

Aus der Klinik für Herzchirurgie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor Univ.-Prof. Dr. med. Artur Lichtenberg

---

Einfluss des präoperativen Vitamin D-Status auf das Outcome nach  
aortokoronarer Bypassoperation

DISSERTATION

zur Erlangung eines Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Joachim Röwe

2020

## Auflistung Publikationen

„Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: PD. Dr. Hug Aubin

Zweitgutachter: Prof. Dr. Ralf Westenfeld“

## ***I. Zusammenfassung***

Vitamin D ist im letzten Jahrzehnt aufgrund seiner pleiotropen Effekte in den Fokus medizinischer Forschung geraten. Über seine klassische Funktion als Regulator der Kalzium- und Phosphathomöostase hinaus nimmt Vitamin D Einfluss auf das Immun- und Herz-Kreislauf-System und wirkt gesundheitsfördernd. Die weltweiten Vitamin D-Spiegel werden mehrheitlich als insuffizient eingestuft, ein Vitamin D-Mangel repräsentiert in Industrieländern sogar die häufigste Form der Mangelernährung. Vor diesem Hintergrund und angesichts dessen, dass Herz-Kreislauf-Erkrankungen für einen Großteil der weltweiten Morbidität und Mortalität verantwortlich sind, könnte ein Vitamin D-Mangel an der Pathogenese von kardiovaskulären Erkrankungen beteiligt sein. In dieser prospektiven, monozentrischen Beobachtungsstudie wurden von April 2013 bis Oktober 2014 insgesamt 300 Patienten rekrutiert, die am Universitätsklinikum Düsseldorf zur elektiven Bypassoperation geladen waren. Es wurde präoperativ der Vitamin D-Status bestimmt und mit dem peri- und postoperativen Outcome korreliert. Am Universitätsklinikum Düsseldorf leidet die große Mehrheit der herzchirurgischen Patienten an Vitamin D-Mangel. Bei vergleichbarem Risikoprofil ist ein Vitamin D-Mangel mit vermehrten peri- und postoperativen Komplikationen assoziiert, wenn auch - aufgrund der geringen Patientenzahlen vor allem in der Gruppe mit ausgeglichenem Vitamin D-Haushalt - keine statistische Signifikanz diesbezüglich nachgewiesen werden konnte. Patienten mit Vitamin D-Mangel haben einen Trend zu mehr unerwünschten peri- und postoperativen Ereignissen, mehr postoperativen Infektionen und mehr Wundheilungsstörungen. Dieser Trend setzt sich auch in einem verlängerten Aufenthalt auf der Intensivstation, einer längeren Verweildauer im Krankenhaus und einer erhöhten Mortalität fort. Das prä- und postoperativ gemessene Vitamin D-abhängige Peptid Cathelicidin zeigte keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Outcomes in den Studiengruppen. Vitamin D deutete nicht nur die Krankheitsschwere an, sondern wies auch auf bestehende Komorbiditäten hin. Es blieb offen, ob der Vitamin D-Spiegel im Zuge der Erkrankung fällt oder ob ein Mangel als pathogene Ursache von Grunderkrankungen zu werten ist.

In Anbetracht der steigenden Inzidenz an Herz-Kreislauf-Erkrankungen und unserer Studienergebnisse scheinen weiterführende Studien gerechtfertigt, die den Einfluss einer prä- und/oder perioperativen Vitamin D-Substitution auf das Outcome nach herzchirurgischen Eingriffen evaluieren.

## ***II. Conclusion***

In the last decade Vitamin D got more and more into focus of medical research due to its pleiotropic effects. Apart from its role as a regulator for calcium- and phosphate homeostasis, Vitamin D has favourable effects on the immune and cardiovascular system as well as general health benefits. The global vitamin D levels are mostly classified as insufficient, in industrial countries vitamin D deficiency actually represents the most common type of malnutrition. The simultaneous increase of vitamin D deficiency and cardiovascular diseases could be an evidence that vitamin D is involved in its pathogenesis. In this prospective, single center observational study, we recruited 300 patients undergoing a heart bypass surgery at university hospital Düsseldorf. The vitamin D level was determined and correlated to the peri- and postoperative outcome. The majority of cardiosurgical patients expressed a vitamin D deficiency at university hospital Düsseldorf. When comparing patient groups with a comparable risk profiles, vitamin D deficient patients in general had more complications during and after surgery, whereas a correlation of patients with balanced levels was not statistically significant. This could be a result of the small group size of patients with a balanced vitamin D level. Patients with vitamin D deficiency in general had a worse clinical outcome, as well as infections and wound healing disorders. Furthermore this trend continues for patients with a vitamin D deficiency with longer stays in the intensive care unit, in hospital and a higher mortality rate. The results of cathelicidin measurements show no significant differences in study groups of different vitamin D levels regarding the clinical outcome. The vitamin D level did not only indicate the disease severity, but also pointed towards comorbidities. The question whether the vitamin D level decreases in the course of the acute disease or whether the deficiency is the reason for the pathogenesis of the disease remains unanswered.

In light of increasing numbers of cardiovascular diseases and our study results, further studies on the role of Vitamin D need to be carried out. One main focus could especially be the role of preoperative or perioperative vitamin D substitution and its effect on the clinical outcome of cardiovascular patients.

### **III. Abkürzungsverzeichnis**

<b>ACVB</b>	Aortokoronarer Venenbypass
<b>CAVK</b>	Zerebrale arterielle Verschlusskrankheit
<b>CCS</b>	Canadian Cardiovascular Society (dt.: Kanadische Gesellschaft für kardiovaskuläre Erkrankungen)
<b>CRP</b>	C-reaktives Protein
<b>CYP 450</b>	Enzym Zytochrom P450
<b>DBP</b>	Vitamin D-bindendes Protein
<b>DNA</b>	Desoxyribonucleic acid (dt.: Desoxyribonukleinsäure)
<b>ECMO</b>	Extrakorporale Membranoxygenierung
<b>FGF</b>	Fibroblast growth factor (dt.: Fibroblasten-Wachstumsfaktor)
<b>HCAP18</b>	Humancationic-antimicrobial-peptide (dt.: humanes kationisches antimikrobielles Peptid)
<b>HLM</b>	Herz-Lungen-Maschine
<b>LL37</b>	Leucin-Leucin-37
<b>MCP1</b>	Monocyte chemoattractant protein 1 (dt.: Makrophagen Chemoattraktionsprotein-1)
<b>MIDCAB</b>	Minimally-invasive direct coronary artery bypass grafting (dt.: minimalinvasive aortokoronare Bypassoperation)
<b>N.a.</b>	Nicht auswertbar
<b>NYHA</b>	New York Heart Association (dt.: New Yorker Gemeinschaft für Herzerkrankungen)
<b>OPCAB</b>	Off-pump coronary bypass grafting (dt.: Bypassoperation am schlagenden Herzen)
<b>PAMPS</b>	Pathogen-associated molecular patterns (dt.: Pathogen-assoziierte molekulare Muster)
<b>RAAS</b>	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
<b>PAVK</b>	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
<b>PCO</b>	Poor clinical Outcome (dt.: schlechtes klinisches Ergebnis)
<b>RNA</b>	Ribonucleic acid (dt.: Ribonukleinsäure)
<b>TNF <math>\alpha</math></b>	Tumor necrosis factor $\alpha$ (dt.: Tumornekrosefaktor- $\alpha$ )
<b>VAC-Therapie</b>	Vacuum assisted closure-Therapy (dt.: Vakuum-Versiegelungstherapie)
<b>VDR</b>	Vitamin D-Rezeptor
<b>VDRE</b>	Vitamin D response element (dt.: DNA Sequenz in der Promotorregion von Vitamin D-regulierten Genen)
<b>VEGF</b>	Vascular endothelial growth factor (dt.: Endothelwachstumsfaktor)
<b>WHS</b>	Wundheilungsstörung

#### **IV. Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1 <b>Vitamin D-Synthese, Aktivierung und Abbau</b>	- 4 -
Abbildung 2 <b>Einfluss des endokrinen VDR-Vitaminsystems auf das RAAS</b>	- 9 -
Abbildung 3 <b>Vitamin D-Effekte auf das kardiovaskuläre System</b>	- 10 -
Abbildung 4 <b>Vergleich des Operationsrisikos: Euroscore</b>	- 31 -
Abbildung 5 <b>Verteilung der präoperativen Vitamin D-Konzentrationen</b>	- 34 -
Abbildung 6 <b>Vergleich der Verläufe der LL37-Konzentrationen</b>	- 37 -
Abbildung 7 <b>Peri- und postoperative Komplikationen</b>	- 38 -
Abbildung 8 <b>Unerwünschte peri- und postoperative Ereignisse</b>	- 39 -
Abbildung 9 <b>Postoperative Infektionen</b>	- 42 -
Abbildung 10 <b>Wundheilungsstörungen: Aufenthalt</b>	- 44 -
Abbildung 11 <b>Wundheilungsstörungen: Tiefe</b>	- 45 -
Abbildung 12 <b>Vergleich poor clinical outcome, Infektionen, WHS</b>	- 47 -
Abbildung 13 <b>Vergleich der Intensiv- und Krankenhausaufenthalte</b>	- 48 -
Abbildung 14 <b>Vergleich der Mortalität</b>	- 49 -
Abbildung 15 <b>Auftreten von Infektionen abhängig vom Vitamin D-Status</b>	- 50 -
Abbildung 16 <b>Auftreten von WHS abhängig vom Vitamin D-Status</b>	- 51 -
Abbildung 17 <b>Morbidität in Abhängigkeit vom Vitamin D-Status</b>	- 51 -

## **V. Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1 <b>Einstufung von Vitamin D-Konzentrationen</b>	- 3 -
Tabelle 2 <b>Vergleich der demographischen Daten</b>	- 28 -
Tabelle 3 <b>Vergleich des kardialen Status</b>	- 30 -
Tabelle 4 <b>Vergleich der kardialen Risikofaktoren</b>	- 31 -
Tabelle 5 <b>Euroscore</b>	- 31 -
Tabelle 6 <b>Vergleich relevanter Nebendiagnosen</b>	- 31 -
Tabelle 7 <b>Operationsart</b>	- 33 -
Tabelle 8 <b>Präoperativer Vitamin D-Status</b>	- 33 -
Tabelle 9 <b>Vergleich des Rekrutierungszeitpunktes</b>	- 34 -
Tabelle 10 <b>Vergleich der gemessenen Laborparameter</b>	- 40 -
Tabelle 11 <b>LL37 Konzentration</b>	- 43 -
Tabelle 12 <b>Unerwünschte peri- und postoperative Ereignisse</b>	- 40 -
Tabelle 13 <b>Vergleich unerwünschter peri- und postoperativer Ereignisse</b>	- 46 -
Tabelle 14 <b>Postoperative Infektion</b>	- 47 -
Tabelle 15 <b>Postoperative Wundheilungsstörung</b>	- 48 -
Tabelle 16 <b>ICU Liegezeiten und Dauer des Krankenhausaufenthaltes</b>	- 49 -
Tabelle 17 <b>Entlassung aus dem Krankenhaus</b>	- 48 -
Tabelle 18 <b>Mortalität</b>	- 49 -
Tabelle 19 <b>Modellbeschreibung der Untergruppenanalyse</b>	- 52 -
Tabelle 20 <b>Untergruppenanalyse in 3 Modellen</b>	- 53 -

## **VI. Inhaltsverzeichnis**

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	- 1 -
1.1	Hintergrund der Arbeit.....	- 1 -
1.2	Klinische Problematik.....	- 2 -
1.2.1	Aktuelle demographische Entwicklung und Vitamin D-Haushalt.....	- 2 -
1.2.2	Zunahme kardiovaskulärer Erkrankungen.....	- 2 -
1.3	Vitamin D.....	- 3 -
1.3.1	Physiologie des Vitamin D-Stoffwechsels.....	- 3 -
1.3.2	Funktion im Körper und Stellenwert in der Medizin.....	- 5 -
1.3.3	Bestimmung des Vitamin D-Haushaltes und klinische Einteilung.....	- 11 -
1.4	Cathelicidin.....	- 12 -
1.4.1	Struktur und Expression.....	- 13 -
1.4.2	Antimikrobielle Wirkung.....	- 13 -
1.5	Zielsetzung dieser Arbeit.....	- 14 -
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b> .....	- 15 -
2.1	Materialien.....	- 15 -
2.1.1	Chemikalien.....	- 15 -
2.1.2	Geräte.....	- 15 -
2.1.3	Verbrauchsmaterialien.....	- 15 -
2.2	Methodik.....	- 16 -
2.2.1	Studientyp.....	- 16 -
2.2.2	Ethik und rechtliche Aspekte.....	- 16 -
2.2.3	Patientenkohorte.....	- 17 -
2.2.4	Einschlusskriterien:.....	- 17 -
2.2.5	Ausschlusskriterien:.....	- 17 -
2.2.6	Studienablauf.....	- 18 -
2.2.7	Bestimmung des Cathelicidinspiegels.....	- 23 -

2.2.8	Statistische Auswertung.....	- 26 -
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	- 27 -
3.1	Charakteristika und Vergleich der Studienpatienten.....	- 27 -
3.1.1	Demographische Daten .....	- 27 -
3.1.2	Kardialer Status .....	- 28 -
3.1.3	Kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	- 30 -
3.1.4	Euroscore.....	- 31 -
3.1.5	Relevante Nebendiagnosen.....	- 31 -
3.1.6	ACVB Operationen .....	- 32 -
3.1.7	Präoperativer Vitamin D-Spiegel (25(OH)D3) .....	- 33 -
3.1.8	Laborparameter der präoperativen Routineuntersuchung .....	- 34 -
3.1.9	Gemessene LL37-Cathelicidinspiegel.....	- 36 -
3.2	Peri- und postoperative Komplikationen .....	- 38 -
3.2.1	Unerwünschte peri- und postoperative Ereignisse .....	- 38 -
3.2.2	Postoperative Infektionen.....	- 42 -
3.2.3	Wundheilungsstörungen .....	- 44 -
3.2.4	ICU Liegezeit, Dauer des Krankenhausaufenthaltes .....	- 47 -
3.2.5	Entlassung .....	- 48 -
3.2.6	Gesamtmortalität nach sechs Monaten Follow-up .....	- 49 -
3.2.7	Untergruppenanalyse.....	- 50 -
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	- 54 -
4.1	Einfluss des Vitamin D-Status auf das Outcome nach aortokoronarer Bypass-operation .....	- 54 -
4.2	Potentielle Ursachen für eine erhöhte peri- und postoperative Komplikationsrate bei Vitamin D-Mangel.....	- 56 -
4.3	Untergruppenanalyse – Vitamin D-Mangel ist nicht gleich .....	- 60 -
4.4	Cathelicidin und postoperative Infektionen .....	- 61 -

4.5	Limitationen.....	- 64 -
4.5.1	25-Hydroxyvitamin D als Marker für den Vitamin D-Haushalt .....	- 64 -
4.5.2	Generelle Korrelation von Vitamin D-Mangel mit erhöhter Mortalität -	66 -
4.5.3	Cathelicidinstoffwechsel.....	- 68 -
4.5.4	Allgemeine Limitationen des Studiendesigns.....	- 69 -
4.6	Ausblick.....	- 70 -
<b>5</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>- 78 -</b>
<b>6</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>- 94 -</b>
6.1	Patienteninformation, Einverständniserklärung, Patientenbogen .....	- 94 -
6.2	Cathelicidinmessung: ELISA Platte nach Zugabe des Tetramethylbenzidin (TMB)-Substrats .....	- 98 -
6.3	Danksagung .....	- 99 -

# 1 Einleitung

## 1.1 Hintergrund der Arbeit

Vitamin D ist im letzten Jahrzehnt vermehrt in den Fokus der medizinischen Forschung geraten und gewinnt dank neuer Erkenntnisse aufgrund seiner Rolle als pleiotropes Hormon zunehmend an Bedeutung. Neben seiner klassischen Funktion als Regulator des Knochen- und Mineralstoffwechsels moduliert es über den VDR geschätzte 3 % des menschlichen Genoms. (1) (2) Dieser Rezeptor wird von einer Vielzahl von humanen Zellen exprimiert, darunter auch alle immunkompetenten Zellen und Zellen des Herz-Kreislauf-Systems. Aktuelle Arbeiten zeigen, dass der Vitamin D-Status bei deutschen Erwachsenen mit deren Gesundheit korreliert. (3) Ambulante und hospitalisierte Patienten mit Vitamin D-Mangel haben eine höhere Morbidität und Mortalität gegenüber solchen mit ausgeglichenem Vitamin D-Haushalt. (1) (4) (5) (6) Auch schwer kranke, intensivpflichtige Patienten haben in über der Hälfte der Fälle einen Vitamin D-Mangel, der mit einer zwei- bis dreifach erhöhten Mortalität assoziiert ist. (7) In den Studien von Zittermann et al. über herzchirurgische Patientengruppen korrelierte ein präoperativer Mangel an Vitamin D mit unerwünschten kardialen und zerebrovaskulären Ereignissen nach kardiovaskulären Eingriffen. (8) Peri- und postoperativ scheinen die Vitamin D-Spiegel dabei starken Schwankungen unterworfen zu sein, die das Outcome zusätzlich beeinflussen. (9) In Anbetracht dessen ist es nicht verwunderlich, dass Krankenkassen einen 6-fachen Anstieg an laborchemischen Vitamin D-Spiegelbestimmungen von 2007 bis 2010 verzeichneten. (10) Vitamin D wird längst nicht mehr nur zur Rachitisprophylaxe in jungen Jahren eingesetzt. Sowohl im hausärztlichen Setting, als auch im Krankenhaus ist die Vitamin D-Substitution bei diagnostiziertem Vitamin D-Mangel eine einfache gesundheitsförderliche Maßnahme mit überschaubaren Nebenwirkungen. (11) Schätzungen zufolge würde eine Verdopplung der gemessenen Durchschnittswerte an Vitamin D auf adäquate Werte das Gesamtmortalitätsrisiko der Bevölkerung um bis zu 17,3 % senken und hätte einen lebensverlängernden Effekt von ca. 2 Jahren. (12) Bei täglicher Vitamin D-Substitution und dem Erreichen suffizienter Vitamin D-Spiegel könnten in Westeuropa 187 Milliarden Euro pro Jahr an Ausgaben für Erkrankungen gespart werden, die mit einem ausreichenden Vitamin D-Spiegel zum Teil vermieden werden könnten. (13) Da Herz-Kreislauf-Erkrankungen laut statistischem Bundesamt auch heute noch für einen Großteil der weltweiten Morbidität und Mortalität

verantwortlich sind, könnte Vitamin D auch für dieses Patientenkollektiv von hoher Relevanz sein. (14)

## 1.2 Klinische Problematik

### 1.2.1 Aktuelle demographische Entwicklung und Vitamin D-Haushalt

Der Vitamin D-Mangel stellt in den Industrieländern die häufigste Form der Mangelernährung dar. Laut Daten des National Health and Nutrition Examination Survey haben 90 % der schwarzen Bevölkerung und 75 % der weißen Bevölkerung in den USA insuffiziente Vitamin D-Spiegel. (15) In Europa leiden 40 - 60 % der gesunden Bevölkerung an Vitamin D-Mangel, dabei sind die Spiegel in Südeuropa niedriger als in Nordeuropa. (16) Aus dem Report der internationalen Forschungsgruppe der Weltgesundheitsorganisation von 2008 geht hervor, dass der durchschnittliche 25-Hydroxyvitamin D-Spiegel in Europa bei 18,8 ng/ml (47 nmol/l) liegt und damit als insuffizient einzustufen ist. (17) In Deutschland leiden nach neueren Untersuchungen mehr als die Hälfte der 18- bis 79-jährigen an leichtem Vitamin D-Mangel, bei ca. 15 % besteht ein moderater bis gravierender Vitamin D-Mangel. Der Mangel nimmt hierbei mit steigendem Alter zu und ist bei Heimbewohnern und in den Wintermonaten stärker ausgeprägt. (3) (18) Laut statistischem Bundesamt wird der Anteil der über 65-jährigen an der Bevölkerung bis 2030 von 21 % auf 29 % steigen. (19) In Folge des demographischen Wandels wird der Vitamin D-Mangel deshalb in den nächsten Jahrzehnten noch weiter ansteigen.

### 1.2.2 Zunahme kardiovaskulärer Erkrankungen

Mit dem Alter steigt die Inzidenz von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Laut Robert-Koch-Institut nimmt bei den über 65-jährigen die Erkrankungshäufigkeit für eine koronare Herzerkrankung bei beiden Geschlechtern deutlich zu, bei Männern mit 28 % jedoch deutlich höher als bei Frauen mit 18 %. Während bei den 50- bis 59-jährigen nur 2 % der Frauen bzw. 7 % der Männer an einer koronaren Herzerkrankung leiden, sind es bei den 70- bis 79-jährigen 15 % bzw. 30 %. (20) Das statistische Bundesamt bestätigt, dass die Zahl der Todesfälle im Jahr 2015 im Vergleich zum Vorjahr um 6,5 % gestiegen ist, wobei die häufigste Todesursache wie schon im Vorjahr eine Herz-Kreislauf-Erkrankung war. 39 % der Sterbefälle waren auf diese zurückzuführen, davon 157.996 Männer und 198.620 Frauen. (21) Die gleichzeitige Zunahme der Inzidenz für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Vitamin D-Mangel könnte ein Hinweis darauf sein, dass Vitamin D auch hier eine wichtige Rolle spielt.

## 1.3 Vitamin D

### 1.3.1 Physiologie des Vitamin D-Stoffwechsels

Definitionsgemäß sind Vitamine lebensnotwendige Substanzen, die vom Körper nicht selbst hergestellt werden können und daher über die Nahrung aufgenommen werden müssen. Vitamin D bildet eine Ausnahme, da es in der Haut vom Körper selbst synthetisiert werden kann. Der Ausgangsstoff der endogenen Vitamin D-Synthese ist 7,8-Dehydrocholesterin. Über die hepatische Cholesterin-Dehydrogenase wird es aus der Grundsubstanz Cholesterin hergestellt und befindet sich hauptsächlich im Stratum basale und Stratum spinosum in der Haut. (22) Wenn UVB-Strahlen (Wellenlänge 290-315 nm) die Haut penetrieren, wird der B-Ring des 7,8-Dehydrocholesterin geöffnet und das Isomer Provitamin D<sub>3</sub> gebildet. (23) Die tägliche Synthese erreicht ein Plateau, wenn 15 % des 7,8-Dehydrocholesterin in Prävitamin D<sub>3</sub> umgewandelt wurden und kann keine toxisch wirkenden Spiegel erreichen. (39) Durch einen temperaturabhängigen Prozess wird das Provitamin D<sub>3</sub> durch Verschiebung der Doppelbindungen zum stabileren Vitamin D<sub>3</sub> umgewandelt. Nach Sonnenlichtexposition kann die Haut noch drei Tage später Vitamin D<sub>3</sub> freigeben. (22) Dabei handelt es sich um eine Gleichgewichtsreaktion, die so lange abläuft, bis der Bedarf an Vitamin D gedeckt ist. An das Vitamin D-bindende Protein (DBP) oder Albumin gebunden, gelangt es in den Blutkreislauf. (24) In der Leber wird dann das Kohlenstoffatom an Position 25 durch die Zytochrom P450-abhängige mitochondriale Hydroxylase hydroxyliert, wobei das CYP2R1 eine Schlüsselstellung einnimmt. (25) Das 25-Hydroxyvitamin D wird in den proximalen Tubuluszellen der Niere erneut hydroxyliert, diesmal durch die renale 1 $\alpha$ -Hydroxylase an Position C1. Es entsteht letztendlich das biologisch aktive 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. **Abbildung 1** visualisiert die beschriebenen Stoffwechselforgänge.

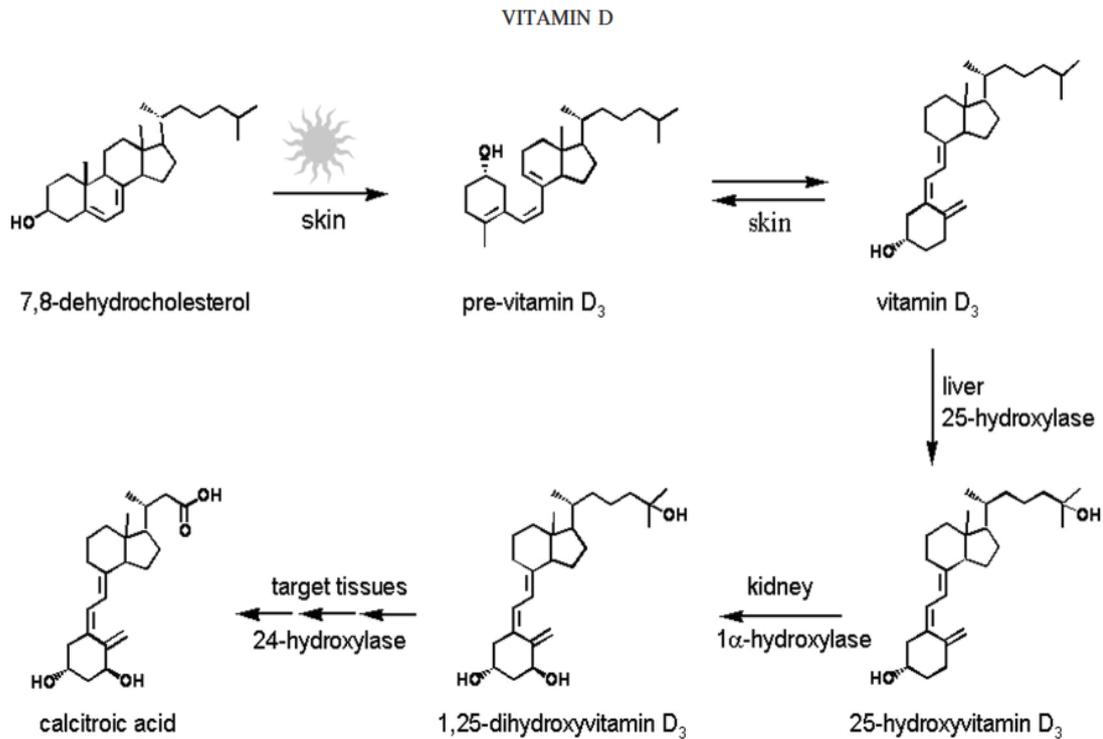


Abbildung 1: Vitamin D-Synthese, Aktivierung und Abbau (26)

Die Vitamin D-Metaboliten werden im Blut an ihr Transportprotein (DBP), zu einem geringeren Teil auch an Albumin, gebunden. Nur 0,03 % liegen in ungebundener Form vor. (27) Das Vitamin D-bindende Protein wird in der Leber synthetisiert und liegt 20-fach höher konzentriert als die Vitamin D-Metaboliten im Blutplasma vor. Die Halbwertszeit der Metaboliten im Blut ist abhängig von der Stärke der Bindung zum Transportprotein sehr verschieden. Während Vitamin D<sub>3</sub> über Monate im Fettgewebe verweilen kann, befindet sich 25-Hydroxyvitamin D nur etwa 2 Wochen im Blutkreislauf. Der aktive Metabolit hat dabei eine Halbwertszeit von 15 h. (28) Daher eignet sich 25-Hydroxyvitamin D auch als bester Parameter zur Abschätzung des Vitamin D-Status. Der Abbau des aktiven Metaboliten Calcitriol (1α,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>) erfolgt durch die 24-Hydroxylase in der Niere in das inaktive 24,25-Hydroxyvitamin D. Am Ende des Katabolismus wird die Calcitroinsäure mit der Galle ausgeschieden. Der Calcitriolstoffwechsel wird über den Elektrolythaushalt sowie hormonell reguliert. Niedrige Kalzium- und Phosphat Spiegel wirken stimulierend auf die renale 1α,25-Dihydroxycholecalciferolsynthese. Außerdem führt es zu einer gesteigerten Freisetzung von Parathormon aus der Nebenschilddrüse, das den enzymatischen Umsatz der renalen 1α-Hydroxylase zusätzlich hochreguliert. Hyperkalzämie, Hyperphosphatämie und 1α,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> selbst inhibieren die enzymatische Umsetzung. Bei einem Überschuss an Calcitriol wird außerdem die

katabole 24-Hydroxylase aktiviert. Östrogen, Glukokortikoide, Calcitonin und der Fibroblasten-Wachstumsfaktor-3 (FGF3) haben ebenfalls Einfluss auf den Calcitriolstoffwechsel. (31) (32) Die extrarenale  $1\alpha$ -Hydroxylase, die in einigen Vitamin D-Rezeptor-positiven Geweben vorhanden ist, ist dagegen unabhängig von stimulierenden Einflüssen. Ein Mangel des Substrats 25-Hydroxyvitamin D hemmt die enzymatische Aktivität und kann zu lokalen Mangelzuständen führen. (15)

### 1.3.2 Funktion im Körper und Stellenwert in der Medizin

Mittlerweile konnte in fast allen Geweben der Vitamin D-Rezeptor nachgewiesen werden. Eine Vielzahl von VDR-positiven Zellen sind auch zur Lokalsynthese des aktiven  $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin D oder zu dessen Degradation befähigt. Je nach Gewebe hat Vitamin D eine unterschiedliche Aufgabe in der Regulierung komplexer physiologischer Vorgänge.

#### 1.3.2.1 Kalzium- und Phosphat-Haushalt

Die Hauptfunktion des Vitamin D liegt in der Förderung der Kalzium- und Phosphataufnahme im Darm. Dadurch wird eine ausreichende Konzentration der beiden Elektrolyte im Serum ermöglicht und der Knochenstoffwechselbedarf gedeckt. Im Säuglings- und Jugendalter beugt eine ausreichende Vitamin D-Substitution der Entwicklung des Krankheitsbildes der Rachitis vor, die mit einer Knochen-demineralisierung und daraus resultierenden Knochendeformitäten einhergeht. Im Erwachsenenalter spricht man in solchen Fällen von einer Osteomalazie. Es wird zur Prävention der Entstehung und zur Behandlung von Osteoporose eingesetzt. Bei Substitutionsdosen von 800 IE täglich konnte eine signifikante Senkung des Frakturrisikos erreicht werden. (34)

#### 1.3.2.2 Nicht-kalzämische Effekte

Von großer Relevanz sind auch die Vielzahl nicht-klassischer Vitamin D-Funktionen. Mit am besten untersucht sind dabei Auswirkungen auf die Zellproliferation.  $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin D wirkt antineoplastisch, in dem es die Zellproliferation und Zelldifferenzierung in einem breiten Spektrum an malignen Zellen beeinflusst. Es soll dabei den Zellzyklus unterbrechen, sodass die Zellen in der G0/G1 Phase verbleiben. (35) Durch Hemmung proliferationsfördernder Faktoren und Induktion von Apoptose-signalen wird ein überschießendes Zellwachstum verhindert. (2) In vitro konnte das Zellwachstum von murinen myeloischen Leukämiezellen supprimiert werden und die Differenzierung zu Makrophagen vorangetrieben werden. (36) In vivo soll  $1\alpha,25$ -

Dihydroxyvitamin D in der Haut über Bindung an die alternative VDR-Bindungsstelle die Entstehung von Hauttumoren verhindern. (37) Darüber hinaus soll es die von Tumorzellen induzierte Angiogenese unterdrücken und dadurch das Tumorwachstum hemmen. (38) Ob ein mangelhafter Vitamin D-Status mit einer erhöhten Inzidenz von Malignomen assoziiert ist und die Tumorprogression vom Vitamin D-Haushalt beeinflusst wird, ist Gegenstand intensiver Diskussionen. Ein Mangel soll mit einem schnelleren Fortschreiten des Tumors assoziiert sein. Bei Patienten mit Prostatakarzinom ergab eine Vitamin D-Substitution jedoch keinen Benefit. (39) Ähnliche Ergebnisse zeigte eine große placebokontrollierte Langzeitinterventionsstudie mit postmenopausalen Frauen, die 1 g Calcium und 400 IE Vitamin D erhielten. Das Risiko an kolorektalen Karzinomen zu erkranken, war für die Placebogruppe im Vergleich zur Interventionsgruppe nicht signifikant erhöht. (40) Vitamin D wirkt weiterhin auf die Glucosehomöostase. Die Inselzellen des Pankreas sind über eine eigene  $1\alpha$ -Hydroxylase zur lokalen  $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin D-Synthese befähigt, das über Bindung an VDR Kalziumverschiebungen auslöst und die Insulinsekretion beeinflusst. (41) Schon in jungen Jahren ist die Insulinsekretion von einem ausgeglichenen Vitamin D-Haushalt abhängig. Laut einer großen finnischen Kohortenstudie entwickelten Kinder, die nicht die empfohlene Vitamin D-Substitution von 2.000 IE täglich im ersten Lebensjahr erhielten, eher Diabetes Typ 1. (42) Insgesamt scheint ein Vitamin D-Mangel mit einem erhöhten Risiko für  $\beta$ -Zell-Dysfunktion, Insulinresistenz und Metabolischem Syndrom assoziiert zu sein. (43)

Ein weiterer nicht-kalzämischer Effekt ist die Auswirkung auf die quergestreifte Muskulatur. Ein Mangel führt zu einer reduzierten Muskelkraft und Muskelmasse. Die Folge sind Geh- und Standschwierigkeiten bei Teilnehmern einer Amsterdamer Altersstudie. (44) Die Pathophysiologie scheint dabei in der von Vitamin D-gesteuerten Myogendifferenzierung zu liegen. Über VDR werden Myogenin und myf5, die zur Ausdifferenzierung von gesunden Muskelzellen führen, positiv reguliert. (45) Die morphologischen Skelettmuskelveränderungen sind auch an VDR-Knockoutmäusen sichtbar. (46) Außerdem beeinflusst Vitamin D die Muskelphysiologie. Die Kalziumaufnahme in das sarkoplasmatische Retikulum scheint bei niedrigen Vitamin D-Spiegeln signifikant erniedrigt zu sein. (47) Daher senkt eine ausreichende Vitamin D-Substitution das Fallrisiko bei älteren ambulanten und stationären Patienten um mehr als 20 %. (48)

### 1.3.2.3 Einfluss auf das Immunsystem

Der Einfluss auf das Immunsystem ist ausgiebig untersucht worden. Immunkompetente Zellen, sowohl des angeborenen als auch des erworbenen Immunsystems, exprimieren den VDR, wodurch  $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin D in die Immunantwort eingreifen kann. Die meisten Immunzellen besitzen darüber hinaus eine eigene  $1\alpha$ -Hydroxylase, die nicht von kalziumregulierenden Einflüssen, sondern über Immunstimulanzen reguliert werden. Synthetisiertes aktives Vitamin D wirkt entweder an der Immunzelle selbst oder bindet an einen VDR einer Nachbarzelle.

Die essentielle Funktion des angeborenen Immunsystems ist die Initiierung antimikrobieller Mechanismen zur Abwehr von eindringenden Pathogenen, gerade dort, wo der Körper in direktem Kontakt mit der Umwelt steht. Es repräsentiert die erste Abwehrreihe. Dazu zählen vor allem Epithel- und Mukosazellen des Gastrointestinal- und Respirationstraktes sowie Makrophagen und Neutrophilen. (49) (50) Pathogene werden über an der Zelloberfläche befindliche Toll-like-Rezeptoren (TLR 1, 2) erkannt. Sie zählen zur Klasse der Pattern-Recognition-Rezeptoren (PRR) und erkennen die Pathogene an den sogenannten pathogenassoziierten molekularen Mustern (PAMPS). Sie initiieren Vitamin D-abhängig die Synthese von antimikrobiellen Peptiden über Second Messenger Systeme. Bindet  $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin D an den VDR, reguliert es direkt die Produktion von Cathelicidin und  $\alpha$ -Defensin hoch und kann gegen Bakterien, Pilze und Viren wirken. (51) (52) (53) Zusätzlich wird die Synthese und Expression von VDR und  $1\alpha$ -Hydroxylase hochreguliert, hingegen die Expression der inaktivierenden  $24$ -Hydroxylase gehemmt, um noch effektiver in der frühen Phase der Infektion gegen das Pathogen vorgehen zu können. Um eine überschießende Immunreaktion zu verhindern, hemmt das aktive Vitamin D dosisabhängig die Produktion der proinflammatorischen Zytokinen Interferon- $\alpha$ , Tumornekrosefaktor- $\alpha$ , und Interleukin-6 in Monozyten und unterdrückt deren Interferon- $\gamma$ -vermittelte Differenzierung zu dendritischen Zellen. (54) (55) Außerdem kann die Expression von Toll-like-Rezeptoren auf Monozyten begrenzt werden und damit die angeborene Immunantwort gedämpft werden. (56) Vitamin D hat auch eine funktionelle Rolle als Immunmodulator der erworbenen Immunantwort. Dabei wirkt es nur auf aktivierte B- und T-Lymphozyten, da sie im Ruhezustand keinen VDR exprimieren. (57) Vitamin D wirkt auf die B-Zell Homöostase, in dem es die Differenzierung von B-Lymphozyten zu Plasmazellen hemmt, Klassenwechsel von Gedächtniszellen unterdrückt sowie ausgereifte Differenzierungsstadien in die Apoptose führt. (58) (59) Eine Überaktivität

des B-Zell Systems mit Entstehung von Autoantikörpern liegt z.B. beim systemischen Lupus Erythematoses vor. (60) (61) Vitamin D moduliert außerdem die T-Zellproliferation durch Suppression der T-Zell-Mitogenese und fördert die Differenzierung von naiven T-Lymphozyten zu T-Helferzellen. (62) (63) Die Bildung proinflammatorischer TH1-Zell-Zytokine (IL-2, Interferon- $\gamma$  und TNF- $\alpha$ ) wird unterdrückt, während antiinflammatorische TH2-Zellzytokine (IL-4, IL-10) vermehrt gebildet werden. (49) (54) (63) (64) (65) Dadurch verschiebt sich das immunologische Erscheinungsbild von einem Übergewicht an (auto)-aggressiven Th1-Zellen zu Gunsten protektiver, regulativer T-Helferzellen. Vitamin D sorgt für eine angemessene Immunantwort und verhindert körpereigenen Schaden. Diese immunmodulierenden Eigenschaften können klinisch nützlich sein zum Beispiel in der Behandlung von Autoimmunerkrankheiten und als Adjuvanz in der immunmodulierenden Therapie nach Transplantation. (66) Im Tiermodell verhinderte zusätzliche Vitamin D-Applikation zur immunsuppressiven Therapie das Auftreten von Abstoßungsreaktionen bei herztransplantierten Mäusen. (67) Auch Humanstudien bestätigen bei Vitamin D-Mangel ein vermehrtes Auftreten von Autoimmunerkrankungen, wie zum Beispiel Multiple Sklerose und Diabetes Typ 1. (42) (68)

#### 1.3.2.4 Einfluss auf das Herz-Kreislauf-System

Vitamin D greift über den VDR entscheidend in das kardiovaskuläre System ein. Über den VDR beeinflusst es Kardiomyozyten, juxtaglomeruläre Zellen des Nephrons sowie vaskuläre glatte Muskel- und Endothelzellen. (2) Laut einer amerikanischen Studie repräsentiert ein Vitamin D-Mangel sogar einen neuen kardiovaskulären Risikofaktor. Ein Mangel ist mit dem Auftreten von Diabetes mellitus, Bluthochdruck und Hyperlipidämie assoziiert. In Folge dessen geht es mit der Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit und Veränderungen der Myokardfunktion einher sowie mit dem Auftreten kardialer Ereignisse. (69) Vitamin D senkt den systemischen Blutdruck, in dem es inhibierend auf die Aktivität des RAAS wirkt. Das RAAS spielt eine essentielle Rolle in der Regulation des Blutdrucks, des Elektrolythaushaltes und des Flüssigkeitshaushaltes.

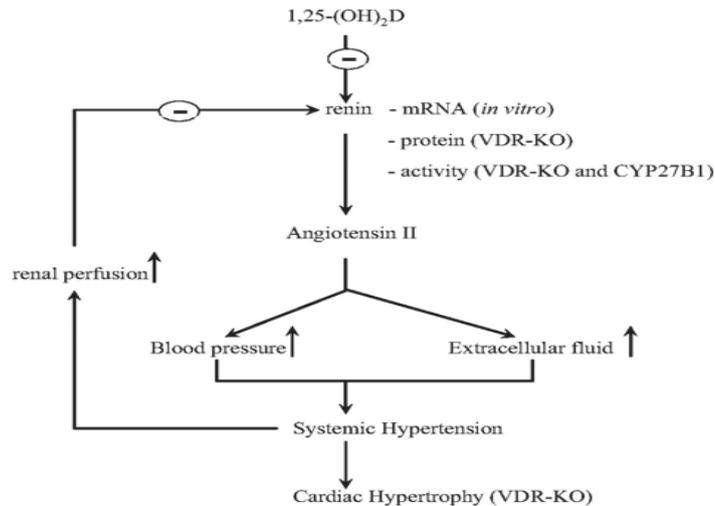


Abbildung 2: Einfluss des endokrinen VDR-Vitamin-D-Systems auf das Renin-Angiotensin-System. 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D senkt direkt die renale Reninproduktion und beeinflusst darüber den systemischen Blutdruck und kardiale Funktion, modifiziert nach Bouillon (2)

In VDR-Knockoutmäusen waren bei physiologischer Kalziumstoffwechsellage und ausgeglichenem Salzhaushalt erhöhte Level von Renin-mRNA messbar und der Blutdruck lag um 20 mmHg höher als bei Wildtypmäusen. (70) Der erhöhte Blutdruck führte zu kardialer Linksherzhypertrophie. (71) Der hemmende Einfluss auf das Renin-Angiotensin-System ist in **Abbildung 2** dargestellt.

Vitamin D schützt auch vor der Entstehung arteriosklerotischer Gefäßwandveränderungen. In experimentellen Untersuchungen verhindert 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D die Formierung von Schaumzellen und unterdrückt die Cholesterinaufnahme von Makrophagen bei Typ 2 Diabetikern. (72) Ebenso hemmt es die TNF- $\alpha$  induzierte Expression von Adhäsionsmolekülen in Endothelzellen, die an der Entstehung von Arteriosklerose beteiligt sind. Gefäßprotektiv wirkt außerdem die Dämpfung der Inflammation sowie die Steigerung der Expression von Inhibitoren der Gefäßkalzifizierung, wie z.B. Matrix-Gla-Protein (MGP), Osteopontin und Typ-IV-Kollagen in glatten Gefäßmuskelzellen und Osteoblast-like-Zellen. (73) An der Entstehung von Gefäßverschlüssen ist auch die Blutgerinnung beteiligt, da Vitamin D die Neigung zur Thrombenbildung senken kann. Auf der einen Seite regt es in kultivierten Monozyten die Bildung des antikoagulierend wirkenden Thrombomodulin an, auf der anderen Seite kann es die Synthese des prokoagulierend wirkenden Thromboplastin hemmen. (74) Zusätzlich wird die Thrombogenität gesenkt, indem die Expression von Thrombospondin und Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1, einem fibrinolytisch wirkenden Protein, in glatten Gefäßmuskelzellen verringert wird. (75) Vitamin D wirkt auch direkt auf das Myokard und beugt damit dem Auftreten von Herz-

Kreislauf-Erkrankungen vor. Es erhält die myokardiale Struktur und moduliert seine Funktion. In isolierten Kardiomyozyten senkt es die Proliferation und erhöht die Differenzierung in reife Zellen. Durch eine verminderte Expression des Brain-natriuretic-Peptid (BNP) und erhöhte Expression von Myotrophin wirkt Vitamin D der Entwicklung einer Herzinsuffizienz entgegen. (76) (77) Die gegenregulierende Wirkung zeigt auch eine vermehrte Expression von VDR auf einem hypertrophierten Myokard. (78) Ein kardiales Remodelling konnte durch das Vitamin D-Analogon Paricalcitol im tierexperimentellen Modell verhindert werden. (79) Dabei wird die Expression von Metalloproteinasen, die das extrazelluläre Matrixremodelling hemmen, hochreguliert und die von Inhibitoren der Metalloproteinasen supprimiert. (80) In kultivierten Myozyten stimuliert Vitamin D über Second Messenger Systeme den Kalziumeinstrom über spannungsabhängige Kalziumkanäle und erhöht dadurch die Kontraktilität und verringert die Zeit bis zur vollständigen Relaxation. (81) (82) (83) (84) (85) Letzteres ermöglicht eine verlängerte Diastole und dadurch auch eine verbesserte koronare Blutversorgung. (86) **Abbildung 3** fasst die Auswirkungen von Vitamin D auf das kardiovaskuläre System zusammen. Diese überwiegend in tierexperimentellen Untersuchungen und in vitro Studien nachgewiesenen Zusammenhänge wurden auch im klinischen Setting untersucht. Eine große Kohortenstudie mit über 10.000 Teilnehmern bestätigt, dass Vitamin D-Mangel ein prädisponierender Faktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist. Vitamin D-Mangel war in dem Patientenkollektiv mit dem Auftreten von arterieller Hypertonie, koronarer Herzerkrankung, Kardiomyopathien und Diabetes mellitus assoziiert. (116)

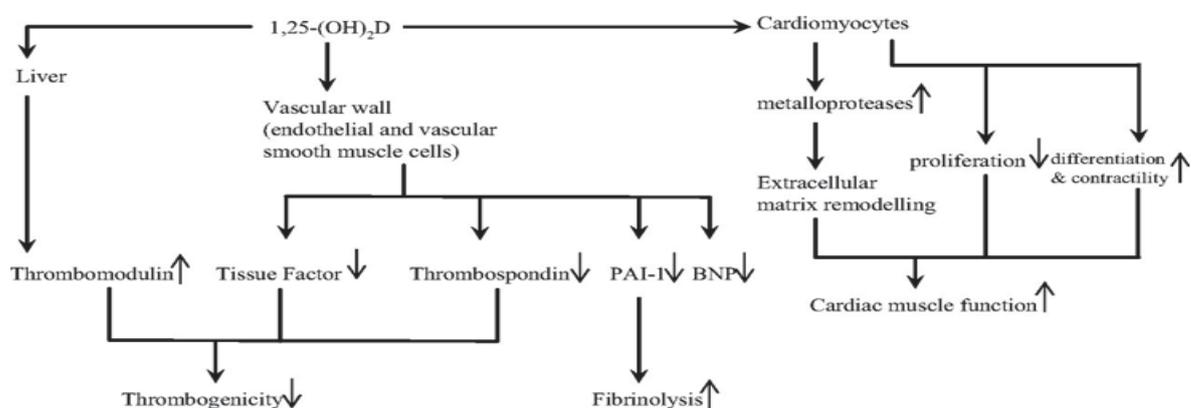


Abbildung 3: Vitamin D-Effekte auf das kardiovaskuläre System; PAI-1 = Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-Typ 1, BNP = Brain natriuretic Peptide; modifiziert nach Bouillon 2008 (2)

### 1.3.3 Bestimmung des Vitamin D-Haushaltes und klinische Einteilung

Die Vitamin D-Homöostase wird durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst. Da die Sonnenlichtexposition der entscheidende Faktor ist, beeinflusst die Jahreszeit und sogar die Tageszeit den Vitamin D-Spiegel. Die Vitamin D-Level sind dementsprechend im Winter geringer als im Sommer. Sonnenvermeidendes Verhalten aus Angst vor der Entstehung von Hautkrebs, Gebrauch von Sonnencremes über Lichtschutzfaktor 15 und körperverhüllende Kleidung sowie das Arbeiten an Indoor-Arbeitsplätzen tragen zur verminderten Synthese von Vitamin D in der Haut bei. (87) (88) Die Photosynthesekapazität der Haut ist zudem im Alter sowie bei höherer Pigmentierung herabgesetzt. (89) (90) Daher sind Menschen mit hyperpigmentierter Haut einem erhöhten Risiko für Vitamin D-Mangel ausgesetzt. (24) Obwohl die nutritive Vitamin D-Aufnahme nur zu einem geringen Teil zum Vitamin D-Haushalt beiträgt, kann auch dadurch der Vitamin D-Status beeinflusst werden. Ein erhöhtes Risiko für einen Vitamin D-Mangel haben Patienten mit Malabsorptionsstörungen, z.B. bei Zöliakie und Morbus Crohn. Fettige Fische (Makrele, Lachs), Eier und Lebertran sind Vitamin D-Lieferanten. (91) Im Gegensatz zu den Nahrungsmitteln in Deutschland sind viele Lebensmittel, z.B. Milchprodukte, in den USA und Skandinavien mit Vitamin D versetzt, weshalb dort die durchschnittliche nutritive Aufnahme drei- bis viermal höher ist. (92) Zur Abschätzung des Vitamin D-Status hat sich das Cholecalciferol bzw. 25-Hydroxvitamin D aufgrund seiner langen Halbwertszeit im Blut als der am besten geeignete Messparameter durchgesetzt. Nach Holick et al. wird der Vitamin D-Status in fünf Kategorien eingeteilt. Ein Vitamin D-Status unter 10 ng/ml wird als schwerer Vitamin D-Mangel eingestuft, Vitamin D-Spiegel zwischen 10 und 29 ng/ml sind insuffizient und über 30 ng/ml adäquat. Vitamin D-Level über 70 ng/ml sind mit einer Hypervitaminose vereinbar, Spiegel über 150 ng/ml können toxisch auf den Körper wirken. (93) (94) **Tabelle 1** illustriert diese Einteilung.

Vitamin D-Status [ng/ml]	Vitamin D-Haushalt
≤ 10	Schwerer Mangel
11-29	Insuffizienz
30-70	Adäquater Spiegel
71-149	Hypervitaminose
≥150	Toxischer Spiegel

Tabelle 1: Einstufung von Vitamin D-Konzentrationen nach Holick et al. (93)

Bei den Messmethoden unterscheidet man zwischen indirekten und direkten Messmethoden. Erstere nutzen das Vitamin D-bindende Protein (DBP), das Haupttransportprotein von Vitamin D, als Messgröße und schließen dadurch indirekt auf den Vitamin D-Status. Letztere weisen direkt den Metaboliten Cholecalciferol nach. Zu den direkten Messmethoden zählt vor allem der Radioimmunassay, der neben dem Cholecalciferol auch die anderen Vitamin D-Metaboliten misst, die an das DBP binden. Dazu zählen 25-Hydroxyvitamin D<sub>2</sub>, 24,25-Dihydroxyvitamin D und noch einige mehr. Insgesamt machen sie 10-15 % der Gesamtkonzentration an Cholecalciferol aus. Da unselektiv alle an das Transportprotein gebundene Metabolite gemessen werden, kommt es zu einer minimalen Überschätzung des Vitamin D-Status. Die oben genannten Metaboliten werden bei der direkten Cholecalciferoldetektion durch die Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung (LCMS) vorher separiert. Erst danach wird das Cholecalciferol gemessen. Dieses Verfahren ist der Goldstandard. Aufgrund des höheren Aufwands ist diese Methode jedoch deutlich teurer. (93)

#### 1.4 Cathelicidin

Cathelicidine zählen gemeinsam mit den Defensinen zu den zwei Hauptfamilien von antimikrobiellen Peptiden in Säugetieren. Sie sind eine wichtige Komponente des angeborenen Immunsystems und werden als mögliche Alternative zu konventionellen Antibiotika gehandelt. (95) Laut Vandamme et al. vermittelt es eine Vielzahl pleiotroper Effekte im Körper. Neben dem breiten Spektrum an antibakteriellen, antiviralen und antifungalen Wirkungen hat es immunstimulierendes und -modulierendes Potential. (96) Cathelicidin rekrutiert Immunzellen zur Destruktion von Erregern und begrenzt den Schaden, der während einer überschießenden Immunantwort entsteht. (79) Es trägt insofern zur Wirtsabwehr bei, als dass es die Angiogenese, die Wundheilung und die Apoptose beeinflusst. (96) Vitamin D nimmt dabei eine wichtige Rolle als regulierende Triggersubstanz zur Produktion und Freisetzung der Cathelicidine ein. (97) Das erste humane Cathelicidin wurde 1995 identifiziert und hCAP18 genannt. (98) Aufgrund seiner Struktur, die aus 37 Aminosäuren mit zwei Leucinresten am Anfang besteht, wird es auch als LL37 bezeichnet.

#### 1.4.1 Struktur und Expression

Verschiedene Cathelicidine werden von Säugetieren exprimiert, der Mensch und die Maus produzieren jedoch nur eines, das hCAP18. Dabei handelt es sich um eine amphiphile Vorläuferpeptidkette mit einer anionischen N-terminalen Domäne und einer kationischen C-terminalen Domäne, die durch Abspaltung in das aktive LL37 umgewandelt wird. In ihrer Struktur haben Cathelicidine die N-terminale Cathelin-Sequenz gemeinsam. Unterschiede gibt es im C-terminalen Abschnitt, der sehr variabel und für eine Vielzahl von antimikrobiellen und immunmodulierenden Effekten verantwortlich ist. Betrachtet man die Sekundärstruktur, erkennt man eine lineare alpha-Helix-Struktur, gefolgt von einem C-terminalen Schwanz, der aus einer konkaven hydrophoben Oberfläche mit vier Phenylalaninseitenketten besteht. (96) Die Proteinsynthese sowie die Freisetzung wird durch  $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin D reguliert. (99) Die Promotorregion von Genen, die für antimikrobielle Peptide codieren, enthalten Vitamin D-Response-Elements (VDRE), die Vitamin D-abhängig seine Expression steuern. (99) (53) Grundvoraussetzung für eine adäquate Cathelicidinsynthese ist eine ausreichende Verfügbarkeit des Substrats Vitamin D. Durch Bindung von Pathogenstrukturen (PAMPS) an Toll-like-Rezeptoren werden diese aktiviert und lösen die Degranulation des Vorläuferpeptids hCAP18 aus. Gleichzeitig wird die Expression von VDR und CYP27B1-Synthase erhöht und letztlich auch die Menge an produziertem Cathelicidin. (97) (99) (100) (101) Das freigesetzte Vorläuferpeptid wird extrazellulär durch Proteinase-3 in das aktive LL37 gespalten. (102)

#### 1.4.2 Antimikrobielle Wirkung

LL37 verfügt über ein großes Repertoire an immunologischen und antimikrobiellen Effekten. Es lagert sich an die Membranoberfläche von Bakterien an, wobei die positiv geladenen Aminosäuren mit den negativ geladenen Kopfgruppen von Membranphospholipiden in Kontakt treten. (8) (103) (104) Wenn eine gewisse Konzentration an LL37 erreicht ist, wird ein positiver Wölbungsdruck ausgelöst, der durch die Verschiebung von Monomeren in der äußeren Membranoberfläche nach Innen erreicht wird. (105) Dadurch wird die äußere Membranstruktur verdünnt und eine ringförmige Pore geformt, die ein Leck in der Membran verursacht. Die innere Membran wird teppichähnlich bedeckt und letztlich fragmentiert und zerrissen. Dieser bakterienvernichtende Mechanismus ist nach dem Shai-Makuzake-Huang-Modell definiert. (106) Zusätzlich wird der bakterielle Membranaufbau gestört. (107) Das antimikrobielle Peptid wirkt nicht nur gegen Bakterien, sondern ist auch antiviral und

antifungal. Die antivirale Antwort richtet sich sowohl gegen die Virushülle und das Viruskapsid (108), als auch gegen überlebenswichtige Enzyme, wie z.B. die reverse Transkriptase des Humanen-Immunodeficiency-Virus (HI-Virus). (109) Außerdem kann die virale DNA und RNA von intra- und extrazellulären Toll-like-Rezeptoren leichter erkannt werden. (110) Bei der antifungalen Antwort wird die Zellwand durch Bildung von Poren so stark geschädigt, dass kleine Moleküle bis 40 kDa entweichen können und z.B. *Candida albicans* effektiv zerstört werden kann. (111) Darüber hinaus kann im Pathogen oxidativer Stress ausgelöst werden. Neben seiner antimikrobiellen Wirkung moduliert es das angeborene und erworbene Immunsystem. Es zielt auf ein Gleichgewicht zwischen pro- und antiinflammatorischer Immunantwort ab. Der Grad der Inflammation sollte ausreichend hoch sein, um pathogene Eindringlinge zu bekämpfen ohne dabei Gewebeschaden anzurichten. Cathelicidin ist ein Vitamin D- abhängiges endogenes Peptid, das noch relativ unerforscht ist. Nicht nur wegen seines antimikrobiellen und immunmodulierenden Potentials wird es auch noch in Zukunft Gegenstand medizinischer Forschung sein.

#### 1.5 Zielsetzung dieser Arbeit

Ziel dieser prospektiven Beobachtungsstudie war es, den präoperativen Vitamin D- Status von 300 Patienten, die elektiv zur aortokoronaren Bypassoperation (ACVB) in die Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf geladen waren, zu charakterisieren und ihn anschließend mit dem klinischen Outcome zu korrelieren. Zusätzlich sollten bei allen Patienten die prä- und postoperativen LL37- Serumspiegel bestimmt und mit dem Vitamin D-Status und den postoperativen Infektionen sowie Wundheilungsstörungen korreliert werden. Die gewonnenen Erkenntnisse sollen dazu dienen, Risikopatienten in Zukunft präoperativ besser zu selektieren und zu prüfen, ob Vitamin D-Mangelpatienten gegebenenfalls von einer präoperativen Vitamin D-Substitution profitieren würden. Außerdem sollte herausgefunden werden, ob es einen Zusammenhang zwischen dem LL37- Serumspiegel, dem präoperativen Vitamin D-Haushalt und der infektionsbedingten postoperativen Morbidität gibt.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Materialien

#### 2.1.1 Chemikalien

Chemikalien aus dem Elisa Kit (HK321, Human LL37, Hycult Biotech) zur LL37-Bestimmung im Patientenserum:

- Verdünnungspuffer A (20x), Verdünnungspuffer B (40x), Standardpuffer
- Biotinierter Tracer
- Tetramethylbenzidin (TMB)-Substrat
- Streptavidin-Peroxidase Lösung
- Stopperlösung
- Beschichtete Microtiterstreifen

#### 2.1.2 Geräte

- Hettich Zentrifuge Universal 32R, Tuttingen (Werknr: 000641 Typ: 1610, Drehzahl: 18.000 U/min, Baujahr 1999)
- Cyrotherm Biosafe Stickstofftank (Cyrotherm GmbH & Co KG, Artikelnummer: 78400571, 57548 Kirchen (Sieg))
- Inkubator (Polymax 1040, Heidolph, Schwabach)
- Spektrophotometer (Bio Photometer plus, Model: 6132, Eppendorf, Hamburg)
- Micropipetten 25 µl, 100 µl, 1000 µl, Eppendorf, Hamburg
- 10er Micropipette 100 µl, 200 µl, Eppendorf, Hamburg
- Stauschlauch
- ECLIA Radioimmunassay (ROS diagnostic, COBAS 8000)

#### 2.1.3 Verbrauchsmaterialien

- Destilliertes, deionisiertes Wasser
- Pipettenspitzen 25-1000 µl, Eppendorf, Hamburg
- Vacutainer Serum (Ref. 366566 SST Advance, 5 ml) und EDTA (Ref. 368409, 3 ml)
- Blutentnahmeset BD Vacutainer safety lok, Tupfer, Pflaster, Handschuhe
- Pre-Attached BD Einmalhalter mit Luer-Ansatzstück
- Kodan Tinktur forte
- Low temperature Freezer Cryoröhrchen/ Vials (2 ml) (mit Stehrand und Innengewinde, Ref. European Cut No. 479-1262, VWR.com)

## 2.2 Methodik

### 2.2.1 Studientyp

Es handelt sich bei dieser Studie um eine prospektive, monozentrische Beobachtungsstudie, in der insgesamt 300 Patienten über einen Rekrutierungszeitraum von einem Jahr involviert waren.

### 2.2.2 Ethik und rechtliche Aspekte

Die im Rahmen dieser Dissertation durchgeführten Studie wurde durch die unabhängige und interdisziplinäre Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf genehmigt (Ethikvotum: 4177).

#### 2.2.2.1 Ethische Grundlagen

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki in der revidierten Fassung von Venedig, Hongkong, Sommerset West, Edinburgh, Washington, Tokyo und Seoul durchgeführt. Die Teilnahme der Patienten/-innen war freiwillig. Jederzeit hatten sie das Recht, die Zustimmung ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile oder Verlust der ärztlichen Behandlung zurückzuziehen. Genauso konnte die Teilnahme an der klinischen Studie ohne Einwilligung des Patienten abgebrochen werden, wenn eine Fortführung nach dem Ermessen eines Arztes oder der Ethikkommission nicht im besten Sinne des Patienten war.

#### 2.2.2.2 Patienteninformation und Einverständniserklärung

Die Patienten/-innen wurden vor Studienbeginn schriftlich und mündlich über die Studie aufgeklärt. Sie wurden ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die Wahl des operativen Vorgehens und des Bypassmaterials nach rein medizinischer Indikation und nach Präferenz des Patienten selbst erfolgt und völlig unabhängig von der Teilnahme an der Studie ist. Die Patienteninformation beinhaltete auch, dass die im Rahmen der Studie gesammelten Krankheitsdaten unter Beachtung der ärztlichen Schweigepflicht und der Bestimmungen des Bundesdatenschutzgesetzes anonymisiert ausgewertet wurden. Bei Rücktritt von der Studie hätte bereits gewonnenes Datenmaterial auf Wunsch vernichtet werden können. Die Zustimmung wurde durch die Unterschrift auf der Einverständniserklärung dokumentiert. Ein detailliertes Studienprotokoll, die Patienteninformation sowie die Einverständniserklärung waren Grundlage für die Bewertung der Ethikkommission der medizinischen Fakultät Düsseldorf. Die Patienteninformation und die Einverständniserklärung sind im Anhang beigefügt.

### 2.2.3 Patientenkohorte

Zu den Teilnehmern der Studie zählten alle Patienten, die von April 2013 bis Oktober 2014 in der Klinik für Kardiovaskulären Chirurgie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf zu einer elektiven ACVB-Operation einbestellt wurden und die Einschlusskriterien der Studie erfüllten, die im Vorfeld im Rahmen einer Literaturrecherche definiert wurden.

### 2.2.4 Einschlusskriterien:

- Isolierte ACVB-Operation
- Elektive Eingriffe
- Kardiale Ersteingriffe
- Patientenalter > 18 Jahre

### 2.2.5 Ausschlusskriterien:

- Kombinierte Operationen
- Re-Eingriffe
- Myokardinfarkt in den letzten sieben Tagen
- Schwere Herzinsuffizienz mit Ejektionsfraktion < 30%
- Apoplex in den letzten 30 Tagen
- Unbehandelte maligne Erkrankungen
- Autoimmunerkrankungen
- Entzündungsprozesse
- Terminale Niereninsuffizienz mit Indikation zur Dialyse oder Nierentransplantation
- Patientenalter < 18 Jahre

## 2.2.6 Studienablauf

Die Datenerhebung fand bei jedem/r Patienten/in zugleich zu definierten Zeitpunkten statt, und zwar präoperativ bei Aufnahme auf der herzchirurgischen Aufnahmestation, am ersten postoperativen Tag auf der Intensivstation und am siebten postoperativen Tag. Je nach postoperativem Verlauf wurden die Daten auf der ICU (Intensiv Care Unit), auf der Intermediate Care-Station oder auf der Normalstation erhoben. In regelmäßigen Abständen wurde danach der postoperative Verlauf im Rahmen des stationären Aufenthaltes sowie bis zu sechs Monate nach der Operation nachverfolgt.

### 2.2.6.1 Präoperative Datenerhebung und Blutentnahmen

Präoperativ wurden alle Patienten/innen, die in die Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie aufgenommen wurden, auf ihre Diagnose, die geplante Operation sowie entsprechend den oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien hin gescreent. Bei Eignung des/der Patienten/in wurde dieser/diese ausführlich über Wesen, Relevanz sowie Risiken der Studie aufgeklärt und um seine Teilnahme gebeten. Im Falle einer Zustimmung wurden Verlegungsberichte, auswärtige und interne Arztbriefe und Überweisungsscheine gesichtet und eine vollständige Anamnese durchgeführt. Besondere Berücksichtigung fanden:

- Demographische Daten wie Geschlecht, Alter, Ethnizität, Größe, Gewicht, Body-Mass-Index und Körperoberfläche
- Kardiale Vorgeschichte: vergangener Myokardinfarkt und Koronarangiographie, ggf. mit Stentimplantation
- Kardialer Status über Ermittlung der CCS- und NYHA-Klassifikation sowie aktenanamnestischer Koronargefäßstatus und hämodynamische Parameter, wie Blutdruck, Herzrhythmus und Ejektionsfraktion
- Kardiovaskuläre Risikofaktoren: Vorhandensein arterieller Hypertonie, Dislipoproteinämie, (insulinpflichtiger) Diabetes mellitus, Adipositas, Nikotinabusus
- Relevante Nebendiagnosen: Erkrankungen der Niere, der Leber, der Lunge, der Schilddrüse, der Knochen, insbesondere Frage nach Osteoporose und Frakturen
- Ausführliche Medikamentenanamnese: Frage nach kreislauf- und stoffwechselregulierenden Medikamenten, vorhergehende oder aktuelle Vitamin D-Substitution sowie Medikamente, die zum Ausschluss aus der Studie führen, z.B. Immunsuppressiva und Zytostatika

Folgende Untersuchungen waren Teil der präoperativen Routine und gingen in die Datenerhebung ein: Transthorakaler Herzultraschall, 12-Kanal-EKG, Röntgen- Thorax und Sonographie der Karotiden sowie die Blutabnahme für die Routineuntersuchung (Elektrolyte: Natrium, Kalium, Kalzium, Phosphat; Proteine: Kreatinin, Harnstoff, Gesamtbilirubin, C-reaktives Protein (CRP), Troponin T, Laktatdehydrogenase (LDH), Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), gamma-Glutamyltransferase (GGT), Thyrotropin (TSH), kleines Blutbild: Leukozytenzahl, Erythrozytenzahl, Hämoglobin, Hämatokrit, mittleres korpuskulares Volumen (MCV), mittlerer korpuskularer Hämoglobingehalt (MCH), mittlere korpuskulare Hämoglobinkonzentration (MCHC), HbA1c, partielle Thromboplastinzeit (PTT), Quick Wert, INR Wert).

Im Rahmen der präoperativen Blutuntersuchung wurden zusätzlich ein Serum-Vacutainer für die Bestimmung des 25-Hydroxyvitamin D-Spiegels und ein EDTA-Vacutainer für die LL37-Bestimmung abgenommen. Für die postoperativen Blutentnahmen wurde jeweils nur ein EDTA-Vacutainer für die LL37-Bestimmung abgenommen. Wann immer möglich wurden die studienbedingten Blutentnahmen zusammen mit den Routineblutentnahmen durchgeführt. Bei der Blutentnahme wurden bevorzugt die Venae mediana cubiti oder Venae Ulnares oder Radialis punktiert. Dabei wurde auf eine sorgfältige Hautdesinfektion mit Kodan Tinktur forte und ausreichend Einwirkzeit geachtet. Mithilfe des Blutentnahmesets wurden die Vacutainer für die Routineabnahme sowie das Vacutainer-Serumröhrchen und das Vacutainer-EDTA-Röhrchen über Unterdruck im Entnahmeröhrchen befüllt. Das Vacutainer-Serumröhrchen wurde über die klinikinterne Rohrpost ins Zentrallabor geschickt. Dort wurde der 25-Hydroxyvitamin D-Spiegel über einen ECLIA Radioimmunoassay gemessen. Das Vacutainer-EDTA-Röhrchen wurde innerhalb von 20 min nach Blutentnahme und gekühltem Transport in einer Hettich Zentrifuge mit 1.500 x g bei 4°C für 15 min zentrifugiert. Danach wurde mit einer Eppendorf Pipette jeweils 100 µl Plasma entnommen und erneut in das Vacutainer-EDTA-Röhrchen gefüllt. Nach nochmaliger Zentrifugation mit 1.500 x g bei 4°C für 15 min wurde das Plasma in Cryoröhrchen (2 ml) gegeben. Die Cryoröhrchen wurden in einem Cryotherm Biosafe Stickstofftank bei -164 °C gelagert.

#### 2.2.6.2 Abschätzung des OP-Risikos mittels des Euroscores

Zur Risikoadjustierung wird in der Herzchirurgie der Euroscore (log. Euroscore 2) ermittelt. Er gibt Auskunft über das Mortalitätsrisiko im Krankenhaus. Zur Abschätzung des Mortalitätsrisikos wurde hier der Euroscore 2-Kalkulator angewandt. (112) (113)  
In den Score fließen eine Vielzahl von Parametern ein.

Patientenbezogene Faktoren:

- Alter
- Geschlecht
- Nierenfunktion, gemessen an der glomerulären Filtrationsrate
- Vorhandensein extrakardialer Arteriopathie
- Mobilität
- Vorherige herzchirurgische Eingriffe
- Chronische Lungenerkrankungen
- Vorhandensein einer aktiven Endokarditis
- Lebensbedrohlicher präoperativer Status
- Vorhandensein eines insulinpflichtigen Diabetes mellitus

Die Herzfunktion betreffende Faktoren:

- NYHA-Kategorie
- Vorhandensein von Brustschmerzen in Ruhe (CSS 4)
- Linksventrikuläre Funktion
- Vergangener Myokardinfarkt
- Pulmonaler Hypertonus

Operationsbezogene Faktoren:

- Dringlichkeit der OP
- Schwere des herzchirurgischen Eingriffs
- Eingriff an der thorakalen Aorta.

Der Euroscore gibt Auskunft über das postoperative Mortalitätsrisiko. Ein Score von z.B. 4 entspricht einem 4%-igen Risiko, bei der Operation zu sterben.

### 2.2.6.3 Erster postoperativer Tag

Am ersten Tag nach der Operation wurde das kurzfristige Outcome des Patienten auf der Intensivstation anhand folgender Parameter registriert:

- Peri/postoperativer Myokardinfarkt, definiert als:
  - CK MB Erhöhungen >100 U/L gemessen und infarkttypische EKG Veränderungen
  - Postoperativer Herzkatheter mit pathologischem Befund
  - Notwendige Re-Intervention (interventionell oder operativ)
- Re-Eingriff, definiert als:
  - Re-Sternotomie/Thorakotomie bei Blutung, Lungenverletzung oder Bypasskomplikationen
  - Wundheilungsstörungen mit/ohne Vac-Anlage an Thorax/Bein
- Reanimation mit Herz-Lungen-Wiederbelebung bei Asystolie, Kammerflimmern, ventrikulärer Tachykardie oder andere tachykarde Arrhythmien
- Low cardiac output syndrom, definiert als:
  - Erforderliche inotrope Kreislaufunterstützung mit
    - Dobutamin 4 ml/h über mindestens zwölf Stunden nach der Operation
    - Corotrop 4 ml/h über mindestens zwei Stunden
    - Suprarenin 2 ml/h über mindestens eine Stunde
    - Gabe von Levosimendan
  - Erforderlicher Einbau einer intraaortalen Ballonpumpe (IABP)
  - Erforderlicher Einbau eines extrakorporalen Life Support Systems (ECLS)
- Apoplex, abhängig von Dauer und Reversibilität, in Form
  - einer transischämischen Attacke (TIA)
  - eines prolongierten reversiblen ischämischen neurologischen Defizits (PRIND)
  - eines ischämischen Insults
  - eines hämorrhagischen Insults
  - eines hypoxischen Hirnschadens

- Akutes Nierenversagen mit Dialysenotwendigkeit
- Respiratorischer Insuffizienz mit notwendiger
  - Re-Intubation
  - Tracheotomie
  - Extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO)
- Postoperative Infektionen mit/ohne Keimnachweis und mit/ohne anschließende/r Antibiotikatherapie
  - Empirisch (kein Fokus, aber erhöhte Entzündungswerte)
  - Pneumonie (bakteriologisch oder radiologisch gesichert)
  - Wundinfekt (klinisch oder bakteriologisch gesichert)
  - Harnwegsinfekt (klinisch oder bakteriologisch gesichert)
  - Sepsis (Erfüllung der Kriterien für das systemic inflammatory response syndrom sowie Keimnachweis)

Trat eines oder mehrere der obigen Parameter bei einem Patienten auf, fiel der Patient in Kategorie „poor clinical outcome“. Zusätzlich wurde die erste postoperative Blutentnahme zur LL37-Bestimmung, wie oben beschrieben, durchgeführt.

#### 2.2.6.4 Siebter postoperativer Tag

Am siebten postoperativen Tag wurden die unter Abschnitt 2.2.6.3. erwähnten Outcome-Kriterien erneut evaluiert. Zu diesem Zeitpunkt konnten Wundheilungsstörungen, wenn sie nicht schon vorher aufgefallen waren, registriert werden. Dabei wurde nicht nur der Zeitpunkt und die Lokalisation festgehalten, sondern auch eine erforderliche Therapie und deren Dauer. Außerdem wurde die Tiefe der Wundheilungsstörung dokumentiert sowie bei sternalen Wundheilungsstörungen eine mögliche Beteiligung der stabilisierenden Cerclagen, ein Keimnachweis in der Wunde sowie die eingeleitete Antibiotikatherapie. Es erfolgte die zweite postoperative Blutentnahme zur LL37-Messung. Bei den ersten 75 rekrutierten Patienten wurde studienbedingt noch keine Blutentnahme am siebten postoperativen Tag durchgeführt.

#### 2.2.6.5 Sechs-Monate Follow-up

Der klinische Verlauf aller Patienten wurde bis zu sechs Monate ab dem Zeitpunkt der Operation anhand klinikinterner und auswärtiger Befunde nachverfolgt. Bei Bedarf wurden Arztbriefe und Verlegungsberichte von auswärtigen Kliniken angefordert, die den postoperativen Verlauf beschreiben oder bei einem Sekundäraufenthalt im Universitätsklinikum Düsseldorf der Patient erneut anamnestiziert.

#### 2.2.7 Bestimmung des Cathelicidinspiegels

Zur Messung der Cathelicidinspiegel wurde das humane LL37-ELISA-Kit gemäß den Herstellerangaben benutzt.

##### 2.2.7.1 Human LL37 ELISA

Das humane LL37 -ELISA-Kit HK321 wird genutzt, um in vitro quantitative Messungen von menschlichem LL37 im Plasma vorzunehmen. Mit dem Kit können LL37-Konzentrationen im Bereich von 0,1 bis 100 ng/ml gemessen werden. Potentielle Kreuzreaktionen mit bovinem Hunde-, Ziegen-, Pferde-, Mäuse-, Schweine-, Hasen-, Ratten-, sowie Schaafs-LL37 wurden getestet und ausgeschlossen.

##### 2.2.7.1.1 Überblick über die Messmethode

Der humane LL37-ELISA beruht auf dem sogenannten „Sandwich“-Prinzip. Dabei wird das Plasma, welches das LL37-Antigen enthält, auf eine mit Antikörpern beschichtete Platte gegeben. Nach Bindung des Antigens an den Antikörper werden unspezifisch gebundene Antigene in mehreren Waschungen entfernt, um keine falschpositiven Reaktionen herbeizuführen. Es folgt die Zugabe eines Indikators/Tracers, der an das gebundene LL37 bindet. An den Indikator hängt sich im nächsten Schritt das Enzym Streptavidin-Peroxidase. Bei Zugabe des Substrats Tetramethylbenzidin (TMB) reagiert es mit Streptavidin-Peroxidase, wodurch ein Farbumschlag sichtbar wird. Nach einer vorgeschriebenen Zeit wird die Reaktion durch eine Stopperlösung, die Oxalsäure enthält, gestoppt und die Absorption von Licht mit einer Wellenlänge von 450 nm mittels Spektrophotometer gemessen. Dabei ist die Menge an enzymatisch umgesetztem Substrat proportional zur Menge des gebundenen LL37.

#### 2.2.7.1.2 Vorbereitung

Vor Durchführung des ELISA werden die eingefrorenen Plasmaproben bis auf Raumtemperatur (18-25°C) aufgetaut und behutsam durchmischt. Die folgenden Angaben beziehen sich auf 2x 96 Messungen. Darin sind Messungen des Standards, der Plasmaproben und Kontrollen in jeweils doppelter Ausführung eingeschlossen. Da LL37-Plasmaspiegel laut KIT-Vorgabe bei 20-facher Verdünnung am genauesten gemessen werden können, werden 10 µl Plasma mit 990 µl einer Verdünnungslösung versetzt. Die Verdünnungslösung besteht aus zwei im Kit vorgefertigten Pufferlösungen A und B, die zuvor mit destilliertem Wasser verdünnt wurden. Zur Herstellung von abfallenden Standardkonzentrationen wird ausgehend von einer 100 % konzentrierten Standardlösung jeweils 125 µl mit einer Eppendorf Pipette entnommen und zu 250 µl Verdünnungslösung gegeben. In sechs Schritten können so Standardkonzentrationen von 100 ng/ml, 33 ng/ml, 11 ng/ml, 1,2 ng/ml, 0,4 ng/ml, 0,1 ng/ml und 0 ng/ml produziert werden. Zur Herstellung der Tracerlösung werden zweimal 1 ml Tracerlösung mit jeweils 11 ml Verdünnungslösung versetzt. Die Streptavidin-Peroxidase Lösung wird vor Gebrauch im Verhältnis 1:100 mit Verdünnungslösung vermischt.

#### 2.2.7.1.3 Durchführung

1. Es werden jeweils 100 µl Duplikate an Standard- und verdünnten Plasmaproben in die mit Antikörpern beschichteten Vertiefungen der ELISA-Platte mit einer Eppendorf Pipette vorsichtig pipettiert, ohne den Boden und die Seiten der Vertiefungen zu berühren.
2. Mit einem Schutzdeckel bedeckt werden die zwei ELISA-Platten für eine Stunde bei niedriger Stufe inkubiert.
3. Der Deckel der ELISA-Platte wird vorsichtig abgenommen, die Platte ausgeschüttet und leicht über dünnem Papier trocken geklopft. In die Vertiefungen werden jeweils 200 µl Verdünnungslösung gegeben und 20 Sekunden gewartet. Wie oben beschrieben wird die Platte erneut ausgeschüttet und behutsam über Papier trocken geklopft. Dieser Waschvorgang wird noch dreimal wiederholt.
4. 100 µl des Tracers wird in jede Vertiefung gegeben, wieder ohne Berührung des Bodens oder der Seitenwände.
5. Die befüllten Platten werden erneut 1 h lang inkubiert.
6. Das Waschprozedere, das unter Punkt 3 beschrieben ist, wird wiederholt.

7. Es werden 100 µl der verdünnten Streptavidin-Peroxidase in jede Vertiefung gegeben ohne Boden und Seitenwände der Vertiefungen zu berühren.
8. Es folgt wieder eine Inkubationszeit von 1 h.
9. Das Waschprozedere, das unter Punkt drei beschrieben ist, wird wiederholt.
10. Es werden 100 µl des verdünnten TMB-Substrats in jede Vertiefung gegeben, ohne Boden und Seitenwände der Vertiefungen zu berühren.
11. Die ELISA-Platten werden abgedeckt und lichtgeschützt 30 min inkubiert.
12. Die Reaktion wird durch Zugabe von jeweils 100 µl der Stopperlösung gestoppt. Durch leichte kreisende Bewegungen wird die Durchmischung unterstützt.
13. Innerhalb von 30 min sollten die ELISA-Platten bei einer Wellenlänge von 450 nm von einem Spektrophotometer gelesen werden.

#### 2.2.7.1.4 Auswertung der gemessenen Daten

Zum Auswerten der gemessenen Daten wurde mittels Excel eine Standardkurve mit den bekannten Standardkonzentrationen und deren Absorptionsspektren in einem Diagramm erstellt. Die Absorptionsspektren wurden auf der Y-Achse, die korrespondierenden Konzentrationen auf der X-Achse, jeweils in logarithmischer Darstellung, aufgetragen. Aus der sich ergebenden Gleichung der Standardkurve konnte bei bekanntem Absorptionsspektrum auf die LL37-Konzentrationen geschlossen werden. Die Werte wurden bei vorheriger 20-facher Verdünnung mit dem Verdünnungsfaktor 20 multipliziert. Wenn Absorptionswerte mehr als 15 % von dem korrespondierenden Durchschnittswert abwichen, wurde der Wert als suspekt angesehen und erneut getestet. Proben, deren durchschnittliches Absorptionsspektrum oberhalb des größten Standardabsorptionsspektrums lagen, wurden bei größerer Verdünnung erneut getestet.

### 2.2.8 Statistische Auswertung

Für die Erfassung der relevanten Daten aus den Patientenakten und der klinischen Anamnese sowie der Messergebnisse wurde mittels Microsoft EXCEL eine Datenbank angelegt. Daraus wurde die deskriptive Statistik erstellt, bei der absolute und relative Häufigkeiten bei nominal skalierten Daten und Mittelwerte und Standardabweichungen bei metrisch skalierten Messwerten (z.B. 25-Hydroxyvitamin D) berechnet wurden. Außerdem wurde das Patientenkollektiv in eine Gruppe mit suffizientem Vitamin D-Spiegel (25-Hydroxyvitamin D  $\geq$  30 ng/ml) und eine Gruppe mit Vitamin D-Mangel (25-Hydroxyvitamin D  $<$  30 ng/ml) aufgeteilt. Letztere wurde nochmals in eine Gruppe mit moderatem (25-Hydroxyvitamin D  $10 \leq x < 30$  ng/ml) und eine Gruppe mit schwerem Vitamin D-Mangel (25-Hydroxyvitamin D  $<$  10 ng/ml) unterteilt. Die Gruppen wurden auf Unterschiede bezüglich der protokollierten und gemessenen Daten untersucht. Vor allem wurden die einzelnen Gruppen auf „poor clinical outcome“, postoperativen Infektionen sowie Wundheilungsstörungen hin evaluiert. Dabei betraf das „poor clinical outcome“ den kombinierten Endpunkt aus postoperativem Herzinfarkt, Re-Eingriff, Herz-Lungen-Wiederbelebung, Apoplex, Nierenversagen, respiratorischer Insuffizienz und low cardiac output syndrom, wobei letzteres mit einer inotropen postoperativen Kreislaufunterstützung einherging. Bei parametrischen Größen wurden die Mittelwerte berechnet und unter Verwendung des T-Tests geschaut, ob sich die Daten der einzelnen Gruppen signifikant unterschieden. Bei den nicht-parametrischen Daten wurde die absolute und relative Häufigkeit bestimmt und Unterschiede zwischen den Gruppen ermittelt. Die Signifikanztestung erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test.

Eine tiefgreifende Untergruppenanalyse erfolgte mit Hilfe eines ausgebildeten Statistikers. Das Patientenkollektiv wurde hierzu in 5 Gruppen unterteilt ( $\leq$ 5 ng/ml; 5-10 ng/ml; 10-15 ng/ml; 15-20 ng/ml und  $>$  20 ng/ml). Mittels logistischer Regressionsanalyse wurde die Gruppe mit Vitamin D-Spiegeln über 20 ng/ml mit den vier anderen Gruppen bezüglich des Auftretens von postoperativen Infektionen, Wundheilungsstörungen und Morbidität unter schrittweiser Anpassung anderer abhängiger Variablen in drei Modellen verglichen.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Charakteristika und Vergleich der Studienpatienten

Insgesamt wurden 300 Patienten, die im Zeitraum zwischen April 2013 und Oktober 2014 eine ACVB-Operation in der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie im Universitätsklinikum Düsseldorf erhalten haben, in die Studie eingeschlossen. Im Folgenden werden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt, einerseits Patienten mit einem suffizienten Vitamin D-Haushalt (25-Hydroxyvitamin D  $\geq$  30 ng/ml) und andererseits mit einem insuffizienten Vitamin D-Status (25-Hydroxyvitamin D  $<$  30 ng/ml). Die letzte Gruppe wird nochmals unterteilt in Patienten mit moderatem und solche mit schwerem Vitamin D-Mangel. In der Auswertung werden die Vitamin D-Mangelgruppen in Bezug zur suffizienten Gruppe gesetzt.

##### 3.1.1 Demographische Daten

Von 300 Studienteilnehmern waren 256 Männer (85,3 %) und 44 Frauen (14,6 %). Im Durchschnitt waren die Probanden 67 ( $\pm$ 9) Jahre alt, 173 ( $\pm$ 11) cm groß, und 85 ( $\pm$ 15,7) kg schwer. 33 Patienten (11 %) hatten einen optimalen Vitamin D-Haushalt, von 267 Patienten (89 %) mit Vitamin D-Mangel hatten 166 (55,3 %) einen moderaten und 101 (33,7 %) einen schweren Mangel. Im Durchschnitt lag der Vitamin D-Spiegel in der suffizienten Gruppe bei 39,7 ng/ml und in der Mangelgruppe bei 14,3 ng/ml. Von den Patienten mit optimalem Vitamin Status waren 26 Männer (79 %) und 7 Frauen (21 %). Eine ähnliche Geschlechterverteilungen zeigte auch das Vitamin D-Mangelkollektiv. 148 der 166 Patienten (89 %) mit moderatem Vitamin D-Mangel waren männlich, in der Gruppe mit schwerem Mangel waren 82 von 101 männliche Probanden (81 %). Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven bezüglich Gewicht, Größe und BMI. Beide Gruppen mit moderatem und schwerem Mangel waren jedoch signifikant um knapp fünf Jahre jünger als die Kohorte mit optimalem Vitamin D-Spiegel (67,6 Jahre vs. 71,3 Jahre,  $p = 0,025$  bzw. 65,7 Jahre vs. 71,3 Jahre,  $p = 0,004$ ). **Tabelle 2** fasst die demographischen Daten zusammen.

Demo- graphische Daten	Studien- population		25OH-Vitamin D							
			≥ 30 ng/ml		< 30 ng/ml		10 ≤ x < 30 ng/ml		< 10 ng/ml	
			n	%	n	%	n	%	n	%
Patienten	300	100	33	11	267	89	166	55,3	101	37,3
Männer	256	85,3	26	79	230	86	148	89	82	81
Frauen	44	14,6	7	21	37	14	18	11	19	19
	[ ]	SD	[ ]	SD	[ ]	SD	[ ]	SD	[ ]	SD
Alter [Jahre]	67	9	71,3	6	66,9	10	67,6	9	65,7	10
Größe [cm]	173	11	173	10	173	11	173	9	173	13
Gewicht [kg]	85	15,7	82,0	15	84,4	15,7	86,3	15,2	65,7	16,6
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	28,6	10,5	27,1	3,4	28,8	11,1	28,0	5	30,0	16,7

Tabelle 2: Vergleich der demographischen Daten der Patientengruppen; SD = Standardabweichung; n = Anzahl; % = relative Häufigkeit

### 3.1.2 Kardialer Status

Insgesamt litten 247 Patienten (82,7 %) an einer 3-Gefäßerkrankung, 210 (70 %) hatten eine erhaltene globale Pumpfunktion des Herzens (Ejektionsfraktion > 50 %). Bei 4 Patienten (1,3 %) wurde die Pumpfunktion nicht gemessen. 114 Patienten (38 %) hatten bereits eine Koronarintervention mit Stentimplantation, 31 (10 %) hatten einen Myokardinfarkt in den letzten 90 Tagen. 99 Patienten (33 %) gaben geringe Brustschmerzen bei normaler körperlicher Aktivität an (CSS Grad 2), 100 (33 %) hatten keine Brustschmerzen (CSS Grad 0). Die übrigen Patienten verteilten sich in etwa gleichmäßig auf CSS Grad 1 und Grad 3 (52/17 %; 43/14 %). Bei drei Patienten wurde nicht nach Angina pectoris-Beschwerden gefragt. 149 der Patienten (49,6%) klagten über eingeschränkte Belastbarkeit bei schwerer körperlicher Arbeit (NYHA 2), 102 (34 %) waren uneingeschränkt belastbar (NYHA 1), 47 Patienten (15,6 %) fühlten sich stark eingeschränkt (NYHA 3). Bei einem Patienten konnte keine Angabe gefunden werden. In allen Untergruppen hatten mindestens 80 % der Patienten (83 % ;82 % ;83 %) eine 3-Gefäß-KHK. Jeweils ein Drittel (30 % ;32 % ;37 %) gab Brustschmerzen bei normaler Belastung an, ein Drittel (34 % ;35 % ;33 %) hatte keine Angina pectoris-Beschwerden. In der Gruppe mit optimalem Vitamin D-Status klagten signifikant weniger Patienten über Luftnot bei Belastung als in der Gruppe mit Vitamin D-Mangel (45 % vs. 68 %, p = 0,008). Insbesondere waren wenige Patienten mit schwerem Vitamin D-Mangel luftnötig (NYHA Grad 1) im Vergleich zu

solchen mit suffizientem Vitamin D-Haushalt (27 % vs. 55 %, p = 0,003). Verglichen mit optimalen Vitamin D-Spiegeln, war bei Vitamin D-Mangel signifikant seltener die Pumpfunktion des Herzens erhalten (88 % vs. 68 %, p = 0,019). Vornehmlich war schwerer Vitamin D-Mangel mit einer nicht erhaltenen Pumpfunktion assoziiert (37 % vs. 12 %, p= 0,006). Fast jeder dritte Patient in jeder Untergruppe hatte bereits eine Koronarangiographie mit Stentimplantation (39 % ;38 % ;25 %). Etwa viermal so viele Patienten mit Vitamin D-Mangel hatten einen Myokardinfarkt in den letzten 90

Merkmale	Studien- population		25OH-Vitamin D							
			≥ 30 ng/ml		< 30 ng/ml		10 ≤ x < 30 ng/ml		< 10 ng/ml	
			n	%	n	%	n	%	n	%
<b>KH Diagnose</b>										
1-Gefäß KHK	10	3,3	2	6	8	3	6	4	2	2
2-Gefäß KHK	43	14	5	15	38	14	23	14	15	15
3-Gefäß KHK	247	82,7	26	79	221	83	137	82	84	83
<b>CCS Grading</b>										
Grad 0	100	33,3	10	30	90	34	57	35	33	33
Grad 1	52	17	7	21	45	17	29	18	16	16
Grad 2	99	33,3	9	27	90	30	53	32	37	37
Grad 3	43	14,3	7	21	36	14	22	13	14	14
Grad 4	3	1	0	0	3	1	3	2	0	0
<b>NYHA</b>										
Grad 1	102	34	18	55	84	32	57	35	27	27
Grad 2	149	49,7	12	36	137	51	85	52	52	52
Grad 3	47	15,7	3	9	44	17	22	13	22	22
Grad 4	1	0,3	0	0	1	1	1	2	0	0
<b>Pumpfunktion</b>										
Grad 1	210	70	29	88	182	68	119	73	63	63
Grad 2	62	20,7	2	6	59	22	31	19	28	28
Grad 3	24	8	2	6	22	8	13	8	9	9
PTCA/Stent	114	38	11	33	104	39	63	38	41	25
Myokardinfarkt*	31	10,3	1	3	30	11	19	11	11	11

Tabelle 3: Vergleich des kardialen Status der Patientengruppen; n = Anzahl; % = relative Häufigkeit; \* = in den letzten 90 Tagen

Tagen im Vergleich zur Gruppe mit suffizientem Status (11 % vs. 3 %,  $p = 0,74$ ).

**Tabelle 3** vergleicht den kardialen Status der Untergruppen.

### 3.1.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Bei 270 der Probanden (90 %) lag ein arterieller Hypertonus vor, 189 (63 %) hatten eine Fettstoffwechselstörung. 114 (38 %) litten an Diabetes mellitus, davon bestand bei 52 (45,6 %) eine Insulinpflichtigkeit. 205 der Patienten (68%) waren adipös, 74 (25 %) waren aktive Raucher und 92 (31 %) haben regelmäßig Nikotin konsumiert. Bei dem Vergleich der Mangelgruppe mit der suffizienten Gruppe fällt auf, dass in beiden Gruppen mindestens 90 % (90 % vs. 91 %) der Patienten an Bluthochdruck litten und zwei Drittel (67 % vs. 4 %) adipös waren. Patienten mit einer diagnostizierten Fettstoffwechselstörung hatten eher einen ausgeglichenen Vitamin D-Haushalt. Der Vergleich korrelierte jedoch nicht signifikant. Im Gegensatz zu Patienten mit normalem Vitamin D-Status hatten Patienten mit Vitamin D-Mangel signifikant häufiger einen diagnostizierten Diabetes mellitus, teilweise sogar mit bestehender Insulinpflichtigkeit (44,6 % vs. 24 %,  $p = 0,026$ ). Patienten mit schwerem Vitamin D-Mangel waren sogar in 59 % der Fälle blutzuckerkrank (59 % vs. 24 %,  $p = 0,004$ ). Vitamin D-Mangelpatienten waren häufig im Vergleich zu solchen mit suffizientem Vitamin D-Haushalt aktive Raucher/innen, besonders Patienten mit schwerem Vitamin D-Mangel (33 % vs. 15 %,  $p = 0,052$ ). **Tabelle 4** legt den Vergleich der kardiovaskulären Risikofaktoren der Patientengruppen dar.

Kardio- vaskuläre Risikofaktoren	Studien- population		25OH-Vitamin D							
			≥ 30 ng/ml		< 30 ng/ml		10 ≤ x < 30 ng/ml		< 10 ng/ml	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Art. Hypertonie	270	90	30	91	240	90	144	87	96	95
Dyslipoprotein- ämie	189	63	23	70	165	62	105	62	60	59
DM Typ 2	114	38	8	24	119	44,6	59	36	60	59
Adipositas	205	68,3	22	67	170	64	110	66	60	59
Nikotinabusus										
Raucher	74	24,7	5	15	69	26	36	22	33	33
Ex-Raucher	92	30,7	11	33	81	30	54	33	27	27

*Tabelle 4: Vergleich der kardiovaskulären Risikofaktoren der Patientengruppen, n = Anzahl;  
% = relative Häufigkeit*

### 3.1.4 Euroscore

Im Durchschnitt lag der errechnete Euroscore bei  $1,63 \pm 1,2$  (**Tab. 5**). (115) (116)

	n	SD
<b>Euroscore</b>	1,62	1,2

Tabelle 5: Euroscore der Studienpatienten, n = Wert; SD = Standardabweichung

#### 3.1.4.1 Vergleich der Euroscores

Bei Vergleich der Euroscores zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Vitamin D-Mangelgruppe und der Gruppe mit suffizienten Vitamin D-Spiegeln (log. Euroscore  $1,6 \pm 1,2$  vs.  $1,62 \pm 1,2$ ,  $p = 0,91$ ). **Abbildung 4** visualisiert den Unterschied.

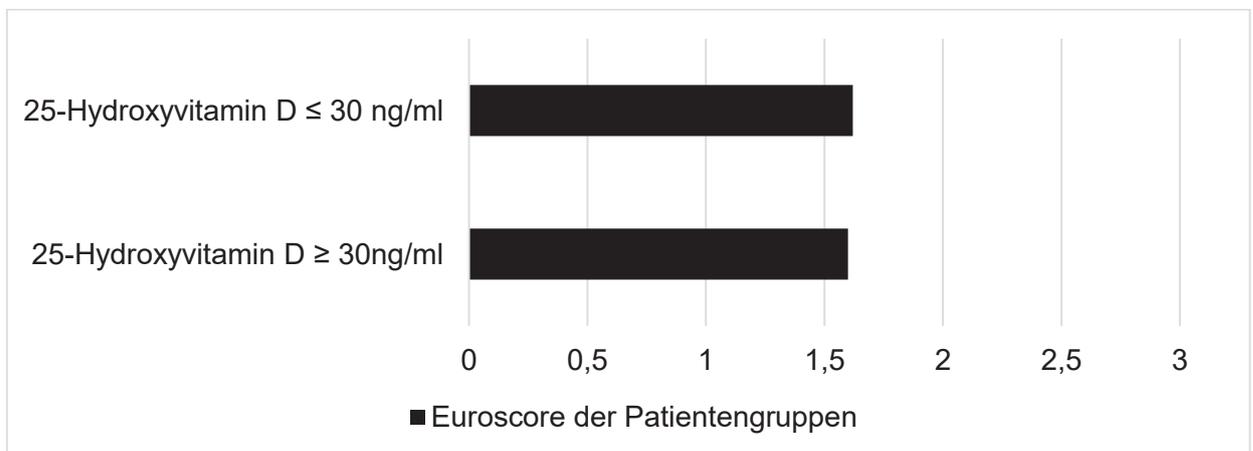


Abbildung 4: Vergleich des Operationsrisikos der Studienpatienten mit Hilfe des Euroscore

### 3.1.5 Relevante Nebendiagnosen

95 Patienten (32 %) wiesen eine diagnostizierte periphere bzw. cerebrale arterielle Verschlusskrankheit auf, 29 (10 %) waren chronisch niereninsuffizient. 26 (9 %) litten an chronisch obstruktiver Lungenerkrankung, 17 (5 %) hatten eine Schilddrüsenüber- oder -unterfunktion. Osteoporose war bei 16 Patienten (5 %) bekannt.

Patienten mit ausgeglichenem Vitamin D-Haushalt waren eher chronisch niereninsuffizient (21 % vs. 8 %,  $p = 0,02$ ). Bezüglich der anderen genannten Nebendiagnosen gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. **Tabelle 6** zeigt den Vergleich der relevanten Nebendiagnosen der Patientengruppen.

Neben- diagnosen	Studien- population		25OH-Vitamin D							
			≥ 30 ng/ml		< 30 ng/ml		10 ≤ x < 30 ng/ml		< 10 ng/ml	
			n	%	n	%	n	%	n	%
Ni	29	9,7	7	21	22	8	12	7	10	10
pavk, cavk	95	31,7	12	36	83	31	43	26	40	40
Hypo/Hyper- thyreose	17	5,7	2	6	15	6	10	6	5	5
COPD	26	8,7	4	12	23	8,6	13	8	3	3
Osteoporose	16	5,3	2	6	12	5	9	5,4	10	10
TE	12	4	2	6	10	4	6	3	4	4

Tabelle 6: Relevante Nebendiagnosen der Studienpatienten; n = Anzahl; % = rel. Häufigkeit; NI = Niereninsuffizienz; TE = Tumorerkrankungen

### 3.1.6 ACVB Operationen

144 Probanden (48 %) erhielten einen Koronararterienbypass am schlagenden Herzen, mittels OPCAB-Verfahren (off-pump coronary artery bypass) mit sternalem Zugang. 30 (10 %) wurden in minimalinvasiver Technik über eine laterale Thorakotomie operiert (MIDCAB). 126 Patienten (42 %) wurden unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) operiert. Bei 234 Patienten (78 %) waren 2-3 Anastomosen erforderlich, bei 30 (10 %) nur ein Bypass, bei 36 (9 %) sogar 4 oder mehr Anastomosen. Dabei wurde in 185 Fällen (61 %) nur die linke Arteria mammaria interna (LIMA) und in zusätzlichen 104 Fällen (35 %) beide Arteriae mammariae internae als Bypassmaterial genutzt. Nur in 4% der Fälle (11 Patienten) erfolgte eine rein venöse Versorgung. Im Vergleich der Gruppen wurden 153 der Patienten (52 %) mit Vitamin D-Mangel am schlagenden Herzen operiert, 114 (43 %) wurden unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine operiert. In der suffizienten Gruppe waren es 21 (63,6 %) bzw. 12 Patienten (36 %). **Tabelle 7** gibt einen Überblick über die ACVB-Operationen.

Operationsart	Studien- population		25OH-Vitamin D							
			≥ 30 ng/ml		< 30 ng/ml		10 ≤ x < 30 ng/ml		< 10 ng/ml	
			n	%	n	%	n	%	n	%
HLM	144	48	12	36	114	43	74	45	40	40
OPCAB	126	42	19	58	125	47	72	43	53	52
MIDCAB	30	10	2	6	28	10	20	12	8	8

Tabelle 7: Operationsart der Patientengruppen, n = Anzahl; % = rel. Häufigkeit

### 3.1.7 Präoperativer Vitamin D-Spiegel (25(OH)D3)

Im Durchschnitt lag der präoperative 25-Hydroxyvitamin D-Spiegel bei  $17,34 \pm 10,92$  ng/ml. (**Tab. 8**)

	n	SD
Ø 25(OH)D3 [ng/ml]	17,34	10,92

*Tabelle 8: Präoperativer Vitamin D Status der Studienpatienten n = Durchschnittswert  
SD = Standardabweichung*

166 Patienten (55 %) wiesen einen moderaten Vitamin D-Mangel auf, 101 Patienten (34 %) litten an schwerem Vitamin D-Mangel, 33 (11 %) waren im Normbereich. (**Abb. 5**) Kein Patient wies eine Hypervitaminose auf. Dabei nahmen Patienten mit suffizienten Vitamin D-Spiegeln präoperativ signifikant häufiger Vitamin D-Präparate im Vergleich zu Patienten mit Vitamin D-Mangel ein. (24,2 % vs. 5,2 %,  $p = 0,00008$ ) In der folgenden Übersicht ist der durchschnittliche Vitamin D-Status dargestellt und die Verteilungen der Vitamin D-Konzentrationen der Studienpatienten illustriert. Von den 33 rekrutierten Patienten mit suffizienten Vitamin D-Spiegeln wurden 13 (39 %) im Frühjahr rekrutiert, die anderen Patienten verteilen sich gleichmäßig auf die übrigen Jahreszeiten. Ebenso wurden 139 der Patienten (52 %) mit Vitamin D-Mangel im Frühjahr in die Studie eingeschlossen. **Tabelle 9** zeigt den Vergleich des Rekrutierungszeitpunktes der Patientengruppen.

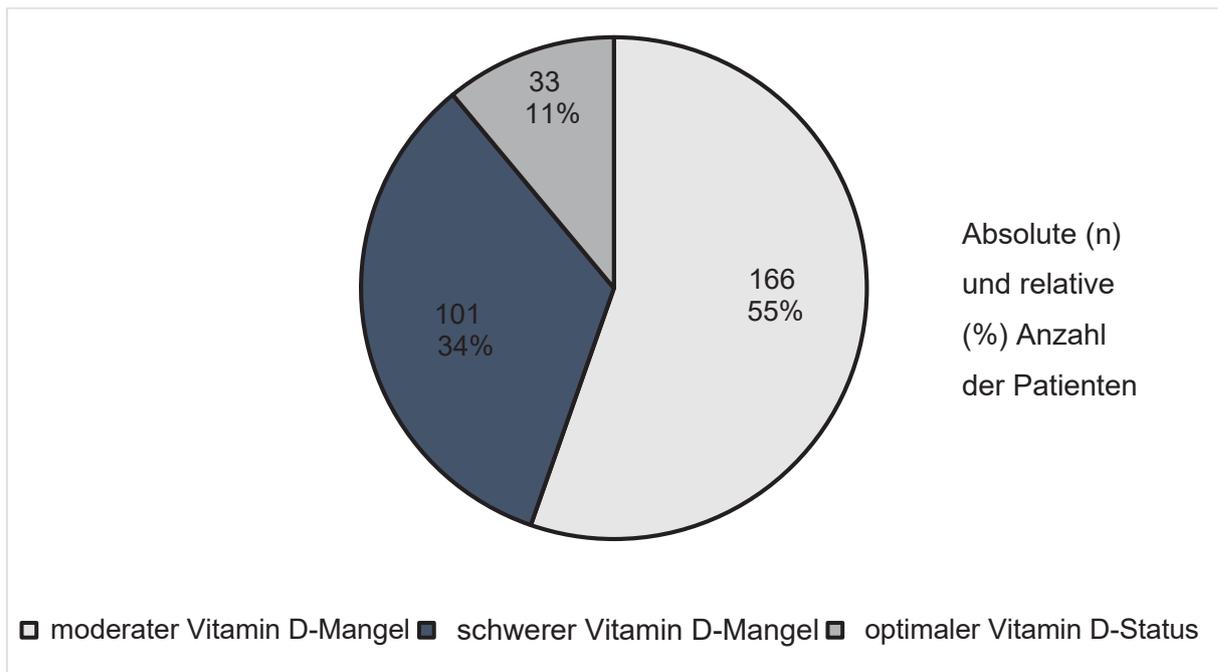


Abbildung 5: Verteilung der präoperativen Vitamin D-Konzentration der Studienpatienten

Operationszeit	Studienpopulation		25OH-Vitamin D							
			≥ 30 ng/ml		< 30 ng/ml		10 ≤ x < 30 ng/ml		< 10 ng/ml	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Frühjahr	152	50	13	39	139	52	83	50	56	55
Sommer	36	12	7	21	29	10	23	14	6	6
Herbst	60	20	8	24	52	20	33	20	19	19
Winter	52	17,3	5	16	47	18	27	16	20	20

Tabelle 9: Rekrutierungszeitpunkt der Studienpatienten; n =Anzahl; % = rel. Häufigkeit

### 3.1.8 Laborparameter der präoperativen Routineuntersuchung

Die im Zuge der präoperativen Routineuntersuchung abgenommenen Blutparameter waren abgesehen von Nierenparametern, Herzenzymen und Langzeitblutzuckerwerten in den meisten Fällen normwertig. Die Nierenfunktion, gemessen an der glomerulären Filtrationsrate (GFR), war im Durchschnitt geringgradig eingeschränkt. Das präoperativ gemessene high sensitiv Troponin T war mit 19,4 ng/L ( $\pm 34,2$ ) im Durchschnitt leichtgradig erhöht. Der Langzeitblutzuckerwert HbA1c wurden erst ab September 2013 mitbestimmt, weshalb der erhöhte Durchschnittswert von 6,3 % ( $\pm 1,1$ ) nur auf Messungen an 226 Patienten beruht. Präoperativ bestimmte Elektrolyte wie Kalzium und Phosphat, sowie Retentionsparameter wie Kreatinin und GFR unterschieden sich zwischen den Gruppen nicht signifikant. Die gemessene

Thrombozytenzahl lag in der Vitamin D-Mangelgruppe gegenüber der suffizienten Gruppe um 20.000/ml höher. Dieser Unterschied stellte sich aber als nicht statistisch signifikant dar. Beide Durchschnittswerte waren normwertig. Die Leukozyten waren dagegen in der Vitamin D-Mangelgruppe gegenüber der suffizienten Gruppe signifikant höher (7,8 vs. 6,9,  $p = 0,009$ ), in der Gruppe mit schwerem Mangel sogar noch höher (8,2 vs. 6,9,  $p = 0,002$ ). In beiden Fällen waren die Mittelwerte normwertig. Der Entzündungsparameter C-reaktives Protein (CRP) war in der Vitamin D-Mangel-Gruppe um 0,3 mg/dl höher. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. Das präoperativ gemessene Troponin war im Mittel in beiden Gruppen leicht erhöht, wobei die Vitamin D-Mangel Gruppe um 6,3 ng/l höhere Troponinwerte aufwies. Auch dieser Unterschied war nicht signifikant. Der Langzeitblutzuckerwert war ebenfalls in beiden Gruppen pathologisch. Gegenüber einem Mittelwert von 5,9 % in der Gruppe mit suffizientem Vitamin D-Haushalt hatte die Gruppe mit schwerem Vitamin D-Mangel signifikant erhöhte Werte von 6,4 % im Mittel ( $p = 0,04$ ). **Tabelle 10** vergleicht die gemessenen Laborparameter der Patientengruppen.

Labor- parameter	Studien- population		25OH-Vitamin D							
			$\geq 30$ ng/ml		$< 30$ ng/ml		$10 \leq x < 30$ ng/ml		$< 10$ ng/ml	
			MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
<b>Kalzium [mmol/l]</b>	2,4	0,13	2,4	0,11	2,4	0,14	2,4	0,14	2,4	0,1
<b>Phosphat [mmol/l]</b>	1,2	0,3	1,1	0,2	1,1	0,2	1,1	0,2	1,1	0,2
<b>Kreatinin [ng/dl]</b>	1,1	0,4	1,0	0,3	1,1	0,4	1,0	0,4	1,0	0,5
<b>GFR [ml/min]</b>	77,8	23,7	73,7	23,1	75,1	21,1	75,4	19,7	75,6	23,4
<b>Thrombozyten [x1000/ml]</b>	239	80,3	224,6	93,7	241	78,1	234	58,6	253,4	101
<b>Leukozyten [x1000/ml]</b>	7,7	2,0	6,9	1,8	7,8	2,0	7,6	1,9	8,2	2,12
<b>CRP [mg/dl]</b>	1,0	1,3	0,4	0,4	0,7	1,1	0,7	1,0	0,8	1,3
<b>Troponin [ng/l]</b>	19,4	34,2	16,5	11,5	22,8	47	21	42,1	24,6	54,1
<b>HbA1c [%]</b>	6,31	1,12	5,9	1,0	6,4	1,1	6,4	1,1	6,4	1,1

Tabelle 10: Gemessene Laborparameter der Studienpatienten, MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

### 3.1.9 Gemessene LL37-Cathelicidinspiegel

Der durchschnittliche präoperative LL37-Cathelicidinspiegel lag bei 33 ( $\pm 15,4$ ) ng/ml. Am ersten postoperativen Tag ergaben die Messungen 36 ( $\pm 16,4$ ) ng/ml. Am siebten postoperativen Tag lag der LL37-Spiegel bei 34,01 ( $\pm 14,3$ ) ng/ml. Bei den ersten 75 Patienten, die für die Studie rekrutiert wurden, erfolgte noch keine Blutentnahme am siebten postoperativen Tag. Bei 44 weiteren Patienten ist die Abnahme entfallen, da sie entweder schon entlassen waren oder die Abnahme verweigerten. **Tabelle 11** zeigt die gemessenen LL37-Cathelicidinspiegel.

LL37 Cathelicidin/ Latenz BE in h	Ø Wert/ Standardabweichung	
	n	SD
Prä-OP LL37 ng/ml	33	15,4
Post-OP LL37 ng/ml	36	16,4
Latenz BE zur OP in h	22,6	4,9
Post-OP 7. Tage LL37 ng/ml	34,0	14,3

*Tabelle 11: LL37-Konzentration der Studienpatienten; n = Durchschnittswert; SD = Standardabweichung; BE = Blutentnahme*

Am ersten postoperativen Tag kam es zu einem Anstieg der LL37-Konzentration. Am siebten postoperativen Tag fiel der Spiegel ab, lag aber über dem präoperativen Ausgangswert. Die Gruppe mit suffizientem Vitamin D-Haushalt hatte präoperativ niedrigere Cathelicidinspiegel als die Gruppe mit Vitamin D-Mangel (31,9 ng/ml vs. 33,2 ng/ml,  $p = 0,67$ ). Am ersten postoperativen Tag stieg der LL37-Spiegel in beiden Gruppen an, wobei er in der Vitamin D-Mangelgruppe stärker anstieg (32,9 ng/ml vs. 36,1 ng/ml,  $p = 0,3$ ). Am siebten postoperativen Tag fielen die LL37-Level auf Werte oberhalb des präoperativen Ausgangswertes ab (32,6 ng/ml vs. 34,4 ng/ml,  $p = 0,58$ ). **Abbildung 6** visualisiert die verglichenen LL37-Cathelicidinspiegel der Patientengruppen zu den unterschiedlichen Zeitpunkten.

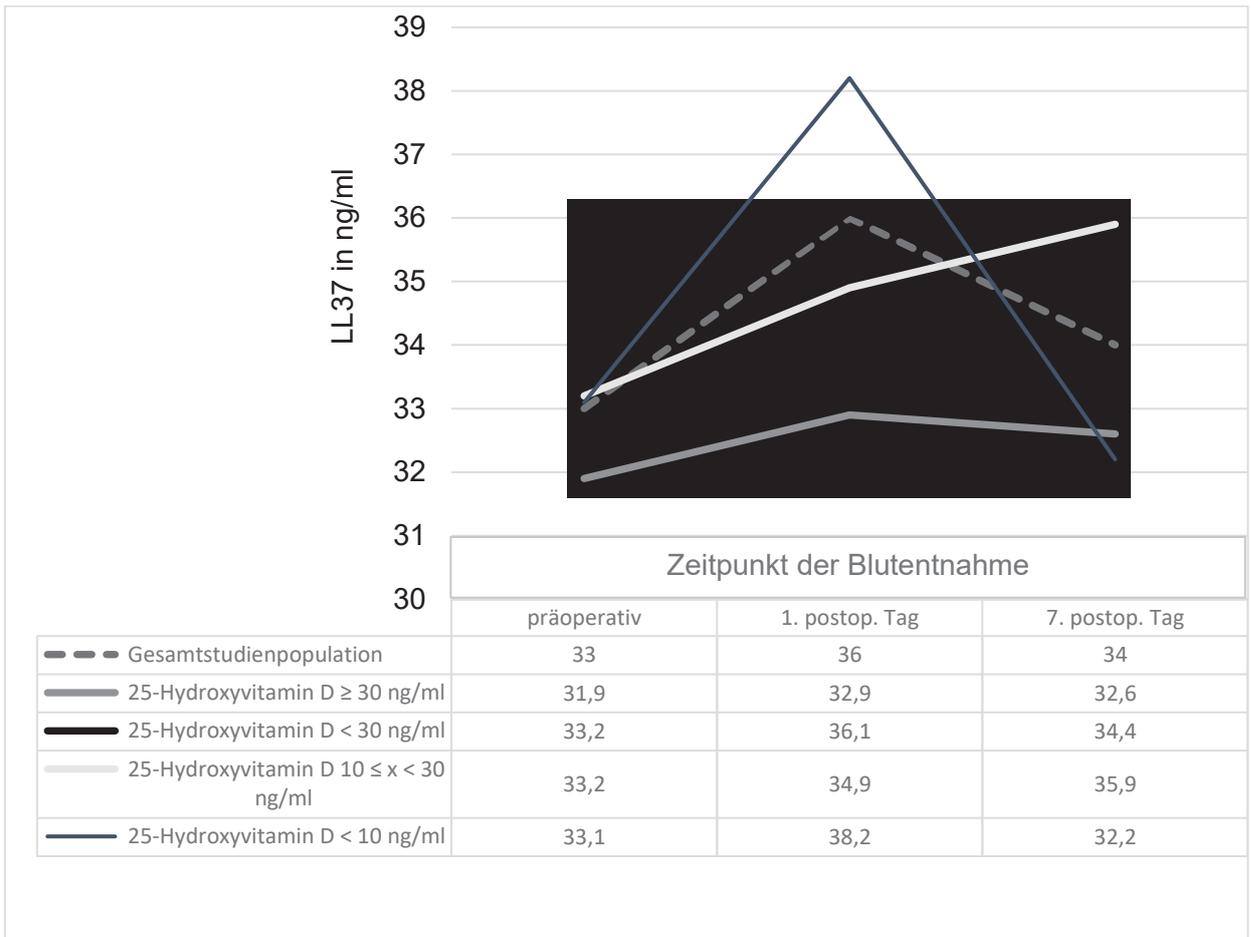


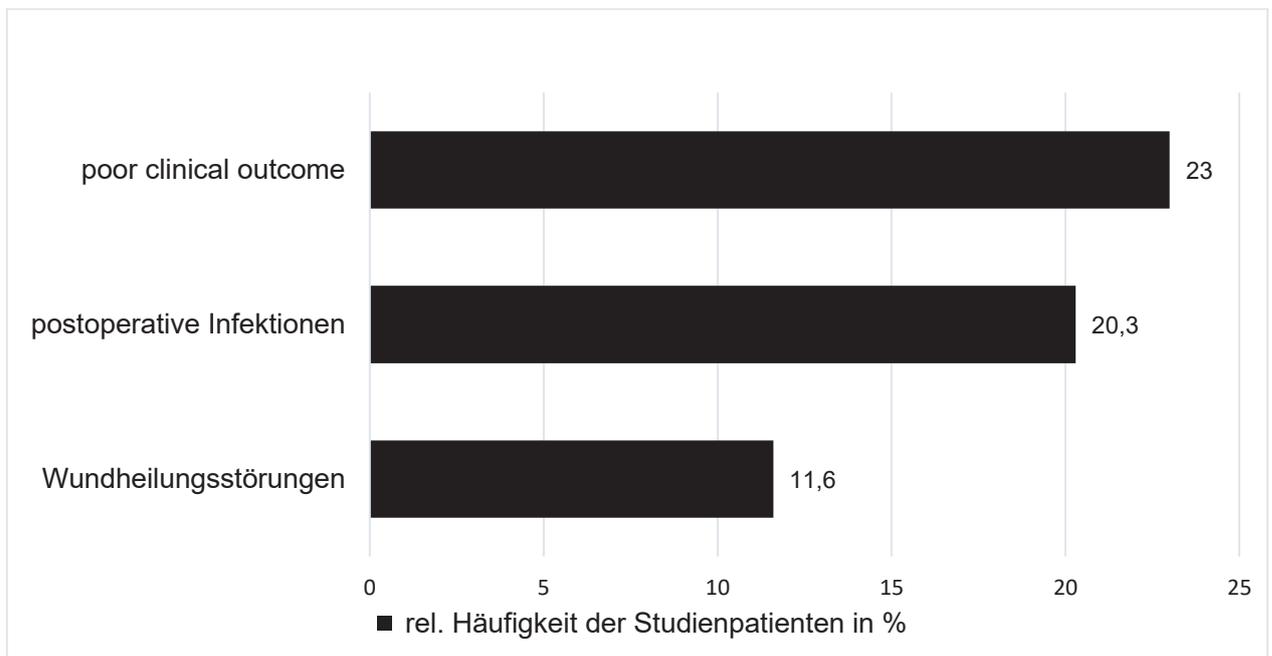
Abbildung 6: Vergleich der zeitlichen Verläufe der LL37-Cathelicidinkonzentrationen der Studienpatienten, gruppiert nach Vitamin D-Spiegel

### 3.2 Peri- und postoperative Komplikationen

Von den 300 Patienten zeigten:

- 69 Patienten (23%) unerwünschte peri- und postoperative Ereignisse (poor clinical outcome)
- 61 Patienten (20,33%) postoperative Infektionen
- 35 Patienten (11,66%) Wundheilungsstörungen

**Abbildung 7** visualisiert die peri- und postoperativen Komplikationen:



*Abbildung 7: Peri- und postoperative Komplikationen der Studienpatienten*

In den folgenden Abschnitten werden das poor clinical outcome, die postoperativen Infektionen und die Wundheilungsstörungen näher erläutert.

#### 3.2.1 Unerwünschte peri- und postoperative Ereignisse

Einen ungünstigen postoperativen Verlauf („poor clinical outcome“) hatten insgesamt 69 Patienten (23 %). Davon erlitten sieben Patienten (10,1 %) einen peri- oder postoperativen Myokardinfarkt, bei elf Patienten (15,9 %) war eine Re-Thorakotomie aufgrund von Blutungen, Bypasskomplikationen oder intraoperativer Lungenverletzung erforderlich. 23 Patienten (33,3 %) mit ungünstigem Outcome mussten sich aufgrund von Wundheilungsstörungen einem Re-Eingriff unterziehen. 9 Patienten (13 %) mussten im postoperativen Verlauf reanimiert werden. 35 Patienten (50,7 %) litten an einem low cardiac output syndrom, einer verminderten Auswurfleistung des Herzens, die therapeutischer Intervention bedurfte. Davon benötigten 25 Patienten

(36,2 %) inotrope Kreislaufunterstützung. Fünf Patienten (7,2 %) wurde eine intra-aortale Ballonpumpe (IABP) implantiert, fünf (7,2 %) andere benötigten sogar ein extrakorporales Life-Support-System (ECLS). Sieben Patienten (10,1 %) erlitten einen peri- oder postoperativen Schlaganfall, ein Patient (1,5 %) im Sinne einer transischämischen Attacke (TIA), ein anderer (1,5 %) mit einem prolongierten reversiblen ischämischen neurologischen Defizit (PRIND), die übrigen fünf Patienten mit der Folge eines irreversiblen fokal neurologischen Defizits. Bei zwölf Patienten (17,4 %) war postoperativ die Nierenfunktion so stark eingeschränkt, dass die Notwendigkeit zur Dialyse bestand. Aufgrund respiratorischer Insuffizienz mussten zehn Patienten (14,5 %) reintubiert werden, drei (4,4 %) wurden im Langzeitverlauf tracheotomiert, ein Patient (1,5 %) bedurfte sogar extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO). **Abbildung 8** und **Tabelle 12** zeigen die unerwünschten peri- und postoperativen Ereignisse der 69 Patienten.

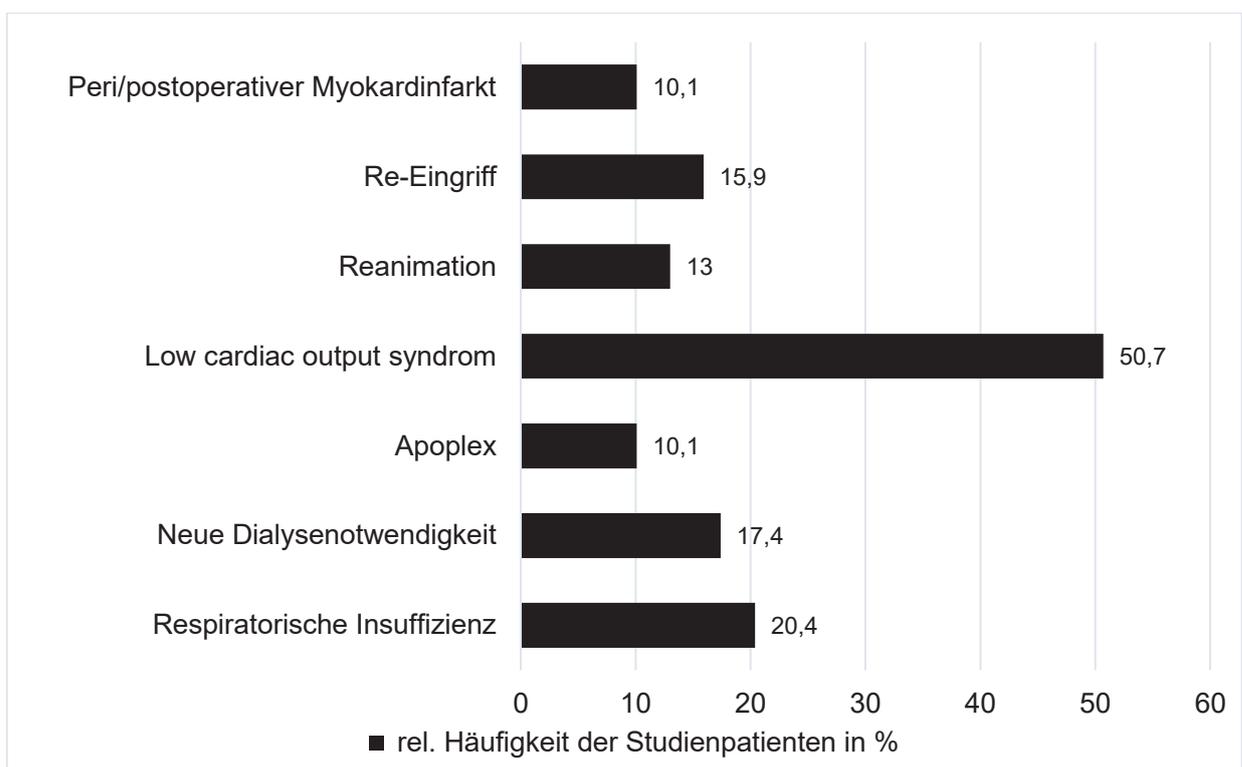


Abbildung 8: Unerwünschte peri- und postoperative Ereignisse der Studienpatienten

Unerwünschte peri- und postoperative Ereignisse	Absolute/ relative Häufigkeiten	
	n	%
<b>Peri-/postoperativer Myokardinfarkt</b>		
CK-MB >100 + EKG Veränderungen	4	5,8
Postop. Herzkatheter mit patho. Befund	0	0
Re-intervention (interventionell+operativ)	3	4,35
<b>Re-Eingriff</b>		
Re-Sternotomie/Thorakotomie bei Blutung	6	8,7
Re-Sternotomie/Thorakotomie Bypässe	4	5,8
Wundheilungsstörung mit Vac-Therapie Sternum	23	33,3
Wundheilungsstörung mit Vac-Therapie Bein	3	4,4
Re-Sternotomie/Thorakotomie bei Lungenverletzung	1	1,5
Andere	4	4,8
<b>Reanimation</b>		
Asystolie	5	7,3
Kammerflimmern	1	1,6
Andere	3	4,4
<b>Low cardiac output syndrom</b>		
Inotropie	25	36,2
IABP	5	7,3
ECLS	5	7,3
<b>Apoplex</b>		
TIA	1	1,5
PRIND	1	1,5
Ischämischer Insult	5	7,3
Hämorrhagischer Insult	0	0
<b>Neue Dialysetwendigkeit</b>		
Ja, bei normaler Nierenfunktion	8	9,6
Ja, bei chron. Niereninsuffizienz	4	5,8
<b>Respiratorische Insuffizienz</b>		
Re-Intubation	10	14,5
Tracheotomie	3	4,4
ECMO	1	1,5

Tabelle 12: Unerwünschte peri- und postoperative Ereignisse der 69 Studienpatienten; n = Anzahl;  
% = relative Häufigkeit

### 3.2.1.1 Vergleich unerwünschter peri- und postoperativer Ereignisse

Im Vergleich erlitten 24 % der Patienten aus der Vitamin D-Mangel Gruppe und nur 12 % aus der Gruppe mit suffizientem Vitamin D-Spiegel unerwünschte peri- und postoperative Ereignisse ( $p = 0,11$ ). (**Abb. 12**, siehe S. 47) Patienten mit Vitamin D-Mangel erlitten eher peri- oder postoperative Myokardinfarkte (3 % vs. 0 %,  $p = \text{n.a.}$ ), wurden häufiger reanimiert (3 % vs. 0 %,  $p = \text{n.a.}$ ) und wiederholt operiert (13,1 % vs. 6 %,  $p = 0,25$ ). Im postoperativen Verlauf benötigten sie zudem häufiger inotrope medikamentöse oder maschinelle Kreislaufunterstützung als Patienten mit suffizientem Vitamin D-Status (13,1 % vs. 3 %,  $p = 0,9$ ). Postoperativ war Vitamin D-Mangel außerdem mit einer höheren Rate an zerebrovaskulären Ereignissen, respiratorischer Insuffizienz und häufigerem Auftreten von akutem Nierenversagen assoziiert. **Tabelle 13** vergleicht die unerwünschten peri- und postoperativen Ereignisse der Patientengruppen.

Outcome	25OH-Vitamin D							
	$\geq 30 \text{ ng/ml}$		$< 30 \text{ ng/ml}$		$10 \leq x < 30 \text{ ng/ml}$		$< 10 \text{ ng/ml}$	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Ereignisse	4	12,1	65	24,3	43	16,1	22	8,2
Myokardinfarkt	0	0	7	2,6	3	1,2	4	1,4
Re-Eingriff	2	0,6	35	13,1	25	9,5	10	3,6
Reanimation	0	0	9	3,4	5	1,9	4	1,5
LCOS	1	0,3	35	13,1	21	8,0	14	5,1
Apoplex	0	0	7	2,6	6	2,2	1	0,4
Nierenversagen	1	0,3	11	4,1	7	2,6	4	1,5
Resp. Insuffizienz	0	0	13	4,8	9	3,3	4	1,5

*Tabelle 13: Vergleich unerwünschter peri- und postoperativer Ereignisse der Patientengruppen; n = Anzahl; % = rel. Häufigkeit; Resp. = respiratorisch; LCOS = Low cardiac output syndrom*

### 3.2.2 Postoperative Infektionen

61 Patienten (20,33 %) litten an postoperativen Infektionen. Davon wurde bei über 50 % der Fälle kein Infektionsfokus gefunden, nur Infektwerte registriert. Bei neun Patienten (14 %) konnte eine Pneumonie radiologisch oder bakteriologisch nachgewiesen werden, 17 (28 %) hatten im Primäraufenthalt eine infizierte Operationswunde. Fünf Patienten erkrankten an einem Harnwegsinfekt, neun der 61 Patienten (14 %) wurden septisch. Das Antibiotikum der Wahl war in über der Hälfte der Fälle eine Kombination eines Breitspektrumantibiotikums, meist ein Penicillin (Piperacillin, Ampicillin) mit einem Beta-Lactamaseinhibitor (Tazobactam, Sulbactam). Fluorchinolone (z.B. Ciprofloxacin) und Makrolide (z.B. Erythromycin) kamen häufiger bei komplikationsträchtigeren Verläufen zum Einsatz. Bei 16 Patienten (33 %) konnte ein Keim nachgewiesen werden. Häufigste Erreger waren Staphylokokken, Escherichia Coli und Enterokokken, oft mit multiplen Resistenzen. **Abbildung 9** und **Tabelle 14** zeigen die postoperativen Infektionen, die zugeführte Antibiose und nachgewiesenen Keime der 61 Patienten.

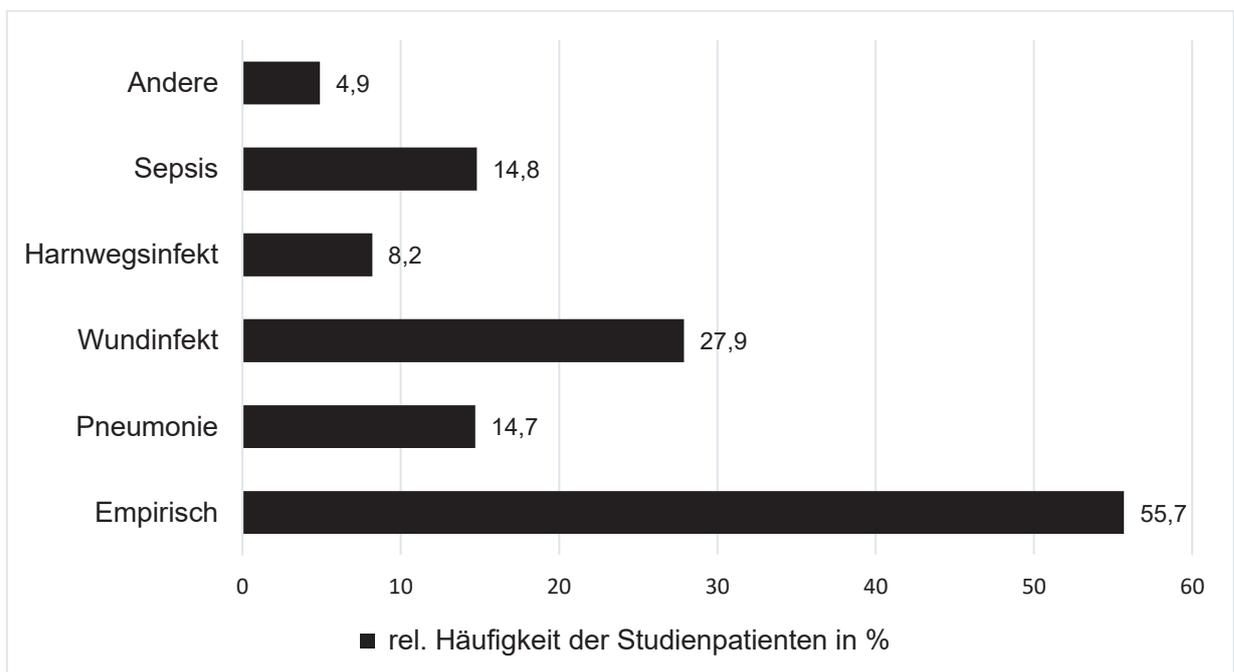


Abbildung 9: Postoperative Infektionen der Studienpatienten

Postoperative Infektionen	Absolute/ relative Häufigkeiten	
	n	%
<b>Art der Infektion</b>		
Empirisch	34	53,1
Pneumonie	9	14,1
Wundinfekt	17	27,9
Harnwegsinfekt	5	7,8
Sepsis	9	14,1
Andere	3	4,7
<b>Antibiose</b>		
Piperacillin/ Tazobactam, Ampicillin/Sulbactam	51	79,7
Fluorchinolone (Levofloxacin, Ciprofloxacin)	11	17,2
Cephalosporine (Ceftriaxon, Cefazolin, Cefpodoxim, Ceftazidim)	7	10,9
Glycopeptide (Vancomycin, Teicoplanin)	3	4,7
Aminoglykoside (Gentamycin)	1	1,6
Makrolide (Erythromycin)	4	6,3
Lincosamide (Clindamycin)	11	17,2
Carbapeneme (Imipinem)	4	6,3
Nitroimidazole (Metronidazol)	4	6,3
Peptidantibiotika (Colistin)	1	1,6
<b>Keime</b>		
E. Coli, ESBS, 3MRGN	6	9,4
Clostridien	2	3,1
Staphylococcus aureus, Staph. Epidermidis, MRSA, Staph. hominis	8	12,5
Pseudomonas aeruginosa	2	3,1
Enterococcus faecilis/ faecium, VRE	6	9,4
Klebsiella pneumoniae	1	1,6
Serratia marcescens	1	1,6
Kein Nachweis	45	67,2

Tabelle 14: Postoperative Infektionen der 61 Studienteilnehmer, n = Anzahl; % = rel. Häufigkeit

### 3.2.2.1 Vergleich postoperativer Infektionen

Im Vergleich der Untergruppen war die Gruppe mit Vitamin D-Mangel, verglichen mit der suffizienten Gruppe, häufiger postoperativen Infektionen ausgesetzt (22 % vs. 9 %,  $p = 0,087$ ). (**Abb. 12**, siehe S. 47)

### 3.2.3 Wundheilungsstörungen

35 Patienten (11,6 %) erlitten postoperative Wundheilungsstörungen, in 51,4 % der Fälle erst nach Entlassung aus dem Uniklinikum. 12 Patienten (34 %) hatten schon beim Primäraufenthalt Wundheilungsstörungen. (**Abb. 10**)

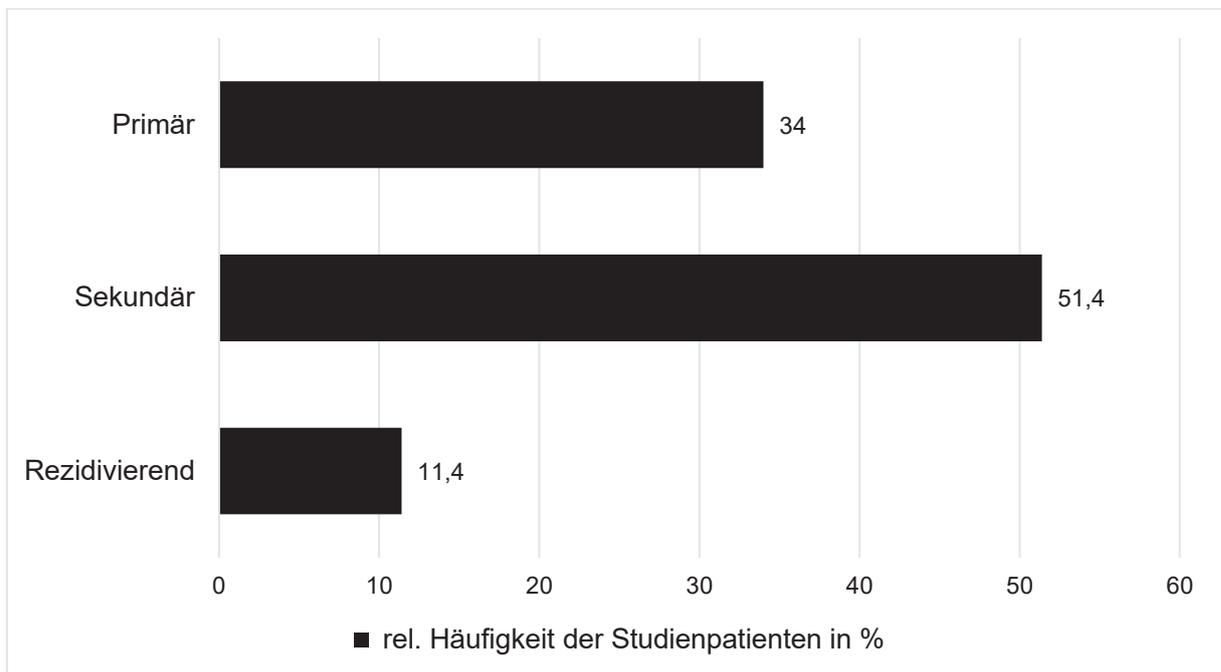


Abbildung 10: Zeitpunkt des Auftretens von Wundheilungsstörung der Studienpatienten

In über 70 % der Fälle waren thorakale Wunden betroffen, nur bei acht Patienten (22,8 %) war die Wundheilung nach Veneninterponatentnahme am Bein gestört. 22 Patienten (62,8 %) benötigten eine Vakuumtherapie der Wunde, die im Schnitt 17 Tage andauerte. Bei 19 Patienten (54,3 %) war die Haut und das subkutane Fettgewebe betroffen, bei 14 Patienten (40 %) reichte der Defekt bis zur Faszie oder sogar bis zum Sternum. Zwei Patienten (5,7 %) erkrankten darüber hinaus an einer Mediastinitis. (**Abb.11**) Die Cerclagen waren in 68,6 % der Fälle noch intakt, andernfalls mussten sie entweder entfernt oder reverdrahtet werden.

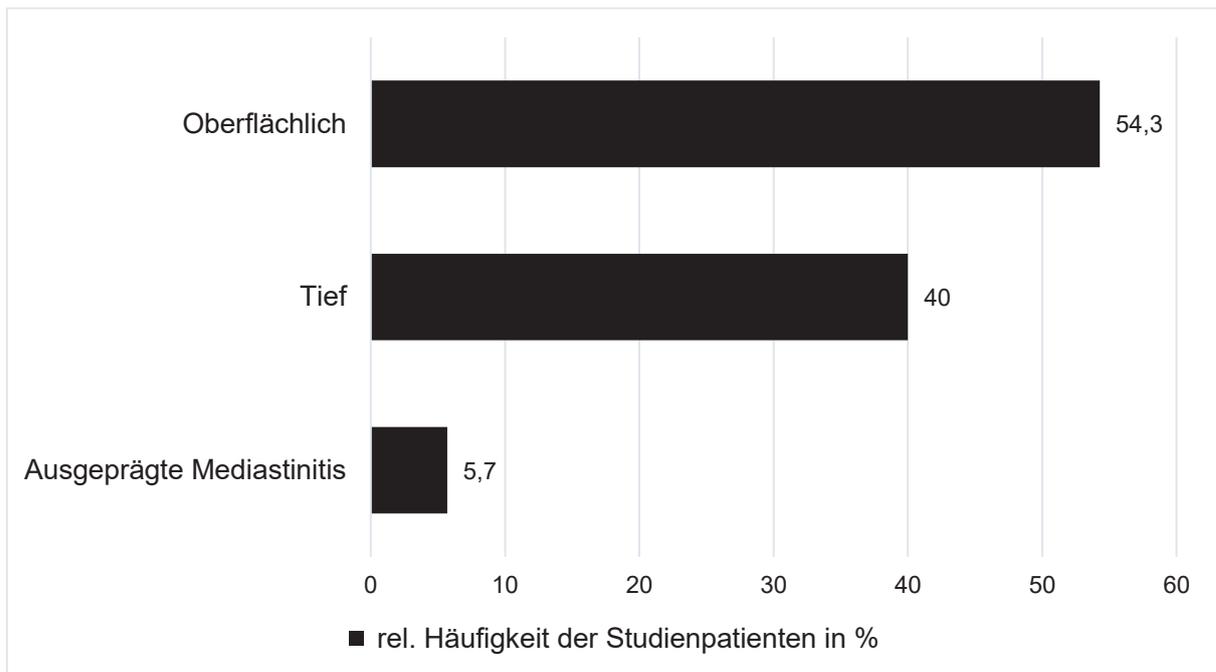


Abbildung 11: Tiefe der sternalen Wundheilungsstörungen der Studienpatienten

In 15 Fällen (42,9 %) konnte kein Keim nachgewiesen werden. Die häufigsten Keime, die nachgewiesen werden konnten, waren Staphylokokken. Als Antibiotikum wurden häufig gewebegängige Lincosamide (z.B. Clindamycin) gewählt, eine Kombination aus einem Penicillin und eines Beta-Lactamaseinhibitors (z.B. Piperacillin und Tazobactam) und/ oder Fluorchinolone (z.B. Ciprofloxacin). In 22 % der Fälle wurde auf eine Antibiose verzichtet. Die folgende Tabelle beschreibt die postoperativ erlittenen Wundheilungsstörungen der 35 Patienten näher. (**Tab. 15**)

Wundheilungsstörung	Abs./ rel. Häufigkeiten + SD	
	n	% bzw. SD
<b>Aufenthalt</b>		
Primär	12	34,3
Sekundär (bis 4 Monate)	18	51,4
Primär und sekundär	2	5,7
Sekundär und tertiär	2	5,7
<b>Zeitpunkt (Tage nach Eingriff)</b>		
Primär	11	± 7
Sekundär	31,9	± 18,2
<b>Lokalisation</b>		
Sternum	22	62,9
Thorakotomie	4	11,4
Bein	7	20
Sternum + Bein	1	2,9
Sternum + Leiste	1	2,9
<b>Vac-Behandlung</b>		
Dauer Vac-Behandlung (in Tagen)	17,1	± 15,2
<b>Tiefe der Wundheilungsstörung</b>		
Oberflächlich (Haut, Subkutis)	19	54,3
Tief (offene Faszie bis Sternum)	14	40
Ausgeprägte Mediastinitis	2	5,7
<b>Cerclagen</b>		
intakt	24	68,6
Nur entfernt	7	17,1
Reverdrahtung	4	11,4
<b>Keime</b>		
Hautflora	4	11,4
Staph. aureus, epidermidis, -hominis, MRSA	11	31,4
Klebsiella oxytoca u. pneumoniae	2	5,7
Escherichia Coli	4	11,4
Pseudomonas aeruginosa	3	8,6
Kein Nachweis	15	42,9
<b>Antibiose</b>		
Fluorchinolone (Levofloxacin, Ciprofloxacin)	9	25,7
Piperacillin/Tazobactam, Flucloxacillin	5	14,3
Cephalosporine (Cefpodoxim, -triaxon, -azolin)	3	8,6
Lincosamide (Clindamycin)	11	28,6
Glycopeptide (Teicoplanin)	1	2,9
Cotrimoxazol	1	2,9
Doxycyclin	1	2,9
Keine Antibiotikagabe	8	22,9

Tabelle 15: Postoperative Wundheilungsstörungen der Studienpatienten, n = Anzahl;  
% = relative Häufigkeit; SD = Standardabweichung

### 3.2.3.1 Vergleich postoperativer Wundheilungsstörungen

Die Gruppe mit Vitamin D-Mangel entwickelte im Vergleich zur Gruppe mit optimalen Vitamin D-Spiegeln häufiger postoperative Wundheilungsstörungen (12 % vs. 9 %,  $p = 0,63$ ). Dabei war oftmals eine VAC-Anlage zur Unterstützung der Wundheilung erforderlich. (8 % vs. 0 %). (**Abb. 12**)

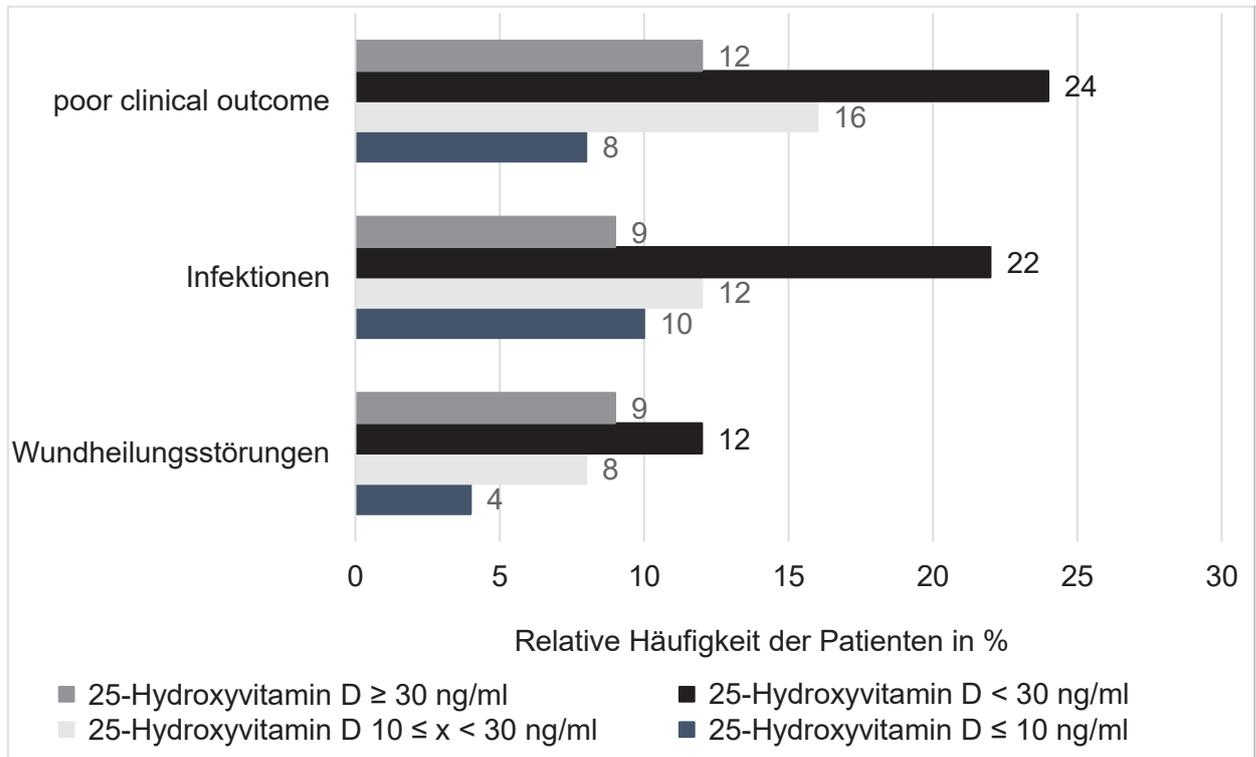


Abbildung 12: Vergleich des poor clinical outcome, Infektionen, Wundheilungsstörungen der Studienpatienten, gruppiert nach Operationsfolgen

### 3.2.4 ICU Liegezeit, Dauer des Krankenhausaufenthaltes

Die Studienteilnehmer lagen im Schnitt  $48,2 \pm 90,4$  Stunden auf der Intensivstation und waren  $14,4 \pm 15,8$  Tage stationär. (**Tab. 16**)

Aufenthaltszeiten	Abs. Häufigkeiten + SD	
	n	SD
ICU-Liegezeit in Stunden	48,2	90,4
Krankenhaustage ab OP	14,4	15,8

Tabelle 16: ICU Liegezeit und Dauer des Krankenhausaufenthaltes; n = Anzahl; SD = Standardabweichung

Im Vergleich der Untergruppen war Vitamin D-Mangel nicht signifikant mit einem längeren Aufenthalt auf der Intensivstation (51 h vs. 26 h,  $p = 0,15$ ) und einer längeren Krankenhausverweildauer assoziiert (15 d vs. 11 d,  $p = 0,15$ ). (**Abb. 13**)

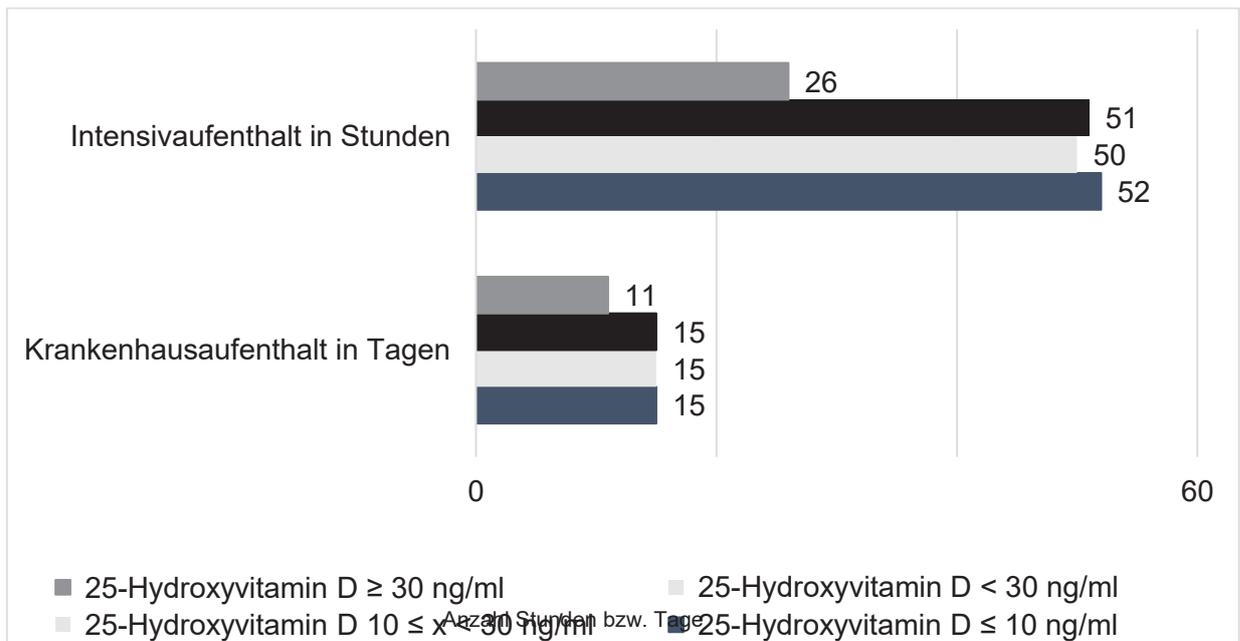


Abbildung 13: Vergleich der Intensiv- und Krankenhausaufenthalte der Studienpatienten, gruppiert nach Aufenthaltszeiten

### 3.2.5 Entlassung

In 88 % der Fälle wurden die Patienten nach Hause oder direkt in die Rehabilitation entlassen. Sieben Patienten sind während des Primäraufenthaltes verstorben. (Tab. 17)

Verbleib nach Krankenhausaufenthalt	Abs./ rel. Häufigkeiten	
	n	%
Nach Hause/Reha	266	88,7
Externe Abteilung/Krankenhaus	27	9
Verstorben	7	2,3

Tabelle 17: Entlassung der Studienpatienten aus dem Krankenhaus bzw. Tod im Krankenhaus; n = Anzahl; % = rel. Häufigkeit

### 3.2.6 Gesamtmortalität nach sechs Monaten Follow-up

Bei einem Follow-up von sechs Monaten nach der Operation lag die Gesamtmortalität bei 3 %. Neben den sieben Patienten, die im Primäraufenthalt starben, sind zwei nach Entlassung aus dem Universitätsklinikum verstorben. (**Tab. 18**)

	n	%
<b>Mortalität</b>	9	3

Tabelle 18: Mortalität der Studienpatienten nach sechs Monaten; n = Anzahl; % = relative Häufigkeit

Bei Betrachtung der Untergruppen zeigte sich, dass alle verstorbenen Patienten in der Vitamin D-Mangelgruppe befanden (3,4 % vs. 0 %, p = n.a.). (**Abb. 14**)

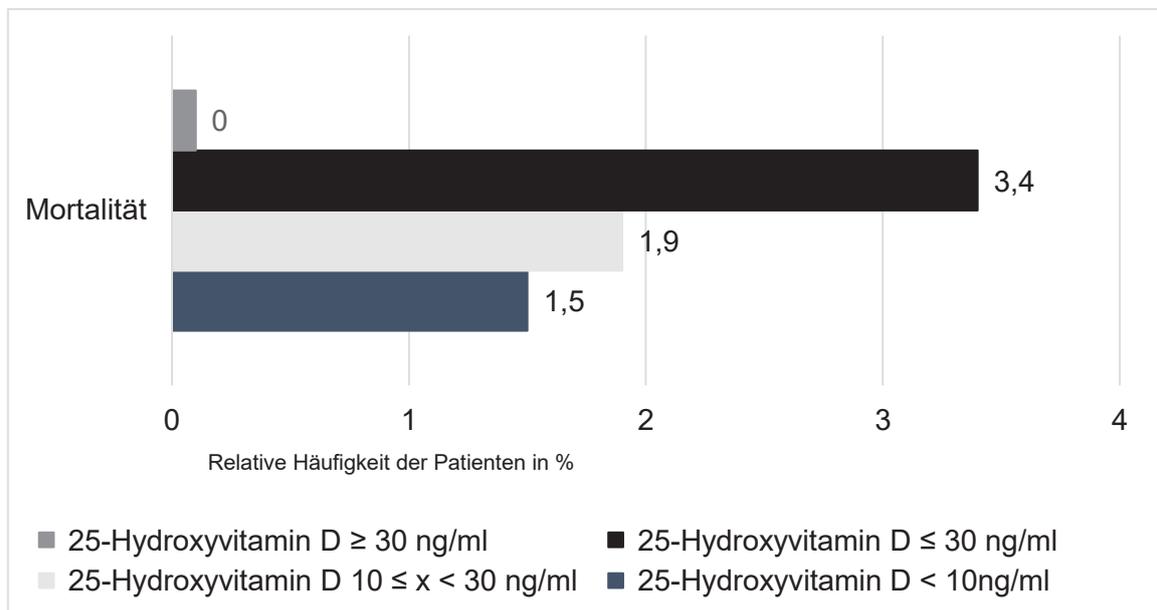


Abbildung 14: Vergleich der Mortalität der Studienpatienten, gruppiert nach Vitamin D-Spiegel

### 3.2.7 Untergruppenanalyse

In der Untergruppenanalyse wurden vier Patientengruppen (Vitamin D-Spiegel <5 ng/ml; 5- <10 ng/ml; 10- <15 ng/ml; 15- <20 ng/ml) mit einer Referenzgruppe mit Vitamin D-Spiegeln über 20 ng/ml hinsichtlich des peri- und postoperativen Outcomes verglichen. Für das Auftreten von Infektionen, Wundheilungsstörungen sowie die Morbidität zeigte sich, dass Patienten mit einem Vitamin D-Spiegel von 10 bis <15 ng/ml im Vergleich mit den beiden anderen Gruppen einen komplikations-trächtigeren Verlauf hatten. Sie erlitten häufiger Infektionen (**Abb. 15**) sowie Wundheilungsstörungen (**Abb. 16**) und zeigten eine höhere Morbidität (**Abb. 17**).

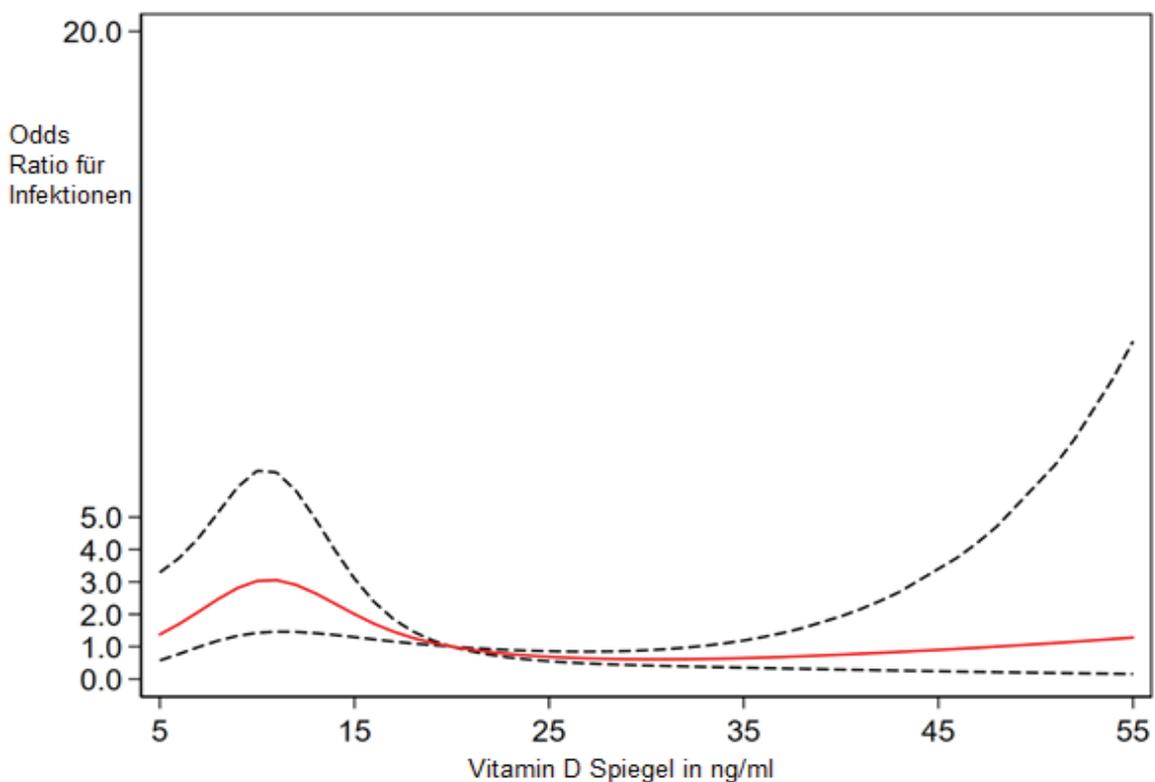


Abbildung 15: Auftreten von Infektionen der Studienpatienten in Abhängigkeit vom Vitamin D-Status

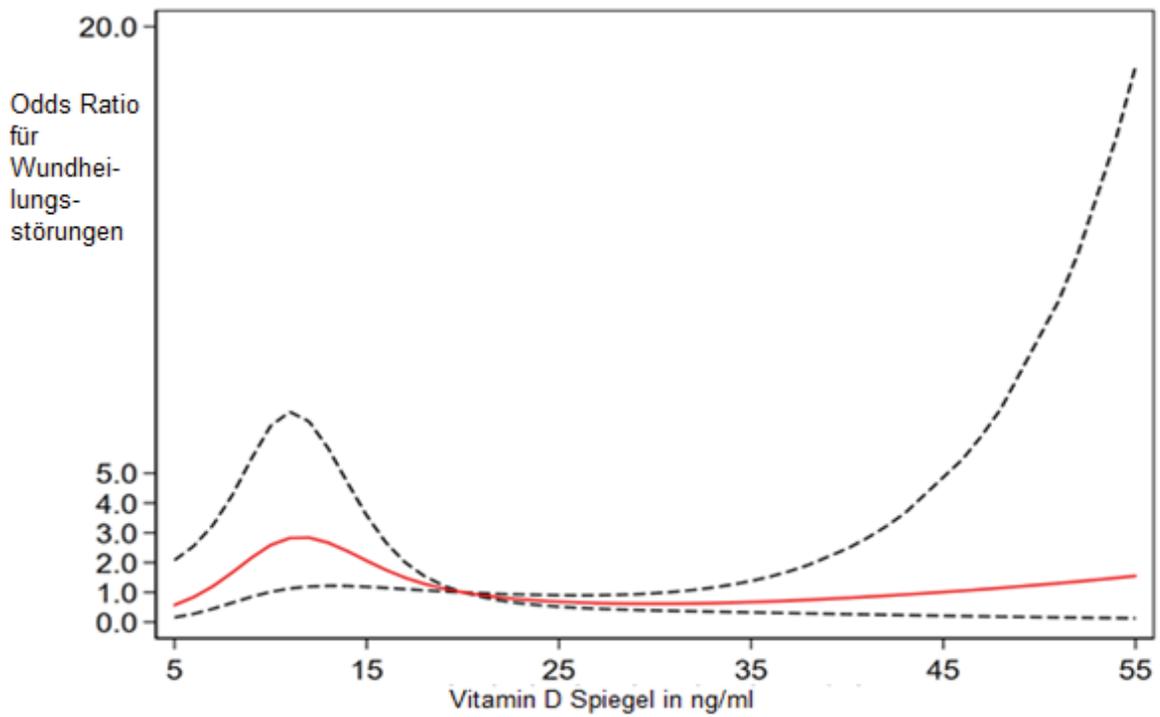


Abbildung 16: Auftreten von Wundheilungsstörungen der Studienpatienten in Abhängigkeit vom Vitamin D-Status

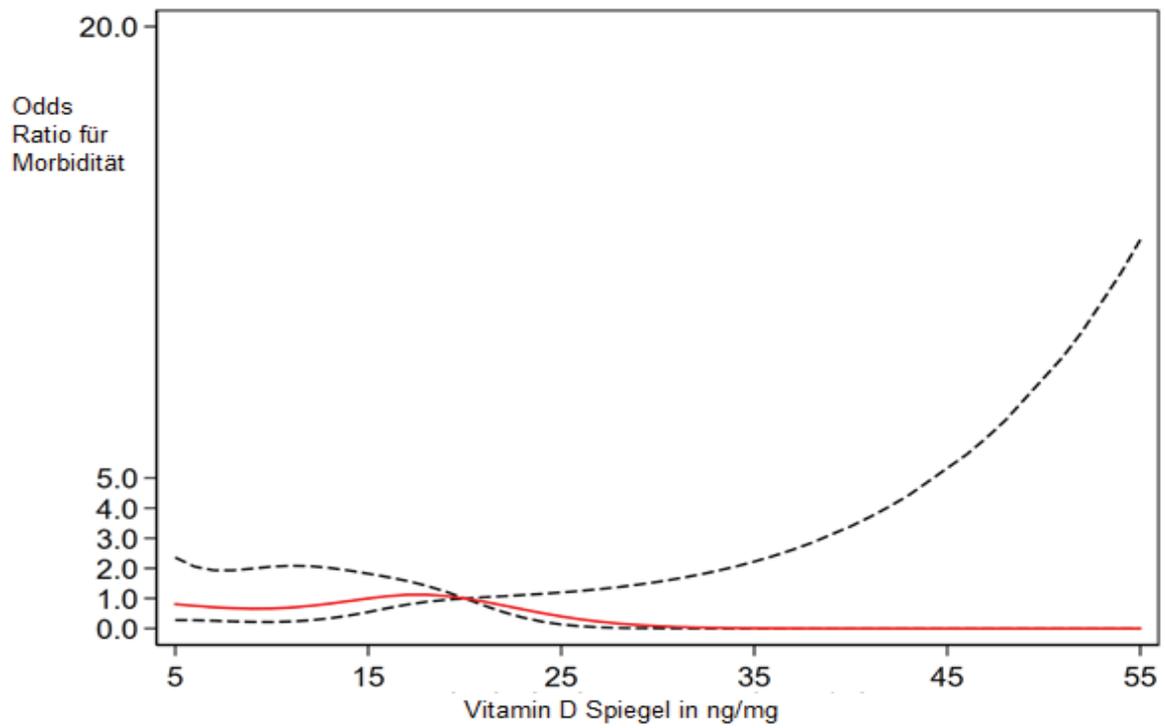


Abbildung 17: Morbidität der Studienpatienten in Abhängigkeit vom Vitamin D-Status

Auch nach Berücksichtigung von Einflussvariablen in Modell B (Alter, Geschlecht, Körperoberfläche) sowie in Modell C (zusätzlich NYHA-Klassifikation, Pumpfunktion, Bluthochdruck, insulinabhängiger Diabetes mellitus, gemessene Leukozyten und HbA1c-Werte) wird der komplikationsträchtigerer Verlauf in der Subgruppe bestätigt. **(Tab. 19)** Einzige Ausnahme stellt im Modell B die Gruppe mit Vitamin D-Spiegel unter 5 ng/ml dar, bei der die Morbidität höher erscheint. Die gleiche Untergruppe zeigt trotz des schweren Mangels in Modell A und B ein selteneres Auftreten von Wundheilungsstörungen, sogar im Vergleich zur Referenzgruppe. Auch die Infektionshäufigkeit und Morbidität nimmt nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, Körperoberfläche, Herzfunktionsparametern und kardiovaskulären Risikofaktoren ab, bleibt aber über der Referenzgruppe. Demgegenüber steigt die Chance für Infektionen und Morbidität in den anderen Subgruppen nach Anpassung der Einflussvariablen in Modell B und C im Vergleich zur Referenzgruppe. **(Tab. 20)**

Modelle	Anpassung an Einflussfaktoren
Modell A	Keine
Modell B	Alter, Geschlecht, Körperoberfläche
Modell C	Alter, Geschlecht, Körperoberfläche, NYHA Klassifikation, Pumpfunktion, Arterieller Hypertonus, insulinabhängiger DM Typ 2, HbA1C, Leukozyten

*Tabelle 19: Modellbeschreibung der Untergruppenanalyse der Studienpatienten*

Outcome	Modell A	Modell B	Modell C
<b>Infektionen</b>			
Vitamin D-Kategorie - odds ratio [95 % KI]			
< 5 ng/ml	2,15 [0,71; 6,51]	2,27 [0,74; 6,98]	1,17 [0,37; 7,69]
5 bis < 10 ng/ml	2,92 [1,20; 7,12]	3,00 [1,20; 7,46]	3,43 [0,97; 12,04]
10 bis < 15 ng/ml	4,11 [1,67; 10,10]	4,30 [1,74; 10,67]	6,20 [1,81; 21,23]
15 bis < 20 ng/ml	1,91 [0,66; 5,53]	2,21 [0,75; 6,48]	2,46 [0,57; 10,65]
≥ 20 ng/ml (Referenz)	1	1	1
Hosmer and Lemeshow Test	1	0,299	0,233
C Statistik	0,632	0,66	0,752
<b>Wundheilungsstörungen</b>			
Vitamin D-Kategorie - odds ratio [95 % KI]			
< 5 ng/ml	0,87 [0,16; 4,73]	0,85 [0,15; 4,83]	0
5 bis < 10 ng/ml	2,08 [0,67; 6,41]	1,74 [0,54; 5,58]	1,86 [0,43; 8,05]
10 bis < 15 ng/ml	3,6 [1,20; 10,72]	3,58 [1,18; 10,82]	4,06 [0,99; 16,68]
15 bis < 20 ng/ml	1,84 [0,50; 6,77]	2,28 [0,60; 8,59]	3,11 [0,59; 16,42]
≥ 20 ng/ml (Referenz)	1	1	1
Hosmer and Lemeshow Test	1	0,208	0,237
C Statistik	0,635	0,71	0,762
<b>Morbidität</b>			
Vitamin D-Kategorie - odds ratio [95 % KI]			
< 5 ng/ml	4,11 [0,92; 18,29]	4,67 [1,03; 21,10]	2,40 [0,17; 33,38]
5 bis < 10 ng/ml	2,39 [0,59; 9,63]	2,48 [0,60; 10,20]	6,94 [0,70; 68,26]
10 bis < 15 ng/ml	4,48 [1,17; 17,06]	4,48 [1,17; 17,18]	14,62 [1,52; 140,4]
15 bis < 20 ng/ml	3,16 [0,73; 13,93]	3,48 [0,78; 15,59]	8,22 [0,67; 100,2]
≥ 20 ng/ml (Referenz)	1	1	1
Hosmer and Lemeshow Test	1	0,514	0,576
C Statistik	0,634	0,673	0,806

Tabelle 20: Untergruppenanalyse der Studienpatienten in drei Modellen; KI = Konfidenzintervall

## 4 Diskussion

Ziel dieser Beobachtungsstudie war es, den präoperativen Vitamin D-Status von 300 Patienten, die elektiv zur ACVB-Operation geladen waren, zu charakterisieren und ihn anschließend mit dem klinischen Outcome zu korrelieren. Zusätzlich sollten bei allen Patienten die prä- und postoperativen LL37-Serumspiegel bestimmt und mit dem Vitamin D-Status und den postoperativen Infektionen sowie Wundheilungsstörungen korreliert werden. Die Mehrheit der Studienpatienten wiesen einen Vitamin D-Mangel auf. Dabei zeigten Patienten mit Vitamin D-Mangel einen komplikationsträchtigeren Verlauf, der innerhalb der Studienpopulation jedoch keine statistische Signifikanz erreichte.

### 4.1 Einfluss des Vitamin D-Status auf das Outcome nach aortokoronarer Bypassoperation

Stratifiziert man die Studienteilnehmer nach ihrem Vitamin D-Status wird deutlich, dass ein Vitamin D-Mangel mit einer erhöhten peri- und postoperativen Komplikationsrate assoziiert ist. Bei ausgeglichenem Risikoprofil (log. Euroscore 1,6 vs. 1,62,  $p = 0,91$ ) hatten Patienten mit Vitamin D-Mangel, verglichen mit solchen mit suffizientem Vitamin D-Haushalt, mehr peri- und postoperative Ereignisse (kombinierter Endpunkt: Herzinfarkt, Re-Operation, Reanimation, low cardiac output syndrom, Apoplex, akutes Nierenversagen, respiratorische Insuffizienz: 24,3 % vs. 12,1 %,  $p = 0,11$ ), mehr postoperative Infektionen (21,7 % vs. 9 %,  $p = 0,087$ ) und mehr postoperative Wundheilungsstörungen (12 % vs. 9 %,  $p = 0,63$ ). Zusätzlich zeigte sich bei den Vitamin D-Mangel Patienten eine höhere Mortalität (3,4 % vs. 0 %) sowie längere Intensiv- (50,9 h vs. 26,6 h,  $p = 0,15$ ) und Krankenhausverweildauern (14,9 Tage vs. 10,7 Tage,  $p = 0,15$ ). Hierbei handelt es sich jedoch nur um Trends, nicht um signifikante Unterschiede.

267 von 300 Studienteilnehmern litten an moderatem oder schwerem Vitamin D-Mangel (25-Hydroxyvitamin D < 30 ng/ml). Ein ähnliches Bild boten auch herzchirurgische Patienten einer australischen Studie. Von 80 Studienteilnehmern hatten 92,5 % einen präoperativ gemessenen Vitamin D-Spiegel unter 30 ng/ml. (117) Intensivpflichtige chirurgische Patienten haben in 50-90 % der Fälle einen Vitamin D-Mangel und eine zwei- bis dreifach erhöhte Mortalität. (118) (119) (120)

Zittermanns Untersuchung mit herzchirurgischen Patienten bestätigt unser Ergebnis. In seiner Studie waren jedoch sowohl Vitamin D-Mangelpatienten, als auch eine kleine

Anzahl an Patienten mit Vitamin D-Hypervitaminose im Vergleich zur Gruppe mit ausgeglichenem Vitamin D-Haushalt einem höheren Risiko für kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse ausgesetzt. (8) Ähnlich wie in unserer Studie waren die kombinierten Endpunkte nämlich das Auftreten eines Myokardinfarkts, eines low cardiac output syndroms, eines Schlaganfalls oder der Tod im Krankenhaus. Diese Korrelation traf in unserer Studie nur auf die Kohorte mit Vitamin D-Mangel zu, da wir keinen Patienten mit Hypervitaminose einschließen konnten. Eine amerikanische Pilotstudie mit herzchirurgischen Patienten zeigt auch, dass niedrige Vitamin D-Spiegel mit postoperativen Komplikationen, wie Herzrhythmusstörungen, respiratorischer Insuffizienz und verlängerter inotroper Kreislaufunterstützung assoziiert sind. (121) Dieser Zusammenhang trifft auch auf unser Patientenkollektiv zu. Ein Endpunkt unserer Studie war auch das Auftreten von postoperativen Myokardinfarkten. Kein Patient aus der Kohorte mit suffizientem Vitamin D-Spiegel erlitt einen postoperativen Myokardinfarkt. Hingegen hatten sieben Patienten aus der Mangelkohorte akute postoperative Herzinfarkte und viermal so viele innerhalb von 90 Tagen vor der Operation. Auch Giovanucci et al. beschreiben in ihrer prospektiven Studie eine erhöhte Rate an Myokardinfarkten bei Patienten mit Vitamin D-Mangel. (122) Eine U-förmige Assoziation zwischen Vitamin D-Status und Mortalität, wie in Zittermanns Studie, war auch das Ergebnis einer dänischen Studie im hausärztlichen Rahmen. Dabei war besonders ein sekundärer Hyperparathyreoidismus mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. (123) Dass ein erhöhter Parathormonspiegel, meist in Folge eines Vitamin D-Mangels, eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität und Gesamtmortalität bedingt, ist bekannt. (124) (125) (126) Zwar haben wir das Parathormon nicht bestimmt, höchstwahrscheinlich waren aber auch die Level der Patienten unserer Vitamin D-Mangel Gruppe erhöht. Eine inverse Korrelation des 25-Hydroxyvitamin D-Spiegels zur Gesamtmortalität war auch das Ergebnis einer epidemiologischen Studie zu Chancen der Verhütung, Früherkennung und optimierten Therapie chronischer Erkrankungen in einer deutschen Patientenkohorte (ESTHER Studie). (127) Zu den chronischen Erkrankungen zählten vor allem Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Malignomerkrankungen. Dass ein ausgeglichener Vitamin D-Haushalt nicht nur langfristig die Entstehung chronischer Erkrankungen beeinflusst, sondern auch kurzfristig die Morbidität und Mortalität, zeigt die LURIC (Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health) Studie. Sowohl ein Mangel an 25-Hydroxyvitamin D, als auch an  $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin D bei Patienten, die elektiv zur Koronar-

angiographie in ein Krankenhaus der Maximalversorgung geladen waren, war im 7-Jahres-Follow-up mit einer erhöhten Gesamtmortalität und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert. Die Korrelation war unabhängig von kardiovaskulären Risikofaktoren, dem Alter und der KHK-Diagnose. (4) Eine Metaanalyse von randomisierten kontrollierten Studien sah hingegen keine statistisch signifikante Mortalitätsreduktion oder Senkung des kardiovaskulären Risikos in Abhängigkeit zum gemessenen Vitamin D-Spiegel. (128) Dass ein Vitamin D-Mangel auch im intensivmedizinischen Setting mit einem verlängerten Krankenhausaufenthalt, einer erhöhten Mortalitätsrate und vermehrten Kosten verbunden ist, zeigt eine amerikanische Beobachtungsstudie mit chirurgischen Intensivpatienten. Patienten mit Vitamin D-Spiegeln unter 13 ng/dl hatten im Durchschnitt eine annähernd doppelt so lange Verweildauer auf der Intensivstation und verursachten doppelt so hohe Kosten. Kein Patient mit einem Vitamin D-Spiegel über 27 ng/dl starb. Die Korrelationen zeigten sich auch unabhängig von Alter, Rasse, Geschlecht und bestehender Komorbiditäten signifikant. Die Patienten waren jedoch im Gegensatz zu unseren Studienpatienten knapp 20 Jahre jünger und hatten in 60 % der Fälle einen afroamerikanischen Ursprung. Außerdem benötigten 80 % der 258 Patienten wegen unfallchirurgischer Erkrankungen intensivmedizinische Betreuung. (129) Auch wenn die Parameter des Patientenkollektivs der amerikanischen Studie von denen unserer Studienpatienten abweichen, wird deutlich, dass schwer kranke, intensivpflichtige Patienten von einem ausgeglichenen Vitamin D-Haushalt profitieren. Dies scheint auch bei dem von uns untersuchten Patientenkollektiv im Rahmen einer elektiven ACVB-Operation der Fall zu sein.

#### 4.2 Potentielle Ursachen für eine erhöhte peri- und postoperative Komplikationsrate bei Vitamin D-Mangel

Vitamin D ist ein pleiotropes Hormon, das über den VDR Einfluss auf das Outcome nach aortokoronarer Bypassoperation nehmen kann. Seine Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System, die Blutgerinnung und das Immunsystem könnten dabei am ehesten die erhöhte peri- und postoperative Komplikationsrate bei Vitamin D-Mangel erklären.

Vitamin D senkt den systemischen Blutdruck, indem es inhibierend auf die Aktivität des Renin-Angiotensin-Systems wirkt. Den Beweis liefern Humanstudien, in denen ein Vitamin D-Mangel, unabhängig von VDR-Polymorphismen, mit der Entwicklung

arterieller Hypertonie korrelierte. (130) Ebenso führte Ganzkörper-UVB-Bestrahlung zur Senkung des Blutdrucks bei Patienten mit mildem Hypertonus. (131) In einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie konnte eine Senkung des Blutdrucks bei Patienten mit Bluthochdruck durch eine Langzeit Vitamin D-Substitution erreicht werden. (132) Ein alternativer pathophysiologischer Mechanismus für die Entstehung eines arteriellen Hypertonus bei Vitamin D-Mangel konnte in vitro gezeigt werden. Calcitriol reduziert die durch Acetylcholin- und ATP-induzierte endothelabhängige Gefäßkontraktion, indem die Prostacyklinfreisetzung und die Kalziumspiegel im Zytosol vermindert werden. Über diesen Mechanismus könnte der vaskuläre Tonus ebenfalls gesenkt werden. (133) Eine Normotonie bei ausgeglichenem Vitamin D-Haushalt wirkt zusätzlich einer Linksherzhypertrophie entgegen. Darüber hinaus wirkt Vitamin D direkt kardioprotektiv, indem es die myokardiale Struktur erhält und einem Remodelling entgegenwirkt. (77) Es fördert den Kalziumeinstrom über spannungsabhängige Kalziumkanäle und erhöht darüber die Inotropie und Lusitropie. (81) (82) (83) (84) (85) Zusätzlich vermindert es die Expression des Brain-natriuretic-Peptid (BNP) und erhöht die Freisetzung von Myotrophin. Sowohl der günstige Einfluss auf den Blutdruck als auch der direkte Einfluss auf die Myokardfunktion könnte einer peri- oder postoperativen Herzinsuffizienz entgegenwirken.

Auch in unserer Studie korrelierte der Vitamin D-Status mit Herzfunktionsparametern. In der Gruppe mit optimalem Vitamin D-Status klagten signifikant weniger Patienten über Luftnot bei Belastung als in der Gruppe mit Vitamin D-Mangel (45 % vs. 68 %,  $p = 0,008$ ). Verglichen mit optimalen Vitamin D-Spiegeln war bei Vitamin D-Mangel signifikant seltener die Pumpfunktion des Herzens erhalten (88 % vs. 68 %,  $p = 0,019$ ). Vornehmlich war sogar schwerer Vitamin D-Mangel mit einer nicht erhaltenen Pumpfunktion assoziiert (37 % vs. 12 %,  $p = 0,006$ ). Des Weiteren benötigten Patienten mit Vitamin D-Mangel im postoperativen Verlauf häufiger inotrope medikamentöse oder maschinelle Kreislaufunterstützung als Patienten mit suffizientem Vitamin D-Status (13,1 % vs. 3 %,  $p = 0,9$ ).

Ein ähnliches Ergebnis zeigte auch die oben genannte LURIC Studie. Vitamin D-Mangel Patienten hatten nicht nur ein erhöhtes Risiko für einen plötzlichen Herztod aufgrund von Herzversagen, sondern auch eher eine hohe Einstufung in die NYHA-Klassifikation und eine geminderte linksventrikuläre Funktion. (134) Auch in

Zittermanns Arbeit mit herzchirurgischen Patienten waren hohe Herzinsuffizienzstadien mit niedrigeren Vitamin D-Spiegeln assoziiert. (135)

Neben seiner Wirkung auf das Herz-Kreislauf-System kann Vitamin D die Neigung zur Thrombenbildung senken und könnte damit unerwünschte peri- und postoperative Ereignisse, wie z.B. einen Apoplex, eine Thrombose oder einen Myokardinfarkt verhindern. Auf der einen Seite regt Vitamin D die Bildung des antikoagulierend wirkenden Thrombomodulin an, auf der anderen Seite kann es die Synthese des prokoagulierend wirkenden Thromboplastin hemmen. (74) Zusätzlich wird die Thrombogenität gesenkt, indem die Expression von Thrombospondin und Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1, einem fibrinolytisch wirkenden Protein, in glatten Gefäßmuskelzellen verringert wird. (75) In Übereinstimmung damit erlitten in unserem Patientenkollektiv solche mit Vitamin D-Mangel eher peri- oder postoperative Myokardinfarkt, wurden häufiger reanimiert und wiederholt operiert. Außerdem kam es in der Vitamin D-Mangelkohorte häufiger zu einem Apoplex.

Eine weitere potentielle Ursache für eine höhere postoperative Komplikationsrate und längere Hospitalisierungen bei Patienten mit Vitamin D-Mangel könnte sein Einfluss auf das Immunsystem sein. Vitamin D wirkt sowohl stimulierend als auch modulierend auf das angeborene und erworbene Immunsystem. Vitamin D initiiert die Synthese und Freisetzung von antimikrobiellen Peptiden und sorgt für eine angemessene Immunantwort, bei der Pathogene suffizient bekämpft werden, ohne dabei körpereigenen Schaden anzurichten. Dass Vitamin D das Immunsystem günstig beeinflusst, ist auch ein Ergebnis unserer Studie. Auch wenn kein signifikanter Zusammenhang feststellbar war, zeigte die Gruppe mit Vitamin D-Mangel, verglichen mit der suffizienten Gruppe, häufiger postoperative Infektionen (22 % vs. 9 %,  $p = 0,087$ ) und postoperative Wundheilungsstörungen (12 % vs. 9 %,  $p = 0,63$ ). Klinische Studien bestätigen die Relevanz von Vitamin D im angeborenen Immunsystem. Mutmaßlich führt eine eingeschränkte Synthese von radikalen Sauerstoffspezies und eine verminderte Cathelicidinsynthese bei Vitamin D-Mangel zu einer erhöhten Anfälligkeit für Infektionen mit dem Mykobakterium tuberculosis. (136) (137) (138) Durch die VDR-gesteuerte Senkung der Expression von Hecpidin scheint ferner Eisen aus der Zelle geschleust zu werden. Dies führt zu ungünstigen Lebensbedingungen für intrazelluläre Pathogene. (91) In einer prospektiven Studie mit Patienten, die wegen ambulant erworbenen Pneumonien hospitalisiert wurden, war die

Mortalität bei Patienten mit Vitamin D-Mangel fast um den Faktor 13 höher als bei Patienten, die einen suffizienten Vitamin D- Haushalt aufwiesen. Die Assoziation war nicht durch mögliche Störfaktoren, wie z.B. das Alter, Komorbiditäten und der Schwere der akuten Pneumonie erklärbar. (97) Zu postoperativen Infekten zählten auch Wundinfektionen, die oft mit Wundheilungsstörungen einhergingen. Bei suffizienten Vitamin D-Spiegeln soll die Pathogenerkennung durch Toll-Like-Rezeptoren auf Keratinozyten verbessert sein und die antimikrobielle Immunantwort das Auftreten von Wundinfektionen verhindern. (139)

Laut einer experimentellen Arbeit von Börgerman et al. ist die Infektanfälligkeit nach einer Bypassoperation unter Einsatz der HLM per se bereits erhöht sein. Die Operation könnte die Proliferation von Monozyten und Neutrophilen sowie die Zytokinsynthese und Antigenpräsentation beeinträchtigen. Nach Anschluss der Herzlungenmaschine wird die proinflammatorische Zytokinsynthese übergangsweise herunterreguliert. Außerdem könnte der Blutkontakt zu fremden Oberflächen und der Einfluss von Schwerkraft zu Unterdrückung der Leukozytenfunktion führen. (140) Das Vorliegen eines zusätzlichen Vitamin D-Mangels könnte dann die Infektions- und Sepsisrate um den Faktor 1,5 erhöhen. (141) Sowohl das 25-Hydroxyvitamin D als auch sein aktiver Metabolit könnten signifikante Vorhersagewerte für septische Krankheitsverläufe sein. (142) (143) In Asakuras experimentellem Modell mit septischen Ratten konnte  $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin D zusätzlich das Auftreten einer durch Lipopolisaccarden ausgelösten disseminierten intravasalen Gerinnung günstig beeinflussen. (144) Eine italienische Studie von Cecchi et al. mit septischen intensivpflichtigen Patienten konnte hingegen keinen Zusammenhang zwischen gemessenen Vitamin D-Spiegeln und klinischen Krankheitsverläufen feststellen. Es handelte sich jedoch um eine monozentrische Studie mit limitierter Patientenanzahl. (145) Kritisch kranke Patienten mit kompliziertem intensivmedizinischem Verlauf scheinen besonders auf die pleiotropen Effekte von Vitamin D angewiesen zu sein. Bei Vitamin D-Insuffizienz sichert die Parathormonachse eine ausreichende Umsetzung des 25-Hydroxyvitamin D-Substrats in den aktiven Metaboliten mit der Folge von erhöhtem Knochenabbau. Bei schwerem Mangel ist der Substratverbrauch der renalen und extrarenalen  $1\alpha$ -Hydroxylase jedoch so hoch, dass ein Ungleichgewicht zwischen Substratangebot und -bedarf entsteht. (49) Die gesundheitsfördernden pleiotropen Effekte, besonders die auf das Immunsystem und Herz-Kreislauf-System, können nicht mehr vermittelt werden. Die Folge ist eine Aggravation bestehender

Organdysfunktionen. (146) Spätestens in solchen Fällen ist eine Vitamin D-Substitution zu diskutieren.

#### 4.3 Untergruppenanalyse – Vitamin D-Mangel ist nicht gleich Vitamin D-Mangel

Bei näherer Analyse der Untergruppen zeigt sich, dass der Zusammenhang von Vitamin D-Mangel zu peri- und postoperativen Komplikationen, wie Infektionen, Wundheilungsstörungen und Morbidität nicht invers korreliert ist. Im Vergleich zur Referenzgruppe mit Vitamin D-Spiegeln über 20 ng/ml weist die Gruppe mit Vitamin D-Spiegeln von 10 bis kleiner 15 ng/ml einen komplikationsträchtigeren Verlauf auf, als die mit Werten unter 10 ng/ml. Die Gruppe mit Spiegeln unter 5 ng/ml zeigt trotz des schweren Vitamin D-Mangels nach Adjustierung für Einflussvariablen, wie Alter, Geschlecht, Körperoberfläche, Herzfunktionsparametern und kardiovaskulären Risikofaktoren eine abnehmende Infektionshäufigkeit und Morbidität sowie ein selteneres Auftreten von Wundheilungsstörungen. Letzteres sogar im Vergleich zur Referenzgruppe. Ein mutmaßlicher Grund könnte sein, dass ein derart schwerer Vitamin D-Mangel alternative Pathways in Gang setzt, die das Outcome günstig beeinflussen. Ob erst bei diesem schweren Mangel eine adäquate Kompensation der Vitamin D-Synthese über die Parathormonachse stattfindet und darüber die Umsetzung in das aktive Vitamin D hochreguliert wird oder massive lokale Mangelzustände die extrarenale  $1\alpha$ -Hydroxylase antreiben, bleibt unklar. Ein moderater Vitamin D-Mangel von 10-15 ng/ml scheint jedoch weniger Kompensationsmechanismen voranzutreiben und mit einem komplikationsträchtigeren Verlauf einherzugehen.

Bei der Untergruppenanalyse sollte jedoch bedacht werden, dass die Referenzgruppe gemäß Holicks Leitlinie, nach der ein normwertiger Vitamin D-Spiegel erst ab 30ng/ml beginnt, Patienten mit moderatem Vitamin D-Mangel einschließt. Die Untergruppenanalyse macht deutlich, dass die Ausprägung des Vitamin D-Mangels das Outcome nach koronarer Bypassoperation unterschiedlich beeinflusst. Ob es sinnvoll ist, im Stadium des schweren Mangels auf eine Vitamin D-Substitution zu verzichten, um von alternativen Kompensationsmechanismen zu profitieren und um welche alternativen Pathways es sich handelt, bleibt offen und muss in weiteren klinisch/ experimentellen Studien herausgefunden werden.

#### 4.4 Cathelicidin und postoperative Infektionen

In Anbetracht des antimikrobiellen, immunmodulierenden und immunstimulierenden Potentials könnte eine mögliche Erklärung für eine erhöhte Infektanfälligkeit unter Vitamin D-Mangel die unzureichende Freisetzung des antimikrobiellen Peptids Cathelicidin (LL37) sein. In unserer Studie hatte die Gruppe mit suffizientem Vitamin D-Haushalt präoperativ niedrigere Cathelicidinspiegel als die mit Vitamin D-Mangel (31,9 ng/ml vs. 33,2 ng/ml,  $p = 0,67$ ). In Übereinstimmung damit waren in der Vitamin D-Mangelgruppe die gemessenen präoperativen Leukozyten signifikant höher als in der Vitamin D-Mangelgruppe (7,84 vs. 6,85,  $p = 0,009$ ), in der Gruppe mit schwerem Mangel sogar noch höher (8,21 vs. 6,85,  $p = 0,002$ ). Am ersten postoperativen Tag stieg der LL37-Spiegel in beiden Gruppen an, wobei er in der Vitamin D-Mangel Gruppe stärker anstieg (32,9 ng/ml vs. 36,1 ng/ml,  $p = 0,3$ ). Eine mögliche Erklärung könnte das häufigere Auftreten von postoperativen Infektionen in der Gruppe mit Vitamin D-Mangel sein (21,7 % vs. 9 %,  $p = 0,087$ ). Das Immunsystem musste sich häufiger mit postoperativen Infektionserregern auseinandersetzen und fuhr die angeborene Immunantwort hoch. Am siebten postoperativen Tag fielen die LL37-Level auf Werte oberhalb des präoperativen Ausgangswertes ab (32,6 ng/ml vs. 34,4 ng/ml,  $p = 0,58$ ). Dies könnte darauf hindeuten, dass das angeborene Immunsystem auch zu diesem Zeitpunkt in der Kohorte mit Vitamin D-Mangel häufiger noch mit Infektionserregern konfrontiert war. Insgesamt handelt es dabei jedoch um spekulative Zusammenhänge, statistisch signifikante Unterschiede konnten in den einzelnen Gruppen nicht festgestellt werden.

Dass eine hochgefahrte Immunantwort mit einer vermehrten Ausschüttung von antimikrobiellen Peptiden einhergeht, zeigt eine unfallchirurgische Studie von Lippross et al. aus dem Kieler Universitätsklinikum. In der Studie wurde Serum von vielfach verletzten Patienten gesichert und antimikrobielle Peptide, darunter auch LL37, gemessen. Dabei zeigte das Serum von traumatisierten Patienten größere antimikrobielle Aktivität gegen grampositive und gramnegative Bakterien als Serum von gesunden Probanden. (147) Eine klinische Studie mit Hämodialysepatienten bestätigt das antimikrobielle Leistungsvermögen von Cathelicidin. Danach sollen niedrige Level an Cathelicidin mit einem doppelt so hohen Risiko einhergehen, an Infektionen zu sterben. (148) Cathelicidin ist ein antimikrobielles Peptid, das neben dem breiten Spektrum an antibakteriellen, antiviralen und antifungalen Wirkungen auch immunstimulierendes und -modulierendes Potential hat. Dieses Leistungs-

vermögen könnte dazu beitragen postoperative Infektionen nach aortokoronaren Bypassoperationen, wie Pneumonien, Harnwegsinfekte, Wundinfekte und die Entwicklung eines septischen Verlaufs zu verhindern. Hohe Cathelicidin-konzentrationen findet man in Zellen, die in direktem Kontakt mit der Umwelt und potentiellen pathogenen Eindringlingen stehen, zum Beispiel in Epithelzellen des Speise- und Atemwegs, aber auch in Zellen des angeborenen Immunsystems, besonders Makrophagen und neutrophile Granulozyten, die das Vorläuferpeptid HCAP18 in intrazellulärer Granula speichern. (149) (150) (151) (152) (153) (154) Im tierexperimentellen Modell konnten antivirale und antibakterielle Effekte bereits nachgewiesen werden. In murinen Zellen, die mit Influenzaviren infiziert waren, konnte das Krankheitsausmaß und die Virusreplikation signifikant gesenkt werden. (108) Aus Hasenleukozyten isoliertes Cathelicidin zeigte antibakterielle Effekte, sowohl gegen grampositive als auch gramnegative Erreger. (155) Des Weiteren waren LL37-Knockoutmäuse anfälliger für Infekte als Wildtypmäuse. (51) Niedrige Konzentrationen an LL37 können die Bildung bakterieller Biofilme verhindern, hohe Konzentrationen den Selbigen sogar zerstören. (96) Einzig diskussionswürdig ist die relativ geringe Spezifität von LL37 bezüglich der Unterscheidung zwischen bakteriellen und eukaryotischen Zellen. Niedrig konzentriert bindet es aufgrund der negativ geladenen Polysaccharide bevorzugt an Bakterien, hoch konzentriert kann es zytotoxisch wirken, z.B. hämolytisch. (156) (157) LL37 reguliert die Gentranskription von zahlreichen Chemokinen (z.B. Interleukin-8, TNF-alpha, MCP-1) und Chemokinrezeptoren (z.B. Interleukinrezeptor 8) und unterstützt damit die Zellmigration. Es wirkt chemotaktisch auf Monozyten und Neutrophile und verstärkt die angeborene Immunantwort, indem es die Fusion von Lysosomen mit Phagosomen in Makrophagen fördert. (91) (158) LL37 ist nicht nur eine Waffe des angeborenen Immunsystems, sondern konnte auch in T- und B-Lymphozyten nachgewiesen werden. (159) In Dawinsons in vitro Studie moduliert LL37 die Differenzierung von dendritischen Zellen, indem es die Antigenaufnahme und -präsentation hochreguliert. Über eine erhöhte Freisetzung von T-Zell-stimulierenden Zytokinen treibt es die T-Zell-Differenzierung voran und verbindet so das angeborene und erworbene Immunsystem. (160) Teil einer Entzündungsreaktion ist auch der kontrollierte Zelluntergang. LL37 unterdrückt die Apoptose in Epithelzellen, um die Barriere gegen das eindringende Pathogen zu bewahren und die Zytokinausschüttung effektiv aufrecht zu erhalten. (161) (156)

Im Rahmen bakterieller Infektionen kann die Apoptose über die Aktivierung von FPR2- und P2X7-Rezeptoren auf Neutrophilen unterdrückt werden, damit sie weiter kampftüchtig gegen Pathogene sind. (162) Genauso kann die Apoptose induziert werden, damit eine infizierte Zelle phagozytiert wird. (163) Durch Unterdrückung der Freisetzung von TNF- $\alpha$  und Stickstoffspezies in Makrophagen, wird eine überschießende Immunantwort mit Gewebeschaden verhindert. (158) (164) Auf diese Weise schützt es vor einer letalen Endotoxindosis bei übermäßiger Stimulation von Makrophagen durch Lipopolysacchariden und wirkt der Entwicklung einer Sepsis entgegen. (158) Nach aortokoronarer Bypassoperation besteht im Operationsgebiet ein Gewebeschaden. Die Rekonstruktion erfordert eine Reihe von Immunabläufen. Dazu zählen der Einstrom von Immunzellen, die Beseitigung von Zelltrümmern und die Wiederherstellung des zerstörten Gewebes. Auch daran ist LL37 beteiligt. LL37 induziert über P2x7-Rezeptoren die Proliferation von Fibroblasten sowie über Formyl-Peptid-Rezeptor-like-1-Rezeptoren die Angiogenese und Arteriogenese. (165) (166) Es ist in Wundflüssigkeit nachweisbar und wird von Leukozyten, Epithelzellen und bei Hautverletzungen von Keratinozyten sekretiert. (167) (156) Es verbessert die Re-epithelialisierung und die Bildung von Granulationsgewebe und hat therapeutisches Potential, die Wundheilung zu unterstützen. (168) (161) Es vermittelt über NFkappa B die Rekrutierung von endothelialen Progenitorzellen, fördert die Neovaskularisierung und epitheliales Wachstum. (169) (170) Das porkine Pr39 Cathelicidin hemmt den Abbau von Hypoxie-indiziertem-Faktor-Protein-1 und trägt damit zur Angiogenese bei. (171) Pr39 induziert außerdem die Expression von Syndcans-1 und -4, einem Heparinsulfatproteoglycan, das sich an der Zelloberfläche befindet und an einer Vielzahl von Reparaturmechanismen über Bindung von Wachstumsfaktoren, wie dem VEGF und dem FGF, beteiligt ist. (95) (172)

Aufgrund seines Einflusses auf die Proliferation, Migration und Angiogenese ist LL37 auch Teil der Malignomforschung, wobei hier noch Uneinigkeit besteht. Auf der einen Seite sollen Cathelicidine für eine suffiziente Zytotoxizität von natürlichen Killerzellen gegenüber Tumorzellen erforderlich sein, auf der anderen Seite soll seine Expression in Malignomen unkontrolliert gesteigert sein. (96) (173)

Cathelicidine werden auch in Zukunft noch Gegenstand der medizinischen Forschung sein. In Zeiten hoher Antibiotikaresistenz sind alternative oder adjuvante Mittel im Kampf gegen Pathogene sehr gefragt. Cathelicidine könnten als Vorlage für eine

solche Alternative dienen. Dazu wurde bereits KR12 als kleinstes Fragment von LL37 identifiziert, das noch genügend antimikrobielle Aktivität zeigt. (174) Das therapeutische Potential als immunmodulierendes und antimikrobielles Peptid scheint dabei noch längst nicht ausgeschöpft zu sein.

#### 4.5 Limitationen

##### 4.5.1 25-Hydroxyvitamin D als Marker für den Vitamin D-Haushalt

Das in der humanen Haut synthetisierte 25-Hydroxyvitamin D entspricht knapp 90 % des im Körper befindlichen Vitamin D. (87) Seine Halbwertszeit im Blutkreislauf beträgt etwa zwei Wochen. Hingegen hat der aktive Metabolit  $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin D nur eine Halbwertszeit von 15 h im Blut. (28) Bei Betrachtung der Halbwertszeiten, scheint 25-Hydroxyvitamin D der bessere Parameter zur Abschätzung des Vitamin D Haushalts zu sein.  $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin D wäre als Alternativparameter je nach Umsatz der renalen und extrarenalen  $1\alpha$ -Hydroxylase größeren Schwankungen ausgesetzt und eher als kurzfristige Momentaufnahme zu sehen. Entsprechend halten Zittermann et al. den aktiven Metaboliten zur Abschätzung der kurzfristigen und mittelfristigen Mortalität für aussagekräftiger. (73) (175) Die CALCITOP (**Calcitriol and clinical outcome in cardiac surgical patients**) Studie, in der der Einfluss von Vitamin D auf nosokomiale Infektionen bei herzchirurgischen Patienten untersucht wurde bestätigt, dass nur der aktive Metabolit  $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin D das Risiko für postoperative Infektionen wie Pneumonie, Wundheilungsstörungen und Sepsis vorhersagen kann. Für 25-Hydroxyvitamin D konnte diese Korrelation nicht gesehen werden. (176) Bezüglich kardialer und zerebrovaskulärer Ereignisse nach herzchirurgischen Eingriffen war jedoch 25-Hydroxyvitamin D im gleichen Patientenkollektiv der bessere Vorhersageparameter. Zwar waren unter anderem Variablen, wie die glomeruläre Filtrationsrate, Notwendigkeit von Nierenersatzverfahren, Diabetes mellitus, Gebrauch von Diuretika und niedrige Kalziumspiegel signifikant mit kardialen und zerebrovaskulären Ereignissen assoziiert,  $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin D trotz seines Einflusses bzw. seiner Abhängigkeit von den oben genannten Parametern jedoch nicht. (177) Sowohl der aktive als auch der inaktive Metabolit sind perioperativ starken Schwankungen unterworfen. In einer amerikanischen Pilotstudie hatten mehr als 90 % der Patienten einen signifikanten Abfall des Vitamin D-Spiegels am ersten postoperativen Tag. (121) Durch ausgiebige Hämodilution über die Herz-Lungen-Maschine wird sowohl der Cholecaliferolstatus, als auch sein aktiver Metabolit signifikant gesenkt. (178) In Grahams Arbeit mit herzchirurgischen Neonaten hat sich

der postoperativ gemessene Vitamin D-Spiegel hingegen kaum von den präoperativen Werten unterschieden. Dies könnte jedoch auch auf den erhöhten Gebrauch von kolloidalem Flüssigkeitsersatz (Erythrozytenkonzentrate, Fresh Frozen Plasma) in der Neonatenchirurgie zurückzuführen sein, wohingegen Erwachsenen eher kristalloide Flüssigkeit zugeführt wird. (179) Dass herzchirurgische Operationen in Off-Pump-Technik (am schlagenden Herzen) zu weniger Vitamin D-Statusschwankungen führen, wird auch in Turans retrospektiver Arbeit beschrieben. Aus Daten von mehr als 18.000 Patienten war keine Assoziation eines Vitamin D-Mangels mit der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität nach herzchirurgischem Eingriff ersichtlich. Dabei wurden die Outcome-Parameter jedoch einem bis drei Monate präoperativen oder einem Monat postoperativen Vitamin D-Wert gegenübergestellt. (180) In Anbetracht der oben genannten peri- und postoperativen Schwankungen der Vitamin D-Spiegel, haben wir bewusst den präoperativen Vitamin D Haushalt bestimmt und mit dem Outcome korreliert.

Neben der Blutverdünnung korreliert auch der Verlust des Vitamin D-bindenden Proteins (VDBP) und von Albumin mit den Konzentrationen von Vitamin D-Metaboliten. Bis zu 24 Stunden dauert es, bis die Ausgangswerte annähernd wieder erreicht sind. (178) Adäquate Konzentrationen an Transportproteinen sind jedoch erforderlich, damit die Metaboliten nicht über die Niere ausgeschieden werden. Ein signifikanter Vitamin D-Abfall während des Aufenthalts auf der Intensivstation aufgrund eines zunehmenden Verlustes des Vitamin D-Transportproteins soll einen Vitamin D-Mangel begünstigen. (181) In einer Untersuchung mit septischen Patienten waren im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe signifikant niedrigere Mengen an VDBP nachweisbar. Dies führte mutmaßlich zu einem renalen Verlust des 25-Hydroxyvitamin D mit der Folge einer verminderten Synthese und unzureichender Freisetzung des LL37-Cathelicidins. (182) Eine zusätzliche postoperative renale Dysfunktion auf dem Boden einer oftmals bestehenden chronischen Niereninsuffizienz kann den Verlust des Vitamin D-Transportproteins begünstigen. Unerwarteterweise litten in unserer Studie Patienten mit ausgeglichenem Vitamin D-Status signifikant häufiger an einer chronischen Niereninsuffizienz (21 % vs. 8 %,  $p = 0,02$ ), obwohl der letzte Schritt der Calcitriolsynthese in der Niere stattfindet. Eine Kompensation dieses Defizits könnte durch orale Vitamin D-Substitution passiert sein. Patienten mit optimalem Vitamin-Status waren signifikant eher Vitamin D-Substituenten (24,2 % vs. 5,2 %,  $p = 0,00008$ ). Gegebenenfalls waren die 25-Hydroxyvitamin D-Spiegel auch nur wegen eines

fehlenden Umsatzes in das aktive  $1\alpha 25$ -Dihydroxyvitamin D erhöht. Um die starken Schwankungen des postoperativen Vitamin D-Spiegels zu überprüfen und Patienten postoperativ gegebenenfalls in die richtige Vitamin D-Gruppe einzusortieren, hätten wir gegebenenfalls auch postoperativ Vitamin D-Spiegelmessungen vornehmen sollen. (178) Auch eine Studie, die die Messmethoden für Vitamin D-Spiegelmessungen untersucht hat, befindet eine einmalige Messung aufgrund der starken Variabilität der Messmethoden für ungenügend. (183)

#### 4.5.2 Generelle Korrelation von Vitamin D-Mangel mit erhöhter Mortalität

Dass ein Vitamin D-Mangel mit einer erhöhten Mortalität einhergeht, konnte in klinischen Beobachtungsstudien zur Genüge bewiesen werden. Sowohl bei hospitalisierten, als auch ambulanten Patienten war ein Vitamin D-Mangel mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert. (1) (3) (5) Ob jedoch ein Vitamin D-Mangel letztlich die Ursache für eine erhöhte Mortalität ist oder ob Patienten generell als Folge ihrer Erkrankung Vitamin D defizient sind, bleibt unklar. Es steht fest, dass ein ausgeglichener Vitamin D-Haushalt maßgeblich von einer ausreichenden Sonnenlichtexposition abhängt. Dies bestätigt unser Studienergebnis, wonach Studienteilnehmer eher im Frühjahr nach geringer Sonnenlichtexposition im Winter, als im Sommer einen Vitamin D-Mangel aufwiesen. Eine Einschränkung der Mobilität, zum Beispiel im Rahmen von langandauernden Krankenaufenthalten oder aufgrund reduzierter krankheitsbedingter Belastbarkeit, führt zu einer geringeren Aktivität im Freien und damit zu einer reduzierten Vitamin D-Synthese unter der Haut. Betrachtet man die Einstufung in die NYHA-Klassifikation als Ausdruck der Belastbarkeit des Patientenkollektives wird auch in unserer Studie deutlich, dass Patienten mit optimalem Vitamin D-Spiegel signifikant weniger über Luftnot bei Belastung klagten, als solche mit Vitamin D-Mangel (45 % vs. 68 %,  $p = 0,008$ ). Mutmaßlich war das Patientenkollektiv mit ausgeglichenem Vitamin D-Haushalt aktiver im Freien und häufiger dem Sonnenlicht exponiert. Ein Vergleich von 150 herzinsuffizienten Patienten mit 150 Patienten mit erhaltener Herzfunktion, gleichen Alters, gleichen Geschlechts und gleicher Herkunft, bestätigt, dass bestimmte Lebensstilfaktoren, wie verminderte physische Aktivität, aber auch das Leben in Großstädten und geringe Häufigkeit von sonnenreichen Urlauben mit niedrigen Vitamin D-Spiegeln assoziiert sind. In der Studie traf dies vor allem auf die Kohorte mit Herzinsuffizienz zu. Ob allerdings die kardiale Erkrankung letztlich Grund oder Folge des Vitamin D-Mangels war, blieb offen. (184) Die Studie macht aber deutlich, dass Patienten mit kardialen

Einschränkungen eher Vitamin D defizient sind. Auch in den Studien von Zittermann et al. hatten 60 % der herzchirurgischen Patienten einen inadäquaten Vitamin D-Status. (18) Zusätzlich beeinträchtigt die nachlassende Photosynthesekapazität der Haut im Alter den Vitamin D-Haushalt. (89) In unserer Studie war die Kohorte mit suffizienten Spiegeln aber erstaunlicherweise älter. Beide Gruppen mit moderatem und schwerem Mangel waren signifikant um knapp fünf Jahre jünger als die Kohorte mit optimalem Vitamin D-Spiegel (67,6 Jahre vs. 71,3 Jahre,  $p = 0,025$  bzw. 65,7 Jahre vs. 71,3 Jahre,  $p = 0,004$ ). Die Ursache kann auch in der häufigeren Vitamin D-Substitution liegen. Laut Bericht der Gesellschaft für Herz- und Thoraxchirurgie entsprach das Durchschnittsalter unserer Patienten mit 67 Jahren in etwa dem nationalen Wert aus dem Jahr 2015. 53,1% der Patienten waren darin 70 Jahre oder älter, 13,8 % sogar 80 oder älter. (185) Bei Betrachtung der Nebendiagnosen unserer Patientenkohorte, scheinen Patienten mit Vitamin D-Mangel generell kränker zu sein als solche mit ausgeglichenem Vitamin D-Haushalt. In unserer Studie hatte die Gruppe mit Vitamin D-Mangel signifikant häufiger einen diagnostizierten Diabetes mellitus, teilweise sogar mit Insulinpflichtigkeit (44,6 % vs. 24 %,  $p = 0,026$ ). Auch der gemessene Langzeitblutzuckerwert HbA1c war in der Vitamin D-Mangelgruppe signifikant erhöht (6,39 % vs. 5,9 %,  $p = 0,04$ ). Ebenso erfüllten ein Großteil unserer Patienten Kriterien der Internationalen Diabetes Foundation eines Metabolischen Syndroms: stammbetonte Adipositas, ein eingestellter Diabetes mellitus Typ 2 sowie ein behandelter Bluthochdruck und eine therapierte Fettstoffwechselstörung. Zwar war die Assoziation mit einem Vitamin D-Mangel in unserer Studie nicht signifikant, in Untersuchungen von Maki et al. korrelierte hingegen ein Vitamin D-Mangel signifikant mit Kriterien für ein Metabolisches Syndrom. (190) Grund dafür ist sicherlich auch die Tatsache, dass sich der Cholesterinabkömmling im Fettgewebe ablagert und damit nicht dem Kreislauf zur Verfügung steht. Um letztlich zu vergleichen, ob die Gruppe mit Vitamin D-Mangel im Vergleich zur Gruppe mit ausgeglichenem Vitamin D-Haushalt per se kränker war und aufgrund dessen eine erhöhte Mortalität aufwies, bietet sich der Euroscore an, der in der Herzchirurgie zur Risikoadjustierung herangezogen wird und Auskunft über das Mortalitätsrisiko im Krankenhaus gibt. Da in den Score Faktoren einfließen, wie das Alter, die Mobilität und die Einstufung in die NYHA-Klassifikation als Ausdruck für die Belastbarkeit der Patienten, wird damit nicht nur die physische Aktivität als Korrelat für die Sonnenlichtexposition, sondern auch die Photosynthesekapazität der Haut bei der Berechnung berücksichtigt. Außerdem wird

die Nierenfunktion, in Form der glomerulären Filtrationsrate, die Herzfunktion, gemessen an der linksventrikulären Pumpfunktion und vergangenen Myokardinfarkten und die Lungenfunktion, mit dem Vorhandensein chronischer Lungenerkrankungen und pulmonalem Hypertonus, mitbedacht. Des Weiteren wird ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus Typ 2 und das Vorhandensein extrakardialer Arthropathien in den Score eingeschlossen. Faktoren, wie vorherige herzchirurgische Eingriffe, Vorhandensein einer aktiven Endokarditis, ein lebensbedrohlicher präoperativer Status und operationsbetreffende Faktoren beeinflussten in unserer Studie den Score nicht, da sie Ausschlusskriterien bei der Patientenrekrutierung darstellten. Bei Gegenüberstellung der Euroscore-Ergebnisse für die Kohorte mit Vitamin D-Mangel und die mit ausgeglichenem Vitamin D-Haushalt stellten sich keine relevanten Unterschiede dar (log. Euroscore 1,6 vs. 1,62,  $p = 0,91$ ). Auf der Grundlage dessen kann das Argument, dass Patienten mit Vitamin D-Mangel in unserer Studie per se kränker waren deshalb zwar nicht ganz ausgeschlossen, aber zumindest entkräftet werden.

#### 4.5.3 Cathelicidinstoffwechsel

Vitamin D nimmt eine wichtige Rolle als regulierende Triggersubstanz zur Produktion und Freisetzung des endogenen Peptids Cathelicidins ein. (99) Bei Kontakt mit Pathogenen werden Toll-like-Rezeptoren aktiviert und Vitamin D-abhängiges Cathelicidin freigesetzt. Das freigesetzte Peptid kann dann sein antimikrobielles und immunmodulierendes Potential zur Bekämpfung des Pathogens entfalten. Der Mechanismus der Freisetzung scheint in Ansätzen geklärt zu sein, der genaue Stoffwechsel und seine Stellung im Immunsystem ist jedoch noch unerforscht.

In einer klinischen prospektiven Studie rekrutierten Leow et al. Patienten, die wegen einer ambulant erworbenen Pneumonie hospitalisiert wurden. Dabei korrelierte der gemessene 25-Hydroxyvitamin D-Spiegel nicht mit den gemessenen Cathelicidinspiegeln. Zwar war ein Vitamin D-Mangel mit einer erhöhten Mortalität assoziiert, gemessene Cathelicidinspiegel hatten hingegen keinen Voraussagewert. (104) Eine klinische Studie mit septischen Intensivpatienten ergab hingegen eine Korrelation von niedrigen 25-Hydroxyvitamin D-Spiegeln mit niedrigen LL37-Spiegeln. (187) Ganz anders verhielten sich die beiden Werte in unserer Studie zueinander. Patienten mit Vitamin D-Mangel hatten präoperativ höhere Cathelicidinspiegel als solche mit Vitamin D-Mangel (31,9 ng/ml vs. 33,2 ng/ml,  $p = 0,67$ ). Letztlich war jedoch in den oben

genannten Studien das Immunsystem akut einem Pneumonieerreger bzw. Sepsiserreger ausgesetzt, während in unserer Studie Patienten elektiv zur Bypassoperation stationär aufgenommen wurden. Unerwarteterweise sanken in Leows Studie die Cathelicidinspiegel nicht, nachdem die Pneumonie überwunden war. Auch in einer Kieler Studie mit verunfallten Patienten stiegen die Cathelicidinspiegel bis zum siebten Tag nach Trauma auf bis zu 197 ng/ml an. (147) Unser Patientenkollektiv erreichte hingegen am ersten postoperativen Tag Spitzenwerte von höchstens 36 ng/ml. Am siebten postoperativen Tag fielen die Spiegel auf Werte oberhalb des Ausgangswertes ab (32,6 ng/ml vs. 34,4 ng/ml,  $p = 0,58$ ). Betrachtet man aber das Kollektiv mit moderatem Vitamin D-Mangel ist ein ähnlicher ansteigender Trend der Cathelicidinspiegel zu erkennen. Da wir postoperativ jedoch nicht täglich Cathelicidinspiegel bestimmt haben, könnte auch in unserem Patientenkollektiv ein Anstieg der Cathelicidinspiegel über den ersten Tag möglich gewesen sein. Bei dem Vergleich der beiden Patientenkohorten sollte aber nicht außer Acht gelassen werden, dass es sich bei der Kieler Studie um verunfallte Patienten, teilweise mit offenen Frakturen, handelte, während sich unser Kollektiv unter sterilen chirurgischen Bedingungen einer elektiven Bypassoperation unterzogen hat. Betrachtet man die täglichen Cathelicidinbestimmungen aus der Kieler Studie, waren unsere Abnahmezeitpunkte nicht optimal. Wir hätten postoperativ am dritten oder vierten Tag zusätzlich den Cathelicidinspiegel bestimmen sollen. Darüber hinaus war der Abnahmezeitpunkt am siebten postoperativen Tag insofern suboptimal, als dass Patienten mit komplikationsfreiem Verlauf teilweise vor der Abnahme am siebten postoperativen Tag entlassen wurden. Bezüglich der Rolle des Cathelicidins und seines Stoffwechsels bedarf es noch weitergehender klinischer Untersuchungen. Möglicherweise gibt es Assoziationen zwischen dem aktiven  $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin D und LL37, ggf. auch seinem Vorläuferpeptid hcaP18. Dies muss in weiteren klinischen Studien erforscht werden.

#### 4.5.4 Allgemeine Limitationen des Studiendesigns

Laut des Berichtes der deutschen Gesellschaft für Herz- und Thoraxchirurgie wurden in Deutschland im Jahr 2015 38.601 isolierte koronare Bypassoperationen durchgeführt. Dabei lag das Verhältnis der Operationen unter Einsatz der Herzlungenmaschine zu denen in Off-pump-Technik bei eins zu fünf. Die Mortalität im Krankenhaus belief sich auf 2,7 %. (185) Im Vergleich wurden in unserer Studie 60 % der Patienten, die zur elektiven Bypassoperation geladen wurden, am schlagenden

Herzen operiert. Ob die Operationsart das Outcome unserer Studienteilnehmer dadurch stark beeinflusst hat, ist unklar. Letztlich lag im nationalen Vergleich die Mortalitätsrate während des Primäraufenthaltes bei 2,33 % und damit knapp 0,4 % unter der deutschlandweiten Mortalitätsrate aus dem Jahre 2015. (185) Die Entscheidung, welches Verfahren am geeignetsten ist, ist dabei abhängig von Herzfunktionsparametern, Größe und Lage der zu versorgenden Herzkranzgefäße, Multimorbidität des Patienten und vom Operateur selbst. Die Tatsache, dass es sich um eine monozentrische Studie handelt, spricht dafür, dass alle Patienten eine ähnliche Behandlung erhalten haben, macht die Studie jedoch auch anfällig für innerklinische Gewohnheiten, die man in anderen Kliniken gegebenenfalls nicht vorfindet.

Die Folge eines Vitamin D-Mangels ist auch ein sekundärer Hyperparathyreoidismus. In Studien sind erhöhte Konzentrationen des Parathormons unabhängig davon mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. (125) (126) Daher könnten auch ein sekundärer Hyperparathyreoidismus zu einer erhöhten Mortalität in der Gruppe mit Vitamin D-Mangel geführt haben. Dazu hätten wir neben den gemessenen Laborparametern auch das Parathormon bestimmen sollen. Sicherlich war der Vitamin D-Mangel nur einer von vielen Faktoren, die das intra- und postoperative Outcome beeinflusst haben. Wir konnten eine Assoziation zwischen gesunkenen Vitamin D-Spiegeln und peri- und postoperativen Ereignissen feststellen, ob ein kausaler Zusammenhang besteht, konnte hingegen nicht geprüft werden. (175) Unser Patientenkollektiv litt in knapp 90 % der Fälle an einem Vitamin D-Mangel. Daher ist es auch eine Schwäche der Studie, dass die Gruppe mit optimalen Vitamin D-Spiegeln relativ klein war. Hätten wir mehr Patienten mit suffizienten Spiegeln einschließen können, wäre der Effekt eines ausgeglichenen Vitamin D-Haushalts vielleicht noch aussagekräftiger gewesen, gegebenenfalls wären die Auswirkungen aber auch geringgradiger ausgeprägt.

#### 4.6 Ausblick

Der klinische Enthusiasmus zur Vitamin D-Substitution wächst stetig. Aufgrund seiner vielseitigen Effekte auf den Körper verspricht das Hormon eine einfache, kostengünstige, gesundheitsfördernde Alternative in der Behandlung einer Vielzahl von Erkrankungen zu sein. Ob deshalb eine prä- oder perioperative Vitamin D-Substitution bei herzchirurgischen Patienten sinnvoll wäre, die elektiv zur Bypassoperation geladen werden, und wie eine Substitution erfolgen würde, ist noch

unklar. Festgelegte Empfehlungen gibt es bis jetzt nur für muskuloskelettale Erkrankungen.

Laut den Praxisrichtlinien der Gesellschaft für Endokrinologie von Juli 2011 sollte nicht nach Patienten mit Vitamin D-Mangel gescreent werden. Nur bei Risikopatienten sollte der Vitamin D-Spiegel gemessen werden. (11) Dazu zählen Patienten mit muskuloskelettalen Erkrankungen/ Störungen (Rachitis, Osteomalazie, Osteoporose, ggf. mit Auftreten pathologischer Frakturen, Stürze in der Vergangenheit), mit Nieren- oder Leberinsuffizienz, mit Malabsorptionssyndromen (z.B. zystische Fibrose, chronische Darmerkrankungen), mit Hyperparathyreoidismus, mit granulomatösen Erkrankungen (z.B. Sarkoidose, Tuberkulose) sowie fettleibige Patienten (BMI > 30kg/m<sup>2</sup>). Außerdem sind Frauen in der Schwangerschaft, stillende Mütter und Patienten, die Medikamente einnehmen, die den Vitamin D-Metabolismus beeinflussen (z.B. Antikonvulsiva, Antimykotika, Glukokortikoide, AIDS-Medikamente) für einen Vitamin D-Mangel anfällig. (11)

Laut Holicks Praxisrichtlinien sollten erwachsene Risikopatienten zwischen 50 und 70 Jahren täglich 600 IE, über 70-jährige täglich 800 IE Vitamin D substituieren, um die Knochen- und Muskelfunktion zu optimieren. Um die skelettale Gesundheit zu erhalten, schlägt das Institute of Medicine (IOM) einen Vitamin D-Spiegel von 20 ng/l vor. (186) Ob diese Substitutionsdosen auch zur Prävention und Behandlung nicht-skelettaler Erkrankungen in unserem Patientenkollektiv ausreichen, ist unklar. Um Level über 30 ng/ml zu erreichen, sollten gemäß Praxisrichtlinien täglich 1.500-2.000 IE substituiert werden. (11) Zur Therapie eines Vitamin D-Mangels sollte nach dem folgenden Schema substituiert werden: In den ersten acht Wochen wöchentliche Hochdosisgaben von 50.000 IE oder täglich 6.000 IE, um Spiegel von über 30 ng/ml zu erreichen, gefolgt von einer täglichen Erhaltungsdosis von 1.500-2.000 IE. Fettleibige Patienten, Patienten mit Malabsorptionsstörungen oder Patienten, die Medikamente, wie zum Beispiel Antikonvulsiva, Glukokortikoide oder Antimykotika einnehmen, sollten zwei- bis dreimal so hohe Substitutionsdosen erhalten. Während der Behandlung sollte ein serielles Monitoring der Vitamin D-Spiegel erfolgen, um Hyperkalzämien zu entdecken und gegebenenfalls Dosierungen anzupassen. Prinzipiell könnte laut Holick mit dem pflanzlichen Vitamin D<sub>2</sub> oder mit dem auch im menschlichen Organismus vorkommenden Vitamin D<sub>3</sub> behandelt werden. (11) (187) Andere Studien sehen das Vitamin D<sub>3</sub> als das wirkungsstärkere Medikament an. Es

sei dreimal so effektiv und sei bis zu 87 % potenter im Anstieg und in der Aufrechterhaltung des 25-Hydroxyvitamin D-Spiegels. (188) (189) In Deutschland wird mit Vitamin D3 substituiert. Ob ein Vitamin D-Mangel mit einer Hochdosis-Bolus- Therapie oder mit einer täglichen Substitution behandelt wird, ist unbedeutend, solange die Grenze zur Hyperkalzämie nicht überschritten wird. Eine Hochdosistherapie birgt möglicherweise eher die Gefahr von toxischen Vitamin D-Leveln. In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Pilotstudie zur Evaluation und Effektivität von Hochdosissubstitutionen bei Intensivpatienten führte eine einmalige Bolusgabe von 500.000 IE zu einer maximalen Höchstkonzentration von 64 ng/ml innerhalb von zwei Tagen. Ein vorbestehender Vitamin D-Mangel war innerhalb von zwei Tagen korrigiert ohne jegliche Anzeichen einer Hyperkalzämie. Der Anstieg wurde jedoch durch ein vermindertes intestinales Resorptionsvermögen und eine Kapazitätsminderung des Vitamin D-bindenden Proteins bei kritisch kranken Patienten begrenzt. Ob auch geringere Substitutionsdosen ausreichend gewesen wären, blieb unklar. Bei Betrachtung von Mata Granados Studie mit Intensivpatienten waren 120.000 IE ausreichend, um adäquate Vitamin D-Level von 40 ng/ml innerhalb einer Woche herzustellen. Beide Studien waren jedoch durch eine geringe Teilnehmerzahl limitiert. (190) (191) Eine andere Arbeit untersuchte eine Hochdosissubstitution mit nicht intensivpflichtigen, über 65-jährigen Patienten, die Vitamin D-Spiegel unter 20 ng/ml vorwiesen. Dabei führte eine Beladungsdosis von 500.000 IE zum Anstieg der Vitamin D-Level auf 40 ng/ml. (192) Die alternative tägliche Vitamin D-Substitution lag in Studien zwischen 2.000 bis 5.000 IE, um Spiegel über 30 ng/ml zu erreichen. Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie führte zu Empfehlungen von 3.800 IE Vitamin D3 für Patienten mit Vitamin D-Spiegeln über 20 ng/ml und 5.000 IE für Patienten mit Spiegeln unter 20 ng/ml, um gewünschte Vitamin D-Level von 30-50 ng/ml zu erreichen.(193) Ähnliche Ergebnisse liefert eine irische Studie, laut der 3.500 IE Substitution nötig sind, um in Wintermonaten Vitamin D-Spiegel von über 25 ng/ml beizubehalten. (194) Zur Detektion von Hypervitaminosen oder ggf. auch toxischen Leveln sollten halbjährlich Vitamin D-Spiegelmessungen durchgeführt werden. Hyperkalzämien in Folge von toxischen Vitamin D-Spiegeln sind selten. Sie können sich durch unspezifische Symptome wie Übelkeit und Erbrechen äußern, aber auch durch Herzrhythmusstörungen und neurologischen Störungen. Auf Dauer führen Hyperkalzämien zu Kalziumablagerungen in der Niere und im Gefäßsystem. Dabei ist der Mechanismus des Kalzifizierens nicht eindeutig geklärt. Vermutlich kommt es nach

Gefäßwandschäden zu passiven Ablagerungen von Kalzium und Phosphat sowie zur Umwandlung von glatten Gefäßmuskelzellen in Osteoblasten-ähnliche-Zellen. (195) (196) (197) Im Rattenmodell führt ein Kalziumüberschuss zum Kalzifizieren glatter Muskelzellen, zum Verlust der aortalen Elastizität sowie zur Entwicklung myokardialer Hypertrophie. (198) Eine Verhinderung des Kalzifizierens ist von großer klinischer Relevanz, da mit Komplikationen wie Thrombosen, Myokardinfarkt und Arterienrupturen zu rechnen ist. (199) Gerade im Hinblick auf unser herzchirurgisches Patientenkollektiv, das schon an koronaren Herzerkrankungen leidet und in den meisten Fällen auch periphere Plaqueablagerungen in arteriellen Gefäßen aufweist, sind die oben genannten Komplikationen in Folge einer Hyperkalzämie dringlichst zu vermeiden. Eine weitere Folge eines erhöhten Vitamin D-Spiegels ist der gegenregulierende Anstieg des Fibroblast-Growth-Faktors (FGF23). (200) FGF23 ist ein von Osteoblasten produziertes Hormon, das die Phosphatausscheidung über den Urin steigert und die Produktion von  $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin D hemmt. Erhöhte Level waren in einer prospektiven Kohortenstudie mit Dialysepatienten unabhängig von anderen Variablen mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. (201) Zusätzlich lässt im Alter die Expression des Klothogenprodukts nach, das als Coaktivator für FGF23 fungiert. Bei fehlender Inhibition der Phosphatreabsorption können Hyperphosphatämiezustände entstehen, die zu einem vermehrten Gefäßkalzifizieren und einer erhöhten Mortalität im Alter führen können. (202) Auch deshalb müssten Hyperkalzämiezustände bei Substitutionstherapien in unserem Patientenkollektiv verhindert werden. Seitdem klar ist, dass bei einer Ganzkörperbestrahlung 10.000-20.000 IE produziert werden können, ist es unwahrscheinlich, dass 2.000-3.000 IE Vitamin D-Substitution zu solchen ungünstigen Nebenwirkungen führen. (13) Das Institute of Medicine hält sogar eine tägliche Substitution von 4.000 IE für sicher. (73) Der Grenzwert für Toxizität liegt bei 10.000 IE täglich. (203)

Ob eine Substitution mit Vitamin D zu klinisch relevanten Veränderungen führt, ist in einer Vielzahl von Studien untersucht worden. In einer Vergleichsstudie mit Hämodialysepatienten war eine Vitamin D-Substitution mit einer reduzierten kardiovaskulären Mortalität assoziiert. (204) Die kardioprotektiven Effekte offenbarten auch Hämodialysepatienten, die an sekundärem Hyperparathyreoidismus litten. Nach intravenöser Applikation des aktiven Vitamin D<sub>3</sub>-Metaboliten zeigte sich eine signifikante Senkung des Parathormonspiegels, eine Abnahme der intraventrikulären Septumdicke und des linksventrikulären Masseindex sowie eine Verkürzung von QT-

Verbreiterungen. (205) Zwar war Dialysepflicht ein Ausschlusskriterium in unserer Studie, dennoch gibt es einen Hinweis auf günstige kardiovaskuläre Auswirkungen einer Vitamin D-Substitution. Tierexperimentelle Studien bestätigen, dass Vitamin D3 einer Progression von Linksherzhypertrophiezeichen und der Entwicklung einer Herzinsuffizienz entgegenwirkt. (206) Vitamin D3 änderte hingegen in einer Kohorte mit chronischer Niereninsuffizienz weder den linksventrikulären Muskelmasseindex, noch die diastolische Dysfunktion nach einer 48 Wochen andauernden Therapie. Die Interventionsgruppe hatte jedoch einen gedämpften Anstieg des Herzinsuffizienzparameters BNP und weniger Hospitalisierungen wegen kardiovaskulärer Ereignisse. (207) Das kardiovaskuläre Risiko konnte auch in einer großen Interventionsstudie mit postmenopausalen Frauen, die 2.500 IE Vitamin D3 erhielten nicht gesenkt werden. Zwar konnte nach vier Monaten ein Anstieg des Vitamin D-Spiegels um 15,7 ng/ml gemessen werden, signifikante Unterschiede zur Placebogruppe bezüglich der endothelialen Funktion, der arteriellen Steifheit und Inflammation gab es keine. (208) Kardiale Risikofaktoren werden laut Wood et al. mit Substitutionsdosen bis 1.000 IE, wenn sie über ein Jahr eingenommen werden, auch nicht signifikant beeinflusst. (209) In einer Metaanalyse von Interventionsstudien mit herzinsuffizienten Patienten konnte ebenfalls keine Verbesserung der linksventrikulären Funktion und der Bewegungstoleranz gesehen werden. Es konnte jedoch ein signifikanter Abfall der Entzündungsmediatoren CRP und TNF- $\alpha$  festgestellt werden. (210) Antiinflammatorische Effekte sahen Schleithoff et al. auch in ihrer Untersuchung mit herzinsuffizienten Patienten, die 2.000 IE Vitamin D erhielten. (211) Die Endzündungsparameter CRP und IL-6 fielen auch bei Langzeitliegern auf der Intensivstation, die mit 500 IE substituiert wurden. Die Dosis war aber nicht hoch genug, um Vitamin D-Spiegel zu normalisieren. (212) In einer anderen Studie führte eine Vitamin D-Substitution auf der Intensivstation zum Anstieg der LL37-Cathelicidinlevel von 24 ng/ml auf 60 ng/ml. (213) Eine Stärkung der Immunantwort durch Vitamin D-Substitution war auch das Ergebnis einer Metaanalyse zu oberen Atemwegserkrankungen. Eine signifikante Risikoreduktion, an oberen Atemwegsinfekten zu erkranken, konnte mit Substitutionsdosen zwischen 600-2.000 IE festgestellt werden. (18) In einer retrospektiven Untersuchung mit über 3.000 Patienten konnte die Infektionsrate hingegen nicht signifikant durch eine Vitamin D-Substitution gesenkt werden. Protokollanalysen wie diese sind jedoch sehr fehleranfällig. Probanden können zum Beispiel vorzeitig aus Studien ausscheiden und erlittene Infektionen unterschiedlich bewerten. (214)

Bezüglich des Einflusses auf die Mortalität scheint eine Substitutionsdosis von 400 IE zu wenig zu sein. In der multizentrischen Woman Health Studie mit über 36.000 Probandinnen zwischen 50 und 79 Jahren konnte 400 IE Vitamin D und 1.000 mg Kalzium die kardiovaskuläre Mortalität und die Gesamtmortalität nicht senken. (92) 800-1.000 IE Substitutionsdosis waren im Gegensatz dazu bei herzinsuffizienten Patienten unabhängig von anderen Variablen mit einer Mortalitätsreduktion von 32 % assoziiert. (215) Ein ähnliches Bild bot eine prospektive Kohortenstudie mit über 10.000 Teilnehmern, bei der eine Vitamin D-Substitution zu einem signifikant besseren Überleben führte, besonders bei Patienten mit schwerem Vitamin D-Mangel. (216) Eine Hochdosissubstitution 540.000 IE, gefolgt von monatlichen Gaben von 90.000 IE konnte bei kritisch kranken Patienten hingegen weder die Länge des Krankenhausaufenthaltes verkürzen, noch die 6-Monatsmortalität senken. (217)

Die Diskrepanz der verglichenen Studien kann vielseitig begründet sein. Aufgrund verschiedener Charakteristika der Studienteilnehmer kann die verabreichte Vitamin D-Dosis unterschiedliche Wirkstärken entfalten. Je nach körperlicher Konstitution, der Menge an Muskel und Fettgewebe, ändert sich das Verteilungsvolumen des Vitamin D-Metaboliten im Blut. Der fettlösliche Metabolit lagert sich im Fettgewebe ein und steht zunächst nicht mehr dem Blutkreislauf zur Verfügung. Daher ist besonders das Gewicht ein signifikanter Einflussfaktor auf den resultierenden Vitamin D-Spiegel. (218) Außerdem können Störfaktoren wie das Alter, die Einnahme von Kalzium und die physikalische Aktivität Studienergebnisse beeinflussen. (94) Darüber hinaus können wenig Studienteilnehmer, zu geringe Substitutionsdosen und eine zu kurze Einnahmedauer unterschiedliche Studienresultate erklären. Einfluss hat auch das gewählte Substitutionspräparat. Aufgrund der größeren Wirkstärke von Vitamin D3 könnten pleiotrope Effekte im Vergleich zur Substitution mit Vitamin D2 Präparaten eher umgesetzt werden. Ein uneinheitlicher Benefit könnte auch aufgrund spezifischer VDR-Genotypen erklärbar sein. Ungünstige Folgen eines Vitamin D-Mangels könnten daher in verschiedenen ethnischen Gruppen unterschiedlich stark ausgeprägt sein. (121) (219) Zum Beispiel soll die APO4 Genvariante vor Vitamin D-Mangel schützen, jedoch auch prädisponierend für Herz-Kreislauf-Erkrankungen aufgrund hoher Lipidlevel sein. (220) In placebokontrollierten Studien können Probanden der Placebogruppe nur bedingt als solche betrachtet werden, da ihr Vitamin D-Status durch die aufgenommene Nahrung und vor allem die Sonnenlichtexposition beeinflusst werden kann. Auch Medikamente können Einfluss auf Vitamin D-Spiegel nehmen.

Diuretika könnten die Ausscheidung von Vitamin D-Metaboliten begünstigen. Laut einer Studie sollen Statine Vitamin D-Rezeptoranaloga sein. (221) Beide Medikamente werden auch häufig von herzchirurgischen Patienten eingenommen. In Anbetracht dessen, dass die meisten Daten der Vergleichsstudien aus Primärpräventionsstudien stammen, sind zudem Attributionsfehler, z.B. das vorzeitige Absetzen des Substitutionspräparates und Publikationsfehler, z.B. fehlende Mitteilung des Mortalitätsoutcomes, nicht außer Acht zu lassen. Bei Betrachtung unseres Patientenkollektivs hatten mehr als die Hälfte der Patienten einen moderaten Vitamin D-Mangel (166 von 300 Patienten), 101 Patienten hatten sogar einen schweren Vitamin D-Mangel. Nur 33 Patienten hatten einen ausgeglichenen Vitamin D Haushalt. Patienten mit optimalem Vitamin D-Status wiesen weniger unerwünschte postoperative Komplikationen, weniger postoperative Infektionen und weniger Wundheilungsstörungen auf. Daher würde unser Patientenkollektiv sicherlich von einer Substitution profitieren. Eine präoperative Substitution ist zum einen vom Vitamin D-Status, zum anderen von dem Zeitpunkt der Entscheidung zur elektiven Bypassoperation abhängig. Da Patienten teilweise bis zu sechs Wochen vor dem Operationszeitpunkt einen Termin zur Operation erhalten, könnte initial eine Einstufung des Vitamin D-Status stattfinden, um dann bei Bedarf gemäß Holicks Leitlinien eine Substitution zu beginnen. Dabei sollte eine Substitution von 4.000 IE täglich, wenn möglich, angestrebt werden, da diese Dosis laut Institute of Medicine bezüglich Hyperkalzämien als sicher eingestuft wird. (73) Im Falle von kurzfristigen Operationstermindatierungen muss je nach initial gemessenem Vitamin D-Spiegel, höherdosiert substituiert werden. Da die Vitamin D-Spiegel während des herzchirurgischen Eingriffs und postoperativ auf der Intensivstation starken Schwankungen ausgesetzt sind, stellt sich die Frage, ob präoperativ wenigstens so suffiziente Vitamin D-Spiegel aufgebaut werden sollten, dass ein intraoperativer Abfall des Vitamin D-Spiegels von bis zu 40 % aufgefangen werden kann. (222) Ein solch gravierender Abfall spräche auch für eine peri- bzw. postoperative Vitamin D-Substitution. Um kurzfristig Vitamin D-Spiegel auf Werte über 30 ng/ml zu erhöhen, wäre je nach Ausgangswert eine Hochdosis-Bolus-Therapie notwendig, die wie oben erwähnt schon teilweise im intensivmedizinischen Setting erfolgreich angewandt wurde. Für eine Vitamin D-Substitution spricht außerdem, dass Vitamin D-Mangel ein globales Gesundheitsproblem darstellt, das leicht, kostengünstig und ohne erhebliche Nebenwirkungen zu behandeln ist. Gerade Risikopatienten, insbesondere

hospitalisierte und intensivmedizinische Patienten, die einer ausreichenden Sonnenlichtexposition als entscheidender Faktor für die Vitamin D-Synthese oft nicht nachkommen können, würden von einer Substitution profitieren. (223)

Insgesamt gibt es noch zu wenig randomisierte kontrollierte Studien, mit denen eine sinnvolle endgültige Substitutionsdosis festgelegt und die Fülle an Beobachtungsstudien untermauert werden können. Möglicherweise ergeben sich aus zwei laufenden großen Studien neue Erkenntnisse. Die amerikanische Vital-Studie und die Schweizer Do-Health-Studie könnten Aufschluss über eine geeignete Substitutionsdosis geben, mit der die gesundheitsfördernden pleiotropen Auswirkungen des Vitamin D-Hormons umgesetzt werden könnten.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Zittermann A, Iodice S, Pilz S, Grant WB, Bagnardi V, Gandini S. Vitamin D deficiency and mortality risk in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr.* 1. Januar 2012;95(1):91–100.
2. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, u. a. Vitamin D and Human Health: Lessons from Vitamin D Receptor Null Mice. *Endocr Rev.* Oktober 2008;29(6):726–76.
3. Hintzpeter B, Mensink GBM, Thierfelder W, Müller MJ, Scheidt-Nave C. Vitamin D status and health correlates among German adults. *Eur J Clin Nutr.* 30. Mai 2007;62(9):1079–89.
4. Dobnig H. Independent Association of Low Serum 25-Hydroxyvitamin D and 1,25-Dihydroxyvitamin D-Levels With All-Cause and Cardiovascular Mortality. *Arch Intern Med.* 23. Juni 2008;168(12):1340.
5. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-Hydroxyvitamin D-Levels and the Risk of Mortality in the General Population. *Arch Intern Med.* 11. August 2008;168(15):1629–37.
6. Kilkinen A, Knekt P, Aro A, Rissanen H, Marniemi J, Heliovaara M, u. a. Vitamin D Status and the Risk of Cardiovascular Disease Death. *Am J Epidemiol.* 15. Oktober 2009;170(8):1032–9.
7. Flynn L, Zimmerman LH, McNorton K, Dolman M, Tyburski J, Baylor A, u. a. Effects of vitamin D deficiency in critically ill surgical patients. *Am J Surg.* März 2012;203(3):379–82.
8. Zittermann A, Kuhn J, Dreier J, Knabbe C, Gummert JF, Borgermann J. Vitamin D status and the risk of major adverse cardiac and cerebrovascular events in cardiac surgery. *Eur Heart J.* 2. Mai 2013;34(18):1358–64.
9. Börgermann J, Lazouski K, Kuhn J, Dreier J, Schmidt M, Gilis-Januszewski T, u. a. 1,25-Dihydroxyvitamin D fluctuations in cardiac surgery are related to age and clinical outcome\*: *Crit Care Med.* Juli 2012;40(7):2073–81.
10. Sattar N, Welsh P, Panarelli M, Forouhi NG. Increasing requests for vitamin D measurement: costly, confusing, and without credibility. *The Lancet.* Januar 2012;379(9811):95–6.
11. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, u. a. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* Juli 2011;96(7):1911–30.
12. Grant WB. An estimate of the global reduction in mortality rates through doubling Vitamin D-Levels. *Eur J Clin Nutr.* September 2011;65(9):1016–26.
13. Grant WB, Cross HS, Garland CF, Gorham ED, Moan J, Peterlik M, u. a. Estimated benefit of increased vitamin D status in reducing the economic burden of disease in western Europe. *Prog Biophys Mol Biol.* Februar 2009;99(2–3):104–13.
14. Staat & Gesellschaft - Todesursachen - Die 10 häufigsten Todesursachen - Statistisches Bundesamt (Destatis) [Internet]. [zitiert 2. April 2018]. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/HaeufigsteTodesursachen.html>

15. Adams JS, Hewison M. Update in Vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* Februar 2010;95(2):471–8.
16. on behalf of the IOF Committee of Scientific Advisors (CSA) Nutrition Working Group, Mithal A, Wahl DA, Bonjour J-P, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, u. a. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int.* November 2009;20(11):1807–20.
17. IARC Working Group. Vitamin D and Cancer. Geneva, Switzerland: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer; 2008 S. 1–221. Report No.: 5.
18. Zittermann A, Pilz S, Hoffmann H, März W. Vitamin D and airway infections: a European perspective. *Eur J Med Res.* Dezember 2016;21(1).
19. Robert Koch Institut. GBE kompakt - Demografische Alterung und Folgen für das Gesundheitssystem. Februar 2012;1–8.
20. Robert Koch Institut. Faktenblatt zu GEDA 2012 - Ergebnisse der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell 2012“. 2012;1–4.
21. Pressemitteilungen - Zahl der Todesfälle im Jahr 2015 um 6,5 % gestiegen - Statistisches Bundesamt (Destatis) [Internet]. [zitiert 2. April 2018]. Verfügbar unter:  
[https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2017/01/PD17\\_022\\_232.html](https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2017/01/PD17_022_232.html)
22. Holick MF, MacLaughlin JA, Clark MB, Holick SA, Potts JT, Anderson RR, u. a. Photosynthesis of previtamin D3 in human skin and the physiologic consequences. *Science.* 10. Oktober 1980;210(4466):203–5.
23. MF H. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* März 1995;61((3Suppl)):638S-45S.
24. Haddad JG, Matsuoka LY, Hollis BW, Hu YZ, Wortsman J. Human plasma transport of vitamin D after its endogenous synthesis. *J Clin Invest.* 1. Juni 1993;91(6):2552–5.
25. Cheng JB, Levine MA, Bell NH, Mangelsdorf DJ, Russell DW. Genetic evidence that the human CYP2R1 enzyme is a key vitamin D 25-hydroxylase. *Proc Natl Acad Sci.* 18. Mai 2004;101(20):7711–5.
26. Dusso AS. Vitamin D. *AJP Ren Physiol.* 1. Juli 2005;289(1):F8–28.
27. Amrein K, Venkatesh B. Vitamin D and the critically ill patient: *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* März 2012;15(2):188–93.
28. Glenville Jones. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr.* August 2008;88(2):582S-586S.
29. al NA et. An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH) vitamin D3. *Cell.* Februar 1999;96(4):507–15.
30. Speeckaert M, Huang G, Delanghe JR, Taes YEC. Biological and clinical aspects of the vitamin D binding protein (Gc-globulin) and its polymorphism. *Clin Chim Acta.* Oktober 2006;372(1–2):33–42.

31. Bouillon R. Vitamin D: From Photosynthesis, Metabolism, and Action to Clinical Applications [Internet]. Clinical Gate. 2005 [zitiert 19. Mai 2017]. Verfügbar unter: <https://clinicalgate.com/vitamin-d-from-photosynthesis-metabolism-and-action-to-clinical-applications/>
32. Breslau NA. Southwestern Internal Medicine Conference: Normal and Abnormal Regulation of 1,25-(OH)<sub>2</sub>D Synthesis. *Am J Med Sci*. Dezember 1988;296(6):417–25.
33. Nemere I, Farach-Carson MC, Rohe B, Sterling TM, Norman AW, Boyan BD, u. a. Ribozyme knockdown functionally links a 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> membrane binding protein (1,25D<sub>3</sub>-MARRS) and phosphate uptake in intestinal cells. *Proc Natl Acad Sci*. 11. Mai 2004;101(19):7392–7.
34. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Lips P, Meunier PJ, Lyons RA, u. a. A Pooled Analysis of Vitamin D Dose Requirements for Fracture Prevention. *N Engl J Med*. 5. Juli 2012;367(1):40–9.
35. Jensen SS, Madsen MW, Lukas J, Binderup L, Bartek J. Inhibitory Effects of 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on the G<sub>1</sub>–S Phase-Controlling Machinery. *Mol Endocrinol*. August 2001;15(8):1370–80.
36. AE et al. Differentiation of mouse myeloid leukemia cells induced by 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Proc Natl Acad Sci U A*. August 1981;78(8):4990–4.
37. Dixon KM, Deo SS, Norman AW, Bishop JE, Halliday GM, Reeve VE, u. a. In vivo relevance for photoprotection by the vitamin D rapid response pathway. *J Steroid Biochem Mol Biol*. März 2007;103(3–5):451–6.
38. MS et al. Vitamin D<sub>3</sub> is a potent inhibitor of tumor cell-induced angiogenesis. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 1996;1(1):97–101.
39. Buttigliero C, Monagheddu C, Petroni P, Saini A, Dogliotti L, Ciccone G, u. a. Prognostic Role of Vitamin D Status and Efficacy of Vitamin D Supplementation in Cancer Patients: A Systematic Review. *The Oncologist*. 1. September 2011;16(9):1215–27.
40. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, Assaf AR, Brunner RL, O’Sullivan MJ, u. a. Calcium plus Vitamin D Supplementation and the Risk of Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 16. Februar 2006;354(7):684–96.
41. Bland R, Markovic D, Hills CE, Hughes SV, Chan SLF, Squires PE, u. a. Expression of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>-1 $\alpha$ -hydroxylase in pancreatic islets. *J Steroid Biochem Mol Biol*. Mai 2004;89–90:121–5.
42. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin M-R, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *The Lancet*. November 2001;358(9292):1500–3.
43. CK et al. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr*. Mai 2004;79(5):820–5.
44. Visser M, Deeg DJH, Lips P. Low Vitamin D and High Parathyroid Hormone Levels as Determinants of Loss of Muscle Strength and Muscle Mass (Sarcopenia): The Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab*. Dezember 2003;88(12):5766–72.

45. Demay M. Muscle: A Nontraditional 1,25-Dihydroxyvitamin D Target Tissue Exhibiting Classic Hormone-Dependent Vitamin D Receptor Actions. *Endocrinology*. Dezember 2003;144(12):5135–7.
46. Endo I, Inoue D, Mitsui T, Umaki Y, Akaike M, Yoshizawa T, u. a. Deletion of Vitamin D Receptor Gene in Mice Results in Abnormal Skeletal Muscle Development with Deregulated Expression of Myoregulatory Transcription Factors. *Endocrinology*. Dezember 2003;144(12):5138–44.
47. Pointon JJ, Francis MJO, Smith R. Effect of Vitamin D Deficiency on Sarcoplasmic Reticulum Function and Troponin C Concentration of Rabbit Skeletal Muscle. *Clin Sci*. September 1979;57(3):257–63.
48. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, u. a. Effect of Vitamin D on Falls: A Meta-analysis. *JAMA*. 28. April 2004;291(16):1999.
49. Lee P. Vitamin D metabolism and deficiency in critical illness. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. Oktober 2011;25(5):769–81.
50. Bikle DD. Vitamin D and the immune system: role in protection against bacterial infection: *Curr Opin Nephrol Hypertens*. Juli 2008;17(4):348–52.
51. Liu PT, Stenger S, Tang DH, Modlin RL. Cutting Edge: Vitamin D-Mediated Human Antimicrobial Activity against Mycobacterium tuberculosis Is Dependent on the Induction of Cathelicidin. *J Immunol*. 15. August 2007;179(4):2060–3.
52. Martineau AR, Wilkinson KA, Newton SM, Floto RA, Norman AW, Skolimowska K, u. a. IFN- $\gamma$  and TNF-Independent Vitamin D-Inducible Human Suppression of Mycobacteria: The Role of Cathelicidin LL-37. *J Immunol*. 1. Juni 2007;178(11):7190–8.
53. Wang T-T, Nestel FP, Bourdeau V, Nagai Y, Wang Q, Liao J, u. a. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1. September 2004;173(5):2909–12.
54. MK et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> inhibits cytokine production by human blood monocytes at the post-transcriptional level. -. *Cytokine*. November 1992;4(6):506–12.
55. Gauzzi MC, Purificato C, Donato K, Jin Y, Wang L, Daniel KC, u. a. Suppressive Effect of 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on Type I IFN-Mediated Monocyte Differentiation into Dendritic Cells: Impairment of Functional Activities and Chemotaxis. *J Immunol*. 1. Januar 2005;174(1):270–6.
56. Sadeghi K, Wessner B, Laggner U, Ploder M, Tamandl D, Friedl J, u. a. Vitamin D<sub>3</sub> down-regulates monocyte TLR expression and triggers hyporesponsiveness to pathogen-associated molecular patterns. *Eur J Immunol*. Februar 2006;36(2):361–70.
57. Provvedini D, Tsoukas C, Deftos L, Manolagas S. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptors in human leukocytes. *Science*. 16. September 1983;221(4616):1181–3.
58. Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, Chen S, Lipsky PE. Modulatory Effects of 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on Human B Cell Differentiation. *J Immunol*. 1. August 2007;179(3):1634–47.
59. PL et al. Vitamin D<sub>3</sub> affects differentiation, maturation, and function of human monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol*. 1. Mai 2000;164(9):4443–51.

60. Lemire JM, Adams JS, Kermani-Arab V, Bakke AC, Sakai R, Jordan SC. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 suppresses human T helper/inducer lymphocyte activity in vitro. *J Immunol.* 1. Mai 1985;134(5):3032–5.
61. Lemire JM, Adams JS, Sakai R, Jordan SC. 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses proliferation and immunoglobulin production by normal human peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Invest.* 1. August 1984;74(2):657–61.
62. Rigby WF, Stacy T, Fanger MW. Inhibition of T lymphocyte mitogenesis by 1,25-dihydroxyvitamin D3 (calcitriol). *J Clin Invest.* 1. Oktober 1984;74(4):1451–5.
63. Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Savelkoul HFJ, O'Garra A. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Has a Direct Effect on Naive CD4+ T Cells to Enhance the Development of Th2 Cells. *J Immunol.* 1. November 2001;167(9):4974–80.
64. Adams JS, Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* Februar 2008;4(2):80–90.
65. Towers TL, Freedman LP. Granulocyte-Macrophage Colony-stimulating Factor Gene Transcription Is Directly Repressed by the Vitamin D3 Receptor: IMPLICATIONS FOR ALLOSTERIC INFLUENCES ON NUCLEAR RECEPTOR STRUCTURE AND FUNCTION BY A DNA ELEMENT. *J Biol Chem.* 24. April 1998;273(17):10338–48.
66. Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol.* September 2008;8(9):685–98.
67. HD et al. Prolongation of allograft survival by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Transplantation.* 15. Oktober 1998;66(7):824–8.
68. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-HydroxyVitamin D-Levels and Risk of Multiple Sclerosis. *JAMA.* 20. Dezember 2006;296(23):2832.
69. Anderson JL, May HT, Horne BD, Bair TL, Hall NL, Carlquist JF, u. a. Relation of Vitamin D Deficiency to Cardiovascular Risk Factors, Disease Status, and Incident Events in a General Healthcare Population. *Am J Cardiol.* Oktober 2010;106(7):963–8.
70. Li YC, Kong J, Wei M, Chen Z-F, Liu SQ, Cao L-P. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest.* 15. Juli 2002;110(2):229–38.
71. Xiang W. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. *AJP Endocrinol Metab.* 24. August 2004;288(1):E125–32.
72. Oh J, Weng S, Felton SK, Bhandare S, Riek A, Butler B, u. a. 1,25(OH)2 Vitamin D Inhibits Foam Cell Formation and Suppresses Macrophage Cholesterol Uptake in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation.* 25. August 2009;120(8):687–98.
73. Zittermann A, Gummert JF. Sun, vitamin D, and cardiovascular disease. *J Photochem Photobiol B.* November 2010;101(2):124–9.
74. Ohsawa M, Koyama T, Yamamoto K, Hirosawa S, Kamei S, Kamiyama R. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and Its Potent Synthetic Analogs Downregulate Tissue Factor and Upregulate Thrombomodulin Expression in Monocytic Cells, Counteracting the Effects of

- Tumor Necrosis Factor and Oxidized LDL. *Circulation*. 5. Dezember 2000;102(23):2867–72.
75. Wu-Wong JR, Nakane M, Ma J. Vitamin D Analogs Modulate the Expression of Plasminogen Activator Inhibitor-1, Thrombospondin-1 and Thrombomodulin in Human Aortic Smooth Muscle Cells. *J Vasc Res*. 7. Dezember 2006;44(1):11–8.
  76. Nibbelink KA, Tishkoff DX, Hershey SD, Rahman A, Simpson RU. 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamin D<sub>3</sub> actions on cell proliferation, size, gene expression, and receptor localization, in the HL-1 cardiac myocyte. *J Steroid Biochem Mol Biol*. März 2007;103(3–5):533–7.
  77. WJ et al. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> suppresses expression and secretion of atrial natriuretic peptide from cardiac myocytes. *Am J Physiol*. Juni 1995;268(6 Pt 1):E1108-13.
  78. Chen S, Glenn DJ, Ni W, Grigsby CL, Olsen K, Nishimoto M, u. a. Expression of the Vitamin D Receptor Is Increased in the Hypertrophic Heart. *Hypertension*. 1. Dezember 2008;52(6):1106–12.
  79. Bae S, Singh SS, Yu H, Lee JY, Cho BR, Kang PM. Vitamin D signaling pathway plays an important role in the development of heart failure after myocardial infarction. *J Appl Physiol*. 15. April 2013;114(8):979–87.
  80. Rahman A, Hershey S, Ahmed S, Nibbelink K, Simpson RU. Heart extracellular matrix gene expression profile in the vitamin D receptor knockout mice. *J Steroid Biochem Mol Biol*. März 2007;103(3–5):416–9.
  81. O'Connell TD, Weishaar RE, Simpson RU. Regulation of myosin isozyme expression by vitamin D<sub>3</sub> deficiency and 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in the rat heart. *Endocrinology*. Februar 1994;134(2):899–905.
  82. Green JJ, Robinson DA, Wilson GE, Simpson RU, Westfall MV. Calcitriol modulation of cardiac contractile performance via protein kinase C. *J Mol Cell Cardiol*. August 2006;41(2):350–9.
  83. Santillán GE, Boland RL. Studies Suggesting the Participation of Protein Kinase A in 1,25(OH)<sub>2</sub>-Vitamin D<sub>3</sub>-Dependent Protein Phosphorylation in Cardiac Muscle. *J Mol Cell Cardiol*. Februar 1998;30(2):225–33.
  84. Simpson RU, Weishaar RE. Involvement of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in regulating myocardial calcium metabolism: Physiological and pathological actions. *Cell Calcium*. Oktober 1988;9(5–6):285–92.
  85. Sellés J, Bellido T, Boland R. Modulation of Calcium Uptake in Cultured Cardiac Muscle Cells by 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *J Mol Cell Cardiol*. Dezember 1994;26(12):1593–9.
  86. Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C, Dekker JM, März W. Vitamin D deficiency and myocardial diseases. *Mol Nutr Food Res*. 29. März 2010;NA-NA.
  87. Zittermann A, Gummert JF. Nonclassical Vitamin D Actions. *Nutrients*. 25. März 2010;2(4):408–25.
  88. Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, Maclaughlin JA, Holick MF. Sunscreens Suppress Cutaneous Vitamin D<sub>3</sub> Synthesis\*. *J Clin Endocrinol Metab*. Juni 1987;64(6):1165–8.
  89. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D<sub>3</sub>. *J Clin Invest*. 1. Oktober 1985;76(4):1536–8.

90. Clemens TL, Henderson SL, Adams JS, Holick MF. INCREASED SKIN PIGMENT REDUCES THE CAPACITY OF SKIN TO SYNTHESISE VITAMIN D3. *The Lancet*. Januar 1982;319(8263):74–6.
91. Kroner J, Sommer A, Fabri M. Vitamin D Every Day to Keep the Infection Away? *Nutrients*. 29. Mai 2015;7(6):4170–88.
92. LaCroix AZ, Kotchen J, Anderson G, Brzyski R, Cauley JA, Cummings SR, u. a. Calcium Plus Vitamin D Supplementation and Mortality in Postmenopausal Women: The Women's Health Initiative Calcium-Vitamin D Randomized Controlled Trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1. Mai 2009;64A(5):559–67.
93. Holick MF. Vitamin D Status: Measurement, Interpretation, and Clinical Application. *Ann Epidemiol*. Februar 2009;19(2):73–8.
94. Mozos I, Marginean O. Links between Vitamin D Deficiency and Cardiovascular Diseases. *BioMed Res Int*. 2015;2015:1–12.
95. Ramanathan B, Davis EG, Ross CR, Blecha F. Cathelicidins: microbicidal activity, mechanisms of action, and roles in innate immunity. *Microbes Infect*. März 2002;4(3):361–72.
96. Vandamme D, Landuyt B, Luyten W, Schoofs L. A comprehensive summary of LL-37, the factotum human cathelicidin peptide. *Cell Immunol*. November 2012;280(1):22–35.
97. Leow L, Simpson T, Cursons R, Karalus N, Hancox RJ. Vitamin D, innate immunity and outcomes in community acquired pneumonia: Vitamin D and immunity in pneumonia. *Respirology*. Mai 2011;16(4):611–6.
98. LJ et al. Human CAP18: a novel antimicrobial lipopolysaccharide-binding protein. *Infect Immun*. April 1995;64(4):1291–7.
99. Gombart AF. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *FASEB J*. 1. Juli 2005;19(9):1067–77.
100. Liu PT. Toll-Like Receptor Triggering of a Vitamin D-Mediated Human Antimicrobial Response. *Science*. 24. März 2006;311(5768):1770–3.
101. Stephan R, Krutzik,\* Martin Hewison,† Philip T. Liu,\* Juan Antonio Robles,\* Steffen Stenger,§ John S. Adams,† and Robert L. Modlin1,\*‡. IL-15 Links TLR2/1-Induced Macrophage Differentiation to the Vitamin D-Dependent Antimicrobial Pathway. *J Immunol*. 15. November 2008;181(10):7115–20.
102. Sørensen OE, Follin P, Johnsen AH, Calafat J, Tjabringa GS, Hiemstra PS, u. a. Human cathelicidin, hCAP-18, is processed to the antimicrobial peptide LL-37 by extracellular cleavage with proteinase 3. *Blood*. 15. Juni 2001;97(12):3951–9.
103. Thennarasu S, Tan A, Penumatchu R, Shelburne CE, Heyl DL, Ramamoorthy A. Antimicrobial and Membrane Disrupting Activities of a Peptide Derived from the Human Cathelicidin Antimicrobial Peptide LL37. *Biophys J*. Januar 2010;98(2):248–57.
104. Zanetti M. Cathelicidins: a novel protein family with a common proregion and a variable C-terminal antimicrobial domain. *FEBS Lett*. 23. Oktober 1995;374(1):1–5.

- 105.Krahulec J, Hyršová M, Pepeliaev S, Jílková J, Černý Z, Machálková J. High level expression and purification of antimicrobial human cathelicidin LL-37 in *Escherichia coli*. *Appl Microbiol Biotechnol*. September 2010;88(1):167–75.
- 106.Zaslhoff M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature*. 24. Januar 2002;415(6870):389–95.
- 107.Lee C-C, Sun Y, Qian S, Huang HW. Transmembrane Pores Formed by Human Antimicrobial Peptide LL-37. *Biophys J*. April 2011;100(7):1688–96.
- 108.Barlow PG, Svoboda P, Mackellar A, Nash AA, York IA, Pohl J, u. a. Antiviral Activity and Increased Host Defense against Influenza Infection Elicited by the Human Cathelicidin LL-37. Kovats S, Herausgeber. *PLoS ONE*. 21. Oktober 2011;6(10):e25333.
- 109.Wong JH, Legowska A, Rolka K, Ng TB, Hui M, Cho CH, u. a. Effects of cathelicidin and its fragments on three key enzymes of HIV-1. *Peptides*. Juni 2011;32(6):1117–22.
- 110.Lai Y, Adhikarakunnathu S, Bhardwaj K, Ranjith-Kumar CT, Wen Y, Jordan JL, u. a. LL37 and Cationic Peptides Enhance TLR3 Signaling by Viral Double-stranded RNAs. Wang T, Herausgeber. *PLoS ONE*. 21. Oktober 2011;6(10):e26632.
111. den HERTOEG et.al., van MARLE J, van VEEN HA, van't HOF W, Bolscher JGM, Veerman ECI, u. a. Candidacidal effects of two antimicrobial peptides: histatin 5 causes small membrane defects, but LL-37 causes massive disruption of the cell membrane. *Biochem J*. 1. Juni 2005;388(2):689–95.
- 112.New EuroSCORE II (2011) [Internet]. euroScore interactive calculator. [zitiert 2. April 2018]. Verfügbar unter: <http://www.euroscore.org/calc.html>
- 113.Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, u. a. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. Juni 1999;15(6):816–22; discussion 822-823.
- 114.Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J*. Mai 2003;24((9)):882–3.
- 115.RF et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. Juni 1999;15(6):816–22.
- 116.NS et al. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg*. Juli 1999;16(1):9–13.
117. Braun LA, Spitzer O, Levkovich B, Bailey M, Stanguts C, Hose L, u. a. Prevalence of Vitamin D Deficiency Prior to Cardiothoracic Surgery. *Heart Lung Circ*. Oktober 2014;23(10):978–80.
- 118.Braun AB, Gibbons FK, Litonjua AA, Giovannucci E, Christopher KB. Low serum 25-hydroxyvitamin D at critical care initiation is associated with increased mortality\*: *Crit Care Med*. Januar 2012;40(1):63–72.
- 119.Quraishi SA, Bittner EA, Blum L, McCarthy CM, Bhan I, Camargo CA. Prospective Study of Vitamin D Status at Initiation of Care in Critically Ill Surgical Patients and Risk of 90-Day Mortality\*: *Crit Care Med*. Juni 2014;42(6):1365–71.

120. McKinney JD, Bailey BA, Garrett LH, Peiris P, Manning T, Peiris AN. Relationship Between Vitamin D Status and ICU Outcomes in Veterans. *J Am Med Dir Assoc*. März 2011;12(3):208–11.
121. Sriram K, Perumal K, Alemzadeh G, Osei A, Voronov G. The relationship between immediate preoperative serum 25-hydroxy-vitamin D3 levels and cardiac function, dysglycemia, length of stay, and 30-d readmissions in cardiac surgery patients. *Nutrition*. Juni 2015;31(6):820–6.
122. Giovannucci E. 25-Hydroxyvitamin D and Risk of Myocardial Infarction in Men<sub>title</sub>&gt;A Prospective Study</sub>&gt; Arch Intern Med. 9. Juni 2008;168(11):1174.
123. Durup D, Jørgensen HL, Christensen J, Schwarz P, Heegaard AM, Lind B. A Reverse J-Shaped Association of All-Cause Mortality with Serum 25-Hydroxyvitamin D in General Practice: The CopD Study. *J Clin Endocrinol Metab*. August 2012;97(8):2644–52.
124. Cawthon PM, Parimi N, Barrett-Connor E, Laughlin GA, Ensrud KE, Hoffman AR, u. a. Serum 25-Hydroxyvitamin D, Parathyroid Hormone, and Mortality in Older Men. *J Clin Endocrinol Metab*. Oktober 2010;95(10):4625–34.
125. Bjorkman MP, Sorva AJ, Tilvis RS. Elevated serum parathyroid hormone predicts impaired survival prognosis in a general aged population. *Eur J Endocrinol*. 1. Mai 2008;158(5):749–53.
126. Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C, Ritz E, Boehm BO, Grammer TB, u. a. Parathyroid hormone level is associated with mortality and cardiovascular events in patients undergoing coronary angiography. *Eur Heart J*. 1. Juli 2010;31(13):1591–8.
127. Schottker B, Haug U, Schomburg L, Kohrle J, Perna L, Muller H, u. a. Strong associations of 25-hydroxyvitamin D concentrations with all-cause, cardiovascular, cancer, and respiratory disease mortality in a large cohort study. *Am J Clin Nutr*. 1. April 2013;97(4):782–93.
128. Elamin MB, Abu Elinour NO, Elamin KB, Fatourehchi MM, Alkatib AA, Almandoz JP, u. a. Vitamin D and Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. Juli 2011;96(7):1931–42.
129. Matthews LR, Ahmed Y, Wilson KL, Griggs DD, Danner OK. Worsening severity of vitamin D deficiency is associated with increased length of stay, surgical intensive care unit cost, and mortality rate in surgical intensive care unit patients. *Am J Surg*. Juli 2012;204(1):37–43.
130. Wang L, Ma J, Manson JE, Buring JE, Gaziano JM, Sesso HD. A prospective study of plasma vitamin D metabolites, vitamin D receptor gene polymorphisms, and risk of hypertension in men. *Eur J Nutr*. Oktober 2013;52(7):1771–9.
131. Krause R, Bühring M, Hopfenmüller W, Holick MF, Sharma AM. Ultraviolet B and blood pressure. *The Lancet*. August 1998;352(9129):709–10.
132. LL et al. Reduction of blood pressure during long-term treatment with active vitamin D (alphacalcidol) is dependent on plasma renin activity and calcium stat... *Am J Hypertens*. Januar 1989;2(1):20–5.

133. Wong MSK, Delansorne R, Man RYK, Vanhoutte PM. Vitamin D derivatives acutely reduce endothelium-dependent contractions in the aorta of the spontaneously hypertensive rat. *AJP Heart Circ Physiol*. 16. Mai 2008;295(1):H289–96.
134. 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. *J Clin Endocrinol Metab*. Oktober 2008;93(10):3927–35.
135. Zittermann A, Schleithoff SS, Tenderich G, Berthold HK, Körfer R, Stehle P. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol*. Januar 2003;41(1):105–12.
136. TY C. Vitamin D deficiency and susceptibility to tuberculosis. -. *Calcif Tissue Int*. Juni 2000;66(6):476–8.
137. Sly LM, Lopez M, Nauseef WM, Reiner NE. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>-induced Monocyte Antimycobacterial Activity Is Regulated by Phosphatidylinositol 3-Kinase and Mediated by the NADPH-dependent Phagocyte Oxidase. *J Biol Chem*. 21. September 2001;276(38):35482–93.
138. RG et al. Vitamin D<sub>3</sub>, gamma interferon, and control of proliferation of *Mycobacterium tuberculosis* by human monocytes. *Immunology*. Januar 1986;57(1):159–63.
139. Schaubert J, Dorschner RA, Coda AB, Büchau AS, Liu PT, Kiken D, u. a. Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a vitamin D-dependent mechanism. *J Clin Invest*. 1. März 2007;117(3):803–11.
140. Börgermann J, Flohé S, Scheubel RJ, Kuss O, Simm A, Schade FU, u. a. Regulation of cytokine synthesis in cardiac surgery: Role of extracorporeal circuit and humoral mediators in vivo and in vitro. *Inflamm Res*. März 2007;56(3):126–32.
141. de Haan K, Groeneveld AJ, de Geus HR, Egal M, Struijs A. Vitamin D deficiency as a risk factor for infection, sepsis and mortality in the critically ill: systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. Dezember 2014;18(6):660.
142. Moromizato T, Litonjua AA, Braun AB, Gibbons FK, Giovannucci E, Christopher KB. Association of Low Serum 25-HydroxyVitamin D-Levels and Sepsis in the Critically Ill: *Crit Care Med*. Januar 2014;42(1):97–107.
143. Nguyen HB, Eshete B, Lau KHW, Sai A, Villarin M, Baylink D. Serum 1,25-Dihydroxyvitamin D: An Outcome Prognosticator in Human Sepsis. Caldwell CC, Herausgeber. *PLoS ONE*. 31. Mai 2013;8(5):e64348.
144. A.H et al. Beneficial effect of the active form of vitamin D<sub>3</sub> against LPS-induced DIC but not against tissue-factor-induced DIC in rat models. *Thromb Haemost*. Februar 2001;85(2):287–90.
145. CA et al. Vitamin D deficiency in septic patients at ICU admission is not a mortality predictor. *Minerva Anesthesiol*. Dezember 2011;77(12):1184–9.
146. Lee P, Nair P, Eisman JA, Center JR. Vitamin D deficiency in the intensive care unit: an invisible accomplice to morbidity and mortality? *Intensive Care Med*. Dezember 2009;35(12):2028–32.

147. Lippross S, Kluefer T, Steubesand N, Oestern S, Mentlein R, Hildebrandt F, u. a. Multiple trauma induces serum production of host defence peptides. *Injury*. Februar 2012;43(2):137–42.
148. Gombart AF, Bhan I, Borregaard N, Tamez H, Camargo, Jr. CA, Koeffler HP, u. a. Low Plasma Level of Cathelicidin Antimicrobial Peptide (hCAP18) Predicts Increased Infectious Disease Mortality in Patients Undergoing Hemodialysis. *Clin Infect Dis*. 15. Februar 2009;48(4):418–24.
149. BR et al.. The peptide antibiotic LL-37/hCAP-18 is expressed in epithelia of the human lung where it has broad antimicrobial activity at the airway surface. *Proc Natl Acad Sci U A*. 4. August 1998;95(16):9541–6.
150. FNM et al. The human cationic antimicrobial protein (hCAP18), a peptide antibiotic, is widely expressed in human squamous epithelia and colocalizes with inter... *Infect Immun*. Mai 1999;67(5):2561–6.
151. Sørensen O, Arnljots K, Cowland JB, Bainton DF, Borregaard N. The Human Antibacterial Cathelicidin, hCAP-18, Is Synthesized in Myelocytes and Metamyelocytes and Localized to Specific Granules in Neutrophils. *Blood*. 1. Oktober 1997;90(7):2796–803.
152. Rivas-Santiago B, Hernandez-Pando R, Carranza C, Juarez E, Contreras JL, Aguilar-Leon D, u. a. Expression of Cathelicidin LL-37 during Mycobacterium tuberculosis Infection in Human Alveolar Macrophages, Monocytes, Neutrophils, and Epithelial Cells. *Infect Immun*. 1. März 2008;76(3):935–41.
153. SO et al. An ELISA for hCAP-18, the cathelicidin present in human neutrophils and plasma. *J Immunol Methods*. 7. August 1997;206(1–2):53–9.
154. Di Nardo A, Vitiello A, Gallo RL. Cutting Edge: Mast Cell Antimicrobial Activity Is Mediated by Expression of Cathelicidin Antimicrobial Peptide. *J Immunol*. 1. März 2003;170(5):2274–8.
155. LJ et al. Antimicrobial activity of rabbit CAP18-derived peptides. *Antimicrob Agents Chemother*. Dezember 1993;37(12):2534–9.
156. Zasloff M. Antimicrobial Peptides and Suppression of Apoptosis in Human Skin. *J Invest Dermatol*. April 2009;129(4):824–6.
157. Ciornei CD, Sigurdardottir T, Schmidtchen A, Bodelsson M. Antimicrobial and Chemoattractant Activity, Lipopolysaccharide Neutralization, Cytotoxicity, and Inhibition by Serum of Analogs of Human Cathelicidin LL-37. *Antimicrob Agents Chemother*. 1. Juli 2005;49(7):2845–50.
158. Scott MG, Davidson DJ, Gold MR, Bowdish D, Hancock REW. The Human Antimicrobial Peptide LL-37 Is a Multifunctional Modulator of Innate Immune Responses. *J Immunol*. 1. Oktober 2002;169(7):3883–91.
159. Agerberth B, Charo J, Werr J, Olsson B, Idali F, Lindbom L, u. a. The human antimicrobial and chemotactic peptides LL-37 and  $\alpha$ -defensins are expressed by specific lymphocyte and monocyte populations. *Blood*. 1. November 2000;96(9):3086–93.
160. DD et al. The cationic antimicrobial peptide LL-37 modulates dendritic cell differentiation and dendritic cell-induced T cell polarization. *J Immunol*. 15. Januar 2004;172(2):1146–56.

161. Otte J-M, Zdebik A-E, Brand S, Chromik AM, Strauss S, Schmitz F, u. a. Effects of the cathelicidin LL-37 on intestinal epithelial barrier integrity. *Regul Pept.* August 2009;156(1-3):104-17.
162. Nagaoka I, Tamura H, Hirata M. An Antimicrobial Cathelicidin Peptide, Human CAP18/LL-37, Suppresses Neutrophil Apoptosis via the Activation of Formyl-Peptide Receptor-Like 1 and P2X7. *J Immunol.* 1. März 2006;176(5):3044-52.
163. Barlow PG, Beaumont PE, Cosseau C, Mackellar A, Wilkinson TS, Hancock REW, u. a. The Human Cathelicidin LL-37 Preferentially Promotes Apoptosis of Infected Airway Epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol.* Dezember 2010;43(6):692-702.
164. Shi J. , et al.. PR-39, a proline-rich antibacterial peptide that inhibits phagocyte NADPH oxidase activity by binding to Src homology 3 domains of p47 phox. *Proc Natl Acad Sci U A.* 11. Juni 1996;93(12):6014-8.
165. Tomasinsig L, Pizzirani C, Skerlavaj B, Pellegatti P, Gulinelli S, Tossi A, u. a. The Human Cathelicidin LL-37 Modulates the Activities of the P2X7 Receptor in a Structure-dependent Manner. *J Biol Chem.* 7. November 2008;283(45):30471-81.
166. Koczulla R, von Degenfeld G, Kupatt C, Krötz F, Zahler S, Gloe T, u. a. An angiogenic role for the human peptide antibiotic LL-37/hCAP-18. *J Clin Invest.* 1. Juni 2003;111(11):1665-72.
167. Dorschner RA, Pestonjamas VK, Tamakuwala S, Ohtake T, Rudisill J, Nizet V, u. a. Cutaneous Injury Induces the Release of Cathelicidin Anti-Microbial Peptides Active Against Group A Streptococcus. *J Invest Dermatol.* Juli 2001;117(1):91-7.
168. Carretero M, Escámez MJ, García M, Duarte B, Holguín A, Retamosa L, u. a. In vitro and In vivo Wound Healing-Promoting Activities of Human Cathelicidin LL-37. *J Invest Dermatol.* Januar 2008;128(1):223-36.
169. PA et al. NF kappaB activation in embryonic endothelial progenitor cells enhances neovascularization via PSGL-1 mediated recruitment: novel role for LL37. *Stem Cells.* Februar 2010;28(2):376-85.
170. Zasloff M. Fighting infections with vitamin D. *Nat Med.* April 2006;12(4):388-90.
171. Li J, Post M, Volk R, Gao Y, Li M, Metais C, u. a. PR39, a peptide regulator of angiogenesis. *Nat Med.* Januar 2000;6(1):49-55.
172. GR et al. Syndecans, cell surface heparan sulfate proteoglycans, are induced by a proline-rich antimicrobial peptide from wounds. *Proc Natl Acad Sci U A. No.* 1994;91(23):11035-9.
173. Büchau AS, Morizane S, Trowbridge J, Schaubert J, Kotol P, Bui JD, u. a. The Host Defense Peptide Cathelicidin Is Required for NK Cell-Mediated Suppression of Tumor Growth. *J Immunol.* 1. Januar 2010;184(1):369-78.
174. Wang G. Structures of Human Host Defense Cathelicidin LL-37 and Its Smallest Antimicrobial Peptide KR-12 in Lipid Micelles. *J Biol Chem.* 21. November 2008;283(47):32637-43.
175. Zittermann A, Schleithoff SS, Frisch S, Gotting C, Kuhn J, Koertke H, u. a. Circulating Calcitriol Concentrations and Total Mortality. *Clin Chem.* 1. Juni 2009;55(6):1163-70.

176. Zittermann A, Kuhn J, Ernst JB, Becker T, Larisch J, Dreier J, u. a. Circulating 25-Hydroxyvitamin D and 1,25-Dihydroxyvitamin D Concentrations and Postoperative Infections in Cardiac Surgical Patients: The CALCITOP-Study. Slominski AT, Herausgeber. PLOS ONE. 29. Juni 2016;11(6):e0158532.
177. Zittermann A, Kuhn J, Ernst JB, Becker T, Dreier J, Knabbe C, u. a. 25-Hydroxyvitamin D, 1,25-Dihydroxyvitamin D and Postoperative Outcome in Cardiac Surgery. J Clin Endocrinol Metab. Januar 2015;100(1):72–80.
178. Krishnan A, Ochola J, Mundy J, Jones M, Kruger P, Duncan E, u. a. Acute fluid shifts influence the assessment of serum vitamin D status in critically ill patients. Crit Care. 2010;14(6):R216.
179. Graham EM, Taylor SN, Zyblewski SC, Wolf B, Bradley SM, Hollis BW, u. a. Vitamin D Status in Neonates Undergoing Cardiac Operations: Relationship to Cardiopulmonary Bypass and Association with Outcomes. J Pediatr. April 2013;162(4):823–6.
180. Turan A, Grady M, You J, Mascha EJ, Keeyapaj W, Komatsu R, u. a. Low Vitamin D Concentration Is Not Associated with Increased Mortality and Morbidity after Cardiac Surgery. Landoni G, Herausgeber. PLoS ONE. 28. Mai 2013;8(5):e63831.
181. Higgins DM, Wischmeyer PE, Queensland KM, Sillau SH, Sufit AJ, Heyland DK. Relationship of Vitamin D Deficiency to Clinical Outcomes in Critically Ill Patients. J Parenter Enter Nutr. November 2012;36(6):713–20.
182. 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. J Transl Med. 2009;7(1):28.
183. Roth HJ, Schmidt-Gayk H, Weber H, Niederau C. Accuracy and clinical implications of seven 25-hydroxyvitamin D methods compared with liquid chromatography–tandem mass spectrometry as a reference. Ann Clin Biochem. 1. März 2008;45(2):153–9.
184. Zittermann, Fischer, Schleithoff, Tenderich, Fuchs, Koerfer. Patients with Congestive Heart Failure and Healthy Controls Differ in Vitamin D-Associated Lifestyle Factors. Int J Vitam Nutr Res. Juli 2007;77(4):280–8.
185. Andreas Beckmann<sup>1</sup> Anne-Katrin Funkat<sup>2</sup> Jana Lewandowski<sup>1</sup> Michael Frie<sup>3</sup> Markus Ernst<sup>4</sup> Khosro Hekmat<sup>5</sup> Wolfgang Schiller<sup>6</sup> Jan F. Gummert<sup>7</sup> Armin Welz<sup>6</sup>. German Heart Surgery Report 2015: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. September 2016;
186. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, u. a. The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. J Clin Endocrinol Metab. Januar 2011;96(1):53–8.
187. Pramyothin P, Holick MF. Vitamin D supplementation: guidelines and evidence for subclinical deficiency. Curr Opin Gastroenterol. März 2012;28(2):139–50.
188. Armas LAG, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D<sub>2</sub> Is Much Less Effective than Vitamin D<sub>3</sub> in Humans. J Clin Endocrinol Metab. November 2004;89(11):5387–91.
189. Heaney RP, Recker RR, Grote J, Horst RL, Armas LAG. Vitamin D<sub>3</sub> Is More Potent Than Vitamin D<sub>2</sub> in Humans. J Clin Endocrinol Metab. März 2011;96(3):E447–52.

190. Amrein K, Sourij H, Wagner G, Holl A, Pieber TR, Smolle KH, u. a. Short-term effects of high-dose oral vitamin D3 in critically ill vitamin D deficient patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Crit Care*. 2011;15(2):R104.
191. Mata-Granados JM, Vargas-Vasserot J, Ferreiro-Vera C, Luque de Castro MD, Pavón RG, Quesada Gómez JM. Evaluation of vitamin D endocrine system (VDES) status and response to treatment of patients in intensive care units (ICUs) using an on-line SPE-LC-MS/MS method. *J Steroid Biochem Mol Biol*. Juli 2010;121(1–2):452–5.
192. Bacon CJ, Gamble GD, Horne AM, Scott MA, Reid IR. High-dose oral vitamin D3 supplementation in the elderly. *Osteoporos Int*. August 2009;20(8):1407–15.
193. AJ et al. Vitamin D intake to attain a desired serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *Am J Clin Nutr*. Juni 2008;87(6):1952–8.
194. Cashman KD, Wallace JM, Horigan G, Hill TR, Barnes MS, Lucey AJ, u. a. Estimation of the dietary requirement for vitamin D in free-living adults >=64 y of age. *Am J Clin Nutr*. 1. Mai 2009;89(5):1366–74.
195. Huybers S, Bindels RJM. Vascular calcification in chronic kidney disease: New developments in drug therapy. *Kidney Int*. September 2007;72(6):663–5.
196. Zittermann A, Koerfer R. Protective and toxic effects of vitamin D on vascular calcification: Clinical implications. *Mol Aspects Med*. Dezember 2008;29(6):423–32.
197. Johnson RC, Leopold JA, Loscalzo J. Vascular Calcification: Pathobiological Mechanisms and Clinical Implications. *Circ Res*. 10. November 2006;99(10):1044–59.
198. Niederhoffer N, Lartaud-Idjouadiene I, Giummelly P, Duvivier C, Peslin R, Atkinson J. Calcification of Medial Elastic Fibers and Aortic Elasticity. *Hypertension*. 1. April 1997;29(4):999–1006.
199. Razzaque MS. The dualistic role of vitamin D in vascular calcifications. *Kidney Int*. April 2011;79(7):708–14.
200. Saito H, Maeda A, Ohtomo S -i., Hirata M, Kusano K, Kato S, u. a. Circulating FGF-23 Is Regulated by 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and Phosphorus in vivo. *J Biol Chem*. 28. Januar 2005;280(4):2543–9.
201. Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, u. a. Fibroblast Growth Factor 23 and Mortality among Patients Undergoing Hemodialysis. *N Engl J Med*. 7. August 2008;359(6):584–92.
202. Glade MJ. Vitamin D: Health panacea or false prophet? *Nutrition*. Januar 2013;29(1):37–41.
203. Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 1. Januar 2007;85(1):6–18.
204. ST et al. Lower risk for cardiovascular mortality in oral 1alpha-hydroxy vitamin D3 users in a haemodialysis population. *Nephrol Dial Transpl*. 19(1):179–84.
205. Kim HW, Park CW, Shin YS, Kim YS, Shin SJ, Kim Y-S, u. a. Calcitriol Regresses Cardiac Hypertrophy and QT Dispersion in Secondary Hyperparathyroidism on Hemodialysis. *Nephron Clin Pract*. 14. September 2005;102(1):c21–9.

206. Bae S, Yalamarti B, Ke Q, Choudhury S, Yu H, Karumanchi SA, u. a. Preventing progression of cardiac hypertrophy and development of heart failure by paricalcitol therapy in rats. *Cardiovasc Res.* 1. September 2011;91(4):632–9.
207. Thadhani R, Appelbaum E, Pritchett Y, Chang Y, Wenger J, Tamez H, u. a. Vitamin D Therapy and Cardiac Structure and Function in Patients With Chronic Kidney Disease: The PRIMO Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 15. Februar 2012;307(7):674.
208. Gepner AD, Ramamurthy R, Krueger DC, Korcarz CE, Binkley N, Stein JH. A Prospective Randomized Controlled Trial of the Effects of Vitamin D Supplementation on Cardiovascular Disease Risk. *Berger JS, Herausgeber. PLoS ONE.* 7. Mai 2012;7(5):e36617.
209. Wood AD, Secombes KR, Thies F, Aucott L, Black AJ, Mavroei A, u. a. Vitamin D<sub>3</sub> Supplementation Has No Effect on Conventional Cardiovascular Risk Factors: A Parallel-Group, Double-Blind, Placebo-Controlled RCT. *J Clin Endocrinol Metab.* Oktober 2012;97(10):3557–68.
210. Jiang W-L, Gu H-B, Zhang Y-F, Xia Q-Q, Qi J, Chen J-C. Vitamin D Supplementation in the Treatment of Chronic Heart Failure: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials: Vitamin D in treatment of CHF. *Clin Cardiol.* Januar 2016;39(1):56–61.
211. SS et al. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr.* April 2006;83(4):754–9.
212. Van den Berghe G, Van Roosbroeck D, Vanhove P, Wouters PJ, De Pourcq L, Bouillon R. Bone Turnover in Prolonged Critical Illness: Effect of Vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* Oktober 2003;88(10):4623–32.
213. Vargas-Vasserot J, Mata-Granados JM, Luque de Castro M, Guerrero Pavón R, Quesada Gomez J. 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> treatment normalize the vitamin D status and the innate immune response mediated by cathelicidin in critically ill patients. *Bone.* Mai 2011;48:S146–7.
214. Avenell A, Cook JA, MacLennan GS, MacPherson GC. Vitamin D supplementation to prevent infections: a sub-study of a randomised placebo-controlled trial in older people (RECORD trial, ISRCTN 51647438). *Age Ageing.* 23. Juli 2007;36(5):574–7.
215. Gotsman I, Shauer A, Zwas DR, Hellman Y, Keren A, Lotan C, u. a. Vitamin D deficiency is a predictor of reduced survival in patients with heart failure; vitamin D supplementation improves outcome. *Eur J Heart Fail.* April 2012;14(4):357–66.
216. Vacek JL, Vanga SR, Good M, Lai SM, Lakkireddy D, Howard PA. Vitamin D Deficiency and Supplementation and Relation to Cardiovascular Health. *Am J Cardiol.* Februar 2012;109(3):359–63.
217. Amrein K, Schnedl C, Holl A, Riedl R, Christopher KB, Pachler C, u. a. Effect of High-Dose Vitamin D<sub>3</sub> on Hospital Length of Stay in Critically Ill Patients With Vitamin D Deficiency: The VITdAL-ICU Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 15. Oktober 2014;312(15):1520.
218. Zittermann A, Ernst JB, Gummert JF, Börgermann J. Vitamin D supplementation, body weight and human serum 25-hydroxyvitamin D response: a systematic review. *Eur J Nutr.* März 2014;53(2):367–74.

219. Wang TJ, Zhang F, Richards JB, Kestenbaum B, van Meurs JB, Berry D, u. a. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *The Lancet*. Juli 2010;376(9736):180–8.
220. Patricia Huebbe\*,1, Almut Nebel†,1,2, Sabine Siegert‡, Jennifer Moehring\*, Christine Boesch-Saadatmandi\*, Erika Most§, Josef Pallauf§, Sarah Egert\*, Manfred James Müller\*, Stefan Schreiber||¶, Ute Nöthlings‡¶,1 and Gerald Rimbach\*,1. APOE ε4 is associated with higher Vitamin D-Levels in targeted replacement mice and humans. *FASEB J*. September 2011;25(9):3262–70.
221. Grimes DS. Are statins analogues of vitamin D? *The Lancet*. Juli 2006;368(9529):83–6.
222. McNally JD, Lawson ML, Maharajh G, Geier P, Weiler H, Redpath S, u. a. Prevention of vitamin D deficiency in children following cardiac surgery: study protocol for a randomized controlled trial. *Trialsjournal*. September 2015;16(1):402.
223. Venkatram S, Chilimuri S, Adrish M, Salako A, Patel M, Diaz-Fuentes G. Vitamin D deficiency is associated with mortality in the medical intensive care unit. *Crit Care*. 2011;15(6):R292.

## 6 Anhang

### 6.1 Patienteninformation, Einverständniserklärung, Patientenbogen

Patienteninformation – Vitamin-D bei Eingriffen am Herzen

#### Patienteninformation

**Einfluss des Vitamin-D-Haushaltes auf das postoperative Outcome bei Eingriffen am Herzen**

**Kurztitel: Vitamin-D bei Eingriffen am Herzen**

Sehr geehrte Patientin,  
Sehr geehrter Patient,

Ihr Arzt hat bei Ihnen eine koronare Herzerkrankung und/oder Erkrankung der Herzklappe(n) festgestellt, die eine operative Therapie erfordern. Die Wahl des operativen Vorgehens und des geplanten Bypass- und Klappenmaterials, das bei Ihnen zur Anwendung kommen soll, erfolgt nach rein medizinischer Indikation sowie nach Ihren Präferenzen und **völlig unabhängig** von der Teilnahme an dieser Studie. Es handelt sich hierbei um eine **reine Beobachtungsstudie**.

#### *Informationen zur Studie*

Sie werden gebeten, an einer klinischen Untersuchung teilzunehmen, in der von Ihnen entnommenen Blutprobe auf verschiedene laborchemische Werte die den Vitamin-D-Haushalt betreffen hin untersucht werden sollen. Die Teilnahme an dieser Studie hat für Ihre medizinische Behandlung weder einen positiven, noch ein negativen Effekt. Die Teilnahme an dieser Studie bedeutet für Sie lediglich, dass im Rahmen der therapeutisch routinemäßig indizierten Blutentnahmen zu drei Zeitpunkten eine zusätzliche Abnahme von ca. 10 ml Blut erfolgt. Die Blutabnahme für diese Studie wird im zeitlichen Zusammenhang mit den Blutabnahmen eingeplant, die im Rahmen Ihrer weiteren postoperativen Behandlung und Nachsorge notwendig sind, und denen Sie sich unabhängig von einer Teilnahme an dieser Studie unterziehen müssten. **Darüber hinaus** werden nur die üblichen Untersuchungen, denen Sie sich auch unterziehen müssten, wenn Sie nicht an der Untersuchung teilnehmen würden, vorgenommen.

Ziel der Untersuchung ist es, zu klären, ob es einen Zusammenhang zwischen den prä-operativen Vitamin-D-Haushalt und der postoperativen Komplikationsrate nach Eingriffen am Herzen gibt. Die aus dieser Studie resultierenden Erkenntnisse sollen dazu beitragen, Risikopatienten prä-operativ besser selektieren zu können. **Zusätzlich** dient diese Studie der Evaluation ob ein Vitamin-D-Mangel vor Eingriffen am Herzen eine therapeutische Konsequenz haben könnte, zum Beispiel in Form einer prä- und/oder peri-operativen Vitamin-D-Substitution.

#### *Risiken*

Durch Ihre Teilnahme an der klinischen Untersuchung sind Sie keinem erhöhten Operationsrisiko ausgesetzt. Die Blutentnahme erfolgt in der Regel im Rahmen einer Routine-Blutabnahme. Zu den Risiken der Blutabnahme gehört das Entstehen blauer Flecken im Bereich der Einstichstelle. Es besteht das sehr geringe Risiko einer lokalen oder allgemeinen Infektion. In extrem seltenen Fällen kann es zu einer Verletzung eines Hautnervs, evtl. sogar mit chronischem Verlauf, kommen.

#### *Vertraulichkeit*

Damit Sie an der klinischen Studie teilnehmen können, muss Ihre **Einwilligung** vorliegen, nachdem Sie durch einen Arzt über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung aufgeklärt worden sind und mit dieser Einwilligung zugleich erklären, dass Sie mit der im Rahmen der klinischen Studie erfolgenden Aufzeichnung von Krankheitsdaten durch die Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie und mit der Auswertung dieser Daten Mitarbeiter der selbigen Klinik einverstanden sind. Sie selbst haben auch die Möglichkeit, Ihre für die Prüfung erhobenen Daten einzusehen.

Die ärztliche Schweigepflicht und die Bestimmungen des Bundesdatenschutzgesetzes werden eingehalten. Es werden nur anonymisierte Daten\* ausgewertet und ggf. Daten auch **nur in** anonymisierter Form weitergegeben. Dritte erhalten keinen Einblick in Originalunterlagen.

(\* Anonymisierung bedeutet Verschlüsselung von Daten/Proben ohne Namensnennung nur mit Nummern und ggf. mit dem Geburtsdatum codiert. Die Zuordnung der Daten oder Proben zu einer Person ist nur möglich, wenn hierfür der Schlüssel eingesetzt wird, mit dem die Daten anonymisiert wurden.)

#### *Freiwillige Teilnahme*

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie ist freiwillig. Sie können jederzeit Ihre Teilnahme verweigern, ohne dass das zu irgendeinem Zeitpunkt Nachteile oder den Verlust der ärztlichen Behandlung für Sie zur Folge hat. Auch kann Ihre Teilnahme an der klinischen Studie ohne Einwilligung abgebrochen werden, wenn eine Fortführung nach dem Ermessen Ihres Arztes oder der Ethik-Kommission nicht in Ihrem besten Sinne ist.

#### *Rücktrittsrecht*

Sie können Ihr Einverständnis jederzeit, ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für Ihre weitere medizinische Versorgung, zurückziehen. Bei Rücktritt von der Studie kann auf Wunsch bereits gewonnenes Daten-/Probenmaterial vernichtet werden. Sie können sich beim Ausscheiden aus der Studie entscheiden, ob Sie mit der Auswertung des Materials bzw. Ihrer Studiendaten einverstanden sind oder nicht. Sollten Sie zu einem späteren Zeitpunkt Ihre Entscheidung ändern wollen, setzen Sie sich bitte mit dem Studienarzt in Verbindung.

#### *Vergütung für die Teilnahme*

Sie erhalten für die Teilnahme an der klinischen Prüfung keine finanzielle Entschädigung.

#### *Fragen zur klinischen Prüfung*

Wenn Sie der Meinung sind, dass nicht alle Fragen zur klinischen Prüfung zufriedenstellend beantwortet sind, wenden Sie sich bitte an den Prüfarzt Herrn Dr. Akhyari (Tel.: 0211-81-18331) oder an die entsprechende Abteilung des Krankenhauses. Wenn Sie Fragen zu Ihren Rechten als Teilnehmer an einer klinischen Studie haben, so können Sie sich jederzeit an uns wenden.

### Einverständniserklärung

Ich habe die schriftliche Patienteninformation erhalten, diese gelesen und voll inhaltlich verstanden, bzw. die Informationen zu meiner Teilnahme an der klinischen Studie *Vitamin-D bei Eingriffen am Herzen* sind mir vorgelesen worden, und ich erkläre mich freiwillig bereit zur Teilnahme an dieser Studie. Ich hatte die Gelegenheit, alle erdenklichen Fragen zu stellen und habe für mich zufriedenstellende Antworten erhalten.

Ich weiß, dass meine Teilnahme an der klinischen Studie freiwillig ist und dass ich diese Einverständniserklärung jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen kann und dass eine Beendigung meiner Teilnahme an dieser klinischen Prüfung keinen Einfluss auf die weitere ärztliche Behandlung hat.

#### Information und Einwilligungserklärung zum Datenschutz

- 1) Ich bin damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, erhoben, in Papierform oder auf elektronischen Datenträgern anonymisiert aufgezeichnet und gespeichert werden und dass die Studiendaten in anonymisierter Form für wissenschaftliche Darstellungen und Veröffentlichungen verwendet werden dürfen.
- 2) Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich meine Einwilligung in die Aufzeichnung, Speicherung und Verwendung meiner Daten jederzeit widerrufen kann. Bei einem Widerruf werden meine Daten unverzüglich gelöscht.
- 3) Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Studie 10 Jahre lang aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit dem nicht gesetzliche, satzungsgemäße oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.

\_\_\_\_\_  
Name des/der Patienten/-in  
(Druckbuchstaben oder Etikett)

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des/der Patienten/-in Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des aufklärenden Arztes

\_\_\_\_\_  
Datum

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie gewonnenes Material auch für spätere Untersuchungen zu kardialen Erkrankungen verwendet werden kann.

Düsseldorf, den

\_\_\_\_\_  
Datum

\_\_\_\_\_  
Name des Patienten

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des Patienten

## Patientenbogen

### Einfluss des Vitamin-D-Haushalts auf das postoperative Outcome bei Eingriffen am Herzen

Kurztitel : Vitamin-D bei Eingriffen am Herzen

#### Studienteilnehmer

Studien-ID	Aufnahmenummer	Geburtsdatum
Aufklärung	Nachname	Vorname
(1) m <input type="checkbox"/> (2) w <input type="checkbox"/>	Gewicht (kg)	Größe (cm)
Geschlecht	Ethnische Gruppe:	

#### KHK

(1) 1-G-KHK <input type="checkbox"/> (2) 2-G-KHK <input type="checkbox"/> (3) 3-G-KHK <input type="checkbox"/>	(1) ja <input type="checkbox"/> (0) nein <input type="checkbox"/>
Diagnose	int. Revaskularisierung
(1) gut > 50% <input type="checkbox"/> (2) mittelgradig 30-50% <input type="checkbox"/> (3) hochgradig 20-30% <input type="checkbox"/>	NYHA (I-IV)
EF	CSS (0-4)

#### Aortenklappenvitium

(1) Stenose <input type="checkbox"/> (2) Insuffizienz <input type="checkbox"/> (3) Kombiniert <input type="checkbox"/>	(1) ja <input type="checkbox"/> (0) nein <input type="checkbox"/>	NYHA (I-IV)
Diagnose	int. Revaskularisierung	
(1) leicht <input type="checkbox"/> (2) mittelgradig <input type="checkbox"/> (3) schwer <input type="checkbox"/> (4) kritisch <input type="checkbox"/>	(1) < 3 <input type="checkbox"/> (2) 3-4 <input type="checkbox"/> (3) > 4 <input type="checkbox"/>	Flussgeschwindigkeit ü. Klappe Vmax (m/s)
Schweregrad		
(1) 2,0-1,5 <input type="checkbox"/> (2) < 1,5-1,0 <input type="checkbox"/> (3) < 1 <input type="checkbox"/> (4) < 0,7 <input type="checkbox"/>	(1) < 30 <input type="checkbox"/> (2) 30-50 <input type="checkbox"/> (3) > 50 <input type="checkbox"/> (4) > 80 <input type="checkbox"/>	Druckgradient über Klappe dPmax (mmHg)
Klappenöffnungsfläche KÖF (cm <sup>2</sup> )		
(1) gut > 50% <input type="checkbox"/> (2) mittelgradig 30-50% <input type="checkbox"/> (3) hochgradig 20-30% <input type="checkbox"/>		
EF		

#### cardiovaskuläre Risikofaktoren

(1)ja <input type="checkbox"/> (0)nein <input type="checkbox"/>	(1)ja <input type="checkbox"/> (0)nein <input type="checkbox"/>	(1)ja <input type="checkbox"/> (0)nein <input type="checkbox"/> (2)Rauchstopp <input type="checkbox"/>
Arterielle Hypertonie:	Dyslipoproteinämie	Nikotinabusus
(1)Typ I <input type="checkbox"/> (2) Typ II <input type="checkbox"/> (0)nein <input type="checkbox"/>	(1)ja <input type="checkbox"/> (0)nein <input type="checkbox"/>	(1)ja <input type="checkbox"/> (0)nein <input type="checkbox"/>
Diabetes mellitus	Insulin	Adipositas

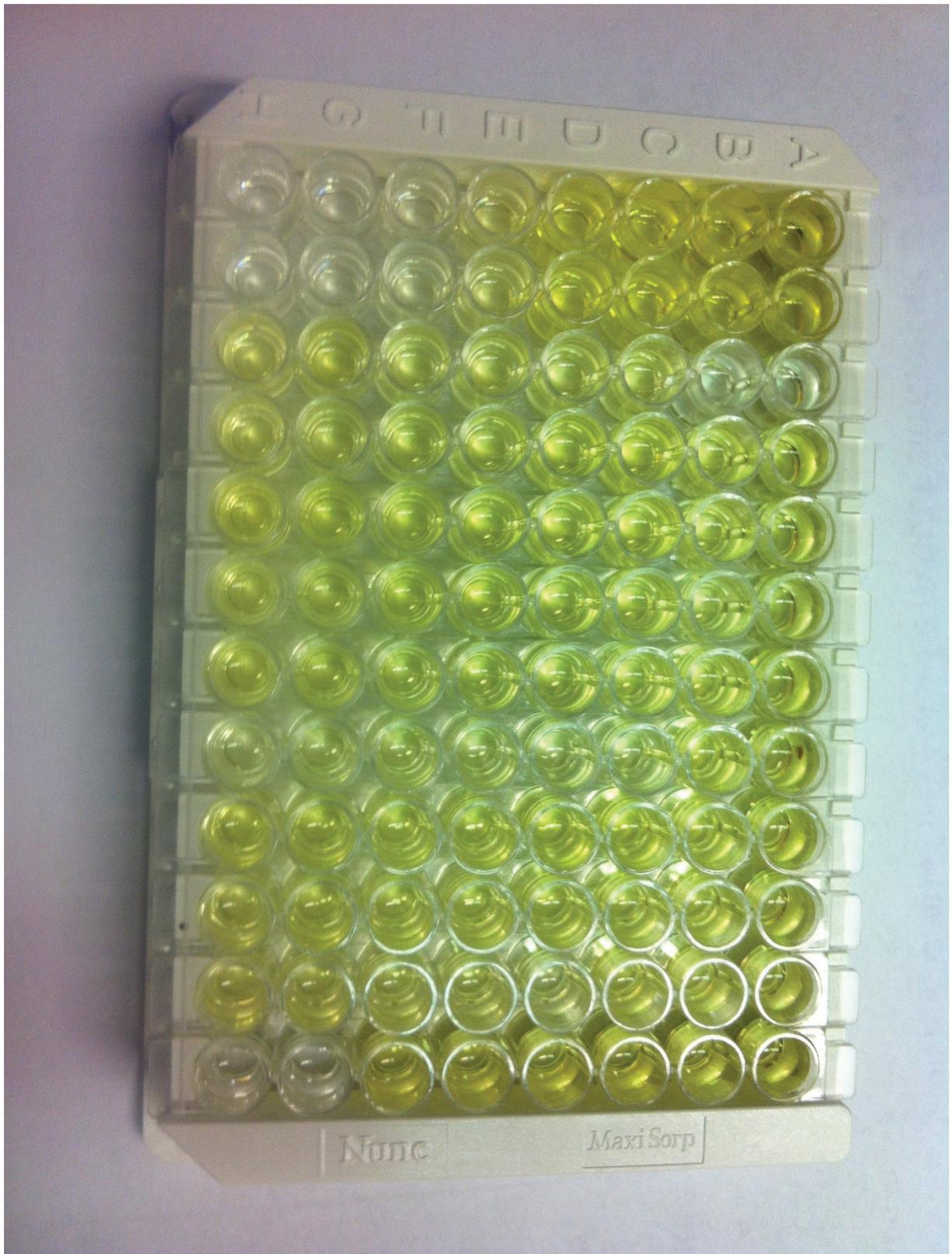
#### Nebendiagnosen

(1)ja <input type="checkbox"/> (0)nein <input type="checkbox"/>	(1)ja <input type="checkbox"/> (0)nein <input type="checkbox"/>	
Osteoporose	Vit.-D-Präparate	Medikamente
Bemerkungen		

Canadian Cardiovascular Society (CSS)  
 Klassifikation der Angina Pectoris  
 0 Stumme Ischämie  
 I Keine Angina bei normaler körperlicher Belastung, Angina bei unüblicher körperlicher Belastung  
 II Erhebliche Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität durch AP  
 III Angina bei geringster körperlicher Belastung oder Ruhezustand

New York Heart Association (NYHA)  
 I Keine Symptome der Herzinsuffizienz  
 II Belastungsabhängige Beschwerden bei stärkerer körperlicher Belastung  
 III Belastungsabhängige Beschwerden bei stärkerer körperlicher Belastung  
 IV manifeste Ruhezinsuffizienz, Beschwerden bei leichter körperlicher Belastung, in Ruhe meist beschwerdefrei  
 V manifeste Ruhezinsuffizienz, Beschwerden in Ruhe

6.2 Cathelicidinmessung: ELISA Platte nach Zugabe des Tetramethylbenzidin (TMB)-Substrats



### 6.3 Danksagung

Zunächst danke ich meinem Doktorvater und Betreuer PD. Dr. med. Hug Aubin für die Überlassung des Themas und die vertrauensvolle Zusammenarbeit, die Unterstützung und exzellente Betreuung während der Rekrutierung der Studienprobanden, des Schreibprozesses und der Vorstellung bei der Medical Research School. Außerdem bedanke ich mich für die Bereitstellung sämtlicher Räumlichkeiten und Geräte, sowohl in der Klinik, als auch in der experimentellen Forschungsabteilung der kardio-vaskulären Chirurgie im Universitätsklinikum Düsseldorf. PD. Dr. Aubin war immer ansprechbar und äußerst engagiert, auch bezüglich meiner Bewerbungen um eine Stelle als Assistenzarzt. Ohne sein Fachwissen und seine Mitwirkung wäre das Erstellen dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

Mit meinem Studienkollegen Joachim Knütter pflegte ich stets ein freundschaftliches Verhältnis und habe bestens mit ihm zusammengearbeitet. Sowohl die klinische, als auch die experimentelle Arbeit wäre ohne ihn nicht so reibungslos verlaufen.

Aus dem Forschungsteam danke ich besonders Antonio Pinto und Gisela Müller, die den experimentellen Teil der Doktorarbeit mitgestaltet und deren Umsetzung unterstützt haben.

Vielen Dank auch an Dr. med. Georgie Petrov, der die Arbeit statistisch ausgewertet hat.

Meinen Eltern Hildegard Klein-Röwe und Ulrich Röwe, sowie meinem Bruder Daniel Röwe und meiner Lebensgefährtin Nicole Watzlawczyk bin ich unendlich dankbar für ihre Unterstützung, die Kraft und die Liebe, die mich all die Jahre durch mein Studium begleitet hat.

Ebenso danke ich allen Probanden, die an dieser Studie teilgenommen haben.