

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 Aortenklappenersatzoperation**

Dissertation

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

vorgelegt von

Joachim Knütter

2026

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Hug Aubin

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Stephan Urs Sixt

I. Zusammenfassung

Vitamin-D steht im letzten Jahrzehnt zunehmend im Blickpunkt medizinischer Forschung, insbesondere durch neue Erkenntnisse über seine Eigenschaft als pleiotropes Hormon gewinnt es immer mehr an Bedeutung. In früheren Arbeiten konnte gezeigt werden, dass Intensivpatienten mit einem Vitamin-D Mangel eine höhere Morbidität und Mortalität aufweisen. Der Vitamin-D Spiegel ist bei herzchirurgischen Patienten stark schwankend und kann das klinische Outcome beeinflussen. Genauere Erkenntnisse zum Einfluss eines Vitamin-D Mangels auf die peri- und postoperative Morbidität fehlen jedoch. Hierzu wurden von Juni 2013 bis März 2015 insgesamt 101 Patienten, die sich in der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie einer Aortenklappenersatzoperation unterzogen, auf eben diese peri- und postoperativen Komplikationen gezielt untersucht. Zusätzlich wurde die Rolle eines Vitamin-D abhängigen endogen antibakteriellen Peptid, dem humanen Cathelicidin (LL-37) untersucht. In der Studienkohorte hatten präoperativ 15% einen normalen (>30 ng/ml) 25(OH)D₃-Serumspiegel, 51% einen moderaten Vitamin-D Mangel (10-30 ng/ml) und 34% einen schweren Vitamin-D₃ Mangel (<10 ng/ml). Eine Hypervitaminose (>70 ng/ml) konnte nicht nachgewiesen werden. Im Vergleich dieser drei Gruppen traten bei Patienten mit normalem Vitamin-D₃ Spiegel bei 13,3% ein unerwünschtes peri- und postoperatives Ereignis auf, mit moderatem Mangel bei 33% und bei schwerem Mangel bei 47% der Patienten in dieser Gruppe ($p=.04$). Eine ähnliche Verteilung ergab sich jedoch ohne signifikantem Zusammenhang beim Auftreten von postoperativen Infektionen (20% vs. 35% vs. 47%, $p=.1$). Auch die Mortalität war in der Gruppe mit ausreichendem Vitamin-D Spiegel niedriger (0% vs. 1% vs. 2%, $p=.6$). Die Cathelicidinspiegel der Patienten mit normwertigen Vitamin-D zeigten präoperativ im Schnitt höhere Werte $32,4 (\pm 20,78)$ ng/ml als in den Vergleichsgruppen mit $27,77 (\pm 13,52)$ ng/ml und $28,15 (\pm 8,10)$ ng/ml, ein Anstieg postoperativ zeigte sich jedoch nicht. Dieser war in den beiden Vergleichsgruppen postoperativ mit niedrigem Vitamin-D₃ Spiegel nachweisbar, erreichte aber nicht die Werte der Vitamin-D suffizienten Vergleichsgruppe, moderater Mangel $32,46 (\pm 12,32)$ ng/ml und $33,21 (\pm 11,54)$ ng/ml beim schweren Vitamin-D Mangel. Ein schwerer, beziehungsweise moderater Vitamin-D₃ Mangel ist vorherrschend bei herzchirurgischen Patienten in der Klinik für Herzchirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf. Es zeigte sich, dass ein Mangel an Vitamin-D mit gehäuftem Auftreten von peri- und postoperativen Komplikationen einhergeht. Eine weitere Evaluation des peri- und postinterventionellen Outcomes mittels Vitamin-D Substitution erscheint in Anbetracht der Ergebnisse und zunehmender Inzidenz von Herz-Kreislauf-Erkrankungen sinnvoll.

II. Conclusion

Vitamin-D has increasingly been the focus of medical research over the last decade, particularly due to new findings about its properties as a pleiotropic hormone. Previous studies have shown that intensive care patients with vitamin-D deficiency have higher morbidity and mortality. Vitamin-D levels fluctuate greatly in cardiac surgery patients and can influence clinical outcomes. However, more precise findings on the influence of vitamin-D deficiency on peri- and postoperative morbidity are lacking. For this purpose, a total of 101 patients who underwent aortic valve replacement surgery in the Department of Cardiovascular Surgery were specifically examined for these peri- and postoperative complications between June 2013 and March 2015. In addition, the role of a vitamin-D dependent endogenous antibacterial peptide, human cathelicidin (LL-37), was investigated. In the study cohort, 15% had a normal (>30 ng/ml) 25(OH)D3 serum level preoperatively, 51% had a moderate vitamin D deficiency (10-30 ng/ml), and 34% had a severe vitamin-D3 deficiency (<10 ng/ml). Hypervitaminosis (>70 ng/ml) was not detected. Comparing these three groups, 13.3% of patients with normal vitamin-D3 levels experienced an adverse peri- and postoperative event, 33% with moderate deficiency, and 47% with severe deficiency ($p=.04$). A similar distribution was observed for the occurrence of postoperative infections, with no significant association (20% vs. 35% vs. 47%, $p=.1$). Mortality was also lower in the group with adequate vitamin-D levels (0% vs. 1% vs. 2%, $p=.6$). Cathelicidin levels in patients with normal vitamin-D levels were higher preoperatively, on average at $32.4 (\pm 20.78)$ ng/ml, than in the comparison groups with $27.77 (\pm 13.52)$ ng/ml and $28.15 (\pm 8.10)$ ng/ml, but no increase was observed postoperatively. This increase was detectable in both comparison groups with low vitamin-D levels postoperatively, but did not reach the values of the vitamin-D sufficient comparison group: moderate deficiency ($32.46 (\pm 12.32)$ ng/ml) and severe vitamin-D deficiency ($33.21 (\pm 11.54)$ ng/ml). Severe to moderate vitamin D3 deficiency is prevalent in cardiac surgery patients at the Department of Cardiac Surgery at the University Hospital Düsseldorf. Vitamin-D deficiency has been shown to be associated with an increased incidence of peri- and postoperative complications. Further evaluation of the peri- and post-interventional outcome using vitamin-D substitution appears to make sense considering the results and increasing incidence of cardiovascular diseases.

Abkürzungsverzeichnis

AMP	Antimikrobielle Peptide
BMI	Body Mass Index
CAMP	Cathelicidin Antimicrobial Peptide
CPB	cardiopulmonary bypass
CRP	C-reaktives Protein
DBP	Vitamin-D bindendes Protein
dPmax	maximale Druckgradient
EACTS	European Association for Cardio-Thoracic Surgery
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
ECLS	Extracorporeal Life Support
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EFSA	European Food Safety Authority
ESC	European Society of Cardiology
FGF 23	Fibroblast growth factor 23
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
IABP	intraaortale Ballonpumpe
KÖF	Klappenöffnungsfläche
NYHA	New York Heart Association
OD	optische Dichte
PRIND	prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
TIA	transitorische ischämische Attacke
TMB	Tetramethylbenzidin
SSI	surgical site infection
VDR	Vitamin-D Rezeptor
VDRE	Vitamin-D responsive element
VAC	vacuum assisted closure-therapy
WHS	Wundheilungsstörung

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studienablauf.....	13
Abbildung 2: Mikrotiterplatte nach Zugabe der Stopper-Lösung.....	19
Abbildung 3: Funktion für die 4PL-Kurve.....	20
Abbildung 4: 4PL-Kurve mit errechneter Konzentration.....	21
Abbildung 5: Geschlechtsverteilung.....	24
Abbildung 6: Vitamin-D Serumlevel.....	29
Abbildung 7: Zeitpunkt der Datenerhebung.....	30
Abbildung 8: Euroscore nach Vitamin-D Haushalt.....	32
Abbildung 9: Häufigkeiten der verwendeten Herzklappenprothesen.....	36
Abbildung 10: Cathelicidinspiegel (LL-37).....	37
Abbildung 11: Zeitl. Verläufe LL-37 Konzentration nach Vitamin-D3 Spiegel....	39
Abbildung 12: Entlassung aus primärem Klinikaufenthalt.....	47
Abbildung 13: Wahrscheinlichkeit für <i>poor clinical outcome</i>	48

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demographische Daten Patientenkollektiv.....	25
Tabelle 2: Demographische Daten nach Vitamin-D Spiegel.....	26
Tabelle 3: Kardialer Status.....	27
Tabelle 4: kardiovaskuläres Risikoprofil.....	28
Tabelle 5: Durchschnittlicher Vitamin-D Spiegel.....	29
Tabelle 6: Jahreszeit der Studienteilnahme.....	30
Tabelle 7: Einnahme Vitamin-D Präparat.....	31
Tabelle 8: Euroscore der Patientenkohorte.....	32
Tabelle 9: Routinelaboruntersuchung.....	33
Tabelle 10: Relevante Vorerkrankungen.....	34
Tabelle 11: Operationszugang.....	35
Tabelle 12: Art des Aortenklappenersatzes.....	35
Tabelle 13: LL-37 im Verlauf nach Vitamin-D3 Spiegel.....	38
Tabelle 14: Latenz zwischen Blutabnahme zur OP in Stunden.....	38
Tabelle 15: Häufigkeiten von peri- oder postoperativen Ereignisse.....	40
Tabelle 16: Detaillierte Auflistung der peri- oder postoperativen Ereignisse.....	41
Tabelle 17: Häufigkeiten von postoperativer Infektion.....	42
Tabelle 18: Detaillierte Auflistung der postoperativen Infektion.....	43
Tabelle 19: Häufigkeiten von Wundheilungsstörung.....	44
Tabelle 20: Detaillierte Auflistung der Wundheilungsstörungen.....	45
Tabelle 21: ICU-Liegezeit.....	45
Tabelle 22: Krankenhausaufenthalt nach OP.....	46
Tabelle 23: Mortalität.....	46
Tabelle 24: Angepasste Odds Ratio (OR) für <i>poor clinical outcome</i> nach Untergruppe des Vitamin-D Haushalts.....	49

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	1
1.1 Vitamin-D.....	1
1.2 Metabolismus.....	1
1.3 Vitamin-D3 als pleiotropes Hormon.....	2
1.3.1 Einfluss auf chirurgische Patienten.....	3
1.4 Cathelicidin.....	4
1.5 Aortenklappenersatz.....	6
1.5.1 Indikation.....	7
1.5.2 Operationsmethoden.....	8
1.6 Ziel der Studie.....	9
2 Material und Methoden.....	10
2.1 Material.....	10
2.1.1 Chemikalien.....	10
2.1.2 Geräte.....	10
2.1.3 Verbrauchsmaterialien.....	11
2.2 Methoden.....	11
2.2.1 Studientyp.....	11
2.2.2 Ethische Grundlagen.....	11
2.2.3 Patientenkohorte.....	12
2.2.4 Studienablauf.....	13
2.2.5 Euroscore.....	16
2.2.6 Messung der Cathelicidinkonzentration.....	17
2.2.7 Auswertung der Ergebnisse.....	20
2.2.8 Statistische Analyse.....	22
3 Ergebnisse.....	24
3.1 Vergleich der Studienpatienten.....	24
3.2 Demographische Daten.....	24
3.3 Kardialer Status.....	26
3.4 Kardiovaskuläres Risikoprofil.....	28
3.5 Präoperativer Vitamin-D Spiegel.....	29
3.6 Zeitpunkt der Datenerhebung.....	30

3.7 Einnahme Vitamin-D Präparat.....	31
3.8 Euroscore Vergleich.....	32
3.9 Präoperative Routinelaboruntersuchung.....	33
3.10 Relevante Vorerkrankungen.....	34
3.11 Aortenklappenoperation.....	35
3.12 Cathelcidinspiegel (LL-37).....	37
3.13 Unerwünschte peri- und postoperative Ereignisse.....	40
3.14 Postoperative Infektion.....	42
3.15 Wundheilungsstörung.....	44
3.16 ICU Liegezeiten.....	45
3.17 Krankenhausaufenthalt nach OP.....	46
3.18 Mortalität über gesamten Beobachtungszeitraum.....	46
3.19 Entlassung.....	47
3.20 Untergruppenanalyse mit angepasstem Risiko.....	48
4 Diskussion.....	50
4.1 Einfluss des Vitamin-D Haushalt auf das Outcome nach Aortenklappenersatzoperation.....	50
4.2 Cathelcidin und Wundheilungsstörungen.....	52
4.3 Limitation der Studie.....	55
4.4 Supplementierung von Vitamin-D.....	55
5 Literaturverzeichnis.....	58
6 Anhang.....	66
6.1 Patienteninformation.....	66
6.2 Patientenbogen.....	68
Danksagung.....	69

1 Einleitung

1.1 Vitamin-D

Seit der ersten klinischen Beschreibung einer durch Vitamin-D Mangel ausgelösten Erkrankung, der Rachitis, durch Francis Glisson im Jahr 1651 (1) war der Ursprung der Krankheit lange Zeit weitgehend unbekannt, bis schließlich Mellanby im Vereinigten Königreich und McCollum in den USA zu Beginn des 20. Jahrhunderts die duale Herkunft von Vitamin-D als Nahrungsmittelbestandteil einerseits und andererseits durch Huldshinsky, Chick und Hume, Hess und Weinstock die heilende Wirkung von UV-Licht entdeckten (2–6). 1927 gelang die Entdeckung der Vitamin-D3 Struktur durch Adolf Windaus, der hierfür 1928 den Nobel Preis für Chemie erhielt (7). Seit den 1930er Jahren sind synthetisches Vitamin-D2 und Vitamin-D3 verfügbar, was die Grundlage weiterer Forschung der biologischen Funktion und Metabolismus war (8).

1.2 Metabolismus

Die zwei Hauptformen von Vitamin-D sind Vitamin-D3 oder Cholecalciferol, das in der Haut nach Sonneneinstrahlung oder ultraviolettem Licht gebildet wird, und Ergocalciferol oder Vitamin-D2, das durch Bestrahlung von Pflanzen oder Pflanzenteilen oder Lebensmitteln gewonnen wird. Vitamin-D3 wird in der Haut während der Sommermonate synthetisiert oder über Nahrungsmittel aufgenommen. Die Synthese in der Haut wird durch Lebensalter, pigmentierte Haut, Sonnenschutzprodukte und Kleidung beschränkt. Die Vitamin-D3 Produktion in der Haut ist ein nicht-enzymatischer Prozess. Cholecalciferol (Vitamin-D3) entsteht aus 7-Dehydrocholesterol (7-DHC) durch einen zweistufigen Vorgang, indem der B Ring durch Bestrahlung mit UV-Licht (280-320 UVB) durch die Sonne in der pre-D3, dass in einem thermosensitiven aber nicht katalytischen Prozess zu D3 isomerisiert. Cholecalciferol (Vitamin-D3) wird in der Leber zu 25-Hydroxyvitamin D3 (25(OH)D) und später in der

Niere zu 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ (1,25(OH)₂D) hydroxyliert. Letzteres ist der aktive Metabolit, der die Calciumabsorption im Darm stimuliert. Ist ausreichend 1,25(OH)₂D vorhanden, wird 24,25-Dihydroxyvitamin D (24,25 (OH)₂D) in der Niere gebildet und weiter verstoffwechselt. Die Vitamin-D Metabolite werden gebunden an das Vitamin-D bindende Protein transportiert. Die aktive Form 1,25(OH)₂D wird in die Zelle aufgenommen und bindet am Vitamin-D Rezeptor. Dieser Komplex bildet ein Heterodimer mit dem Retinoidrezeptor und bindet an ein Vitamin-D responsives Element auf einem responsiven Gen, wie dem von Osteocalcin, Calcium-bindendem Protein oder 24-Hydroxylase. Es folgen Transkription und Translation wodurch Proteine wie das Calcium-bindende Protein oder Osteocalcin entstehen (9,10).

Bei Sonnenlichtexposition des gesamten Körpers an einem sonnigen Sommertag sollen etwa 10000IU oder 250µg Vitamin D produziert werden können (11). Die Ausscheidung erfolgt überwiegend über die Galle.

1.3 Vitamin-D₃ als pleiotropes Hormon

1,25-Dihydroxyvitamin D₃, der aktive Metabolit von Vitamin-D₃, ist für die Aufrechterhaltung und Regulierung der Calcium-Phosphat-Homöostase und der normalen Skelettarchitektur bekannt. Diese Wirkungen von 1,25(OH)₂D₃ werden über den Vitamin-D Rezeptor (VDR) vermittelt, der zur Superfamilie der nukleären Steroid-/Thyroidhormonrezeptoren gehört. Die Beobachtung, dass VDR auch in anderen Zellen als denen des Darms, der Knochen, der Nieren und der Nebenschilddrüse vorkommt, führte zur Erkenntnis, dass VDR-Liganden eine nichtkalzämische und sogenannte pleiotrope Wirkung haben. So ist der VDR an der Zellproliferation, -differenzierung und Immunmodulation beteiligt. (12)

Nahezu alle menschlichen Gewebe exprimieren den Vitamin-D Rezeptor, und Vitamin-D-Metaboliten regulieren 3 % des menschlichen Genoms (13).

1.3.1 Einfluss auf chirurgische Patienten

Vitamin-D Mangel ist in den Industrieländern die häufigste Form der Mangelerkrankung. Studien zufolge sind in Deutschland mehr als 60 % der 18- bis 79-jährigen von einem leichten Vitamin-D-Mangel betroffen, während etwa 15 % einen moderaten bis schweren Mangel aufweisen. Dieser Mangel nimmt mit zunehmendem Alter weiter zu und ist vor allem in den Wintermonaten ausgeprägter (14).

Auch bei kardiovaskulären Erkrankungen scheint Vitamin-D eine größere Rolle einzunehmen. Enzyme des Vitamin-D Metabolismus und ebenso der VDR konnte an Gefäßen, wie auch im Herzen selbst, nachgewiesen werden (15).

Bluthochdruck als wesentlicher Faktor für Morbidität und Mortalität im Zusammenhang mit Herzinfarkt, Schlaganfall und Nierenversagen im Endstadium wird wie die Salz-/Wasserhomöostase durch das Renin-Angiotensin-System reguliert. Renin, eine Protease, die von juxtaglomerulären Zellen in Nephronen abgesondert wird, spaltet aus der Leber stammendes Angiotensinogen in Angiotensin I. Das Angiotensin-konvertierende Enzym spaltet dann Angiotensin I in Angiotensin II, wodurch die Synthese von Aldosteron durch die Zona glomerulosa der Nebennieren stimuliert wird. Aldosteron selbst stimuliert die Natriumabsorption und Kaliumsekretion in den distalen Nephronen. Dies führt zu einer Vergrößerung des Blutvolumens und damit zu Bluthochdruck. Epidemiologische Studien haben eine inverse Korrelation zwischen UV-Lichtexposition oder Plasma-1,25-(OH)₂D₃ Werten und Blutdruck gezeigt. Darüber hinaus reduzierte die Vitamin-D Supplementierung und die 1,25-(OH)₂D₃ Behandlung den Blutdruck bei Patienten mit Hypertonie und Hyperparathyreoidismus (16). VDR-Knockout-Mäuse zeigten ebenfalls Defekte im Renin-Angiotensin-System. So war die Renin-Expression in der Niere und die Plasma-Angiotensin-II-Produktion stärker erhöht als bei Wildtyp-Tieren, was zu Bluthochdruck, Herzhypertrophie und erhöhter Wasseraufnahme führte. 1,25-(OH)₂D₃ scheint ein negativer Regulator des Renin-Angiotensin-Systems zu sein und könnte eine entscheidende Rolle bei der Blutdruckhomöostase spielen (17).

Ebenso könnte Vitamin-D auch vor Arteriosklerose, Gefäßverkalkung und endothelialer Dysfunktion schützen (18).

Ein Vitamin-D Mangel erscheint laut einer Metaanalyse von Pilz et al. ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse zu sein und hohe 25(OH)D3 Spiegel protektiv bei kardiovaskulären Erkrankungen zu wirken (19). Mehrere Publikationen zeigten, dass die weitreichende Effekte des Vitamin-D auf den Organismus auch einen großen Einfluss auf das klinische *Outcome* von intensivmedizinischen Patienten haben. Es konnte nachgewiesen werden, dass niedrige 25(OH)D3 Spiegel bei diesen Patienten sowohl mit einer verlängerten Intensivliegedauer und damit verbundenen Krankheitskosten, als auch mit einer erhöhten Gesamtmortalität und -morbidiät einhergehen (20–22).

Zittermann et al. konnte schließlich in einer Studie zeigen, dass auch bei herzchirurgischen Patienten das *Outcome* mit dem Vitamin-D Spiegel korreliert zu sein scheint (23). Weiterhin konnte nachgewiesen werden, dass bei kritisch erkrankten Patienten auf der Intensivstation zusätzlich zu einem Vitamin-D Mangel auch signifikant niedrige Cathelicidin-Spiegel festgestellt wurden. Dies könnte eine mögliche Erklärung für erhöhte Infektionsraten sein (24).

1.4 Cathelicidin

Das Immunsystem besteht aus einer komplexen Ansammlung von Zellen und Proteinen, die den Körper vor schädlichen Eindringlingen wie Mikroorganismen (darunter Bakterien, Pilze und Parasiten), Viren, Krebszellen und Toxinen schützen. Es schützt die Haut, die Atemwege, den Darm und andere Organe vor diesen Bedrohungen. Unterteilen lässt sich das Immunsystem in die angeborene und in die adaptive Immunität. Die angeborene Immunität bildet die erste Schutzbarriere gegen eindringende Krankheitserreger. Zum einen durch eine anatomische Barriere, wie die Haut und Schleimhäute, die als physische Schutzschicht dienen und den Zugang von Krankheitserregern zu Körperoberflächen und -öffnungen verhindern und zum anderen durch einen antigenunabhängigen Abwehrmechanismus, der sofort oder innerhalb weniger Stunden nach dem Kontakt mit einem Antigen aktiviert wird. Dieser

verfügt jedoch über kein immunologisches Gedächtnis. Wichtige Zellen der angeborenen Immunabwehr, wie Makrophagen und polymorphonukleäre Zellen, spielen eine zentrale Rolle bei der unspezifischen Bekämpfung von Infektionen. Sie erkennen Eindringlinge durch spezielle Mustererkennungsrezeptoren und sorgen so für eine schnelle und gezielte Beseitigung von Krankheitserregern. Im Gegensatz dazu reagiert die adaptive Immunität antigenabhängig und hochspezifisch, was eine Verzögerung zwischen der ersten Exposition gegenüber einem Antigen und der maximalen Immunantwort zur Folge hat. Ein herausragendes Merkmal der adaptiven Immunität ist ihre Fähigkeit zur Gedächtnisbildung. Dadurch kann der Körper bei erneuter Begegnung mit dem gleichen Antigen eine schnellere und effektivere Reaktion hervorrufen. Angeborene und adaptive Immunität sind jedoch keine sich ausschließenden Abwehrmechanismen, sondern ergänzen sich gegenseitig.

Antimikrobielle Peptide (AMPs) sind ein wesentlicher Bestandteil der humoralen Komponente der angeborenen Immunität. Sie zeichnen sich durch die besondere Fähigkeit aus, Mikroorganismen schnell abzutöten oder zu inaktivieren. Zudem spielen sie eine wichtige Rolle bei der Auslösung und Regulierung von Immunreaktionen, wodurch sie einen entscheidenden Beitrag zur effektiven Bekämpfung von Infektionen leisten. (25)

Das humane Cathelicidin LL-37 ist das einzige antimikrobielle Peptid, das beim Menschen identifiziert wurde. Es wird von einer Vielzahl an Geweben und Zellen produziert, darunter die Oberflächenepithelzellen der Haut, des Darms, der Atemwege und des Urogenitaltrakts sowie von verschiedenen Zellen des angeborenen Immunsystems. Das reife LL-37 (MW ~4,5 kDa) erhielt seinen Namen auf Grund seines Aufbaus, bestehend aus 37 Peptiden, der mit zwei Leucinresten beginnt

(NH₂-LLGDFFRKSKEKIGKEFKRIVQRIKDFLRNLPRTES-COOH) (26).

Die Cathelicidin-Proteine zeichnen sich durch eine stark konservierte N-terminale Domäne von etwa 100 Aminosäureresten aus. Diese etwa 14 kDa große, cathelinähnliche Domäne ist an ihrem N-Terminus durch eine Signalpeptiddomäne (ca. 30 Reste lang) und an ihrem C-Terminus durch eine

antimikrobielle Peptidregion flankiert. Das cAMP-Gen, das das LL-37 Proprotein hCAP18 mit einer Molekülmasse von circa 18kDa kodiert, befindet sich auf Chromosom 3 und besteht aus 4 Exons (27). LL-37 sowie hCAP18 konnte nicht nur in spezifischer Granula von Neutrophilen nachgewiesen werden (28), sondern auch in verschiedenen anderen Immunzellen wie Lymphozyten, Makrophagen und Mastzellen (29,30). Es weist ein breites Spektrum antimikrobieller Aktivität gegen Bakterien, Pilze und virale Krankheitserreger auf, wobei die mikrobizide Aktivität bei verschiedenen Arten und Stämmen variiert (31).

Wichtiger Regulator für die Expression von Cathelicidin ist das Vitamin-D responsive Element (VDRE) im Promoter des humanen Cathelicidin antimikrobiellen Peptid (CAMP)-Gens. Hierdurch wird die Expression direkt durch 1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol (1,25D3), der aktiven Form von Vitamin-D3, kontrolliert (32).

1.5 Aortenklappenersatz

Nach der operativen Koronarrevaskularisation stellt der operative Aortenklappenersatz die häufigste kardiochirurgische Operation dar. Entsprechend der zu Grunde liegenden Pathologie unterscheidet man die reine Aortenklappenstenose von der reinen Aortenklappeninsuffizienz. Außerdem ist eine Kombination beider Vitientypen möglich. Je nach Lokalisation der Verengung und der betroffenen anatomischen Struktur wird nochmals zwischen valvulären, supra- und subvalvulären Stenosen unterschieden. Degenerative Prozesse oder eine Zerstörung der Taschenklappen können eine Aortenklappeninsuffizienz verursachen. Eine funktionelle Insuffizienz entsteht durch eine Dilatation der Aortenwurzel und die dadurch bedingte Verziehung der Klappentaschen wodurch es zum Rückfluss des Blutes kommt. Noch vor 1950 zählten rheumatische Aortenklappenerkrankungen, verursacht durch einen Streptokokkeninfekt induzierten rheumatischen Fiebers, zu den häufigsten Herzklappenerkrankungen. Durch gezielte Antibiotikaphylaxe konnte ein drastischer Rückgang dieser Erkrankung verzeichnet werden,

sodass heute degenerative Prozesse die Hauptursache für Aortenklappenvitien darstellen. Dem demographischen Wandel geschuldet kommt es dabei zu einer zunehmenden Verschiebung des Operationsalters in die 7. – 9. Lebensdekade (33,34).

1.5.1 Indikation

Die Indikation zur interventionellen Therapie basiert auf nationalen und internationaler evidenzbasierten und wissenschaftlich belegbaren Schlüsselempfehlungen wie zum Beispiel die zuletzt 2021 in der aktualisierten Fassung erschienen *Guidlines* zur Versorgung und Management von Herzklappenerkrankungen der European Society of Cardiology (ESC) und der European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) (35).

Die entscheidende Methode zur Beschreibung der Klappenanatomie sowohl bei Stenose als auch bei Insuffizienz sowie zu der Einstufung des Schweregrades Aortenklappenerkrankung ist die Echokardiographie. Weiterhin dient sie der Beurteilung der Aortenklappenkalzifizierung, der linksventrikulären Funktion sowie der Myokardwanddicke und liefert hierzu wichtige prognostische Informationen (36,37).

Eine Intervention wird bei symptomatischen Patienten mit hochgradiger Aorteninsuffizienz unabhängig von der linksventrikulären Funktion empfohlen (38), ebenso bei asymptomatischen Patienten mit einem linksventrikulärem endsystolischem Diameter > 50 mm (39). Weitere Empfehlungen bestehen u.a. zu kombinierten Eingriffen mit gleichzeitigen koronaren Bypass, Eingriffen an der Aorta oder Aortenklappenrekonstruktion. Diese Eingriffe wurden aber im Rahmen der vorliegenden Studie nicht mit eingeschlossen.

1.5.2 Operationsmethoden

Es stehen sowohl mechanische als auch biologische Aortenklappenprothesen zur Verfügung. Durch das jeweilige Risikoprofil der verschiedenen Klappenprothesen hat sich für ältere Patienten die Verwendung biologischer Prothesen durchgesetzt. Der Vorteil einer prinzipiell lebenslangen Haltbarkeit mechanischer Klappenprothesen wird durch die Notwendigkeit einer dauerhaften Antikoagulation eingeschränkt, da diese Prothese eine relativ hohe thrombogene Aktivität aufweisen, die zu embolischen Komplikationen, wie Hirninfarkten führen kann. Nach einem mechanischen Klappenersatz stellen Hirnembolien und durch die Antikoagulanzen verursachte Blutungen die Hauptkomplikationen dar.

Die Wahl des Operationsverfahrens wird maßgeblich von der zugrunde liegenden Klappenpathologie, dem Alter des Patienten, der voraussichtlichen Lebenserwartung, bestehenden Begleiterkrankungen sowie den individuellen Wünschen des Patienten bestimmt (40,41).

Chirurgischer Aortenklappenersatz ist ein routinemäßiger Eingriff, der seit mehr als 50 Jahren in vielen Zentren weltweit durchgeführt wird. Die Ergebnisse sind im Allgemeinen gut bis exzellent, abhängig vom individuellen Risikoprofil des Patienten und der Expertise des Operateurs. Insgesamt zeigen die Ergebnisse in Deutschland eine Mortalitätsrate von 3 %. Der Standardzugang für den Aortenklappenersatz erfolgt über eine vollständige mediane Sternotomie, die ein sehr einfacher und sicherer Zugang ist. Alternativ kann auch ein minimal-invasiver Zugang mittels einer partiellen Mini-Sternotomie gewählt werden, mit vergleichbaren Ergebnissen. Während des Eingriffs wird die Blutzirkulation des Patienten mittels Herz-Lungen-Maschine aufrechterhalten, wodurch eine stabile hämodynamische Funktion während des gesamten Verfahrens gewährleistet werden kann (42).

1.6 Ziel der Studie

In dieser prospektiven Beobachtungsstudie sollen bei einhundert elektiven Aortenersatzoperationen in der Klinik für Herzchirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf präoperativ bei Patientenaufnahme der Vitamin-D Status in Form des 25(OH)D3 Spiegels im Serum bestimmt werden. Weiterhin soll prä- und postoperativ der LL-37 Plasmaspiegel gemessen werden. Beide Messgrößen sollen im Anschluss mit dem klinischen postoperativen Outcome, beziehungsweise dem Auftreten von postoperativen Infektionen sowie Wundheilungsstörungen korreliert werden. Die Erkenntnisse die heraus resultieren, sollen dazu beitragen Risikopatienten bereits präoperativ besser selektieren zu können und ob ein Vitamin-D Mangel vor Eingriffen am Herzen eine therapeutische Konsequenz in Form einer präoperativen Vitamin-D Substitution haben könnte.

2 Material und Methoden

2.1 Material

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
- Tetramethybenzidin (TMB)-Substrat
- Streptavidin-Peroxidase Lösung
- Stopperlösung
- Beschichtete Mikrotiterplatte

2.1.2 Geräte

- Hettich Zentrifuge Universal 32R, Tuttingen (Werknr: 000641 Typ: 1610,
 - Drehzahl: 18.000 U/min, Baujahr 1999)
- Cryotherm Biosafe Stickstofftank (Cryotherm GmbH & Co KG, Artikelnummer: 78400571, 57548 Kirchen (Sieg))
- Inkubator (Polymax 1040, Heidolph, Schwabach)
- Mikroplatten-Reader (infinite M1000 PRO, TECAN Austria GmbH)
- Einkanalpipette 100 µl, 200 µl, Eppendorf, Hamburg
- Spektrophotometer (Bio Photometer plus, Model: 6132, Eppendorf, Hamburg)
- Analysesystem *cobas 8000* (Roche Diagnostics GmbH, Deutschland)
- Stauschlauch

2.1.3 Verbrauchsmaterialien

- Destilliertes, deionisiertes Wasser
- Pipettenspitzen 25-1000 µl, Eppendorf, Hamburg
- Vacutainer Serum (Ref. 366566 BD SST Advance, 5 ml) und
- EDTA (Ref. 368409, 3 ml)
- Blutentnahmeset BD Vacutainer safety lok, Tupfer, Pflaster, Einmalhandschuhe
- 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 Methoden

2.2.1 Studientyp

Es handelt sich um eine prospektive, deskriptive Studie der Klinik für Herzchirurgie der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Im Zeitraum von 01.04.2013 bis zum 31.03.2015 wurden insgesamt 101 Patienten in die Studie nach Genehmigung durch die Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität (Nr. 4177, siehe Anhang) eingeschlossen.

2.2.2 Ethische Grundlagen

Die prospektive Untersuchung wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki in der aktuellen Fassung durchgeführt. Die Aufnahme eines Patienten in die Studie erfolgte freiwillig nach angemessener Aufklärung und schriftlichem Einverständnis. Es wurde darauf hingewiesen, dass die Wahl des operativen Vorgehens und Wahl des verwendeten Aortenklappenersatzmaterials nach rein medizinischer Indikation und nach Präferenz des Patienten selbst erfolgt und völlig unabhängig von der Teilnahme an der Studie

war. Insbesondere erklärten sich die Teilnehmer damit einverstanden, dass die im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten in anonymisierter Form gespeichert und nach Beendigung der Studie für 10 Jahre lang aufbewahrt werden sowie für wissenschaftliche Darstellungen und Veröffentlichungen verwendet werden dürfen. Weiterhin wurde darüber informiert, dass ein Widerruf der obigen Einwilligung jederzeit erfolgen kann und die Daten unverzüglich gelöscht werden. Es wurde darauf hingewiesen, dass ein Widerruf der Einverständniserklärung keinen Einfluss auf die weitere ärztliche Behandlung gehabt hätte. Die Patienteninformation und Einverständniserklärung sind im Anhang beigefügt

2.2.3 Patientenkohorte

Potenzielle Teilnehmer waren Patienten die von April 2013 bis März 2015 in der Klinik für Herzchirurgie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf zu einer elektiven Aortenklappenersatzoperation einbestellt wurden und die Bedingungen der Einschlusskriterien der Studie erfüllten.

Folgende Einschlusskriterien wurden zu Beginn nach einer Literaturrecherche festgelegt:

- Isolierte Aortenklappenersatzoperation bei vorliegender Aortenklappenstenose oder Aortenklappeninsuffizienz
- Elektive Eingriffe
- Ersteingriffe am Herzen
- Bio- und Mechanische Prothesen
- Alter über 18 Jahren
- informierte Einwilligung zur Studienteilnahme

Bei der Studienplanung wurden nachfolgende gesundheitsrelevante Faktoren beziehungsweise Diagnosen als Ausschlusskriterien bestimmt, da ein möglicher Einfluss auf das Untersuchungsergebnis vermutet wurde.

- Kombinierte Operationen (Eingriffe an weiteren Herzklappen, Bypassoperationen)

- Re-Eingriffe
- Herzinfarkt in den letzten sieben Tagen
- Schwere Herzinsuffizienz mit einer Ejektionsfraktion kleiner 30%
- Schlaganfall in den letzten 30 Tagen
- Unbehandelte maligne Erkrankung
- Autoimmunerkrankungen
- Entzündungsprozesse
- dialysepflichtige Niereninsuffizienz
- Alter des Patienten unter 18 Jahren

2.2.4 Studienablauf

Die Datenerhebung fand bei jedem Patienten in vier Phasen statt. Am Aufnahmetag, am ersten postoperativen Tag und am siebten postoperativen Tag. Außerdem wurde der peri- und postoperative Verlauf aller eingeschlossenen Patienten bis zum Tag der Entlassung mit Hilfe der standardisierten medizinischen Dokumentation prospektiv erfasst. **Abbildung 1** stellt den zeitlichen Ablauf in einem Zeitstrahl dar.

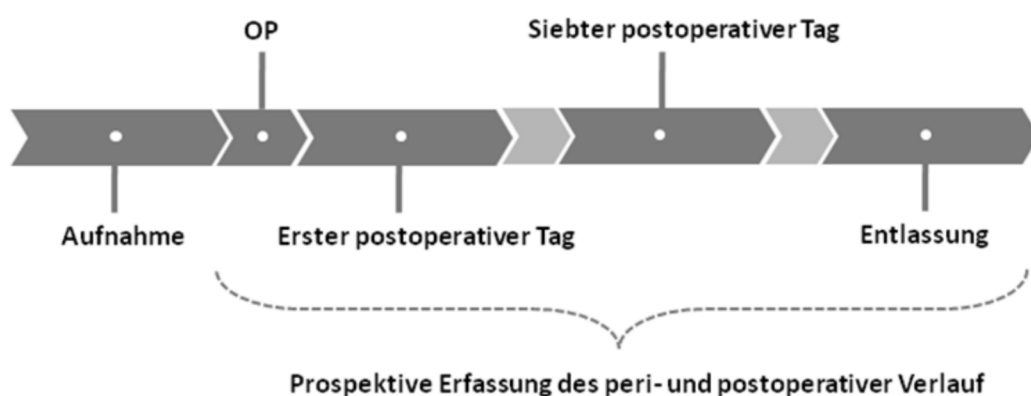


Abbildung 1: Studienablauf

Präoperativ wurde anhand der elektiven Patientenliste zur geplanten Aortenklappenersatzoperation in der Klinik für Herzchirurgie der Universitätsklinik Düsseldorf die Eignung für die Studienteilnahme anhand der Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. Bei entsprechender Eignung wurde mit dem Patienten ein Aufklärungsgespräch zur Studie geführt, an dessen Ende die Einverständniserklärung zur freiwilligen Teilnahme stand.

Nachdem Einverständnis des jeweiligen Patienten wurden folgende anamnestische Daten erhoben:

- Demographische Daten: Geschlecht, Alter am Operationszeitpunkt, Ethnizität, Gewicht, Größe, Body Mass Index (BMI) und Körperoberfläche
- Art des Aortenvitiums mit Schweregrad und Klappenöffnungsfläche (KÖF), Druckgradient über der Klappe (dPmax), sowie
- geplantes Operationsverfahren mit Art des Klappenersatzes und Klappentyp
- kardialer Status mit NYHA und Ejektionsfraktion
- kardiale Vorgeschichte: Myokardinfarkt in den letzten 90 Tagen, PTCA/Stent in der Vergangenheit
- kardiovaskuläre Risikofaktoren: Arterielle Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Diabetes mellitus, Adipositas, Nikotinabusus
- relevante Nebendiagnosen: Nieren-, Leber- oder Schilddrüse, Erkrankungen der Lunge, Knochenerkrankungen wie zum Beispiel Osteoporose
- Medikamenteneinnahme: insbesondere Einnahme von Vitamin-D Präparaten

Die Ergebnisse aus der zur präoperativen Aufnahmeroutine gehörenden Untersuchungen, wie transthorakale Echokardiographie, konventionelle Röntgenaufnahme des Thorax, 12-Kanal-Elektrokardiographie und Duplexsonographie der hirnversorgenden Gefäße gingen in die Datensammlung mit ein. Die präoperative Blutuntersuchung mit Natrium, Kalium, Calcium, anorg. Phosphat, Kreatinin, Harnstoff, Gesamtbilirubin, C-reaktives Protein, Troponin, Laktatdehydrogenase, Glutamat-Oxalacetat-

Transaminase, Glutamat-Pyruvat-Transaminase, gamma-Glutamyltransferase, Thyreoidea-stimulierendes Hormon, Leukozytenzahl, Erythrozytenzahl, Hämoglobin, Hämatokrit, mittleres korpuskuläres Volumen, mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt, mittlerer korpuskuläre Hämoglobinkonzentration, HbA1c, partielle Thromboplastinzeit, Quick/INR Wert wurde um die Bestimmung des 25-Hydroxyvitamin-D Spiegels ergänzt und im Zentrallabor mittels ECLIA Radioimmunassay bestimmt. Hierzu wurde ein weiteres Serumröhrchen (BD Vacutainer) entnommen, sowie ein EDTA Blutentnahmeröhrchen (BD Vacutainer) zur experimentellen Bestimmung des präoperativen Cathelicidinspiegels. Für die postoperative Untersuchung des Cathelicidinspiegels am ersten und siebten postoperativen Tag wurde jeweils ein weiteres EDTA-Röhrchen entnommen. Die Blutabnahme erfolgte in der Regel im Rahmen einer Routineblutabnahme.

Das EDTA Blut zur Cathelicidinbestimmung wurde innerhalb von 20 Minuten nach Abnahme und gekühltem Transport in einer Hettich Zentrifuge bei 1500xg bei 4°C für 15 Minuten zentrifugiert, danach mit einer Pipette der Marke Eppendorf das Blutplasma abgezogen und erneut bei 1500xg bei 4°C für 15 Minuten zentrifugiert. Anschließend wurden 100µl Plasma in ein 2 ml Cryoröhrchen gefüllt. Die Lagerung erfolgte bei -164 °C in einem Cryotherm Biosafe Stickstofftank.

Am ersten und siebten postoperativen Tag, aber auch den gesamten stationären Aufenthalt begleitend, wurde beobachtet, ob eins oder mehrere der folgenden Ereignisse auftraten: Zum einem peri/postoperativer Myokardinfarkt, der anhand von CK-MB Erhöhung von mehr als 100 U/l und infarkttypische EKG-Veränderung, postoperative Herzkatheteruntersuchung mit pathologischem Befund oder ob eine Re-Intervention notwendig war. Erfolgter Re-Eingriff als Re-Sternotomie/-Thorakotomie auf Grund von Komplikationen, Wundheilungsstörung mit oder ohne Vac-Anlage. Zum anderen kardiopulmonale Reanimation bei Asystolie, Kammerflimmern, ventrikuläre Tachykardie oder anderen tachykarde Arrhythmien. Des weiteren wurde das Auftreten eines low cardiac output syndrom, definert als notwendige inotrope medikamentöse Kreislaufunterstützung mit Dobutamin 4 ml/h über mindestens

12 Stunden nach operativen Eingriff, Corotrop 4 ml/h über mindestens zwei Stunden, Gabe von Suprarenin 2 ml/h über mindestens eine Stunde oder Levosimendan, oder aber die Notwendigkeit einer mechanischen Kreislaufunterstützung mittels intraaortaler Ballonpumpe (IABP) oder Einsatz eines extrakorporalen Life Support Systems (ECLS) wurde protokolliert. Sowie das Auftreten mit Dauer und Reversibilität einer transischämischen Attacke (TIA), eines prolongierten reversiblen ischämischen neurologischen Defizits (PRIND), eines ischämischen oder hämorrhagischen Insults, beziehungsweise eines hypoxischen Hirnschadens. Ein akutes dialysepflichtiges Nierenversagen wurde ebenso wie eine respiratorische Insuffizienz mit erfolgter Re-Intubation, Tracheotomie oder extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) aufgezeichnet.

Postoperative Infektionen, ob mit oder ohne mikrobiologischem Keimnachweis wurden protokolliert. Dazu gehörte Pneumonie (bakteriologisch oder radiologisch gesichert), Harnwegsinfekte (klinisch oder bakteriologisch gesichert), Infekte ohne Fokus (erhöhte Infektwerte), Wundinfekte (klinisch oder bakteriologisch gesichert) oder Sepsis (Erfüllung der Kriterien für ein *systemic inflammatory response syndrom* sowie Keimnachweis). Bei erfolgter antibiotische Therapie wurde Art und deren Dauer aufgezeichnet.

Als *poor clinical outcome* wurde das Auftreten eines oder mehrere der oben genannten Ereignisse zusammengefasst.

Ein weiterer Beobachtungsfokus lag auf dem Auftreten von Wundheilungsstörungen. Es wurde der Zeitpunkt des Auftretens, Lokalisation, erforderliche Therapie und Dauer, sowie Tiefe der Wundheilungsstörung, Beteiligung der sternalen Cerclagen und eventuell nachgewiesenem Keim dokumentiert.

2.2.5 Euroscore

Zur Risikostratifizierung vor herzchirurgischen Eingriffen hat sich der Euroscore 2 (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) gut etabliert. Dieser errechnet das Mortalitätsrisiko anhand definierter Parameter

vor Herzeingriffen, in diesem Fall bei Aortenklappenersatzoperation (43,44).

Hierzu wurde der Euroscorekalkulator verwendet (45).

Zur Berechnung des Scores werden Alter, Geschlecht, Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate), Vorhandensein von extrakardialer Arteriopathie, Mobilität, vorherige herzchirurgische Eingriffe, chronische Lungenerkrankung, bestehende aktive Endokarditis, lebensbedrohlicher präoperativen Status, oder eines insulinpflichtigem Diabetes mellitus berücksichtigt.

Weiterhin gehen in die Berechnung die aktuelle Herzfunktion mit NYHA, die linksventrikuläre Funktion und Myokardinfarkt in der Vorgeschichte sowie pulmonalem Hypertonus mit ein.

Auch drei operationsbezogene Faktoren wie Dringlichkeit der Operation, schwere des herzchirurgischen Eingriffs und Eingriff an der thorakalen Aorta werden mit eingeschlossen.

Das Ergebnis ergibt eine Prozentzahl, die dem postoperativen Mortalitätsrisiko entspricht.

2.2.6 Messung der Cathelicidinkonzentration

Die Bestimmung der Cathelicidinkonzentration im Patientenplasma erfolgte mit dem kommerziell erhältlichen Human LL-37 Elisa Kit (HK321) des Herstellers Hycult biontech, der von HyCult Biotechnology (Uden, Niederlande) erworben wurde.

Hiermit können Konzentrationen zwischen 0,1 bis 100 ng/ml gemessen werden. Laut Hersteller sind die genauesten Messergebnisse bei einer 20-fachen Verdünnung zu erwarten. Der Test wurde gemäß dem Protokoll des Herstellers durchgeführt.

Beim HK312 Human LL-37 Elisa handelt es sich um einen enzymgekoppelten Immunadsorptionstest basierend auf dem *sandwich* Prinzip, in dem zwei verschiedene Antikörper genutzt werden. Die enthaltenden Reagenzien sind für eine maximale Messung von 2x96 Tests ausreichend.

Wasch- bzw. Verdünnungslösung, die Standardlösung sowie Tracerlösung und auch die Streptavidin-peroxidase Lösung mussten vor Versuchsbeginn

vorbereitet werden. Für die Verdünnungslösung wurden die enthaltenden Pufferlösungen A und B den Herstellerangaben entsprechend vermischt. Für die Standardwerte erfolgte eine serielle Verdünnung mit jeweils 125 µl Wasch-/Verdünnungslösung, um eine absteigende Konzentration von 100%, 33%, 11%, 3,7%, 1,2 %, 0,4% zu erreichen, sowie eine negativ Kontrolle mit 0%. Zur Herstellung der Tracerlösung wurden zweimal 1ml Tracerlösung mit 11 ml Verdünnungslösung rekonstituiert, ebenso 0,25 ml der Streptavidin-peroxidase Lösung mit 24,75 ml Verdünnungslösung.

Gemäß dem Elisa-Protokoll des Herstellers wurden, nachdem alle Reagenzien und Proben Raumtemperatur angenommen hatten, 100 µl der Standardlösung und die verdünnten Plasmaproben jeweils mit Duplikat als Kontrolle in die entsprechenden Vertiefungen der Mikrotiterplatte pipettiert ohne Wände und Seiten der Platte zu berühren. Für Proben und Standard wurde eine Einkanalpipette der Firma Eppendorf verwendet. Für alle weiteren Schritte eine Mehrkanalpipette ebenfalls von der Firma Eppendorf.

Im zweiten Schritt wurde die Platte nun mit dem beiliegenden Schutzdeckel verschlossen und vorsichtig noch vorhandene Luftblasen durch leichtes Beklopfen entfernt. Hierbei wurde darauf geachtet die Abdeckung nicht mit Flüssigkeit zu verschmutzen.

Nach einstündiger Inkubation bei Raumtemperatur wurde die Mikrotiterplatte viermal mit der Wasch-/Verdünnungspuffer-Lösung gespült. Hierzu wurde die Abdeckung entfernt, die Platte über einem Waschbecken entleert und Reste durch Ausklopfen auf einem saugfähigen Tuch entfernt.

200 µl Wasch-/Verdünnungspuffer-Lösung wurden in jede Vertiefung pipettiert und 20 Sekunden abgewartet um die Platte danach erneut wie beschrieben zu entleeren.

Danach erfolgte die Zugabe von 100 µl verdünnter Tracer Lösung (biotinylierter Antikörper) in jede Vertiefung in der gleichen Reihenfolge wie auch zuvor die Proben pipettiert wurden. Im Anschluss folgte ein erneutes Abdecken der Platte und Inkubation bei Raumtemperatur über eine Stunde und im Anschluss ein erneutes viermaliges Waschen der Platte wie bereits oben beschrieben.

100 µl verdünnter Streptavidin-peroxidase Lösung wurden vor dem dritten Mal

Waschen in die Vertiefungen der Mikrotiterplatten mit der Pipette gefüllt und erneut eine Stunde bei Raumtemperatur inkubiert.

Hiernach konnten die Platten mit jeweils 100 µl des TMB Substrat befüllt werden, wieder in der gleichen Reihenfolge ohne Seiten und Boden der Platte zu berühren.

Die Proben wurden erneut abgedeckt und nun für 30 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Es erfolgten regelmäßige Kontrollen, um bei schneller Entwicklung der Tetramethylbenzidin(TMB)-Reaktion den Schritt früher zu unterbrechen. Außerdem wurden die Platten, um die Exposition mit Sonnenlicht zu verhindern, zusätzlich mit Aluminiumfolie abgedeckt.

Mit Hinzufügen von 100 µl Stopper-Lösung entsprechend der ursprünglichen Reihenfolge wurde die Reaktion beendet. Die Lösung wurde durch Schwenken vermischt und durch leichtes Klopfen kleine Lufteinschlüsse entfernt.

Innerhalb von 30 Minuten nach Hinzufügen der Stopper-Lösung wurde die optische Dichte der Proben in einem Mikroplatten-Reader ausgelesen.

Abbildung 2 zeigt beispielhaft eine solche Mikrotiterplatte.

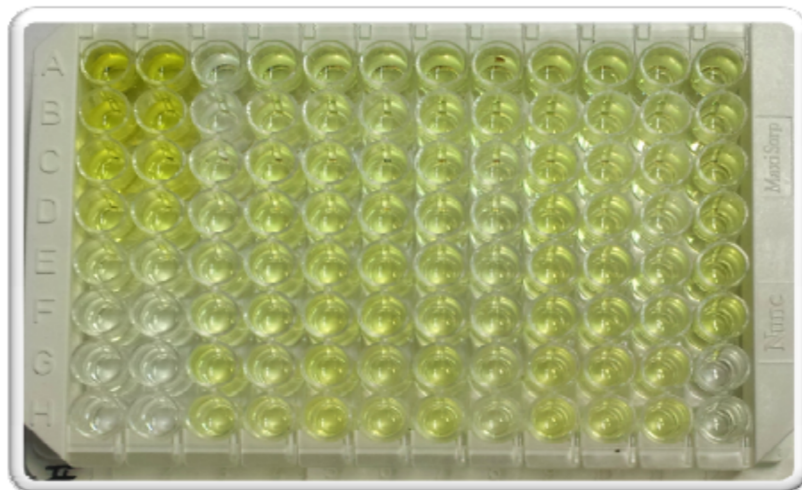


Abbildung 2: Mikrotiterplatte nach Zugabe der Stopper-Lösung

2.2.7 Auswertung der Ergebnisse

Aus den ausgelesenen Werten für die Absorption (OD; optische Dichte) wurde aus den Duplikaten des Standards, der Kontrolle und Proben der Mittelwert errechnet. Werte galten als suspekt, falls die einzelnen Absorptionswerte 15% vom Durchschnittswert abwichen. Aufgrund der zuvor erfolgten Verdünnung wurden die Werte mit dem Verdünnungsfaktor 20 multipliziert.

Immunoassay-Standardkurven erzeugen typischerweise eine S-förmige sigmoidale Kurve, die eine mathematische Modellierung erfordert, die als logistische Regression bezeichnet wird und eine Kurvenanpassung über den linearen Bereich der Kurve hinaus ermöglicht. Dieser neue Bereich wird als logistischer Bereich bezeichnet und am einfachsten durch eine 4PL-Kurve beschrieben (46). **Abbildung 3** zeigt die 4PL-Kurvenfunktion und ihre Umstellung zur Berechnung der Cathelicidinwerte. Der Wert für A steht hierbei für die theoretische Reaktion bei minimaler Konzentration, B für den Steigungsfaktor, C entspricht der mittleren Konzentration und D für die theoretische Reaktion bei unendlicher Konzentration.

$$y = D + \frac{(A - D)}{1 + \left(\frac{x}{C}\right)^B} \quad \Leftrightarrow \quad x = C \left(\frac{y - A}{D - y} \right)^{\frac{1}{B}}$$

Abbildung 3: Funktion für die 4PL-Kurve

Die Absorptionswerte für die bekannten Konzentrationen, aus der für den Standard benötigte Verdünnungsreihe, wurden auf der vertikalen Y Achse und die dazugehörige Konzentration auf der horizontalen X Achse in logarithmischer Skalierung aufgetragen.

Durch die Nutzung der kleinsten Quadrate kann eine Kurve und die dazu am besten passende Kurvenformel errechnet werden, um die noch unbekannten Konzentrationen mit Hilfe der umgestellten Formel aus der gemessenen Absorption zu errechnen (47). Die Berechnungen hierzu erfolgten über ein

Excel Arbeitsblatt. Die errechneten Cathelicidinwerte sind beispielhaft in **Abbildung 4** in einer errechneten Kurve dargestellt.

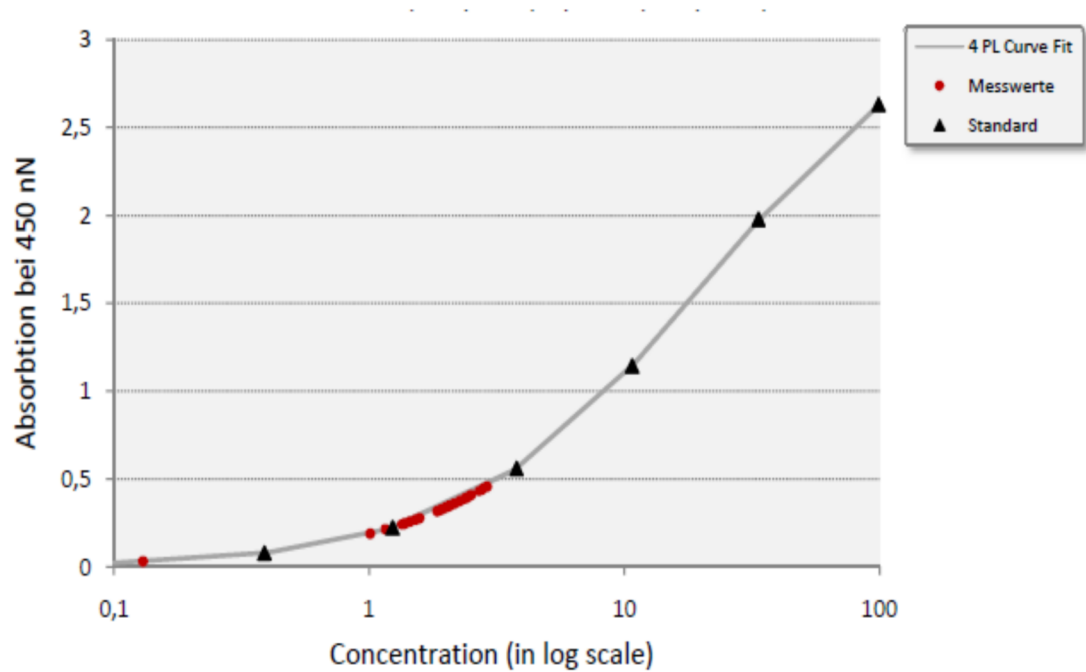


Abbildung 4: 4PL-Kurve mit errechneter Konzentration

2.2.8 Statistische Analyse

Die erhobenen Dateien aus Patientendaten, begleitender Beobachtung und die in den Blutproben bestimmten Parameter wurden in pseudonymer Form elektronisch in einer Excel-Tabelle fortlaufend dokumentiert und mit dem Statistikpaket SPSS 21.0 für Windows (SPSS, Chicago, Ill) ausgewertet. Zur Charakterisierung der Häufigkeitsverteilung der quantitativen Patientendaten wurden deskriptive statistische Verfahren (z. B. Median, arithmetischer Mittelwert $\pm$ Standardabweichung) angewandt. Kategorielle Variablen wurden in Häufigkeit und in Prozentsätzen dargestellt, stetige Variablen als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung.

Das Studienkollektiv wurde in drei Gruppen mit suffizientem Vitamin-D Spiegel (25(OH)Vitamin D3 $\geq$ 30 ng/ml), eine mit moderatem Mangel (25(OH)Vitamin D3 $\geq$ 30 ng/ml $>$ 30-10 ng/ml) und einer Gruppe mit schwerem Vitamin-D Mangel (25(OH)Vitamin D3 $<$ 10 ng/ml) eingeteilt. Für eine vierte Gruppe mit einer Vitamin-D Hypervitaminose (25(OH)Vitamin D3 $>$ 100 ng/ml) konnten keine entsprechenden Werte beobachtet werden. Protokollierte Daten und gemessene Werte wurden auf Unterschiede hin untersucht.

Insbesondere wurde das Auftreten von postoperativer Infektion, Wundheilungsstörungen und *poor clinical outcome*, als kombinierter Endpunkt bestehend aus postoperativen Herzinfarkt, Re-Eingriff, kardiopulmonaler Reanimation, apoplektischer Insult, Nierenversagen, respiratorischer Insuffizienz und *low cardiac output syndrom* untersucht. Hierfür wurden die drei Gruppen durch χ^2 Test oder Varianzanalyse auf das Vorliegen von Unterschieden untersucht und je nach vorgefundener Verteilung weiter mit einer entsprechenden post-hoc Analyse auf Einzelunterschiede hin ausgewertet.

Die unadjustierte Assoziation zwischen präoperativen Vitamin-D Haushalt und *poor clinical outcome* wurde unter Verwendung einer Splinfunktion dargestellt. Um die unabhängige Beziehung zwischen dem präoperativen Vitamin-D Haushalt und *poor clinical outcome* zu bewerten, erfolgte eine logistische Regressionsanalyse mit einer unadjustierten Analyse, einem alters- und geschlechtsadjustiertem Modell sowie einem multivariablen Modell. Die Gruppe mit normwertigen Vitamin-D Status wurde als Referenzgruppe verwendet. Die Signifikanz der Ergebnisse wird mit einem Niveau von mindestens $p > 0,05$ angegeben.

3 Ergebnisse

3.1 Vergleich der Studienpatienten

Im Zeitraum vom Juni 2013 bis März 2015 wurden 101 Patienten, die sich in der Klinik für Herzchirurgie an der Universitätsklinik Düsseldorf einer Aortenklappenersatzoperation unterzogen, in die Studie eingeschlossen. Die Patienten wurden je nach Vitamin-D Status in normalem (25-Hydroxyvitamin D ≥ 30 ng/ml), moderatem (25-Hydroxyvitamin D 10-30 ng/ml) und schweren (25-Hydroxyvitamin D < 10 ng/ml) Vitamin-D Mangel unterteilt.

3.2 Demographische Daten

Von den 101 Studienteilnehmern waren 59 männlich (58,4%) und 42 weiblich (41,6%). **Abbildung 5** zeigt graphisch die Geschlechtsverteilung.

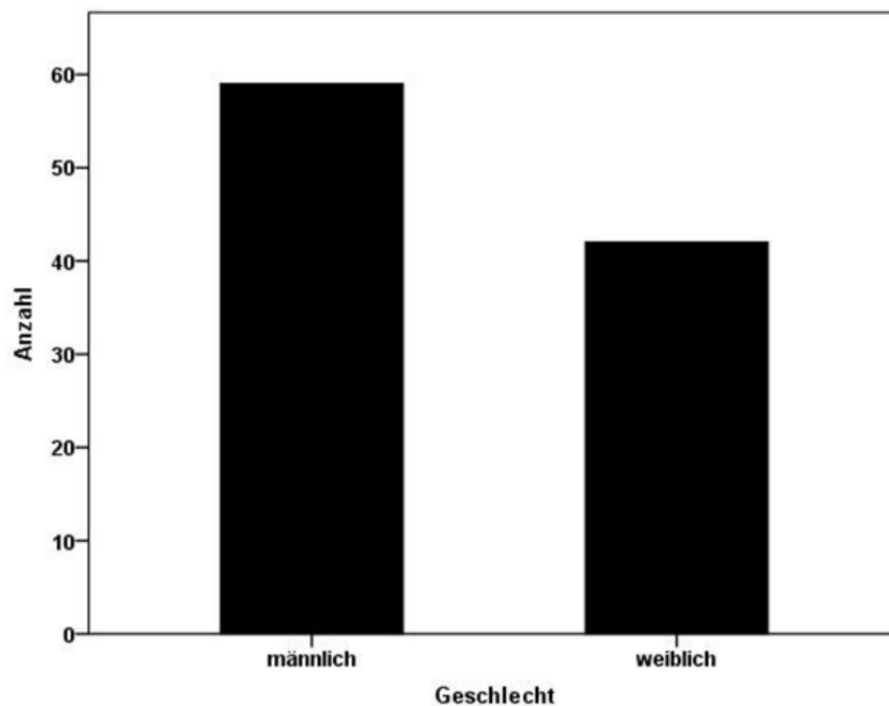


Abbildung 5: Geschlechtsverteilung

Die Patienten waren im Durchschnitt 71 Jahre alt (± 8), 170 cm groß (± 10) und 82 kg (± 21) schwer. Die durchschnittliche Körperoberfläche lag bei 1,95 m² ($\pm 0,28$) und der durchschnittliche BMI bei 27,98 kg/m² ($\pm 5,65$). **Tabelle 1** fasst die Daten zusammen.

		n	%	MW	SD
Geschlecht	Gesamt	101	1		
	männlich	59	0,58		
	weiblich	42	0,42		
Alter am OP-Tag				71	8
Gewicht (kg)				82	21
Größe (cm)				170	10
BMI (kg/m²)				27,98	5,65
n Anzahl, % rel. Häufigkeit, MW Mittelwert, SD Standardabweichung, BMI body mass index					

Tabelle 1: Demographische Daten Patientenkollektiv

In der Gruppe mit einen normwertigen Vitamin-D Spiegel mit mehr oder gleich 30 ng/ml waren 9 Männer (60%) und 6 Frauen (40%). Probanden mit einem moderaten Mangel (10-30 ng/ml) waren 34 Männer (65%) und 18 Frauen (35%) und bei 16 Männer (47%) und 18 Frauen (53%) konnte ein schwerer Mangel (<10 ng/ml) nachgewiesen werden. Alter, Gewicht, Größe und BMI zeigten keine signifikanten Unterschiede in den einzelnen Gruppen. In **Tabelle 2** sind die demographischen Daten entsprechend des Vitamin-D Haushalts dargestellt.

		Vitamin-D Haushalt					
		normal		moderat		schwer	
		n	%	n	%	n	%
Geschlecht	männlich	9	60	34	65	16	47
	weiblich	6	40	18	35	18	53
		MW	SD	MW	SD	MW	SD
Alter am OP-Tag		73	9	71	8	71	9
Gewicht (kg)		79	23	80	16	85	25
Größe (cm)		170	12	171	9	169	11
BMI (kg/m ²)		27	5,89	27,29	4,35	29,46	7,02
n Anzahl, % rel. Häufigkeit, MW Mittelwert, SD Standardabweichung, BMI <i>body mass index</i>							

Tabelle 2: Demographische Daten nach Vitamin-D Spiegel

3.3 Kardialer Status

Eine Aortenklappenstenose hatten 61 Patienten (60,4%). Eine kombinierte Störung der Aortenklappe konnte bei 36 Studienteilnehmern gefunden werden (35,6%) und bei 4 Patienten eine isolierte Aortenklappeninsuffizienz (4%). In 95 % der Fälle erfolgte eine Klassifikation des Schweregrads als schwerwiegend. Die Klappenöffnungsfläche war mehrheitlich kleiner als 1,0 cm. Bei 18 Patienten waren keine Daten zu erheben. Der Druckgradient lag bei 37 Patienten (48,7%) über 50 mmHg und bei 30 Patienten (39,5%) über 80 mmHg. Bei 25 Patienten konnten keine Daten erhoben werden. Die Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe war bei 22 Patienten größer oder gleich 4 m/s. Bei 70 Patienten lagen hierzu keine Befunde vor. Das NYHA-Stadium lag bei 90 Teilnehmern zwischen II und III (98,9%). Die Pumpfunktion war bei 81,2 % des Studienkollektives größer als 50%. Sieben Patienten hatten in der Vergangenheit einen Myokardinfarkt erlitten. Und insgesamt 17 Patienten hatten bereits eine PTCA mit Stent Implantation. **Tabelle 3** fasst die Ergebnisse im Detail zusammen.

		Vitamin-D Haushalt							
		Gesamt		normal		moderat		schwer	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Diagnose	Stenose	61	60,4	9	60,0	31	59,6	21	61,8
	Insuffizienz	4	4	1	6,7	2	3,8	1	2,9
	Kombiniert	36	35,6	5	33,3	19	36,5	12	35,3
Schweregrad	leicht	0	0	0	0	0	0	0	0
	mittelgradig	4	4	1	6,7	3	5,8	0	0
	schwer	96	95	14	93,3	48	92,3	34	100
	kritisch	1	1	0	0	1	1,9	0	0
Klappen- öffnungsfläche	2,0-1,5	0	0	0	0	0	0	0	0
	1,5-1,0	6	7,2	0	0	5	12,2	1	3,4
	<1,0	47	56,6	10	76,9	25	61	12	41,4
	< 0,7	30	36,1	3	23,1	11	26,8	16	55,2
Druckgradient	<30	1	1,3	0	0	1	2,6	0	0
	30-50	8	10,5	0	0	6	15,8	2	7,7
	>50	37	48,7	8	66,7	17	44,7	12	46,2
	>80	30	39,5	4	33,3	14	36,8	12	46,2
Flussge- schwindigkeit	<3	3	9,7	1	20	1	6,7	1	9,1
	3-4	6	19,4	1	20	5	33,3	0	0
	>4	18	58,1	3	60	6	40	9	81,8
	4	4	12,9	0	0	3	20	1	9,1
NYHA	I	10	9,9	3	20	6	11,5	1	2,9
	II	40	39,6	8	53,3	23	44,2	9	26,5
	III	50	49,5	4	26,7	23	44,2	23	67,6
	IV	1	1	0	0	0	0	1	2,9
Pumpfunktion	>50%	82	81,2	13	86,7	43	82,7	26	76,5
	30%-49%	14	13,9	1	6,7	7	13,5	6	17,6
	20%-29%	5	5	1	6,7	2	3,8	2	5,9
Myokardinfarkt		7	6,9	1	6,7	5	9,6	1	2,9
PTCA Stent		17	16,8	3	20	8	15,4	6	17,6

n Anzahl, % relative Häufigkeit

Tabelle 3: Kardialer Status

3.4 Kardiovaskuläres Risikoprofil

Bei 85 Patienten (84,2 %) lag eine arterielle Hypertonie vor, 54 (53,5 %) hatten eine Fettstoffwechselstörung. An Diabetes mellitus Typ 2 litten 26 Teilnehmer (25,7 %), wovon 6 insulinpflichtig waren. Eine Adipositas lag bei insgesamt 62 (61,4 %) der Probanden vor. 15 rauchten und 21 Patienten hatten ihren Nikotinkonsum eingestellt. Bezogen auf den Vitamin-D Haushalt gab es bei arterieller Hypertonie, Fettstoffwechselstörung, Adipositas und Rauchverhalten keine signifikanten Unterschiede. Jedoch zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Vitamin-D Haushalt und dem Auftreten von Diabetes mellitus ($p=.18$). Post hoc-Vergleiche zeigten, dass Patienten mit schwerem Vitamin-D Mangel signifikant häufiger an einem Diabetes mellitus erkrankt waren, als solche mit normwertigen Vitamin-D ($p=.006$).

In **Tabelle 4** sind die Ergebnisse detailliert dargestellt.

		Vitamin-D Haushalt							
		Gesamt		normal		moderat		schwer	
		n	%	n	%	n	%	n	%
arterielle Hypertonie		85	84,2	12	14,12	41	48,2	32	37,6
Dyslipoproteinämie		54	53,5	7	13	28	51,9	19	35,2
Diabetes mellitus	Typ I	0	0	0	0	0	0	0	0
	Typ II	26	25,7	0	0	13	50	13	50
Adipositas		62	61,4	8	12,9	30	48,4	24	38,7
Nikotinabusus	Raucher	15	14,2	2	13,3	5	33,3	8	53,3
	Rauchkarenz	21	20,8	4	19	12	57,1	5	23,8

n Anzahl, % Häufigkeiten

Tabelle 4: kardiovaskuläres Risikoprofil

3.5 Präoperativer Vitamin-D Spiegel

Der durchschnittliche Vitamin-D3 Spiegel lag präoperativ bei 16,7 ($\pm 12,07$) ng/ml und ist in **Tabelle 5** dargestellt.

	Mittelwert	SD
25(OH)D3 [ng/ml]	16,7	12,07
SD Standardabweichung		

Tabelle 5: Durchschnittlicher Vitamin-D Spiegel

Der Vitamin-D Spiegel lag in der Gruppe mit ausreichender Versorgung bei durchschnittlich 38,20 ng/ml, in der Gruppe mit moderatem Mangel bei 16,94 ng/ml und in der Gruppe mit schwerem Mangel bei 6,67 ng/ml. Eine Hypervitaminose (>70 ng/ml) konnte nicht beobachtet werden.

Insgesamt hatten 15% aller Studienteilnehmer einen normalen Vitamin-D Serumlevel, 51% einen moderaten Mangel und 34% einen schweren Mangel.

Abbildung 6 veranschaulicht diese Verteilung.

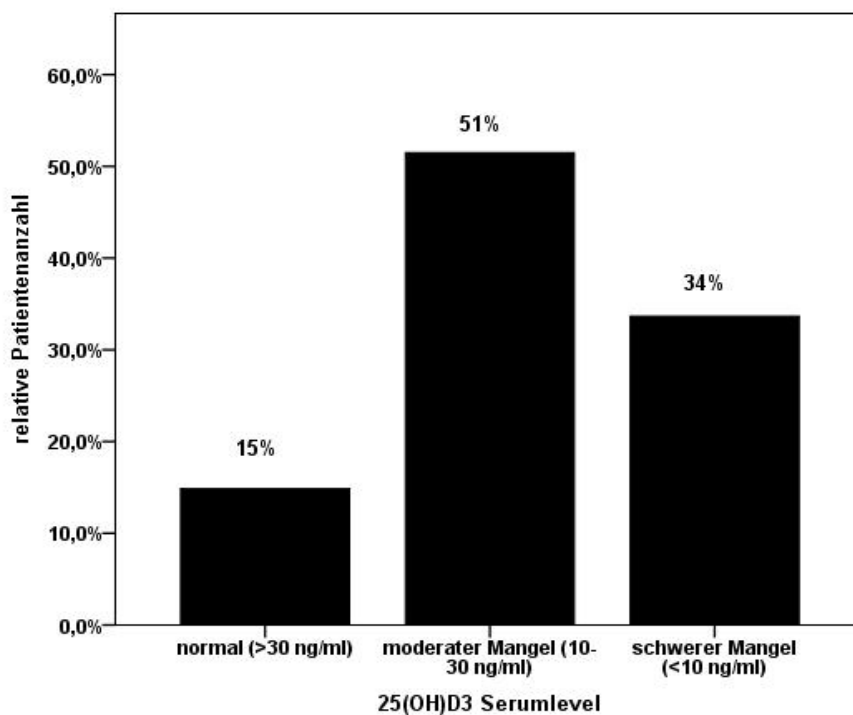


Abbildung 6: Vitamin-D Serumlevel

3.6 Zeitpunkt der Datenerhebung

Die Mehrzahl der Patienten konnten im Winter (44,6 %) und Frühjahr (29,7 %) in die Studie eingeschlossen werden. Waren im Winter noch die meisten Patienten mit normwertigen Vitamin-D Haushalt zu finden (46,7 %), so hatte im Frühjahr ein relativ hoher Anteil (41,2%) einen schweren Vitamin-D Mangel.

		Gesamt		Vitamin D Haushalt					
				normal		moderat		schwer	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Jahreszeit	Frühjahr	30	29,7	4	26,7	12	23,1	14	41,2
	Sommer	8	7,9	3	20,0	4	7,7	1	2,9
	Herbst	18	17,8	1	6,7	11	21,2	6	17,6
	Winter	45	44,6	7	46,7	25	48,1	13	38,2

n Anzahl, % relative Häufigkeit

Tabelle 6: Jahreszeit der Studienteilnahme

Im Sommer war die Fallzahl insgesamt am niedrigsten und im Herbst zeigte sich eine relativ ausgeglichene Verteilung des Vitamin-D Spiegels. **Tabelle 6** fasst die Ergebnisse im Detail zusammen und **Abbildung 7** stellt die Verteilung graphisch dar.

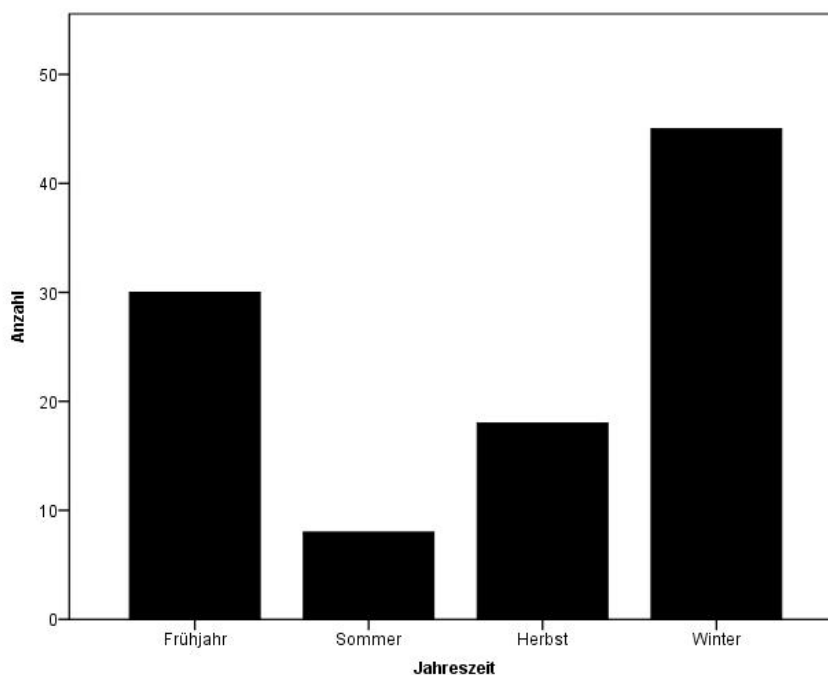


Abbildung 7: Zeitpunkt der Datenerhebung

3.7 Einnahme Vitamin-D Präparat

Insgesamt nahmen 13 Probanden ein Vitamin-D Präparat ein. Eine Varianzanalyse zeigte diesbezüglich einen signifikanten Unterschied. In der anschließenden Nachtestung zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen suffizienten (9 %) Vitamin-D und moderatem Mangel (4 %) $p < .05$ und suffizientem Vitamin-D Spiegel und schwerem (0 %) Vitamin-D Mangel.

Tabelle 7 fasst die Ergebnisse zusammen.

	Vitamin-D Haushalt							
	Gesamt		normal		moderat		schwer	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Einnahme Vitamin D Präparat	13	12,9	9	9	4	4	0	0
MW Mittelwert, SD Standardabweichung								

Tabelle 7: Einnahme Vitamin-D Präparat

3.8 Euroscore Vergleich

Im Durchschnitt wurde ein Euroscore von 1,83 ($\pm 1,14$) erreicht und wird in **Tabelle 8** dargestellt.

	Mittelwert	SD
Euroscore	1,83	1,14
SD Standardabweichung		

Tabelle 8: Euroscore der Patientenkohorte

Im Vergleich zwischen moderatem ($1,61 \pm 0,84$), schweren ($2,28 \pm 1,48$) und normalen ($1,58 \pm 0,84$) Vitamin-D Haushalt zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Euroscore ($p=.06$). Gleichwohl der Wert in der Gruppe mit schweren Mangel höher war als der der anderen beiden Gruppen.

Abbildung 8 stellt den Euroscore nochmals graphisch dar.

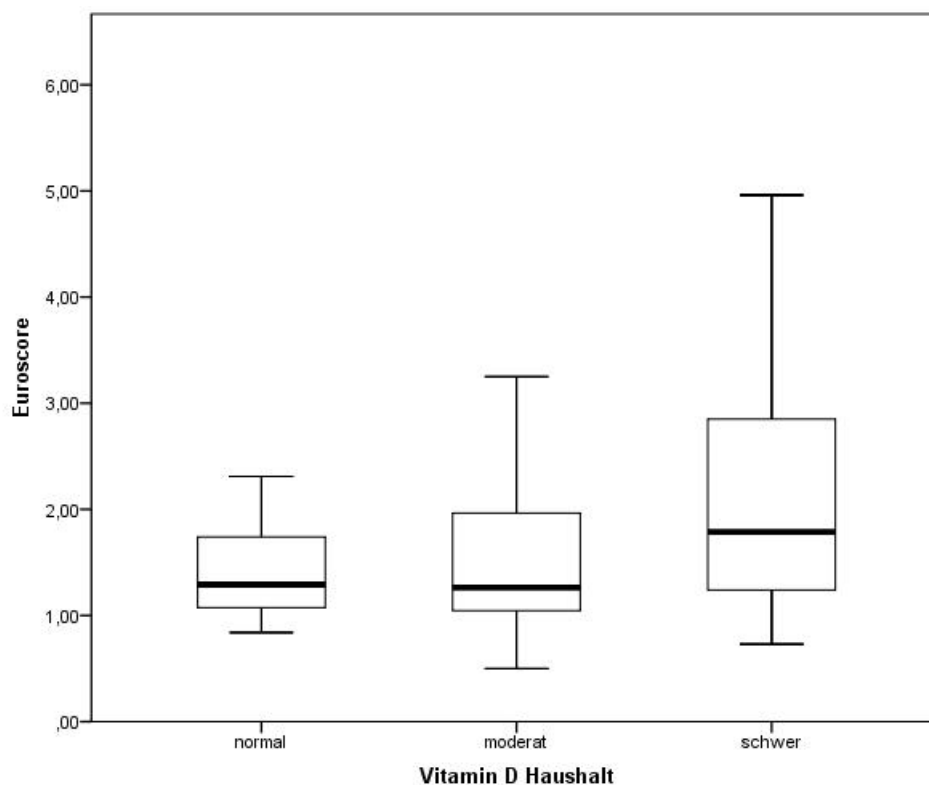


Abbildung 8: Euroscore nach Vitamin-D Haushalt

3.9 Präoperative Routinelaboruntersuchung

Die zur Routineaufnahmeuntersuchung durchgeführte Laboruntersuchung lag im Streubereich der Norm, lediglich die Nierenfunktion in Form der glomerulären Filtrationsrate (GFR) waren im Durchschnitt leichtgradig eingeschränkt. Für das bestimmte Calcium zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen ($p = .006$). Patienten mit schwerem Vitamin-D Mangel hatten signifikant niedrigere Werte als Patienten mit normalem ($p=.02$) und moderatem Mangel ($p=.04$). Keine eindeutigen Unterschiede gab es zwischen normwertigen und moderatem Vitamin-D Mangel. Weitere erhebliche Unterschiede für die anderen Werte Phosphat, Kreatinin, GFR, Thrombozyten, Leukozyten, CRP, Troponin, HbA1c zwischen normalem Vitamin-D Haushalt, moderatem oder schweren Mangel zeigte sich nicht. In **Tabelle 9** sind die Laborwerte im Vergleich zusammengefasst.

	Vitamin D Haushalt							
	Gesamt		normal		moderat		schwer	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Calcium (mmol/l)	2,38	0,13	2,44	0,12	2,40	0,12	2,33	0,14
Phosphat (anorg.) (mmol/l)	1,11	0,18	1,14	0,17	1,11	0,18	1,09	0,20
Kreatinin (mg/dl)	0,98	0,30	1,01	0,23	0,99	0,23	0,96	0,40
GFR (MDRD) (ml/min)	70,82	17,99	67,60	13,39	72,37	16,62	69,88	21,64
Thrombozyten (x1000/ml)	230,08	60,04	215,80	47,35	229,50	55,18	237,26	71,55
Leukozyten (x1000/ml)	7,55	2,07	7,32	1,69	7,25	1,93	8,12	2,33
CRP (mg/dl)	0,58	1,07	0,47	0,77	0,39	0,38	0,92	1,68
Troponin (ng/l)	23,68	34,29	14,38	11,55	20,87	35,37	31,53	37,40
HbA1C (DCCT) (%)	5,80	0,81	5,43	0,37	5,76	0,67	5,98	1,04
MW Mittelwert, SD Standardabweichung								

Tabelle 9: Routinelaboruntersuchung

3.10 Relevante Vorerkrankungen

Insgesamt sieben Patienten (6,9%) litten zusätzlich an einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung, 14 Studienteilnehmer an einer Schilddrüsenerkrankung (13,9 %), acht weitere (7,9 %) an einer chronischen Niereninsuffizienz und 20 Patienten an einer peripheren oder zentralen arteriellen Verschlusskrankung. Weitere sieben hatten eine abgeschlossen behandelte Tumorbehandlung in ihrer medizinischen Vorgeschichte. Ein Proband war von Zöliakie betroffen und insgesamt neun waren an Osteoporose erkrankt. Letztere zeigten einen deutlichen Unterschied in der Varianzanalyse ($p=.001$). Die anschließende Mehrfachtestung zeigte, dass Patienten mit normwertigen Vitamin-D signifikant häufiger an Osteoporose litten, als solche mit moderatem Vitamin-D Haushalt. Die anderen Mehrfachvergleiche zeigten nach Bonferroni- Korrektur keinen signifikanten Unterschied. In **Tabelle 10** sind die Ergebnisse zusammengefasst.

	Vitamin-D Haushalt							
	Gesamt		normal		moderat		schwer	
	n	%	n	%	n	%	n	%
COPD	7	6,9	1	6,7	2	3,8	4	11,8
Hypothyreose	12	11,9	2	13,3	4	7,7	6	17,6
Hyperthyreose	2	2,0	0	,0	1	1,9	1	2,9
chronische Niereninsuffizienz	8	7,9	1	6,7	3	5,8	4	11,8
cAVK	15	14,9	2	13,3	10	19,2	3	8,8
pAVK	5	5,0	1	6,7	1	1,9	3	8,8
abge. Tumorerkrankung	7	6,9	2	13,3	5	9,6	0	,0
Zöliakie	1	1,0	0	,0	0	,0	1	2,9
Osteoporose	9	8,9	5	33,3	1	1,9	3	8,8

n Anzahl, % relative Häufigkeit

Tabelle 10: Relevante Vorerkrankungen

3.11 Aortenklappenoperation

In der überwiegenden Anzahl der Fälle (94,1 %) erfolgte eine Mini Sternotomie. Beträchtliche Unterschiede ließen sich nicht finden. In **Tabelle 11** sind die Ergebnisse dargestellt.

	Vitamin-D Haushalt							
	Gesamt		normal		moderat		schwer	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Full Sternotomie	6	5,9	1	17	3	50	2	33
Mini Sternotomie	95	94,1	14	15	49	52	32	34
n Anzahl, % relative Häufigkeit								

Tabelle 11: Operationszugang

In 95% der Fälle erfolgte die Transplantation einer biologischen Aortenklappenprothese. Eine mechanische Prothese wurde insgesamt fünf mal verwendet. In der **Tabelle 12** sind die Werte hierzu aufgeführt.

	Vitamin-D Haushalt							
	Gesamt		normal		moderat		schwer	
	n	%	n	%	n	%	n	%
biologische Prothese	96	95	15	16	48	0,5	33	0,34
mechanische Prothese	5	5	0	0	4	0,8	1	0,2
n Anzahl, % relative Häufigkeit								

Tabelle 12: Art des Aortenklappenersatzes

Unter den biologischen Aortenklappenprothesen war die Edward perimount magna ease, die am häufigsten verwendete Prothese gefolgt von Trifecta und Perceval. Als mechanische Herzklappenprothese wurde die SJM dreimal und die ATS Medical zweimal verwendet. In **Abbildung 9** ist die Verteilung visualisiert.

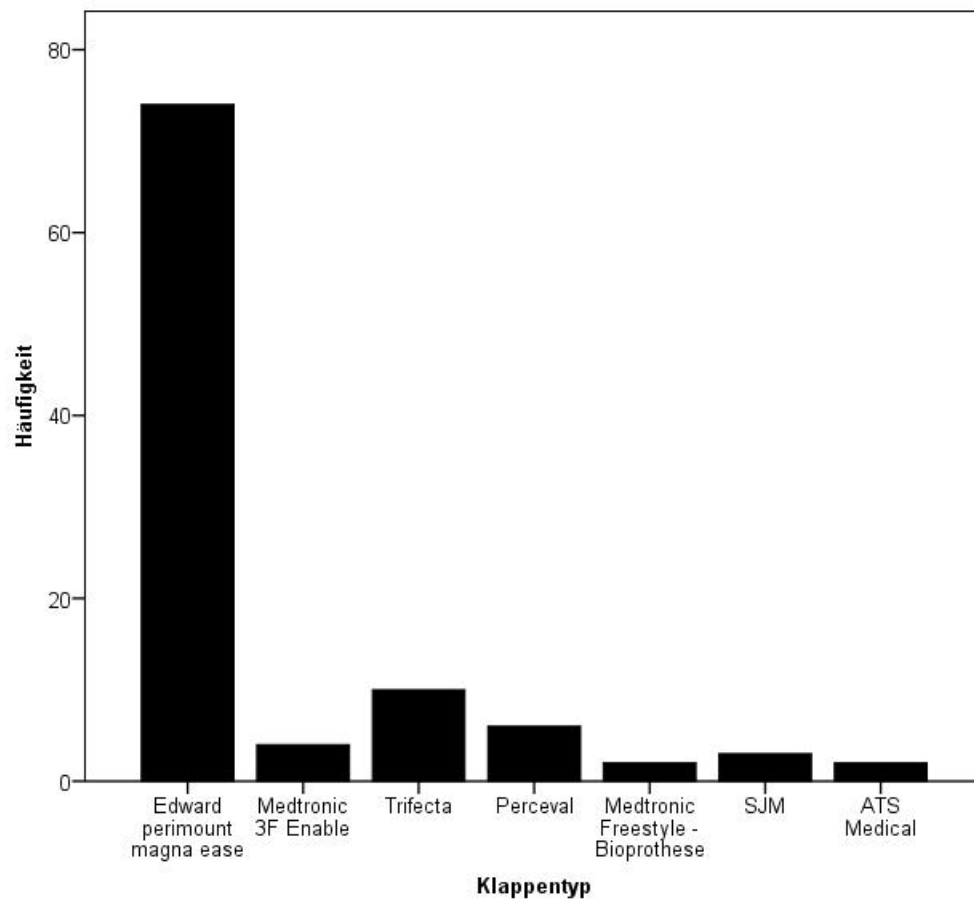


Abbildung 9: Häufigkeiten der verwendeten Herzklappenprothesen

3.12 Cathelicidinspiegel (LL-37)

Präoperativ lag der durchschnittliche Cathelicidinspiegel bei 28,58 ($\pm 13,34$) ng/ml. Am ersten postoperativen Tag konnte ein Anstieg auf 32,80 ($\pm 12,80$) ng/ml gemessen werden, der am siebten post operativen Tag wieder leicht auf 32,36 ($\pm 10,82$) ng/ml abfiel. **Abbildung 10** stellt dies graphisch dar.

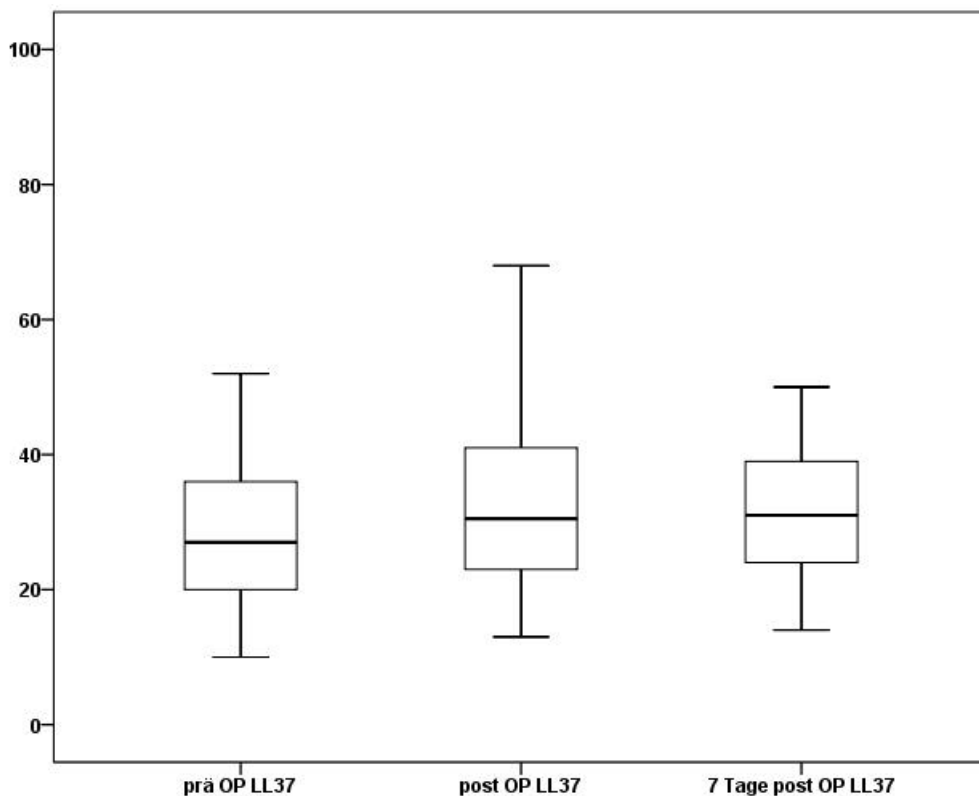


Abbildung 10: Cathelicidinspiegel (LL-37)

Bei 18 Patienten konnte kein Wert nach sieben Tagen bestimmt werden, da entweder eine Blutabnahme abgelehnt wurde oder der Studienteilnehmer bereits entlassen war. In **Tabelle 13** sind die Cathelicidinspiegel dargestellt.

	Vitamin-D Haushalt							
	Gesamt		normal		moderat		schwer	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
prä OP LL37	28,58	13,34	32,40	20,78	27,77	13,52	28,15	8,10
post OP LL37	32,80	12,38	33,07	14,99	32,46	12,32	33,21	11,54
7 Tage post OP LL37	32,36	10,82	35,70	15,30	32,18	10,52	31,48	9,65
MW Mittelwert, SD Standardabweichung								

Tabelle 13: LL-37 im Verlauf nach Vitamin-D3 Spiegel

Die Latenz, angegeben in Stunden und gezeigt in **Tabelle 14**, zwischen Operation und postoperativer Blutabnahme lag bei 23,62 ($\pm$ 4,33) Stunden.

	Mittelwert	SD
Latenz (h) zwischen OP und Blutentnahme	23,62	4,33
SD Standardabweichung		

Tabelle 14: Latenz zwischen Blutabnahme zur OP in Stunden

Die Cathelicidinspiegel der Patienten mit normwertigen Vitamin-D zeigten präoperativ im Schnitt höhere Werte 32,4 ($\pm$ 20,78) ng/ml als in den Vergleichsgruppen mit 27,77 ($\pm$ 13,52) ng/ml und 28,15 ($\pm$ 8,10) ng/ml. Eine statistische Bedeutung war aber nicht nachweisbar ($p=.6$). Ein postoperativer Anstieg zeigte sich nicht. Dieser war in den beiden Vergleichsgruppen postoperativ OP mit niedrigem Vitamin-D3 Spiegel nachweisbar, erreichte aber nicht die Werte der Vitamin-D suffizienten Vergleichsgruppe, moderater Mangel 32,46 ($\pm$ 12,32) ng/ml und 33,21 ($\pm$ 11,54) ng/ml beim schweren Vitamin-D Mangel. **Abbildung 11** zeigt den zeitlichen Verlauf der jeweiligen Vergleichsgruppen.

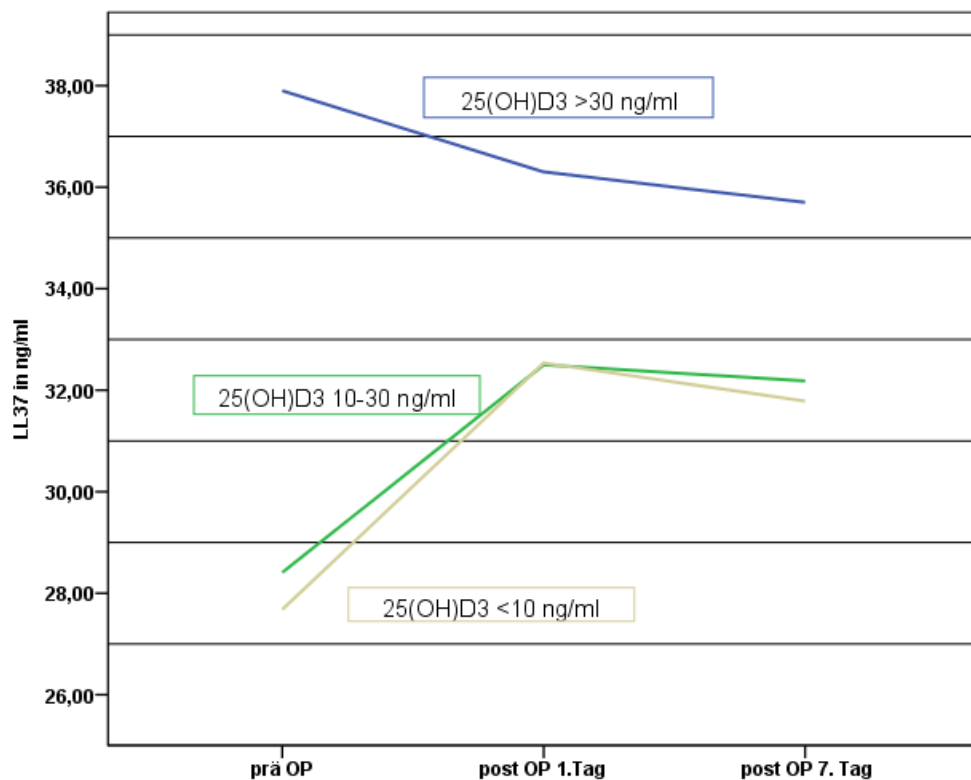


Abbildung 11: Zeitl. Verläufe LL-37 Konzentration nach Vitamin-D3 Spiegel

3.13 Unerwünschte peri- und postoperative Ereignisse

Von 101 Patienten hatten 36 (35,6%) unerwünschte peri- oder postoperative Ereignisse (*poor clinical outcome*). In der normwertigen Studiengruppe zeigten sich zwei (5,6%) peri- und postoperative Ereignisse während in beiden Mangelgruppen jeweils 17 (47,2 %) solcher unerwünschter Ereignisse auftraten. Die Varianzanalyse erwies sich als signifikant ($p=.04$). Post hoc-Vergleiche auf einem Bonferroni-korrigiertem α -Fehler-Niveau von 0,017 zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen normwertigen Vitamin-D Haushalt und der mit schwerem Vitamin-D Mangel ($p=.016$). In **Tabelle 15** sind diese Werte zusammengefasst.

	Vitamin-D Haushalt							
	Gesamt		normal		moderat		schwer	
	n	%	n	%	n	%	n	%
poor clinical outcome	36	35,6	2	5,6	17	47,2	17	47,2
n Anzahl, % Häufigkeit								

Tabelle 15: Häufigkeiten von peri- oder postoperativen Ereignisse

Insgesamt mussten vier (4 %) Patienten reanimiert werden, jeweils zwei mit Asystolie und zwei mit Kammerflimmern. Ein erneuter Eingriff war in 18 Fällen notwendig. Ein *low cardiac arrest syndrom* zeigte sich in 16 (15,84%) Fällen. Insgesamt zwei (2%) Patienten hatten einen Apoplex und zehn (9,9%) ein akutes Nierenversagen, wovon 4 bereits an einer chronischen Niereninsuffizienz litten. In fünf (4,95%) Fällen konnte eine respiratorische Insuffizienz dokumentiert werden.

Tabelle 16 listet die Ereignisse detailliert auf.

		n	%
Reanimation	Asystolie	2	2
	Kammerflimmern / Ventrikuläre Tachykardie	2	2
Re-Eingriff	Re-Sternotomie/-Thorakotomie	7	6,9
	Wundheilungstörung mit VAC-Therapie	5	5
	andere	6	5,9
low cardiac output Syndrom	inotropie	13	12,9
	IABP	1	1
	ECLS	2	2
Apoplex	TIA	1	1
	ischämischer Insult	1	1
akutes Nierenversagen	bei normaler Nierenfunktion	6	5,9
	bei chronischer Niereninsuffizienz	4	4
respiratorische Insuffizienz	Re-Intubation	3	3
	Tracheotomie	1	1
	ECMO	1	1
n Anzahl, % Häufigkeit			

Tabelle 16: Detaillierte Auflistung der peri- oder postoperativen Ereignisse

3.14 Postoperative Infektion

37 Patienten (36,6%) hatten eine postoperative Infektion. Drei (8%) hiervon hatten einen normalen Vitamin-D Spiegel, 18 (48,6%) einen moderaten und 16 (43,2 %) einen schweren Mangel ($p=.1$). In **Tabelle 17** sind die Werte zusammengefasst.

	Vitamin-D Haushalt							
	Gesamt		normal		moderat		schwer	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Postoperative Infektion	37	36,6	3	8	18	48,6	16	43,2
n Anzahl, % Häufigkeit								

Tabelle 17: Häufigkeiten von postoperativer Infektion

In 16 Fällen konnte kein Infektfokus festgestellt werden. Elf (10,89%) Patienten hatten eine Pneumonie, vier (4,0 %) einen Wundinfekt. Ein (1,0 %) Proband litt an einem Harnwegsinfekt. Drei (3,0 %) waren septisch und sechs (6,0 %) Studienteilnehmer litten an einer anderen Infektion.

Jeweils ein Patient hatte eine Pneumonie mit einem anderen Infekt bzw. eine Pneumonie zusammen mit einem Wundinfekt.

In der Mehrzahl der Fälle (25,7%) erfolgte eine antibiotische Therapie mit Piperacillin/Tazobactam, Sultamycilin gefolgt von Glycopeptiden (6,9%) wie Vancomycin, Teicoplanin und Erythromycin (4,0 %), einem Makrolid.

Staphylococcus aureus und Staphylococcus epidermidis waren in drei (3 %) der Fälle nachweisbar. Escherichia coli in 2 (2%) Fällen und jeweils in einem Fall Clostridioides difficile, Enterobacter cloacae, Klebsiella oxytoca und Klebsiella pneumoniae.

In **Tabelle 18** sind Art der Infektion, Antibiose und nachgewiesene Keime dargestellt.

		n	%
Art der Infektion	empirisch (kein Fokus, nur Infektwerte	16	15,8
	Pneumonie (radiologisch oder bakteriologisch)	11	10,89
	Wundinfekt (klinisch oder bakteriologisch)	4	4,0
	Harnwegsinfekt	1	1,0
	Sepsis	3	3,0
	Andere	6	6,0
Antibiose	Piperacillin/ Tazobactam, Sultamicillin	26	25,7
	Fluorchinolone (Ciprofloxacin, Moxifloxacin)	3	3,0
	Cephalosporine (Cefazolin, Cefepim)	2	2,0
	Glycopeptide (Vancomycin, Teicoplanin)	7	6,9
	Aminoglykoside (Gentamycin)	2	2,0
	Makrolide (Erythromycin)	4	4,0
	Lincosamide (Clindamycin)	3	3,0
	Nitroimidazole (Metronidazol)	1	1,0
	Ansamycine (Rifampicin)	3	3,0
	Epoxid-Antibiotika (Fosfomycin)	1	1,0
Keimnachweis	Escherichia coli	2	2,0
	Clostridioides difficile	1	1,0
	Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis	3	3,0
	Enterobacter cloacae	1	1,0
	Klebsiella oxytoca	1	1,0
	Klebsiella pneumoniae	1	1,0

n Anzahl, % relative Häufigkeit

Tabelle 18: Detaillierte Auflistung der postoperativen Infektion

3.15 Wundheilungsstörung

Bei insgesamt sieben Probanden (6,9 %) wurde eine Wundheilungsstörung festgestellt, davon traten vier während des primären Aufenthaltes auf. Bei Patienten mit normwertigen Vitamin-D Haushalt traten keine Wundheilungsstörungen auf. Sechs der Patienten mit Wundheilungsstörungen hatten einen moderaten und einer einen schweren Vitamin-D Mangel ($p=0.1$). Die Ergebnisse sind in **Tabelle 19** dargestellt.

	Vitamin-D Haushalt							
	Gesamt		normal		moderat		schwer	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Wundheilungsstörung	7	6,9	0	0	6	85,7	1	14,3
n Anzahl, % Häufigkeit								

Tabelle 19: Häufigkeiten von Wundheilungsstörung

In allen sieben Fällen war die Wundheilungsstörung am Sternum lokalisiert und trat im Mittel nach 14 Tagen nach dem operativen Eingriff auf. Vier der Wundheilungsstörungen waren oberflächlich, in zwei der Fälle tief und in einem Fall trat eine ausgeprägte Mediastinitis auf.

Die eingebrachten Cerclagen mussten in zwei Fällen entfernt werden und in einem Fall wurde eine Reverdrahtung durchgeführt.

Nur in einem Fall war keine VAC-Behandlung notwendig. In den anderen Fällen (5%) dauerte die VAC-Therapie durchschnittlich 13 Tage (± 6).

Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, MRSA und Enterobacter cloacae waren die Keime, die mikrobiologisch nachgewiesen werden konnten.

Piperacillin/ Tazobactam, Clindamycin und Levofloxacin waren in jeweils 2 Fällen, die am häufigsten zur antibiotischen Behandlung eingesetzten Medikamente. In **Tabelle 20** findet sich hierzu eine detaillierte Auflistung.

		n	%		MW	SD
Aufenthalt	primär Aufenthalt	4	4	Zeitpunkt (Tage nach OP)	14	5
	sekundär Aufenthalt	3	3		14	16
Lokalisation	Sternum	7	7			
sternale WHS	oberflächlich	4	4			
	tief	2	2			
	ausgeprägte Mediastinitis	1	1			
Cerclagen	entfernt	2	2			
	Reverdrahtung	1	1			
VAC-Behandlung	nicht notwendig	1	1,0	Dauer der VAC- Therapie (Tage)	13	6
	notwendig	6	5,0			
Keim bei WHS	Staph. aureus / epidermidis, MRSA	3	3			
	Enterobacter cloacae	2	2			
Antibiose bei WHS	Piperacillin/ Tazobactam	2	2			
	Clindamycin	2	2			
	Levofloxacin	2	2			
	Daptomycin	1	1			
n Anzahl, % relative Häufigkeit						

Tabelle 20: Detaillierte Auflistung der Wundheilungsstörungen

3.16 ICU Liegezeiten

Im Durchschnitt war eine Liegezeit von 62 ± 101 Stunden auf der Intensivstation zu beobachten. Im Mittel war die Zeitspanne der Patienten mit normwertigen Vitamin-D zwar mit 36 ± 27 Stunden kürzer, als die der beiden anderen Gruppen, eine statistische Signifikanz ließ sich jedoch nicht nachweisen ($p=.9$). In **Tabelle 21** sind die Werte aufgelistet.

	Vitamin-D Haushalt							
	Gesamt		normal		moderat		schwer	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
ICU-Liegezeit (h)	62	101	36	27	64	105	69	116
MW Mittelwert, SD Standardabweichung								

Tabelle 21: ICU-Liegezeit

3.17 Krankenhausaufenthalt nach OP

Im Anschluss der Aortenklappenersatzoperation waren die Patienten im Durchschnitt noch 15 Tage in stationärer Behandlung. Im Vergleich war die Aufenthaltsdauer Vitamin-D suffizienter Patienten um 2 Tage kürzer, als die der beiden Vitamin-D Mangel Gruppen. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich nicht ($p=.9$).

In **Tabelle 22** werden die Ergebnisse verdeutlicht.

	Vitamin-D Haushalt							
	Gesamt		normal		moderat		schwer	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Krankenhaustage ab OP	15	10	13	5	15	12	15	9
MW Mittelwert, SD Standardabweichung								

Tabelle 22: Krankenhausaufenthalt nach OP

3.18 Mortalität über gesamten Beobachtungszeitraum

Insgesamt verstarben drei Patienten während des beobachteten Zeitraums. Hiervon befand sich einer in der Gruppe mit moderatem Mangel und zwei hatten einen schweren Vitamin-D Mangel, wovon wiederum einer während des primären und einer während eines sekundären Aufenthalts verstarb. Ein deutlicher Unterschied ($p=.06$) zeigte sich im Vergleich jedoch nicht.

In **Tabelle 23** sind die Ergebnisse zusammengefasst.

	Vitamin-D Haushalt							
	Gesamt		normal		moderat		schwer	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Mortalität	3	3	0	0	1	33,3	2	66,7
N Anzahl, % relative Häufigkeit								

Tabelle 23: Mortalität

3.19 Entlassung

Die Mehrzahl (83,2 %) der Patienten wurden nach ihrem primären Klinikaufenthalt nach Hause oder direkt in die Rehabilitation entlassen. 15 (14,9 %) wurden in eine externe Abteilung entlassen und zwei Patienten verstarben während des primär Aufenthalts. In **Abbildung 12** sind die Ergebnisse graphisch dargestellt.

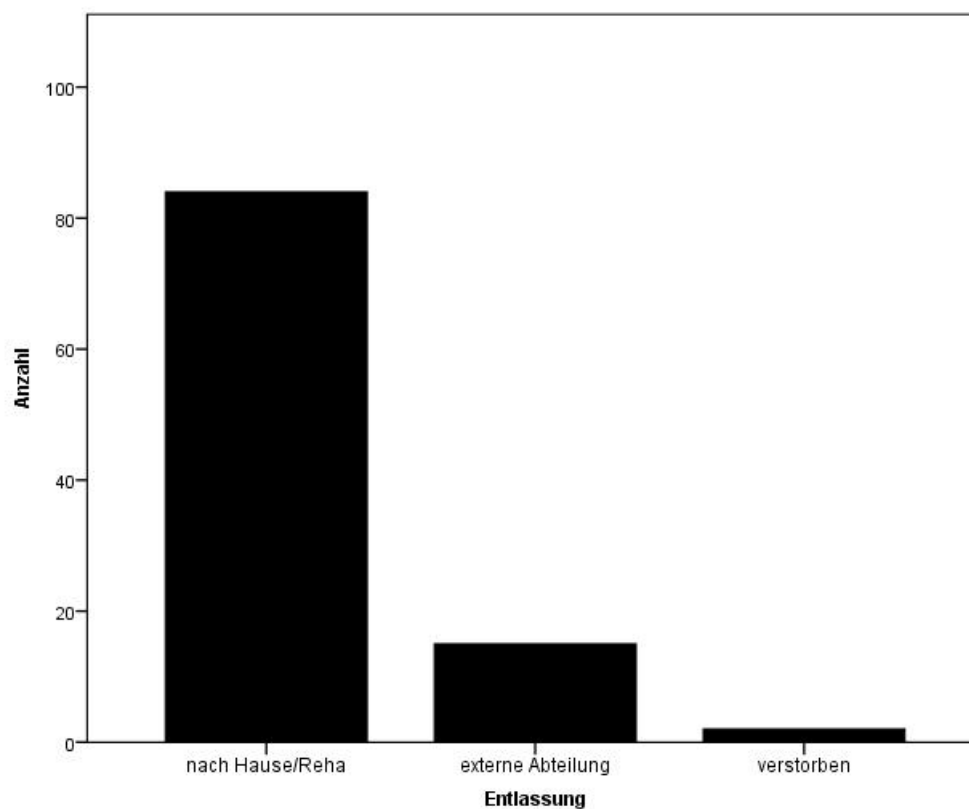


Abbildung 12: Entlassung aus primärem Klinikaufenthalt

3.20 Untergruppenanalyse mit angepasstem Risiko

Insgesamt hatten 35,6% Patienten unerwünschte peri- oder postoperative Ereignisse (*poor clinical outcome*). **Abbildung 13** veranschaulicht die nicht adjustierte Beziehung zwischen den präoperativen Vitamin-D Werten und dem kombinierten Ergebnisparameter *poor clinical outcome*. Das Risiko war bei Patienten mit 25(OH)D-Mangel sowie bei Patienten mit 25(OH)D-Werten über 70 ng/ml hoch.

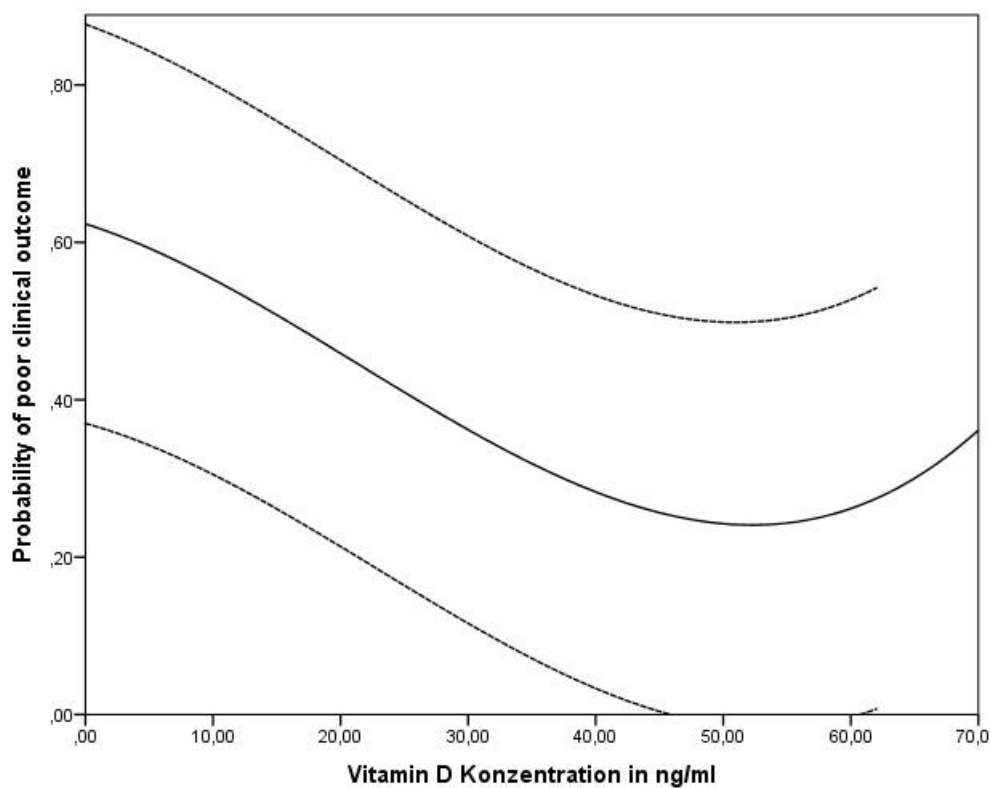


Abbildung 13: Wahrscheinlichkeit für *poor clinical outcome*

In **Tabelle 24** ist die Odds ratio für *poor clinical outcome* nach Untergruppen der 25(OH)D-Kategorie angegeben. Im Vergleich zur Referenzgruppe war die Odds ratio für *poor clinical outcome* bei Patienten mit 25(OH)D-Mangelwerten im nicht adjustierten Modell drei bis sechs mal so hoch. Die Ergebnisse in multivariabel adjustierten Modellen änderten sich nicht.

	n	<i>poor clinical outcome</i> , n (%)	Model 1, OR (95% KI)	Model 2, OR (95 % KI)	Model 3, OR (95% KI)
Vitamin-D Haushalt					
schwer	34	17 (47,5%)	6,5 (1,2-33,2)	7,12 (1,3-37,4)	6,6 (1,2-36,4)
moderat	52	17 (47,5%)	3,157 (0,6-15,5)	3,41 (0,6-17,1)	3,32 (0,6-16,8)
normal	15	2 (5,6%)	1,0 (Referenz)	1,0 (Referenz)	1,0 (Referenz)
Model 1 unangepasste Odds Ratio (OR), Model 2 angepasst an Alter und Geschlecht, Model 3 angepasst an Alter, Geschlecht, BMI und Euroscore					

Tabelle 24: Angepasste Odds Ratio (OR) für *poor clinical outcome* nach Untergruppe des Vitamin-D Haushalts

4 Diskussion

In dieser Beobachtungsstudie wurden 101 Patienten, die sich einer Aortenklappenersatzoperation unterzogen, auf ihren präoperativen Vitamin D-Status hin untersucht und der peri- und postoperative Verlauf auf Komplikationen wie Wundheilungsstörungen und postoperative Infektionen dokumentiert, um hieraus Rückschlüsse auf den Einfluss des jeweiligen Vitamin-D Haushalts zu ziehen. Weiterhin wurde zu drei Zeitpunkten der Cathelicidinspiegel bestimmt. Insgesamt wiesen 85% der Studienteilnehmer einen Vitamin-D Mangel auf.

4.1 Einfluss des Vitamin-D Haushalt auf das Outcome nach Aortenklappenersatzoperation

Diese Untersuchung konnte zeigen, dass bei Patienten nach operativem Aortenklappenersatz zirkulierende 25(OH)D-Spiegel unter 30 ng/ml unabhängig voneinander mit einem schlechten klinischem Ergebnis und einer erhöhten postoperativen Mortalität assoziiert waren. Während das Risiko für ein *poor clinical outcome* bei normwertigen 25(OH)D-Spiegeln zwischen 30 und 100 ng/ml am niedrigsten war. Die letztgenannte Gruppe war jedoch mit einem 15% Anteil sehr klein.

Vitamin-D Mangel liegt bei älteren Menschen sehr häufig vor, und Serumkonzentrationen von 25(OH)D in der unteren Hälfte des Normbereichs scheinen bei 70–100 % der in Pflegeheimen untergebrachten älteren Menschen vorhanden zu sein (48). Diese Beobachtung bestätigte sich auch in einer aktuellen Studie (VITdAL-ICU randomized clinical trial) laut der fast die Hälfte der Normalbevölkerung und bis zu 70% aller Intensivpatienten betroffen sind (49).

Zahlreiche Beobachtungsstudien haben eine Verbindung zwischen einem niedrigen Vitamin-D Spiegel und ungünstigen klinischen Verläufen bei kritisch kranken Erwachsenen und Kindern gezeigt. Dazu zählen unter anderem Sepsis, akutes Lungenversagen, akute Niereninsuffizienz, verlängerte

Aufenthalte auf Intensivstationen sowie einer gesteigerten Morbidität und Mortalität (50,51).

Auch die hier vorliegenden Daten zeigen für die Vitamin-D suffiziente Gruppe eine kürzere Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation. Ebenso traten in dieser Gruppe keine Todesfälle auf.

Angedeutet findet sich der aus früheren Untersuchungen schon bekannte U-förmige oder umgekehrt J-förmige Zusammenhang zwischen 25(OH)D und tödlichem Ausgang im vorliegenden Fall für das kombinierte Ereignis *poor clinical outcome* (52–54). Deutlicher konnte dieser Zusammenhang in einer Studie von Zittermann et. al gezeigt werden, insbesondere weil in dieser Studie auch Studienteilnehmer mit sehr hohem Vitamin-D Spiegel eingeschlossen werden konnten (55).

Signifikant häufiger lag in der Gruppe mit ausreichendem Vitamin-D Haushalt eine Osteoporose vor. Erklärbar ist dieser zunächst paradox erscheinende Umstand dadurch, dass alle fünf an Osteoporose erkrankten Patienten in der Gruppe mit suffizientem Vitamin-D Spiegel ein Vitamin-D Präparat zur Behandlung dieser Erkrankung einnahmen. Patienten mit einem längeren Aufenthalt auf der Intensivstation weisen ein erhöhtes Risiko für Knochenbrüche auf. Zu einem bedingt durch die Ruhigstellung selbst, aber auch durch Entzündungen, endokrine Funktionsstörungen, Vitamin-D Mangel, oder die Einnahme von Kortikosteroiden (56,57)

Zwar ermöglicht der Einsatz der Herz-Lungenmaschine (kardiopulmonaler Bypass, CPB) komplexe chirurgische Eingriffe am Herzen, kann jedoch zugleich zu schwerwiegenden Organfunktionsstörungen führen und mitunter komplexe, unphysiologische Systemreaktionen hervorrufen (58,59). Besonders die Lunge zeigt sich anfällig für CPB-assoziierte Schäden, wodurch der kardiopulmonale Bypass eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie postoperativer pulmonaler Komplikationen einnimmt. Mehrere Mechanismen tragen zur pulmonalen Beeinträchtigung bei, darunter die Entstehung von Atelektasen, Hyperoxygenierung mit der Folge einer verstärkten Freisetzung

freier Radikale, sowie die systemische inflammatorische Antwort, die durch den CPB induziert wird (60) .

Auch durch die notwendige künstliche Beatmung kann es zu Lungenschäden kommen oder bereits bestehende Lungenschäden verschlimmern (61,62).

Am Rattenmodell konnte die Induktion von oxidativen Stress und Neutrophileninfiltration nachgewiesen werden (63).

Vitamin-D wirkt als Antioxidans bei der Expression mehrerer Moleküle des antioxidativen Abwehrsystems, wie Glutathion (GSH), Superoxiddismutase (SOD) und GSH-Peroxidase-Superoxiddismutase. Darüber hinaus unterdrückt Vitamin-D die Expression von NADPH-Oxidase (Nicotinamidadenindinukleotidphosphat) (64), sodass auch hier eine protektive Wirkung bestehen kann. Allerdings wurde postoperativ kein Vitamin-D bestimmt, um einen möglichen Verbrauch zu belegen.

4.2 Cathelicidin und Wundheilungsstörungen

Postoperative Wundinfektionen – auch als *Surgical Site Infections* (SSI) bezeichnet – gehören zu den häufigen Komplikationen nach operativen Eingriffen. Sie machen fast 25% aller in Deutschland auftretenden nosokomialen Infektion aus. Postoperative Wundinfektionen können den weiteren Heilungsverlauf erheblich beeinträchtigen, zu verlängerten Krankenhausaufenthalten, erneuten Eingriffen oder sogar lebensbedrohlichen Zuständen führen (65).

Neben der erhöhten Morbidität und Mortalität für die betroffenen Patientinnen und Patienten verursachen SSI auch beträchtliche finanzielle Belastungen für das Gesundheitssystem. In Anbetracht der Tatsache, dass ein erheblicher Teil dieser Infektionen potenziell vermeidbar ist, kommt der Identifikation von Risikofaktoren, sowie der Entwicklung effektiver präventiver Strategien eine besondere Bedeutung zu. Vor diesem Hintergrund gewinnen körpereigene Abwehrmechanismen, insbesondere antimikrobielle Peptide wie LL-37, zunehmend an wissenschaftlichem Interesse. LL-37 spielt eine zentrale Rolle in

der angeborenen Immunabwehr und könnte somit einen wichtigen Marker oder Einflussfaktor im Zusammenhang mit postoperativen Infektionen darstellen. So konnte in einer Arbeit nachgewiesen werden, dass bei kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation im Vergleich zur gesunden Normalpopulation zusätzlich zu einem Vitamin-D Mangel auch signifikant niedrigere Cathelicidin-Spiegel vorherrschen, was die erhöhte Rate an infektiösen Komplikationen erklären könnte (24).

Eine wichtige physiologische Funktion besteht in der Unterstützung der Gewebereparatur. In einer randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studie konnte gezeigt werden, dass die topische Anwendung einer viskosen LL-37 Lösung in Polyvinylalkohol, in Konzentrationen von 0,5 bis 1,6 mg/ml, die Heilung chronischer venöser Ulzera im Vergleich zur Placebogruppe signifikant verbesserte (66). Diese Ergebnisse wurden durch eine weitere klinische Untersuchung gestützt, in der ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration von LL-37 und der Wundheilungsrate venöser Ulzera nachgewiesen wurde. Patienten mit geringer oder mäßiger Heilungstendenz zeigten die niedrigsten LL-37-Serumspiegel, während jene mit guter und rascher Heilung deutlich höhere Konzentrationen aufwiesen (67). Diese Ergebnisse bestätigen die Daten dieser Beobachtungsstudie. Zum einen lagen die präoperativen Cathelicidinspiegel (LL-37) in der Gruppe mit ausreichendem Vitamin-D Werten nominal höher und zum anderen trat in der Gruppe keine Wundheilungsstörung auf. Postoperativ und auch in der Kontrolle am siebten Tag konnte kein Cathelicidinanstieg dokumentiert werden. Hierbei könnte es sich um einen Verbrauch handeln, da LL-37 in den Granula neutrophiler Granulozyten als inaktives Vorläuferprotein mit der Bezeichnung hCAP18 in einer Konzentration von 40 mM oder 630 mg/10⁹ Zellen gespeichert und sofort ausgeschüttet wird (68). Oder aber der gewählte Kontrollzeitpunkt am siebten Tag war ungünstig terminiert. Zwar konnte in einer Studie mit Traumapatienten ein LL-37 Plasmalevel Anstieg in den ersten sieben Tag beobachtet werden allerdings sind die Art der Verletzung (operativer Eingriff vs. schwere offene Frakturen und Wunden) nicht vergleichbar. Patienten mit gutem

klinischen Verlauf waren aber auch teilweise vor durchgeführter Messung entlassen.

Die Expression des antimikrobiellen Peptids Cathelicidin (LL-37) wird über Vitamin-D-abhängige aber auch -unabhängige Mechanismen reguliert. Dies könnte den beobachteten Anstieg der LL-37-Werte in beiden Gruppen mit Vitamin-D Mangel erklären. Vitamin-D wirkt dabei über den Vitamin-D Rezeptor (VDR), der die Cathelicidin-Expression in verschiedenen Zelltypen – etwa in Epithelzellen oder Immunzellen – direkt beeinflusst. Parallel dazu existieren Vitamin-D-unabhängige Signalwege, die die Expression von Cathelicidin insbesondere als Antwort auf externe Stressoren wie Infektionen, Gewebeverletzungen oder Barrierefunktionsstörungen verstärken – häufig in Zusammenhang mit einem endoplasmatischen Retikulum-Stress (ER-Stress) (69–71). Ein wesentlicher Aktivierungsmechanismus erfolgt über den TLR2-KLK5 Signalweg, der z. B. bei Temperaturveränderungen aktiviert wird und die LL-37 Produktion stimuliert. Zusätzlich spielt der Signalweg von mTORC1 (*mechanistic target of rapamycin complex 1*), einer Serin/Threonin-Proteinkinase, eine zentrale Rolle. mTORC1 reguliert die Cathelicidin-Expression in Keratinozyten über einen positiven Rückkopplungsmechanismus: LL-37 bindet an TLR2, aktiviert die mTORC1 Signalgebung und führt so zu einer verstärkten Expression von LL-37 in Keratinozyten. Dies unterstreicht die Schlüsselrolle von mTORC1 als Verstärker der LL-37 Antwort im Rahmen immunologischer und stressbedingter Prozesse (72–74).

4.3 Limitation der Studie

Die vorliegende Studie weist einige Einschränkungen auf, darunter die geringe Stichprobengröße, und die Tatsache, dass es sich um eine Einzelzentrumsstudie handelt. Die Haupteinschränkung dieser Studie ist ein deutliches Ungleichgewicht zwischen den Gruppen hinsichtlich der präoperativen Patientenmerkmale, was die Schlussfolgerung stark beeinträchtigt und möglicherweise zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie beigetragen hat. Trotz nominaler Unterschiede und signifikanter Ergebnisse im Kruskal-Wallis-Test mussten aufgrund multipler Vergleiche Post-hoc-Tests mit Alpha-Fehlerraten-Korrektur durchgeführt werden, was zu einer Reduktion der Teststärke führte.

4.4 Supplementierung von Vitamin-D

Angesichts der potenziellen Assoziation zwischen einem adäquaten Vitamin-D Status und einer reduzierten Gesamtmortalität erscheint sowohl die Prävention als auch die gezielte Behandlung eines Vitamin-D Mangels als naheliegend und klinisch relevant.

Die Idee einer einmaligen Hochdosis-Supplementierung von Vitamin-D wird zunehmend als obsolet angesehen. In verschiedenen klinischen Kontexten zeigte sich, dass Bolusgaben unzureichend wirksam waren, insbesondere im Vergleich zu einer regelmäßigen, täglichen oder wöchentlichen Zufuhr.

Erste Hinweise auf einen potenziellen klinischen Nutzen einer hochdosierten enteralen Vitamin-D Supplementierung bei kritisch kranken Patienten mit ausgeprägtem Vitamin-D Mangel wurden von Amrein et al. berichtet (49). In der anschließenden multizentrischen, randomisierten und placebokontrollierten VIOLET-Studie konnte jedoch kein signifikanter Vorteil hinsichtlich klinischer Endpunkte im Vergleich zur Placebogruppe nachgewiesen werden (75). Eine kleine randomisierte kontrollierte Studie zeigte hingegen eine reduzierte Mortalität bei Patienten, die eine parenterale Vitamin-D Substitution erhielten (76). Selbst klassische Manifestationen eines Vitamin-D Mangels, wie etwa die

Rachitis, sprechen nicht zuverlässig auf eine Einmalgabe an, was die Bedeutung einer kontinuierlichen Substitution unterstreicht (77).

Dieser Effekt lässt sich vermutlich durch die induzierte Aktivierung kataboler Enzyme wie der 24-Hydroxylase sowie des *fibroblast growth factor 23* erklären, die beide eine Inaktivierung von Vitamin-D bewirken können. Das intrazelluläre Gleichgewicht zwischen der aktivierenden 1 α -Hydroxylase CYP27B1 und der inaktivierenden 24-Hydroxylase CYP24A1 gilt als entscheidend für die Regulierung der Vitamin-D Aktivität, insbesondere in extraskelettalen Geweben (78). Die durch eine hochdosierte Bolusgabe von Vitamin-D induzierte Aktivität der 24-Hydroxylase kann eine verlängerte Halbwertszeit aufweisen und über mehrere Wochen persistieren und somit die langfristige Bioverfügbarkeit von Vitamin-D trotz initial hoher Dosierung beeinträchtigen (79).

Die Expression von *fibroblast growth factor 23* (FGF23) wird durch erhöhte Serumkonzentrationen von 25-Hydroxyvitamin D und 1,25-Dihydroxyvitamin gesteigert. Eine Metaanalyse ergab, dass eine tägliche Vitamin-D Supplementierung mit Dosierungen bis zu 2.000 IE/Tag keinen signifikanten Einfluss auf die zirkulierenden FGF23-Spiegel hatte. Höhere Dosierungen hingegen führten zu einem eindeutigen Anstieg der FGF23-Konzentrationen (80). Weitere Evaluation auf dem Gebiet erscheint wegen der anhaltenden Relevanz der Thematik auch im Hinblick einer einfachen und kostengünstigen Therapie für sinnvoll. Die aktuell laufende VIDALIZE Studie, eine multizentrische, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase III Studie, hat das Ziel den Effekt einer hochdosierten Gabe Cholecalciferol (540000 IE) und nachfolgender täglicher Gabe von 4000 IE für 90 Tage auf die 28-Tage Mortalität von Patienten zu untersuchen, bei denen zu Beginn einer intensivmedizinischen Behandlung ein Vitamin-D Mangel nachgewiesen wurde (81).

Eine 2024 im *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* erschienene internationale Leitlinie empfiehlt die Supplementierung von Vitamin-D für Kinder und Jugendliche im Alter von einem bis 18 Jahren zur Prävention einer ernährungsbedingten Rachitis sowie aufgrund eines potenziellen Nutzens

hinsichtlich der Reduktion des Risikos für Atemwegsinfektionen. Für Personen ab einem Alter von 75 Jahren wird die Supplementierung ebenfalls als sinnvoll erachtet, da Hinweise auf eine mögliche Senkung der Mortalität bestehen. Von einer routinemäßigen Bestimmung des 25-Hydroxyvitamin-D Spiegels wird hingegen abgeraten, da bislang keine eindeutige Definition eines optimalen Zielwerts vorliegt (82).

Die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) hat für die tägliche Aufnahme von Vitamin-D einen tolerierbaren oberen Aufnahmewert (*tolerable upper intake level, UL*) definiert. Für Erwachsene, einschließlich Schwangerer und Stillender, beträgt dieser UL 100 µg (entsprechend 4000 Internationalen Einheiten, IE) pro Tag. Für Kinder im Alter von 1 bis 10 Jahren wurde ein UL von 50 µg (2000 IE) pro Tag festgelegt (83). Das Institute of Medicine (IOM, heute National Academy of Medicine) hat für Erwachsene einen tolerierbaren oberen Aufnahmewert (UL) von 50 µg Vitamin-D pro Tag (entsprechend 2000 IE) festgelegt. Diese Empfehlung basiert primär auf der Prävention von Hyperkalzämie, die als zentrales Anzeichen einer möglichen Vitamin-D Toxizität gilt (84). Diese tritt jedoch erst auf, wenn der 25(OH)D-Spiegel 375 nmol/l oder 150 ng/ml übersteigt (85).

In Deutschland ist eine S3-Leitlinie zur Vitamin-D Supplementierung für Ende des Jahres 2025 angekündigt (86).

Zusammenfassend erscheint eine Vitamin-D Supplementierung nicht nur im Hinblick auf eine mögliche Aortenklappenersatzoperation wichtig und sinnvoll zu sein. Für welche Zielgruppen eine Empfehlung erfolgt und in welcher Dosierung bleibt abzuwarten.

5 Literaturverzeichnis

1. Dunn PM. Francis Glisson (1597-1677) and the „discovery“ of rickets. Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed. 1. März 1998;78(2):F154–5.
2. Medical Research Council. Studies of rickets in Vienna 1919-22: (Report to the Accessory food factors committee appointed jointly by the Medical research council and the Lister institute). London: H. M. Stationery off.; 1923. 2 S. (Special report series, no. 77).
3. Hess AF. The Prevention and Cure of Rickets by Sunlight. Am J Public Health N Y N 1912. Februar 1922;12(2):104–7.
4. McCollum EV, Simmonds N, Pitz W. The relation of unidentified dietary factors, the fat-soluble A, and watersoluble B, of the diet of the growthpromoting properties of milk. J Biol Chem. Oktober 1916;27(1):33–43.
5. Mellanby E. Nutrition Classics. The Lancet 1:407-12, 1919. An experimental investigation of rickets. Edward Mellanby. Nutr Rev. November 1976;34(11):338–40.
6. Huldshinsky K. Heilung von Rachitis durch künstliche Höhensonne. DMW - Dtsch Med Wochenschr. Juni 1919;45(26):712–3.
7. Shampo MA, Kyle RA. Adolf Windaus--Nobel Prize for research on sterols. Mayo Clin Proc. Februar 2001;76(2):119.
8. Mellanby E. An Experimental Investigation on Rickets. Nutr Rev. 1. November 1976;34(11):338–40.
9. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. Chem Biol. 2014;21(3):319–29.
10. Lips P. Vitamin D physiology. Prog Biophys Mol Biol. 2006;92(1):4–8.
11. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. Am J Clin Nutr. März 2004;79(3):362–71.
12. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. Endocr Rev. 2005;26(5):662–87.
13. Zittermann A, Iodice S, Pilz S, Grant WB, Bagnardi V, Gandini S. Vitamin D deficiency and mortality risk in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies. Am J Clin Nutr. 2012;95(1):91–100.

14. Hintzpeter B, Mensink GBM, Thierfelder W, Müller MJ, Scheidt-Nave C. Vitamin D status and health correlates among German adults. *Eur J Clin Nutr.* 2008;62(9):1079–89.
15. Pilz S, Tomaschitz A, März W, Drechsler C, Ritz E, Zittermann A, u. a. Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;75(5):575–84.
16. Mehta RG, Hussain EA, Mehta RR, Das Gupta TK. Chemoprevention of mammary carcinogenesis by 1 α -hydroxyvitamin D₅, a synthetic analog of Vitamin D. *Mutat Res.* 2003;523–524:253–64.
17. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest.* Juli 2002;110(2):229–38.
18. Brewer LC, Michos ED, Reis JP. Vitamin D in atherosclerosis, vascular disease, and endothelial function. *Curr Drug Targets.* Januar 2011;12(1):54–60.
19. Pilz S, Iodice S, Zittermann A, Grant WB, Gandini S. Vitamin D status and mortality risk in CKD: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2011;58(3):374–82.
20. 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.* 2012;204(1):37–43.
21. 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.* 2012;203(3):379–82; discussion 382.
22. Braun A, Chang D, Mahadevappa K, Gibbons FK, Liu Y, Giovannucci E, u. a. Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels and mortality in the critically ill. *Crit Care Med.* 2011;39(4):671–7.
23. Börgermann J, Lazouski K, Kuhn J, Dreier J, Schmidt M, Gilis-Januszcwski T, u. a. 1,25-Dihydroxyvitamin D fluctuations in cardiac surgery are related to age and clinical outcome*. *Crit Care Med.* 2012;40(7):2073–81.
24. Jeng L, Yamshchikov AV, Judd SE, Blumberg HM, Martin GS, Ziegler TR, u. a. Alterations in vitamin D status and anti-microbial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis. *J Transl Med.* 2009;7:28.
25. Beutler B. Innate immunity: an overview. *Mol Immunol.* 2004;40(12):845–59.
26. Dürr UHN, Sudheendra US, Ramamoorthy A. LL-37, the only human member of the cathelicidin family of antimicrobial peptides. *Biochim Biophys Acta.* 2006;1758(9):1408–25.

27. Larrick JW, Lee J, Ma S, Li X, Francke U, Wright SC, u. a. Structural, functional analysis and localization of the human CAP18 gene. *FEBS Lett.* 25. November 1996;398(1):74–80.
28. Cowland JB, Johnsen AH, Borregaard N. hCAP-18, a cathelin/pro-bactenecin-like protein of human neutrophil specific granules. *FEBS Lett.* 10. Juli 1995;368(1):173–6.
29. De Yang null, Chen Q, Schmidt AP, Anderson GM, Wang JM, Wooters J, u. a. LL-37, the neutrophil granule- and epithelial cell-derived cathelicidin, utilizes formyl peptide receptor-like 1 (FPRL1) as a receptor to chemoattract human peripheral blood neutrophils, monocytes, and T cells. *J Exp Med.* 2. Oktober 2000;192(7):1069–74.
30. Di Nardo A, Vitiello A, Gallo RL. Cutting edge: mast cell antimicrobial activity is mediated by expression of cathelicidin antimicrobial peptide. *J Immunol Baltim Md 1950.* 1. März 2003;170(5):2274–8.
31. 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.
32. Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, Nagai Y, Wang Q, Liao J, u. a. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol Baltim Md 1950.* 1. September 2004;173(5):2909–12.
33. Franke UF, Wahlers T. Aortenklappenersatz beim älteren Patienten. *Dtsch Med Wochenschr 1946.* 2005;130(12):735–40.
34. Funkat AK, Beckmann A, Lewandowski J, Frie M, Schiller W, Ernst M, u. a. Cardiac Surgery in Germany during 2011: A Report on Behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 3. September 2012;60(06):371–82.
35. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, u. a. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Rev Esp Cardiol Engl Ed.* Juni 2022;75(6):524.
36. Lansac E, Di Cerna I, Raoux F, Al Attar N, Acar C, Joudinaud T, u. a. A lesional classification to standardize surgical management of aortic insufficiency towards valve repair. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* Mai 2008;33(5):872–8; discussion 878-880.
37. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, u. a. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE

recommendations for clinical practice. J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr. Januar 2009;22(1):1–23; quiz 101–2.

38. Chaliki HP, Mohty D, Avierinos JF, Scott CG, Schaff HV, Tajik AJ, u. a. Outcomes after aortic valve replacement in patients with severe aortic regurgitation and markedly reduced left ventricular function. Circulation. 19. November 2002;106(21):2687–93.
39. Klodas E, Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Mullany CJ, Bailey KR, Seward JB. Optimizing timing of surgical correction in patients with severe aortic regurgitation: role of symptoms. J Am Coll Cardiol. September 1997;30(3):746–52.
40. Autschbach R, Walther T, Falk V, Kostelka M, Rösler A, Langebartels G, u. a. Prospectively Randomized Comparison of Different Mechanical Aortic Valves. Circulation. 7. November 2000;102(suppl_3):lii–1.
41. Casselman FP, Bots ML, Van Lommel W, Knaepen PJ, Lensen R, Vermeulen FE. Repeated thromboembolic and bleeding events after mechanical aortic valve replacement. Ann Thorac Surg. April 2001;71(4):1172–80.
42. Walther T, Blumenstein J, Van Linden A, Kempfert J. Contemporary management of aortic stenosis: surgical aortic valve replacement remains the gold standard. Heart. November 2012;98(Suppl 4):iv23–9.
43. Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, u. a. EuroSCORE II. Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg. 2012;41(4):734–44; discussion 744-5.
44. 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. 1999;15(6):816–22; discussion 822-3.
45. New EuroSCORE II. euroScore interactive calculator [Internet]. [zitiert 2. Februar 2023]. Verfügbar unter: <https://euroscore.org/calc.html>
46. Dunn JR WD. The immunoassay handbook: Theory and applications of ligand binding, ELISA and related techniques. Fourth edition. Amsterdam [i pozostałe]: Elsevier; 2020.
47. Wetherill GB. Intermediate statistical methods. London: Chapman and Hall; 1981.
48. McKenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. Am J Med. 1. Juli 1992;93(1):69–77.

49. Amrein K, Schnedl C, Holl A, Riedl R, Christopher KB, Pachler C, u. a. Effect of High-Dose Vitamin D3 on Hospital Length of Stay in Critically Ill Patients With Vitamin D Deficiency: The VITdAL-ICU Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 15. Oktober 2014;312(15):1520–30.
50. Amrein K, Zajic P, Schnedl C, Waltensdorfer A, Fruhwald S, Holl A, u. a. Vitamin D status and its association with season, hospital and sepsis mortality in critical illness. *Crit Care*. 24. März 2014;18(2):R47.
51. McNally JD, Nama N, O'Hearn K, Sampson M, Amrein K, Iliriani K, u. a. Vitamin D deficiency in critically ill children: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 23. November 2017;21:287.
52. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyl Vitamin D Levels and the Risk of Mortality in the General Population. *Arch Intern Med*. 11. August 2008;168(15):1629–37.
53. 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*. 1. August 2012;97(8):2644–52.
54. Michaëlsson K, Baron JA, Snellman G, Gedeberg R, Byberg L, Sundström J, u. a. Plasma vitamin D and mortality in older men: a community-based prospective cohort study. *Am J Clin Nutr*. 1. Oktober 2010;92(4):841–8.
55. Zittermann A, Kuhn J, Dreier J, Knabbe C, Gummert JF, Börgermann J. Vitamin D status and the risk of major adverse cardiac and cerebrovascular events in cardiac surgery. *Eur Heart J*. 2013;34(18):1358–64.
56. Nazrun AS, Tzar MN, Mokhtar SA, Mohamed IN. A systematic review of the outcomes of osteoporotic fracture patients after hospital discharge: morbidity, subsequent fractures, and mortality. *Ther Clin Risk Manag*. 18. November 2014;10:937–48.
57. Rousseau AF, Cavalier E, Reginster JY, Damas P, Bruyère O. Occurrence of Clinical Bone Fracture Following a Prolonged Stay in Intensive Care Unit: A Retrospective Controlled Study. *Calcif Tissue Int*. 1. November 2017;101(5):465–72.
58. Baufreton C, Corbeau JJ, Pinaud F. Inflammatory response and haematological disorders in cardiac surgery: toward a more physiological cardiopulmonary bypass. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 1. Mai 2006;25(5):510–20.
59. Orak Y, Baylan FA, Kocaslan A, Eroglu E, Acipayam M, Kirisci M, u. a. Effect of mechanical ventilation during cardiopulmonary bypass on oxidative stress: a randomized clinical trial. *Braz J Anesthesiol*. 16. Juli 2021;72(1):69–76.

60. Allou N, Bronchard R, Guglielminotti J, Dilly MP, Provenchere S, Lucet JC, u. a. Risk Factors for Postoperative Pneumonia After Cardiac Surgery and Development of a Preoperative Risk Score*. *Crit Care Med.* Mai 2014;42(5):1150.
61. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med.* Januar 1998;157(1):294–323.
62. Frank JA, Parsons PE, Matthay MA. Pathogenetic Significance of Biological Markers of Ventilator-Associated Lung Injury in Experimental and Clinical Studies. *Chest.* Dezember 2006;130(6):1906–14.
63. Li LF, Yang CT, Huang CC, Liu YY, Kao KC, Lin HC. Low-molecular-weight heparin reduces hyperoxia-augmented ventilator-induced lung injury via serine/threonine kinase-protein kinase B. *Respir Res.* 2011;12(1):90.
64. Mokhtari Z, Hekmatdoost A, Nourian M. Antioxidant efficacy of vitamin D. *J Parathyroid Dis.* 23. August 2016;5(1):11–6.
65. Eckmann C, Kramer A, Assadian O, Flessa S, Huebner C, Michnacs K, u. a. Clinical and economic burden of surgical site infections in inpatient care in Germany: A retrospective, cross-sectional analysis from 79 hospitals. *PLOS ONE.* 28. Dezember 2022;17(12):e0275970.
66. Grönberg A, Mahlapuu M, Ståhle M, Whately-Smith C, Rollman O. Treatment with LL-37 is safe and effective in enhancing healing of hard-to-heal venous leg ulcers: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Wound Repair Regen.* 2014;22(5):613–21.
67. Krejner A, Litwiniuk M, Grzela T. LL-37 but Not 25-Hydroxy-Vitamin D Serum Level Correlates with Healing of Venous Leg Ulcers. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2017;65(5):455–61.
68. Rice WG, Ganz T, Kinkade JM, Selsted ME, Lehrer RI, Parmley RT. Defensin-Rich Dense Granules of Human Neutrophils. *Blood.* 1. September 1987;70(3):757–65.
69. Park K, Elias PM, Oda Y, Mackenzie D, Mauro T, Holleran WM, u. a. Regulation of Cathelicidin Antimicrobial Peptide Expression by an Endoplasmic Reticulum (ER) Stress Signaling, Vitamin D Receptor-independent Pathway. *J Biol Chem.* 30. September 2011;286(39):34121–30.
70. Schaubert J, Gallo RL. The vitamin D pathway: a new target for control of the skin's immune response? *Exp Dermatol.* 2008;17(8):633–9.
71. Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, Nagai Y, Wang Q, Liao J, u. a. Cutting Edge: 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Is a Direct Inducer of Antimicrobial Peptide Gene Expression¹. *J Immunol.* 1. September 2004;173(5):2909–12.

72. Deng Z, Chen M, Liu Y, Xu S, Ouyang Y, Shi W, u. a. A positive feedback loop between mTORC1 and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *EMBO Mol Med*. 7. Mai 2021;13(5):e13560.
73. Zhou L, Zhong Y, Wang Y, Deng Z, Huang Y, Wang Q, u. a. EGCG identified as an autophagy inducer for rosacea therapy. *Front Pharmacol* [Internet]. 1. März 2023 [zitiert 17. April 2025];14. Verfügbar unter: <https://www.frontiersin.orghttps://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2023.1092473/full>
74. Zeng Q, Yang J, Yan G, Zhang L, Wang P, Zhang H, u. a. Celastrol inhibits LL37-induced rosacea by inhibiting Ca²⁺/CaMKII-mTOR-NF-κB activation. *Biomed Pharmacother*. 1. September 2022;153:113292.
75. National Heart, Lung, and Blood Institute PETAL Clinical Trials Network, Ginde AA, Brower RG, Caterino JM, Finck L, Banner-Goodspeed VM, u. a. Early High-Dose Vitamin D3 for Critically Ill, Vitamin D-Deficient Patients. *N Engl J Med*. 26. Dezember 2019;381(26):2529–40.
76. Sistanizad M, Kouchek M, Miri M, Salarian S, Shojaei S, Moeini Vasegh F, u. a. High dose vitamin D improves total serum antioxidant capacity and ICU outcome in critically ill patients - A randomized, double-blind clinical trial. *Eur J Integr Med*. 1. Februar 2021;42:101271.
77. Crowe FL, Mughal MZ, Maroof Z, Berry J, Kaleem M, Abburu S, u. a. Vitamin D for Growth and Rickets in Stunted Children: A Randomized Trial. *Pediatrics*. Januar 2021;147(1):e20200815.
78. Adams JS, Chen H, Chun R, Ren S, Wu S, Gacad M, u. a. Substrate and enzyme trafficking as a means of regulating 1,25-dihydroxyvitamin D synthesis and action: the human innate immune response. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. Dezember 2007;22 Suppl 2:V20-24.
79. Ketha H, Thacher TD, Oberhelman SS, Fischer PR, Singh RJ, Kumar R. Comparison of the Effect of Daily Versus Bolus Dose Maternal Vitamin D3 Supplementation on the 24,25-dihydroxyvitamin D3 to 25-hydroxyvitamin D3 Ratio. *Bone*. Mai 2018;110:321–5.
80. Zittermann A, Berthold HK, Pilz S. The effect of vitamin D on fibroblast growth factor 23: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr*. 2021;75(6):980–7.
81. Amrein K, Parekh D, Westphal S, Preiser JC, Berghold A, Riedl R, u. a. Effect of high-dose vitamin D3 on 28-day mortality in adult critically ill patients with severe vitamin D deficiency: a study protocol of a multicentre, placebo-controlled double-blind phase III RCT (the VITDALIZE study). *BMJ Open*. 12. November 2019;9(11):e031083.
82. Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, Diab DL, Kiely ME, Lazaretti-Castro M, u. a. Vitamin D for the Prevention of Disease: An Endocrine Society Clinical

Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 1. August 2024;109(8):1907–47.

83. Scientific opinion on the tolerable upper intake level for vitamin D, including the derivation of a conversion factor for calcidiol monohydrate | EFSA [Internet]. 2023 [zitiert 16. April 2025]. Verfügbar unter: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/8145>
84. Calcium I of M (US) C to RDRI for VD and, Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Valle HBD. Tolerable Upper Intake Levels: Calcium and Vitamin D. In: Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D [Internet]. National Academies Press (US); 2011 [zitiert 16. April 2025]. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK56058/>
85. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity¹. Am J Clin Nutr. 1. August 2008;88(2):582S-586S.
86. AWMF Leitlinienregister [Internet]. [zitiert 16. April 2025]. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/053-056>

6 Anhang

6.1 Patienteninformation

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 einen 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.

6.2 Patientenbogen

Patientenbogen - Vitamin-D bei Eingriffen am Herzen

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 ☐ (2) w ☐					
Geschlecht	Gewicht (kg)	Größe (cm)	Ethnische Gruppe:		

KHK

(1) 1-G-KHK ☐ (2) 2-G-KHK ☐ (3) 3-G-KHK ☐	(1) ja ☐ (0) nein ☐
Diagnose	int. Revaskularisierung
(1) gut > 50% ☐ (2) mittelgradig 30-50% ☐ (3) hochgradig 20-30% ☐	
EF	NYHA (I-IV)
	CSS (0-4)

Aortenklappenvitium

(1) Stenose ☐ (2) Insuffizienz ☐ (3) Kombiniert ☐	(1) ja ☐ (0) nein ☐
Diagnose	int. Revaskularisierung
	NYHA (I-IV)
(1) leicht ☐ (2) mittelgradig ☐ (3) schwer ☐ (4) kritisch ☐	(1) < 3 ☐ (2) 3-4 ☐ (3) > 4 ☐
Schweregrad	Flussgeschwindigkeit ü. Klappe Vmax (m/s)
(1) 2,0-1,5 ☐ (2) < 1,5-1,0 ☐ (3) < 1 ☐ (4) < 0,7 ☐	(1) < 30 ☐ (2) 30-50 ☐ (3) > 50 ☐ (4) > 80 ☐
Klappenöffnungsfläche KÖF (cm²)	Druckgradient über Klappe dPmax (mmHg)
(1) gut > 50% ☐ (2) mittelgradig 30-50% ☐ (3) hochgradig 20-30% ☐	
EF	

cardiovaskuläre Risikofaktoren

(1)ja ☐ (0)nein ☐	(1)ja ☐ (0)nein ☐	(1)ja ☐ (0)nein ☐ (2)Rauchstopp ☐
Arterielle Hypertonie:	Dyslipoproteinämie	Nikotinabusus
(1)Typ I ☐ (2) Typ II ☐ (0)nein ☐	(1)ja ☐ (0)nein ☐	(1)ja ☐ (0)nein ☐
Diabetes mellitus	Insulin	Adipositas

Nebendiagnosen

I	II	III
(1)ja ☐ (0)nein ☐	(1)ja ☐ (0)nein ☐	
Osteoporose	Vit.-D-Präparate	Medikamente
Bemerkungen		

Canadian Cardiovascular Society (CSS)
Klassifikation der Angina Pectoris
0 Keine Beschwerden
I Keine oder nur leichte körperliche Belastung
II Geringe Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität durch AP
III Erhebliche Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität durch AP
IV Angina bei geringer körperlicher Belastung oder Ruhebeschmerz

New York Heart Association (NYHA)
Klinische Schweregrade der Herzinsuffizienz
I Herzkranke ohne Beschwerden bei normaler körperlicher Belastung
II Belastungsinsuffizienz, Beschwerden bei starker körperlicher Belastung
III beginnende Ruheinsuffizienz, Beschwerden bei leichter körperlicher Belastung, in Ruhe meist beschwerdefrei
IV manifeste Ruheinsuffizienz, Beschwerden in Ruhe

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Artur Lichtenberg, Direktor der Klinik für Herzchirurgie der Universitätsklinik Düsseldorf, der mir die Durchführung dieser Arbeit in seiner Abteilung ermöglicht hat.

Besonderen Dank schulde ich meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Hug Aubin für die Überlassung des Themas dieser Dissertation und für die anhaltende Unterstützung und Beratung während der hier zusammengefassten Arbeiten, sowie meinen Betreuer Prof. Dr. Stephan Urs Sixt.

Ich danke Prof. Dr. Payam Akhyari, aktuell Direktor der Klinik für Thorax- und Kardiovaskuläre Chirurgie der Uniklinik Essen, sowie stellvertretend Herrn Dr. Antonio Pinto und Frau Gisela Müller vom Forschungsteam der Experimentellen Herzchirurgie der Universität Düsseldorf für die Zusammenarbeit und die unschätzbare Hilfestellung bei der Analyse der Cathelicidinwerte, wodurch die schnelle und reibungslose Durchführung erst möglich wurde.

Weiterhin möchte ich mich bei meinem Studienkollegen Joachim Röwe für das freundschaftliche Verhältnis und die gute Zusammenarbeit bedanken.

Ebenso Danke ich Frau Dr. Ursula Kessen von der Medical Research School Düsseldorf für Ihre Hilfestellung ohne die Fertigstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Bei meiner Familie möchte ich mich herzlich für die permanente, vielseitige und letztlich auch zeitliche Unterstützung bedanken.

Zu großem Dank bin ich allen Studienteilnehmern verpflichtet, ohne die es nie möglich gewesen wäre, diese Studie überhaupt durchzuführen.