

**I. Medizinische Klinik und Poliklinik
des Universitätsklinikum Hamburg- Eppendorf
Direktor: Prof. Dr. med. A.W. Lohse**

**Auswirkungen der chronischen Pankreatitis auf den Vitamin D –
und Knochenstoffwechsel**

DISSERTATION

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg vorgelegt von

Nina Sobik
aus Hamburg

Hamburg 2006

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg am: 02.04.2007

Veröffentlicht mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. A. de Weerth
Prüfungsausschuss, 2. Gutachter: PD Dr. M. Bläker
Prüfungsausschuss, 3. Gutachter: PD Dr. T. Strate

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	5
2. Material und Methoden	8
2.1 Studienprotokoll	8
2.2 Klinische Chemie	9
2.2.1 Quantitative Bestimmung von 25-Hydroxycalciferol im Serum mittels RIA	9
2.2.2 Quantitative Bestimmung von 1,25-Dihydroxyvitamin D im Serum mittels RIA	9
2.2.3 Quantitative Bestimmung von freiem Deoxypyridinolin im Urin mittels Festphasen-Chemilumineszenz Enzymimmunoassay	9
2.3 Bestimmung der fäkalen Elastase-1 mittels ELISA	10
2.4 Messung des Knochenmineralgehalts mittels Osteodensometrie	10
2.5 H ₂ -Atemtest nach Laktose	10
2.6 Bildgebende Verfahren	10
2.7 Statistische Auswertung	11
3. Ergebnisse	12
3.1 Patienten	12
3.2 Laborergebnisse	13
3.3 Urinanalyse	15
3.4 Funktionsteste	16
3.4.1 Elastase-1	16
3.4.2 H ₂ -Atemtest mit Laktose	17
3.4.3 Osteodensometrie	17
3.5 Morphologische Veränderungen	18
3.6 Korrelationen	19
3.6.1 25-OH-Vitamin D und Elastase-1	19
3.6.2 1,25-Vitamin D und Elastase-1	20
3.6.3 Crosslinks und Elastase-1	22
3.6.4 25-OH-Vitamin D und Crosslinks	23
3.6.5 1,25-Vitamin D und Crosslinks	24

3.6.6	1,25-Vitamin D und Ergebnis der Osteodensometrie	26
3.6.7	25-OH-Vitamin D und Ergebnis der Osteodensometrie	27
3.6.8	Crosslinks und Ergebnis der Osteodensometrie	28
3.6.9	Elastase-1 und Ergebnis der Osteodensometrie	29
3.6.10	Parathormon und 1,25-Vitamin D	31
3.6.11	Parathormon und 25-OH-Vitamin D	32
3.6.12	Parathormon und Crosslinks	33
3.6.13	Laktose H ₂ Test und Elastase-1	33
3.6.14	Laktose H ₂ Test und 25-OH-Vitamin D	34
3.6.15	Laktose H ₂ Test und 1,25-Vitamin D	35
3.6.16	Laktose H ₂ Test und Crosslinks	36
3.6.17	Serumcalcium und 1,25-Vitamin D	36
3.6.18	Serumcalcium und 25-OH-Vitamin D	37
3.6.19	Serumcalcium und Parathormon	38
3.6.20	Serumcalcium und Crosslinks	39
3.6.21	Serumphosphat und 1,25-Vitamin D	40
3.6.22	Serumphosphat und 25-OH-Vitamin D	41
3.6.23	Serumphosphat und Parathormon	42
3.6.24	Serumphosphat und Crosslinks	43
3.6.25	Calcium im Urin und 1,25-Vitamin D	44
3.6.26	Calcium im Urin und 25-OH-Vitamin D	45
3.6.27	Calcium im Urin und Serumcalcium	46
3.6.28	Calcium im Urin und Parathormon	47
3.6.29	Calcium im Urin und Crosslinks	48
3.6.30	Phosphat im Urin und 1,25-Vitamin D	49
3.6.31	Phosphat im Urin und 25-OH-Vitamin D	50
3.6.32	Zusammenfassung der Korrelationen	51
4.	Diskussion	54
5.	Zusammenfassung	69
	Literaturverzeichnis	71
	Danksagung	

1. Einleitung

Die chronische Pankreatitis ist eine anhaltende entzündliche Erkrankung, die typischerweise mit abdominellen Schmerzen, morphologischen Veränderungen des Organs und einem Funktionsverlust des exokrinen und endokrinen Pankreas einhergeht (1,2).

Klinisch-morphologisch orientierte Klassifikationen und Definitionen wurden in Cambridge 1983, in Marseille 1984 und in Rom 1988 erarbeitet (3,4). Morphologisch lassen sich zwei Formen der Erkrankung voneinander abgrenzen. Zum einen die häufige Form der primären kalzifizierenden chronischen Pankreatitis und die seltene Form der sekundären obstruktiven chronischen Pankreatitis (5,6).

Ätiologische Faktoren für die Ausbildung einer chronischen Pankreatitis sind Alkoholmißbrauch, Autoimmunerkrankungen, Medikamente, Hyperparathyreoidismus, Hyperlipidämie, genetische Dispositionen und anatomische Fehlbildungen (7,8). Zur Pathogenese der chronischen Pankreatitis existieren verschiedene Theorien und Hypothesen (9). Es gilt als gesichert, dass rezidivierende akute Pankreatitiden zu einer chronischen Pankreatitis führen (1).

Die wichtigste Rolle in der Ätiologie der chronischen Pankreatitis nimmt der Alkohol ein. In den Industrienationen entstehen ungefähr 70% aller Erkrankungen auf dem Boden eines chronischen Alkoholabusus (7,9). Gallenwegserkrankungen werden heute nur noch selten als auslösende Faktoren der Erkrankung benannt (1). Die morphologischen Veränderungen und Komplikationen der chronischen Pankreatitis sind charakterisiert durch fokale Nekrosen, segmentale oder diffuse Fibrose, Kalzifikationen, Ausbildung von Pseudozysten und Pankreasgangsteinen, Parenchymatrophie, sowie unterschiedlich ausgeprägter Dilatation oder Obstruktion des intrapankreatischen Gangsystems (8,11).

Die klinischen Leitsymptome der Erkrankung sind typischerweise gürtelförmige und in den Rücken ausstrahlende Oberbauchschmerzen, sowie Gewichtsverlust und Steatorrhoe als Folge einer Insuffizienz der exokrinen Pankreasstrukturen und Diabetes mellitus durch endokrine Pankreasinsuffizienz (12,13). Der exokrine Funktionsverlust des Pankreas manifestiert sich meist bei einem Parenchymausfall von mehr als 85%, die endokrine Insuffizienz folgt häufig erst Jahre später (7).

Eine der Folgen der exokrinen Pankreasinsuffizienz kann Maldigestion sein (14). Während der Körper in der Lage ist, trotz fehlendem oder verringertem Pankreas-

sekret die Kohlenhydrat- und Proteinverdauung zu kompensieren, ist die Verdauung der Fette empfindlich gestört (4,7). Fette werden nur noch zu einem geringen Teil resorbiert und stattdessen mit dem Stuhl ausgeschieden. Daraus kann ein Mangel an den fettlöslichen Vitaminen A, D, E und K resultieren (3,4,15).

Das im Körper vorhandene Vitamin D stammt zu einem kleinen Teil aus der Nahrung, zum großen Teil aus endogener Produktion (16,17). Die Zielorgane des 1,25-Vitamin D sind Knochen, Dünndarm, Niere, Nebenschilddrüsen, Muskel, Pankreas und das Immunsystem (18,19). Die Konzentration von 25-Hydroxycholecalciferol im Serum spiegelt die Zufuhr und endogene Bildung von Vitamin D wider und ist die Speicherform des Vitamin D (20). 25-Hydroxycholecalciferol ist biologisch inert (21). Die Konzentration von 1,25-Dihydroxyvitamin D ermöglicht Rückschlüsse über die Aktivität der Hydroxylase und den körpereigenen Vitamin D Stoffwechsel (22). Ein Mangel an Vitamin D führt zu einer negativen Calciumbilanz. Es kommt zur Hemmung der Calcium-Resorption im Darm und zu einer unzureichenden Kalkeinlagerung in den Knochen, um den Calciumspiegel im Blut konstant im Normbereich zu halten (18,19,23). Eine negative Calciumbilanz über einen langen Zeitraum führt zu einem Knochenmasseverlust (24). In der Diagnostik von Knochenstoffwechselstörungen können neben klinischen Symptomen, bildgebenden Verfahren und Serumanalysen, die „Crosslinks“ im Urin bestimmt werden (25). Als Crosslinks bezeichnet man die Aminosäuren Pyridinolin (PYD) und Deoxypyridinolin (DPD), die in den Kollagen-Typen I, II, III und IV vorkommen (26,27,28). Die Crosslinks sind Querverbindungen durch die die intermolekulare Verknüpfung von Kollagen erfolgt. Beide Verbindungen werden bei der enzymatischen Kollagendegradation im Rahmen eines Knochenabbaus freigesetzt und mit dem Urin ausgeschieden (29). Vor allem Deoxypyridinolin kann als Kenngröße der Knochenresorption herangezogen werden, da es außer im Knochen nur noch im Dentin vorkommt (24,28).

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, ob ein klinisch relevanter Zusammenhang zwischen einer langjährigen chronischen Pankreatitis und Störungen des Knochenstoffwechsels als Folge einer Maldigestion besteht, und ob Patienten mit chronischer Pankreatitis ein höheres Risiko haben, einen Knochenmasseverlust zu entwickeln.

Wir untersuchten retrospektiv ein Kollektiv von 62 Patienten mit gesicherter chronischer Pankreatitis, die stationär im Klinikum Hamburg-Eppendorf behandelt wurden in Bezug auf exokrine Pankreasinsuffizienz und Knochenstoffwechsel. Wir werteten klinisches Daten, Laboranalysen und Ergebnisse der bildgebenden Verfahren der Patienten aus und konnten starke Hinweise für den Zusammenhang zwischen einer chronischen Pankreatitis und Störungen des Knochenstoffwechsels dieser Patienten finden.

2. Material und Methoden

Die retrospektive Analyse der Patientendaten erfolgte anhand der archivierten Krankenakten des Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg. Es wurden die Daten von 62 Patienten ausgewertet, die mit der Diagnose der chronischen Pankreatitis im Universitätsklinikum Eppendorf aufgenommen und behandelt worden waren. Unter den 62 Patienten sind 46 Männer und 16 Frauen mit chronischer Pankreatitis.

2.1 Studienprotokoll

Gemäß dem Studienprotokoll wurden von jedem Patienten folgende Daten erfasst, wenn vorhanden:

Alter und Geschlecht

Ätiologie der chronischen Pankreatitis

Erkrankungsbeginn: Zeitpunkt der Erstdiagnose, Beginn abdomineller Schmerzen, Dauer der Erkrankung,

Erkrankungsverlauf: Zahl, Dauer und Intervall der Erkrankungsschübe, Gewichtsverhalten, Änderungen der Stuhlgewohnheiten, Komplikationen der chronischen Pankreatitis, Operationen,

Erkrankungsfolgen: Diabetes mellitus, exokrine Insuffizienz, Schmerzcharakteristika, Länge des Krankenhausaufenthaltes,

Anamnese: Vor- und Begleiterkrankungen, Rauchgewohnheiten, Ernährungsgewohnheiten, Medikamente,

Funktionsteste, soweit vorhanden: Messung der Elastase-1 im Stuhl, Laktose H₂ – Atemtest, Osteodensometrie,

Laboruntersuchungen: Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten, INR, Cholesterin, HDL, LDL, Triglyceride, GOT, GPT, GGT, Bilirubin, alkalische Phosphatase, Albumin, CHE, Glucose, HbA_{1c}, C-Peptid, Calcium, Natrium, Kalium, anorganisches Phosphat, Kreatinin, Amylase, Lipase, fT₃, fT₄, TSH, Calcitonin, Parathormon, 1,25-Vitamin D, 25-OH-Vitamin D

Urindiagnostik: Calcium und anorganisches Phosphat im 24-Stunden-Sammelurin, Kreatinin Clearance, Crosslinks, Deoxypyridinium

Befunde der bildgebenden Diagnostik: Sonographie, Computertomographie, Magnetresonanztomographie, Endoskopische retrograde Cholangiopankreatographie, Magnetresonanzcholangiopankreatographie, Extrakorporale Stosswellenlithotripsie

2.2 Klinische Chemie

2.2.1 Quantitative Bestimmung von 25-Hydroxycalciferol im Serum mittels RIA

Durchgeführt im Labor für Klinische Chemie des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf.

Methode: Doppelantikörper – Radioimmunassay

Referenzbereich: 7–70 µg/l

Messbereich: 2,78–100 µg/l

Analysengerät: Gamma–Counter Berthold LB 2111

Reagenzien: Fa. DiaSorin 25-Hydroxyvitamin D 125J RIA – Kit

2.2.2 Quantitative Bestimmung von 1,25-Dihydroxyvitamin D im Serum mittels RIA

Durchgeführt im Labor für Klinische Chemie des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf.

Methode: Doppelantikörper–Radioimmunassay

Referenzbereich: 20–67 ng/l

Messbereich: 2–201 ng/l

Analysengerät: Gamma–Counter Berthold LB 2111

Reagenzien: Fa. Nicols Institut: 1,25-Dihydroxyvitamin D

2.2.3 Quantitative Bestimmung von freiem Deoxypyridinolin (Crosslinks) im Urin mittels Festphasen-Chemilumineszenz–Enzym-immunoassay

Durchgeführt im Labor für Klinische Chemie im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf.

Methode: Festphasen-Chemilumineszenz-Enzymimmunoassay, Photonenzählung mit Photomultiplier

Referenzbereich: Männer: 2,3–5,4 nmol/l

Frauen: 3,0–7,4 nmol/l

Messbereich: < 7 bis > 300 nmol/l

Analysengerät: IMMULITE der Fa. DPC Biermann

Reagenzien: DPD-Kit mit Reagenz- Modul, Kalibratoren, Teströhrchen, Ppyrilinks- D Control und Verdünnungsmedium Sample Diluent von der Fa. DPC Biermann

2.3 Bestimmung der Elastase–1 im Stuhl mittels ELISA

Durchgeführt im Labor von Dr. Keeser, Arndt& Partner, Hamburg.

Methode: Festphasen- Enzymimmunoassay auf der Basis der Doppelsandwich-technik

Als normal werden Werte über 200µg pro Gramm Stuhl angesehen. Eine Enzymaktivität unter 200µg pro Gramm Stuhl weist auf eine Insuffizienz des exokrinen Pankreas hin.

2.4 Osteodensometrie

Durchgeführt in der Medizinischen Poliklinik des Universitätsklinikums Eppendorf.

Knochendichtemessung mittels DXA = Zwei- Spektren– Röntgenabsorptiometrie

Gerät: Hologic QDR – 1000 plus

Messort: Lendenwirbelsäule

2.5 Laktose H₂–Atemtest

Durchgeführt in der Abteilung für Lungenfunktionsdiagnostik im Universitätsklinikum Hamburg- Eppendorf.

Messung der H₂–Konzentration in der Atemluft zum Nachweis einer Laktosemalabsorption.

Ein Anstieg von H₂ in der Atemluft des Patienten über 20 parts per million (ppm) nach 120 min. gilt als pathologisch.

2.6 Sonographie

Durchgeführt in der medizinischen Klinik des Universitätsklinikum Hamburg- Eppendorf.

2.6.1 Computertomographie

Durchgeführt in der radiologischen Klinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf.

2.6.2 Magnetresonanztomographie

MRCP = Magnetresonanzcholangiopankreatographie

Erstellt in der radiologischen Klinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf.

2.6.3 ERCP = Endoskopische Retrograde Cholangiopankreatographie

Durchgeführt in der Endoskopischen Abteilung des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf unter der Leitung von Prof. Dr. Sohendra.

2.6.4 ESWL = Extrakorporale Stosswellenlithotripsie

Durchgeführt in der Endoskopischen Abteilung des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf unter der Leitung von Prof. Dr. Sohendra.

2.7 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Microsoft Programm Excel 1998, sowie mit SPSS Version 4.0 und dem Chi-Quadrat-Test auf 2 * 2 Feldern. Ermittelt wurden Mittelwert, Median und Standardabweichung, Korrelation zwischen Parametern, Signifikanzniveau und Überprüfung mittels t-Test für eine Stichprobe.

3. Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Es wurden die Daten von 62 Patienten, darunter 46 Männer und 16 Frauen erhoben und ausgewertet. Die Ergebnisse werden als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben.

Das Alter der Patienten beträgt 49,5 Jahre (+/-13,5). Im männlichen Kollektiv beträgt das mittlere Alter 50,1 Jahre (+/-11,2), im weiblichen Kollektiv 47,7 Jahre (+/-18,5).

49 Patienten wurden in der internistischen Abteilung des Universitätsklinikums Hamburg, Eppendorf elektiv aufgenommen, um sich einer ESWL- Behandlung in der endoskopischen Abteilung des Universitätsklinikums Hamburg, Eppendorf zu unterziehen. 6 Patienten wurden auf Grund eines akuten Krankheitsschubes oder akuter Schmerzen, sowie 4 Patienten zur geplanten Durchführung einer ERCP aufgenommen. Andere Aufnahmegründe waren Gewichtsverlust, Abklärung klinischer Beschwerden und die Übernahme eines Patienten aus einem anderen Hamburger Krankenhaus.

Die Ätiologie der chronischen Pankreatitis konnte bei 51 Patienten ermittelt werden, bei 10 Patienten waren in den Krankenakten keine Angaben zur Erkrankungsursache gemacht worden.

Im Einzelnen findet sich eine äthyltoxisch- bedingte chronische Pankreatitis bei insgesamt 39 (63%) der 51 Patienten, die sich aufteilen in 36 Männer und 3 Frauen.

Bei 6 (10%) Patienten, hiervon 5 Frauen und 1 Mann konnte die Ursache der Erkrankung nicht ermittelt werden. Diese Patienten erhielten die Diagnose idiopathische chronische Pankreatitis. Im Patientenkollektiv finden sich 2 Patientinnen mit der Diagnose eines Pancreas divisum, sowie 2 Patientinnen mit Verdacht auf Pancreas divisum.

Bei 2 Patientinnen wird eine biliäre Genese als Ursache der chronischen Pankreatitis angenommen.

In einem Fall besteht eine traumatische Pankreatitis als Ursache der chronischen Erkrankung.

Die Erkrankungsdauer von der Erstdiagnose bis zum Ende der Datenerhebung beträgt im Mittel 8,1 Jahre, respektive 9,3 Jahre (+/- 9,2) im männlichen Kollektiv und 4,1 Jahre (+/- 2,6) im weiblichen Kollektiv.

Unter den 62 Patienten finden sich 48 (79%) Raucher, davon 40 Männer und 8 Frauen. Einen bekannten Diabetes mellitus haben 11 Männer und 4 Frauen, also 15 (24%) Patienten insgesamt. Eine exokrine Pankreasinsuffizienz ist bei 46 (74%) der 62 Patienten bekannt, respektive 37 Männer und 9 Frauen.

Tabelle 1: Patientencharakteristik

	Total	%	Männer	%	Frauen	%
Anzahl	62	100	46	74	16	26
Alter MW in Jahren	49,5		50,1		47,7	
Ätiologie:						
- äthyltoxisch	39	63	36	78	3	19
- idiopathisch	6	10	1	2	5	31
-Pancreas divisum	4	6	0		4	25
- biliär	2	3	0		2	12
- traumatisch	1	2	1	2	0	
- keine Angaben	10	16	8	17	2	12
Erkrankungsdauer MW	8,1 J.		9,3 J.		4,1 J.	
Raucher	49	79	41	84	8	50
Diabetiker	15	24	11	30	4	25
Exokrine Insuffizienz	46	74	37	80	9	56

3.2 Laborergebnisse

Die Ergebnisse der Serumuntersuchungen aller 62 Patienten werden als Mittelwerte mit Standardabweichung angegeben.

3.2.1 Blutbild

Hämoglobin 13,8 g/dl (+/-2,0), Thrombozyten 290,9 Mrd./l (+/-89,4),

Leukozyten 8,6 Mrd./l (+/-2,4)

3.2.2 Elektrolyte

Natrium 138,9 mmol/l (+/-2,6), Kalium 4,1 mmol/l (+/-0,4),
Calcium 2,4mmol/l (+/-0,1)

3.2.3 Leberfunktionsparameter

GOT 9,1 (+/-5,1), GPT 11,1 (+/-7,8), GGT 44,1 (+/-104,9), Alkalische Phosphatase 174,1 U/l (+/-150,6), Cholinesterase 5,4 kU/l (+/-1,3), Gesamtbilirubin 0,5 mg/dl (+/-0,3), Albumin 40,9 G/l (+/-6,5), INR 0,95 (+/-0,1)

3.2.4 Nierenfunktionsparameter

Kreatinin 0,86 mg/dl (+/-1,2)

3.2.5 Pankreasfunktionsparameter

Amylase bei Aufnahme 123,1 U/l (+/-488,1), Amylase bei Entlassung 67,8 U/l (+/-81,7), Lipase bei Aufnahme 238,8 U/l (+/-269,5), Lipase bei Entlassung 264,1 U/l (+/-394,5), Glucose nüchtern 120,5 mg/dl (+/-52,7), HbA_{1c} 6,4% (+/-1,1)

3.2.6 Fettstoffwechselfparameter

Gesamtcholesterin 188,3 mg/dl (+/-49,2), HDL 43,7 mg/dl (+/-14,6),
LDL 120 mg/dl (+/-43,1), Triglyzeride 122,3 mg/dl (+/-54,7),

3.2.7 Schilddrüsenfunktionsparameter

TSH 1,1 (+/-0,6), fT₃ 4,8 (+/-0,9), fT₄ 18,3 (+/-2,9)

3.2.8 Vitamin D und Knochenstoffwechsel

Von Calcitonin-Bestimmungen liegen Ergebnisse von 43 Patienten vor, deren Mittelwert 18,5 ng/l (+/-8,1) beträgt. Die mittlere Parathormonkonzentration von 48 Patienten ist 62,3 ng/l (+/-96,7).

Es liegen von 60 Patienten Werte von 25-OH-Vitamin D im Serum vor.

Der Mittelwert beträgt 10,8 µg/l (+/-4,1). Der Mittelwert der Männern (n= 44) beträgt 10,1 µg/l (+/-8,1). Bei Frauen (n= 16) ist der Mittelwert 12,5 µg/l (+/-7,4).

Der Referenzbereich für 25-OH-Vitamin D wird vom Labor mit 7 – 70 µg/l angegeben.

Den Standardabweichungen (bis -2 SD) folgend, wurde für diese Arbeit festgelegt, dass eine Serumkonzentration unter $20\mu\text{g/l}$ einem leichten Vitamin D-Mangel entspricht. Ein mittelgradiger Mangel liegt unter $10\mu\text{g/l}$ vor und ein schwerer Vitamin D-Mangel bei einer Serumkonzentration unter $4\mu\text{g/l}$.

Die Mittelwerte der Patientenergebnisse liegen mit mindestens $10\mu\text{g/l}$ zwar im Referenzbereich, sind aber laut oben erläuteter Festlegung als pathologisch zu werten. 42 Patienten (78%) zeigen eine Serumkonzentration von 25-Hydroxyvitamin D unter $20\mu\text{g/l}$.

Für 1,25-Vitamin D liegen insgesamt Werte von 53 Patienten vor. Der Mittelwert aller Serumkonzentrationen liegt bei $33,9\text{ ng/l}$ ($\pm 17,5$), der mittlere Wert im männlichen Kollektiv beträgt $33,3\text{ ng/l}$ ($\pm 19,5$), im weiblichen Kollektiv $34,4\text{ ng/l}$ ($\pm 9,3$).

Der Referenzbereich von 1,25-Vitamin D wird vom Labor mit $20\text{--}67\text{ng/l}$ angegeben. Für diese Arbeit wurde den Standardabweichungen folgend festgelegt, dass bei einer Serumkonzentration unter 30ng/l ein leichter Mangel, unter 22ng/l ein mittelgradiger Mangel, sowie bei einem Wert des 1,25-Vitamin D unter 15ng/l ein schwerer Mangel vorliegt. Bei 28 (53%) Patienten liegt eine Serumkonzentration des 1,25-Dihydroxyvitamin D unter 30ng/l vor.

Tabelle 2: Zusammenfassung

	Total	Männer	Frauen
25-OH-Vit.D $\mu\text{g/l}$	10,8 ($\pm 4,1$)	10,1 ($\pm 8,1$)	12,5 ($\pm 7,4$)
1,25-Vit. D ng/l	33,9 ($\pm 17,5$)	33,3 ($\pm 19,5$)	34,4 ($\pm 9,3$)
Parathormon ng/l	62,3 ($\pm 96,7$)	68 (± 114)	48,6 ($\pm 13,9$)
Calcitonin ng/l	18,5 ($\pm 8,1$)	18,6 ($\pm 6,7$)	18,1 ($\pm 10,4$)

3.3 Urinanalyse

Es liegen Ergebnisse der Urinuntersuchungen von 55 Patienten auf Crosslinks, also Deoxypyridinoline vor. Im Mittel beträgt die Crosslinkskonzentration $8,7\text{ nmol/mmol}$ Kreatinin ($\pm 4,1$). Von den männlichen Patienten liegen 40 Ergebnisse vor, deren Mittelwert bei $8,7\text{ nmol/mmol}$ Kreatinin ($\pm 4,5$) im Urin liegt, die 15 Werte der Patientinnen ergeben einen Mittelwert von $8,6\text{ nmol/mmol}$ Krea-

tinin (+/-3,1). Die Mittelwerte sowohl der Männer, als auch der Frauen liegen deutlich über dem oberen Wert des Referenzbereiches.

Der Referenzbereich der Crosslinks im Urin für ein männliches Kollektiv wird vom Labor mit 2,3 bis 5,4nmol/l angegeben. Für ein weibliches Kollektiv liegt der Referenzbereich bei 3 bis 7,4nmol/l. In dieser Arbeit wurden alle Messungsergebnisse, die den oberen Wert des Referenzbereiches überschreiten als pathologisch eingestuft.

Ein überwiegender Teil der Patienten erhielt eine Analyse des 24 Stunden Sammelurins. Der Mittelwert für Calcium im Urin liegt bei 43 Patienten bei 3,4 mmol/24 Stunden (+/-2,2), für anorganisches Phosphor beträgt das Ergebnis aus 42 Untersuchungen 21,3mmol/24 Stunden (+/-11,1). Die Kreatinin Clearance konnte von 36 Patienten bestimmt werden und ergibt einen Mittelwert von 107,9 ml/min (+/- 43,8).

3.4 Funktionsteste

3.4.1 Elastase-1 im Stuhl

Es liegen 36 Ergebnisse von Stuhluntersuchungen auf pankreatische Elastase-1 zur Erfassung einer exokrinen Pankreasinsuffizienz vor. Bei 15 Patienten ist die Elastase-1 im Stuhl unter 100µg/g und demnach liegt eine schwere exokrine Insuffizienz vor. Davon betroffen sind 12 Männer und 3 Frauen. Eine mittlere bis leichte Insuffizienz entspricht einer Elastase-1-Aktivität unter 200µg pro Gramm Stuhl. Bei 12 Patienten, respektive 9 Männern und 3 Frauen, liegen die Elastase-1 – Werte unter 200µg. Eine Enzymaktivität der Elastase-1 über 200µg pro Gramm Stuhl gilt als normal, das heißt, es kann keine exokrine Pankreasinsuffizienz festgestellt werden. 9 Patienten, respektive 5 Männer und 4 Frauen haben eine Enzymaktivität über 200µg pro Gramm Stuhl.

Der Mittelwerte aller Untersuchungen der Elastase-1 im Stuhl beträgt 159,4µg/g Stuhl (+/-160,8).

Aufgrund der Angaben des Labors wie zum Beispiel unter 500µg oder unter 20 µg werden in diesen Fällen die Angaben in echte Werte umgewandelt (>500µg = 500, < 20µg = 19).

Tabelle 3: Elastase-1

	Total	%	Männer	%	Frauen	%
Elastase-1 < 100µg/g	15	42	12	46	3	30
Elastase-1 < 200µg/g	12	33	9	35	3	30
Elastase-1 > 200µg/g	9	25	5	19	4	40
Gesamtanzahl	36	100	26	72	10	28

3.4.2 Laktose H₂-Atemtest

Bei 44 Patienten wurde ein Laktose H₂-Atemtest durchgeführt. Bei 10 Patienten fiel dieser Test pathologisch aus, das heißt, bei diesen Patienten war der H₂-Gehalt der Atemluft nach 120 Minuten größer als 20 parts per million. Von den 32 Messergebnissen der Männer waren 6 pathologisch und 2 grenzwertig, damit fraglich pathologisch. Es liegen 12 Ergebnisse der Frauen vor, von denen 4 pathologisch und 2 grenzwertig sind.

Tabelle 4: Laktose H₂ Atemtest

	Total	%	Männer	%	Frauen	%
Normal	30	68	24	75	6	50
Pathologisch	10	23	6	19	4	33
Grenzwertig	4	9	2	6	2	17
Gesamtanzahl	44	100	32	73	12	27

3.4.3 Osteodensometrie

Bei 32 Patienten, 25 Männer und 7 Frauen, wurde eine Osteodensometrie an der Lendenwirbelsäule mittels DXA durchgeführt. Die Befunde beinhalten den BMD in g/cm², T-Score in Prozent und Standardabweichung, sowie den Z-Score in Prozent und Standardabweichung. BMD bedeutet Bone Mineral Density, also Knochenmineralgehalt. Der T-Score ist ein Vergleichswert zum 30 jährigen Erwachsenen. Der Wert des Z-Score steht im Vergleich zum Alterskollektiv gleichen Geschlechts. Aufgenommen in diese Arbeit sind nur die Standardabweichungen des Z- Score.

Der Mittelwert aller Z-Score Standardabweichungen beträgt $-0,9$ ($\pm 1,5$). Die Werte der 25 untersuchten Männer ergeben im Mittel $-1,3$ ($\pm 1,5$). Die 7 Befunde der Frauen ergeben $0,18$ ($\pm 0,81$) als Mittelwert der Z-Score Standardabweichungen. Als pathologisch wurden alle Ergebnisse gewertet, die im Bereich -2 bis -1 der Z- Score Standardabweichung liegen.

Tabelle 5: Osteodensometrie mittels DXA

	Total	Männer	Frauen
BMD g/cm	0,94 (\pm 0,15)	0,92 (\pm 0,16)	1,01 (\pm 0,11)
T (30) %	85,7 (\pm 14,3)	83,2 (\pm 14,4)	94,5 (\pm 9,6)
T (30) SD	- 1,44 (\pm 1,45)	- 1,69 (\pm 1,4)	- 0,54 (\pm 0,94)
Z- Score %	90,3 (\pm 15,4)	87,1 (\pm 15,2)	102 (\pm 9,1)
Z- Score SD	- 0,95 (\pm 1,51)	- 1,27 (\pm 1,51)	0,18 (\pm 0,81)

3.5 Morphologische Veränderungen

Es wurden im Rahmen der Datenerhebung auch die Befunde der bildgebenden diagnostischen Verfahren ausgewertet.

Von den 62 Patienten liegen 60 Sonographiebefunde, 32 Befunde der Computertomographie und 10 MRCP- Befunde vor.

Sonographisch wurden 12 Angaben zu Zysten und Pseudozysten des Pankreas, 5 Angaben über Raumforderungen oder den Verdacht auf Raumforderung und 56 Berichte von Kalzifikationen und Steinbildungen im Pankreas beschrieben.

Bei 32 Patienten, die eine Computertomographie erhalten haben, werden 9 Befunde von Zysten und Pseudozysten beschrieben, keinen Anhalt für Raumforderungen und 30 Angaben über Kalzifikationen des Pankreas gemacht.

Kernspintomographisch werden bei 10 Patienten 3 Zysten und Pseudozysten angegeben, 2 Raumforderungen beschrieben und 7 Angaben über Kalzifikationen und Steinbildungen im Pankreas gemacht.

Tabelle 6: Morphologie

	Total	%	Männer	%	Frauen	%
Anzahl	62	100	46	74	16	26
Morphologie :						
Sonographie	60	97	44	96	16	100
- Zysten / PZ	12	19	10	22	2	12
- Raumforderung	5	8	3	6	2	12
- Kalzifikationen/ Lith.	56	90	44	96	12	75
Computertomographie	32	52	28	61	4	25
- Zysten / PZ	9	14	9	19	0	0
- Raumforderung	0	0	0	0	0	0
- Kalzifikationen/ Lith.	30	48	27	58	3	18
Magnetresonanztomogr.	10	16	8	17	2	12
- Zysten / PZ	3	5	3	6	0	0
- Raumforderung	2	3	1	2	1	6
- Kalzifikationen/ Lith.	7	11	7	15	0	0

3.6 Korrelationen und Chi Quadrat Test zwischen einzelnen Parametern

3.6.1 Korrelation zwischen 25-OH-Vitamin D und Elastase-1

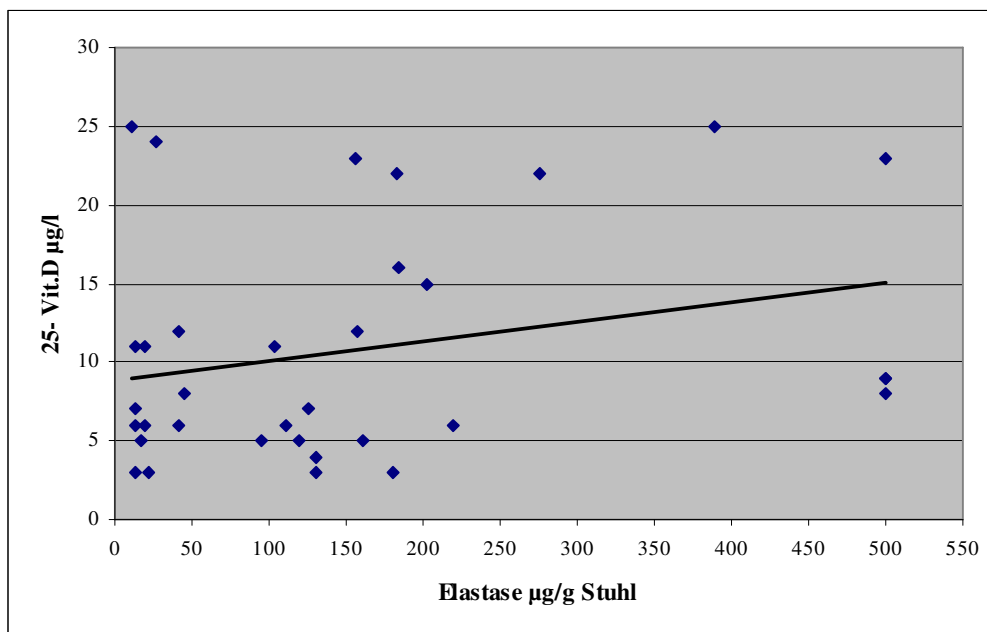
Die Korrelation des 25-OH-Vitamin D, das die endogene Bildung und Zufuhr von Vitamin D repräsentiert, mit der Elastase-1 im Stuhl diente der Untersuchung, ob sich ein statistischer Zusammenhang zwischen einem Vitamin D Mangel des Patienten mit einer exokrinen Pankreasinsuffizienz erheben lässt.

Der t-Test für eine Stichprobe ergab für 25-OH-Vitamin D einen Mittelwert von 10,8µg/l, der gegenüber dem, vom Labor angegebenen Mittelwert einer Normalbevölkerung signifikant vermindert ist ($p < 0,001$), bei einem 95 % Confidenzintervall von -29,77 bis -25, 62. Die Korrelation der Werte ergab einen Koeffizienten von $r = 0,260$, was auf einen geringen Zusammenhang beider Werte schließen lässt. Der Chi-Quadrat-Test auf 2*2 Feldern ergab mittels Korrektur nach Yates eine Prüfgröße vom 0,72.

Tabelle 7: Chi-Quadrat-Test für 25-OH-Vitamin D und Elastase-1

	25-OH-Vitamin D pathologisch	25-OH-Vitamin D normal	Insgesamt
Elastase pathologisch	22	4	26
Elastase normal	5	3	8
Insgesamt	27	7	34

Abbildung 1: Darstellung der Daten von 25-OH-Vit D und Elastase-1



3.6.2 Korrelation zwischen 1,25-Vitamin D und Elastase-1

Die Auswertung dieser Parameter soll zeigen, ob sich ein statistischer Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration von 1,25-Vitamin D und dem Marker der exokrinen Insuffizienz, der Elastase-1 im Stuhl finden lässt.

Im t-Test für eine Stichprobe wurde ein signifikant zur Normalbevölkerung verminderter Mittelwert des 1,25-Vitamin D von 33,58ng/l festgestellt ($p < 0,001$) bei einem 95%CI von $-14,79$ bis $-5,03$.

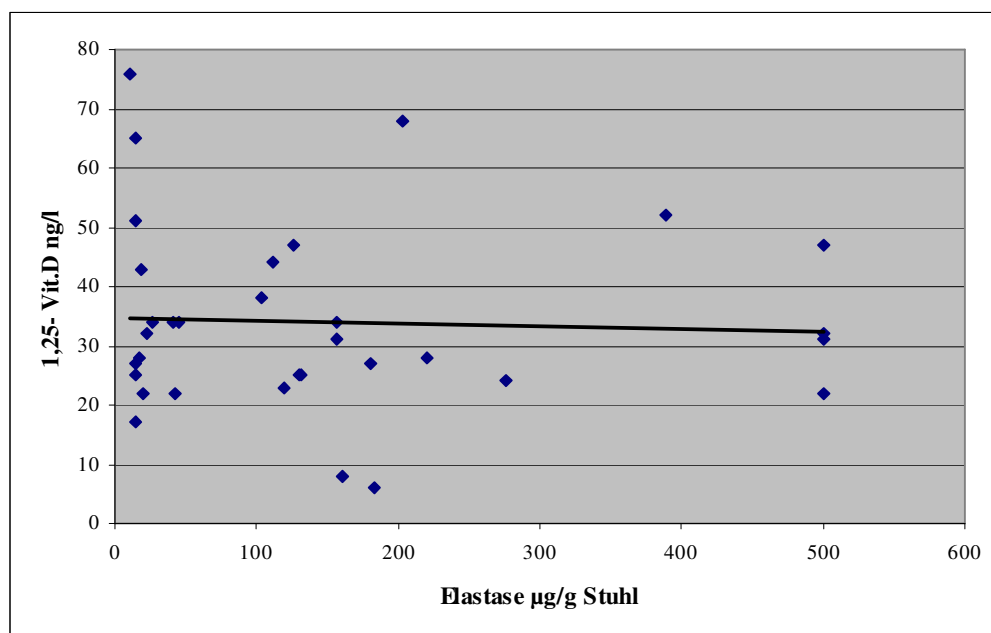
Die Korrelation beider Werte ergab einen Koeffizienten von $r = -0,047$, der auf keinen nennenswerten Zusammenhang der Parameter deutet.

Im Vierfeldertest mittels Yates Korrektur konnte bei einer Prüfgröße von 0,103 keine Abhängigkeit zwischen den Parametern hergestellt werden.

Tabelle 8: Chi-Quadrat-Test für 1,25-Vitamin D und Elastase-1

	1,25-Vitamin D pathologisch	1,25-Vitamin D normal	Insgesamt
Elastase pathologisch	3	22	25
Elastase normal	0	8	8
Insgesamt	3	30	33

Abbildung 2: Darstellung der Daten für 1,25-Vitamin D und Elastase-1



3.6.3 Korrelation zwischen Crosslinks und Elastase-1

Die Korrelation der Crosslinks im Urin und der im Stuhl gemessenen Elastase-1 soll Aufschluss darüber liefern, ob ein gesteigerter Knochenstoffwechsel mit einer exokrinen Pankreasinsuffizienz in Zusammenhang gebracht werden kann.

Bei der geschlechtsspezifischen Auswertung der Crosslinks ergab der t-Test für eine Stichprobe sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen einen signifikant zur normalen Vergleichsbevölkerung erhöhten Mittelwert. Der Mittelwert der Männer lag bei 8,93 nmol/ mmol Kreatinin, bei $p < 0,001$ und einem 95% CI von 3,58 bis 6,58. Bei den Frauen lag der Mittelwert bei 8,66 nmol/mmol Kreatinin, bei $p = 0,001$ und einem 95% CI von 1,67 bis 5,24.

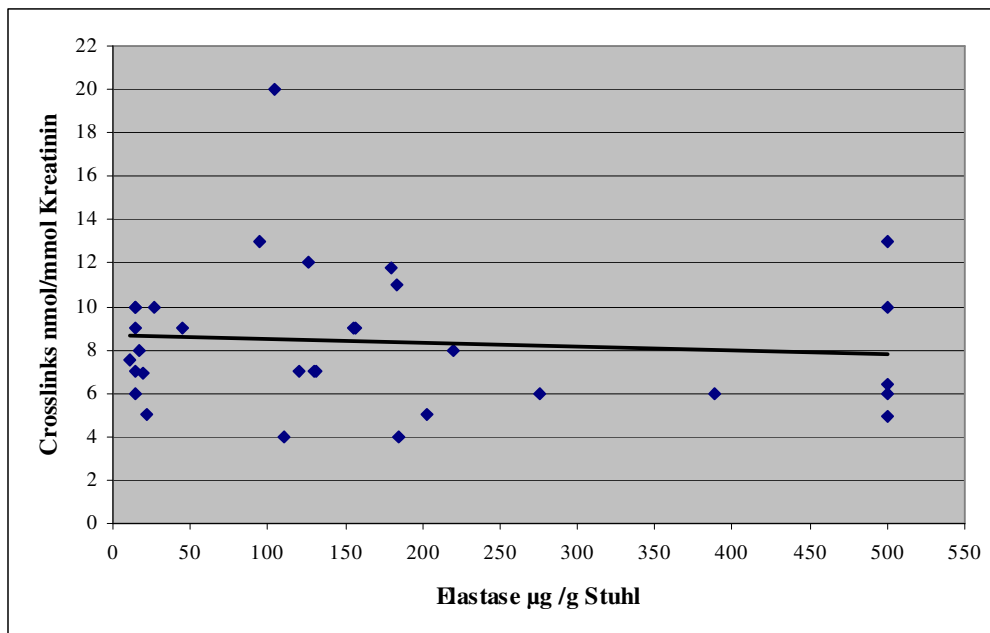
Die Korrelation der Crosslinks, nicht in Geschlechter getrennt, und der Elastase-1 ergab einen $r = 0,098$, woraus sich kein eindeutiger Zusammenhang zwischen den Parametern herleiten lässt.

Der Vierfeldertest unter Einbeziehung der Yates Korrektur bestätigte die Unabhängigkeit der Werte voneinander. Die Prüfgröße ergab den Wert 2,04.

Tabelle 9: Chi-Quadrat-Test für Crosslinks und Elastase-1

	Elastase pathologisch	Elastase normal	Insgesamt
Crosslinks pathologisch	18	4	22
Crosslinks normal	5	5	10
Insgesamt	23	9	32

Abbildung 3: Darstellung der Daten für Crosslinks und Elastase-1



3.6.4 Korrelation zwischen Crosslinks und 25-OH-Vitamin D

Die Korrelation mit den Crosslinks als Marker für einen erhöhten Knochenumsatz mit 25-OH-Vitamin D soll zeigen, ob im Patientenkollektiv ein Zusammenhang zwischen einem Vitamin D Mangel und Knochenstoffabbau besteht.

Im t-Test für eine Stichprobe wurden für die Crosslinks signifikant erhöhte, und für 25-OH-Vitamin D signifikant erniedrigte Mittelwerte im Vergleich zu der Normalbevölkerung ermittelt.

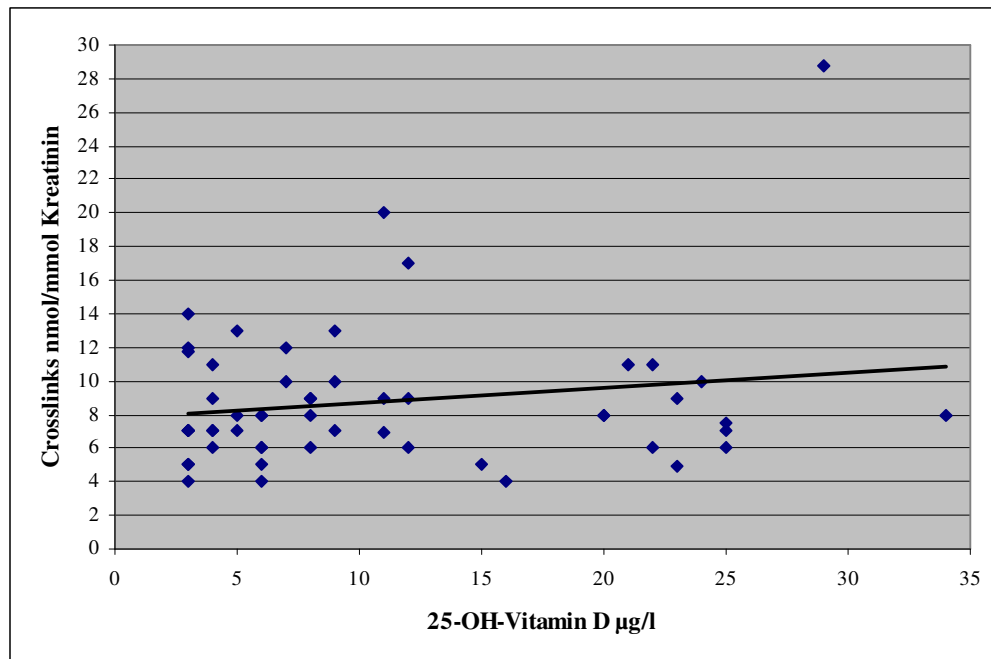
Die Korrelation der beiden Parameter ergab einen Koeffizienten von $r = 0,180$, was auf einen schwachen Zusammenhang hindeutet.

Im Vierfeldertest konnte nach Korrektur nach Yates bei einer Prüfgröße von 0,45 keine Abhängigkeit hergestellt werden.

Tabelle 10: Chi-Quadrat-Test für 25-OH-Vitamin D und Crosslinks

	25-OH-Vitamin D pathologisch	25-OH-Vitamin D normal	Insgesamt
Crosslinks pathologisch	29	10	39
Crosslinks normal	11	3	14
insgesamt	40	13	53

Abbildung 4: Darstellung der Daten für Crosslinks und 25-OH-Vitamin D



3.6.5 Korrelation zwischen Crosslinks und 1,25-Vitamin D

In dieser Korrelation soll überprüft werden, ob sich ein statistischer Zusammenhang zwischen dem Abbauprodukt des Knochenstoffwechsels und 1,25-Vitamin D im Patientenkollektiv herstellen lässt.

Die Ergebnisse des t-Tests für eine Stichprobe für Crosslinks ergaben signifikant erhöhte Mittelwerte, die für 1,25-Vitamin D signifikant erniedrigte Mittelwerte im Vergleich zur Normalbevölkerung.

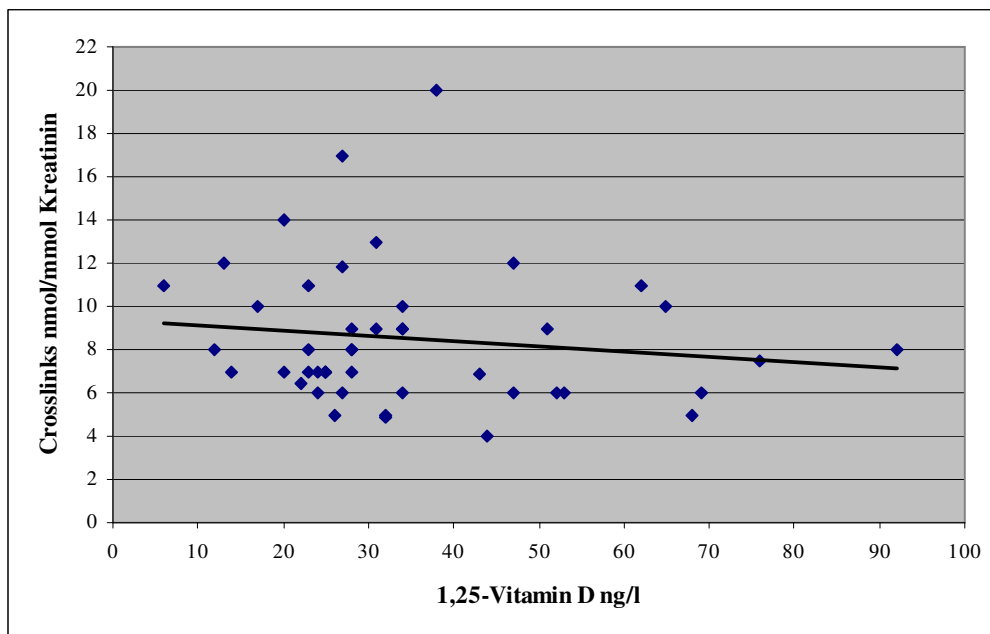
Die Korrelation ergab einen Koeffizienten von $r = -0,135$ für die Parameter. Dieses deutet auf einen schwachen Zusammenhang hin.

Im Chi-Quadrat-Test mit Korrektur nach Yates konnte keine Abhängigkeit des Wertepaares bei einer Prüfgröße von 0,73 nachgewiesen werden.

Tabelle 11: Chi-Quadrat-Test für 1,25-Vitamin D und Crosslinks

	1,25-Vitamin D pathologisch	1,25-Vitamin D normal	Insgesamt
Crosslinks pathologisch	20	15	35
Crosslinks normal	4	7	11
Insgesamt	24	22	46

Abbildung 5: Darstellung der Daten für Crosslinks und 1,25-Vitamin D



3.6.6 Korrelation zwischen 1,25-Vitamin D und Z-Score der Osteodensometrie

Die Korrelation dieser beiden Parameter prüft die Frage, ob sich ein Mangel an 1,25-Vitamin D auf den Z-Score der Osteodensometrie auswirkt. Der Z-Score der Osteodensometrie steht im Vergleich zum Alterskollektiv des gleichen Geschlechts.

Im t-Test für eine Stichprobe ergab sich ein signifikant zur Normalbevölkerung erniedrigter Mittelwert von $-0,96$ für den Z-Score der Osteodensometrie, bei einer Signifikanz von $0,001$ und einem 95% CI von $-1,51$ bis $-0,41$.

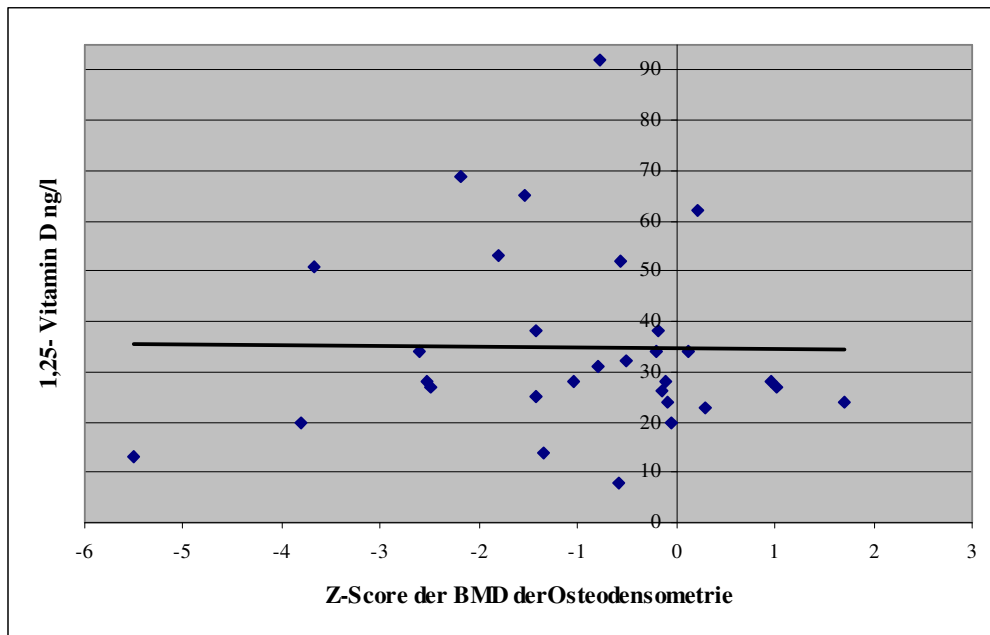
Die Korrelation der Parameter ergab einen Koeffizienten von $r = -0,014$, der auf einen sehr geringen Zusammenhang schließen lässt.

Im Chi-Quadrat-Test mit Korrektur nach Yates konnte bei einer Prüfgröße von $0,10$ keine Abhängigkeit der Parameter voneinander nachgewiesen werden. Für den Chi-Quadrat-Test wurde jeder Wert für 1,25-Vitamin D, der $1-2$ Standardabweichungen unterhalb des Mittelwertes des Referenzbereiches $43,5$ ng/l, als pathologisch kategorisiert.

Tabelle 12: Chi-Quadrat-Test für 1,25- Vitamin D und Z-Score der Osteodensometrie

	1,25-Vitamin D pathologisch	1,25-Vitamin D normal	Insgesamt
Z-Score pathologisch	3	10	13
Z-Score normal	2	15	17
Insgesamt	5	25	30

Abbildung 6: Darstellung der Daten für 1,25-Vitamin D und des Z-Scores der Osteodensometrie



3.6.7 Korrelation zwischen 25-OH-Vitamin D und Z-Score der Osteodensometrie

Die Fragestellung dieser Korrelation ist der zu prüfende Zusammenhang zwischen dem Vitamin D Haushalt und der Knochendichtemessung. Ein Mangel an 25-OH-Vitamin D führt der Annahme nach zu einer verminderten Knochendichte und damit zu einem erniedrigten Z-Score.

Im t-Test für eine Stichprobe wurde für den Z-Score ein signifikant erniedrigter Mittelwert im Vergleich zur Normalbevölkerung festgestellt. Die Signifikanz betrug 0,001 bei einem 95% CI von $-1,51$ bis $-0,41$. Die mittlere Konzentration an 25-OH-Vitamin D im Serum ist gegenüber der Normalbevölkerung signifikant vermindert bei $p < 0,001$ und einem CI von 95% von $-29,77$ bis $-25,62$.

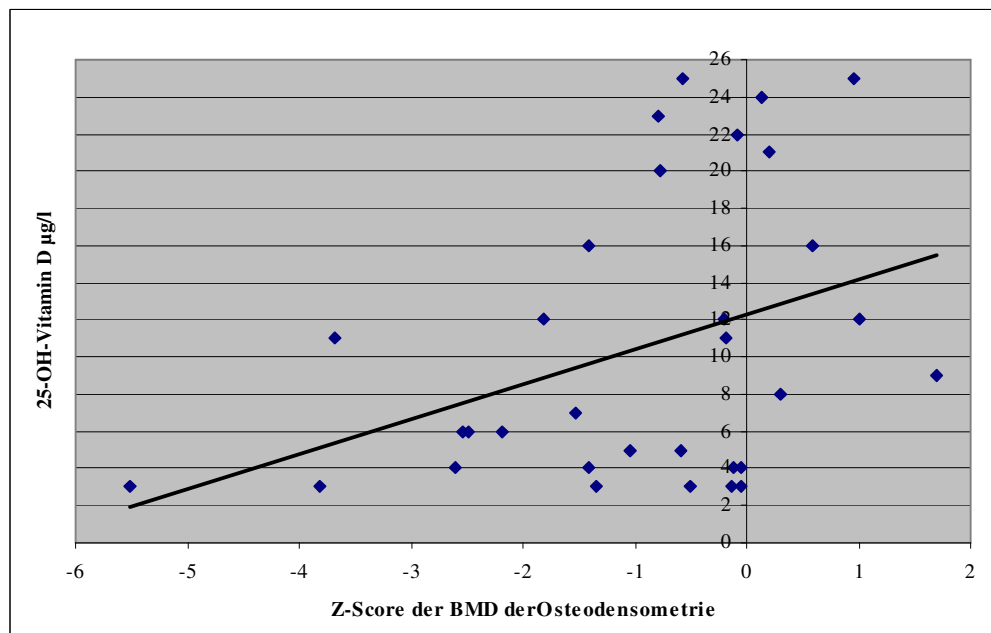
Die Korrelation der Wertepaare ergab einen Koeffizienten von $r = 0,361$. Dies weist auf einen Zusammenhang zwischen 25-OH-Vitamin D und Z-Score der Osteodensometrie hin.

Im Chi-Quadrat-Test mit Yates Korrektur ergab sich mit der Prüfgröße von 4,16 auf dem Signifikanzniveau von $p = 0,05$ eine Abhängigkeit der Parameter, allerdings nicht bei $p = 0,01$.

Tabelle 13: Chi-Quadrat-Test für 25-OH-Vitamin D und Z-Score der Osteodensometrie

	25-OH-Vitamin D pathologisch	25-OH-Vitamin D normal	Insgesamt
Z-Score pathologisch	13	0	13
Z-Score normal	12	7	19
Insgesamt	25	7	32

Abbildung 7: Darstellung der Daten für 25-OH-Vitamin D und den Z-Score der Osteodensometrie



3.6.8 Korrelation zwischen Crosslinks und Z-Score

Die Korrelation dieser Parameter dient der Fragestellung, ob sich eine erhöhte Ausscheidung von Crosslinks im Urin als Marker eines gesteigerten Knochenabbaus erwartungsgemäß auf die Ergebnisse einer Knochendichtemessung in unserem Patientenkollektiv auswirkt.

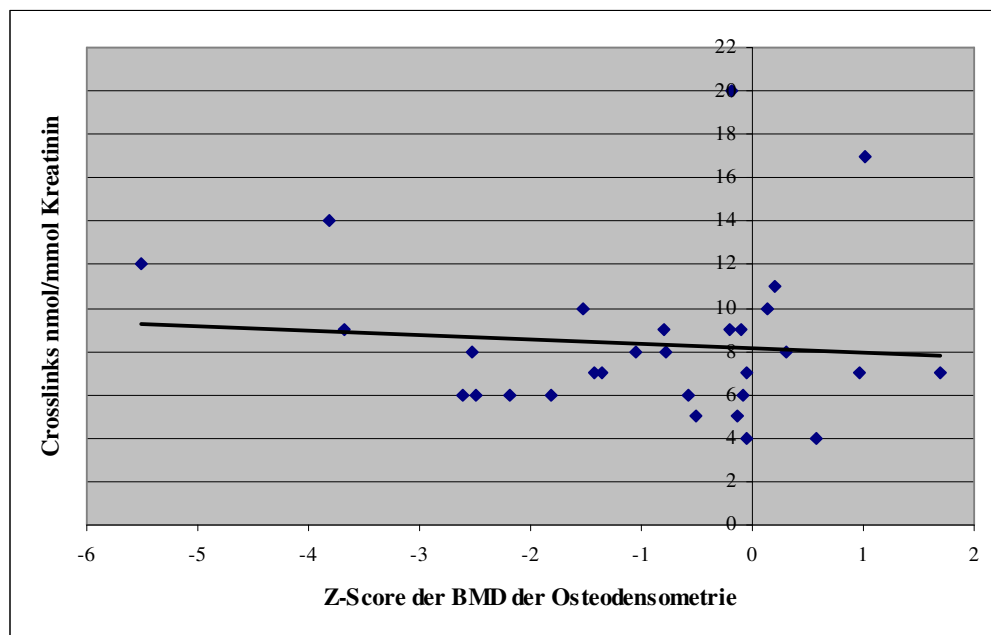
Die statistische Auswertung ergab einen Koeffizienten von $r = -0,09$, was auf einen schwachen Zusammenhang schließen lässt.

Im Chi-Quadrat-Test mittels Yates Korrektur ergab sich mit einer Prüfgröße von 5,17 auf dem Signifikanzniveau $p= 0,05$, nicht jedoch für $p= 0,01$ eine Abhängigkeit der Parameter voneinander.

Tabelle 14: Chi-Quadrat-Test für Crosslinks und Z- Score der Osteodensometrie

	Z-Score pathologisch	Z-Score normal	Insgesamt
Crosslinks pathologisch	12	10	22
Crosslinks normal	0	8	8
Insgesamt	12	18	30

Abbildung 8: Darstellung der Daten der Crosslinks und des Z-Scores



3.6.9 Korrelation zwischen Elastase-1 und Z-Score

Die Fragestellung dieser Korrelation ist, ob sich eine exokrine Pankreasinsuffizienz, messbar mit der Enzymaktivität der Elastase-1 im Stuhl auf die Messung bzw. das Ergebnis der Knochendichte auswirkt. Elastase-1 unter $200\mu\text{g}$ pro Gramm Stuhl gilt als pathologisch, der Z-Score der Osteodensometrie wird als

pathologisch eingestuft, wenn der Wert mehr als eine Standardabweichung unterhalb des Mittelwertes beträgt.

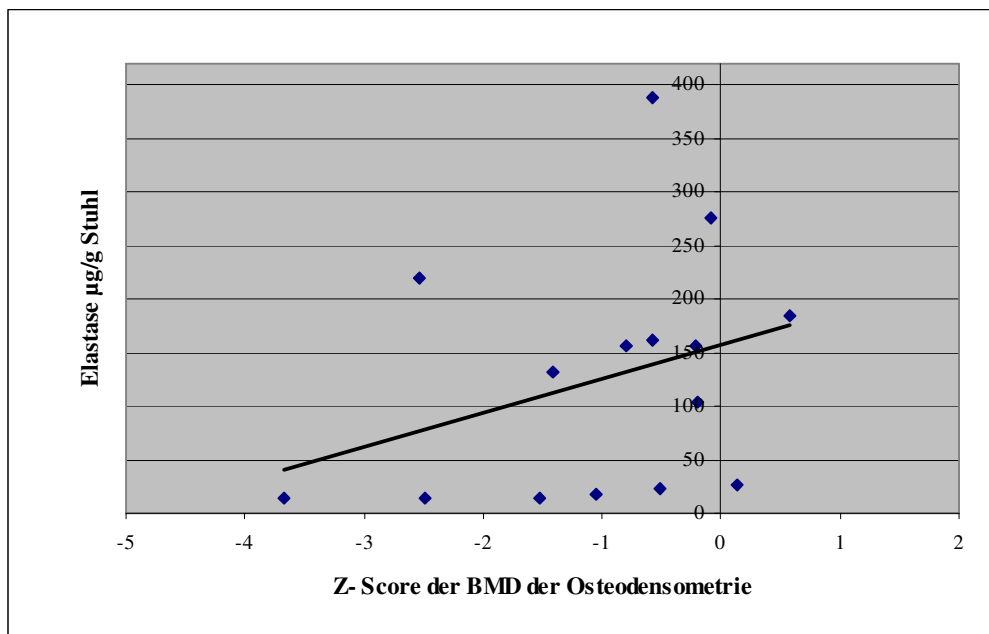
Die Korrelation der beiden Parameter ergab einen Koeffizienten von $r = 0,325$, woraus sich ein Zusammenhang ableiten lässt.

Im Chi-Quadrat-Test mit Korrektur nach Yates ergab sich eine Prüfgröße von 0,15, damit konnte keine Abhängigkeit der Wertepaare festgestellt werden. Bei kleiner Fallzahl wendeten wir den Exakten Test nach Fisher und Yates für 2×2 Felder an, der ein p_0 von 0,47 ergab, und damit deutlich über dem kritischen Wert von 0,05 liegt.

Tabelle 15: Chi-Quadrat-Test für Elastase-1 und Z-Score der Osteodensometrie

	Z-Score pathologisch	Z-Score normal	Insgesamt
Elastase-1 pathologisch	5	7	12
Elastase-1 normal	1	2	3
Insgesamt	6	9	15

Abbildung 9: Darstellung der Daten für Elastase-1 und Z-Score der Osteodensometrie



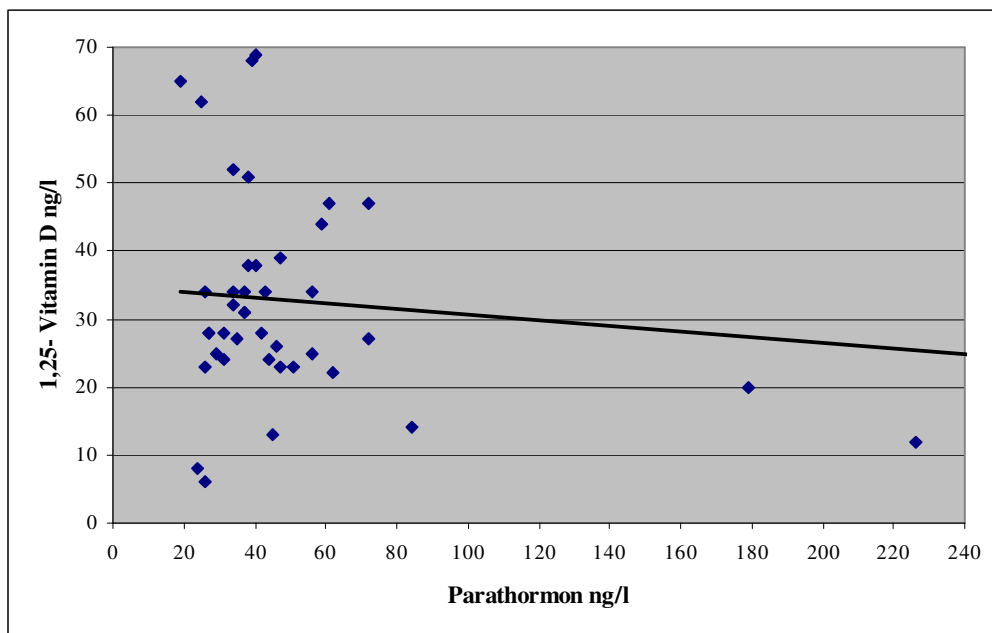
3.6.10 Korrelation zwischen Parathormon und 1,25-Vitamin D

Diese Korrelation soll die Abhängigkeit zwischen Parathormon und 1,25-Vitamin D im Serum prüfen. Parathormon wirkt unter anderem auf die Differenzierung von Osteoblasten und Osteoklasten im Regelkreis des Knochenstoffwechsels, stimuliert desweiteren die körpereigene Bildung von 1,25-Vitamin D und nimmt somit am Vitamin D- und Knochenstoffwechsel komplex teil. Ein Mangel an 1,25-Vitamin D führt physiologischerweise zu einer Erhöhung der Parathormonkonzentration im Serum.

Im t-Test für eine Stichprobe zeigte sich der Mittelwert für Parathormon mit 62,33ng/l erhöht, jedoch nicht signifikant erhöht zur normalen Vergleichsbevölkerung, bei einer Signifikanz von $p=0,085$ und einem 95% CI von $-3,53$ bis $53,20$.

Die Korrelation der beiden Parameter ergab einen Koeffizienten von $r=-0,279$, der auf einen Zusammenhang hin deutet.

Abbildung 10: Darstellung der Daten für Parathormon und 1,25-Vitamin D



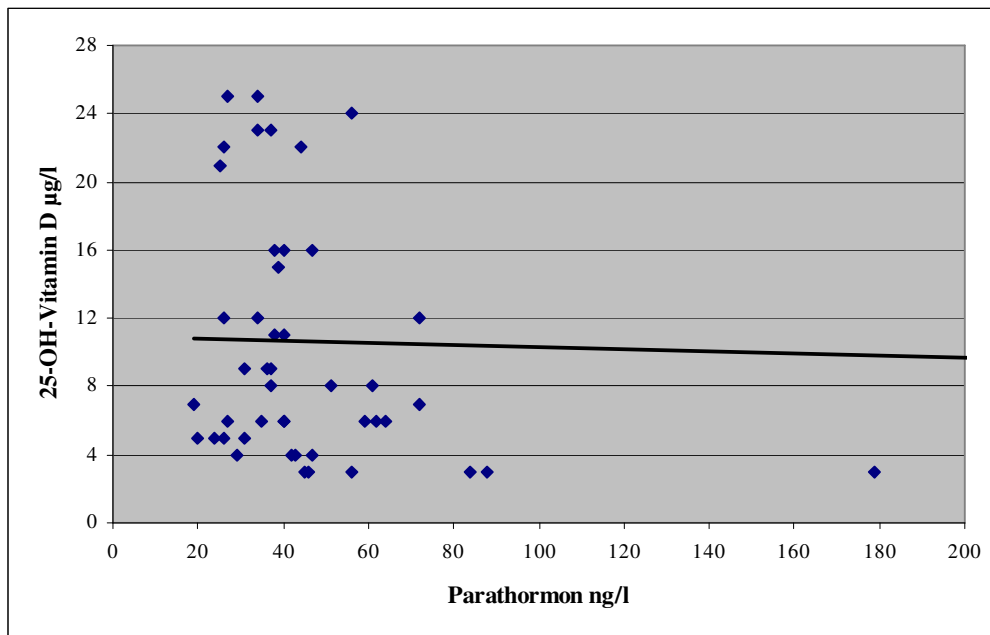
3.6.11 Korrelation zwischen Parathormon und 25-OH-Vitamin D

Die Korrelation zwischen Parathormon und 25-OH-Vitamin D soll den engen physiologischen Zusammenhang beider Parameter im Calcium-, Knochenstoffwechsel und Vitamin D Haushalt in unserem Patientenkollektiv aufzeigen. Parathormon wird im Körper bei Hypocalciämie und Vitamin D Mangel kompensatorisch vermehrt gebildet und ausgeschüttet. Die Ausschüttung wird von einem feed-back-Mechanismus reguliert und hängt neben der Konzentration von Vitamin- D, noch von anderen Faktoren ab.

Im t-Test für eine Stichprobe ist der Mittelwert für 25-OH-Vitamin D im Serum signifikant erniedrigt im Vergleich mit der Normalbevölkerung. Der Mittelwert für Parathormon zeigte sich im t-Test im Vergleich nicht signifikant erhöht

Die Auswertung des Wertepaares ergab einen Koeffizienten von $r = -0,076$, was auf einen sehr schwachen Zusammenhang der beiden Parameter schließen lässt.

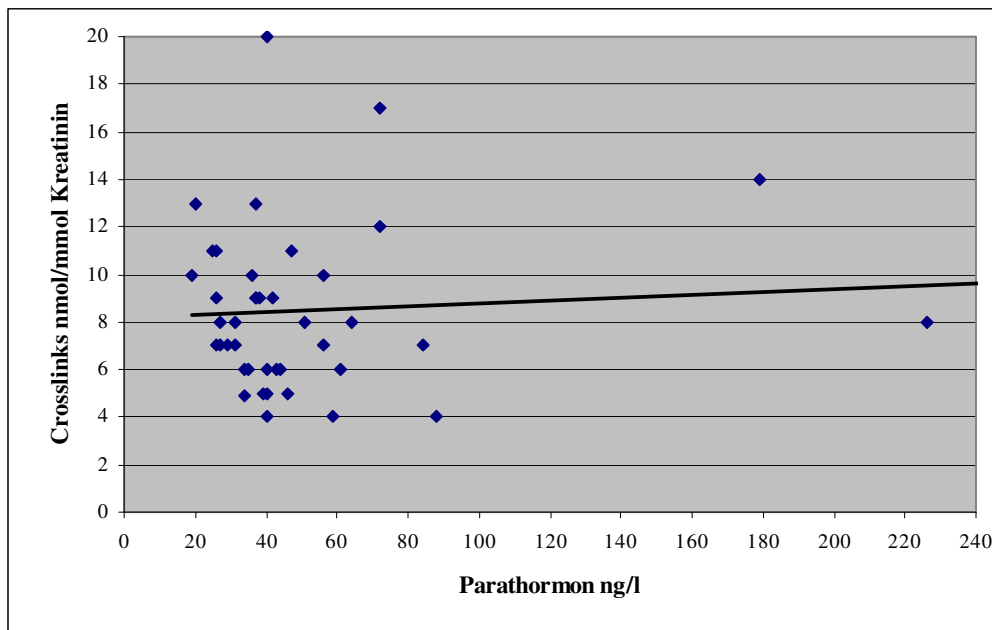
Abbildung 11: Darstellung der Daten für Parathormon und 25-OH-Vitamin D



3.6.12 Korrelation zwischen Parathormon und Crosslinks

Die Korrelation dieser beiden Parameter soll prüfen, ob zwischen Parathormon, zu dessen Funktionen die Stimulierung der Knochenresorption mit Freisetzung von Calcium und Phosphat aus dem Knochen gehört, und dem Knochenabbau-produkt im Urin, den Crosslinks ein statistischer Zusammenhang herzustellen ist. Die Korrelation von Parathormon im Serum und Crosslinks im Urin ergab einen Koeffizienten von $r = 0,182$, dies lässt keinen eindeutigen Zusammenhang erkennen.

Abbildung 12: Darstellung der Daten für Parathormon und Crosslinks



3.6.13 Chi-Quadrat-Test von H₂-Atemtest und Elastase-1

Der H₂-Atemtest wird zur Bestimmung einer Laktoseintoleranz durchgeführt. Das Testergebnis gilt als pathologisch, wenn der H₂- Anteil in der Atemluft des Patienten nach 2 Stunden nach Testbeginn größer als 20 Parts per Million ist. Der Test liefert keine Ergebnisse in absoluten Zahlen, sondern wird als normal, grenzwertig oder pathologisch ausgewertet. Die Elastase-1 Bestimmung im Stuhl dient der Quantifizierung einer exokrinen Pankreasinsuffizienz. Als normal gilt eine Enzymaktivität im Stuhl über 200µg pro Gramm Stuhl. Werte unter 200µg pro

Gramm Stuhl gelten als pathologisch erniedrigt und sprechen für eine exokrine Insuffizienz.

Im Chi-Quadrat-Test unter Berücksichtigung der Yates Korrektur sollen diese beiden Parameter auf ihre Abhängigkeit voneinander geprüft werden. Das Ergebnis liefert mit einer Prüfgröße von 0,005 keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Ergebnis des H₂-Atemtest und der Elastase-1 im Stuhl. Wegen der niedrigen Fallzahl wendeten wir zusätzlich den Exakten Test nach Fisher und Yates an, der ein $p=0,33$ ergab und damit über dem kritischen Wert von 0,05 liegt.

Tabelle 16: Chi-Quadrat-Test für H₂-Atemtest und Elastase-1 im Stuhl

	H ₂ Test pathologisch	H ₂ Test normal	Insgesamt
Elastase-1 pathologisch	7	12	19
Elastase-1 normal	2	5	7
Insgesamt	9	17	26

3.6.14 Chi-Quadrat-Test von H₂-Atemtest und 25-OH-Vitamin D

Die Untersuchung dieser beiden Parameter mittels Chi-Quadrat-Test soll prüfen, ob ein Zusammenhang zwischen einer Laktoseunverträglichkeit und der Konzentration von 25-OH-Vitamin D im Serum im Patientenkollektiv besteht. Der H₂-Atemtest gilt als pathologisch, wenn der Gehalt an H₂ in der Atemluft über 20 parts per million nach 120 Min nach Testbeginn beträgt. Ein pathologisches Ergebnis deutet auf eine Laktoseunverträglichkeit hin. Im Patientenkollektiv liegen 10 pathologische und 4 grenzwertige Ergebnisse des H₂-Atemtests vor. Im Chi-Quadrat-Test sind die grenzwertigen Untersuchungsergebnisse in die Gruppe der pathologischen H₂-Tests mit eingeflossen. Im t-Test für eine Stichprobe zeigte sich der Mittelwert für 25-OH-Vitamin D im Serum signifikant erniedrigt im Vergleich zur Normalbevölkerung.

Im Chi-Quadrat-Test konnte mit einer Prüfgröße von 0,139 keine signifikante Abhängigkeit der beiden Parameter nachgewiesen werden.

Tabelle 17: Chi-Quadrat-Test von H₂-Atemtest und 25-OH-Vitamin D

	25-OH-Vitamin D pathologisch	25-OH-Vitamin D normal	Insgesamt
H ₂ Test pathologisch	11	3	14
H ₂ Test normal	22	8	30
Insgesamt	33	11	44

3.6.15 Chi-Quadrat-Test von H₂-Atemtest und 1,25-Vitamin D

Der Chi-Quadrat-Test dieser beiden Parameter prüft, ob zwischen der Serumkonzentration von 1,25-Vitamin D und den Ergebnissen des H₂-Atemtest auf Laktoseunverträglichkeit eine Abhängigkeitsbeziehung besteht. Im Patientenkollektiv findet sich ein signifikant erniedrigter Mittelwert des 1,25-Vitamin D im Vergleich zur Normalbevölkerung mit 33,58 ng/l. Zu prüfen gilt, ob ein erniedrigter Wert für 1,25-Vitamin D im Serum mit einem pathologischen H₂-Atemtest in Zusammenhang gebracht werden kann.

Der Chi-Quadrat-Test mit Korrektur nach Yates für 1,25-Vitamin D und dem H₂-Atemtest ergab keine signifikante Abhängigkeit zwischen den Parametern bei einer Prüfgröße von 0,04. In die Gruppe der pathologischen Untersuchungsergebnisse des H₂-Atemtests sind auch die grenzwertigen Testergebnisse einbezogen worden.

Tabelle 18: Chi-Quadrat-Test für 1,25-Vitamin D und H₂-Atemtest

	1,25-Vitamin D pathologisch	1,25- Vitamin D normal	Insgesamt
H ₂ Test pathologisch	7	6	13
H ₂ Test normal	14	13	27
Insgesamt	21	19	40

3.6.16 Chi-Quadrat-Test zwischen H₂-Atemtest und Crosslinks

Die Untersuchung dieser beiden Parameter dient der Fragestellung, ob sich ein pathologischer H₂-Atemtest als Ausdruck einer Laktoseunverträglichkeit auf die Ausscheidung von Crosslinks im Urin auswirkt. Die Crosslinks sind Kollagenabbauprodukte des Knochenabbaus. Eine Laktoseunverträglichkeit kann eine intestinale Malabsorption nach sich ziehen, die zu einer Störung des Knochenstoffwechsels führen könnte.

Der Chi-Quadrat-Test mit Korrektur nach Yates für den H₂-Atemtest und Crosslinks im Urin konnte weder auf dem Signifikanzniveau $p < 0,005$ noch bei $p < 0,001$ mit einer Prüfgröße von 0,21 eine Abhängigkeit der beiden Parameter voneinander nachweisen.

Tabelle 19: H₂-Atemtest und Crosslinks

	H ₂ Test pathologisch	H ₂ Test normal	Insgesamt
Crosslinks pathologisch	11	21	32
Crosslinks normal	2	8	10
Insgesamt	13	29	42

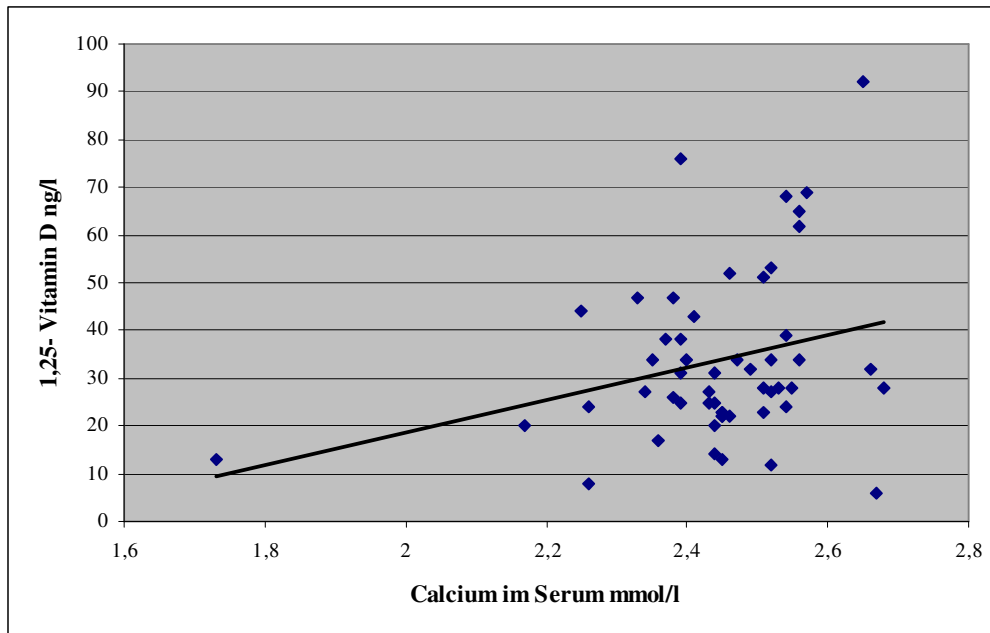
3.6.17 Korrelation zwischen Calcium im Serum und 1,25-Vitamin D

Die Korrelation dieser beiden Parameter dient der Untersuchung, ob sich der im Patientenkollektiv vorhandene signifikant erniedrigte Mittelwert für 1,25-Vitamin D im Serum auf die Serumcalciumkonzentration auswirkt. Ein 1,25-Vitamin D Mangel bewirkt unter anderem eine verminderte intestinale Resorption, sowie verminderte renale Rückresorption von Calcium.

Im t-Test für eine Stichprobe zeigte sich der Mittelwert des Serumcalciums des Patientenkollektivs mit 2,43 mmol/l signifikant erhöht im Vergleich zu der Normalbevölkerung bei einem 95% Confidenzintervall von 1,96 bis 9,26.

Die Korrelation zwischen Calcium im Serum und 1,25-Vitamin D im Serum ergab einen Koeffizienten von 0,278, der auf einen Zusammenhang zwischen den Parametern deutet.

Abbildung 13: Calcium im Serum und 1,25-Vitamin D



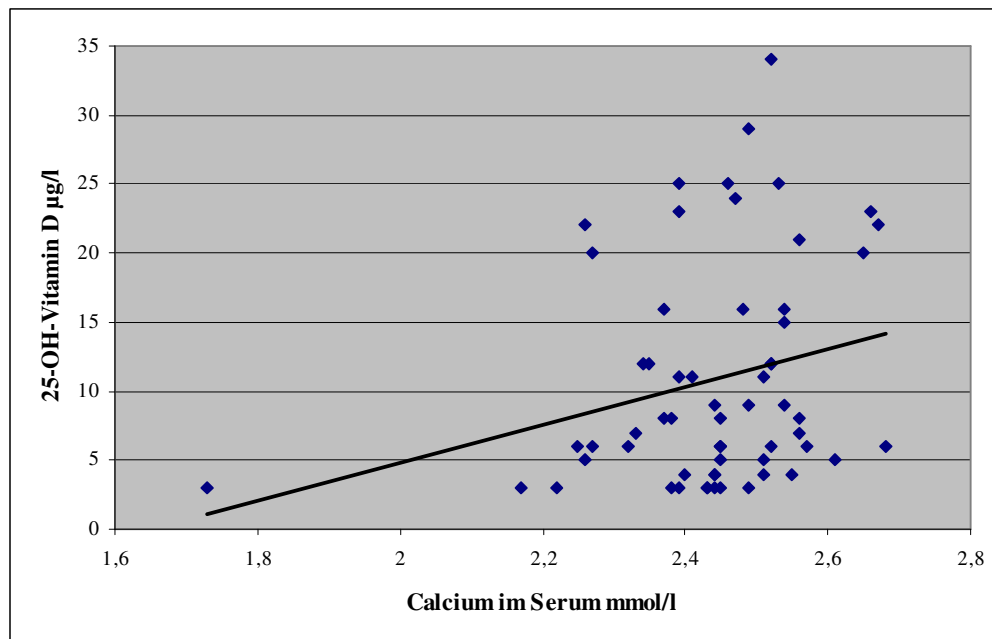
3.6.18 Korrelation zwischen Calcium im Serum und 25-OH-Vitamin D

Die Korrelation zwischen dem biologisch inerten 25-OH-Vitamin D und Calcium im Serum dient der Fragestellung, ob sich ein Mangel der Speicherform des Vitamin D, das über Hydroxylierung in der Niere in die biologische aktive Form umgewandelt wird, auf den Calciumspiegel im Serum auswirkt.

Im t-Test für eine Stichprobe ist der Mittelwert für 25-OH-Vitamin D mit $10,8\mu\text{g/l}$ signifikant vermindert im Vergleich zu der Normalbevölkerung, der Mittelwert des Serumcalciums des Patientenkollektivs ist signifikant erhöht.

Die Korrelation der beiden Parameter ergibt einen Korrelationskoeffizienten von $r=0,25$, was auf einen Zusammenhang schließen lässt.

Abbildung 14: Calcium im Serum und 25-OH-Vitamin D

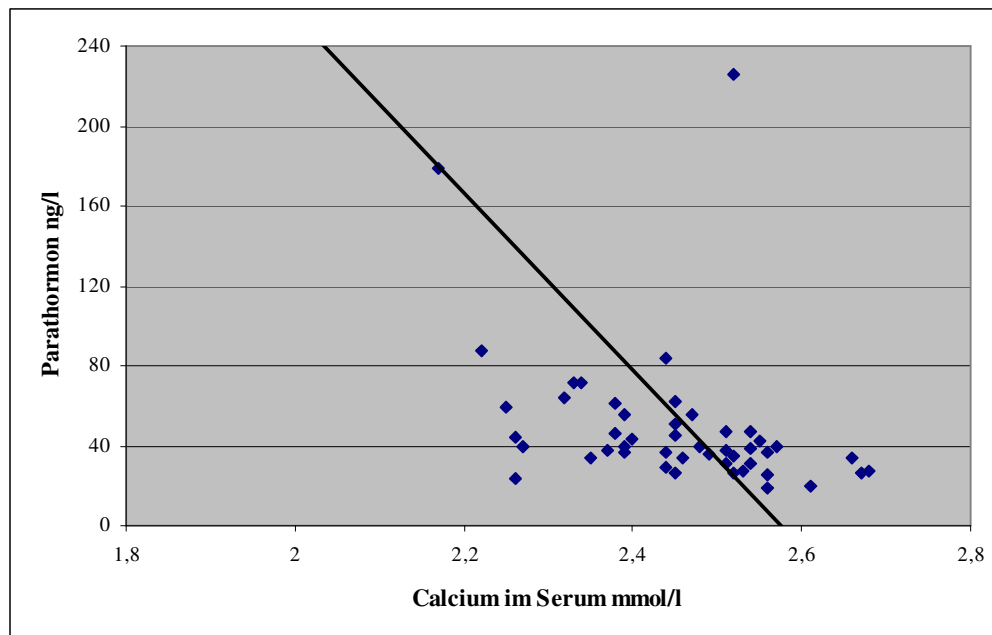


3.6.19 Korrelation zwischen Calcium im Serum und Parathormon

Parathormon spielt im Calciumhaushalt eine wichtige Rolle. Parathormon fördert die Knochenresorption und setzt so Calcium aus dem Knochen frei. Ferner reduziert es die Ausscheidung von Calcium im Urin und bewirkt indirekt eine gesteigerte intestinale Resorption von Calcium. Die Korrelation zwischen Serumcalcium und Parathormonkonzentration soll den engen Zusammenhang der beiden Parameter nachweisen. Der vom Labor angegebene Referenzbereich des Parathormon im Serum beträgt 10 – 65ng/l. Der Mittelwert im Patientenkollektiv beträgt 62,3ng/l (+/- 96,6), damit ist der Mittelwert erhöht, jedoch nicht signifikant im Vergleich zur Normalbevölkerung.

Die Korrelation zwischen Serumcalcium und Parathormon ergibt einen Koeffizienten von $r=0,71$, womit die enge Beziehung der beiden Parameter nachgewiesen ist.

Abbildung 15: Serumcalcium und Parathormon



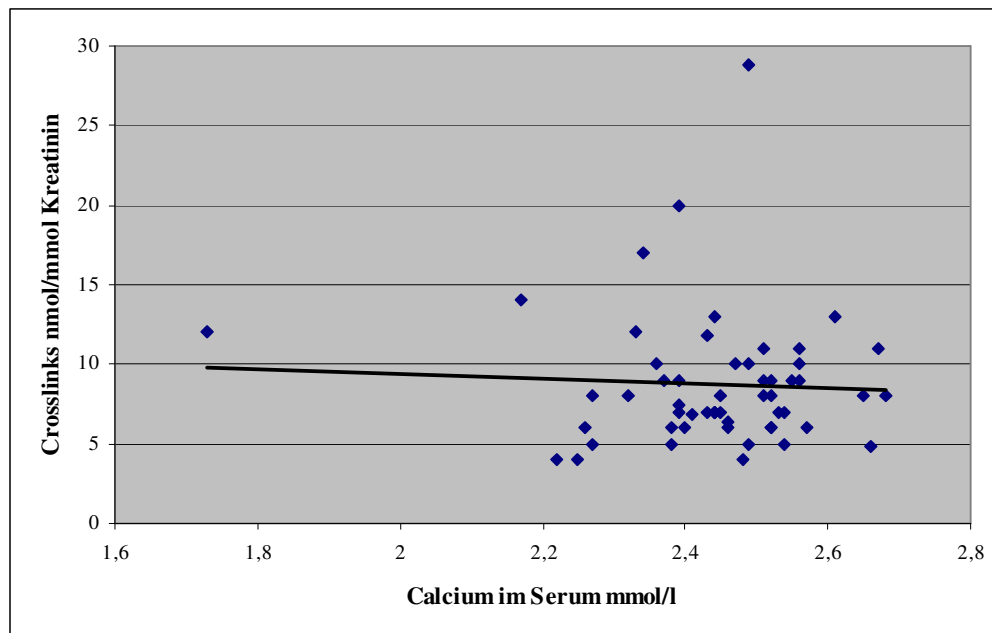
3.6.20 Korrelation zwischen Calcium im Serum und Crosslinks im Urin

Die Untersuchung dieser beiden Parameter dient der Fragestellung, ob sich die Serumkonzentration von Calcium mit der Ausscheidung der Crosslinks im Urin in Zusammenhang bringen lässt. Die Crosslinks sind Abbauprodukte aus einem erhöhten Knochenabbau und sind im Urin nachweisbar. Bei gesteigertem Knochenabbau wird vermehrt Calcium freigesetzt, das zum Teil der Aufrechterhaltung eines konstanten Serumcalciumspiegels dient. Desweiteren führt eine dauerhaft negative Calciumbilanz im Körper zu einer Abnahme des Knochenmineralgehaltes.

Im Patientenkollektiv ist der Mittelwert der Crosslinks im Urin mit 8,73nmol/mmol Kreatinin signifikant erhöht, ebenso ist der Mittelwert des Calciums im Serum signifikant erhöht.

Die Korrelation zwischen Serumcalcium und Crosslinks im Urin ergibt einen Koeffizienten von $r = -0,05$, womit kein Zusammenhang zwischen diesen beiden Parametern hergestellt werden kann.

Abbildung 16: Serumcalcium und Crosslinks im Urin



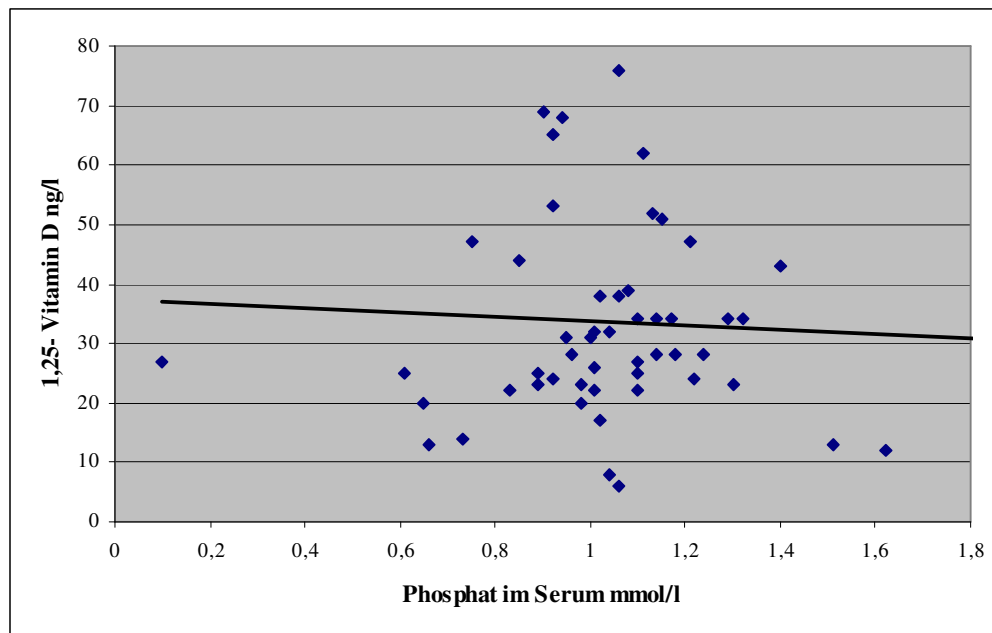
3.6.21 Korrelation zwischen Phosphat im Serum und 1,25-Vitamin D

Im Calcium- und Knochenhaushalt des Körpers spielen sowohl Phosphat als auch 1,25-Vitamin D eine große Rolle. Das biologisch aktive 1,25-Vitamin D fördert die Knochenmineralisation, indem es den Einbau von Phosphat stimuliert. Des Weiteren beeinflusst 1,25-Vitamin D die Resorption von Phosphat aus dem Dünndarm und die Ausscheidung von Phosphat über die Niere.

Der vom Labor angegebene Referenzbereich für Serumphosphat liegt zwischen 0,77 und 1,50 mmol/l. Der Mittelwert dieses Patientenkollektivs beträgt 1,06 mmol/l und ist im Vergleich zur Normalbevölkerung signifikant erhöht bei einem 95% Confidenzintervall von 0,89 bis 1,00. Der Mittelwert für 1,25-Vitamin D ist mit 33,5 ng/l signifikant erniedrigt.

Die Korrelation zwischen Phosphat im Serum und 1,25-Vitamin D soll den engen physiologischen Zusammenhang der beiden Parameter nachprüfen. Der Korrelationskoeffizient des Wertepaares ergibt $r = -0,05$, womit sich kein Zusammenhang zwischen Phosphat und 1,25-Vitamin D im Serum des Patientenkollektivs nachweisen lässt.

Abbildung 17: Phosphat im Serum und 1,25-Vitamin D

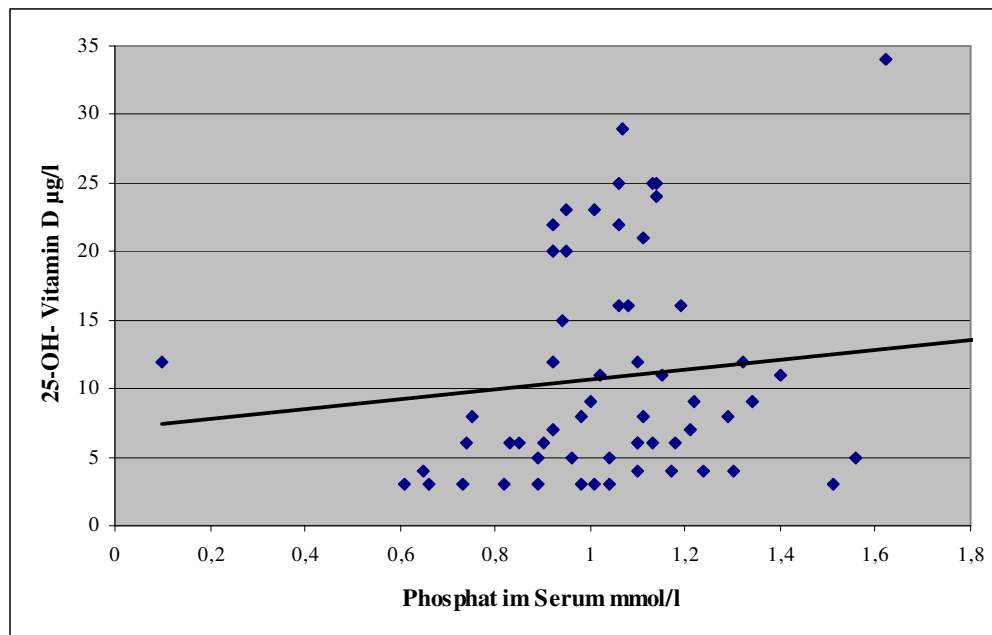


3.6.22 Korrelation zwischen Phosphat im Serum und 25-OH-Vitamin D

Die Konzentration von 25-OH-Vitamin D im Serum spiegelt die endogene Bildung und Zufuhr aus der Nahrung wider. Das 25-OH-Vitamin D wird durch Hydroxylierung in eine biologisch aktive Form gewandelt. Ein Mangel an 25-OH-Vitamin D würde sich langfristig auf den Calcium- und Phosphathaushalt, sowie auf den Knochenstoffwechsel auswirken. Die Korrelation zwischen Phosphat im Serum und 25-OH-Vitamin D soll prüfen, ob diese Parameter voneinander in Abhängigkeit zu bringen sind.

Im Patientenkollektiv liegt ein signifikant erniedrigter Mittelwert für 25-OH-Vitamin D, sowie ein signifikant erhöhter Mittelwert für Phosphat im Serum vor. Die Korrelation des Wertepaares ergibt einen Koeffizienten von $r=0,118$, wonach von einem geringen Zusammenhang zwischen Phosphat und 25-OH-Vitamin D im Serum auszugehen ist.

Abbildung 18: Phosphat im Serum und 25-OH-Vitamin D



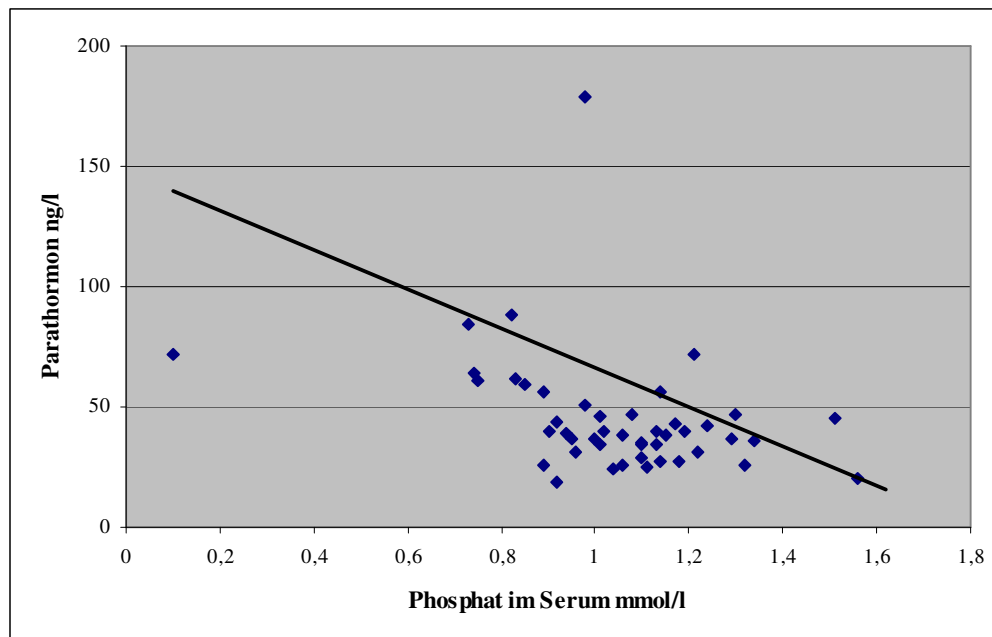
3.6.23 Korrelation zwischen Phosphat im Serum und Parathormon

Parathormon und Phosphat im Serum nehmen beide wichtige Rollen im Vitamin D- und Calciumhaushalt, sowie insbesondere im Knochenstoffwechsel ein. Der Phosphatspiegel im Serum wird unter anderem von Parathormon beeinflusst, in dem Phosphat zusammen mit Calcium aus dem Knochen mobilisiert werden kann, und in dem Parathormon die renale Ausscheidung von Phosphat steigern kann.

Im Patientenkollektiv findet sich sowohl ein signifikant erhöhter Mittelwert für Phosphat im Serum, als auch ein erhöhter Mittelwert für Parathormon. Eine Hyperphosphatämie könnte über eine verminderte Synthese von 1,25-Vitamin D und konsekutiver Hypocalciämie zu einer gesteigerten Bildung und Ausschüttung von Parathormon führen.

Die Korrelation zwischen Phosphat und Parathormon ergibt einen Koeffizienten von $r = -0,20$, was auf einen Zusammenhang zwischen den beiden Parametern hinweist.

Abbildung 19: Phosphat und Parathormon im Serum

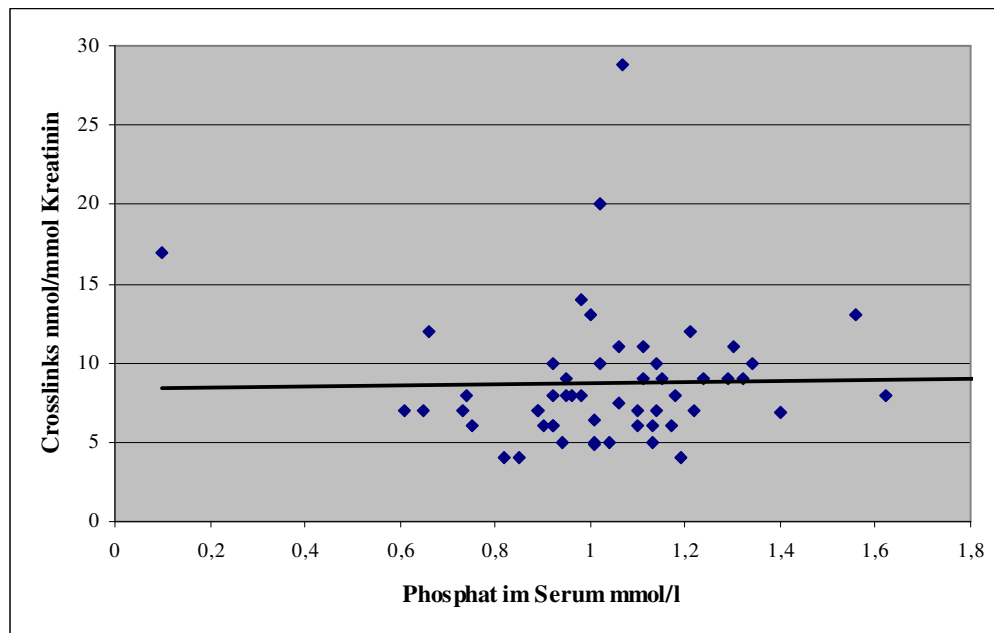


3.6.24 Korrelation zwischen Phosphat im Serum und Crosslinks im Urin

Störungen im Phosphathaushalt haben Auswirkungen auf den Calcium- und Vitamin D- Haushalt und insbesondere auf den Knochenmetabolismus. Ein hoher Anteil des im Körper befindlichen Phosphats ist im Knochen gespeichert. Bei Bedarf kann Phosphat zusammen mit Calcium aus dem Skelettsystem mobilisiert werden, dies kann einen Knochenmasseverlust zu Folge haben. Die Crosslinks sind Aminosäuren, die als Produkte des Knochenabbaus im Urin nachweisbar sind. Die Korrelation zwischen Phosphat im Serum und den Crosslinks dient der Fragestellung, ob die beiden Parameter in Zusammenhang gebracht werden können und, ob eine Abhängigkeitsbeziehung besteht. Die Mittelwerte beider Parameter sind im Patientenkollektiv signifikant erhöht.

Die Korrelation ergibt einen Koeffizienten von $r=0,02$, was auf keinen Zusammenhang zwischen Phosphat im Serum und Crosslinks im Urin hindeutet.

Abbildung 20: Phosphat im Serum und Crosslinks im Urin

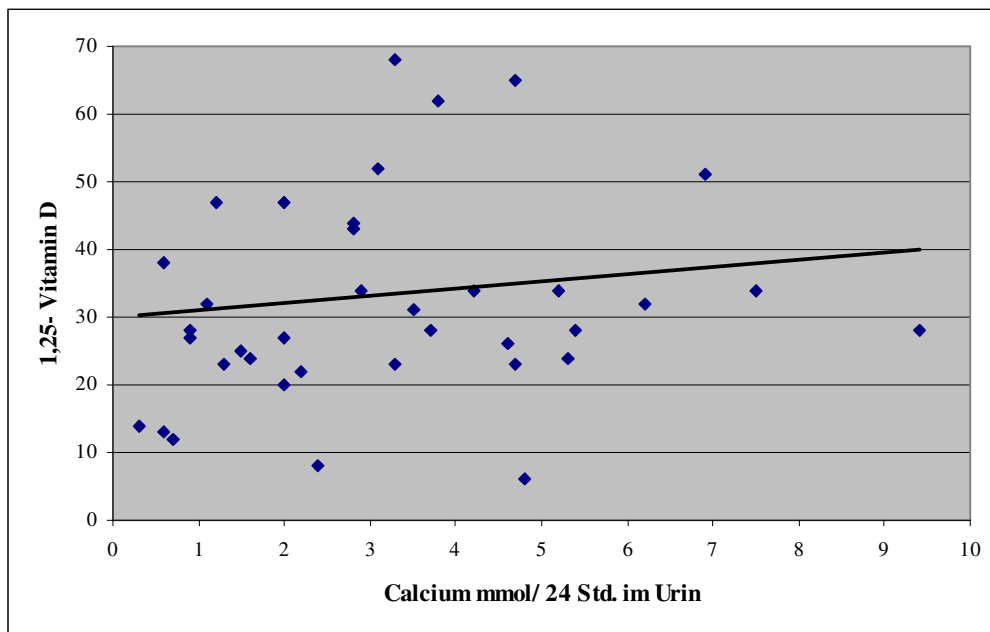


3.6.25 Korrelation zwischen Calcium im Urin und 1,25-Vitamin D im Serum

1,25-Vitamin D, die biologisch aktive Form des D Vitamins hat wichtige Funktionen in der Aufrechterhaltung eines konstanten Calciumspiegels im Körper. Die Zielorgane der 1,25-Vitamin D vermittelten Funktionen sind der Dünndarm, die Niere und das Skelettsystem. Über einen feedback-Mechanismus ist die Serumkonzentration von Parathormon von 1,25-Vitamin D und Calcium abhängig. Calcium spielt unter anderem eine wichtige Rolle bei der Knochenmineralisation. Die Bestimmung der Calciumausscheidung mit dem Urin dient der näheren Untersuchung des Calciumhaushaltes. Hypercalcurie findet sich zum Beispiel bei verstärkter Calciummobilisation aus dem Knochen oder bei Vorliegen eines Hyperparathyreoidismus. Bei Vitamin D Mangel erwarten wir eine verminderte Ausscheidung von Calcium über den Urin. Im Patientenkollektiv liegt ein signifikant verminderter Mittelwert für 1,25-Vitamin D vor. Der Referenzbereich für die Calciumkonzentration im 24 Stunden Sammelurin wird vom Labor mit 3 bis 5 mmol in 24 Stunden angegeben. Der Mittelwert der Calciumausscheidung im Sammelurin des Patientenkollektivs beträgt 3,42 mmol/ 24 Stunden. Im t-Test für eine Stichprobe zeigt sich dieser Mittelwert im Vergleich zur Normalbevölkerung signifikant erhöht bei einem 95% CI von 2,68 bis 4,08 mmol in 24 Stunden.

Die Korrelation zwischen der Calciumausscheidung im 24 Stunden Sammelurin und der Serumkonzentration von 1,25-Vitamin D soll den engen physiologischen Zusammenhang der beiden Parameter prüfen. Das Ergebnis der Korrelation ergibt einen Koeffizienten von $r=0,12$. Dies lässt einen schwachen Zusammenhang des Wertepaares im Patientenkollektiv erkennen.

Abbildung 21: Calcium im Sammelurin und 1,25-Vitamin D im Serum

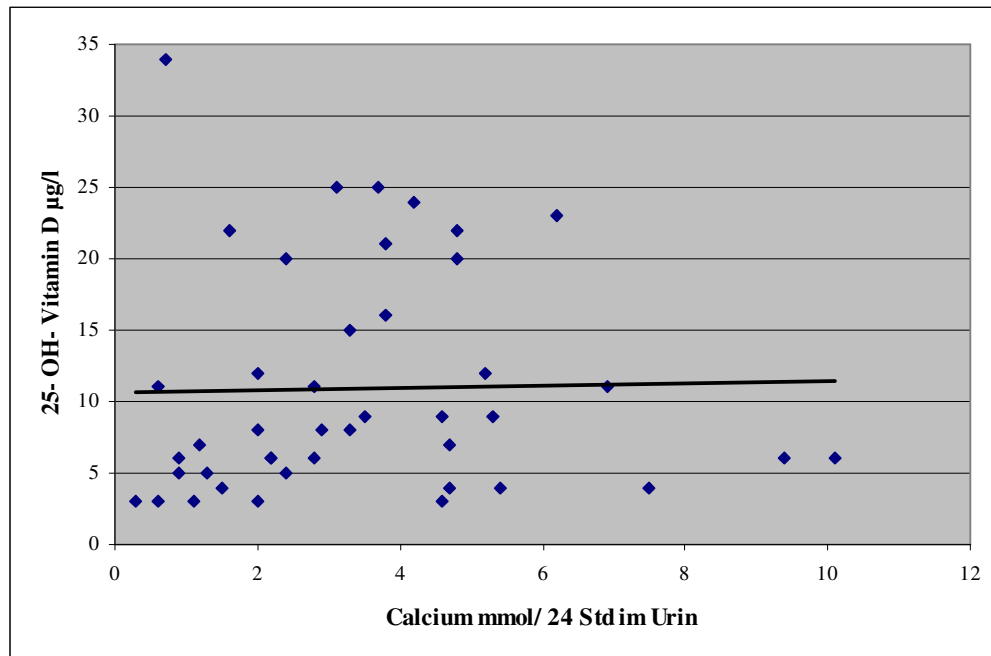


3.6.26 Korrelation zwischen Calcium im Urin und 25-OH-Vitamin D

Das 25-OH-Vitamin D ist die biologisch inerte Vorstufe des 1,25-Vitamin D. Seine Serumkonzentration spricht für die exogene Zufuhr und endogene Bildung von Vitamin D. Die Bestimmung der Calciumausscheidung im Urin trägt zur differenzierten Beurteilung der Calciumhomöostase im Körper bei. Im Patientenkollektiv ist der Mittelwert der Serumkonzentration des 25-OH-Vitamin D mit $10,8\mu\text{g/l}$ signifikant vermindert, so dass wir eine verminderte Ausscheidung von Calcium im Urin erwarten würden. Der Mittelwert des im Sammelurin ausgeschiedenen Calciums im Patientenkollektiv beträgt $3,42\text{ mmol/ 24 Stunden}$ und ist damit ebenfalls signifikant erhöht.

Die Korrelation zwischen 25-OH-Vitamin D und der Calciumausscheidung im 24 Stunden Sammelurin ergibt einen Koeffizienten von $r=0,02$, womit sich kein Zusammenhang zwischen den beiden Parametern herleiten lässt.

Abbildung 22: Calciumausscheidung im Urin und 25-OH-Vitamin D



3.6.27 Korrelation zwischen Calcium im Urin und Calcium im Serum

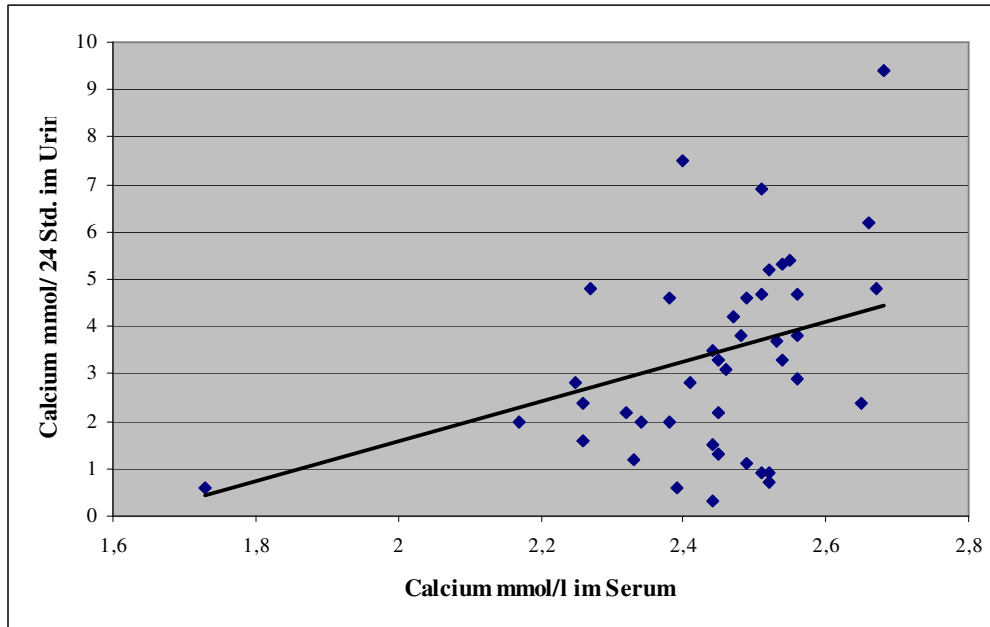
Der Serumcalciumspiegel wird von einer Reihe von Faktoren im Körper konstant gehalten. Es finden sich im Körper drei verschiedene Fraktionen. Zum einen das ionisierte Calcium, das etwa 50% des Gesamtcalciums ausmacht und dem Regelkreis von Vitamin D und Parathormon unterliegt, zum anderen das Protein-gebundene Calcium, dessen Anteil im Körper etwa 45% beträgt, und das in der Labor Diagnostik bestimmt wird. Etwa 5% des Calciums ist im Körper an Anionen gebunden.

Die Calciumausscheidung über den Urin unterliegt vor allem dem Einfluss von 1,25-Vitamin D und Parathormon, die die tubuläre Reabsorption steuern.

Im Patientenkollektiv findet sich sowohl der Mittelwert für die Calciumausscheidung im Sammelurin erhöht, als auch der Mittelwert für das Serumcalcium. Ob diese beiden Parameter voneinander in Abhängigkeit zu bringen sind, soll mittels Korrelationskoeffizienten geprüft werden.

Die Korrelation zwischen Calcium im 24 Stunden Sammelurin und Serumcalcium ergibt $r=0,30$, woraus sich ein Zusammenhang zwischen den Parametern ableiten lässt.

Abbildung 23: Calciumausscheidung im 24 Stunden Sammelurin und Serumcalcium



3.6.28 Korrelation zwischen Calcium im Urin und Parathormon

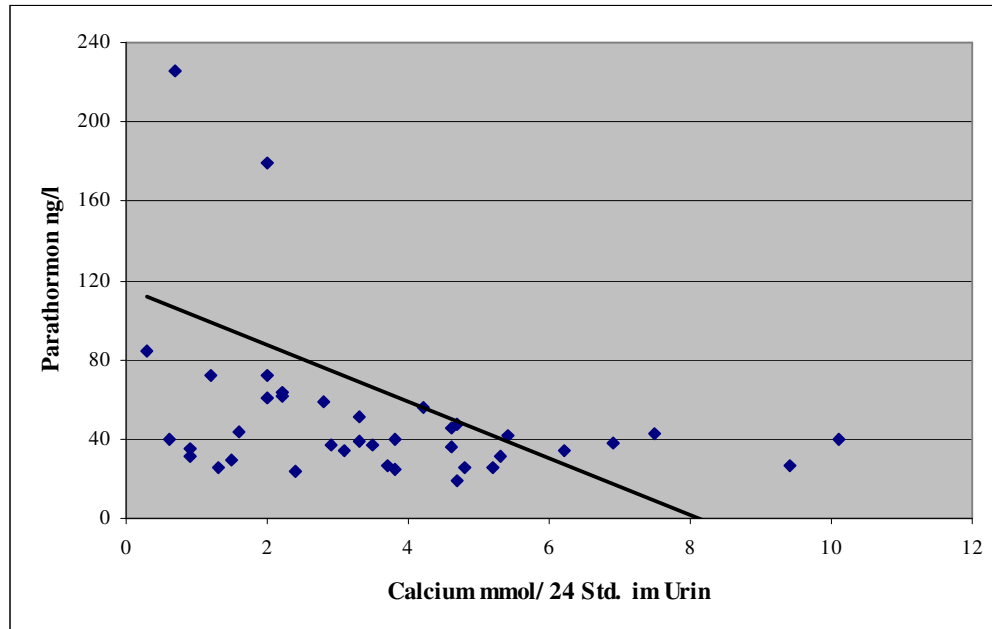
Die Calciumausscheidung im Urin wird maßgeblich von Parathormon gesteuert. Ziel der Parathormonwirkung ist die Konstanthaltung eines physiologischen Calciumserumspiegels. Parathormon wird zum Beispiel bei Hypocalciämie vermehrt ausgeschüttet. Die Zielorgane des Parathormons sind die Niere und das Skelettsystem, sowie die Aktivierung der Hydroxylase, die inertes 25-OH-Vitamin D in biologisch aktives 1,25-Vitamin D wandelt. Ein Mechanismus, das Calcium im Serum konstant zu halten, ist über verminderte oder gesteigerte renale Calciumausscheidung, vermittelt durch Parathormon.

Im Patientenkollektiv findet sich ein erhöhter Mittelwert für Parathormon, sowie eine signifikant erhöhte Ausscheidung von Calcium im 24 Stunden Sammelurin. In wie weit diese beiden Parameter voneinander in Abhängigkeit zu bringen sind,

soll durch Korrelation zwischen Calcium im Urin und Parathormon im Serum ermittelt werden.

Der Korrelationskoeffizient ergibt $r = -0,31$, womit sich ein Zusammenhang zwischen dem Wertepaar nachweisen lässt.

Abbildung 24: Calcium im 24 Stunden Sammelurin und Parathormon im Serum



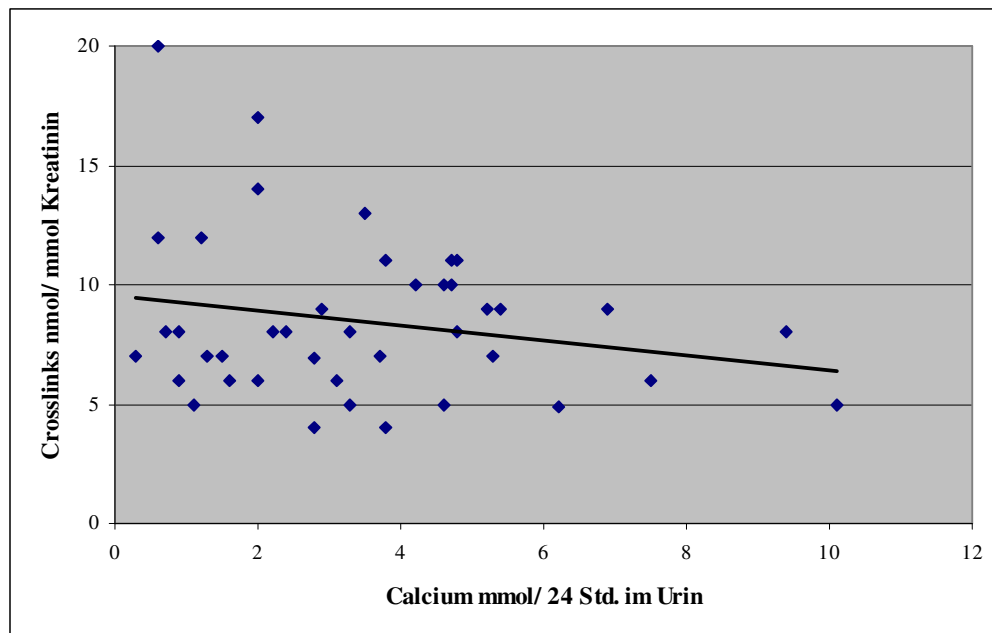
3.6.29 Korrelation zwischen Calcium im Urin und Crosslinks im Urin

Die Crosslinks sind Aminosäuren, die als Abbauprodukte der Knochenresorption im Urin nachweisbar sind. Sie gelten als Marker für einen erhöhten Knochenmasseverlust, wenn ihre Konzentration im Urin gesteigert ist. Bei erhöhtem Knochenmasseverlust wird auch verstärkt Calcium freigesetzt, das mit dem Urin ausgeschieden wird, wenn die Serumkonzentration physiologisch konstant ist.

Im Patientenkollektiv finden sich die Crosslinks signifikant erhöht im Urin und ebenso ist die Calciumausscheidung signifikant gesteigert.

Die Korrelation zwischen der Calciumausscheidung im 24 Stunden Sammelurin und der Konzentration der Crosslinks im Urin soll den Zusammenhang der beiden Parameter voneinander nachweisen. Der Koeffizient ergibt $r = -0,21$, was auf eine Abhängigkeit des Wertepaares hinweist.

Abbildung 25: Calcium im 24 Stunden Sammelurin und Crosslinks im Urin



3.6.30 Korrelation zwischen Phosphat im Urin und 1,25- Vitamin D

1,25-Vitamin D nimmt eine wichtige Funktion im Phosphat- und Calciumstoffwechsel des Körpers ein. Zum Teil im Zusammenspiel mit Parathormon ist das Ziel die Aufrechterhaltung eines konstanten Serumcalciumspiegels. Das anorganische Phosphat im Körper ist eng an den Calciumstoffwechsel gebunden. Ein Großteil des im Körper vorhandenen anorganischen Phosphats ist im Skelettsystem gespeichert. Im Rahmen der Regulierung des Knochen- und Calciumstoffwechsels wird Phosphat je nach Bedarf vermehrt intestinal resorbiert oder beispielsweise vermehrt über den Urin ausgeschieden.

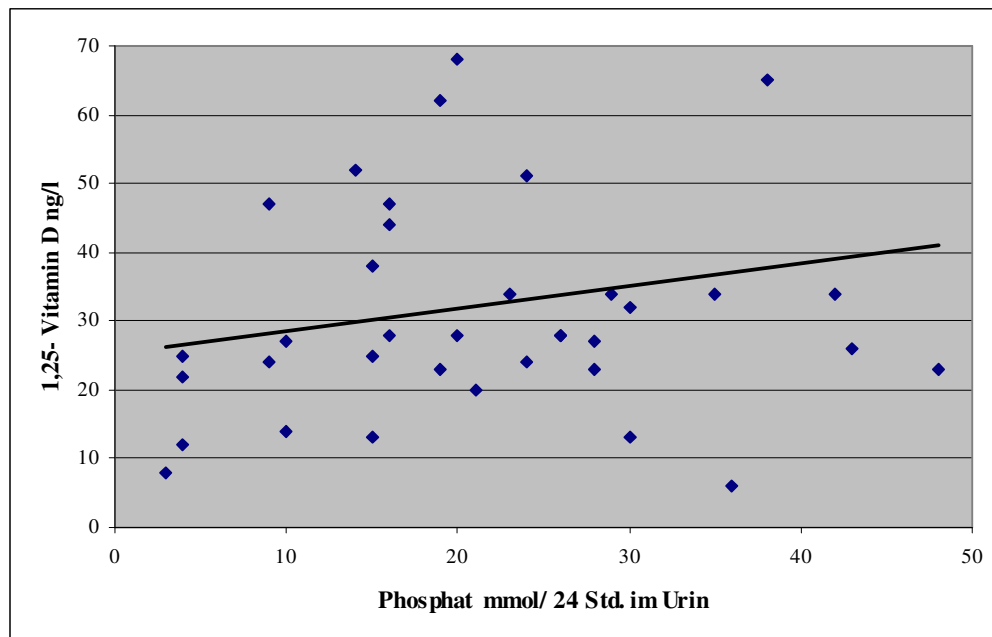
Die Korrelation zwischen der Phosphatausscheidung im 24 Stunden Sammelurin und 1,25-Vitamin D dient der Fragestellung, in wieweit diese beiden Parameter voneinander in Abhängigkeit zu bringen sind.

Im Patientenkollektiv ist die mittlere Serumkonzentration von 1,25-Vitamin D mit 33,5 ng/l signifikant erniedrigt. Der Mittelwert der Phosphatausscheidung im Sammelurin beträgt 21,3 mmol/ 24 Stunden und ist damit erhöht, jedoch nicht signifikant erhöht im Vergleich zu der Normalbevölkerung bei einem 95% Confidenzintervall von -3,15 bis 38,2. Der vom Labor angegebene Referenzbereich

für die Phosphatkonzentration im 24 Stunden Sammelurin beträgt 10–32 mmol/24 Stunden.

Die Korrelation zwischen der Phosphatkonzentration im Sammelurin und der Serumkonzentration von 1,25-Vitamin D ergibt einen Koeffizienten von $r=0,21$, der auf einen Zusammenhang der beiden Parameter hindeutet.

Abbildung 26: Phosphat im 24 Stunden Sammelurin und 1,25-Vitamin D im Serum



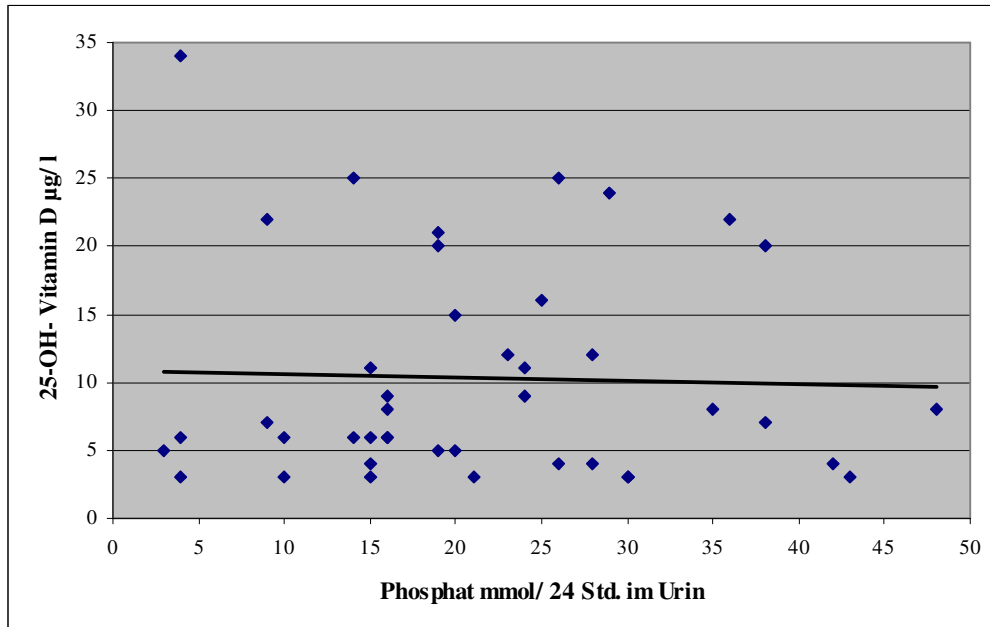
3.6.31 Korrelation zwischen Phosphat im Urin und 25-OH-Vitamin D

Die Phosphatausscheidung im Urin wird im Wesentlichen von 1,25-Vitamin D und Parathormon gesteuert. Der Phosphatspiegel im Serum ist eng an Serumcalcium gekoppelt. 25-OH-Vitamin D wird durch eine nierenständige Hydroxylase in die biologisch aktive Form umgewandelt. Phosphat wird vermehrt renal ausgeschieden, wenn Parathormon kompensatorisch beispielsweise bei Vitamin D Mangel oder Hypocalciämie vermehrt ausgeschüttet wird.

Die Korrelation zwischen der Phosphatausscheidung und 25-OH-Vitamin D soll prüfen, ob die beiden Parameter in Zusammenhang stehen. Im Patientenkollektiv ist der Mittelwert für 25-OH-Vitamin D signifikant erniedrigt. Der Mittelwert der Phosphatkonzentration im 24 Stunden Sammelurin ist erhöht.

Der Koeffizient der Auswertung der Parameter ergibt $r = -0,03$, woraus sich kein Zusammenhang zwischen der Phosphatausscheidung im Urin und der Konzentration von 25-OH-Vitamin D herstellen lässt.

Abbildung 27: Phosphat im 24 Stunden Sammelurin und 25-OH-Vitamin D im Serum



3.6.32 Zusammenfassung der Korrelationen und der Chi-Quadrat-Tests

Für den Chi-Quadrat-Test auf 2*2 Feldern wurden zum Teil kontinuierliche Variable wie zum Beispiel das 25-OH-Vitamin D zunächst in Klassen (kein, leichter, mittelgradiger und schwerer Mangel) eingeteilt. Des Weiteren wurden die Parameter eingestuft in pathologisch und normal. Bei den Parametern, die nicht bereits von Anfang an in Klassen mit leichten oder schwerem Mangel eingeteilt worden sind, wie zum Beispiel 1,25-Vitamin D im Serum oder die Crosslinks im Urin, wurden die Standardabweichungen vom Mittelwert des Referenzbereiches zu Hilfe genommen.

Eine Signifikanz, also eine Abhängigkeit der Parameter voneinander kann mittels Chi-Quadrat-Test in zwei Fällen festgestellt werden:

- 25 OH- Vitamin D und Z- Score der Osteodensometrie bei $p < 0,05$
- Crosslinks und Z- Score der Osteodensometrie bei $p < 0,05$.

Eine Signifikanz auf dem Niveau $p < 0,05$ erreicht man bei einer Prüfgröße von 3,481. Bei $p < 0,01$ muss eine Prüfgröße von 6,635 nachgewiesen werden. Die Prüfgröße ergibt sich aus der Summe der zu erwartenden Häufigkeiten.

Bei den übrigen Wertepaaren erreichten die Prüfgrößen nicht die erforderliche Höhe der Summe der zu erwartenden Häufigkeiten.

Bei kleineren Fallzahlen musste die Korrektur nach Fisher und Yates angewendet werden.

Bei sehr kleinen Fallzahlen wendeten wir den Exakten Test nach Fisher für 2×2 Felder an.

Mittels Korrelationen nach Bravais- Pearson können zwischen den verschiedenen Parametern Zusammenhänge ermittelt werden. Der Korrelationskoeffizient drückt die Stärke des Zusammenhangs aus und liegt zwischen -1 und 1 . Je stärker der statistische Zusammenhang, desto näher liegt der Korrelationskoeffizient an -1 oder $+1$.

- 25- OH-Vitamin D und Elastase-1 ergibt einen Koeffizienten von 0,26
- 25- OH-Vitamin D und Z-Score ergibt einen Koeffizienten von 0,36
- Elastase-1 und Z- Score ergibt einen Koeffizienten von 0,32
- Parathormon und 1,25-Vitamin D ergibt einen Koeffizienten von $-0,27$
- Serumcalcium und 1,25-Vitamin D ergibt einen Koeffizienten von 0,28
- Serumcalcium und 25-OH-Vitamin D ergibt einen Koeffizienten von 0,25
- Serumcalcium und Parathormon ergibt einen Koeffizienten von 0,71
- Serumphosphat und Parathormon ergibt einen Koeffizienten von $-0,2$
- Calcium in Urin und Serumcalcium ergibt einen Koeffizienten von 0,3
- Calcium im Urin und Parathormon ergibt einen Koeffizienten von $-0,31$
- Calcium im Urin und Crosslinks ergibt einen Koeffizienten von 0,21
- Phosphat im Urin und 1,25-Vitamin D ergibt einen Koeffizienten von 0,21

Der t-Test für eine Stichprobe überprüft den Mittelwert eines Parameters der Stichprobe mit dem, vom Labor angegebenen Mittelwert einer normalen Vergleichsbevölkerung bzw. dem Referenzwert. Das Ergebnis gilt als signifikant, wenn $p < 0,05$ liegt.

Das 95% Confidenzintervall gibt den Bereich an, in dem mit 95% Wahrscheinlichkeit der Mittelwert der Grundgesamtheit liegt.

Ergebnisse der t-Tests:

- Crosslinks: Sowohl bei männlichen, als auch weiblichen Patienten ist der Mittelwert der Crosslinks signifikant erhöht.
- 1,25-Vitamin D: Der Mittelwert ist signifikant erniedrigt.
- 25-OH-Vitamin D: Der Mittelwert ist signifikant erniedrigt.
- Parathormon: Der Mittelwert ist erhöht, allerdings nicht signifikant zur Normalbevölkerung
- Z- Score der Osteodensometrie: Der Mittelwert ist signifikant erniedrigt.
- Calcium im Serum: Der Mittelwert ist signifikant erhöht.
- Calcium im 24-Stunden-Urin: Der Mittelwert ist signifikant erhöht.
- Anorganischer Phosphor im Serum: Der Mittelwert ist signifikant erhöht.
- Anorganischer Phosphor im 24-Stunden-Urin: Der Mittelwert ist erhöht, aber nicht signifikant zur Normalbevölkerung

4. Diskussion

Unter der Vorstellung einer möglichen Vitamin D-Absorptionsstörung wurden in den letzten Jahren die Auswirkungen einiger gastrointestinaler Erkrankungen auf den Knochenstoffwechsel untersucht (30). Als gesichert gilt, dass bestimmte gastrointestinale Erkrankungen zu einem gesteigerten Risiko eine Osteoporose zu entwickeln, führen. Die Ursachen dafür werden in diversen Studien kontrovers diskutiert. In der Literatur zur chronischen Pankreatitis und der exokrinen Pankreasinsuffizienz wird auf einen Mangel an fettlöslichen Vitaminen und damit ein Risiko zur Entwicklung von Knochenerkrankungen hingewiesen (3,18,31,32,33).

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, ob eine chronische Pankreatitis ein prädisponierender Faktor für eine Malabsorption des fettlöslichen Vitamin D mit konsekutiver Störungen des Knochenstoffwechsels sein kann.

In dieser Studie untersuchten wir 62 Patienten mit chronischer Pankreatitis, von denen 74% der Patienten eine exokrine Insuffizienz aufwiesen, und stellten fest, dass sowohl 25-Hydroxycholecalciferol als auch 1,25-Dihydroxycalciferol im Mittelwert im Vergleich zu einer Normalbevölkerung signifikant erniedrigt waren. Gleichwohl fanden wir Hinweise auf eine erhöhte Knochenresorptionsrate. Bei Zweidrittel der Untersuchten lag eine äthyltoxische Genese der chronischen Pankreatitis zugrunde.

Die Definition eines Vitamin D- Mangels durch die Bestimmung der Konzentration von 25-Hydroxyvitamin D im Blut ist in der Literatur unterschiedlich beschrieben worden (23,34,35). Aufgrund der Studienlage, legten wir für diese Arbeit fest, dass eine Serumkonzentration des 25-Hydroxyvitamin D unter 20 μ g/l einem Mangel entspricht, sowie eine Serumkonzentration des 1,25-Dihydroxyvitamin D unter 22ng/l einen Mangel klassifiziert.

Die von uns erhobenen Mittelwerte für 25-Hydroxyvitamin D und 1,25-Dihydroxyvitamin D lagen jeweils in den Referenzbereichen, sind jedoch mit 10,8 μ g/l beziehungsweise 33,9ng/l signifikant erniedrigt im Vergleich zum Mittelwert einer Normalbevölkerung. Diese Beobachtung deckt sich zum Teil mit anderen Untersuchungen, die verminderte Serumspiegel für Vitamin D bei Patienten mit chronischer Pankreatitis festgestellt haben (31,36,37).

In unserem Patientenkollektiv wiesen 47 (78%) Patienten mit chronischer Pankreatitis einen Mangel an 25-Hydroxyvitamin D und 28 (53%) Patienten mit chro-

nischer Pankreatitis einen Mangel an 1,25-Dihydroxyvitamin D im Serum auf. Diese Zahlen belegen, dass Patienten mit chronischer Pankreatitis häufig einen Vitamin D Mangel zeigen. Diese Beobachtung deckt sich mit den folgenden zwei Studien.

Bereits 1979 untersuchten T.J. Hahn et al. den Vitamin D – und Knochenstatus in 21 Patienten mit zystischer Fibrose und Pankreasinsuffizienz. Sie konnten feststellen, dass diese Patienten signifikant erniedrigte Serumspiegel von 25-Hydroxyvitamin D und erniedrigten Knochenmineralgehalt aufwiesen. Nicht alle Patienten wiesen jedoch klinische Symptome einer Malabsorption auf. Es ergaben sich positive Korrelationen, die vermuten ließen, dass es einen Zusammenhang zwischen einer Erniedrigung des 25-Hydroxyvitamin D im Serum und der Abnahme des Knochenmineralgehaltes gibt. Die Ursache sahen die Autoren vor allem in einer intestinalen Fettmalabsorptionsstörung (37). In der Studie von H. Vogelsang et al. 1997 wird die Absorption von 25-Hydroxyvitamin D bei Patienten mit Morbus Crohn und bei Patienten mit Pankreasinsuffizienz bei chronischer Pankreatitis untersucht. Nach Verabreichung von 25-Hydroxyvitamin D konnte vor allem bei den Patienten mit Pankreasinsuffizienz eine Resorptionsstörung nachgewiesen werden. Die Autoren vermuteten, dass ein Vitamin D-Mangel bei chronischer Pankreatitis in vielen Fällen durch Malabsorption bei exokriner Insuffizienz verursacht sein könnte (38).

Zur weiteren Analyse untersuchten wir deshalb bei unseren Patienten mit chronischer Pankreatitis sowohl das Ausmaß der exokrinen Funktionseinschränkung als auch die Serumkonzentrationen des fettlöslichen Vitamin D. In unserem Patientenkollektiv befanden sich 46 (74%) Personen mit einer bekannten exokrinen Pankreasinsuffizienz, bei 42% konnte eine schwere ($<100\mu\text{g/g}$), bei 33% eine leichte bis mittelschwere ($<200\mu\text{g/g}$) exokrine Funktionsstörung mittels Bestimmung der Elastase-1 im Stuhl nachgewiesen werden. Von diesen Patienten wurden die Serumspiegel von 25-Hydroxyvitamin D untersucht. Bei 22 (64%) Patienten fand sich eine exokrine Pankreasinsuffizienz und ein Mangel an 25-Hydroxyvitamin D. Die statistische Korrelation der beiden Parameter bestätigte einen Zusammenhang der Untersuchungsergebnisse. Von 25 Patienten mit pathologisch erniedrigter fäkaler Elastase-1 lagen Werte von 1,25-Dihydroxyvitamin D vor. Bei 12% der Patienten war ein Mangel an 1,25-Dihydroxyvitamin D bei gleichzeitigem Vorliegen einer exokrinen Insuffizienz zu beobachten.

Wir schließen aus diesen Daten, dass ein Mangel an 25-Hydroxyvitamin D ein häufig zu beobachtendes Phänomen bei chronischer Pankreatitis ist und mit Maldigestion vergesellschaftet sein kann, denn 64% unserer Patienten mit chronischer Pankreatitis weisen sowohl eine exokrine Insuffizienz als auch einen Mangel an 25-Hydroxyvitamin D auf.

Verschiedene physiologische Zusammenhänge können unsere Beobachtungen, dass Patienten mit chronischer Pankreatitis einen Vitamin D Mangel aufweisen, erklären:

Die pankreatische Lipase, das wichtigste Enzym der Fettverdauung, ist insuffizient oder stark erniedrigt bei Vorliegen einer exokrinen Pankreasinsuffizienz (7). In Folge rezidivierender Pankreatitiden ist das Pankreas in seiner Funktion beeinträchtigt. Trotz verschiedener Theorien und Ansätze sind die Mechanismen der Schädigung des Pankreasgewebes sind noch nicht eindeutig geklärt (39,40). Die Funktion der Lipase ist von dem pH-Wert im oberen Dünndarm abhängig, der normalerweise alkalisch, beeinflusst wird von Magensäure, Pankreassekret, vor allem der Bikarbonatsekretion, und den Gallensäuren (41,42,43). Kann aufgrund der verminderten Sekretion und Funktion der pankreatischen Enzyme Lipase, Colipase und Trypsin die mit der Nahrung aufgenommenen Fette nicht absorbiert werden, dann können die fettlöslichen Vitamine nicht gebunden und aufgenommen werden (3,41,44).

Der Nachweis von Elastase-1 im Stuhl dient der Diagnose und Quantifizierung einer exokrinen Pankreasinsuffizienz, unabhängig von der Ursache der Insuffizienz (45). Die Bestimmung der fäkalen Elastase-1 ist nicht geeignet, eine chronische Pankreatitis zu diagnostizieren oder einzustufen (46). Die pankreatische Elastase-1 passiert im Gegensatz zu den meisten anderen Enzymen das Intestinum ohne proteolytisch verändert oder abgebaut zu werden, und ist im Stuhl nachweisbar (45,47). Eine medikamentöse Substitution mit Pankreasenzymen beeinflusst die Ausscheidung von Elastase-1 nicht (45,46,48). Elastase-1 erfüllt zwei Funktionen. Zum einen ist es eine Endoprotease, zum anderen ein Steroidbindendes Protein, das beim Transport von Cholesterol und seinen Metaboliten im Intestinum eine wichtige Rolle spielt (45). Elastase-1 wird vom exokrinen Pankreas als Zymogen sezerniert und von Trypsin zu Elastase aktiviert (46). Die Elastase-1 Sekretion in das Duodenum korreliert linear mit der Elastase-1 Konzentration im Stuhl (47). Es finden sich jedoch Berichte in der Literatur, die

falsch- positive Befunde bei der fäkalen Bestimmung von Elastase-1 bei Patienten beschreiben, die unter einer nicht-pankreatischen Malabsorption und Steatorrhoe litten (46). Bei schwerer und mittelschwerer Pankreasinsuffizienz wird eine diagnostische Sensivität von 100% und eine Spezifität von 93%, für eine leichte exokrine Insuffizienz eine diagnostische Sensivität von 63% in der Literatur zur Bestimmung der fäkalen Elastase-1 angegeben (49). In unserem Patientenkollektiv konnte mittels Bestimmung der Elastase- 1 im Stuhl bei 27 (75%) Patienten mit chronischer Pankreatitis eine exokrine Insuffizienz nachgewiesen werden.

Verschiedene Untersuchungen unterstreichen unsere Ergebnisse, dass Vitamin D Mangel ein häufig zu beobachtendes Phänomen bei Personen mit chronischer Pankreatitis darstellt. In einer 1997 veröffentlichten Studie von Moran et al wurden 14 Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz unter anderem auf Vitamin D Mangel untersucht. Die Untersucher fanden bei etwas mehr als der Hälfte der untersuchten Patienten einen Mangel an Vitamin D (31). Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten Haaber et al im Jahr 2000 bei einer Untersuchung von 26 Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz. Auch in diesem Untersuchungskollektiv fand sich ein Vitamin D Mangel (36). Die Studie von Hahn et al aus dem Jahr 1979 wurde bereits diskutiert.

Eine weitere Rolle in der Aufnahme von Fetten und fettlöslichen Vitaminen aus der Nahrung spielen die Gallensäuren, die häufig bei Vorliegen einer exokrinen Pankreasinsuffizienz vermindert absorbiert und fäkal ausgeschieden werden (43,50,51). Das Milieu des Dünndarms kann bei Vorliegen einer chronischen Pankreatitis einen niedrigeren pH als normal aufweisen, so dass die Gallensäuren ausfallen und nicht mehr ihrer Funktion nachkommen können (4,38,39). Die Substitution von Pankreasenzymen wirkt sich vorteilhaft auf die Absorption der Gallensäuren aus und verbessert auch dort die Fettresorption (50,52). Die Gallensäuren sind maßgeblich an der Bildung von Micellen beteiligt, da sie die Spaltprodukte der Fetthydrolyse und fettlöslichen Vitamine in Lösung bringen und die intestinale Absorption ermöglichen (39,53). Eine Störung des enterohepatischen Kreislaufs der Gallensäuren, ihrer Zusammensetzung oder der angebotenen Fette kann zu einer Fettmalabsorption führen (52,53,54).

Wir können in unserer Analyse der Laborergebnisse von 25-Hydroxyvitamin D und den Ergebnissen der Stuhluntersuchungen auf Elastase-1 einen statistischen Zusammenhang der beiden Parameter herstellen, so dass wir festhalten können,

dass in unserem Patientenkollektiv von 62 Personen eine chronische Pankreatitis mit exokriner Funktionseinschränkung mit einem Mangel an 25-Hydroxyvitamin D vergesellschaftet sein kann.

Dies bestätigt die 1986 erschienene Studie von S.K. Dutta et al. über Malabsorption von Gallensäuren bei exokriner Pankreasinsuffizienz, die zu einer Malabsorption von Lipiden führt (50). Eine andere Studie zeigte, dass Patienten mit primärer biliärer Zirrhose und Cholestase eine Malabsorption der fettlöslichen Vitamine auf dem Boden einer verminderten Gallensäurekonzentration im Verdauungstrakt entwickeln können (32). 1997 veröffentlichten T. Nakamura und T. Takeuchi eine Arbeit über Patienten mit chronischer Pankreatitis. Demnach leiden Patienten mit chronischer Pankreatitis und exokriner Insuffizienz unter Malabsorption von Gallensäuren, Fettsäuren und neutralen Fetten. Die Autoren konnten im Gegensatz zu unserer Studie jedoch keine Zusammenhänge mit einem Mangel an Vitamin D nachweisen (43).

Zur Differenzierung der exokrinen Pankreasinsuffizienz und einem primären oder sekundärem Laktasemangel der von uns untersuchten Patienten mit chronischer Pankreatitis, wurde bei 44 Patienten ein Laktose-H₂-Atemtest unter definierten Bedingungen durchgeführt. Bei 10 Patienten, respektive 6 Männer und 4 Frauen, fiel der Test pathologisch aus. Im weiteren ergab sich bei 4 Patienten ein grenzwertiges Ergebnis des H₂-Laktose-Atemtest.

Der Dünndarm ist physiologisch bakteriologisch steril. Durch Dekonjugation der Gallensäuren durch bakterielle Überwucherung kann es zu einer Fettmalabsorptionsstörung und Steatorrhoe kommen (58,59,60). Sollte ein Verdacht auf eine bakterielle Fehlbesiedlung des Dünndarms vorliegen, sollte sich dem Laktose- H₂-Atemtest ein Glukose-H₂-Atemtest anschließen (61). Des weiteren ist der Test hilfreich in der Diagnostik einer bakteriellen Überbesiedelung des Dünndarms (55,56). Gemessen wird der Wasserstoffgehalt der Atemluft eines Patienten nach Aufnahme einer definierten Menge Laktose. Wird von nicht- resorbierter Laktose durch Bakterien des Kolons Wasserstoff abgespalten, kann dieser in der expiratorischen Atemluft in parts per million gemessen werden. Auf diese Weise kann ein Laktasedefizit- oder mangel festgestellt werden (57).

Wir setzten die Untersuchungsergebnisse des Laktose-Atemtests unserer Patienten mit den Stuhluntersuchungen auf Elastase-1 in Beziehung. Bei 7 (27%) Patienten zeigten sich sowohl ein pathologischer Laktose-H₂-Atemtest als auch ein

pathologisches Ergebnis der Elastase-1 Bestimmung im Stuhl. 46% der untersuchten Personen wiesen einen normalen H₂-Atemtest aber eine exokrine Pankreasinsuffizienz mit einer erniedrigten Konzentration von Elastase-1 im Stuhl auf. Bei zwei Patienten zeigte sich eine normale Konzentration der fäkalen Elastase-1 bei einem pathologischen Laktose-H₂-Atemtest. Bei diesen Personen sollte an einen primären oder sekundären Laktasemangel als auch an eine bakterielle Fehlbesiedlung des Dünndarms gedacht werden.

Eine chronischen Pankreatitis kann zu Fettresorptions- und absorptionsstörungen führen (63). Eine Malabsorption von Fetten und gestörter enterohepatischer Kreislauf können somit zu einem Mangel an fettlöslichem Vitamin D im Körper führen. Bei 25-Hydroxyvitamin D handelt es sich um die Speicherform des biologisch inaktiven Vitamin D, das die Zufuhr und die endogene Produktion widerspiegelt (18). Anhand des 1,25-Dihydroxyvitamin D lassen sich Aussagen über die Aktivität der nierenständigen Hydroxylase und damit den körpereigenen Vitamin D- Stoffwechsel machen (24). Die Bestimmung des 25-Hydroxyvitamin D ist geeignet, einen möglichen Mangel zu quantifizieren, der bei 64% unserer Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz vorliegt (20).

Unsere Daten widersprechen damit einer Untersuchung von Patienten mit Zystischer Fibrose, in der weder bei Patienten mit konsekutiver exokriner Pankreasinsuffizienz, noch bei Patienten ohne exokrinen Funktionsverlust, ein Mangel an fettlöslichen Vitaminen festgestellt werden konnte. Das Ausmaß der Vitaminspiegel im Serum der Patienten korrelierte nicht mit dem Ausmaß einer exokrinen Pankreasinsuffizienz (64).

In Teilen stimmen unsere Ergebnisse mit der 2000 publizierte Studie von A.B. Haaber et al. über Knochenstoffwechsel und Knochenmineralgehalt bei Patienten mit chronischer Pankreatitis und exokriner Insuffizienz überein. 32 Patienten mit chronischer Pankreatitis ohne exokrine Pankreasinsuffizienz und 26 Patienten mit exokriner Insuffizienz wurden untersucht. Die Ergebnisse zeigten stark erniedrigte Spiegel der D- Vitamine in beiden Gruppen, sowie deutlich verminderten Knochenmineralgehalt. Den Autoren gelang, im Gegensatz zu unserer Studie, jedoch nicht der statistische Nachweis des Zusammenhangs einer chronischen Pankreatitis und dem Vitamin D Status der Patienten. (36). Wir konnten neben einem Mangel an 25-Hydroxyvitamin D und 1,25-Dihydroxyvitamin D im Se-

rum unserer Patienten mit chronischer Pankreatitis, einen Zusammenhang zwischen exokriner Pankreasinsuffizienz und Vitamin D Status der Patienten herstellen.

Wir untersuchten des weiteren, ob es zwischen den Ergebnissen des Laktose- H₂ Atemtest und dem Serumspiegel von 25-Hydroxyvitamin D des Patientenkollektivs einen Zusammenhang gibt. In der Zusammenschau der Befunde zeigte sich bei 30% der Patienten mit pathologisch erniedrigten Serumkonzentrationen von 25-Hydroxyvitamin D der Laktose-H₂-Atemtest pathologisch. 66% der Patienten wiesen bei Mangel an 25-Hydroxyvitamin D ein normales Testergebnis des Laktose-H₂-Atemtest auf. Ergänzend prüften wir, ob sich zwischen der Serumkonzentration von 1,25-Dihydroxyvitamin D und dem Ergebnis des Laktose-H₂ Atemtest ein relevanter Zusammenhang herstellen lässt. Die Ergebnisse sind ähnlich denen für 25-Hydroxyvitamin D. Bei einem Drittel aller Patienten mit pathologisch erniedrigten Serumspiegeln für 1,25-Dihydroxyvitamin D zeigte sich ein pathologischer Wert im Laktose-H₂-Atemtest. Somit können wir davon ausgehen, dass der bei 66% unserer Patienten mit chronischer Pankreatitis beobachtete Mangel an 25-Hydroxyvitamin D und 1,25-Dihydroxyvitamin D nicht durch eine Laktosemalabsorption oder eine bakterielle Überwucherung des Dünndarms mit konsekutiver Malabsorption von Fetten und fettlöslichen Vitaminen zu erklären ist.

In dieser Studie konnten wir feststellen, dass in unserem Kollektiv von 62 Patienten mit chronischer Pankreatitis 78% der Patienten einen Mangel an 25-Hydroxyvitamin D und 53% der Patienten einen Mangel an 1,25-Dihydroxyvitamin D aufweisen. Ein Mangel an Vitamin D unabhängig von dessen Genese hat längerfristig Auswirkungen auf den Calcium- und Phosphathaushalt des Körpers und damit vor allem auf den Knochenstoffwechsel (65). Erniedrigte Konzentrationen von 1,25-Dihydroxyvitamin D führen zu einer verminderten intestinalen Aufnahme von Calcium aus dem Duodenum, verminderter Phosphataufnahme aus dem Jejunum und Ileum, sowie zu einer verminderten renalen Rückresorption von Calcium (17). Kompensatorisch wird die Parathormonsekretion aus den Parathyroidalzellen gesteigert (23). Das Ziel ist die Aufrechterhaltung eines normalen Calciumspiegels im Serum (18). In den Knochen sind etwa 98% des Gesamtcalciums des Körpers gebunden (21). Das von den Nebenschilddrüsen bei Hypocalciämie oder erniedrigtem Vitamin D freigesetzte Peptid Parathormon reguliert

den Calcium- und Phosphathaushalt. Parathormon stimuliert die Knochenresorption und setzt Calcium und Phosphat frei, durch Aktivierung der nierenständigen Alpha-Hydroxylase fördert es die Bildung von 1,25-Dihydroxyvitamin D und bewirkt somit indirekt eine vermehrte intestinale Absorption von Calcium und Phosphat (66,67). Es vermindert die renale Ausscheidung von Calcium und fördert die Elimination von Phosphat mit dem Urin (67). Mittels osteoblastärer Rezeptoren vermittelt Parathormon die Ausschüttung von Zytokinen, die eine Differenzierung zu Osteoklasten bewirken und fördert gleichzeitig die Proliferation und Differenzierung von Osteoblasten (68). Auch die Wirkungen des Parathormons haben die Aufrechterhaltung eines konstanten Serumcalciumspiegels zum Ziel (35,69). Die Konzentrationen von Vitamin D, Parathormon, Calcium und Phosphat im Serum unterliegen einem feedback-Mechanismus (70).

Bei den von uns untersuchten Patienten mit chronischer Pankreatitis fanden wir einen erhöhten Mittelwert für Parathormon, allerdings nicht signifikant erhöht im Vergleich zu der Normalbevölkerung. Bei der Korrelation von Parathormon mit 1,25-Dihydroxyvitamin D zeigte sich ein statistischer Zusammenhang, die Korrelation mit 25-Hydroxyvitamin D wies allerdings auf keinen Zusammenhang hin. Ein Mangel an Vitamin D hat auf dem Boden des feedback-Mechanismus normalerweise die kompensatorische Ausschüttung von Parathormon zur Folge, so dass wir starke Zusammenhänge zwischen den Vitaminen und Parathormon erwarten würden.

Des Weiteren zeigten unsere Patienten signifikant erhöhte Serumkonzentrationen für Calcium und Phosphat. Wir korrelierten die Untersuchungsergebnisse des Patientenkollektivs des Serumcalciums mit der Parathormonkonzentration und fanden einen engen Zusammenhang der beiden Parameter voneinander. In der Auswertung des Serumphosphat und der Parathormonkonzentration ergab sich eine negative Korrelation der Befunde voneinander. Ebenso zeigten sich der Serumcalciumspiegel und die Serumkonzentrationen für 25-Hydroxyvitamin D und 1,25-Dihydroxyvitamin D erwartungsgemäß in enger Beziehung zu dem Serumcalciumspiegel.

In der Betrachtung des Serumphosphatspiegels und der Konzentrationen von 25-Hydroxyvitamin D und 1,25-Dihydroxyvitamin ließen sich jedoch in der Korrelation für 25-Hydroxyvitamin D nur ein schwacher, für 1,25-Dihydroxyvitamin D kein Zusammenhang herleiten.

Wir konnten feststellen, dass die mittlere Ausscheidung von Calcium und Phosphat im 24-Stunden-Sammelurin signifikant erhöht war. Hier erwarten wir unter klassischen Gegebenheiten eines Vitamin D-Mangels eine Hypokalzurie. Dementsprechend ergab die Korrelation der Calciumausscheidung im Urin mit 25-Hydroxyvitamin D und 1,25-Dihydroxyvitamin D keinen wegweisenden Zusammenhang. Die Hyperphosphaturie kann Folge einer durch Parathormon induzierten Steigerung der renalen Elimination sein.

Eine Hyperkalzurie und auch eine Hyperphosphaturie sind klassische Befunde bei erhöhter Knochenresorptionsrate, möglicherweise bedingt durch erniedrigte Vitamin D-Konzentration und kompensatorische Erhöhung der Parathormonsekretion. Die Korrelation der Phosphatausscheidung im Urin mit der Serumkonzentration von 1,25-Dihydroxyvitamin D ergab einen Zusammenhang, hingegen zeigte die Gegenüberstellung mit der Serumkonzentration von Parathormon eine negative Korrelation.

Neben der Untersuchung des Vitamin D Status unserer Patienten mit chronischer Pankreatitis lag das Augenmerk auf den Knochenstoffwechselfparametern. Zum einen können laborchemische Befunde im Serum und im Urin auf Störungen im Knochenmetabolismus hinweisen, zum anderen kann der Knochen mittels radiologischer Diagnostik beurteilt werden. Im Urin können die Ausscheidung von Calcium und Phosphat bestimmt werden, sowie spezifische Marker der Knochenresorption, Deoxypyridinolin, auch Crosslinks genannt, bestimmt werden (67,71). Deoxypyridinolin ist der knochenspezifische Marker. Crosslinks sind Aminosäuren, die Kollagenfibrillen der extrazellulären Matrix stabilisieren (26,72). Bei vermehrter Aktivität von Osteoklasten, die maßgeblich für die Resorption von Knochen verantwortlich sind, können im Harn Crosslinks gemessen werden (73). Deoxypyridinolin wird nach der Freisetzung aus dem Knochen nicht verstoffwechselt und über die Nieren eliminiert (73). Die Crosslinks können zur Beurteilung einer Reihe von Erkrankungen, wie zum Beispiel Osteoporose, Osteomalazie, Hyperparathyreoidismus und anderen Erkrankungen, die mit einer erhöhten Knochenresorption einhergehen, herangezogen werden (65,74,70).

Im Knochen finden ständig Umbauvorgänge statt. Osteoklasten resorbieren Knochengewebe und Osteoblasten mineralisieren es (70). Eine Reihe von Faktoren wie Lebensalter, Gewicht, Steroid- und Peptidhormone, Wachstumsfaktoren, systemische und entzündliche Erkrankungen, Medikamente und Ernährung

haben Einfluss auf den Knochenmetabolismus (68). Störungen im Knochenstoffwechsel führen zu einem Ungleichgewicht im Knochenumbau, meist zu Gunsten einer erhöhten Knochenresorption (28,67). Eine langfristige Mineralisationsstörung führt zu einem Knochenmasseverlust (21,65,70).

In unserem Patientengut von 62 Patienten mit chronischer Pankreatitis fand sich ein signifikant erhöhter Mittelwert der Crosslinks im Urin sowohl im männlichen, als auch im weiblichen Kollektiv. Zur Bewertung dieses Laborbefundes müssen einige Faktoren berücksichtigt werden. So steigt die Crosslinksausscheidung um etwa 30% bei Immobilisierung (28). Bei Frauen wird eine altersabhängige Zunahme der Crosslinksausscheidung beobachtet, bei Männern ist eine Altersabhängigkeit der Crosslinksausscheidung weniger deutlich feststellbar. Eine medikamentöse Therapie mit Calcitonin, Bisphosphonaten und Östrogenen, die antiresorptiv wirkt, beeinflusst die Ausscheidung von Crosslinks, indem sie sie vermindert (28). In unserem Patientenkollektiv befinden sich 16 Frauen, deren Alter im Mittel 47,7 (+/-18,5) Jahre beträgt, das Alter der 46 Männer beträgt 49,5 (+/-11,2) Jahre. Eine altersbedingte Zunahme der Crosslinksausscheidung kann demzufolge in Betracht gezogen werden. Eine Immobilisierung ist während des stationären Aufenthalts unserer Patienten grundsätzlich möglich, eine Remobilisierung der Patienten bewirkt jedoch eine Normalisierung der Crosslinkswerte bereits am ersten Tag (28). Keiner unserer Patienten erhielt Calcitonin- oder Bisphosphonatsubstitution. In unserem Frauenkollektiv nehmen 5 Patientinnen hormonelle Kontrazeptiva ein, 3 Frauen stehen unter Östrogensubstitution. In diesen Fällen würden die Medikamente eine Verminderung der Crosslinksausscheidung bewirken.

Bei Personen, die unter einem Vitamin D- Mangel leiden, werden bis zu dreifach erhöhte Werte für die Crosslinksausscheidung beobachtet (75). Die Mittelwerte für die Vitamin D Spiegel unserer Patienten waren signifikant vermindert. 54% unserer Patienten mit chronischer Pankreatitis wiesen einen Mangel an 25-Hydroxyvitamin D und pathologisch erhöhte Crosslinks auf. 43% der Patienten unseres Kollektivs zeigten eine gesteigerte Ausscheidung der Crosslinks im Urin und einen Mangel an 1,25-Dihydroxyvitamin D. Die Korrelation der Crosslinks im Urin mit 25-Hydroxyvitamin D ergibt einen Zusammenhang der beiden Parameter. Ebenso ergibt die Korrelation der Crosslinks mit 1,25-Dihydroxyvitamin D eine Abhängigkeit der Werte voneinander. Diese Ergebnisse bestätigen den engen

Zusammenhang zwischen erniedrigtem Vitamin D Spiegel bei Patienten mit chronischer Pankreatitis und dem Knochenmetabolismus.

Parathormon fördert die Knochenresorption und die Crosslinks sind als Abbauprodukte nachweisbar. In unserem Patientengut waren im Mittel die Konzentrationen von Parathormon und die Crosslinksausscheidung erhöht. Die vermehrte Crosslinksausscheidung kann als Ausdruck einer erhöhten Knochenresorptionsrate in Folge eines Vitamin D Mangels und elevierter Parathormonkonzentration, interpretiert werden.

Ähnlich zu unseren Ergebnissen bei Patienten mit chronischer Pankreatitis konnte S.C. Bischoff und andere 1997 im Rahmen einer Studie zum Thema Knochenstoffwechsel und entzündliche Darmerkrankungen, Malabsorption und Vitamin D- Mangel, neben anderen Risikofaktoren als mögliche Ursache für einen gesteigerten Knochenstoffwechsel aufzeigen (73).

Um zu prüfen, ob ein Zusammenhang zwischen exokriner Pankreasinsuffizienz und Ausscheidung von Knochenabbauprodukten besteht, korrelierten wir die Ergebnisse der Crosslinksbestimmungen mit den Werten der fäkalen Elastase-1. Bei 56% unserer Patienten mit chronischer Pankreatitis konnten wir eine pathologisch erniedrigte Konzentration von Elastase-1 im Stuhl und eine pathologisch gesteigerte Ausscheidung der Crosslinks im Urin nachweisen. In der statistischen Analyse konnten wir jedoch leider keinen nennenswerten Zusammenhang zwischen den beiden Parametern herstellen.

In der Literatur der Laktosemalabsorption liegen Studien vor, die die Auswirkungen eines Laktasemangels auf den Knochenstoffwechsel untersuchen (76).

In unserem Patientenkollektiv zeigte sich bei zwei Drittel der Patienten mit chronischer Pankreatitis, die eine pathologisch erhöhte Ausscheidung von Crosslinks im Urin aufweisen, ein normales Testergebnis des Laktose-H₂-Atemtests. Dies deutet auf eine gesteigerte Knochenresorptionsrate, die nicht auf einen primären oder sekundären Laktasemangel zurückzuführen ist. Bei 25% aller Patienten war sowohl der Laktose-H₂-Atemtest pathologisch, als auch die Ausscheidung der Crosslinks im Urin pathologisch erhöht. Bei diesen Patienten liegt möglicherweise eine bakterielle Überwucherung des Dünndarms auf dem Boden einer chronischen Pankreatitis vor. Bakterielle Fehlbesiedlung des Dünndarms kann konsekutiv zu Störungen im Knochenstoffwechsel führen.

Di Stefano et al veröffentlichten 2001 eine Untersuchung bezüglich intestinaler bakterieller Überwucherung und Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel. Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe gesunder Personen zeigten Patienten mit nachgewiesener bakterieller Überwucherung des Dünndarms und konsekutiven Malabsorptionsstörungen eine deutliche Erniedrigung des Knochenmineralgehalts. Die Schlussfolgerung der Autoren war, dass bakterielle Überwucherung ein wichtiger Faktor Verlust von Knochenmineralgehalt darstellt, jedoch maßgeblich von Ernährung und Dauer der Malabsorption abhängig ist (76).

Wir untersuchten, ob die Konzentration des Parathormons im Serum, das in besonderem Maße an einer erhöhten Knochenresorptionsrate beteiligt ist, nachweisbare Auswirkungen auf die Konzentration der Crosslinks im Urin hat. Wir korrelierten die Untersuchungsergebnisse der Patienten und fanden einen Zusammenhang der Parameter. Das Ergebnis bestätigt den engen physiologischen Zusammenhang des Parathormons mit dem Knochenstoffwechsel. Eine der Funktionen des Parathormons ist die Freisetzung von Calcium und Phosphat aus dem Knochen zugunsten eines konstanten Serumcalciumspiegels. Dabei wird Knochensubstanz resorbiert und Abbauprodukte wie die Crosslinks sind vermehrt im Urin nachweisbar. In der weiteren Auswertung der erhobenen Daten aus unserem Patientenkollektiv konnten wir keine Rückschlüsse aus den Serumkonzentrationen von Calcium und Phosphat auf die Ausscheidung der Crosslinks im Urin nachweisen.

Zur weiteren Beurteilung des Knochenstatus wurde unseren Patienten mit chronischer Pankreatitis eine Analyse der Knochendichte mittels DXA- Osteodensometrie an der Lendenwirbelsäule angeboten. Hierzu liegen von 32 Patienten Daten vor. Die Osteodensometrie ist ein nicht- invasives radiologisches Verfahren zur Messung der Knochendichte (24,68). Die Knochendichte korreliert signifikant mit dem Frakturrisiko, und ist somit ein spezifischer Parameter bei der Diagnostik und Verlaufskontrolle von Osteopathien. Der Z-Score der Osteodensometrie drückt die Abweichung des Messwertes in Standardabweichungen vom Mittelwert des alters- und geschlechtsentsprechenden gesunden Vergleichskollektiv aus (24).

In unserem Kollektiv von 62 Patienten mit chronischer Pankreatitis wurde ein signifikant verminderter Mittelwert für den Z-Score im Vergleich zur Normalbevölkerung gemessen. Es fiel auf, dass obwohl der Z-Score bereits alters- und ge-

schlechtsspezifisch bereinigt ist, unsere Patienten eine signifikante reduzierte Knochendichte hatten. Dies zeigt erneut den Zusammenhang zwischen der chronischen Pankreatitis als Grunderkrankung, der exokrinen Insuffizienz und dem Knochenstoffwechsel auf.

Von allen Patienten mit einer osteodensometrischen Untersuchung liegen Werte für 25-Hydroxyvitamin D vor. 25 (78%) der Personen wiesen einen 25-Hydroxyvitamin D Spiegel unter 20 µg/l auf, was nach unserer Definition bereits einem Vitamin D Mangel entspricht. Auffällig war, dass 40% dieser Patienten mit chronischer Pankreatitis einen pathologischen Z-Score hatten. Bei keinem Patienten mit suffizientem Spiegel von 25-Hydroxyvitamin D konnte ein pathologischer Z-Score ermittelt werden. Allerdings wurde bei 12 (37%) Patienten mit 25-Hydroxyvitamin D Mangel ein normaler Z-Score in der Osteodensometrie gemessen. In der statistischen Auswertung der Ergebnisse ergab sich für die Korrelation der beiden Parameter ein Zusammenhang. Der Chi-Quadrat-Test zeigte eine signifikante Abhängigkeit zwischen 25-Hydroxyvitamin D und dem Z-Score der Osteodensometrie bei $p < 0,05$. Somit können wir den engen Zusammenhang zwischen einem Vitamin D Mangel und seinen Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel, der in unseren Patienten mit chronischer Pankreatitis vorlag, aufzeigen.

Des Weiteren untersuchten wir, ob sich ein Zusammenhang zwischen 1,25-Dihydroxyvitamin D und der Osteodensometrie herstellen lässt. Bei fünf (16%) Patienten lag der 1,25-Dihydroxyvitamin D Spiegel unter der Referenzgrenze von 22 ng/l. Drei (10%) dieser Patienten mit Mangel an 1,25-Dihydroxyvitamin D wiesen einen pathologischen Z-Score auf. Die Hälfte der Patienten hatten sowohl suffiziente Werte für 1,25-Dihydroxyvitamin D als auch ein normales Ergebnis der Z-Score Messung in der Osteodensometrie. Zehn (33%) Patienten zeigten einen pathologisch erniedrigten Z-Score trotz normaler Konzentration an 1,25-Dihydroxyvitamin D im Blut.

Im Folgenden stellte sich die Frage, ob sich eine exokrine Insuffizienz auf dem Boden einer chronischen Pankreatitis nachteilig auf den Knochenmetabolismus auswirkt. Wir korrelierten deshalb die Ergebnisse der Osteodensometrie mit der Bestimmung der Elastase-1 im Stuhl. Bei 33% der Patienten konnten wir eine exokrine Pankreasinsuffizienz und einen verminderten Z-Score der Osteodensometrie nachweisen. 46% unserer Patienten mit chronischer Pankreatitis wiesen

eine exokrine Insuffizienz auf, lagen mit dem Z-Score jedoch nicht im pathologisch erniedrigten Bereich. Bei lediglich einem Patienten ergab sich die Konstellation eines pathologischen Z-Scores bei normaler Elastase-1 Konzentration im Stuhl. Bei der Korrelation der Parameter stellte sich ein Zusammenhang dar, der darauf hinweist, dass exokrine Pankreasinsuffizienz negative Auswirkungen auf den Knochenmineralgehalt haben kann.

Im Gegensatz zu unseren Erkenntnissen wurde in der 1995 veröffentlichten Studie von D. Gonzalez zum Thema Knochenmineralgehalt bei behandelter und unbehandelter Zöliakie, die Ursache für die Entwicklung einer Osteopenie nicht in einem veränderten Vitamin D – Stoffwechsel gesehen. Es gab keine signifikante Korrelation mit den Vitamin D- Werten und anderen Parametern (77).

S.H. Scharla et al. veröffentlichten 1994 eine Studie über den Knochenmineralgehalt und die Calcium-regulierenden Hormone bei entzündlichen Darmerkrankungen. Es wurden eine Abnahme des Knochenmineralgehaltes, sowie erniedrigte Spiegel für Vitamin D und Parathormon, bei erhöhter alkalischer Phosphatase beobachtet. Es wurde die These bevorzugt, dass Glucocorticoidtherapie und Entzündungsaktivität für den Knochenmasseverlust verantwortlich sind (78).

Ähnlich zu unserem Studienaufbau veröffentlichten C.E. Moran et al. 1997 ihre Studie über Knochenmineralgehalt bei 14 Patienten mit chronischer Pankreatitis. Alle Patienten zeigten exokrine Pankreasinsuffizienz mit Steatorrhoe. Bei 10 Patienten konnte eine Osteopenie, bei 3 Patienten eine Osteoporose festgestellt werden. Bei etwa der Hälfte der Patienten war 25-Hydroxyvitamin D im Serum erniedrigt, die übrigen Parameter lagen innerhalb der Referenzbereiche. Es konnten jedoch keine Zusammenhänge zwischen dem Knochenmineralgehalt und der Ätiologie der chronischen Pankreatitis, einer Fettmalabsorptionsstörung oder biochemischen Parametern des Knochenstoffwechsels hergestellt werden (31).

Bei der Betrachtung der Osteodensometrieergebnisse stellten wir fest, dass 22 (73%) unserer Patienten mit chronischer Pankreatitis erhöhte, und 8 (27%) Patienten eine normale Ausscheidung von Crosslinks mit dem Urin aufweisen. Unter den 22 Personen mit gesteigerter Ausscheidung von Crosslinks konnte bei 12 (55%) Personen ein pathologischer Z-Score des Knochendichte ermittelt werden. Bei keinem der 8 Patienten mit normaler Crosslinksausscheidung konnte ein pathologischer Z-Score gemessen werden. In der statistischen Auswertung ergab sowohl die Korrelation als auch der Chi-Quadrat-Test einen Zusammenhang der

Parameter voneinander und eine Abhängigkeit auf dem Signifikanzniveau $p < 0,05$. Diese Ergebnisse bestätigen die Erkenntnisse der Osteoporose- Forschung, und den Zusammenhang zwischen den laborchemisch messbaren Knochenabbauprodukten und den radiologischen Verfahren zur Beurteilung der Knochendichte.

Diese Studie anhand der Daten von 62 Patienten mit langjähriger chronischer Pankreatitis zeigt eindrucksvoll, dass eine chronische Pankreatitis mit einem Vitamin D Mangel vergesellschaftet sein kann, und somit bei Patienten mit chronischer Pankreatitis ein besonderes Augenmerk auch auf den Knochenstoffwechsel gelegt werden sollte.

Wir haben starke Hinweise dafür aufzeigen können, dass Vitamin D Mangel und Verlust an Knochenmineralgehalt ein häufig zu beobachtendes Phänomen bei Patienten mit chronischer Pankreatitis ist.

5. Zusammenfassung

Patienten mit chronischer Pankreatitis entwickeln im Verlauf ihrer Erkrankung bei progredienter Schädigung des Pankreas eine exokrine Insuffizienz. Klinisch demaskiert sich der exokrine Funktionsverlust mit Symptomen wie Gewichtsverlust und Steatorrhoe. In dieser Arbeit sollte die Frage geklärt werden, ob Patienten mit chronischer Pankreatitis ein erhöhtes Risiko aufweisen, eine metabolische Knochenstoffwechselstörung zu entwickeln.

Wir werteten die archivierten Krankenakten von 62 Patienten der Medizinischen Klinik des Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf anonymisiert aus. Alle Patienten wurden auf Grund einer bekannten chronischen Pankreatitis stationär im Universitätsklinikum Eppendorf behandelt.

Als Ausdruck eines gestörten Vitamin D Stoffwechsels mit konsekutivem Knochenmasseverlust zeigten die von uns erhobenen Daten, dass Patienten mit chronischer Pankreatitis sowohl an einem Mangel an 25-Hydroxyvitamin D als auch einem Mangel an 1,25-Dihydroxyvitamin D leiden. Des weiteren konnten wir Nachweise einer erhöhten Knochenresorptionsrate mit gesteigerter Ausscheidung von Crosslinks im Urin und vermindertem Z-Score in der Osteodensometrie finden. Gründe hierfür können Malabsorption von Vitamin D auf dem Boden einer exokrinen Pankreasinsuffizienz mit Funktionsverlust der pankreatischen Lipase und verminderte enterohepatische Stoffwechselleistung der Gallensäuren sein. Wir konnten mit Hilfe der Korrelationsanalyse eine Abhängigkeit der 25-Hydroxyvitamin D Serumkonzentrationen der Patienten mit dem Ausmaß der exokrinen Pankreasinsuffizienz, gemessen mit der fäkalen Elastase-1, herstellen.

In unserem Patientenkollektiv fielen, wie bereits erwähnt, signifikant erniedrigte Serumspiegel für Vitamin D auf. Ein Vitamin D Mangel führt nachgewiesen zu Veränderungen im Calciumstoffwechsel des Körpers und kann längerfristig zu Störungen der Knochenmineralisation, und damit zu Osteomalazie oder Osteoporose führen. In Zusammenschau der Befunde und mittels statistischer Analyse konnten wir aufzeigen, dass in unserem Patientenkollektiv ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Mangel des 25-Hydroxyvitamin D und der Abnahme des Knochenmineralgehaltes, gemessen in der Osteodensometrie, besteht. Gleichfalls ergab sich in der Korrelation der fäkalen Elastase-1, als Parameter der exokrinen Pankreasinsuffizienz und dem Z-Score der Osteodensometrie ein Zusammenhang.

Als Maß für die Knochenresorptionsrate bestimmten wir die Ausscheidung der Crosslinks im Urin. In der Auswertung der Patientendaten konnte zwischen der Konzentration der Crosslinks im Urin und dem Z-Score der Osteodensometrie ein Zusammenhang hergestellt werden.

Im Ergebnis konnten wir in einem Patientenkollektiv von 62 Personen mit bekannter chronischer Pankreatitis signifikant erniedrigte Serumspiegel für 25-Hydroxyvitamin D und 1,25-Dihydroxyvitamin D nachweisen. Der Z-Score der Osteodensometrie ist im Vergleich zu einer geschlechts- und altersentsprechenden Vergleichsbevölkerung deutlich vermindert. Die Crosslinksausscheidung über den Harn zeigte sich in diesem Patientenkollektiv signifikant erhöht. Einige dieser Parameter korrelieren statistisch signifikant miteinander.

Diese Befunde legen den Schluß nahe, dass eine chronische Pankreatitis zu einem Vitamin D Mangel führt, und somit auch für Störungen im Knochenmetabolismus verantwortlich sein kann.

Literaturverzeichnis

1. B. Etemad, D.C. Whitcomb

Chronic pancreatitis: Diagnosis, Classification and New genetic Developments
Gastroenterology 2001,120, pp 682–707

2. T. Foitzik, H.J. Buhr

Neue Aspekte in der Pathophysiologie der chronischen Pancreatitis
Der Chirurg 1997,68, pp 855–864

3. P.G. Lankisch

Chronic Pancreatitis
Gastroenterology, Bockus 5. Aufl., Vol. 4 , Chapter 154
Haubrich, Schaffner, Berk 1995, W.B. Saunders Company

4. N. Thorsgaard Pedersen, H. Worning

Chronic pancreatitis
Scandinavian Journal of Gastroenterology 1996, 31 (Suppl.216), pp 52–58

5. G. Klöppel, B. Sipos, J. Lüttges

Das Spektrum der chronischen Pankreatitis
Der Pathologe 2005, 26 (1), pp 59-66

6. S.T. Chari, M.V. Singer

The Problem of Classification and Staging of Chronic Pancreatitis
Scandinavian Journal of Gastroenterology 1994, 29, pp 949–960

7. J. Mössner

Chronische Pankreatitis
Klinische Gastroenterologie 1995, 3. Auflage, Band 2
E.G. Hahn u. J.F. Riemann
Thieme Verlag

8. M.V. Singer, M.K. Müller

Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese der chronischen Pankreatitis
Erkrankungen des exkretorischen Pancreas

J. Mössner, G. Adler, U.R. Fölsch, M.V. Singer

Gustav Fischer Verlag, 1995

9. T. Stevens, D.I. Conwell, G. Zuccaro

Pathogenesis of chronic pancreatitis: an evidence-based review of Past Theories
and Recent Developments

American Journal of Gastroenterology 2004, Vol 99, pp 2256-2270

10. Büchler, Uhl, Malfertheimer

Chronische Pankreatitis

Pankreaserkrankungen

1. Auflage, Karger Verlag 1996

11. M. Raimondo, E.P. DiMagno

Chronic pancreatitis

Current Opinion in Gastroenterology 1997, 13, pp 386-391

12. M. Korc, W. Schmiegel

Chronic pancreatitis

Current Opinion in Gastroenterology 1994, 10, pp 502-506

13. R. Mahlke, H. Lübbers, P.G. Lankisch

Diagnosis and therapy of chronic pancreatitis

Der Internist 2005, 436 (29); pp 145-156

14. M.V. Apte, G.W. Keogh, J.S. Wilson

Chronic Pancreatitis: Complications and Management

Journal of Clinical Gastroenterology 1999; 29 (3), 99 225-240

15. *T. Nakamura, K. Takebe, K. Imamura, Y. Tando, N. Yamada, Y. Arai, A. Terada, M. Ishii, H. Kikuchi, T. Suda*

Fat- soluble vitamins in patients with chronic pancreatitis (pancreatic insufficiency)

Acta Gastro- Enterologica Belgica 1996, 59, pp 10–14

16. *R. Bouillon, G. Carmeliet, E. Daci, S. Segaert, A. Verstuyf*

Vitamin D Metabolism and Action

Osteoporosis International 1998, Suppl. 8, pp 13-19

17. *M.F. Holick*

Vitamin D Requirements for Humans of all Ages: New Increased Requirements for Women and Men 50 years and Older

Osteoporosis International 1998, Suppl. 8, pp 24–29

18. *F. Jacob*

1,25 (OH)₂ – Vitamin D₃: Das Vitamin D - Hormon

Der Internist 1999, 40, pp 414–430

19. *H.F. DeLuca*

Overview of general physiologic features and functions of vitamin d¹⁻⁴

American Journal of Clinical Nutrition 2004, 80 (Suppl), pp 1689-1696

20. *H. Schmidt - Gayk*

25-Hydroxy-Vitamin D

Labor und Diagnose, 5. erweiterte Auflage

Lothar Thomas, Th- Books Verlagsgesellschaft mbH, 2000

21. *M. Peacock*

Effects of Calcium and Vitamin D Insufficiency on the Skeleton

Osteoporosis International 1998, Suppl. 8, pp 45–51

22. H.P. Kruse

Osteomalazie, Rachitis

Praktische Endokrinologie

Allolio und Schulte

1. Auflage, Urban und Schwarzenberg Verlag, 1996

23. J. D. Ringe

Vitamin D Deficiency and Osteopathies

Osteoporosis International 1998, Suppl. 8, pp 35–39

24. H.- P. Kruse

Osteoporose

W. Braendle, Das Klimakterium

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2000

25. P. Garnero, P.D. Delmas

Biochemical Markers of Bone Turnover in Osteoporosis

Osteoporosis, 2nd Edition, Vol 2

R. Marcus, D. Feldman, J. Kelsey

Academic Press 2001

26. M. Bjorgaas, E. Haug, H.J. Johnsen

The Urinary Excretion of Deoxypyridinium Cross- Links is Higher in Diabetic Than in Nondiabetic Adolescents

Calcified Tissue International 1999, 65, pp 121–124

27. N. Yoshimura, T. Hashimoto, K. Sakata, S. Morioka, T. Kasamatsu, C. Cooper

Biochemical Markers of Bone Turnover and Bone Loss at the Lumbar Spine and Femoral Neck: The Taiji Study

Calcified Tissue International 1999, 65, pp 198–202

28. W. Withold

Pyridinium cross-links

Labor und Diagnose, 5. erweiterte Auflage

Lothar Thomas, Th- Books Verlagsgesellschaft mbH, 2000

29. C. Kasperk, R. Ziegler

Knochenstoffwechsel

Labor und Diagnose, 5. erweiterte Auflage

Lothar Thomas, Th- Books Verlagsgesellschaft mbH, 2000

30. J. Jahnsen, J.A. Falch, P. Mowinckel, E. Aadland

Vitamin D Status, Parathyroid Hormone and Bone Mineral Density in Patients with Inflammatory Bowel Disease

Scandinavian Journal of Gastroenterology 2002, 37, pp 192-199

31. C.E. Moran, E.G. Sosa, S.M. Martinez, P. Geldern, D. Messina, A. Russo, L. Boerr, J.C. Bai

Bone mineral density in Patients with Pancreatic Insufficiency and Steatorrhoe

The American Journal of Gastroenterology 1997, Vol. 92, No 5, pp 867-871

32. S.J. Munoz, J.E. Heubi, W.F. Balisteri, W.C. Maddrey

Vitamin E Deficiency in Primary Biliary Cirrhosis: Gastrointestinal Malabsorption, Frequency and Relationship to Other Lipid- Soluble Vitamins

Hepatology 1989, 9(4), pp 525-531

33. H. Schmidt- Gayk, R. Bouillon, H.J. Roth

Measurement of vitamin d and its metabolites and their clinical significance

Scandinavian Journal of Laboratory Investigations 1997, 57 (Suppl 227): 35-45

34. S.H. Scharla

Prevalence of Subclinical Vitamin D Deficiency in Different European Countries

Osteoporosis International 1998, Suppl. 8, pp 7-12

35. *M.J. McKenna, R. Freaney*

Secondary Hyperparathyroidism in the Elderly: Means to Defining Hypovitaminosis D

Osteoporosis International 1998, Suppl. 8: pp 3-6

36. *A.B. Haaber, A.M. Rosenfalck, B. Hansen, J. Hilsted, S. Larsen*

Bone Mineral Metabolism, Bone Mineral Density, and Body Composition with Chronic Pancreatitis and Pancreatic Exocrine Insufficiency

International Journal of Pancreatology 2000, Vol. 27, No 2, pp 21-27

37. *T.J. Hahn, A.E. Squires, L.R. Halstead, D.B. Strominger*

Reduces serum 25-hydroxyvitamin D concentration and disordered mineral metabolism in patients with cystic fibrosis

The Journal of Pediatrics 1979, Vol. 94, No 1, pp 38-42

38. *H. Vogelsang, R. Schöfl, W. Tillinger, P. Ferenci, A. Gangl*

25-Hydroxyvitamin D absorption in patients with Crohn's disease and with pancreatic insufficiency

Wiener Klinische Wochenschrift 1997, 109/17, pp 678-682

39. *I. Esposito, H. Friess, M.W. Büchler*

Molecular Mechanism in Chronic Pancreatitis

Zentralblatt Chirurgie 2001, 126, pp 867- 872

40. *N. Teich, V. Keim*

Pathogenetische Konzepte der chronischen Pankreatitis

Zentralblatt Chirurgie 2001, 126, pp 884- 888

41. *P. Layer, J. Keller*

Pancreatic Enzymes: Secretion and Luminal Nutrient Digestion in Health and Disease

Journal of Clinical Gastroenterology 1999, 28(1), pp 3-10

- 42.** *K. Kataoka, M. Hosoda, H. Yasuda, J. Sakagami, M. Kato, K. Kashima*
Assessment of Exocrine Pancreatic Dysfunction in Chronic Pancreatitis
Digestion 1999, 60 (suppl 1), pp 86- 92
- 43.** *T. Nakamura, T. Takeuchi*
Pancreatic Steatorrhoe, Malabsorption and Nutrition Chemistry: A Comparism of
Japanese, European, and American Patients with Chronic Pancreatitis
Pancreas 1997, Vol.14, No 4, pp 232-333.
- 44.** *B. Savianna, D. Quilliot, O. Ziegler, M.A. Bigard, P. Drouin, J.L. Gueant*
Diagnosis of Lipid Malabsorption in Patients with Chronic Pancreatitis: A New
Indirect Test Using Postprandial Plasma Apolipoprotein B 48
American Journal of Gastroenterology 1999, Vol. 94, No 11, pp 3229- 3235
- 45.** *M. Katschinski, J. Schirra, A. Bross, B. Göke, R. Arnold*
Duodenal Secretion and Fecal Excretion of Pancreatic Elastase- 1 in Healthy
Humans and Patients with Chronic Pancreatitis
Pancreas 1997, Vol.15, No 2, pp 191-200
- 46.** *S.T. Amman, M. Bishop, C. Curington, P.P. Toskes*
Fecal Pancreatic Elastase- 1 Is Inaccurate in the Diagnosis of Chronic Pancreatitis
Pancreas 1996, Vol.13, No 3, pp 226- 230
- 47.** *C .Löser, A. Möllgaard, U.R. Fölsch*
Fecal Elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic
function test
Gut 1996; 39: pp 580- 586
- 48.** *J.E. Dominguez- Munoz, C. Hieronymus, T. Sauerbruch, P. Malfertheiner*
Fecal Elastase Test: Evaluation of a New Noninvasive Pancreatic Function Test
American Journal of Gastroenterology 1995, Vol 90, No 10, pp 1834-1837

49. B. Lembcke

Lactose- Toleranz Test

Labor und Diagnose, 5. erweiterte Auflage

Lothar Thomas, Th Books Verlagsgesellschaft mbH, 2000

50. S.K. Dutta, K. Anand, T.R. Gadacz

Bile Salt Malabsorption in Pancreatic Insufficiency Secondary to Alcoholic Pancreatitis

Gastroenterology 1986, 91, pp 1243-1249

51. J.E. Hay

Bone Disease in Cholestatic Liver Disease

Gastroenterology 1995, 108, pp 276–283

52. M. Vuoristo, H. Väinänen, T.A. Miettinen

Cholesterol Malabsorption in Pancreatic Insufficiency. Effects of Enzyme Replacement

Gastroenterology 1992, 102, pp 647- 655

53. Sleisenger, Feldman, Fortrane

Pathophysiology, Diagnosis, Management

Gastrointestinal Disease 4th Edition, Philadelphia

WB Saunders 1989

54. K.A. Ung, A.F. Kilander, A. Lindgren, A. Abraham

Impact of bile acid malabsorption on steatorrhoe and symptoms in patients with chronic diarrhoe

European Journal of Gastroenterology and Hepatology 2000, 12, pp 541-547

55. N.J. Greenberger, K.J. Isselbacher

Resorptionsstörungen

Harrison's Innere Medizin 1999, 14. Auflage, Band 2

McGraw- Hill International Ltd.

56. *D.A. Kastin, A.L. Buchmann*

Malnutrition and gastrointestinal disease

Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care 2002, 5, pp 699-706

57. *B. Mishkin, M. Yalovsky, S. Mishkin*

Increased Prevalence of Lactose Malabsorption in Crohn's Disease Patients at Low Risk for Lactose Malabsorption Based on Ethnic Origin

American Journal of Gastroenterology 1997, Vol. 92, No 7, pp 1148-1153

58. *F. Casellas, J.-R. Malagelada*

Influence of Substrate on the Reproducibility of the Hydrogen Breath Test to Measure the Orocecal Transit Time

Digestion 1998, 59, pp 696-702

59. *C.E. Forsmark*

Chronic Pancreatitis and Malabsorption

American Journal of Gastroenterology 2004, 99(7), pp 1355- 1357 (Editorial)

60. *P.P. Toskes*

Bacterial Overgrowth Syndromes

Bockus Gastroenterology Vol. 2

5th Ed. 1995, W.B. Saunders Company

61. *A. de Weerth, T. von Schrenck*

Diagnostik bei Malassimilationssyndromen

Zeitschrift für Gastroenterologie 1998, Suppl 2, pp 54-64

62. *J.L. Madsen, J. Graff, E.K. Philipsen, O. Scharff, J.J. Rumessen,*

Bile acid malabsorption or disturbed intestinal permeability in patients treated with enzyme substitution for exocrine pancreatic insufficiency is not caused by bacterial overgrowth

Pancreas 2003, 26 (2), pp 130-133

63. *V. Dumasy, M. Delhay, F. Cotton, J. Deviere,*
Fat malabsorption screening in chronic pancreatitis
American Journal of Gastroenterology 2004, 99(7), pp 1350-1354

64. *L. Dorloch, L. Aksnes, G. Fluge*
Fecal elastase-1 and fat- soluble vitamins profiles in patients with cystic fibrosis
in Western Norway
European Journal of Nutrition 2002, 41(4), pp 148-152

65. *S.M. Krane, M.F. Holick*
Metabolisch bedingte Knochenerkrankungen
Harrison's Innere Medizin 1999, 14. Auflage, Band 2
McGraw- Hill International Ltd.

66. *R.G.G. Russell, R.A.D. Bunning, D.E. Huhges, M. Gowen*
Humoral and local factors affecting bone formations and resorption
J.C. Stevens
New Techniques in Metabolic Bone Disease
1990, Wright, Butterwoth- Heinemann

67. *L. Thomas, C. Kasperk, R. Ziegler*
Parathormon
Labor und Diagnose, 5. erweiterte Auflage
Lothar Thomas, Th Books Verlagsgesellschaft mbH, 2000

68. *B.L. Riggs*
Osteoporosis in Endocrinology
Endocrinology, 2nd Edition, Vol 2
Ed LJ De Groot
WB Saunders 1989

69. *D. Shoback, R. Marcus, D. Bikle, G. Strewler*
Mineral Metabolism and Metabolic Bone Disease
Basic and Clinical Endocrinology 6th Edition 2001
Lange Medical Books / McGraw-Hill

70. *M.F. Holick, S.M. Krane, J.T. Potts jun*
Funktionsstörungen des Knochens und des Mineralstoffwechsels
Harrison's Innere Medizin 1999, 14. Auflage, Band 2
McGraw- Hill International Ltd.

71. *D.R. Eyre*
New Markers of Bone Resorption
Journal of Clinical and Endocrinology Metabolism 1992, 74, 470A-C (Editorial)

72. *L. Knott, A.J. Bailey*
Collagen Cross- Links in Mineralizing Tissues: A Review of Their Chemistry,
Function and Clinical Relevance
Bone 1998, Vol. 22, No 3, pp 181-187

73. *S.C. Bischoff, MD., A. Herrmann, M. Göke, MD., M.P. Manns, MD.,
A. von zur Mühlen, MD., G. Brabant, MD.*
Altered Bone Metabolism in Inflammatory Bowel Disease
American Journal of Gastroenterology 1997, 92(7), pp 1157–1163

74. *D. Uebelhardt, E. Gineyts, M.-C. Chapuy, P.D. Delmas*
Urinary excretion of pyridinium crosslinks: a new marker of bone resorption in
metabolic bone disease
Bone and Mineral 1990, 8, pp 87-96

- 75.** *S. Kamel, M. Brazier, C. Picard, F. Boitte, L. Samson, G. Desmet, J.L. Sebert*
Urinary excretions of pyridinolines crosslinks measured by immunoassay and HPLC techniques in normal subjects and in elderly patients with vitamin D deficiency
Bone and Mineral 1994, 26, pp 197-208
- 76.** *M. Di Stefano, G. Veneto, S. Malservisi, G.R. Corazza*
Small Intestine Bacterial Overgrowth and Metabolic Bone Disease
Digestive Diseases and Sciences 2001, Vol. 46, No 5, pp 1077-1082
- 77.** *D. Gonzalez, R. Mazure, C. Mautalen, H. Vazquez, J. Bai*
Body Composition and Bone Mineral Density in Untreated and Treated Patients With Celiac Disease
Bone 1995, 16(2), pp 231–234
- 78.** *S.H. Scharla, H.W. Minne, U.G. Lempert, G. Leidig, M. Hauber, R. Raedsch, R. Ziegler*
Bone mineral density and calcium regulating hormones in patients with inflammatory bowel disease (Crohn's disease and ulcerative colitis)
Experimental and Clinical Endocrinology 1994, 102, pp 44–49

Danksagung

Mein Dank gilt Prof. Dr. A. de Weerth für seine Unterstützung und Förderung meiner Arbeit.

Herrn Prof. Dr. T. von Schrenck danke ich herzlich für die Bereitstellung des Themas und für seine Anleitung und Hilfe.

Mein besonderer Dank gilt Dr. Andrea Pace für seine kontinuierliche und freundschaftliche Hilfe bei der Umsetzung und beim Schreiben dieser Arbeit. Dr. Pace stand mir bei Fragen jederzeit mit Rat und Tat zur Seite.

Ich danke Herrn Dr. C. Bobrowski, der mir bei Statistikfragen immer eine große Hilfe war.

Die I. Medizinische Klinik des Universitätsklinikums Hamburg- Eppendorf hat mir stets ein Umfeld von freundlicher, unkomplizierter und professioneller Unterstützung geboten. Für Hilfestellungen und Anregungen möchte ich mich herzlich bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern bedanken.

Für ihre liebevolle Unterstützung und anhaltendes Interesse an meiner Arbeit danke ich sehr meinen Eltern Jutta und Arnim, meiner Schwester Sarah und meinem Freund Eike.

Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich diese Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe, Band und Seite der benutzten Quelle kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Hamburg, den 06.11.2006

.....
(Nina Sobik)