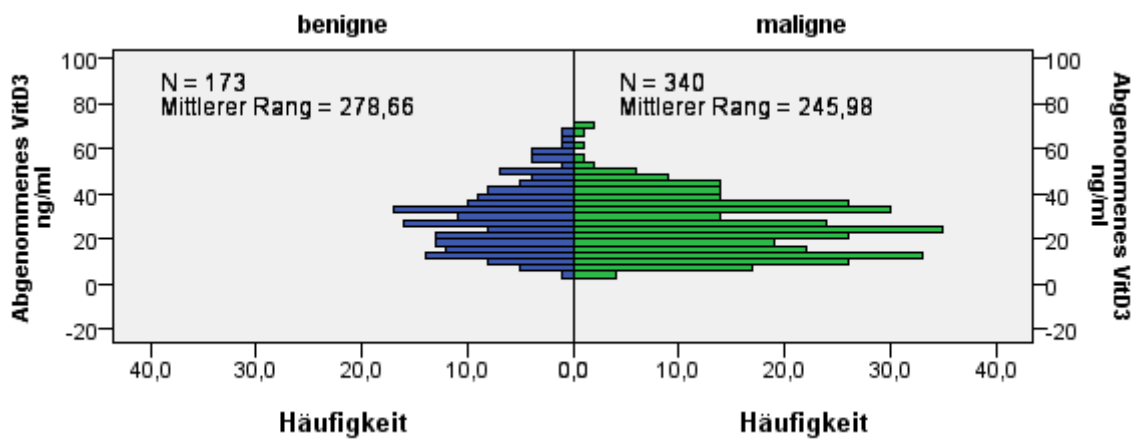


Abbildung 3: Verteilung von Vitamin D3 Spiegeln über maligne und benigne Erkrankungen (Mann-Whitney-U-Test)

3.3 Vitamin D3 und Zeitpunkt der Abnahme

Bei der Erfassung der Vitamin D3-Spiegel im Jahresverlauf wurde zunächst die Nullhypothese angenommen, dass die Vitamin D3 Spiegel über das Halbjahr identisch sind. In einer Auswertung mittels Mann-Whitney-U-Test konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede der gemessenen Vitamin D3 Spiegel nachgewiesen werden. (Sig: 0,317)

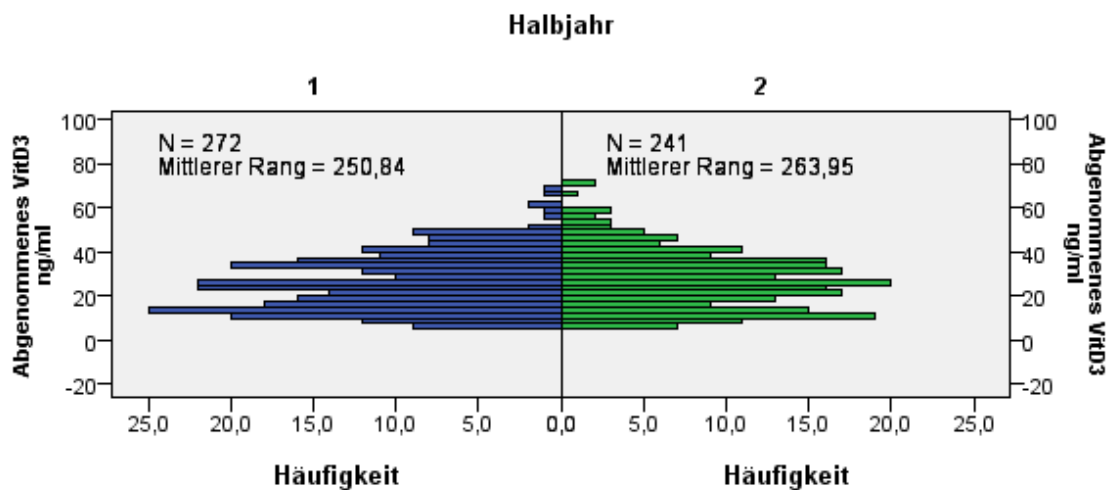


Abbildung 4: Verteilung der Vitamin D3 Spiegel über die Halbjahre unter Durchführung des Mann-Whitney U-Tests

In einer zweiten Analyse mittels Kruskal-Wallis Test, wurden die Vitamin D3 Spiegel im Monatsverlauf ausgewertet. Dabei wurde die Nullhypothese angenommen, dass die Vitamin D3 Spiegel über die Monate hinweg gleich bleiben. In den Sommermonaten Juni, Juli, August und September fanden sich signifikant höhere Werte als im restlichen Jahr. Dies ist aus den durchschnittlichen Rangzahlen (Tab. 9) ersichtlich. Die durchschnittlichen Ränge für die Monate Juni, Juli, August und September liegen deutlich höher als im restlichen Jahresschnitt. Die mit Abstand niedrigsten Werte an Vitamin D3 werden im Dezember verzeichnet.

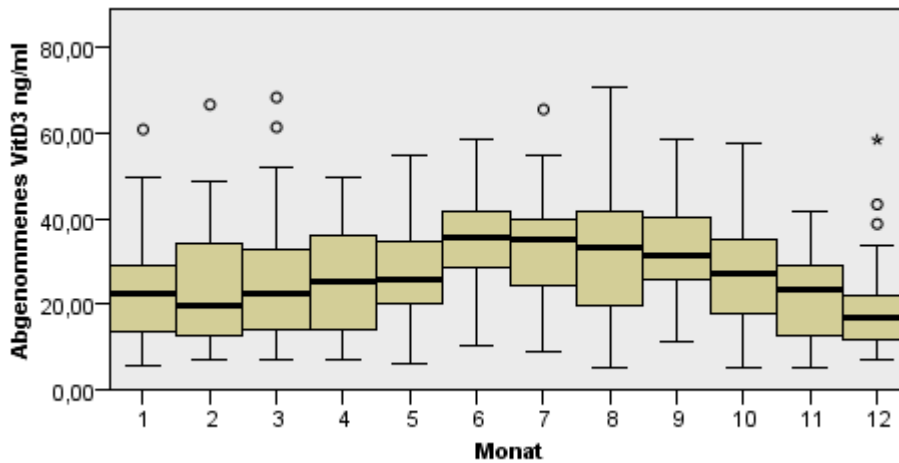


Abbildung 5: Verteilung der abgenommenen Vitamin D3 Spiegel im Monatsverlauf nach dem Kruskal-Wallis Test für unabhängige Stichproben

Tabelle 9: Rangzahlen im Jahresverlauf

Monat	Durchschnittliche Rangzahl
Jänner	213
Februar	219
März	231
April	253
Mai	263
Juni	348
Juli	323
August	300
September	329
Oktober	268
November	208
Dezember	164

3.3.1 CRP und Albumin nach Zeitpunkt der Abnahme

CRP und Albumin zeigten in einer Analyse mittels Mann-Whitney-U-Test keine signifikanten Unterschiede im Halbjahresvergleich. Für CRP wurde eine Signifikanz von 0,92 berechnet, für Albumin eine Signifikanz von 0,51. Die Nullhypothese, dass CRP bzw. Albumin in den beiden Halbjahren identisch seien, konnte beibehalten werden.

Auch der Kruskal-Wallis Test zur Evaluierung von CRP und Albumin im Monatsverlauf zeigte keine signifikanten Unterschiede

Demnach werden CRP und Albumin nicht durch saisonbedingte Faktoren beeinflusst.

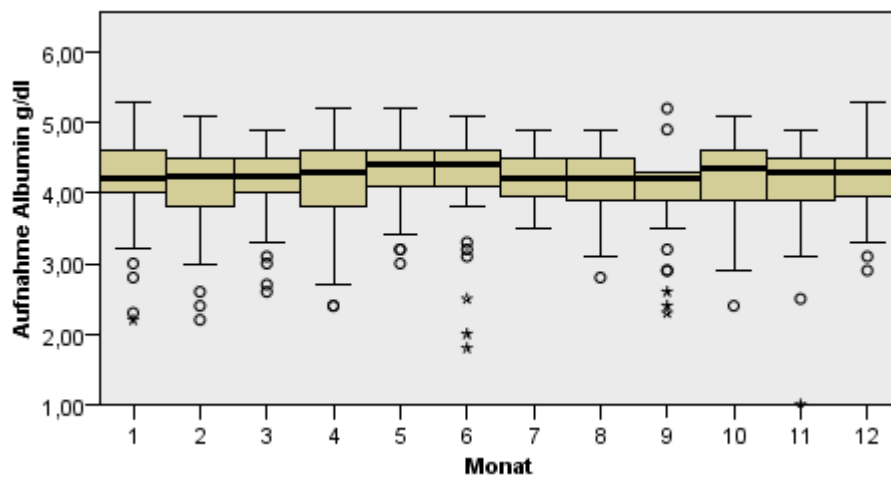


Abbildung 6: Albumin im Jahresverlauf

3.4 Zusammenhang zwischen CRP, Albumin, Vitamin D3 und Alter

Die Analyse der Altersverteilung der Patientinnen und Patienten ergab einen Altersgipfel zwischen 61 und 70 Jahren (35%). Den geringsten Anteil stellte mit 1,2% die Gruppe der unter 30 jährigen.

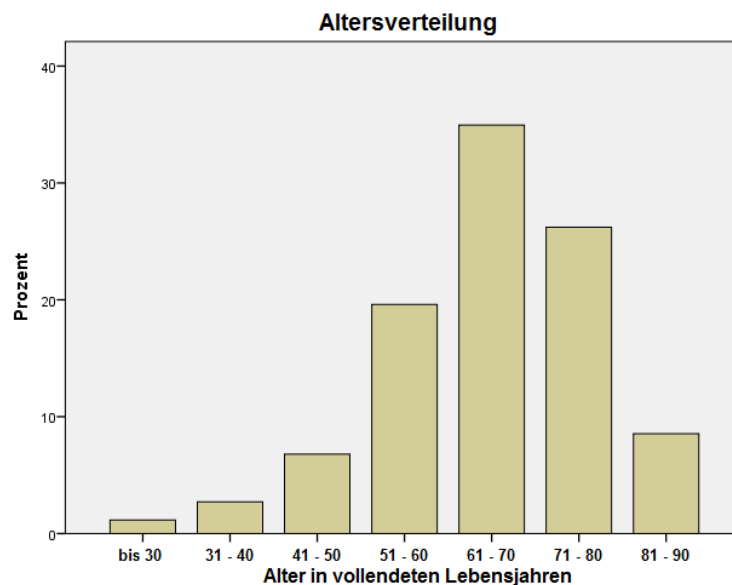


Abbildung 7: Altersverteilung

3.4.1 Zusammenhang zwischen CRP und Alter

Mittels Spearman's rank correlation Test, konnte keine statistisch signifikante Korrelation zwischen CRP Spiegeln bei der Aufnahme und zunehmenden Alter nachgewiesen werden. Der Korrelationskoeffizient lag bei 0,04.

3.4.2 Zusammenhang zwischen Albumin und Alter

Mittels Jonckheere-Terpstra Test wurden die Patientinnen und Patienten nach ihren Lebensdekaden in 8 Gruppen eingeteilt, beginnend mit einer Gruppe bis einschließlich 30 bis zur Gruppe 81 bis einschließlich 90. (Abbildung 7). Die Nullhypothese, dass der Albuminspiegel mit zunehmendem Alter gleich bleibt, musste verworfen werden, da sich in den einzelnen Gruppen ein signifikanter Trend zu unterschiedlichen Albuminspiegeln nachweisen ließ ($p=0.16$). Da sich daraus nicht schließen lässt, ob zwischen den Gruppen ein stetiger Abwärtstrend mit zunehmenden Alter besteht, wurde Spearman's rank correlation Test angeschlossen, der eine statistisch signifikante Korrelation zwischen Albumin Spiegeln bei der Aufnahme und zunehmenden Alter nachwies. Der

Korrelationskoeffizient lag bei $-0,11$. Dies lässt darauf schließen, dass die Albuminspiegel im untersuchten Kollektiv mit steigendem Alter kontinuierlich abnehmen. (Abb. 8)

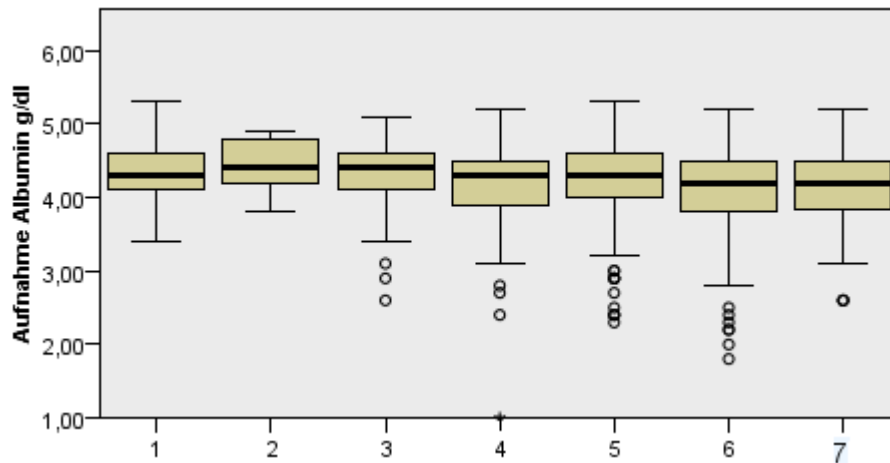


Abbildung 8: Albuminverteilung im Alter: Stufe 1 Patienten bis 30 Jahren, Stufe 7 Patienten von 81 bis 90 Jahren.

3.4.3 Zusammenhang zwischen Vitamin D3 Spiegeln und Alter

Mittels Spearman's rank correlation Test, konnte keine statistisch signifikante Korrelation zwischen Vitamin D3 Spiegeln und zunehmenden Alter nachgewiesen werden (Korrelationskoeffizient: $-0,048$).

Auch in weiteren Analysen mittels Im Jonckheere-Terpstra Test, war kein Trend des Vitamin D Verlaufs in den Altersgruppen nachzuweisen. Die Nullhypothese, dass die Vitamin D3 Spiegel im untersuchten Kollektiv keiner altersabhängigen Veränderung unterworfen sind, kann beibehalten werden.

Prozentuell ergab sich folgendes Bild:

Tabelle 10: Vergleich Vitamin D3 zwischen Männern und Frauen

Vitamin D3	Männer	Frauen
normal	130 (39%)	77 (42%)
erniedrigt	203 (61%)	105 (58%)

3.5 Zusammenhang zwischen GPS, Vitamin D3 und Mortalität.

53 Patientinnen und Patienten aus dem untersuchten Kollektiv sind nachweislich verstorben. Der Nachweis erfolgte durch den Eintrag des Sterbedatums ins MEDOCS System der KAGES bzw. durch die Sterbedaten in Palliativdekursen.

69,8% aller verstorbenen Patientinnen und Patienten hatten zum Zeitpunkt der Aufnahme, einen Vitamin D3 Spiegel unter dem Normwert aufgewiesen. Die Aufschlüsselung der Verstorbenen nach deren GPS Punkterängen zeigt, dass 78,5% der Verstorbenen mit einem GPS von 2 zusätzlich erhöhte CRP Spiegel aufgewiesen hatten. (Tabelle 10).

Tabelle 11: Verstorbene nach Vitamin D3

	verstorben Gesamt	verstorben mit niedrigem D3
Gesamt	53	37 (69,8%)
GPS 0	17	12 (70,1%)
GPS 1 (CRP >10)	20	13 (65,0%)
GPS 1 (Alb < 3,5)	2	1 (50,0%)
GPS 2	14	11 (78,5%)

Der Anteil der Fälle mit erniedrigten Vitamin D3 Spiegeln, ist im untersuchten Gesamtkollektiv 58,9% (303 von 515 Fällen) deutlich geringer als in der Gruppe der Verstorbenen mit 69,8%. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass Vitamin D3 im Hinblick auf das Mortalitätsrisiko einen prognostischen Faktor darstellt.

3.6 Einfluss und Zusammenhang des BMI mit den erhobenen Daten der Patientinnen und Patienten.

Der BMI war von 470 Patientinnen und Patienten erhebbar. (304 Männer, 166 Frauen). Als Normalwerte für den BMI wurden laut WHO Definition BMI $\geq 18,5$ kg/m² und BMI < 25 kg/m² angenommen. (13). Der Durchschnittliche BMI im untersuchten Kollektiv betrug 26,12 kg/m².

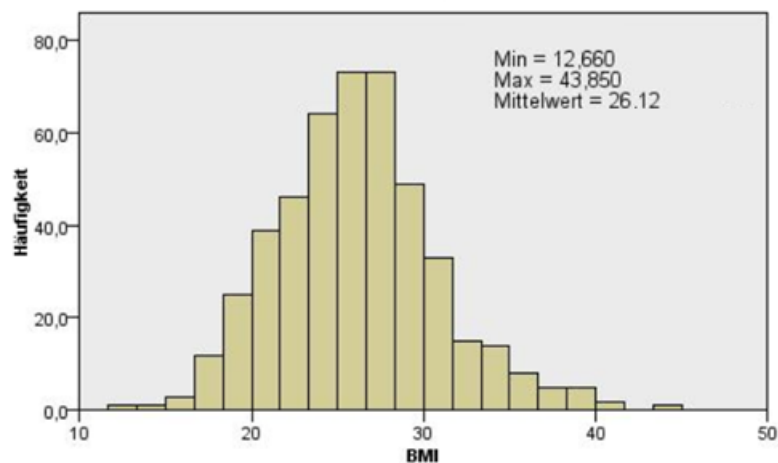


Abbildung 9: BMI

Die Verteilung des BMI ist aus Tabelle 11 ersichtlich:

Tabelle 12: Verteilung BMI

	Männer N=304	Frauen N=166	Gesamt N=470
BMI < 18,5 kg/m²	5 (1,6%)	15 (9,0%)	20 (4,3%)
BMI $\geq 18,5$ kg/m²; <25 kg/m²	107 (35,2%)	65 (39,2%)	172 (36,6%)
BMI ≥ 25 kg/m²	192 (63,2%)	86 (51,8%)	278 (59,1%)

Aus Tabelle 11 ist ersichtlich, dass unter Anwendung der WHO-Kriterien im untersuchten Kollektiv, deutlich mehr Männer [63,2%] als Frauen [51,8%] als übergewichtig gelten. Umgekehrt gelten deutlich mehr Frauen [9,0%] als Männer [1,6%] als untergewichtig.

3.6.1 BMI und CRP

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen den erhobenen BMI Werten und gemessenem CRP bei der Aufnahme, konnte mittels Spearman's rank correlation Test nicht gezeigt werden ($p=0,075$).

Nach Kategorisierung der Patientinnen und Patienten nach BMI in drei Gruppen (untergewichtig, normalgewichtig und übergewichtig) und Anwendung des Kruskal-Wallis Tests fand sich eine gleiche Verteilung über die Gruppen ($p=0,147$). Die Nullhypothese, dass das CRP in den Gewichtsgruppen gleich sei, konnte beibehalten werden.

3.6.2 BMI und Albumin

Ebenso konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen BMI und Albumin mittels Spearman's rank correlation Test gezeigt werden. (Signifikanz = 0,58) Auch nach Kategorisierung der Patientinnen und Patienten nach BMI in drei Gruppen (untergewichtig, normalgewichtig und übergewichtig), musste nach Analyse mittels Kruskal-Vallis Test die Nullhypothese beibehalten werden, dass die Albuminwerte über die Gruppen gleich seien. (Signifikanz 0,173).

Wurden nur die Fälle mit erniedrigtem Albumin im Aufnahmelabor betrachtet, zeigte sich in Bezug auf die BMI-Gruppen folgendes Bild (Tab. 12)

Tabelle 13: Rate erniedrigten Albumins bei unterschiedlichen BMI Bereichen

erniedrigtes Albumin	Männer	Frauen
BMI < 18,5 kg/m ²	2 (40%)	2 (13,3%)
BMI >=18,5 kg/m ² ; <25 kg/m ²	11 (10,2%)	14 (21,5%)
BMI >=25 kg/m ²	20 (10,4%)	9 (10,5%)

Ein Bezug von erniedrigtem Albumin im Aufnahmelabor zum BMI, lässt sich trotz des bei Männern nominell hohen Anteils niedrigen Albumins, bei niedrigem BMI nicht ablesen. Die Fallzahlen sind darüber hinaus zu gering, sodass das Kollektiv nicht repräsentativ ist.

3.6.3 BMI und Vitamin D3

Spearman's rank correlation Test, ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Vitamin D3 im Aufnahmelabor und dem BMI ($p=0,84$). Nach Kategorisierung der Patientinnen und Patienten nach BMI in drei Gruppen (untergewichtig, normalgewichtig und übergewichtig) und Anwendung des Kruskal-Wallis Tests konnte die Nullhypothese, dass die Vitamin D3 in den BMI-Gruppen gleich verteilt sind, beibehalten werden ($p=0,924$).

Bei einer tabellarischen Betrachtung des Kollektivs mit erniedrigtem Vitamin D3 (Tab. 13) ergab sich folgendes Bild:

Tabelle 14: Erniedrigtes Vitamin D3 zu BMI

Erniedrigtes Vitamin D3	Männer	Frauen
BMI < 18,5 kg/m²	5 (100%)	11 (73,3%)
BMI >=18,5 kg/m²; <25 kg/m²	70 (65,4%)	36 (55,4%)
BMI >=25 kg/m²	111 (57,8%)	49 (57,0%)

In den Gruppen der normal- und übergewichtigen Patientinnen und Patienten, sind niedrige Vitamin D3 Spiegel ähnlich häufig zu verzeichnen. Die Gruppe der untergewichtigen Patientinnen und Patienten weist zwar in hohem Prozentsatz erniedrigte Vitamin D3 Spiegel auf, sie ist jedoch auf Grund der niedrigen Fallzahlen nicht repräsentativ.

3.6.4 BMI und Alter

Die Analyse mittels Spearman's rank correlation Test ergab einen Korrelationskoeffizienten von 0,135 ($p=0,003$) und damit eine signifikante Zunahme des BMI mit steigendem Alter. Die Nullhypothese, dass Alter und BMI keine Korrelation zeigen, musste verworfen werden

Daraus lässt sich wie erwartet schließen, dass der BMI im Alter zunimmt.

Nach Einteilung in Altersstufen von 1 (bis 30 Jahre) bis 7 (81-90 Jahre) zeigt Abb. 10 die Entwicklung des BMI mit zunehmendem Alter:

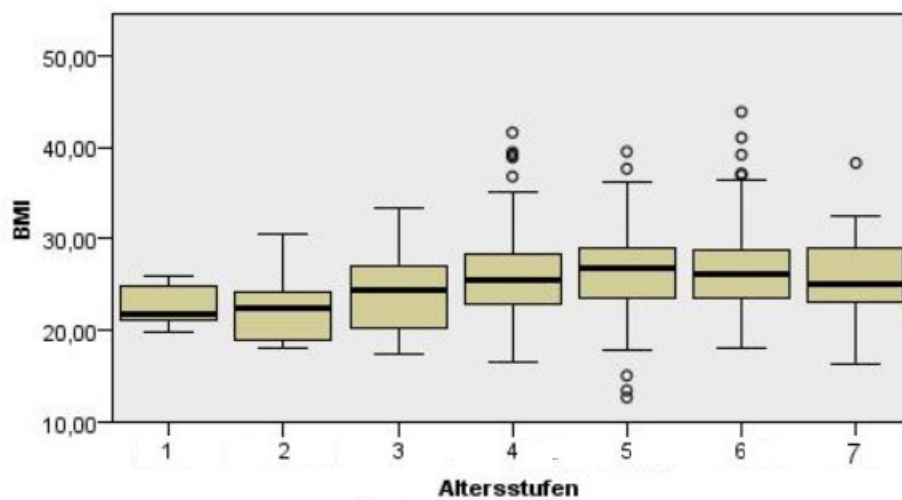


Abbildung 10: Altersverteilung des BMI

3.6.5 BMI und GPS

In einer Kreuztabelle wurden alle Patientinnen und Patienten nach BMI (untergewichtig, normalgewichtig und übergewichtig) und dem GPS gruppiert (Tab. 14)

Tabelle 15: GPS im Vergleich zum BMI

	Gesamt	GPS = 0	GPS = 1	GPS = 2
Untergewichtig	20	11 (55%)	6 (30%)	3 (15%)
Normalgewichtig	172	109 (63,4%)	44 (25,6%)	19 (11,0%)
Übergewichtig	278	185 (66,5%)	72 (25,9%)	21 (7,5%)
Gesamt	470	305 (64,9%)	122 (26%)	43 (9,1%)

Pearson's Chi-Quadrat Test zeigte keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$).

Die Betrachtung der Kreuztabelle zeigt einen leicht erhöhten Prozentsatz von übergewichtigen Patientinnen und Patienten mit einem GPS von 0. Dagegen sind bei GPS 2 prozentuell mehr Fälle mit Gewicht im Norm- bzw. erniedrigten Bereich vorhanden.

3.6.6 BMI bei malignen und benignen Erkrankungen

In einer Kreuztabelle wurden alle Patientinnen und Patienten nach BMI (untergewichtig, normalgewichtig und übergewichtig) und maligner oder benigner Diagnose gelistet.

Tabelle 16: Maligne und benigne Erkrankungen im Vergleich zum BMI

	Gesamt	Maligne	Benigne
Untergewichtig	20	14 (70%)	6 (30%)
Normalgewichtig	172	119 (69,2%)	53 (30,8%)
Übergewichtig	278	180 (64,7%)	98 (35,3%)
Gesamt	470	313	157

Pearson's Chi-Quadrat Test zeigte keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$).

3.6.7 Zusammenfassung der prognostisch relevanten Faktoren

Auf Grund der Ergebnisse dieser retrospektiven Studie, ergeben sich für Neoplasien im Thoraxraum folgende prognostisch günstige Faktoren (Tabelle 16).

Tabelle 17: Prognostisch günstige Faktoren

Prognostisch günstige Faktoren:	
CRP	unter oder gleich 10 mg/l
Albumin	über oder gleich 3,5 g/dl
Vitamin D3	über oder gleich 30 ng/ml
Alter	Je jünger, desto günstiger
Diagnosezeitpunkt	Sommer (Jun, Jul, Aug, Sep)
Geschlecht	nicht relevant
BMI	$\geq 25 \text{kg/m}^2$

3.7 Diskussion

An der Klinischen Abteilung für Thorax- und Hyperbare Chirurgie werden im Aufnahmelabor Vitamin D3, Albumin und CRP bei allen Patientinnen und Patienten bestimmt. Das untersuchte Kollektiv umfasst erwachsene Patientinnen und Patienten aller Altersgruppen, bei einem breiten Spektrum an thorakalen, malignen und benignen Tumorerkrankungen.

Ziel der Arbeit war es, für dieses Patientinnen- und Patientenkollektiv den Zusammenhang zwischen Vitamin D3 und Albumin bzw. CRP zu klären.

Um einerseits mögliche zusätzliche Einflussgrößen auf CRP, Albumin und Vitamin D3 auszuschließen und andererseits die Validität der Daten zu überprüfen, wurden neben diesen drei Kernparametern auch Geschlecht, BMI und Alter untersucht.

Zur Darstellung der Assoziation von CRP und Albumin wurde zunächst der Glasgow Prognostic Score verwendet, der sowohl CRP als auch Albumin einbezieht und in seiner prognostischen Aussage bereits für verschiedene Malignome beschrieben wurde. Der Wert „0“ beschreibt ein niedriges Risiko infolge normaler CRP und Albuminwerte, „1“ ein intermediäres (entweder CRP erhöht, oder Albumin erniedrigt, „2“ ein hohes Risiko (sowohl CRP erhöht, als auch Albumin erniedrigt). (1) (18) (19). Unsere Datenanalysen bestätigen die Ergebnisse anderer Untersucher (18) (1): Erhöhte CRP bzw. erniedrigte Albuminspiegel gehen auch in einem Kollektiv von unterschiedlichen Malignomen mit schlechter Prognose einher.

Patientinnen und Patienten mit malignen Diagnosen wiesen darüber hinaus generell häufiger einen GPS von 2 auf, als einen GPS von 0.

Über die Hälfte aller in Behandlung befindlicher Patientinnen und Patienten hatten erniedrigte Vitamin D3 Spiegel im Serum. Es konnte auch nachgewiesen werden, dass zwischen Vitamin D3 Spiegel und CRP bzw. Albumin, ein signifikanter Zusammenhang besteht. Dabei waren erhöhte CRP bzw. erniedrigte Albuminwerte (GPS 2) signifikant häufiger mit niedrigen Vitamin D3 Spiegel assoziiert, als normale CRP und Albuminwerte (GPS 0).

Diese Korrelationen wurden in der Literatur bisher noch nicht beschrieben.

Jahreszeitlich bedingte Änderungen der Sonneneinstrahlung, beeinflussen in unseren Breiten den Vitamin D3 Spiegel. Wir konnten diesen Zusammenhang auch in unserer Studie nachweisen, die in den Sommermonaten die höchsten, im Dezember die niedrigsten Werte für Vitamin D3 ergab. Patientinnen und Patienten des Kollektivs die im Beobachtungszeitraum verstorben waren, wiesen zusätzlich zu erhöhtem CRP und vermindertem Albumin im Vergleich zum Gesamtkollektiv signifikant häufiger einen erniedrigten Vitamin D3-Spiegel im Aufnahmelabor auf.

Die Tatsache niedriger Vitamin D3 Spiegel in den Wintermonaten in Verbindung mit der Erkenntnis, dass maligne Erkrankungen signifikant häufig mit niedrigen Vitamin D3 Spiegeln einhergehen, könnte die in einigen Studien nachgewiesene höhere Mortalität von im Winter diagnostizierten Tumoren erklären.

Dies legt den Schluss nahe, Vitamin D3 als Tumorphylaxe zu substituieren. Studien zu dieser Thematik konnten diese Hypothese jedoch nicht untermauern. (3)

Für die Höhe von CRP und Albumin im Serum, waren in unserem Kollektiv keine jahreszeitlichen Schwankungen feststellbar. Obwohl eine signifikante Assoziation von Vitamin D3, CRP und Albuminwerten besteht, ist diese daher vermutlich nicht von Vitamin D3 aus gesteuert, sondern beruht auf jeweils isolierten Mechanismen.

Wie in der Literatur erwähnt, konnten für Albumin geschlechtsspezifische, signifikante Unterschiede nachgewiesen werden (7). Des Weiteren hat sich in der Literatur gezeigt, dass für Männer eine höhere Wahrscheinlichkeit besteht an niedrigen Vitamin D3-Konzentrationen zu leiden, als für Frauen (Männer: 23,1%, Frauen: 17,1%) (20). Dies deckt sich prozentuell mit den gewonnenen Daten dieser Arbeit (Tab. 10).

Für das Albumin konnte die in der Literatur auch für Gesunde beschriebene, kontinuierliche Abnahme mit zunehmendem Alter dargestellt werden (21). Für Vitamin D3 sind in der Literatur verschiedene Trends dargestellt. Zum einen ist eine Abnahme von Vitamin D3 im Alter beschrieben (22), in anderen Studien zeigte sich eine Zunahme des Vitamin D3-Spiegels im Alter (20). Ob für CRP auch eine solche auf das Alter bezogene Veränderung besteht, konnte auch aus bestehender Literatur nicht gezeigt werden.

Der BMI wies in dieser Studie keinen signifikanten Zusammenhang mit GPS oder mit dem Vitamin D3 im Serum auf. Auch zum Vorliegen einer malignen Diagnose, bestand keine Korrelation. Allerdings war in den Kreuztabellen ein Trend dafür erkennbar, dass übergewichtige Patientinnen und Patienten seltener einen GPS von 2 aufweisen, als untergewichtige. Dies steht in Konkordanz mit den Ergebnissen von Petrella, der bei hohem BMI eine bessere Prognose von Tumorerkrankungen nachwies, als bei niedrigem. (16)

Es war in dieser Untersuchung nicht eindeutig erhebbar, inwiefern CRP, Albumin und Vitamin D3 die Überlebensrate von Patientinnen und Patienten mit malignen oder benignen Tumoren beeinflussen. Dafür ist einerseits der Beobachtungszeitraum von 2 Jahren zu kurz, andererseits ist das Kollektiv an Verstorbenen (N=53) relativ klein. Der generell positive Einfluss von Vitamin D3 auf das Überleben, wurde jedoch in anderen Studien bereits nachgewiesen (Pilz, 2009).

Die in dieser Studie erhobenen Zusammenhänge von Einzelfaktoren, sind konkordant mit Daten in der Literatur was die Korrektheit der Analysen untermauert (7) (2) (1) (19) (3). Die Bedeutung der erstmals nachgewiesenen Korrelation von CRP, Albumin und Vitamin D3 ist noch zu klären.

4 Literaturverzeichnis

1. Lindenmann J, Smolle-Jüttner FM, Fink-Neuböck N. The Influence of Elevated Levels of C-Reactive Protein and Hypoalbuminemia on Survival in Patients with Advanced Inoperable Esophageal Cancer Undergoing Palliative Treatment. *Journal of Surgical Oncology*. 2014;(Wiley Online Library).
2. DJF Brown RMT PDM. The relationship between an inflammation-based prognostic score (Glasgow Prognostic Score) and changes in serum biochemical variables in patients with advanced lung and gastrointestinal cancer. *J Clin Pathol*. 2007: p. 60:705–708.
3. Pilz S, Tomaschitz A, Obermayer-Pietsch B, Dobnig H, Pieber T. Epidemiology of Vitamin D Insufficiency and Cancer Mortality. *Anticancer Research* 29. 2009: p. 3699-3704.
4. Klinke R, Pape HC, Kurtz A, Stefan S. *Physiologie*. 6th ed. Stuttgart: Thieme; 2010.
5. Antwerpes F, Stemler J, Ostendorf N. DocCheck. [Online]. [cited 2015 04 15. Available from: <http://flexikon.doccheck.com/de/Albumin>.
6. Silbernagel S, Lang F. *Taschenatlas Pathophysiologie*. 3rd ed. Stuttgart: Thieme Verlagsgruppe; 2009.
7. Han S, Yanming H, Zhonghua L, Haipei H, Anhua W. The prognostic role of preoperative serum albumin levels in glioblastoma patients. *BioMed Central*. 2015.
8. Heikkilä Katriina ESLD. A systematic review of the association between circulating concentrations of C reactive protein and cancer. *J Epidemiol Community Health*. 2007 September: p. 824-832.
9. Lenz A. C-reaktives Protein (CRP). [Online]. [cited 2015 04 25. Available from: <http://www.netdoktor.at/laborwerte/crp-8462>.
10. Horn F LGMIGCBSS Nua. *Biochemie des Menschen* Stuttgart: Thieme Verlag; 2005.
11. Webb PM, de Fazio A. Circulating 25-hydroxyvitamin D and survival in women with ovarian cancer. *American Society for Nutrition*. 2015 May 13: p. 1-6.
12. Morton ML, Thompson CL. Decreasing 25-hydroxy-vitamin D levels account for portion of the effect of increasing body mass index on breast cancer mortality. *Mol. Nutr. Food Res*. 2012 Jun 27: p. 57:260-266.
13. WHO. WHO : Global Database on Body Mass Index. [Online].; 2015 [cited 2015 05 11. Available from: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html.
14. S S Zhang HYKJLQYHJYCFYea. The impact of body mass index on complication and survival in resected oesophageal cancer: a clinical-based cohort and meta-analysis. *British Journal of Cancer*. 2013 Jul 17: p. 109:2894-2903.
15. Fiorelli A, Vicidomini G, Mazzella A, Messina G, Milione R, Di Crescenzo VG, et al. The Influence of Body Mass index and Weight Loss on Outcome of Elderly Patients Undergoing Lung Cancer Resection. *Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. 2013 Nov 13: p. 578-587.
16. Petrella F, Radice D, Borri A, Galetta D, Gasparri R, Solli P, et al. The impact of preoperative body mass index on respiratory complications after

- pneumonectomy for non-small-cell lung cancer. *European Journal of Cardiothoracic Surgery* 39. 2010 Mar 22: p. 39:738-744.
17. Miao L, Chen H, Xiang J, Zhang Y. A high body mass index in esophageal cancer patients is not associated with adverse outcomes following esophagectomie. *Clinical Oncology*. 2014 Sep 22: p. 141:941-950.
 18. LM Forrest DMCMWADD. Evaluation of cumulative prognostic scores based on the systemic inflammatory response in patients with inoperable non-small-cell lung cancer. *British Journal of Cancer*. 2003;39: p. 534-540.
 19. McMillan DC. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: A decade of experience in patients with cancer. *Cancer Treatment Reviews*. 2013: p. 534-540.
 20. Ramnemark A, Norberg M, Pettersson-Kymmer U, Eliasson M. Adequate vitamin D levels in a Swedish population living above latitude 63°N: The 2009 Northern Sweden MONICA study. *Int J Circumpolar Health*. 2015 Mai 13.
 21. Schuster HP, Wilms K, Lydtin H, Lindner A. In *Der Internist: Weiterbildung für Internisten Gastroenterologie und Stoffwechsel: Ihre Basis für die Facharztprüfung.*: Springer-Verlag; 2013. p. 112.
 22. Ganten D, Ruckpaul K. Osteoporose. In *Molekularmedizinische Grundlagen von Endokrinopathien.*: Springer-Verlag; 2013. p. 153.
 23. Everatt R, Virviciute D, Kuzmickiene I, Tamosiunas A. Body mass index, cholesterol level and risk of lung cancer in Lithuanian men. *Lung Cancer*. 2014 Apr 07: p. 361-365.
 24. Han S, Huang Y, Li Z, Hou H, Wu A. The prognostic role of preoperative serum albumin. *BioMed Central Cancer*. 2015 März 08: p. 15:108.