

**Retrospektive Untersuchungen zur ERCP-Morphologie des
exokrinen Pankreas bei Patienten mit Diabetes mellitus**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Justus-Liebig-Universität Giessen

vorgelegt von Annegret Killinger
aus Landsberg a. L.

Giessen 2003

Aus dem Medizinischen Zentrum für Innere Medizin
Medizinische Klinik III und Poliklinik
Direktor: Prof. Dr. med. R.G. Bretzel
des Universitätsklinikums Gießen

Gutachter: Prof. Dr. med. H.-U. Klör

Gutachter: Prof. Dr. med. E. Baumgart-Vogt

Betreuer: Dr. med. P.D. Hardt

Tag der Disputation: 8. Juni 2004

Für meine Großeltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Literaturübersicht	4
2.1	Klassifikation und Diagnose des Diabetes mellitus	4
2.1.1	Die neue Klassifikation der American Diabetes Association (ADA)	4
2.1.2	Neue diagnostische Kriterien	6
2.1.3	Typ 1 Diabetes	7
2.1.4	Typ 2 Diabetes	8
2.2	Klassifikation und Diagnostik der chronischen Pankreatitis	9
2.2.1	Pankreatitis-Klassifikationen von Cambridge (1983) und Marseille (1984)	9
2.2.2	Ätiologie und Pathogenese	14
2.2.3	Klinik	15
2.2.4	Diagnostik der Pankreasfunktion	16
2.2.4.1	Pankreasfunktionstests	16
2.2.4.2	Pankreaselastase 1	18
2.2.5	Pathologie der chronischen Pankreatitis	19
2.2.6	Morphologische Kriterien mittels bildgebender Verfahren	20
2.2.6.1	Röntgen	20
2.2.6.2	Sonographie	20
2.2.6.3	Computertomographie	20
2.2.6.4	Endoskopische retrograde Pankreatographie (ERP)	21
2.3	Pankreatogener Diabetes mellitus	23
2.3.1	Epidemiologie	23
2.3.2	Beziehung zwischen exokriner und endokriner Funktion bei chronischer Pankreatitis	24
2.3.3	Charakteristika des pankreatogenen Diabetes mellitus im Vergleich zum Typ 1 Diabetes mellitus	25
2.3.4	Weitere Untersuchungen zum pankreatogenen Diabetes mellitus	27
2.4	Exokrines Pankreas bei Diabetikern	29
2.4.1	Die insulo-azinäre Achse	29
2.4.1.1	Morphologische Gesichtspunkte	29
2.4.1.2	Effekte der Inselzellhormone auf das exokrine Pankreas	30
2.4.2	Die exokrine Pankreasfunktion bei Diabetikern	33
2.4.3	Morphologische Veränderungen des Pankreas	35
2.4.3.1	Untersuchungen zum IDDM	35
2.4.3.2	Untersuchungen zum NIDDM	37
2.4.4	Konzepte für die Ursachen der Veränderungen des exokrinen Pankreas bei Diabetikern	38
3	Material und Methoden	41
3.1	Patienten	41
3.2	Datenerhebung	41
3.3	Bemerkungen zur Durchführung der ERCP	43

3.4	Bemerkungen zu den Laborparametern	43
3.4.1	C-Peptid	43
3.4.2	Autoantikörper	44
3.4.2.1	Inselzell-Autoantikörper (ICA)	44
3.4.2.2	Glutaminsäuredecarboxylase-Autoantikörper (GADA)	45
3.4.3	HbA1c	45
3.4.4	Fäkale Elastase 1	46
3.5	Statistische Methoden	47
4	Ergebnisse/Datenanalyse	48
4.1	Deskriptive Statistik	48
4.1.1	Alters- und Geschlechtsverteilung	48
4.1.2	Diabetes-Daten	49
4.1.2.1	Diabetestyp	49
4.1.2.2	Diabetesdauer	49
4.1.2.3	Diabetestherapie	50
4.1.2.4	C-Peptid	51
4.1.2.5	Autoantikörper	52
4.1.2.6	HbA1c	52
4.1.3	Fäkale Elastase 1	53
4.1.4	Indikation zur ERCP	55
4.1.5	ERCP-Befunde	56
4.1.5.1	Befunde Gallensystem	56
4.1.5.2	Befunde Pankreas	56
4.2	Vergleich und Korrelation	58
4.2.1	Zusammenhang zwischen Pankreasgangveränderungen und Alters- und Geschlechtsverteilung	58
4.2.2	Einfluß der Diabetesparameter auf die Pankreasgangveränderungen	59
4.2.2.1	Zusammenhang zwischen chronisch entzündlichen Gangveränderungen und Diabetestyp	59
4.2.2.2	Zusammenhang zwischen chronisch entzündlichen Gangveränderungen und Diabetesdauer	61
4.2.2.3	Zusammenhang zwischen chronisch entzündlichen Gangveränderungen und Diabetestherapie	62
4.2.2.4	Zusammenhang zwischen chronisch entzündlichen Gangveränderungen und verschiedenen Diabetes-Laborparametern	63
4.2.3	Korrelation von chronisch entzündlichen Gangveränderungen und anderen Pankreasbefunden	65
4.2.4	Korrelation von chronisch entzündlichen Gangveränderungen und Gallenwegsveränderungen	67
4.2.5	Zusammenhang zwischen Elastase 1 und chronisch entzündlichen Gangveränderungen und anderen Pankreasveränderungen	68
4.2.5.1	Alters- und Geschlechtsverteilung der fäkalen Elastase 1	68
4.2.5.2	Zusammenhang zwischen fäkaler Elastase 1 und Pankreasgangveränderungen	69
4.2.5.3	Zusammenhang zwischen fäkaler Elastase 1 und Papillenveränderungen	71
4.2.6	Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und fäkaler Elastase 1	72
4.2.6.1	Zusammenhang zwischen Elastase und Diabetestyp	72
4.2.6.2	Zusammenhang zwischen Elastase und Diabetesdauer	72
4.2.6.3	Zusammenhang zwischen Elastase und Diabetestherapie	73
4.2.6.4	Zusammenhang zwischen Elastase und Antikörpernachweis	74
4.2.7	Stellenwert von Gallensteinen bei chronischer Pankreatitis	75

5	Diskussion	79
6	Zusammenfassung	90
7	Literaturverzeichnis	92
8	Danksagung	103
9	Lebenslauf	104

1 Einleitung

Das Pankreas besteht aus einem exokrinen und einem endokrinen System. Beim exokrinen Anteil handelt es sich um eine azinöse, rein seröse Drüse, die pro Tag etwa 1-2 Liter Bauchspeichel produziert und über das Pankreasgangsystem ins Duodenum abgibt. Die Azinuszellen stellen 90 % der Zellmasse des Pankreas dar und sezernieren die Zymogene der im Darm aktivierten Enzyme. Dazu wird aus den Gangepithelzellen (4 % der pankreatischen Zellen) Bicarbonat abgegeben. Der endokrine Anteil des Pankreas besteht aus 1,5 bis 2 Millionen Langerhans-Inseln, die vor allem in den Schwanzabschnitten lokalisiert sind und sich aus den A-, B-, D-, und den PP-Zellen zusammensetzen. Die B-Zellen überwiegen unter den Insel-Zellen (80 %) und bilden Insulin. Die A-Zellen produzieren Glukagon, die D-Zellen Somatostatin, welches die Insulin- und die Glukagonfreisetzung hemmt und in den PP-Zellen wird das pankreatische Polypeptid gebildet, welches die exokrine Sekretion hemmt. Die Langerhans-Inseln stehen in direktem Zellkontakt mit dem exokrinen Gewebe, da sie durch keine Membran abgetrennt werden. Außerdem stehen die Insel-Zellen mit dem exokrinen Gewebe durch kapillare Anastomosen in Verbindung.

Trotz dieser engen anatomischen Beziehung wurden in früheren Jahren exo- und endokriner Anteil als separate, unabhängige Organsysteme angesehen, deren Erkrankungen sich nicht relevant beeinflussen. So ergaben zum Beispiel Studien von DREILING (1951), AKTON & KLOTZ (1958) und PETERS et al. (1966) keinen Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und exokriner Pankreasfunktion. In den letzten drei Jahrzehnten wurden aber zahlreiche Untersuchungen zu dieser Thematik durchgeführt, die belegen, daß die beiden Anteile des Pankreas sehr wohl in engem funktionellem Bezug stehen. Dies ergibt sich schon allein aus der Tatsache, daß über die kapillaren Anastomosen der venöse Blutstrom von den Inseln zum exokrinen Pankreas hin im Sinne eines insulo-azinären Portalsystems gerichtet ist (HENDERSON & DANIEL 1978,1979). HENDERSON (1969) stellte außerdem auch die Vermutung an, daß dieser Blutfluß eine wichtige Rolle in der Feinregulation der Aktivität des exokrinen Pankreas spielt. Schon lange ist bekannt, daß Erkrankungen des exokrinen Gewebes wie akute und chronische Pankreatitiden, Pankreatektomie, Hämochromatose, Mukoviszidose und Pankreastumoren in etwa 0,5-1,5% eine Beeinträchtigung der endokrinen Funktion hervorrufen (KEEN & BARNES 1997, GATLING et al. 1988). Untersuchungen zum pankreopriven Diabetes werden im Kapitel 2.3 aufgeführt. Umgekehrt wirkt sich Diabetes mellitus auch auf die Funktion und die Morphologie des exokrinen Pankreas aus.

Eingeschränkte exokrine Sekretion wurde in verschiedenen Studien bei 43-80% der Diabetiker gefunden (POLLARD et al. 1943, CHEY et al. 1963, VACCA et al. 1964, FRIER et al. 1976, LANKISCH et al. 1982). Morphologisch fällt vor allem bei insulinabhängigen Diabetikern (IDDM) häufig eine Atrophie und Fibrose des exokrinen Parenchyms auf. Als Ursache für diese Veränderungen wurden unterschiedliche Konzepte erstellt, auf die im Kapitel 2.4.4 näher eingegangen wird.

Bei den bisher durchgeführten Studien wurde das Augenmerk in erster Linie auf die funktionellen Veränderungen des exokrinen Pankreas bei Diabetes mellitus gerichtet. Diese werden im Kapitel 2.4.2 genauer dargestellt. Bei der exokrinen Funktionsprüfung werden direkte und indirekte Tests angewendet, wobei der Sekretin-Pankreozymin-Test aufgrund seiner hohen Sensitivität und Spezifität nach wie vor als „Goldstandard“ gilt. Geeigneter für die klinische Routine-Diagnostik ist die Bestimmung der Elastase 1 im Stuhl, der in den letzten Jahren vermehrt Aufmerksamkeit gewidmet wurde (DOPPL et al. 1994, LÖSER et al. 1996, LANKISCH et al. 1998).

Zur Untersuchung der Morphologie stehen außer den Ergebnissen aus der Pathologie vor allem bildgebende Verfahren wie Sonographie, Computertomographie und endoskopisch retrograde Cholangiopankreatographie (ERCP) zur Verfügung. Hierbei ist die ERCP hervorzuheben, deren Sensitivität und Spezifität für die Diagnose der chronischen Pankreatitis mit 90-95% angegeben wird (LANKISCH et al. 1990, NIEDERAU et al. 1985, STEER et al. 1995, LÖSER et al. 1996,1998) und den Goldstandard in der Pankreasdiagnostik darstellt. „Mit keinem anderen bildgebenden Verfahren lassen sich, vor allem in der Frühphase der Erkrankung, Veränderungen im Gangsystem der Bauchspeicheldrüse besser erfassen (LÖSER 1998).“

Zur Thematik der Morphologie des exokrinen Pankreas bei Diabetikern wurden bislang in erster Linie Studien anhand von Autopsien (GEPTS 1965, CLARK et al. 1995), anhand von Sonographie (SILVA et al. 1993) und mittels Computertomographie (GILBEAU et al. 1991) durchgeführt. Über ERCP-Befunde bei Diabetikern liegen bis jetzt nur sehr wenige Untersuchungen vor: NAKANISHI et al. (1994) pankreatographierten ein kleines Kollektiv an Patienten mit insulinabhängigen Diabetes (IDDM) und mit nicht-insulinabhängigen Diabetes (NIDDM) und fanden bei Patienten mit IDDM, vor allem mit langsam fortschreitender Insulinabhängigkeit, eine signifikant höhere Prävalenz abnormaler

Gangsysteme. Außerdem stellten sie fest, daß der Zeitpunkt der Manifestation des Diabetes einen Einfluß auf die Gangveränderung nimmt.

Da bei Diabetikern exokrine Funktionsstörungen sehr häufig gefunden werden, untersucht die vorgelegte Arbeit, inwieweit neben funktionellen Störungen auch Veränderungen der Morphologie des Pankreasgangsystems bestehen.

Diese Thematik ist deshalb von besonderem Interesse, da beide Befunde nebeneinander die Definition der chronischen Pankreatitis erfüllen würden und somit der Hypothese nachgegangen werden kann, ob Diabetes mellitus tatsächlich häufiger als bislang angenommen sekundär bzw. pankreatogen entsteht.

Zur Beantwortung dieser Fragestellung werden in der vorgelegten Arbeit zur Erfassung der Morphologie der Bauchspeicheldrüse die ERCP-Befunde von Patienten mit Diabetes mellitus ausgewertet.

Zielsetzung dieser Auswertung war zum einen die Feststellung von Häufigkeiten von Pankreasgangveränderungen im Sinne einer chronischen Pankreatitis, zum anderen inwieweit die Befunde der ERCP, Diabetesparameter und Elastasewert als Marker für exokrine Funktionsstörung in Zusammenhang stehen. Zusätzlich wurde noch der Frage nach der Rolle von Veränderungen der Gallenwege, insbesondere von Cholelithiasis, nachgegangen, welche möglicherweise eine Rolle in der Entstehung einer chronisch-biliären/obstruktiven Pankreatitis spielen könnten.

2 Literaturübersicht

2.1 Klassifikation und Diagnose des Diabetes mellitus

2.1.1 Die neue Klassifikation der American Diabetes Association (ADA)

Diabetes mellitus ist definiert als eine Gruppe von Krankheiten des Kohlehydratstoffwechsels, deren gemeinsames Charakteristikum die chronische Hyperglykämie ist, welche von einem Defekt der Insulinsekretion oder Insulinwirkung verursacht wird. Klassische Symptome sind Polyurie, Polydipsie, Gewichtsverlust und Sehstörungen. Als lebensbedrohliche Folge bei entgleisendem Blutzucker kann sich eine Ketoazidose entwickeln. Langzeitkomplikationen manifestieren sich bevorzugt an Augen, Nieren, Nerven und den großen Blutgefäßen.

Ein internationales Experten – Komitee der AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA) erneuerte 1997 die seit 1979 existierende offizielle Klassifikation und Diagnose des Diabetes mellitus der National Diabetes Data Group (NDDG), die auch von der WHO 1985 befürwortet wurde. Diese war stark orientiert an der Therapie des Diabetes und benannte deswegen die beiden Haupttypen nach ihrer Insulin-Abhängigkeit: IDDM (insulinabhängiger Diabetes mellitus) und NIDDM (nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus). Die ADA hatte vor allem das Ziel, ätiologische und klinische Aspekte mit einzubeziehen. Somit besteht die neue Klassifikation aus vier ätiologischen Typen, über die Tab. 1 einen Überblick gibt.

Tab. 1 Ätiologische Klassifikation des Diabetes mellitus (modifiziert nach EXPERT COMMITTEE ON THE DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS 1998)

-
- I. **Typ 1** Diabetes (Zerstörung der β -Zellen mit absolutem Insulinmangel)
 - A. durch Autoimmunprozeß verursacht
 - B. idiopathisch
 - II. **Typ 2** Diabetes (bewegt sich zwischen vorherrschender Insulin-Resistenz mit relativem Insulinmangel und vorherrschendem Defekt der Insulinsekretion mit oder ohne Insulin-Resistenz)
 - III. Andere spezifische Typen
 - A. Genetischer Defekt der β -Zell-Funktion
 - B. Genetischer Defekt der Insulinwirkung
 - C. Erkrankungen des exokrinen Pankreas
 - D. Endokrinopathien
 - E. Medikamenten- und chemisch induziert
 - F. Infektionen
 - G. Andere Formen des immunologisch verursachten Diabetes
 - H. Andere genetische Syndrome, die Diabetes verursachen
 - IV. Gestationsdiabetes

Die erste Veränderung ist an den Bezeichnungen der beiden Hauptdiabetesformen ersichtlich, auf die im Kapitel 2.1.3 und 2.1.4 im Einzelnen eingegangen wird.

Der von der NDDG/WHO eingeführte Diabetestyp, der durch Fehlernährung verursacht wird, wurde eliminiert und stattdessen den sekundären Diabetesformen durch exokrine Pankreaserkrankungen untergeordnet.

Unter die Gruppe der genetischen β -Zell-Defekte fällt der MODY-Diabetes („Maturity-onset diabetes of the young“), bei dem Mutationen auf Chromosom 12 (MODY 3), Chromosom 7 (MODY 2) und Chromosom 20 (MODY 1) vorliegen, die einen Defekt in der Insulinsekretion hervorrufen (HERMAN et al. 1994). Die Vererbung ist autosomal-dominant und das Manifestationsalter meist vor dem 25. Lebensjahr. Ebenfalls in diese Gruppe fällt der durch eine Mutation der mitochondrialen DNA ausgelöste Diabetes (KADOWAKI et al. 1994).

Eine defekte Insulinwirkung kann durch eine Mutation im Insulinrezeptor bewirkt werden, was beispielsweise beim Leprechaunismus und beim Rabson-Mendenhall Syndrom vorliegt (TAYLOR 1992).

Jeder pathologische Prozeß in der Bauchspeicheldrüse kann prinzipiell einen Diabetes mellitus auslösen, wobei der verursachte Schaden im Gewebe schon sehr weit fortgeschritten sein muß. In der Klassifikation aufgeführt werden: Pankreatitis (siehe Kapitel 2.3), Trauma, Pankreatektomie, Neoplasien, Mukoviszidose, Hämochromatose und Fibrokalkuläre Pankreopathie.

Unter den Endokrinopathien können all jene Erkrankungen Diabetes erzeugen, bei denen übermäßig insulinantagonisierende Hormone gebildet werden. Dazu gehören der Morbus Cushing und das Phäochromozytom.

Zu den Diabetes-induzierenden Medikamenten gehören Vacor, Pentemidine, Nikotinsäure, Glukokortikoide, Schilddrüsenhormone, Diazoxide, β -Blocker und Thiazide. Diese können zum einen die Diabetesmanifestation bei Patienten mit vorhandener Insulinresistenz beschleunigen, zum anderen die Wirkung des Insulins mindern und außerdem können Vacor und Pentamidene die β -Zellen zerstören (PANDIT et al. 1993).

Auch bei bestimmten Virusinfektionen, vor allem bei intrauteriner Rötelinfection (FORREST et al. 1971), kann eine Destruktion der β -Zellen beobachtet werden.

Andere immunvermittelte Diabetesformen liegen zum Beispiel beim Stiff man syndrome und Lupus erythematodes vor, wobei Autoantikörper gegen den Insulinrezeptor gebildet werden können (TAYLOR 1992).

An letzter Stelle in der dritten Gruppe der Diabetestypen sind als weitere Auslöser noch die genetischen Syndrome wie Morbus Down, Klinefelter und Turner aufzuführen.

Die vierte Diabetesklasse stellt der Gestationsdiabetes (GDM) dar, der aus der alten Klassifikation beibehalten wurde. Er ist definiert als erstmalig in der Schwangerschaft mit einer Prävalenz von etwa 4% auftretende Glukoseintoleranz, die sich häufig nach der Entbindung wieder normalisiert (METZGER 1991).

2.1.2 Neue diagnostische Kriterien

Als wichtigen Punkt ergänzte die ADA die ätiologische Klassifikation mit der pathologischen Glukosetoleranz („impaired glucose tolerance“, IGT) und dem pathologischen Nüchtern-Blutzucker („impaired fasting glucose“, IFG) als Stadium zwischen normalem Glukosehaushalt und Diabetes. Die IGT wird anhand des oralen Glukosetoleranztests (OGTT) ermittelt und die kapilläre Blutglukose liegt 2 Stunden nach oraler Glukoseeinnahme zwischen 7,8mmol/l und 11,1mmol/l. Ein Wert über 11,1mmol/l spricht für einen manifesten Diabetes. Ein pathologischer Nüchternblutzucker liegt vor, wenn der Nüchternblutzucker im Plasma („fastening plasma glucose“, FPG) zwischen 6.1mmol/l und 7.0mmol/l beträgt, wobei wiederum Werte über 7.0mmol/l einen manifesten Diabetes definieren. Die IFG wird als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen angesehen.

Zur Diagnostik des Diabetes mellitus zeigt Tab. 2 die von der ADA überarbeiteten Kriterien, die in drei verschiedene Wege unterteilt sind, die jedoch jeweils weiterer Abklärung bedürfen.

Tab. 2 Kriterien für die Diagnose des Diabetes mellitus (modifiziert nach THE EXPERT COMMITTEE ON THE DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS 1998)

1. Diabetessymptomatik plus zufällig gemessene Plasmaglukosekonzentration >11.1 mmol/l.
Zufällig ist definiert als jede Tageszeit ohne Beachtung, wann die letzte Mahlzeit eingenommen wurde. Die klassische Diabetessymptomatik schließt Polyurie, Polydipsie und Gewichtsverlust mit ein.
oder
2. FPG >7.0 mmol/l. Nüchtern ist definiert als keine Einnahme von Kalorien seit 8h.
oder
3. 2-h PG >11.1 mmol/l im OGTT. Eingenommen werden sollte 75g Glukose aufgelöst in Wasser.

Außer im Falle einer eindeutigen Hyperglykämie mit akuter metabolischer Dekompensation sollte der Test an einem anderen Tag wiederholt werden. Der OGTT ist nicht für den klinischen Routinegebrauch empfohlen.

2.1.3 Typ 1 Diabetes

Dieser Diabetesform, deren Inzidenzrate im Alter zwischen 15 und 19 Jahren am höchsten ist, liegt ein Autoimmunprozeß mit konsekutiver Insulitis und Zerstörung der β -Zellen zugrunde. Hieraus resultiert ein fast absoluter Insulinmangel und folglich eine zum Überleben notwendige Insulinpflicht.

Die Ätiologie ist noch immer nicht eindeutig geklärt. Diskutiert werden genetische und exogene Faktoren. Eine genetische Prädisposition wird zu etwa 60% mit bestimmten HLA-DQ- und DR-Allelen, vor allem HLA-DR3-DQ2 und DQ8, auf Chromosom 6 assoziiert (CANTOR 1995, LERNMARK 1999). Es wird vermutet, daß diese Moleküle Antigene repräsentieren, wodurch eine Immunreaktion der T-Helferzellen auf spezifische Inselzell-Autoantigene in Gang gesetzt wird. Auch andere genetische Faktoren wie das Insulin-Gen auf Chromosom 11 und das CTLA-4-Gen (zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen) auf Chromosom 2 vermögen das Erkrankungsrisiko zu erhöhen.

Zahlreiche Studien bekräftigen den Einfluß der exogenen Faktoren (REDONDO et al. 1999). Im Vordergrund stehen Viren, die den Autoimmunprozeß beschleunigen können und bei intrauteriner Infektion, vor allem mit Rubella- und Enteroviren (DAHLQUIST 1995) sogar die Manifestation initiieren können. Patienten mit Typ 1 Diabetes sind häufig auch von anderen Autoimmunerkrankungen wie Hashimoto-Thyreoidismus und Morbus Addison betroffen (THE EXPERT COMMITTEE 1998). Als weiterer möglicher Einfluß auf die Pathogenese des Typ 1 Diabetes konnte in Studien von VIRTANEN et al. (2000) und SCHREZENMEIR & JAGLA (2000) ein hoher Konsum von Kuhmilch in der Ernährung von Kindern festgestellt werden.

Wichtig für die Diagnostik des Typ 1 Diabetes sind die Autoantikörper gegen das Zytoplasma der Inselzellen (ICA), Insulin (IAA), Glutamatdecarboxylase (GAD65Ab) und gegen thyrosinphosphataseähnliche Protein (IA-2). Diese sind in 85-90% zum Zeitpunkt der klinischen Diabetesmanifestation nachweisbar (THE EXPERT COMMITTEE 1998) und besitzen eine hohe Sensitivität (40-80%) und Spezifität (99%) (VERGE et al. 1998). Weiteres zur Diagnostik und Methodik wird im Kapitel 3.4 aufgeführt. ROLANDSSON et al. (1999) fand erhöhte Werte von GAD65-Antikörpern und von IA-2-Antikörpern bei Patienten mit pathologischer Glukosetoleranz und erhöhtem Body-mass-Index. Der Nachweis von GAD65-Antikörpern korreliert außerdem mit einer Verringerung der C-Peptid-Konzentration im Plasma, die als Indikator für die β -Zell-Destruktion gilt: TUOMI et al. (1993) konnte bei einigen Typ 2 Diabetikern sowohl verminderte C-Peptid-Werte als auch die Anwesenheit von

GAD65-Antikörpern feststellen. Deswegen ist es in vielen Fällen auch schwierig, zwischen Typ 1 und Typ 2 zu unterscheiden.

Der idiopathische Typ 1 Diabetes (Typ 1B) zeichnet sich dadurch aus, daß keine Autoantikörper vorhanden sind und die Pathogenese unbekannt ist. IMAGAWA et al. (1999) fanden heraus, daß vor allem die GAD65A eng mit der Insulitis korrelieren. In einer Studie von IMAGAWA et al. (Februar 2000) wurden 56 Patienten mit Typ 1 Diabetes nach Vorhandensein von GAD65A und glykosiliertem Hämoglobin (HbA1c als Parameter für die Blutzuckereinstellung) unterteilt und nach klinischen und pathologischen Unterschieden untersucht. 11 dieser Patienten mit negativem Test für GAD65A und niedrigem HbA1c wurden einem neuen Subtypen des idiopathischen Typ 1B zugeordnet, der nicht-autoimmuner, fulminanter Typ 1 Diabetes benannt wurde. Dieser ist charakterisiert durch das Nichtvorhandensein einer Insulitis und jeglicher diabetesbezogener Autoantikörper, durch eine abrupte klinische Manifestation und hohe Pankreasenzym-Konzentrationen im Serum. Die bei drei Patienten durchgeführten Biopsien ergaben zum einen das Fehlen einer Lymphozyten-Infiltration der Langerhans-Inseln, zum anderen zeigten sie aber eine T-Zell-Infiltration des exokrinen Pankreasgewebes.

2.1.4 Typ 2 Diabetes

Die American Diabetes Association (1998) beschreibt den Typ 2 als häufigste Diabetesform, deren Prävalenz mit Alter, Übergewicht und Bewegungsmangel steigt und in den meisten Fällen nicht mit Insulin therapiert werden muß. Man findet keine autoimmun verursachte Zerstörung der β -Zellen, sondern es liegt eine Insulinresistenz des Gewebes vor, die einen relativen Insulinmangel nach sich zieht, da die Insulinproduktion für den Bedarf nicht ausreicht. Ätiologische Ursachen sind weitgehend unbekannt, man nimmt aber an, daß die Resistenz teilweise durch die Übergewichtigkeit beziehungsweise durch erhöhte Körperfette bedingt wird. Einen großen Stellenwert nimmt zudem die genetische Prädisposition ein. Die Hyperglykämie entwickelt sich meistens schrittweise, weswegen sie über Jahre hinweg undiagnostiziert bleiben kann, und führt nur selten zur Ketoazidose.

LEBOVITZ veröffentlichte 1999 einen Review-Artikel, in dem er unter anderem an der Klassifikation der ADA die Kritik anbrachte, daß der Typ 2 Diabetes zu vage dargestellt wird. Er unterteilt den Typ 2 Diabetes in den polygenetischen Phänotypen (etwa 85% aller Diabetestypen) und den monogenetischen Phänotypen (unter 5% aller Diabetiker). Der monogenetische MODY wird ergänzt durch Mutationen an zwei weiteren Genorten, nämlich auf Chromosom 13 und 17. Die Ätiologie des polygenetischen Typ 2 Diabetes wird zusätzlich zum einen als ein Ergebnis der Evolution eines Genotypen, der früher Vorteile zum Überleben hatte und zum anderen als Folge fetaler Fehlernährung erklärt. Die Insulinresistenz bezieht LEBOVITZ außerdem auch auf die genetischen Faktoren, auf Fett der inneren Organe und darauf, daß die entstandene Hyperglykämie selbst zu der Resistenz des Gewebes beiträgt.

Von STERN (1997) übernahm er den Begriff des Insulinresistenz-Syndroms, das sich aus Insulinresistenz, Hyperinsulinämie, Glukoseintoleranz, Fettleibigkeit, Hypertension, Dyslipidämie, Anstieg des Plasminogenaktivator-Inhibitor 1 und einem erhöhten Risiko für artherosklerotische Erkrankungen zusammensetzt. Dabei gibt es unterschiedliche Standpunkte, welche Komponenten untereinander zusammenhängen und sich bedingen. LEBOVITZ kommt zum Schluß, daß Hypertension und Dyslipidämie, nicht jedoch Insulin, ursächlich mit der Entwicklung einer makrovaskulären Erkrankung in Zusammenhang stehen. Anhand einiger Studien (UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP 1998) zeigte er außerdem auf, daß eine medikamentöse Behandlung mit dem Ziel, ein HbA1c <7.0%, einen Blutdruck <138/80mmHg und ein Plasma-LDL <2.6mmol/l zu erreichen, die mikro- und makrovaskulären Komplikationen reduzieren.

2.2 Klassifikation und Diagnostik der chronischen Pankreatitis

2.2.1 Die Pankreatitis-Klassifikationen von Cambridge (1983) und Marseille (1984)

Die 1963 in Marseille entworfene Klassifikation der akuten und chronischen Pankreatitis wurde 1983 in Cambridge und 1984 in Marseille von internationalen Symposien an den erweiterten Wissensstand angepaßt und vor allem hinsichtlich klinischer Aspekte neu erstellt.

In der Cambridge-Klassifikation bemüht man sich vor allem um eine möglichst deskriptive klinische Formulierung unter Einbezug der Ätiologie, wobei nur noch zwischen akuter und chronischer Pankreatitis unterschieden wird (SARNER & COTTON 1984). Die wichtigsten Charakteristika gibt Tab. 3 wieder.

Tab. 3 Klassifikation der Pankreatitis – Cambridge 1983 (SARNER & COTTON 1984)

Form	Klinische Charakteristika	Morphologie	Verlauf
Akute Pankreatitis	Die akute Pankreatitis ist klinisch definiert als eine akute Erkrankung, welche typischerweise mit abdominellen Beschwerden einhergeht. Im allgemeinen ist sie begleitet von einem Anstieg der Pankreasenzyme im Blut oder Urin. Die abdominellen Schmerzen und die Pankreasenzymanstiege im Blut oder Urin werden durch die entzündliche Erkrankung des Pankreas hervorgerufen.	Nicht definiert	Die akute Pankreatitis kann rezidivieren
Chronische Pankreatitis	Die chronische Pankreatitis ist definiert als eine anhaltende entzündliche Erkrankung des Pankreas. Typischerweise geht sie mit abdominellen Schmerzen und/oder einem permanenten Funktionsverlust des Organs einher. Die chron. Pankreatitis kann aber auch vollkommen schmerzlos sein. Der einzige Hinweis auf einen entzündlichen Prozeß kann eine Fibrose sein, welche eine vorangegangene Entzündung anzeigt.	Nicht näher definiert. Sie ist charakterisiert durch irreversible morphologische Veränderungen. Klassifizierung mittels bildgebender Verfahren.	Viele Patienten können akute Exazerbationen haben.

Es wurden verschiedene Arbeitsgruppen gebildet, die sich mit den Themen Ätiologie, exokrine Funktion, bildgebende Verfahren, Histopathologie und Chirurgie befaßten.

Ätiologisch wird vor allem Alkoholmißbrauch genannt. Dabei wird die alkoholische akute Pankreatitis als erster Schub einer chronischen alkoholischen Pankreatitis angesehen. Bei der akuten Pankreatitis spielen vor allem Gallenwegserkrankungen eine Rolle, wobei betont wird, daß durch Gallensteine ausgelöste Pankreatitiden nur extrem selten in eine chronische Entzündung übergehen können. Weiterhin werden noch Medikamente und Pankreasanomalien wie das Pankreas divisum als mögliche ursächliche Faktoren für beide Formen genannt.

Wichtige Parameter für die Schädigung exokrinen Gewebes bei der akuten Pankreatitis sind Amylase und Lipase im Serum, die bei der chronischen Entzündung durchaus im Normalbereich liegen können. Zur exokrinen Funktionsprüfung können die Enzyme im

Pankreassekret nach direkter Stimulation mittels Doudenalsekretaspiration ermittelt werden, was jedoch die Anlage einer Duodenalsonde erfordert, also eine invasive und zeitaufwendige Methode darstellt. Außerdem stehen indirekte Tests zur Verfügung, die jedoch in den Frühstadien der Erkrankung nicht sensitiv sind.

Histopathologisch findet man bei der akuten Pankreatitis zunächst eine Schwellung der Azinus-Zellen, dann Nekrosen des pankreatischen Gewebes. Typisch sind Nekrosen der Gangepithelien und perilobuläre Nekrosen. Charakteristisch bei der chronischen Pankreatitis sind peri- und panlobuläre Fibrose, Gangveränderungen wie Dilatation und Stenose, Kalzifikationen und entzündliche Infiltrate.

Die bildgebenden Verfahren (Sonographie, Computertomographie und ERCP) spielen eine große Rolle bei der Diagnostik und Klassifikation der chronischen Pankreatitis. Anhand dieser wird eine Einteilung der chronischen Entzündung in verschiedene Stadien ermöglicht, die für klinische Zwecke von großer Bedeutung ist (Tab. 4).

Tab. 4 Klassifikation der chronischen Pankreatitis mittels bildgebender Verfahren – Cambridge 1983 (SARNER & COTTON 1984)

	ERCP	Sonographie/ Computertomographie
Normal	Qualitätsmäßig gute Darstellung der gesamten Drüse ohne pathologische Zeichen	
Fragwürdig	<3 pathologische Seitenäste	Ein pathologischer Befund = D.Wirsingianus 2-4mm Drüsenvolumen 1- bis 2-faches der Norm
Mild	>3 pathologische Seitenäste	2 pathologische Befunde: Zysten <10mm Gangunregelmäßigkeiten fokale akute Pankreatitis parenchymale Heterogenität erhöhte Echogenität der Gangwand Konturunregelmäßigkeiten von Caput/ Corpus
Mäßiggradig	Alle obengenannten Zeichen plus pathologischer D. pancreaticus	Alle obengenannten pathologischen Befunde
Ausgeprägt	Alle oben genannten Befunde plus eins oder mehrere der nachfolgenden Zeichen: Zyste >10mm Intraduktale Füllungsdefekte Calculi / Pankreaskalzifikationen Gangobstruktion (Striktur) Schwere Gangerweiterung oder –unregelmäßigkeit Einbeziehung von Nachbarorganen (in CT oder Ultraschall nachweisbar)	

Pathologische Veränderungen in den bildgebenden Verfahren korrelieren nicht regelmäßig mit den Ergebnissen der Funktionstests. Daher betonte die Arbeitsgruppe in Cambridge, daß Pankreasmorphologie und -funktion als einander ergänzende diagnostische Kriterien anzusehen sind. Dies stellten auch BRAGANZA et al. (1982) in einer Korrelationsstudie zwischen ERCP- und Sekretin-Pankreozymin-Test-Befunden heraus.

Anliegen der revidierten Klassifikation von Marseille (SINGER et al. 1985) war die Berücksichtigung histopathologischer Kriterien. Ätiologische Faktoren wurden bewußt außer acht gelassen, da bestimmte Pankreatitisformen sich weder klinisch noch pathomorphologisch bestimmten Ätiologien zuordnen lassen.

Die Morphologie bei der milden Form der akuten Pankreatitis wird charakterisiert durch peripankreatische Fettnekrosen und interstitielles Ödem. Die schwerere Form zeichnet sich durch peri- und intrapancreatische Fettnekrosen, Parenchymnekrosen und Hämorrhagie aus. Morphologische und funktionelle Veränderungen bleiben über einen gewissen Zeitraum bestehen und bei Entfernung der Ursache der Entzündung heilt das Gewebe ohne bleibende Narben und Funktionsstörungen aus. Zu den Komplikationen Nekrose, Hämorrhagie und Pseudozysten der revidierten Klassifikation von Marseille kommt aus der Cambridge-Klassifikation noch Phlegmone und Abszeß hinzu (BANKS 1985). Zudem betonte man in der Marseille-Klassifikation, daß eine akute Pankreatitis nur selten in eine chronische Pankreatitis übergeht. Die nach einer überstandenen akuten Pankreatitis verbleibende Narben und Pseudozysten sind als Zeichen der Defektheilung zu deuten (SINGER 1996).

Die Morphologie der chronischen Pankreatitis wurde in der Marseille-Klassifikation (SINGER et al. 1985) sehr ausführlich behandelt. Charakteristische irreversible Veränderungen sind unregelmäßige Sklerosierung mit fokaler, segmentaler oder diffuser Zerstörung und dauerhaften Verlust des exokrinen Gewebes. Außerdem beobachtet man unterschiedlich ausgeprägte Dilatationen der verschiedenen Segmente des Gangsystems, Proteinniederschläge und Kalzifikationen. In unterschiedlichem Ausmaß werden auch Ödeme, fokale Nekrosen, Entzündungszellen sowie Zysten und Pseudozysten gefunden. Aufgrund dieser Kriterien kann die chronische Pankreatitis in drei Formen unterteilt werden: 1. Chronische Pankreatitis mit fokaler Nekrose, 2. Chronische Pankreatitis mit segmentaler oder diffuser Fibrose und 3. Chronische Pankreatitis mit oder ohne Kalk (Steine).

Besondere Beachtung wurde zudem einer Sonderform der chronische Pankreatitis geschenkt, nämlich der obstruktiven chronischen Pankreatitis. Diese zeichnet sich durch einen proximal der Obstruktion dilatierten Hauptgang mit Atrophie des exokrinen Parenchyms und diffuser

Fibrose aus. Im Gegensatz zu den anderen Formen kann diese nach Entfernung der Obstruktion ohne bleibende Funktionsverluste und morphologischer Defekte ausheilen.

BANKS et al. (1985) zeigten die Unterschiede der beiden Klassifikationen auf und betonten aufgrund der bisherigen Unvollständigkeit die Dringlichkeit nach weiteren Studien. Außerdem sollte eine wirksame Klassifikation so viele diagnostischen Komponenten wie möglich enthalten: Ätiologie, klinischer Schweregrad, Anzahl der Schübe, Komplikationen, exokriner und endokriner Funktionszustand, morphologische Befunde (Computertomographie, ERCP, Sonographie, Biopsie), Therapie und Entlassungsbefund.

Eine Fortentwicklung der beiden Pankreatitis-Klassifikationen ergab sich 1988 in Rom (SARLES et al. 1988). Hier wurde die chronische Pankreatitis in drei Formen unterteilt, nämlich in obstruktive, kalzifizierende und inflammatorische chronische Pankreatitis. Bei der kalzifizierenden Pankreatitis findet man bei den Patienten stets intraduktale Präzipitate, die erst aus Proteinen bestehen und dann kalzifizieren, und außerdem eine signifikante Verminderung der Sekretion des Lithostatin, das normalerweise die Bildung von Calciumkristallen im Pankreassaft verhindert. Ätiologisch stehen chronischer Alkoholgenuß, protein- und fettreiche, aber auch besonders fettarme Ernährung im Vordergrund. Die inflammatorische chronische Pankreatitis ist durch den Verlust des exokrinen Gewebes und Fibrose gekennzeichnet.

CHARI & SINGER (1994) erörterten die Problematik der Klassifikationen der chronischen Pankreatitis und brachten zudem Verbesserungsvorschläge mit ein:

Da die Klassifikationen von Marseille (1963, 1984) und von Marseille-Rom (1988) histologische Aspekte in den Vordergrund stellen, ergibt sich die Schwierigkeit der Akut-Diagnostik am Patientenbett ohne histologischen Nachweis.

Wie oben schon erwähnt, muß man davon ausgehen, daß die Befunde der Histologie, Pankreasfunktionstests und bildgebenden Verfahren gerade in den Frühstadien der chronischen Pankreatitis oftmals nicht miteinander korrelieren. Gangveränderungen können bei normalen Funktionstests vorliegen und umgekehrt.

Die Diagnostik mittels bildgebender Verfahren laut Cambridge-Klassifikation ist in vielen Fällen nicht sensitiv und spezifisch genug. Die Beurteilung von vor allem milden Veränderungen in ERCP-Untersuchungen sind zum einen abhängig von der Erfahrung des

Klinikers und zum anderen können geringe Veränderungen auch infolge des Alterungsprozesses auftreten.

Zur Verbesserung der Pankreatitis-Differenzierung könnte beispielsweise die Identifizierung spezifischer Marker wie Lithostatin oder Lactoferrin und der Nachweis von Proteinpräzipitaten beitragen. Weiterhin schlagen CHARI & SINGER vor, die im Zusammenhang mit Autoimmunerkrankungen stehende chronische Pankreatitis separat zu klassifizieren. Außerdem könnte die chronische kalzifizierende Pankreatitis (CCP) aufgrund der unterschiedlichen Ätiologien weiter unterteilt werden: alkoholische, tropische, hereditäre, hyperkalzämische, hyperlipoproteinämische, Medikamenten-induzierte und idiopathische CCP. Sinnvoll wäre zudem, die Alkohol-induzierte chronische Pankreatitis (ACP) auf der Basis von klinischen Symptomen und Pankreasfunktion in vier Stadien einzuteilen: I) latent oder subklinisch, II) frühes Stadium oder Stadium der entzündlichen Komplikationen, III) spätes Stadium oder Stadium der schweren pankreatischen Insuffizienz und IV) fortgeschrittenes Stadium oder Stadium der sekundären schmerzlosen Pankreatitis.

2.2.2 Ätiologie und Pathogenese

(Nach SINGER & MÜLLER 1996, soweit nicht anders vermerkt)

Hinsichtlich der Ätiologie und Pathogenese der chronischen Pankreatitis bestehen zum Teil noch immer erhebliche Wissenslücken (LÖSER 1998), wobei die Alkohol-induzierte Pankreatitis am besten erforscht ist.

Chronischer Alkoholabusus gilt mit etwa 70% als die häufigste Ursache der chronischen Pankreatitis in Europa und USA. Hier sind vor allem Männer betroffen, wobei sich die chronische Pankreatitis zumeist am Ende des 4. Lebensjahrzehntes manifestiert. Unter den zahlreichen pathogenetischen Ansätzen ist die „Obstruktionshypothese“ von SARLES (1984) bislang am besten belegt. Der entscheidende Effekt des Ethanols ist die Erhöhung der basalen Enzymsekretion, die Erniedrigung der Volumen- und Hydrogenbikarbonatsekretion. Durch diese veränderte Pankreassaftsekretion kann es zur Ausbildung von Eiweißpräzipitaten in den Drüsenlumina kommen, die folglich Obstruktionen der Pankreasgänge verursachen. Proteinplaques können in allen Formen der chronischen Pankreatitis auftreten, für die alkoholische Form charakteristisch sind oftmals die durch Ausfällen von Kalziumkarbonat gebildeten intraduktalen Steine (STEER et al. 1995). Einen zusätzlichen pathogenetischen

Faktor stellt das vom Pankreas sezernierte Protein Lithostatin dar, welches die Bildung von Kalziumkarbonatkristallen hemmt und bei Patienten mit chronischer Pankreatitis deutlich vermindert ist.

Etwa 25% der chronischen Pankreatitiden sind idiopathischer Genese, die sich hinsichtlich der Epidemiologie und des Verlaufs von der alkoholischen Form unterscheiden. Diese werden in eine juvenile Form mit Manifestation im Jugend- und Adoleszenzalter und in eine senile Form mit Altersgipfel bei ca. 60 Jahren unterteilt.

Nur etwa 5% der chronischen Entzündungen der Bauchspeicheldrüse haben eine andere Ursache. Hierzu gehören Vererbung, Pankreas divisum, chronische Hyperkalzämie mit Bildung unlöslicher Präzipitate im Gangsystem, Trauma, Hyperlipoproteinämie und Gallenwegserkrankungen wie vor allem Cholezystolithiasis. Allerdings lösen die Gallenwegserkrankungen in erster Linie eine akute Entzündung aus, von der man annimmt, daß sie nur in seltenen Fällen in eine chronische Pankreatitis übergehen kann.

2.2.3 Klinik

(Nach LANKISCH et al. 1993, soweit nicht anders vermerkt)

Leitsymptome der chronischen Pankreatitis sind rezidivierende Oberbauchschmerzen und eine exokrine und endokrine Pankreasinsuffizienz. In der Frühphase stehen die abdominellen Beschwerden im Vordergrund. Diese sind vor allem im mittleren und linken Oberbauch lokalisiert, werden teilweise gürtelförmig beschrieben, strahlen häufig in Rücken und Schultern aus und sind meistens von Übelkeit und Erbrechen begleitet.

Erst im Verlauf der Erkrankung entwickeln sich die Auswirkungen der exokrinen und endokrinen Funktionseinschränkung, da oft schon 80-90% des Pankreasgewebes zerstört ist bis sich die ersten Symptome bemerkbar machen können (STEER et al. 1995). Zeichen der exokrinen Insuffizienz sind Steatorrhoe (Stuhlfett >7g/Tag), Diarrhoe, Maldigestion und ein dadurch bedingter Gewichtsverlust. Die endokrine Funktionsstörung entwickelt sich meist erst im Verlauf von vielen Jahren und äußert sich im klinischen Bild eines Diabetes mellitus, der bei den meisten Patienten jedoch nicht mit Insulin therapiert werden muß. Auf diese Form des Diabetes wird genauer im Kapitel 2.3. eingegangen.

Eine chronische Pankreatitis mit fehlender Schmerzsymptomatik findet man bei bis zu 10-20% der Fälle (STEER et al. 1995). Hier kann die Erkrankung meistens erst durch die Folgezustände wie Diabetes, Malabsorption und Ikterus diagnostiziert werden.

Häufige Komplikationen sind die Bildung von Pankreaspseudozysten, Stenosen der benachbarten Hohlorgane wie Gallenwege (mit Entwicklung einer Cholestase), Colon und Duodenum. Außerdem können Milzvenenthrombosen und Aszites auftreten (LÖSER 1998) und in 5% ist mit einer malignen Entartung zu rechnen.

2.2.4 Diagnostik der Pankreasfunktion

2.2.4.1 Pankreasfunktionstests

Bei der Erfassung der exokrinen Pankreasfunktion muß, wie unter 2.2.3. bereits angeführt, die große funktionelle Reservekapazität der Bauchspeicheldrüse bedacht werden, wodurch sich die klinischen Symptome einer exokrinen Insuffizienz erst nach einem Ausfall von 90% des Drüsengewebes manifestieren (LÖSER 1998). Deswegen besteht bei den meisten Funktionstests die Problematik der mangelnden Sensitivität im Frühstadium der Erkrankung und so darf die Diagnose einer chronischen Pankreatitis nicht durch negative Testergebnisse ausgeschlossen werden (STEER et al. 1995). Einen Überblick über die direkten und indirekten Tests gibt Tab. 5, die einem Artikel von NIEDERAU & GRENDALL (1985) entnommen wurde, in dem die Diagnostik der chronischen Pankreatitis ausführlich behandelt wird. Anwendung finden heute jedoch in erster Linie nur der Sekretin-Pankreozymin-Test, Pankreolauryl-Test, die Chymotrypsinbestimmung im Stuhl und seit einigen Jahren die fäkale Elastase-Bestimmung.

Tab. 5 Pankreasfunktionstests (modifiziert nach NIEDERAU & GRENDELL 1985)

Direkte Tests

Zur Prüfung der sekretorischen Kapazität

Sekretin-Test (SEC- Test)

Sekretin-Cholezystokinin-Test (SEC-CCK-Test/ Sekretin-Pankreozymin-Test)

Sekretin-Caerulein-Test

Sekretin-Bombesin-Test

Andere

Zur Prüfung der synthetischen Kapazität

Radioselenium-Test

Indirekte Tests

Tests mit duodенaler Intubation

Lundh Test und Modifikationen

Laktoferrin und andere Markerproteine im pankreatischen oder duodenalen Sekret

Tests ohne Intubation

NBT-PABA-Test (Bentiromid-Test)

Pankreolauryl-Test (Fluoresceindilaurat Test)

Fäkale Chymotrypsin-Bestimmung

Atemtests mit radioaktiv-markierten Triglyzeriden

Schilling Test

Parotis Salvia Test

Enzyme im Serum nach Stimulation

Immunreaktives Trypsin im Serum

Pankreatisches Polypeptid im Serum nach Stimulation

Den Goldstandard der Pankreasfunktionsdiagnostik stellt der Sekretin-Caerulein- bzw. Sekretin-Pankreozymin-Test dar, da eine Sensitivität von 75-90% und eine Spezifität von 80-90% erreicht wird (NIEDERAU & GRENDELL 1985). Bei diesem Testverfahren wird nach intravenöser Stimulation mit Sekretin und Caerulein bzw. Pankreozymin mittels duodенaler Sonde das Pankreassekret aspiriert und darin Parameter wie Volumen, Bikarbonat, Amylase, Lipase und Trypsin bestimmt. Allerdings ist dieser Test aufgrund des Zeit- und Kostenaufwandes und der Notwendigkeit einer Röntgendurchleuchtung für die Routinediagnostik wenig geeignet (LÖSER 1998).

Für den klinischen Alltag anwendbar sind die sondenlosen indirekten Funktionstests wie vor allem der Pankreolauryl-Test als bislang etabliertestes Verfahren. Sie weisen jedoch gerade im Frühstadium der Erkrankung und bei leichteren bis mäßigen Verlaufsformen eine zu geringe Sensitivität auf: NIEDERAU & GRENDELL (1985) zeigten, daß die Sensitivität von Pankreolauryl-Test, NBT-PABA-Test und fäkaler Chymotrypsinbestimmung für milde chronische Pankreatitiden unter 50% liegen. Zudem muß man Störfaktoren wie Niereninsuffizienz, Darmerkrankungen etc. bedenken, die das Ergebnis gegebenenfalls verfälschen können.

Das Testprinzip des Pankreolauryl- und NBT-PABA-Testes beruht darauf, daß mit einer Testmahlzeit eine Testsubstanz verabreicht wird, aus der durch Einwirken der Pankreasenzyme ein Indikator abgespalten wird, der sowohl im Urin als auch im Serum quantitativ erfaßt werden kann und somit auf die Sekretionsleistung hochgerechnet werden kann. Bei beiden Verfahren werden große Schwankungen bezüglich der Sensitivität und Spezifität beobachtet, die vor allem vom Stadium der Erkrankung abhängig sind.

2.2.4.2 Pankreaselastase 1

Ein neuer, erstmals 1984 von SZIEGOLEIT vorgeschlagener, Parameter zur Erfassung der exokrinen Pankreasfunktion ist die Bestimmung der Elastase 1-Konzentration im Stuhl. Die Elastasebestimmung hat sich aufgrund der einfachen Handhabung, der vergleichsweise niedrigen Kosten, und vor allem aufgrund der hohen Sensitivität und Spezifität als geeignetster Funktionstest für die klinische Routinediagnostik bewährt (LÖSER et al. 1996, DOPPL et al. 1994, STEIN 1996, STEIN & CASPARY 1997). Die Elastase 1 zeigt ähnliche Eigenschaften wie die anderen pankreatischen Enzyme und korreliert signifikant mit der duodenalen Enzymsekretion (LÖSER et al. 1996). Im Pankreassaft liegt eine Konzentration von 170 bis 360 µg/ml vor, im Stuhl findet man die Elastase aufgrund ihrer hohen Stabilität bei der Darmpassage in etwa der 5fachen Konzentration (SZIEGOLEIT 1984).

In der Untersuchung von LÖSER et al. (1996) konnte in Korrelation mit dem Sekretin-Cerulein-Test eine Sensitivität von 63% für leichte, 100% für mittlere und 100% für schwere chronische Pankreatitiden und zudem eine Spezifität von 93% gezeigt werden.

DOPPL et al. (1994) verglichen die fäkale Chymotrypsinbestimmung, den Pankreolauryl-Test (PLT) und die Elastase 1-Bestimmung hinsichtlich ihrer Sensitivität und Spezifität. Sie fanden eine Korrelation von Elastase 1 mit dem Pankreolauryl-Test in 75,7%, mit der Chymotrypsinbestimmung in 63,8%. In Bezug auf den PLT besitzt die Elastase (77%) verglichen zum Chymotrypsin (46%) eine deutlich höhere Sensitivität bei gleicher Spezifität.

Die Bestimmung der Elastase erfolgt mittels eines human- und pankreasspezifischen ELISA-Tests, der wenig störanfällig, gut reproduzierbar und ubiquitär durchführbar ist (siehe auch Kapitel 3.4.4).

LANKISCH et al. (1998, 1999) bemängeln eine zu geringe Sensitivität der Elastase 1-Bestimmung bei leichter und mittlerer Pankreasinsuffizienz. Sie führten an 64 Patienten mit Verdacht auf eine exokrine Insuffizienz den Sekretin- Pankreozymin-Test, fäkale Fettanalyse, fäkale Chymotrypsin- und Elastase-Bestimmung durch. In der Gruppe der Patienten mit milder bis mäßiger chronischer Pankreatitis, die anhand des SEC-CCK-Tests bestimmt wurden, erhielten sie für beide fäkalen Enzyme nur in weniger als 50% pathologische Ergebnisse.

2.2.5 Pathologie der chronischen Pankreatitis

(Nach MORGENROTH 1996)

Die morphologische Diagnostik der chronischen Pankreatitis kann mittels pathologischer Befunde von Autopsien und Biopsien und anhand von bildgebenden Verfahren erfolgen.

Die chronische Pankreatitis ist gekennzeichnet durch eine progrediente Fibrosierung, die sich in einer Vernarbung des Pankreas äußert und teilweise auch makroskopisch erkennbar ist. Die Fibrose breitet sich von den Lobularsepten in das Innere der Läppchen aus und ist von einem strukturellen Umbau der Azini begleitet. Man findet Dilatation, Kaliberschwankungen und Windungen der Pankreasgänge, die mit eingedicktem Sekret und Konkrementen gefüllt sind, was zu einer Behinderung des Sekretabflusses führt. Das Gangepithel ist abgeflacht und es können sich Hyper- bzw. Metaplasien finden.

Histomorphologisch kann die chronische Pankreatitis nach dem Grad der Vernarbung in vier Stadien eingeteilt werden: In der Phase 1 liegt eine geringgradige interstitielle Fibrose vor, bei der vereinzelt Veränderungen an den Epithelzellen erkennbar sind, die Grundstruktur der Läppchengliederung jedoch noch vorhanden ist.

Im Stadium 2 liegen breite kollagenfaserreiche Bindegewebszonen mit lymphozytärer Infiltration vor. Die Azini sind erweitert, das Epithel abgeflacht, die Zymogengranula reduziert und man findet die Bildung intrazytoplasmatischer Vakuolen und eine massive Zunahme und Schwellung der Mitochondrien (onkozytäre Transformation).

Die fortgeschrittene Fibrose (Grad 3) zeichnet sich durch eine schwere Vernarbung mit kaum erkennbarer Azinusstruktur und Reduktion des Gefäßbettes aus. Es liegt eine vermehrte Bildung von Autolysosomen vor und eine Erweiterung des endoplasmatischen Retikulums

vor. Der Prozeß der Vernarbung entwickelt sich bis zum völligen Verlust der Azinusstruktur im Endstadium der chronische Pankreatitis.

2.2.6 Morphologische Kriterien mittels bildgebender Verfahren

2.2.6.1 Röntgen

Anhand der konventionellen Röntgenaufnahme sind die charakteristischen Kalzifikationen einer chronischen Pankreatitis in etwa 30% zu erkennen (STEER et al. 1995). Zudem können Veränderungen wie ein linksseitiger Pleuraerguß, plattenförmige Atelektasen, linksseitiger Zwerchfellhochstand und aseptische Knochenmarksnekrosen ein Hinweis auf eine chronische Pankreatitis sein.

2.2.6.2 Sonographie

Bildgebendes Verfahren der ersten Wahl stellt die Sonographie dar, da sie ubiquitär ohne Belastung für den Patienten einsetzbar ist. Die Sensitivität bei der Pankreatitisdiagnostik beträgt 70-80%, die Spezifität etwa 80-90% (STEER et al. 1995, NIEDERAU & GRENDALL 1985, LÖSER 1998). Beurteilbar ist die Pankreasgröße, die im akuten Schub der Pankreatitis oft zunimmt, wohingegen im Verlauf der Erkrankung das Pankreas atrophiert (NIEDERAU & GRENDALL 1985). Die meisten Patienten weisen aber eine verstärkte Echogenität des Gewebes auf. Zudem sind auch Verkalkungen erkennbar und man findet häufig dilatierte (>2mm) Gangsysteme. In der sonographischen Untersuchung ist es unter Umständen weiterhin möglich, die Differentialdiagnose Pankreaskarzinom zu stellen und außerdem Zysten, Pseudozysten und Abszesse zu entdecken (NIEDERAU & GRENDALL 1985). Problematisch ist die sonographische Beurteilung insbesondere in der Frühphase der Erkrankung und bei vorhandenem Meteorismus (LÖSER 1998).

2.2.6.3 Computertomographie

Die Computertomographie wird eingesetzt, wenn eine sonographische Untersuchung nicht möglich ist oder unklare Befunde vorliegen und zur Beurteilung von Komplikationen wie Pseudozysten, Milzvenenthrombosen, Affektion benachbarter Organe etc. (LÖSER 1998).

NIEDERAU & GRENDALL (1985) berichten eine Sensitivität von ca. 74-90% und eine Spezifität von 84-100%, es können somit 10-20% mehr Fälle einer chronischen Pankreatitis aufgedeckt werden. Gerade zum Nachweis von Kalzifikationen ist die Computertomographie den anderen bildgebenden Verfahren überlegen. Das charakteristischste Zeichen einer chronischen Pankreatitis sind die Veränderungen des Gangsystems, die mit einer Kontrastmitteldarstellung am besten nachgewiesen werden können. Zudem kann das Pankreaskarzinom als Differentialdiagnose abgegrenzt werden.

Weitere mögliche bildgebende Verfahren sind beispielsweise die Endosonographie und die kernspintomographische Darstellung des Pankreas und der Gallengänge (MRCP), wobei die hohen Sensitivitäten der beiden Methoden durch weitere klinische Studien gesichert werden müssen (LÖSER 1998).

2.2.6.4 Endoskopische retrograde Pankreatographie (ERP)

Die 1968 von McCune eingeführte endoskopische retrograde Cholangiopankreatographie (ERCP) bzw. Pankreatographie (ERP) stellt das sensitivste bildgebende Verfahren dar und kann damit als Goldstandard der morphologischen Diagnostik der chronischen Pankreatitis angesehen werden (LÖSER 1998). Die ERCP ermöglicht außer der Darstellung des Pankreasgangsystems zudem eine Beurteilung des Duodenums, der Papillenregion und des Ductus choledochus.

Die ERP wird im Anschluß an Sonographie und CT als drittes Verfahren in Anspruch genommen (HELWIG et al. 1990). Außer bei der Indikation der chronischen Pankreatitis wird die ERCP zudem bei Verdacht auf eine akute biliäre Pankreatitis, Pankreastumor, traumatische oder postoperative Läsionen, Mißbildungen und vor bzw. nach operativen Eingriffen am Pankreas eingesetzt (OELKERS & WURBS 1992). HELWIG et al. (1990) und JONES et al. (1988) betonen die Notwendigkeit der strengen Qualitätssicherung der Untersuchung, um die Pankreatikogramme adäquat beurteilen zu können. Dazu muß der Ductus pancreaticus beispielsweise bis in die Seitenäste 2.Ordnung vollständig kontrastiert sein. Beim Gesunden besitzt dieser eine glatte Kontur, nimmt im Kaliber bis in den Schwanz allmählich ab und hat eine Weite von etwa 3,6mm im Pankreaskopf, 2,7mm im Korpus und 1,6mm im Schwanz. Charakteristisch für die chronische Pankreatitis sind die multiplen Gangveränderungen, die im Frühstadium nur die Seitenäste betreffen, mit fortschreitender Entzündung auch auf den Ductus pancreaticus übergreifen. Erkennbar sind zunächst

Kaliberschwankungen, Gangunregelmäßigkeiten und Dilatationen, später Stenosen, Strikturen oder Gangabbrüche, lakunäre Depots, Pseudozysten, Gangkonkremente sowie Stenosen des intrapankreatischen Ductus choledochus (KASUGAI et al. 1972).

In der Diagnostik der chronischen Pankreatitis weist die ERP eine Sensitivität von 71-90% bei einer Spezifität von 89-100% (NIEDERAU & GRENDALL 1985), wobei sich die Sensitivität mittlerweile wohl erhöht hat (LÖSER 1998). CALETTI et al. (1982) untersuchten mehr als 1000 Pankreatogramme von Patienten mit chronischer Pankreatitis, die sie nach der Dauer der Erkrankung einteilten, und ermittelten die verschiedenen Sensitivitäten. Die Sensitivität stieg signifikant mit der Dauer der Erkrankung von 62% im ersten Jahr auf 92% ab dem 5.Jahr. Weiterhin fanden sie eine Korrelation zwischen dem Vorhandensein von Kalzifikationen und dem Nachweis von morphologischen Veränderungen im ERP. NAGATA et al. (1981) beobachteten in einer Studie mit 80 Patienten schwerere Veränderungen im Gangsystem bei Alkohol-bedingter chronischer Pankreatitis.

HELWIG et al. (1990) verglichen in ihrer Untersuchung Sonographie, CT und ERCP für die Erfassung verschiedener Pankreaserkrankungen. In der Diagnostik der chronischen Pankreatitis fanden sie für die Sonographie eine Sensitivität von 63%, für die Computertomographie 69% und für die ERCP 83%.

Nachteile der ERCP sind der Aufwand, hohe Kosten, die erforderliche Erfahrung und Geschicklichkeit des Untersuchers und die nötige Röntgenbestrahlung. Zudem muß man die möglichen Komplikationen erwähnen: Hauptrisiken sind Cholangitis (1,9-4,7%), akute Pankreatitis (1,5-3,3%), Blutungen (2,3-2,9%), akute Cholezystitis, Perforation und Korbeinklemmung sowie Medikamenten-induzierte Reaktionen (OELKERS & WURBS 1992). BILBAO et al. (1976) fand in einer großen Untersuchung eine Gesamtkomplikationsrate von 3% und eine Letalität von 0,2%. Bis heute hat sich die Komplikationsrate auf etwa 2,3% vermindert (HELWIG et al. 1990):

JONES et al. (1988) veröffentlichten eine Studie, in der sie ERP- und Sonographie-Befunde von 58 Patienten mit chronischer Pankreatitis verglichen und eine perfekte Korrelation in 86% fanden. Damit kamen sie zu dem Schluß, daß die Kombination von beiden Untersuchungsmethoden die Aussagekraft erhöht. Die Sensitivität der Computertomographie im Hinblick auf den Nachweis von Verkalkungen bezeichneten sie als gleichwertig zu einer konventionellen Röntgenaufnahme.

Ein wichtiger Punkt ist die Korrelation zwischen morphologischen und funktionellen Parametern. Diese ist in der Spätphase der Erkrankung gut ausgeprägt, wohingegen sie in der Frühphase deutlich eingeschränkt ist. Als Begründung nennt LÖSER (1998), daß in der morphologischen Diagnostik Veränderungen des Gangsystems und in der Funktionsdiagnostik das Ausmaß der azinären Schädigung erfaßt werden. In der Studie von BRAGANZA et al. (1982) wurde bei 45 Patienten mit chronischer Pankreatitis ein ERP und der Sekretin-Pankreozymin-Test durchgeführt und auch hier keine Korrelation zwischen beiden Befunden dokumentiert. Dies wird unter anderem damit erklärt, daß bei der chronischen Pankreatitis die Entzündung nicht gleichmäßig auf die Drüsenendstücke und den Pankreasgang übergreift und daß die Zerstörung des Gewebes und die Gangobstruktion in unterschiedlichem Maß zu dem Verlauf der Erkrankung beiträgt.

2.3 Pankreatogener Diabetes mellitus

2.3.1 Epidemiologie

1-2% aller Diabetes mellitus-Erkrankungen gelten als pankreopriv, wobei die chronische Pankreatitis die häufigste Ursache darstellt. Die Häufigkeit des Auftretens kann nur unzuverlässig erfaßt werden, da die Diagnose oftmals schwer zu stellen ist, unterschiedliche diagnostische Kriterien angewendet werden und die Häufigkeit in verschiedenen Ländern variiert (LARSEN 1992). Nach YEO et al. (1988) ergaben mehrere Studien eine Inzidenz des Diabetes mellitus bei Patienten mit chronischer Pankreatitis von 25-60%, ANDERSEN et al. (1994) gibt eine Inzidenz von 20-30% an. LARSEN et al. (1987) fanden in einer Untersuchung von 88 Patienten mit chronischer Pankreatitis in 35% einen insulinabhängigen Diabetes mellitus, in 31% einen nicht-insulinabhängigen Diabetes mellitus und in 34% einen normalen Glukose-Stoffwechsel.

2.3.2 Beziehung zwischen exokriner und endokriner Funktion bei chronischer Pankreatitis

Als Pathogenese für die Entstehung eines Diabetes mellitus auf dem Boden einer chronischen Pankreatitis nimmt man an, daß die Destruktion des exokrinen Gewebes bei einer chronischen Entzündung auch auf die endokrinen Zellen übergreift. Dazu muß die Schädigung aber schon sehr weit fortgeschritten sein, da das Pankreas eine außerordentliche funktionelle Reservekapazität besitzt.

LASZIK et al. (1989) untersuchte anhand einer histologischen und immunhistochemischen Studie die Veränderungen des endokrinen Pankreas beim pankreatogenen Diabetes mellitus und erhielten deutliche auf die chronische Pankreatitis zurückzuführende Befunde. Sie fanden eine diffuse endokrine und duktoendokrine Proliferation und zudem die Neubildung von Inselzellen (duktoinsuläre Proliferation). Insbesondere in den parenchymalen und neugebildeten Inseln erwies sich die Anzahl der B-Zellen als signifikant erniedrigt, wohingegen ein deutlicher Anstieg der A- und D-Zellen vorlag.

YEO et al. (1988) induzierten bei 20 Hunden durch Ligation des Pankreasganges eine akute Entzündung des Pankreas, die in eine chronische Pankreatitis überging, und beobachteten die histologischen und funktionellen Veränderungen insbesondere des endokrinen Gewebes innerhalb von 6 Monaten. Zunächst konnte man eine Degranulation der Langerhansinseln nachweisen, später jedoch schienen die Inseln histologisch und auch ultrastrukturell intakt zu sein. Dennoch verschlechterten sich mit dem Fortschreiten der pankreatischen Fibrose und dem exokrinen Zellverlust sowohl die Befunde des intravenösen als auch des oralen Glukosetoleranztests, stabilisierten sich aber zwischen dem 4. und 6. Monat. Folglich werden Insulinmangel und Glukoseintoleranz von mehreren Faktoren bedingt wie gestörtem pankreatikoportalem Blutfluß oder verminderter nervöser Innervation.

Verschiedene Studien über die Beziehung der exokrinen und endokrinen Funktion kamen zu dem Schluß, daß im Verlauf einer chronischen Pankreatitis die Destruktion der exokrinen Zellen und der Inselzellen weitgehend parallel abläuft. So konnte ANDERSEN et al. (1982) eine signifikante Korrelation zwischen Glukagon-stimulierter C-Peptid-Konzentration und Lundh-Testmahlzeit-stimulierter Enzymsekretion beziehungsweise auch eine starke Korrelation zwischen Enzymsekretion nach Sekretin-Pankreozymmin-Test und stimulierter C-Peptid-Konzentration feststellen.

LARSEN et al. (1987) fanden eine positive Korrelation der β -Zell-Funktion mit der pankreatischen Enzymsekretion sowie eine negative Korrelation mit der Konzentration des glykosilierten Hämoglobins und des Nüchtern-Blutzuckers.

NAKAMURA et al. (1996) kamen zu dem Ergebnis, daß sowohl Amylase- als auch Bikarbonat-Sekretion mit täglichem CRP-Output im Urin und zudem die Bikarbonatkonzentration mit der Nüchtern-Glukagon-Konzentration im Plasma stark korrelieren.

2.3.3 Charakteristika des pankreatogenen Diabetes mellitus im Vergleich zum Typ 1 Diabetes mellitus

Der pankreatogene Diabetes mellitus unterscheidet sich hinsichtlich einiger Faktoren vom Typ 1 Diabetes. Im Folgenden werden einige Charakteristika anhand der bislang erschienenen Literatur erörtert, wobei es sich hierbei zum Großteil um noch nicht bewiesene Hypothesen der einzelnen Autoren handelt.

Das Manifestationsalter ist beim pankreatogenen Diabetes meist höher als beim Typ 1, da sich die chronische Pankreatitis besonders im 3.-4. Lebensjahrzehnt entwickelt und die endokrine Funktionsstörung als Folge der chronischen Pankreatitis 1-12 Jahre später diagnostiziert wird (LARSEN 1992). Diese Patienten weisen dementsprechend zusätzlich Zeichen der exokrinen Insuffizienz wie Störungen der Verdauung und außerdem häufig alkoholtoxische Leberschäden auf.

Im Gegensatz zum Typ 1 Diabetes mellitus spielen beim pankreatogenen Diabetes autoimmune und genetische Faktoren keine Rolle. Inselzellantikörper können zwar auch nachgewiesen werden, besitzen aber keinen pathogenetischen Effekt (SCURO et al. 1983, VIALETES et al. 1983, LARSEN et al. 1990). Außerdem ist der pankreatogene Diabetes nicht mit HLA-Genen assoziiert (LARSEN et al. 1990). Dies kann dazu beitragen, daß die Zerstörung beim pankreatogenen Diabetes mellitus langsamer abläuft (LARSEN 1992).

Beim pankreatogenen Diabetes mellitus besteht nach LARSEN (1992) die Tendenz, spontan schwere Hypoglykämien zu entwickeln, jedoch findet man sehr selten die Ausbildung einer Ketonämie bzw. einer Ketoazidose sowie Langzeitkomplikationen wie Retinopathie und Nephropathie. Allerdings gibt es eine Studie über die Prävalenz von mikrovaskulären

Komplikationen von LEVITT et al. (1995), in der bei Patienten mit sekundärem Diabetes und mit Typ 1 Diabetes der Augenhintergrund und die Nierenfunktion untersucht wurden und kein signifikanter Unterschied in der Prävalenz und Schwere gefunden werden konnte.

Die Tatsache, daß sich häufig Hypoglykämien und nur selten Ketoazidosen ausbilden, beruht zum einen auf der höheren Sensibilität gegenüber exogenem Insulin und zum anderen darauf, daß beim pankreatogenen Diabetes mellitus der Blutglukosespiegel niedriger als beim Typ 1 Diabetes ist, da die chronische Entzündung des Pankreas nicht nur eine Destruktion der B-Zellen, sondern auch der A-Zellen verursacht. Da aber die B-Zellen gegenüber trophischen Störungen empfindlicher zu sein scheinen, verschiebt sich das Verhältnis der B- und A-Zellen zugunsten der A-Zellen und folglich fällt die Insulinsekretion rascher ab als die Glukagonsekretion (LASZIK et al. 1989).

LARSEN et al. (1987) untersuchten in ihrer Studie die metabolische Kontrolle und die β -Zell-Funktion beim pankreatogenen Diabetes und fanden im Vergleich zum Typ 1 Diabetes anhand der Glukagon-stimulierten C-Peptid-Konzentration eine noch größere erhaltene β -Zell-Reserve und somit eine bessere metabolische Kontrolle mit niedrigeren Konzentrationen von glykosilierten Hämoglobin und niedrigerer Blutglukose. Als weiteren Punkt stellten sie einen ähnlichen Insulin-Bedarf bei beiden Diabetesgruppen fest.

1988 studierten LARSEN et al. bei Patienten mit insulinabhängigen sekundären Diabetes ohne vorhandene β -Zell-Funktion die pankreatische Hormonsekretion. Zwar zeigte die Glukagonsekretion keinen Unterschied zum Typ 1 Diabetes, jedoch war der Spiegel des pankreatischen Polypeptid signifikant erniedrigt und die Somatostatinkonzentration signifikant erhöht. Daraus schloß man, daß die bessere metabolische Kontrolle beim sekundären Diabetes nicht in erster Linie durch Glukagonmangel sondern vor allem durch die hohen Somatostatinspiegel hervorgerufen wird.

In einem weiteren Experiment untersuchten LARSEN et al. (1990) die hormonelle Antwort und die Glukose-Gegenregulation auf Insulin-induzierte Hypoglykämie. Die Glukose-Gegenregulation war bei den Diabetikern mit chronischer Pankreatitis ohne endogene Insulinproduktion und bei Typ 1 Diabetikern identisch und gegenüber der Kontrollgruppe erniedrigt. Bei den Patienten mit pankreatogenem Diabetes mellitus fehlte die Glukagonsekretion als Reaktion auf die Hypoglykämie, aber man fand signifikant erhöhte Konzentrationen von Epinephrin. Zudem waren außer den erniedrigten Spiegeln von pankreatischem Polypeptid

und erhöhten Somatostatinkonzentrationen erhöhte Konzentrationen des Wachstumshormons auffällig. Bei gleichzeitiger β -Blockade mit Propanolol war keine Glukose-Gegenregulation vorhanden. LARSEN (1992) führte die Tendenz zur Entwicklung von Hypoglykämien auch auf diese Erniedrigung der gegenregulatorischen Hormone (Glukagon, Epinephrin, Wachstumshormon) zurück.

1991 veröffentlichten LARSEN et al. eine weitere Studie, in der sie den Effekt von Insulinentzug bei Patienten mit insulinabhängigem pankreopriven Diabetes und Typ 1 Diabetes mellitus testeten. Die Glukagonkonzentration im Plasma stieg bei den Typ 1 Diabetikern im Gegensatz zum sekundären Diabetes signifikant mit einer deutlichen Blutglukoseerhöhung an. So kann zusammengefaßt werden, daß in der frühen Phase des Insulinentzuges der Insulinmangel den wichtigsten Faktor für die Erhöhung der Blutglukose und die Bildung von Ketonkörpern darstellt. Später trägt die Hyperglykämie zu einer Verschlimmerung dieses Prozesses mit bei.

YKI-JÄRVINEN et al. (1986) studierten die Insulinwirkung an Patienten, die an Insulinabhängigem Diabetes mellitus aufgrund Pankreatektomie oder chronischer Pankreatitis erkrankten. Es zeigte sich, daß beim sekundären Diabetes der Insulin-vermittelte Glukosemetabolismus um 21% niedriger als beim Typ 1 Diabetes war. Einen wichtigen Faktor beim pankreopriven Diabetes stellt die erhöhte Insulinresistenz des peripheren Gewebes dar, deren Mechanismus anhand von Untersuchung der Insulinbindung und -wirkung in isolierten Adipozyten festgestellt wurde. Die gestörte Regulation der Glukoseproduktion ist demnach eher verantwortlich für die Eigenschaften des pankreatogenen Diabetes als die gesteigerte Glukoseutilisation.

2.3.4 Weitere Untersuchungen zum pankreatogenen Diabetes mellitus

TJIN-SHING et al. (1992) erfaßten den Unterschied zwischen insulinabhängigem und nicht-insulinabhängigem pankreatogenen Diabetes. Die Insulin-abhängigen Diabetiker zeigten höhere Konzentrationen an glykosiliertem Hämoglobin, hatten zu 80% im Röntgenbild sichtbare Kalzifikationen und entwickeln aufgrund dieses fortgeschrittenen Krankheitsprozesses eher Steatorrhoe, andere assoziierte Krankheiten und unkontrollierte Plasmaglukosekonzentrationen.

DOMSCHKE et al. (1988) bestimmten an Patienten mit chronischer Pankreatitis, pankreatogenem Diabetes sowie Typ 1 Diabetes den Einfluß der exokrinen Insuffizienz auf die Zusammensetzung der regulatorischen Peptide im Duodenum. Ein wichtiges Ergebnis war die Anreicherung von VIP(vasoactive intestinal polypeptide) und Substanz P im proximalen Duodenum vor allem bei pankreatogenem Diabetes als Reaktion auf die exokrine Insuffizienz. Unter den Plasmahormonen hat die PP(pancreatic polypeptide)-Konzentration als Maß der exokrinen Funktionsstörung besondere diagnostische Relevanz. Außerdem konnte eine erhöhte Enteroglukagon- und Neurentensinkonzentration nachgewiesen werden.

CAVALLINI et al. (1993) untersuchten 66 Patienten mit chronischer alkoholischer Pankreatitis und unterschiedlichem Grad der pathologischen Glukosetoleranz auf die Funktion der β -Zellen und dem Vorhandensein einer Insulinresistenz. Die Essenz dieser Studie war, daß ein abnormaler Glukosemetabolismus im Verlauf der chronischen alkoholischen Pankreatitis sowohl durch die gestörte Insulinproduktion als auch durch die Insulinresistenz hervorgerufen wird.

BRUNICARDI et al. (1996) beschäftigten sich mit der Rolle des pankreatischen Polypeptides (PP), in dem sie bei Patienten mit chronischer Pankreatitis die hepatische Glukoseproduktion nach Glukose-, Insulin- und PP-Infusionen und den OGTT(oraler Glukosetoleranztest) nach PP-Gabe bestimmten. Sie konnten nachweisen, daß der PP-Mangel zu einem gestörten Glukosemetabolismus einschließlich hepatischer Insulinresistenz beiträgt und so die Entstehung eines Diabetes mellitus bedingt.

ANDERSEN et al. (1994) untersuchten an Ratten mit induzierter chronischer Pankreatitis den Glukosetransporter in den Hepatozyten (GLUT-2). Sie fanden eine fehlende Suppression der hepatischen Glukoseproduktion durch Insulin und damit verbunden einen Anstieg des Glukosetransporters in der Hepatozytenmembran.

2.4 Exokrines Pankreas bei Diabetikern

2.4.1 Die insulo-azinäre Achse

2.4.1.1 Morphologische Gesichtspunkte

Die enge anatomische Beziehung zwischen den endokrinen und exokrinen Anteilen des Pankreas wird dadurch verstärkt, daß die Langerhans-Inseln nicht durch eine Membran oder dergleichen von den Azinus-Zellen abgetrennt werden und so in direktem Kontakt miteinander stehen. Die Verteilung der Langerhans-Inseln über das gesamte exokrine Pankreas schafft eine Vergrößerung der Fläche der Zell-zu-Zell-Kontakte zwischen endokrinen und exokrinen Anteilen und bildet somit die Grundlage der Interaktion zwischen den beiden Systemen (HENDERSON 1969, GRÖGER & LAYER 1995). Dies kann auch durch die Beobachtung bestätigt werden, daß sich die Azinus-Zellen in unmittelbarer Nachbarschaft der Inseln strukturell von den weiter entfernt gelegenen Azini unterscheiden: KRAMER et al. (1968) fanden, daß die periinsulären Azinus-Zellen größer sind, mehr und größere Kerne und mehr Zymogengranula besitzen und bezeichneten dies als „Halo-Phänomen“. Ursächlich geht man von erhöhten Konzentrationen an Insulin aus, das einen trophischen Einfluß auf die Azinuszellen besitzt und für die gesteigerte funktionelle Aktivität einschließlich erhöhter Proteinsyntheseleistung verantwortlich ist. FOULIS & STEWART (1984) erfaßten in einer Untersuchung bei Kindern mit Diabetes mellitus eine Atrophie der Azinus-Zellen insbesondere in den insulinverarmten periinsulären Arealen.

Diese Ergebnisse waren die Grundlage für zahlreiche experimentelle Untersuchungen, die sich mit der Blutversorgung des Pankreas beschäftigten und die Existenz eines portalen Blutsystemes nachweisen konnten. MÜLLER et al. (1996) beschreiben einen gerichteten Blutfluß innerhalb der Inseln von den B-Zellen zu den Nicht-B-Zellen, wodurch zusammen mit der Polarität der B-Zellen eine intransulinäre Regulation der Hormonsekretion ermöglicht wird. Das insulo-azinäre Portalsystem wird von den afferenten Gefäßen, die zu dem intransulären Glomerulus ziehen, und von den efferenten Gefäßen, die über die kapillären Anastomosen den venösen Blutstrom von den Inseln zu den Azinus-Zellen leiten, gebildet. Allerdings sind vermutlich nicht alle Inseln und Azini an diesem Portalvenensystem beteiligt, sondern es gibt auch Inseln mit einer separaten venösen Versorgung: BONNER-WEIR & ORCI (1982) konnten dies bei Ratten nachweisen und unterschieden zwischen kleinen Inseln mit portaler Blutversorgung und großen Inseln (>260µm) mit eigener venöser Drainage.

Die Existenz des pankreatischen Portalvenensystems bildet die Voraussetzung für den funktionellen Bezug zwischen endokrinen und exokrinen Pankreasanteilen, da über diesen Blutfluß die insulinären Hormone direkt die Azinus-Zellen erreichen und dort die Hormonkonzentrationen um ein vielfaches höher als im Plasma liegen (HENDERSON 1969).

2.4.1.2 Effekte der Inselzellhormone auf den exokrinen Pankreas

Hinsichtlich der Regulation oder Modulation der exokrinen Pankreasfunktion durch die Inselzellhormone, die über das Portalvenensystem die Azini erreichen, gilt die größte Aufmerksamkeit der Rolle des Insulins. Die Wirkungen des Insulin in vivo auf den exokrinen Pankreas sind (WILLIAMS & GOLDFINE 1985):

1. Regulation des Amylase-Gehaltes und der Amylase-mRNA
2. Gesteigerte Proteinsynthese
3. Potenzierung der CCK-induzierten Pankreassekretion
4. Regulation der CCK-Rezeptoren
5. Downregulation der Insulin-Rezeptoren der Azinus-Zellen

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, daß an den Zellmembranen der Azini spezifische Rezeptoren für Insulin existieren, deren Anzahl durch die lokalen Insulinkonzentrationen reguliert werden (MÖSSNER et al. 1984). Hohe Insulinkonzentrationen bewirken eine Verringerung der Rezeptoranzahl, wohingegen bei Insulinmangel mehr Rezeptoren gefunden werden. Die Bindung des Insulin an seinen Rezeptor an der Azinus-Zellmembran stellt die Voraussetzung für die regulativen Effekte des Insulins auf die Proteinsynthese der exokrinen Zellen dar. Außerdem wird die Entleerung der Zymogengranula gefördert, wobei man allerdings in erster Linie den Einfluß auf den Gehalt an Amylase nachweisen konnte (SÖLING & UNGER 1972, HENDERSON et al. 1981). KORC et al. (1981) zeigten, daß Insulin den Amylasegehalt über eine selektive Wirkung auf die Amylase-mRNA beeinflusst. So kann man bei durch Glukosegabe verursachtem erhöhtem Insulinspiegel eine gesteigerte Amylase-mRNA-Synthese und damit erhöhte Konzentrationen im Pankreassaft feststellen, jedoch erniedrigte Konzentrationen von Chymotrypsinogen und Lipase.

In verschiedenen Experimenten induzierte man mit B-Zell-Toxinen wie Alloxan und Streptozytocin das Bild eines Diabetes mellitus und fand eine signifikante Abnahme des Amylasegehalts (SÖLING & UNGER 1972). MÜLLER et al. (1996) erörterten, daß bei

Stimulierung der Sekretion, nerval (Acetylcholin) oder hormonal (CCK), Insulin sowohl das Volumen als auch die Enzymsekretion potenziert, wobei dies unabhängig davon ist, ob es sich um exogen zugeführtes oder endogenes Insulin handelt. LEE et al. (1990) erzeugten bei Ratten mittels Insulinantikörpergabe einen Diabetes und beobachteten nach Stimulation der exokrinen Sekretion eine verringerte Amylase- und Hydrogenbicarbonatkonzentration. Daß Insulin für eine normale Bicarbonat-Sekretion notwendig ist, zeigte auch FRIER et al. (1976) auf.

Die exokrine Insuffizienz mit den Hauptcharakteristika einer verminderten Amylase- und Bicarbonatsekretion wird vor allem bei Typ 1 Diabetikern gefunden, wobei dies mit der Dauer der Erkrankung und der Restfunktion der B-Zellen korreliert (CHEY et al. 1963, FRIER et al. 1976 und 1978, LANKISCH et al. 1982).

Die trophische Wirkung des Insulins auf das exokrine Pankreas wird in der Tatsache deutlich, daß das Pankreas von insulinabhängigen Diabetikern weitaus kleiner und mit Fett infiltriert ist (GEPTS 1965).

Im Gegensatz zum Insulin besitzen die übrigen insulären Hormone eine inhibitorische Wirkung auf die exkretorische Pankreasfunktion. Allerdings kann diese Hemmung nur in vivo beobachtet werden, wobei man sich über die Ursache der fehlenden in-vitro-Reaktionen noch im Unklaren ist und annimmt, daß die Wirkung indirekt zustande kommt (MÜLLER et al. 1996).

HENDERSON et al. (1981) faßte folgende Effekte des Glukagon auf die exokrine Funktion zusammen:

1. Hemmung der Synthese der Enzyme beim Nüchternen
2. Hemmung der Enzymfreisetzung beim Nüchternen
3. Stimulierung der Sekretion von Bicarbonat

Schon SALTER et al. (1957) beschrieben, daß nach längerfristiger Verabreichung von Glukagon das exokrine Pankreasgewebe atrophiert und Zymogengranula verschwinden. Somit stellt neben der Hyposekretion von Insulin die Hypersekretion von Glukagon beim insulinabhängigen Diabetes mellitus einen pathogenetischen Faktor dar (HENDERSON et al. 1981, GRÖGER & LAYER 1995).

Dyck et al. (1970) beobachteten die inhibitorische Wirkung des Glukagons auf die stimulierte enzymatische Enzymsekretion. Dabei fiel insbesondere eine Verminderung des Proteingehalts

und des Volumens des Pankreassekrets auf, wohingegen die Bicarbonatkonzentration nicht reduziert war.

HENDERSON et al. (1981) betonten zudem die Abhängigkeit der Glukagon-Wirkung von dem Status der Nahrungsaufnahme. Bereits SHAW et al. (1973) fanden, daß die Glukagon-Gabe beim nüchternen Tier zu einer Verminderung des Volumens, des Bicarbonat- und des Proteingehalts führt, wohingegen beim nicht-nüchternen Tier ein Anstieg des Volumens und der Bicarbonatkonzentration, jedoch keine gesteigerte Enzymsynthese hervorgerufen wird. Die Wirkung beim gefütterten Tier erklären sie mit der strukturellen Ähnlichkeit mit Sekretin, welches die Bicarbonat- und Wassersekretion stimuliert.

SCHÖNFELD & MÜLLER (1992) hemmten am isoliert perfundierten Pankreas die endogene Glukagonsekretion durch spezifische Antikörper und konnten eine Aktivierung der CCK-stimulierten exokrinen Sekretion feststellen.

Auch Somatostatin trägt durch seinen inhibitorischen Effekt zu einer Regulation der exokrinen Pankreasfunktion bei. Somatostatin hemmt vorrangig die Bicarbonat-Sekretion, jedoch im Gegensatz zum Glukagon nicht die CCK(Cholezystokinin)-stimulierte Enzymfreisetzung. Diese Wirkung kommt ebenfalls nicht in vitro zustande, obwohl man spezifische Rezeptoren an der Azinus-Zellmembran aufzeigen konnte (KONTUREK et al. 1976). In einer Studie von MÜLLER et al. (1993) wurde durch Cysteamin endogenes Somatostatin isoliert freigesetzt, welches indirekt über eine Regulation der Insulin- bzw. Glukagonsekretion die exokrine Pankreasfunktion inhibiert.

Über den hemmenden Effekt auf den exokrinen Pankreas des Pankreatischen Polypeptides existieren bislang nur unzureichende Studien. In erster Linie bezieht sich die Hemmung auf die Ausscheidung von Bicarbonat und Trypsin (HENDERSON et al. 1981). LOUIE et al. (1985) zeigten, daß diese Wirkung nur in vivo nachweisbar ist, woraus auf das Fehlen spezifischer Rezeptoren an den Azinus-Zellen geschlossen werden kann.

2.4.2 Die exokrine Pankreasfunktion bei Diabetikern

Zu Untersuchungen der exokrinen Funktion bei Patienten mit NIDDM liegen bislang nur widersprüchliche Ergebnisse vor:

PETERS et al. (1966) und BARON & NABARRO (1973) konnten keine deutliche Einschränkung der exokrinen Pankreassekretion beobachten.

Die Vermutung, daß das exokrine Gewebe nur bei insulinabhängigem Diabetes mellitus in Mitleidenschaft gezogen wird, begründen GRÖGER & LAYER (1995) damit, daß eine nur minimale Insulinkonzentration ausreicht, um die normale exokrine Funktion aufrecht zu erhalten.

VACCA et al. (1964) dagegen fanden bei 33 Patienten mit NIDDM in 73% einen pathologischen Sekretin-Test. Auch CHEY et al. (1963) konnten in 15,4% eine verminderte exokrine Sekretion nachweisen.

Unsere Forschungsgruppe (HARDT et al. 2000) untersuchte die exokrine Pankreasfunktion anhand der fäkalen Elastase 1-Konzentration bei 114 Patienten mit Typ 1 (n=31) und Typ 2 (n=83) Diabetes mellitus. Man fand erniedrigte Elastase 1-Konzentrationen bei 56,7% der Typ 1 Diabetiker und 35% der Typ 2 Diabetiker.

Rathmann et al. (2001) untersuchten ein Kollektiv von 544 Typ 2 Diabetikern und eine Kontrollgruppe von ebenfalls 544 und bestimmten die fäkale Elastase 1-Konzentration. Sie konnten signifikant erniedrigte mittlere Elastase-Werte in der Gruppe der Diabetiker feststellen, wobei 11,9% Werte $<100\mu\text{g/g}$ aufwiesen (Kontrollgruppe 3,7%). Das Risiko für eine exokrine Insuffizienz konnte mit der Qualität der Blutzuckereinstellung ($\text{HbA1c} \geq 7\%$) assoziiert werden.

In den zahlreichen Untersuchungen der exokrinen Pankreasfunktion bei insulinabhängigen Diabetikern, die meist anhand des Sekretin-Pankreozymin-Testes durchgeführt wurden, wird über eine deutlich reduzierte Sekretionsleistung berichtet:

CHEY et al. (1963) fanden bei 77% der Patienten mit juvenilem Diabetes insbesondere eine selektiv verminderte Sekretion von Amylase. Jedoch konnten sie keine Korrelation mit dem Ausprägungsgrad der Erkrankung und des Insulinbedarfs nachweisen.

VACCA et al. (1964) untersuchten 55 Patienten, wobei bei den 22 insulinabhängigen Diabetikern in 73% ein abnormaler Sekretin-Test resultierte.

FRIER et al. (1976) beobachteten bei 80% der Patienten mit IDDM eine gestörte Pankreasfunktion, die mit der Dauer der Erkrankung korrelierte und sich bei Patienten mit einer Diabetesdauer von über 10 Jahren vor allem in einer erniedrigten Bikarbonatsekretion äußerte. Zudem zeigte sich die Einschränkung um so ausgeprägter, je jünger die Patienten zum Zeitpunkt der Diabetesmanifestation waren.

1978 ergab eine Studie von FRIER et al. bei Typ 1-Diabetikern eine signifikante Beziehung zwischen der exokrinen Pankreasfunktion und der noch vorhandenen Insulinsekretion und kamen zu dem Ergebnis, daß auch durch eine minimale Insulinkapazität eine fast normale exokrine Funktion beibehalten werden kann.

Im Gegensatz zu CHEY et al. (1963) konnten DOMSCHKE et al. (1975) und LANKISCH et al. (1982) aufgrund einer ähnlich verminderten Sekretion von sowohl Amylase, Trypsin, Chymotrypsin als auch Bikarbonat auf eine komplette azinäre und duktale Funktionseinschränkung schließen.

Zudem konnten sie keine Assoziation mit der Dauer der Erkrankung, dem Auftreten von Mikroangiopathie und peripherer Neuropathie und der Qualität der Diabeteseinstellung finden.

EL NEWIHI et al. (1988) untersuchten bei 10 Typ 2-Diabetikern mit Diarrhoe und peripherer Neuropathie die basale und die mit Aminosäure-Infusion oder Sekretin und Cholezystokinin stimulierte exokrine Sekretion. Sie konnten eine signifikant erniedrigte stimulierte Sekretion von Enzymen und Bikarbonat nachweisen, die durch die Gabe eines Cholinagonisten nicht korrigiert werden konnte und fanden zudem keine signifikant erhöhten Spiegel von Glukagon und Pankreatischem Polypeptid. Diese Beobachtungen sprechen gegen die Vermutungen, daß die gestörte exokrine Funktion von einer Unterbrechung der enteropankreatischen cholinergen Reflexe beziehungsweise von erhöhtem Glukagon oder Pankreatischen Polypeptid verursacht werden.

2.4.3 Morphologische Veränderungen des Pankreas

2.4.3.1 Untersuchungen zum IDDM

GEPTS (1965) untersuchte 55 Pankreasorgane von juvenilen Diabetikern aus Autopsien, wobei 22 Patienten nach weniger als 6 Monaten nach der Manifestation des Diabetes an dem akuten Krankheitsverlauf verstorben sind. Er berichtete, wie auch später DONIACH & MORGAN (1973), über eine Reduktion des Gewichtes und des Volumens des Pankreas, außerdem fand er intra- und periinsuläre entzündliche Infiltrate, intra- und perilobuläre Sklerosierung und Atrophie der Azini sowie Fettgewebsinfiltration. Diese Veränderungen konnte GEPTS (1965) jedoch nicht in Korrelation zur Dauer der Erkrankung und zum Alter bei Diabetesmanifestation setzen.

FOULIS & STEWART (1984) legten ihr Augenmerk auf die morphologischen Charakteristika des Pankreas von Patienten mit erst seit kurzer Zeit aufgetretenem Diabetes mellitus und beobachteten deutlich kleinere Inselzellen, bei denen kein Insulin nachgewiesen werden konnte. Zudem entdeckte man in der Umgebung dieser Inselzellen atrophische Azinuszellen mit vermindertem Zymogengehalt .

Die Studie von LÖHR & KLÖPPEL (1987) ergab bei Patienten mit schon länger bekanntem IDDM dagegen keinen Unterschied im Grad der Ausprägung der azinären Atrophie in der Nähe von insulinhaltigen Inseln und von Inselzellen ohne Insulin. Auch konnte keine Beziehung zwischen der Atrophie und der Dauer der Erkrankung, dem Auftreten von Mikroangiopathie und dem Grad des Insulingehaltes festgestellt werden.

NAKANISHI et al. (1993) untersuchten 14 Pankreasorgane von Patienten mit IDDM und zeigten, daß sowohl das exokrine Gewebe als auch die Anzahl der β -Zellen im Vergleich zu 10 Pankreasorganen von nicht-insulinabhängigen Diabetikern deutlich reduziert war. In 50% konnte in der Nähe der Azinuszellen eine Infiltration mit LCA (leukocyte common antigen) – positiven Lymphozyten beobachtet werden, was darauf hindeutet, daß als Ursache für die Atrophie der Azini der exokrine Pankreas in den Autoimmunprozeß des juvenilen Diabetes miteinbezogen ist.

Mittels Sonographie konnten SILVA et al. (1993) bei 40 Patienten mit IDDM eine Atrophie des Pankreas darstellen. Bei einer Erkrankungsdauer von 2-10 Jahren war nur der Pankreasschwanz betroffen, wohingegen bei längerer Erkrankung das Gewebe sowohl im Caput-, Corpus- als auch im Caudabereich signifikant vermindert war. Diese Befunde waren von Alter, Geschlecht und Bodymassindex (BMI) unabhängig. Bei 72,5% der insulinabhängigen Diabetikern war zudem eine Hypoechogenität vorhanden.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch ALZAID et al. (1993).

FONSECA et al. (1985) untersuchten bei Diabetikern (22 IDDM, 19 NIDDM ohne Insulinbedarf und 19 NIDDM mit Insulintherapie) sonographisch Pankreaskopf und Pankreaskorpus und berichteten von einer Reduktion beider Anteile. Diese war am ausgeprägtesten bei den insulinabhängigen Diabetikern und am mildesten bei NIDDM ohne Insulintherapie. Der Grad der Reduktion stand in keinem Zusammenhang mit der Dauer der Erkrankung oder dem Körpergewicht.

BRUNOVA et al. (1986) und GILBEAU et al. (1992) verwendeten zur morphologischen Erfassung des Pankreas von Diabetikern die Computertomographie.

In der Studie von BRUNOVA et al. (1986) wurden nur insulinabhängige Diabetiker untersucht, wobei das Pankreas um so kleiner war, je niedriger die C-Peptid-Spiegel im Serum waren. Die Atrophie des Pankreas betraf dabei in erster Linie den Pankreaskörper und auch den Pankreasschwanz, wofür allerdings keine Begründung gegeben werden konnte. Vor allem bei Diabeteserkrankung seit über 10 Jahren war der Corpus weitaus kleiner als bei Patienten mit Erkrankungsdauer von weniger als 10 Jahren.

Die Patientengruppe von GILBEAU et al. (1992) bestand aus 20 Patienten mit IDDM und 37 Patienten mit NIDDM, von denen 12 mit Insulin behandelt wurden, und wurde hinsichtlich der Dichte, Kontour und der Dicke des Organs im CT betrachtet. Während die Dichte des Pankreas bei allen Diabetikern keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte, konnte man bei den Diabetikern eine deutliche Größenabnahme und eine ausgeprägtere Lobulation des Pankreas feststellen. Diese Veränderungen betrafen wiederum insbesondere den Corpus und fielen am stärksten bei den insulinabhängigen Diabetikern auf, wobei dies mit niedrigem Serum-C-Peptid korrelierte.

Zur Erfassung der Gangveränderungen bei Diabetes führten NAKANISHI et al. (1994) die erste Studie mittels endoskopisch retrograder Pankreatographie (ERP) an 43 Patienten mit IDDM und 33 Patienten mit NIDDM durch.

Bei den insulinabhängigen Diabetikern fand man eine deutlich größere Anzahl (40%) an Pankreatogrammen, die Veränderungen wie Stenosen und Dilatationen, Obstruktionen, Verkalkungen u.a. aufwiesen, als vor allem bei ICA-negativem NIDDM. Dieser Befund war am signifikantesten bei IDDM mit langsam fortschreitender Insulinabhängigkeit. Eine Korrelation zwischen Gangveränderungen beim IDDM und Dauer der Erkrankung konnte jedoch nicht nachgewiesen werden.

Auch waren die Pankreasgänge bei ICA-positivem NIDDM weitaus häufiger betroffen als bei ICA-negativem NIDDM.

Hieraus wurde geschlossen, daß die Art der Diabetesmanifestation sich auf die Veränderungen im Gangsystem auswirkt.

2.4.3.2 Untersuchungen zum NIDDM

Bereits LAZARUS & VOLK (1961) berichten über eine Atrophie des Pankreas sowie über Fibrosierungen der Azini bei Patienten mit MODY-Diabetes.

CLARK et al. (1995) beschäftigten sich in erster Linie mit den quantitativen Veränderungen der Inselzellen, wobei sie feststellten, daß die Zellzusammensetzung der Inseln weitgehend unbeeinflusst bleibt. Als wichtiges Charakteristikum nannten sie die Ansammlungen von Amyloid in den Inseln bei 96% der Patienten mit NIDDM, was sie mit der Verminderung der Anzahl der β -Zellen in Verbindung setzten. Zudem äußerten sie auch, daß man bei Patienten mit NIDDM eine reduzierte Pankreasgröße findet und daß die Wahrscheinlichkeit einer subklinischen chronischen Pankreatitis bei NIDDM vorliegt.

Die Sonographie-Studie von SILVA et al. (1993) ergab bei den nicht-insulinabhängigen Diabetikern, daß sich die mittleren Durchmesser von Pankreaskopf, -korpus und -schwanz kaum von der Kontrollgruppe unterschieden. Jedoch war eine Vergrößerung des Pankreaskopfes bei einer Erkrankungsdauer von über 10 Jahren darstellbar, wobei diese auf die beim NIDDM vorherrschende Adipositas und Hyperinsulinämie zurückgeführt werden konnte.

Bei 83,3% der NIDDM-Patienten wurde außerdem eine Hyperechogenität des Ultraschallbildes beobachtet. Die Echogenität zeigte sich unabhängig von Geschlecht, Bodymassindex und Diabetesdauer, nahm aber mit steigendem Alter der Patienten zu. Folglich bezog man die Hyperechogenität bei NIDDM auf das höhere Lebensalter in dieser Diabetesgruppe.

In den Computertomographie-Befunden von GILBEAU et al. (1992) war ersichtlich, daß bei NIDDM mit Insulinbedarf vor allem der Kopfbereich von der Pankreasatrophie betroffen war. Daraus wurde geschlossen, daß es sich hierbei um einen Prozeß handelt, bei dem der Körper als erster und der Kopf als letzter Teil miteinbezogen werden. Im letzten Stadium entwickelt sich aufgrund einer nur noch minimalen endogenen Insulinproduktion die Notwendigkeit einer Insulintherapie.

NAKANISHI et al. (1994) unterschieden in ihrer Studie mittels ERP zwischen 12 ICA-positiven und 22 ICA-negativen Patienten mit NIDDM und beobachteten bei ICA-positiven Diabetikern signifikant mehr pathologische Pankreasgangveränderungen (58%) als bei ICA-negativen Patienten (9%). Allerdings fanden sie keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich dem Alter bei Erkrankungsmanifestation, der Diabetesdauer und dem Auftreten von Mikroangiopathie.

2.4.4 Konzepte für die Ursachen der Veränderungen des exokrinen Pankreas bei Diabetes mellitus

Für die Atrophie des exokrinen Pankreasgewebes und die exokrine Funktionsstörung mit reduzierter Enzym- und Bikarbonatsekretion liegen mehrere Erklärungsansätze vor:

1. Die Atrophie der Azinuszellen wird in erster Linie durch die fehlende trophische Wirkung bei Insulinmangel hervorgerufen (WILLIAMS & GOLDFINE 1985).
2. HENDERSON (1969) vermutete, daß die Inselzellhormone die exokrine Funktion regulieren und beim Diabetes mellitus vermindert sind.

3. Zahlreiche Studien von beispielsweise SALTER et al. (1957), DYK et al. (1970), HENDERSON et al. (1981) u.a. beschrieben die inhibitorische Wirkung des Glukagon auf die exokrine Sekretion. Bei Diabetikern liegt eine Hypersekretion an Glukagon vor, die zu den morphologischen und funktionellen Veränderungen beiträgt. Ähnliches gilt für die hemmenden Effekte von Somatostatin und Pankreatischen Polypeptid (PATEL & WEIR 1976).
4. Eine weitere Ursache wurde in der diabetischen Mikroangiopathie gesucht, die durch Gefäßläsionen die Fibrosierung und Atrophie des Pankreas hervorrufen könnte (VACCA et al. 1964, DOMSCHKE et al. 1975, LÖHR & KLÖPPEL 1987).
5. EL NEWIHI et al. (1988) beschäftigten sich mit der Möglichkeit, daß durch die autonome Neuropathie verminderte enteropankreatische Reflexe und somit eine Störung der exokrinen Funktion verursacht werden.
6. Bereits TULLY & LOWENTHAL (1958) äußerten, daß die diabetische Azidose die Ursache für milde pankreatische Veränderungen darstellen könnte.

Andere Autoren gehen davon aus, daß sowohl endokriner als auch exokriner Pankreasanteil in einen autoimmunologischen Prozeß des Diabetes miteinbezogen werden:

KOBAYASHI et al. (1988) stellten nur bei ICA-positiven insulinabhängigen Diabetikern eine Reduktion des exokrinen Gewebes und auch Infiltration mit Lymphozyten fest.

1990 untersuchten KOBAYASHI et al. Patienten mit erst seit kurzer Zeit manifestiertem Diabetes und fanden Autoantikörper gegen das Zytokeratin der Azinuszellen (pancreatic cytotkeratin autoantibodies, PKA), was sie mit der ICA-Positivität in Verbindung setzten. Diese PKA könnten jedoch auch aus der Zerstörung des exokrinen Pankreas resultieren.

NAKANISHI et al. (1993) konnten eine starke Korrelation zwischen Lymphozyten-Infiltration im exokrinen Gewebe, Auftreten von PKA und Pankreasatrophie nachweisen. Außerdem berichten sie, daß entgegen der Hypothese der Insel-Azinus-Achse bei Diabetikern ohne restliche β -Zellen das exokrine Pankreas besser erhalten ist als bei Diabetikern mit β -Zellen.

RAYFIELD & SETO (1987) fanden bei Virus-induziertem Diabetes ebenfalls entzündliche Prozesse im exokrinen Gewebe.

MALLY et al. (1996) berichteten, daß ICA 69 (islet cell antibody 69) sowohl im endokrinen als auch im exokrinen Pankreas gefunden werden konnten.

Nach einer Studie von SANVITO et al. (1995) kann bei Mäusen durch erhöhte TGF- β 1 in den β -Zellen eine Pankreatitis verursacht werden und zusammen mit TGF-a die Ausprägung des Diabetes verschlechtert werden.

PERFITTI et al. (1996) fanden heraus, daß das Regenerating gene (reg), welches bekanntermaßen mit Veränderungen der β -Zell-Funktion assoziiert wird, von den exokrinen Zellen gebildet wird.

KORC (1993) befaßten sich mit der Rolle von TGF-a und Gastrin, die für die Differenzierung des Pankreas verantwortlich sein könnten und eine Verminderung eine chronische Pankreatitis und einen Diabetes mellitus hervorrufen könnte.

Auch die Studie von NAKANISHI et al. (1994) ergab Befunde gegen die Insel-Azinus-Achse, da ICA-positive Patienten mit NIDDM mit pathologischen Gangveränderungen ausreichende β -Zell-Funktion aufwiesen und keine Korrelation zwischen Gangveränderungen und Diabetesdauer bei Diabetikern gefunden werden konnte.

Schließlich gibt es noch die Möglichkeit, daß eine wesentlich größere Anzahl von Patienten als bisher angenommen einen pankreopriven Diabetes (Typ IIIc) hat. Die im initialen Verlauf einer chronischen Pankreatitis eher uncharakteristischen Beschwerden könnten dazu führen, daß die Patienten zuerst über die Störung des Glukosemetabolismus als Diabetiker diagnostiziert werden, während der exokrinen Funktion in der Praxis eher geringe Aufmerksamkeit entgegengebracht wurde.

3 Material und Methoden

3.1 Patienten

Die Datensätze der Patienten, auf denen die Auswertung dieser Studie beruht, wurden aus dem Register der gastrointestinalen Abteilung der Medizinischen Poliklinik der Jahre 1997 bis 1999 gesammelt. Hierbei wählte man Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2, bei denen aus verschiedenen Gründen eine ERCP-Untersuchung durchgeführt worden war. Es ergibt sich eine Anzahl von 115 Patienten, von denen die Daten für diese Arbeit retrospektiv erhoben und anschließend statistisch ausgewertet wurden.

3.2 Datenerhebung

Die zur Fragestellung benötigten Parameter wurden retrospektiv am oben beschriebenen Patientenkollektiv anhand von standardisierten Datenerhebungsbögen gewonnen. Die anamnestischen Angaben wurden den Krankenakten der Patienten aus dem Archiv der Medizinischen Poliklinik entnommen.

Die vorhandenen Befunde der damaligen ERCP-Untersuchungen wurden dadurch erweitert und konkretisiert, daß die Röntgenbilder von zwei fachkundigen Experten erneut ausgewertet wurden, die selbst nicht die Untersuchungen durchgeführt hatten und keine Angaben zu den Patienten besaßen.

Folgende Daten wurden erhoben:

1. Angaben zur Person: **Geschlecht, Alter**

2. Daten zur Diabetesklassifikation:

- **Diabetestyp**, wobei bevorzugt zwischen IDDM (insulin-abhängiger Diabetes mellitus) und NIDDM (nicht-insulin-abhängiger Diabetes mellitus) unterschieden wird und aber auch die Klassifizierung in Typ 1, 2 und 3 angegeben wird;
- **Diabetesdauer** als Absolutwerte und in Klassen eingeteilt: ≤ 1 Jahr, $>1-\leq 5$ Jahre, $>5-<10$ Jahre, ≥ 10 Jahre;

- **Diabetestherapie**, die Insulin, orale Antidiabetika oder Diät umfaßt;
 - immunologische Marker zur genaueren Differenzierung der Diabetestypen: **C-Peptid** (Absolutwerte in µg/l) und das Vorhandensein von **GAD-Antikörpern** und **Inselzellantikörpern (ICA)**
 - **HbA1c** als Parameter für die Qualität der Diabeteseinstellung (Angabe in %)
3. Fäkale **Elastase 1**-Konzentrationen als indirekter Pankreasfunktionstest (siehe auch Kapitel 3.4.4.), der sowohl als Absolutwert in µg/g als auch in Klassen (<50µg/g, <100µg/g, 100-200µg/g, >200µg/g) eingeteilt angegeben wurde
4. Daten zur ERCP:
- 4.1. Indikation der Untersuchung:
- **Gallensteine, Entzündung der Gallenwege, Cholestase/Ikterus**
 - **V.a. akute oder chronische Pankreatitis, V.a. Pankreasneoplasie, V.a. Papillenstenose,**
 - **persistierende Beschwerden** trotz länger als 3 Monate zurückliegender Papillotomie
- 4.2.1. Befunde an Gallenblase und Gallenwegen:
- **Konkremente bzw. Steine** sowohl in Gallenblase als auch in Gallenwegen;
 - **Z.n. Cholezystektomie;**
 - **Dilatationen und Stenosen** des Ductus Choledochus;
 - **Entzündung** der Gallenwege
- 4.2.2. Befunde am Pankreasgangsystem:
- **chronische Pankreatitis**, wobei hier nach der Cambridge-Klassifikation (siehe Kapitel 2.2.1) in Grad I-III eingeteilt wurde;
 - **Pankreas divisum**
 - **Neoplasie**
- 4.2.3. Weitere Befunde
- **Papillenödem,**
 - **Papillitis,**
 - **parapapilläres Divertikel**

3.3 Bemerkungen zur Durchführung der Endoskopischen Retrograden Cholangiopankreatographie

Für die ERCP wurden die Patienten, die 12 Stunden vor bis 24 Stunden nach der Untersuchung nüchtern sein mußten, über einen intravenösen Zugang bei Bedarf mit Diazepam und Buscopan prämediziert. Durchgeführt wurden die ERCP zumeist von demselben Untersucher (Prof. Dr. med. H.-U. Klör).

Verwendet wurden als Duodenoskop ein Olympus JF IT 20, als Kaltlichtquelle ein Olympus CLV 10 und zudem handelsübliche ERCP-Sonden unterschiedlicher Hersteller. Im Falle einer Sphinkterotomie wurde ein Martin ME 400 Erbotom sowie Nadel- und Bogenpapillotome eingesetzt.

Beim Kontrastmittel handelte es sich um ein hochmolekulares, nicht ionisches Iobromid (Ultravist 370 der Firma Schering AG), dem zur Infektionsprophylaxe Gentamycin hinzugefügt wurde.

3.4 Bemerkungen zu den Laborparameter

(Falls nicht anders gekennzeichnet, zitiert nach THOMAS L, Labor und Diagnose)

3.4.1 C-Peptid

Insulin liegt in Form einer inaktiven Vorstufe, dem Proinsulin, im Golgi-Apparat der B-Zellen der Langerhans-Inseln vor. Nach Aktivierung der Glukoserezeptoren der B-Zellen wird Proinsulin in Insulin umgewandelt, wobei Proinsulin-Spaltprodukte und ein „connective peptide“, das C-Peptid, freigesetzt werden.

Das wahrscheinlich biologisch inaktive C-Peptid hat ein Molekulargewicht von 3600 D und in der Zirkulation eine Halbwertszeit von 30-40 Minuten. Da Insulin und C-Peptid in äquimolaren Mengen sezerniert werden und das C-Peptid im Gegensatz zu Insulin kaum von der Leber metabolisiert wird, reflektiert die C-Peptid-Konzentration im Plasma die Funktion der B-Zellen.

Die Bestimmung des C-Peptids erfolgt in Form eines im Nüchternzustand entnommenen Basalwertes, wobei als Untersuchungsmaterial entweder Serum oder Heparinplasma dient.

Als Bestimmungsmethode finden kompetitive immunochemische Tests wie z.B. der Radioimmunoassay Anwendung.

Der Referenzbereich für das C-Peptid beträgt 0,7-2,0 µg/l. Bei Werten unter 0,7µg/l ist die endogene Insulinsekretion nicht mehr ausreichend und der Patient wird als Insulin-bedürftig eingestuft. Werte über 1,8µg/l bedeuten keine Notwendigkeit einer Insulin-Substitution.

3.4.2 Autoantikörper

Da es sich beim Typ 1 Diabetes um einen Autoimmunprozeß handelt, kommt dem Nachweis von Autoantikörpern diagnostische Bedeutung zu. Jedoch stellen diese weniger ein Kriterium für die Diagnose eines manifesten Diabetes als vielmehr einen Marker für die Beurteilung des Krankheitsverlaufs dar. So können die Antikörper schon in der Vorphase des Typ 1 Diabetes nachgewiesen werden und somit können Antikörper gegen Inselzellen (ICA), Glutamat-Decarboxylase (GADA), Insulin (IAA) und Thyrosin-Phosphatase IA-2 (IA-2A) als bedeutende prädiktive Marker bezeichnet werden. Zudem sind sie für die Diagnose eines latent insulinpflichtigen Diabetes im Erwachsenenalter, bei dem keine ausreichenden klinischen Kriterien zu finden sind, als Differentialdiagnose zum Typ 2 Diabetes bedeutsam.

3.4.2.1 Inselzell-Autoantikörper (ICA)

Bei den ICA handelt es sich um Autoantikörper vom IgG-Typ, die gegen mehrere Antigene im Zytoplasma der pankreatischen Inselzellen gerichtet sind. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung können sie in 70-80% der Fälle nachgewiesen werden, wobei die Prävalenz nach Diabetesmanifestation rasch abfällt und 10 Jahre später weniger als 10% betragen kann. Im Serum Gesunder sind ICA in 0,2-3,5% und bei Verwandten von Typ 1-Diabetikern in 2-6% nachweisbar.

Zum Nachweis von ICA im Serum kommt der indirekte Immufluoreszenz-Test zur Anwendung, der auf Gefrierschnitten von Pankreasgeweben von Spendern mit der Blutgruppe 0 durchgeführt wird. Hierbei werden die Gefrierschnitte zunächst mit dem Patientenserum inkubiert, gewaschen und anschließend mit einem FITC-markierten Sekundärantikörper, der gegen das Fc-Fragment von IgG gerichtet ist, inkubiert. Die Beurteilung erfolgt unter dem Fluoreszenzmikroskop, wobei das Zytoplasma aller Inselzellen von ICA gefärbt erscheint.

Der Antikörpertiter wird mittels einer zunehmenden Verdünnung des Serums in Puffer bestimmt.

3.4.2.2 Glutaminsäure Decarboxylase Autoantikörper (GADA)

Beim Diabetes mellitus Typ 1 handelt es sich bei der Glutamat-Decarboxylase um das Isoenzym GAD65 mit einem Molekulargewicht von 65kD, gegen die sich die Autoimmunreaktion richtet. Dieses Enzym katalysiert die Synthese des Neurotransmitters GABA im Gehirn und in den B-Zellen des Pankreas. Die GADA treten ebenfalls zu 70-80% beim frisch diagnostizierten Diabetes auf, zudem können sie bereits Monate bis Jahre vor Diabetesmanifestation nachgewiesen werden. Im Gegensatz zu den ICA persistieren sie außerdem viele Jahre, weswegen mit ihrem Nachweis auch lange Zeit nach Erkrankungsbeginn z.B. bei Versagen von Diät oder oralen Antidiabetika ein autoimmuner Diabetes diagnostiziert werden kann.

Zur Bestimmung von GADA kommen als Antigen humanes rekombinantes Antigen oder aus Hirnextrakten isoliert GAD zur Anwendung. Man gebraucht entweder den Radioligandenassay mit ³⁵S-Methionin markiertem GAD65, den Radioimmunoassay mit ¹²⁵I markiertem GAD65 oder eine ELISA, bei der die Autoantikörper an Festphasen-gebundenes GAD binden. In unserem Fall kam der ELISA-Test zur Anwendung.

3.4.3 HbA1c

Der HbA1c-Wert verkörpert einen Glykämie-Langzeitparameter zur retrospektiven Abschätzung des Kohlenhydratstoffwechsels bei Diabetes mellitus. Es handelt sich hierbei um Hämoglobin, mit dessen N-terminalen Aminosäure Valin der β -Kette die D-Glukose bei erhöhten Blutglukosekonzentrationen reagiert. Durch diese irreversible Glykierung entsteht aus dem nativen Hämoglobin A0 das glykierte Hämoglobin A1, wobei die häufigste Unterfraktion (75-80% des HbA1) das HbA1c darstellt.

Zur Bestimmung des HbA1c-Wertes können verschiedene Verfahren angewendet werden, wobei in der Medizinischen Poliklinik Gießen die Bestimmung mittels Kationenaustausch-Chromatographie im HPLC-Verfahren der Marke Diamat erfolgt. Hierbei werden aus EDTA-Blut die Glykohämoglobine, die im Vergleich zum nativen Hämoglobin einen Verlust an

positiven Ladungen aufweisen, vor den unglykierten Hämoglobine eluiert und in die Subfraktionen aufgetrennt.

Als Referenzbereich für oben genanntes Verfahren wird 4,3-6,1% angegeben.

3.4.4 Fäkale Elastase 1

Wie bereits erörtert, stellt die Pankreas-Elastase 1 als steroidbindendes Protein eine Endoprotease des Verdauungsenzymsekrets des Pankreas dar. Da dieses Enzym bei seiner Darmpassage im Gegensatz zu anderen Verdauungsenzymen nicht gespalten wird, reichert es sich im Stuhl in einer 5-6fach höheren Konzentration als im duodenalen Pankreassekret an. Durch diese lineare Korrelation der Elastasesekretion mit der Konzentration im Stuhl stellt die fäkale Elastase 1 einen wichtigen Marker für die exokrine Pankreasinsuffizienz dar, bei der man folglich eine verminderte Stuhlkonzentration vorfindet.

Zur Bestimmung der Elastase 1 wird zunächst die Stuhlprobe folgendermaßen aufgearbeitet: Nach Homogenisierung von 100mg Stuhl mit 10ml Extraktionspuffer (10mg Stuhl/ml) werden in einer Verdünnung von 1:500 bzw. 1:2000 mit Puffer die Proben in die Kavitäten der Mikrotiterplatte pipettiert. Die Bestimmung erfolgt nun im Enzymimmunoassay der Firma ScheboBiotech AG (Giessen) unter Verwendung von zwei monoklonalen Antikörpern, die gegen die humane Pankreaselastase gerichtet sind und verschiedene Epitope des Enzyms binden.

Als Referenzbereich wird 175-2500µg Elastase pro 1g Stuhl angegeben. In der vorliegenden Arbeit wurden die Werte in vier Klassen eingeteilt: Werte über 200µg/g gelten als normal, 100-200µg/g bedeuten eine leichte Insuffizienz, unter 100µg/g eine mittlere und Werte unter 50µg/g eine schwere exokrine Pankreasinsuffizienz.

3.5 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung wurde mit der Unterstützung von Herrn Pabst vom Institut für Medizinische Informatik des Klinikums der Justus-Liebig-Universität (Leiter: Prof. Dr. J. Dudeck) durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte unter der Verwendung des Standard Software Paketes SPSS für Windows, Version 6.1.3. Primär wurden die Daten mit Microsoft Excel erfaßt und zur Weiterverarbeitung in SPSS transformiert.

Dabei kamen folgende statistische Verfahren zur Anwendung:

Die qualitativen Merkmale wurden in Form von absoluten und relativen Häufigkeiten dargestellt. Zur Erfassung der quantitativen Merkmale kamen Median, Mittelwert, Minimum und Maximum zur Anwendung, wobei dies unter anderem auch in einer Unterteilung nach Graden der chronischen Pankreatitis durchgeführt wurde.

Querverbindungen zwischen zwei qualitativen Merkmalen wurden mit Hilfe von KreuzTab.n dargestellt und mittels Chi-Quadrat-Test auf einen Zusammenhang beurteilt.

Die Ausprägung der chronischen Pankreatitis nach der Cambridge-Klassifikation und quantitative, nicht normalverteilte Merkmale wie die Absolutwerte von Alter, Diabetesdauer, Elastase 1 und C-Peptid wurden unter der Verwendung des H-Tests von Kruskal-Wallis in Beziehung gesetzt.

4 Ergebnisse/Datenanalyse

4.1 Deskriptive Statistik

4.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Es standen die Daten von 115 Patienten zur Verfügung, bei denen es sich um 58 Männer (50,4 Prozent) und 57 Frauen (49,6 Prozent) handelte. Das Alter der Patienten liegt zwischen 19 Jahren und 93 Jahren, wobei das mittlere Alter bei 58,72 Jahren und der Median bei 60 Jahren liegt. Dies wird in Tab. 6 und Tab. 7 veranschaulicht. Tab. 7 zeigt auch den Unterschied der Altersstruktur bei den Diabetestypen IDDM und NIDDM, wobei die Gruppe der IDDM (Mittelwert 44,25, Median 45 Jahre) erwartungsgemäß jünger als die Gruppe der NIDDM (Mittelwert 61,77, Median 63 Jahre) ist.

Tab. 6: Geschlechtsverteilung der untersuchten Patienten

Geschlecht	Häufigkeit (N)	Prozent (%)
Männlich	58	50,4
Weiblich	57	49,6

Tab. 7: Altersstruktur der untersuchten Patienten

Diabetestyp	Alter			
	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
IDDM	44,25	45	19	64
NIDDM	61,77	63	27	93
Gesamt(N=115)	58,72	60	19	93

4.1.2 Diabetes-Daten

4.1.2.1 Diabetestyp

In dieser Studie wird die Klassifizierung in IDDM (insulinabhängiger Diabetes mellitus) und NIDDM (nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus) bevorzugt. Die Ursache dafür liegt darin, daß es sich hierbei um eine klarere Einteilung handelt, die durch den Ausschluß ätiologischer Aspekte den eigentlichen Ergebnissen dieser Arbeit nichts vorwegnimmt. Bei der Unterteilung in Typ 1, 2 und 3 kann ein Typ 3 Diabetes oftmals erst im Nachhinein bzw. in diesem Fall aufgrund der Ergebnisse der Studie klassifiziert werden. Die für unsere Untersuchung zur Verfügung stehenden Typ 3-Diabetiker wurden bereits im Vorfeld aufgrund der offensichtlich primär vorliegenden Pankreaserkrankung klassifiziert.

Der Tab. 8 kann entnommen werden, daß sich unter unserem Patientenkollektiv 20 Patienten mit IDDM (17,4%) und 95 Patienten mit NIDDM (82,6%) befinden. Verwendet man nun die Einteilung in Typ 1 bis 3, finden sich 6 Typ 1 Diabetiker (5,2%), 76 Typ 2 Diabetiker (66,1%) und es wird bei 33 Patienten ein Typ 3 Diabetes (28,7%) klassifiziert. Unter den insulinabhängigen Diabetikern befinden sich außer den 6 Typ 1 Diabetikern (30%) 14 Patienten mit zuvor klassifizierten Typ 3 Diabetes (70%). Die Gruppe der nicht-insulinabhängigen Patienten besteht aus 76 Typ 2 Diabetikern (80%) und 19 Typ 3 Diabetikern (20%).

Tab. 8: Diabetestypen

Diabetestyp	Häufigkeit N	Prozent (%)	Diabetestyp	Häufigkeit N	Prozent (%)
IDDM	20	17,4	Typ 1	6	5,2
NIDDM	95	82,6	Typ 2	76	66,1
			Typ 3	33	28,7

4.1.2.2 Diabetesdauer

Die Dauer der Diabeteserkrankung reicht von weniger als einem Jahr bis zu 44 Jahren. Es läßt sich ein Mittelwert von 7,14 Jahren und ein Median von 3,5 Jahren errechnen, was zeigt, daß bei über 50% der Patienten der Diabetes vor weniger als 5 Jahren diagnostiziert worden war (Tab. 9). Dies wird auch in der Darstellung in Diabetesdauer-Klassen (Tab. 10) deutlich, laut

der 38,77% seit weniger als einem Jahr und 19,39% seit weniger als 5 Jahren an Diabetes erkrankt sind.

Beim Vergleich zwischen IDDM und NIDDM zeigt sich eine durchschnittlich etwas längere Dauer bei den IDDM (Mittelwert 10,63 Jahre) als bei den NIDDM (Mittelwert 6,3 Jahre).

Tab. 9: Diabetesdauer

Diabetestyp	Gültiges N	Diabetesdauer			
		Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
IDDM	19	10,63	5	0	44
NIDDM	79	6,3	3	0	35
Gesamt	98	7,4	3,5	0	44

Tab. 10: Diabetesdauer-Klassen

Diabetesdauer	Häufigkeit N	Prozent (%)
<= 1 Jahr	38	38,77
>1-<= 5 Jahre	19	19,39
>5-< 10 Jahre	19	19,39
>= 10 Jahre	22	22,45

4.1.2.3 Diabetestherapie

Bezüglich der Therapie der Diabetiker wird aus Tab. 11 ersichtlich, daß 50 von 114 auswertbaren Patienten (43,9%) mit Insulin behandelt wurden, wobei es sich außer den 20 IDDM folglich um 30 NIDDM handelt. 32 NIDDM (28,1%) erhielten orale Antidiabetika und weitere 32 (28,1%) Patienten waren lediglich diätetisch eingestellt. Bezogen auf die Diabetesklassifikation in Typ 1-3 findet man unter den Typ 3 Diabetikern 19 (57,6%) insulinpflichtige Patienten und 6 (18,2%) Patienten, die mit oralen Antidiabetika therapiert werden.

Tab. 11: Diabetestherapie

Diabetestherapie	Häufigkeit (N)	Prozent (%)
Insulin	50	43,9
Orale Antidiabetika	32	28,1
Diät	32	28,1
gesamt	114	100

4.1.2.4 C-Peptid

Bei 64 Patienten wurden die C-Peptid-Werte bestimmt, von denen Werte zwischen 0,04µg/l bis 16,8µg/l gefunden werden können. Daraus läßt sich ein Mittelwert von 3,46µg/l und ein Median von 2,75µg/l ermitteln (Tab. 12). Bei den 15 IDDM liegen die C-Peptide im Mittel deutlich niedriger (Mittelwert 0,94 µg/l) als bei den 49 NIDDM (Mittelwert 4,23µg/l). Bei Berücksichtigung der Einteilung in Typ 1-3 (Tab. 13) fällt zudem ein deutlich niedrigerer Mittelwert bei Typ 3 im Vergleich zum Typ 2 auf.

Tab. 12: C-Peptide bei 64 Diabetikern (15 IDDM, 49 NIDDM)

Diabetestyp	Gültiges N	C-Peptid (µg/l)			
		Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
IDDM	15	0,94	0,6	0,1	3,2
NIDDM	49	4,23	3,7	0,04	16,8
Gesamt	64	3,46	2,75	0,04	16,8

Tab. 13: C-Peptide bei 64 Diabetikern (3 Typ 1, 38 Typ 2, 23 Typ 3)

Diabetestyp	Gültiges N	C-Peptid (Mittelwert µg/l)
Typ 1	3	0,19
Typ 2	38	4,14
Typ 3	23	2,77
gesamt	64	3,46

4.1.2.5 Autoantikörper

Vorneweg muß erwähnt werden, daß die Bestimmung von Diabetes-Antikörpern aufgrund der vermuteten Pathologie nur in wenigen Fällen durchgeführt worden war (Tab. 14). So wurden bei den 20 IDDM 11 ICA-Untersuchungen (55%) und 9 GADA-Untersuchungen (45%) veranlaßt, wohingegen nur bei 24 NIDDM (25,2%) ICA und bei 22 NIDDM (23,1%) GADA bestimmt wurden.

Hinsichtlich der Diabetes-Antikörper können unter den 35 Patienten, bei denen eine Bestimmung von ICA durchgeführt worden ist, bei 33 (94,1%) Diabetikern keine ICA nachgewiesen werden. Vorhanden sind ICA nur bei 2 (5,7%) Patienten, die beide in der Gruppe der NIDDM zu finden sind.

Der GADA-Nachweis erfolgte bei 31 Patienten, wobei nur bei 4 (3,5%) Diabetikern (2 IDDM, 2 NIDDM) GADA gefunden werden können.

Insgesamt können beim Typ 3 Diabetes mellitus keine Autoantikörper nachgewiesen werden.

Tab. 14: Diabetes-Antikörper

Diabetes-Antikörper	Vorhanden N=(%)	Nicht vorhanden N=(%)	Gültiges N
ICA	2 (5,7)	33 (94,3)	35
GADA	4 (12,9)	27 (87,1)	31

4.1.2.6 HbA1c

Bei 77 Patienten lagen HbA1c-Werte vor, die in Tab. 15 ersichtlich sind. Der Mittelwert liegt insgesamt bei 8,19%, der Median bei 7,85%, wobei sich die Werte zwischen 5% und 15,1% erstrecken. Die Stoffwechsellage der untersuchten Patienten ist also insgesamt nicht befriedigend eingestellt. Bei den insulinabhängigen Diabetikern liegt eine durchschnittlich noch etwas schlechtere Stoffwechsellage vor (Mittelwert 8,39%, Median 8,6%) als bei den nicht-insulin-abhängigen Diabetikern (Mittelwert 8,16%, Median 7,78%).

In Klassen eingeteilt (Tab. 16) ergibt sich für 36,4% der insulin-abhängigen Diabetiker eine normale Blutzuckereinstellung und für die restlichen 63,6% HbA1c-Werte von über 8% und damit eine schlechte Blutglukosestoffwechsellage. Bei den Patienten mit NIDDM findet man bei 10,6% eine normale Blutzuckereinstellung, bei 19,7% für Diabetiker zufriedenstellende HbA1c-Werte, bei 30,3% sind die Werte leicht und bei 39,4% deutlich erhöht. Unter den 25

Typ 3 Diabetikern, bei denen der HbA1c untersucht wurde, zeigten sich bei einem Anteil von 72% (18) erhöhte HbA1c-Werte.

Tab. 15: HbA1c-Werte bei 77 Patienten

Diabetestyp	Gültiges N	HbA1c (%)			
		Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
IDDM	11	8,39	8,6	5	15,1
NIDDM	66	8,16	7,78	5,2	13,2
Gesamt	77	8,19	7,85	5	15,1

Tab. 16: HbA1c-Klassen

HbA1c (%)	IDDM N=(%)	NIDDM N=(%)
<= 6	4 (36,4)	7 (10,6)
>6-<= 7	0	13 (19,7)
>7-<= 8	0	20 (30,3)
> 8	7 (63,6)	26 (39,4)

4.1.3 Fäkale Elastase 1

Die fäkale Elastase 1 wurde bei 80 Patienten untersucht, wobei Werte zwischen 3 und 500µg/g nachgewiesen wurden, das Minimum bei IDDM liegt bei 3µg/g, bei NIDDM bei 5µg/g. Es kann insgesamt ein Mittelwert von 194,07µg/g, bei IDDM von 69,8µg/g und bei NIDDM von 222,75µg/g, festgestellt werden. Der Median liegt insgesamt bei 125µg/g, bei IDDM bei 20µg/g und bei NIDDM bei 187µg/g (Tab. 17).

Die Aufteilung in Klassen ergibt, daß bei 36,3% der 80 untersuchten Diabetiker eine schwere exokrine Pankreasinsuffizienz (<50µg/g) vorliegt, bei 12,5% kann man eine mittlere (<100µg/g) und bei 10% eine leichte Insuffizienz (100-200µg/g) nachweisen. Nur 41,3% haben eine normale Pankreasfunktion mit Elastase-Werten >200µg/g . Abb. 2 und 3 stellen die Elastase-Klassen aufgetrennt nach Diabetestyp (IDDM/NIDDM) dar. Näher wird hierauf im Kapitel 4.2.6.1 eingegangen. Tab. 18 zeigt die Elastase1-Klassen bezogen auf die Diabetestypen 1-3. Hier ist der Typ 3 von besonderem Interesse, bei dem insgesamt 78,3%

der Patienten Elastase-Konzentrationen $<100\mu\text{g/g}$ aufweisen, wobei es sich bei 60,9% sogar um eine schwere exokrine Insuffizienz ($<50\mu\text{g/g}$) handelt.

Tab. 17: Fäkale Elastase 1 bei IDDM und NIDDM

Diabetestyp	Gültiges N	Elastase ($\mu\text{g/g}$)			
		Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
IDDM	15	69,8	20	3	500
NIDDM	65	222,75	187	5	500
gesamt	80	194,7	125	3	500

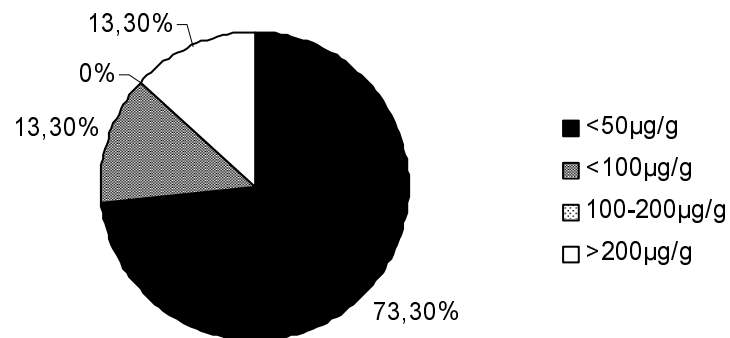


Abb. 2: Elastase-Klassen bei insulinabhängigen Diabetikern (IDDM)

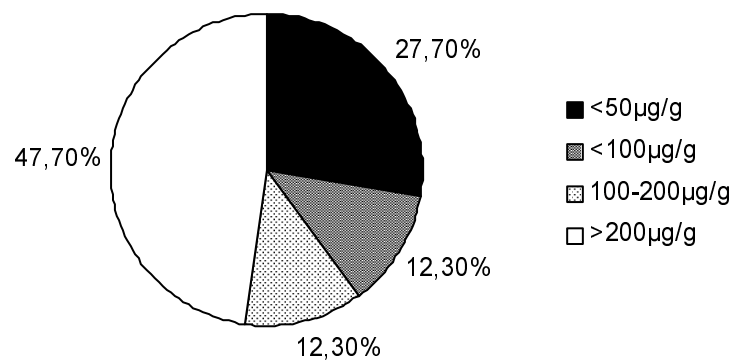


Abb. 3: Elastase-Klassen bei nicht-insulinabhängigen Diabetikern (NIDDM)

Tab. 18: Fäkale Elastase 1-Klassen bei Typ 1-3 Diabetikern

Elastase 1-Klassen	Diabetestyp		
	Typ 1 N=(%)	Typ 2 N=(%)	Typ 3 N=(%)
>200µg/g	1(16,6)	27(52,9)	5(21,7)
100-200µg/g	0	8(15,7)	0
<100µg/g	0	6(11,8)	4(17,4)
<50µg/g	5(83,4)	10(19,6)	14(60,9)
Gesamt	6(100)	51(100)	23(100)

4.1.4 Indikation zur ERCP

In der Tab. 19 werden die einzelnen Indikationen, die eine ERCP-Untersuchung nötig gemacht haben, aufgereiht, wobei bei den einzelnen Patienten mehrere Indikationen möglich waren.

Als Indikation bezüglich des Gallenwegssystems bestand bei 17,4% eine Cholelithiasis und bei 9,6% eine Cholangitis (Tab. 15). Bei 35,7% waren Cholestase und bei 15% Ikterus Gründe für den diagnostischen Eingriff.

Bei 7% der Patienten bestand der Verdacht auf eine akute Pankreatitis, bei sogar 44,3% vermutete man eine chronische Entzündung des Pankreas. Zudem kam als Indikationen für die ERCP in 9,6% der Verdacht auf eine maligne Pankreasveränderung hinzu und bei 11,3% erwartete man eine Stenose der Papilla Vateri. Persistierende abdominelle Beschwerden gingen in 7,8% der Fälle der Untersuchung voraus.

Tab. 19: Indikation zur ERCP

Indikation	N= (%)	Indikation	N= (%)
Lithiasis Gallenwege	20 (17,4)	Chron. Pankreatitis	51 (44,3)
Entzündung Gallenw.	11 (9,6)	V.a. Pankreas-NPL	11 (9,6)
Cholestase	41 (35,7)	V.a. Papillenstenose	13 (11,3)
Ikterus	15 (15)	Sonst. Papillenveränd.	1 (0,9)
Akute Pankreatitis	8 (7)	Persist. Beschwerd.	9 (7,8)

4.1.5 ERCP-Befunde

4.1.5.1 Befunde Gallensystem

Bei 15 (13%) der 115 Patienten konnte aus verschiedenen Gründen kein Befund der Gallenwege erhoben werden (Tab. 20). In 20,9% der Fälle bestanden keine pathologischen Veränderungen vor, hingegen bei 53,9% konnten Unregelmäßigkeiten des Ductus Choledochus festgestellt werden. Darüber hinaus waren im gesamten Gallentrakt bei 62,6% Steine nachweisbar, allein im Ductus Choledochus in 12,2%, und Sludge war bei 23,5% der Fälle zu finden.

Hinsichtlich der Gallenblase war bei 29,6% der Patienten keine Befunderhebung möglich, bei 22,6% der übrigen Patienten lag der Zustand nach Cholezystektomie vor und bei 25,2% bestanden normale Verhältnisse. Bei 26 Patienten (22,6%) konnte eine Cholezystolithiasis festgestellt werden.

Tab. 20: Befunde Gallensystem

Gallenwege	N= (%)	Gallenblase	N= (%)
Kein Befund	15 (13)	Kein Befund	34 (29,6)
Normal	24 (20,9)	Normal	29 (25,2)
Dilat. u. / o. Stenose	62 (53,9)	Cholezystektomie	26 (22,6)
Cholelithiasis	72 (62,6)	Cholezystolithiasis	26 (22,6)
Choledocholithiasis	14 (12,2)		
Sludge	27 (23,5)		

4.1.5.2 Befunde Pankreas

Bei 25,2% der Patienten liegen keine Befunde bzw. Veränderungen im Sinne einer chronischen Pankreatitis vor und lediglich bei 5,2% konnte das Pankreasgangsystem als normal diagnostiziert werden. Bei den übrigen Patienten wurden die Befunde nach der Cambridge-Klassifikation in die chronische Pankreatitis Grad I (16,5%), Grad II (27,8%) und Grad III (21,7%) unterteilt. Bei weiteren 4 Patienten lagen sonstige Veränderungen wie z.B. Neoplasien vor.

Ansonsten konnte bei 6.1% ein Pancreas divisum festgestellt werden. Die Papilla Vateri wies bei 99 Diabetikern (86,1%) eine Stenose auf, bei 24 (20,9%) ein Ödem, bei 29 (25,2%) papillitische Veränderungen, bei 14 (12,2%) fand sich ein parapapilläres Divertikel und bei 8 Patienten (7%) eine Neoplasie des Pankreas. Die Befunde des Pankreasgangsystems und sonstige Pankreasbefunde sind in der Tab. 21 aufgeführt.

Um die Informationen über die Veränderungen des Pankreas im Sinne einer chronischen Pankreatitis einzugrenzen, bezieht sich die Abb. 3 nur auf die Ergebnisse der chronischen Pankreatitis eingeteilt nach der Cambridge-Klassifikation. Hierbei erhält man unter den 82 Patienten, die klassifiziert wurden, außer den 6 Patienten mit normalem Gangsystem (7,3%) 23,2% chronische Pankreatitis Grad 1, 39% Grad 2 und 30,5% Grad 3.

Tab. 21: ERCP-Befunde des Pankreas

Pankreasgang- veränderungen	N= (%)	Weitere Befunde	N= (%)
Kein Befund	29 (25,2)	Pancreas divisum	7 (6,1)
Normal	6 (5,2)	Papillenstenose	99 (86,1)
Chron.Pankreatitis I	19 (16,5)	Papillenödem	24 (20,9)
Chron.Pankreatitis II	32 (27,8)	Papillitis	29 (25,2)
Chron.Pankreatitis III	25 (21,7)	Parapapill. Divertikel	14 (12,2)
Sonstiges (NPL)	4 (3,5)	Neoplasie	8 (7)

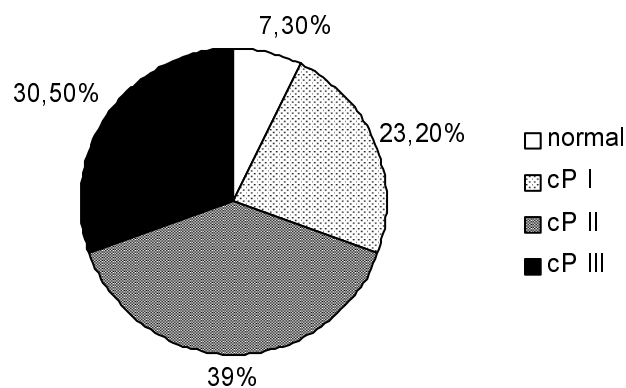


Abb. 3: Befunde des Pankreasganges bei 82 Patienten mit Cambridge-Klassifikation der chronischen Pankreatitis

4.2 Vergleich und Korrelation

4.2.1 Zusammenhang zwischen Pankreasgangveränderungen und Alters- und Geschlechtsverteilung

In Tab. 22 ist die Altersverteilung bei den 82 Patienten, bei denen eine Diagnostik des Pankreasganges nach der Cambridge-Klassifikation möglich war, veranschaulicht. Hieraus geht hervor, daß das durchschnittliche Alter bei Patienten mit Veränderungen im Sinne einer chronischen Pankreatitis Grad 3 etwas geringer ist (Mittelwert 53,76 Jahre) als bei niedrigeren Graden (Grad 2 57,09 Jahre, Grad 1 61,74 Jahre) und bei normalen Pankreasgängen (58 Jahre). Allerdings ergibt diese Beobachtung im H-Test von Kruskal-Wallis keine Signifikanz ($p=0,1843$).

Bezüglich der Geschlechtsverteilung läßt sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen aufzeigen ($p=0,898$). Die Pankreasgangbefunde aufgeteilt nach Geschlecht lassen sich in Abb. 4 darstellen. Unter den Diabetikern mit normalen Pankreasgängen befinden sich 7,5% der Männer und 7,1% der Frauen, eine chronische Pankreatitis Grad 1 weisen 20% der Männer und 26,2% der Frauen auf, Grad 2 42,5% der Männer und 35,7% der Frauen und Grad 3 30% der Männer und 30,9% der Frauen.

Tab. 22: Alterstruktur bei den Befunden des Pankreasganges

Pankreas- gang	Gültiges N	Alter (Jahre)			
		Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Normal	6	58	62,5	19	93
CP I	19	61,74	65	35	76
CP II	32	57,09	57	34	83
CP III	25	53,76	53	32	81

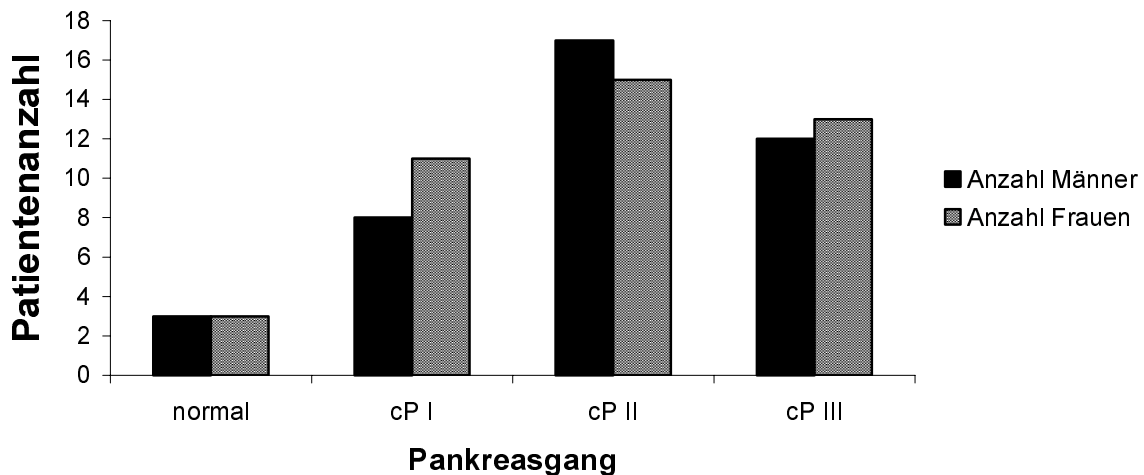


Abb. 4: Pankreasgangbefunde in Abhängigkeit vom Geschlecht

4.2.2 Einfluß der Diabetesparameter auf die Pankreasgangveränderungen

4.2.2.1 Zusammenhang zwischen chronisch entzündlichen Gangveränderungen und Diabetestyp

Die Abb. 5 und 6 zeigen die Verteilung der Befunde des Pankreasganges bei insulinabhängigen und bei nicht-insulinabhängigen Diabetikern. Hierbei kann nicht auf eine Abhängigkeit der chronischen Pankreatitis vom Diabetestyp geschlossen werden ($p=0,538$). Man kann jedoch feststellen, daß bei den IDDM verhältnismäßig häufiger eine chronische Pankreatitis Grad 3 diagnostiziert wurde (43,8% der IDDM) als bei den NIDDM (27,2% der NIDDM). Dies kann weiterhin dadurch verdeutlicht werden, daß sich lediglich bei 18,7% der IDDM normale Pankreasgänge bzw. nur leichte Veränderungen im Sinne einer Pankreatitis Grad 1 zeigen, wohingegen es sich bei den NIDDM um 33,3% handelt.

In Abb. 7 können die Häufigkeiten der Pankreasgangbefunde in Bezug auf die Diabetesklassifikation in Typ 1, 2 und 3 betrachtet werden, wobei auch in diesem Falle keine Signifikanz im Zusammenhang aufgezeigt werden konnte ($p=0,073$).

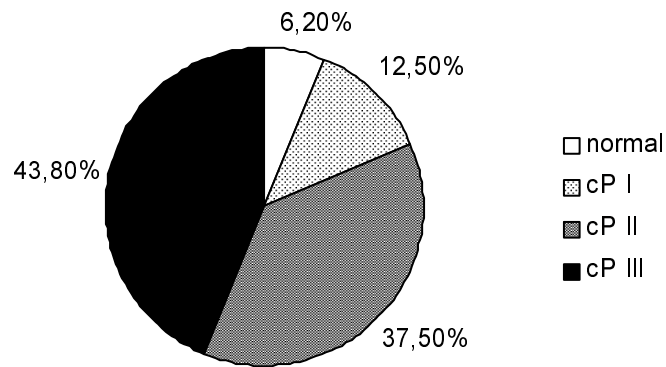


Abb. 5: Befunde des Pankreasganges bei 16 Patienten mit IDDM

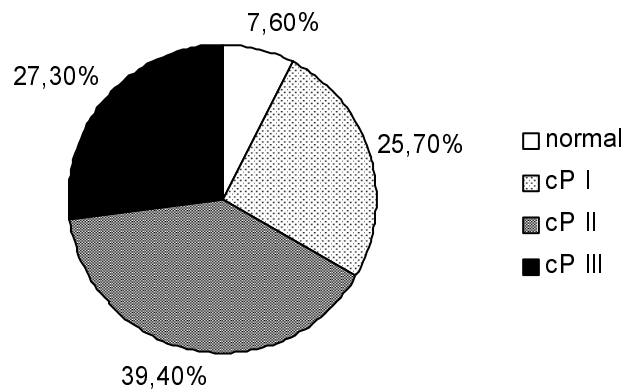


Abb. 6: Befunde des Pankreasganges bei 66 Patienten mit NIDDM

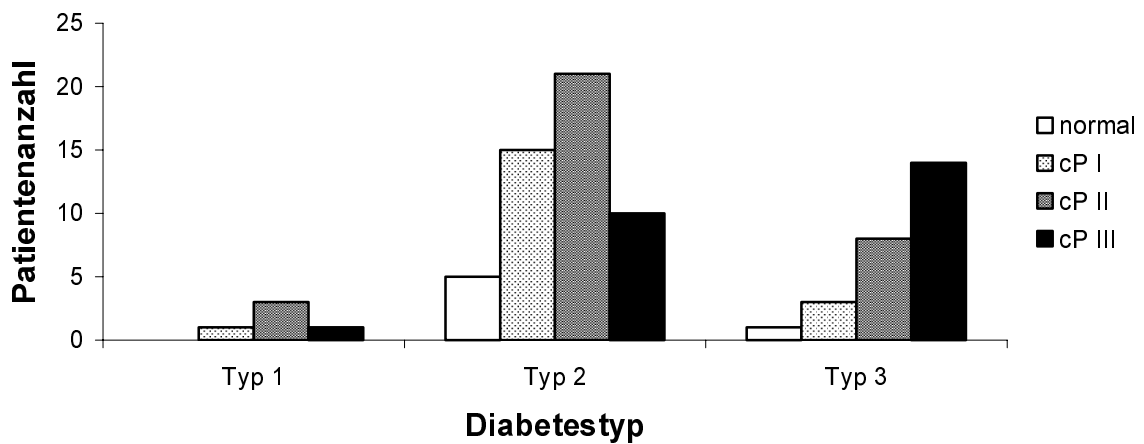


Abb. 7: Befunde des Pankreasganges bei 82 Diabetikern abhängig vom Diabetestyp

4.2.2.2 Zusammenhang zwischen chronisch entzündlichen Gangveränderungen und Diabetesdauer

Man kann in Tab. 23 feststellen, daß bei Diabetikern mit normalen Pankreasgängen die durchschnittliche Erkrankungsdauer niedriger liegt (3,25 Jahre) als bei Patienten mit pankreatitischen Veränderungen in den ERCPs (chronische Pankreatitis Grad 1 8,27 Jahre, Grad 2 7,52 Jahre und Grad 3 8,62 Jahre). Einschränkend muß aber erwähnt werden, daß nur bei 4 Patienten normale Pankreasgänge vorlagen und bei den Patienten mit zweitgradiger Pankreatitis ein niedriger Median von 1,5 Jahren vorliegt. Es kann auch im H-Test von Kruskal-Wallis keine Signifikanz für eine Korrelation errechnet werden.

Zur Verdeutlichung dieses Ergebnisses dient die Abb. 8 mit der Einteilung in Diabetesdauerklassen. Auch hier kann kein Zusammenhang zwischen den Pankreasgangbefunden und der Dauer der Diabeteserkrankung festgestellt werden.

Tab. 23: Pankreasgangbefunde und Diabetesdauer bei 70 Patienten

Pankreas- gang	Gültiges N	Diabetesdauer (Jahre)			
		Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Normal	4	3,25	1,5	0	10
CP I	15	8,27	6	0	28
CP II	30	7,52	1,5	0	44
CP III	21	8,62	5	0	35

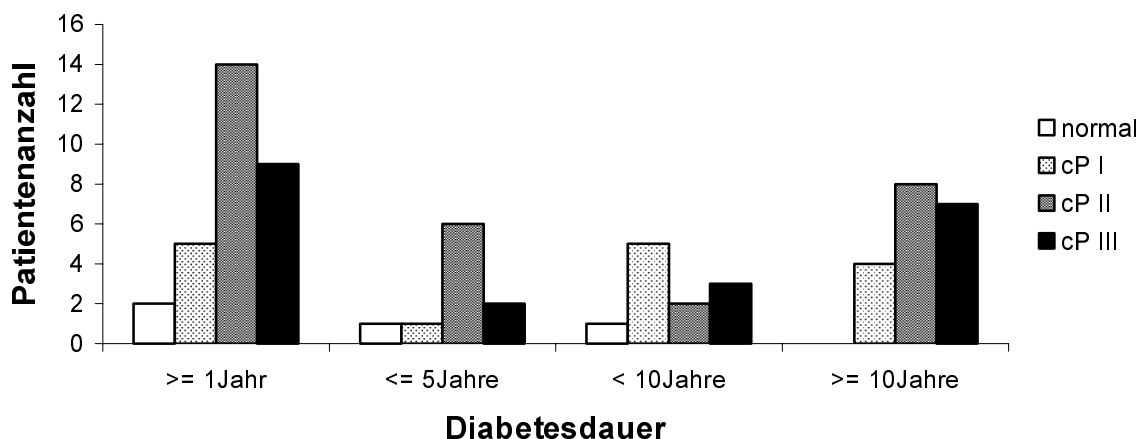


Abb. 8: Befunde des Pankreasganges abhängig von der Diabetesdauer bei 70 Diabetikern

4.2.2.3 Zusammenhang zwischen chronisch entzündlichen Gangveränderungen und Diabetestherapie

Anhand der Tab. 24 und Abb. 9 wird veranschaulicht, daß die Befunde der chronischen Pankreatitis in keinem signifikanten Zusammenhang mit der Form der Diabetestherapie stehen ($p=0,618$). Die Patienten mit normalem Befund sind gleichmäßig über die drei möglichen Therapien verteilt. Bei der chronischen Pankreatitis Grad 1 und Grad 3 werden die meisten Diabetiker mit Insulin therapiert (Grad 1 57,9%, Grad 3 54,2%), zudem fällt auf, daß diätetisch eingestellte Patienten in allen Ausprägungen der chronisch entzündlichen Gangveränderungen am geringsten vertreten sind (15,8%-25%).

Tab. 24: Pankreasgangbefunde bei verschiedenen Diabetestherapien

Pankreasgang	Therapie (N=%)		
	Insulin	Orale Antidiab.	Diät
Normal	2 (5,4)	2 (8,3)	2 (10)
CP I	11 (29,7)	5 (20,9)	3 (15)
CP II	11 (29,7)	12 (50)	9 (45)
CP III	13 (35,1)	5 (20,9)	6 (30)
Gesamt	37 (100)	24 (100)	20 (100)

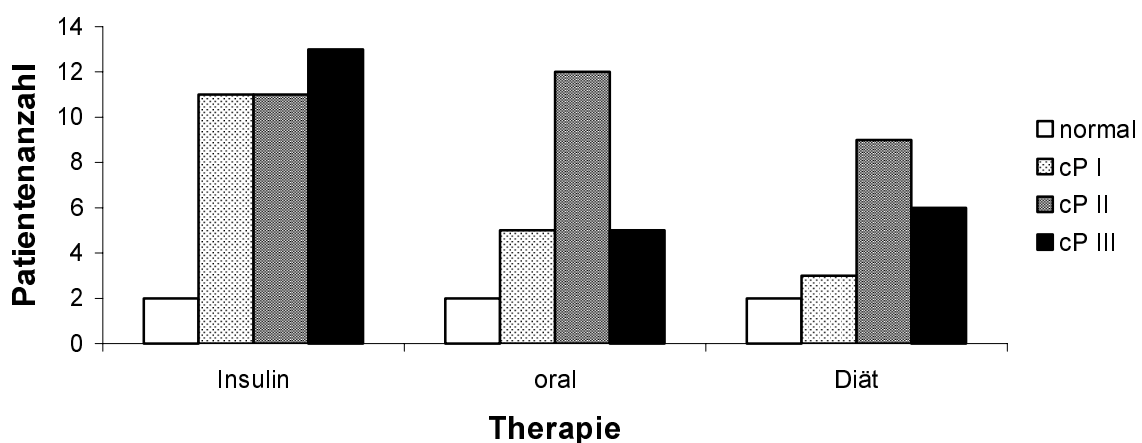


Abb. 9: Pankreasgangbefunde bei verschiedenen Diabetestherapien bei 81 Patienten

4.2.2.4 Zusammenhang zwischen chronisch entzündlichen Gangveränderungen und verschiedenen Diabetes-Laborparametern

In Tab. 25 ist die Verteilung der C-Peptid-Werte auf die verschiedenen Veränderungen des Pankreas ersichtlich. Man kann zwar innerhalb der Pankreatitisstufen eine Abnahme des Mittelwertes erkennen, da jedoch die niedrigsten Werte bei normalen Pankreasgängen zu finden sind, kann hier kein signifikanter Zusammenhang aufgezeigt werden (H-Test von Kruskal-Wallis: $p=0,31$).

Bei den 27 Patienten, die auf das Vorhandensein von Inselzell-Autoantikörpern untersucht wurden, erfolgt lediglich ein einziger positiver Nachweis (Tab. 26), wobei ja bereits im Kapitel 3.4.2.1 betont wurde, daß die ICA nach der Diabetesmanifestation rasch abfallen. Bei diesem Patienten trat der Diabetes, der als NIDDM diagnostiziert wurde, erst innerhalb des letzten Jahres auf. Zudem werden bei ihm auch GADA gefunden und es liegt gleichzeitig eine Pankreasgangveränderung im Sinne einer chronischen Pankreatitis Grad 1 vor.

Bei den 24 Untersuchungen auf Glutaminsäuredecarboxylase-Autoantikörper können bei 4 Patienten Antikörper nachgewiesen werden (Tab. 26). Dieser prozentual höhere Anteil an positiven Ergebnissen kann dadurch erklärt werden, daß GADA im Gegensatz zu ICA weitaus länger persistieren. Bei 3 dieser Patienten wurde eine chronische Pankreatitis Grad 1 diagnostiziert, bei einem Patienten eine chronische Pankreatitis Grad 3. Während man für einen Zusammenhang zwischen Pankreasgangveränderungen und ICA keine Signifikanz errechnen kann ($p=0,396$), findet man hingegen bei einer Korrelation mit GADA eine Signifikanz von $p=0,028$, wobei hier jedoch den kleinen Fallzahlen Beachtung geschenkt werden muß.

Die HbA1c-Werte sind in Tab. 27 und Abb. 10 dargestellt. Hieraus geht hervor, daß die Verteilung von HbA1c auf die verschiedenen Pankreatitis-Befunde ungefähr gleichmäßig erfolgt und keinerlei Regelmäßigkeit unterliegt. Dies kann durch den H-Test von Kruskal-Wallis ($p=0,547$) und durch die Untersuchung auf Signifikanz im Chiquadrattest bei Einteilung in Klassen ($p=0,623$) bestätigt werden.

Tab. 25: Pankreasgangbefunde und C-Peptid-Werte bei 51 Patienten

Pankreas- gang	Gültiges N	C-Peptid (µg/l)			
		Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Normal	2	1,95	1,95	0,14	3,75
CP I	14	4,02	3,78	0,14	13,60
CP II	20	3,58	2,91	0,10	16,80
CP III	15	2,10	1,45	0,04	6,24

Tab. 26: Pankreasgangbefunde und Antikörpernachweis

Pankreasgang	ICA (N=%)		GADA (N=%)	
	Vorhanden	Nicht vorhand.	Vorhanden	Nicht vorhand.
Normal	0	2 (7,4)	0	1 (4,2)
CP I	1 (3,7)	6 (22,2)	3 (12,5)	2 (8,3)
CP II	0	9 (33,3)	0	10 (41,6)
CP III	0	9 (33,3)	1 (4,2)	7 (29,1)
Gesamt	27 (100)		24 (100)	

Tab. 27: Pankreasgangbefunde und HbA1c-Werte bei 56 Patienten

Pankreas- gang	Gültiges N	HbA1c (%)			
		Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Normal	4	9,32	8,2	5,8	15,01
CP I	14	8,69	8,82	5,7	11,2
CP II	23	7,61	7,6	5,2	10,7
CP III	15	8,3	8,15	5	13,2

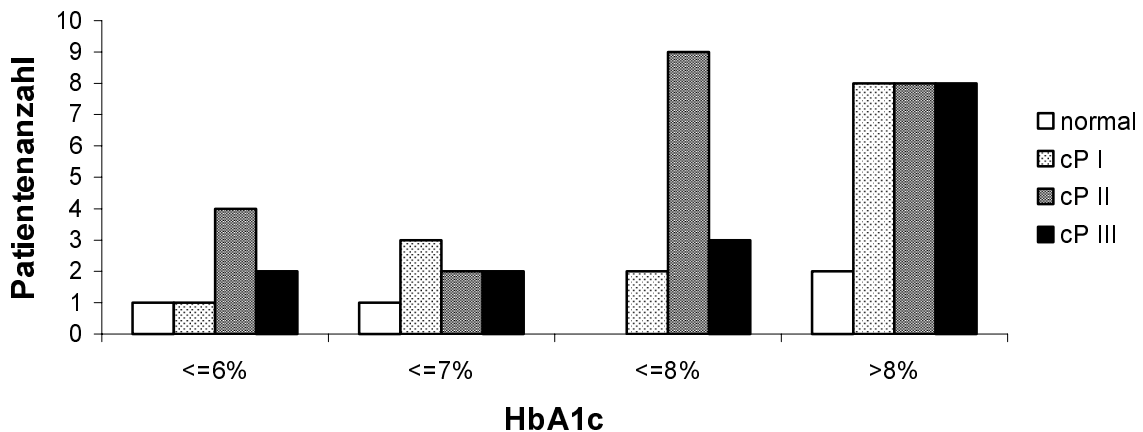


Abb. 10: Pankreasgangbefunde und HbA1c bei 56 Patienten

4.2.3 Korrelation von chronisch entzündlichen Gangveränderungen und anderen Pankreasbefunden

Um herauszufinden, inwieweit sonstige Veränderungen an der Bauchspeicheldrüse einen Einfluß auf die chronische Pankreatitis ausüben, werden diese Befunde (Papillenstenose, Papillenödem, Pancreas divisum, Papillitis, parapapilläres Divertikel und Neoplasie) mit den pankreatitischen Veränderungen der 82 Patienten in Beziehung gesetzt (Tab. 28, Abb. 11).

Bei 74 Patienten (90,3%) kann eine Stenose der Papilla Vateri nachgewiesen werden, wobei bei 69,5% eine chronische Pankreatitis Grad 2 und 3 vorliegt, wohingegen nur 4 Patienten normale Gänge aufweisen. Es kann in diesem Fall also ein stark signifikanter Zusammenhang zwischen chronischer Pankreatitis und Papillenstenose aufgezeigt werden ($p=0,0001$), d.h. je häufiger eine Stenose der Papilla Vateri vorliegt, desto ausgeprägter die Pankreasgangveränderungen.

Ebenso kann eine Signifikanz bei Patienten mit Papillenödem errechnet werden ($p=0,044$). Bei insgesamt 18 Patienten wurde ein Ödem der Papilla Vateri diagnostiziert, unter denen 2 Patienten eine chronische Pankreatitis Grad 1, 6 Patienten eine chronische Pankreatitis Grad 2 und 10 Patienten Pankreasgangveränderungen im Sinne einer chronischen Pankreatitis Grad 3 aufweisen.

Die Diagnose Pancreas divisum wurde bei 5 Patienten (6%) gestellt. Hierbei fällt auf, daß diese eine chronische Pankreatitis Grad 2 oder Grad 3 aufweisen, was jedoch keiner Signifikanz unterliegt ($p=0,369$).

Bei 22 Patienten konnte in der ERCP eine Entzündung der Papilla Vateri festgestellt werden, wobei aber kein signifikanter Zusammenhang mit pankreatitischen Veränderungen besteht ($p=0,735$). Auffällig ist jedoch, daß mit höherem Grad der chronischen Pankreatitis die Häufigkeit der Papillitis zunimmt.

Unter den Patienten mit chronischen Pankreatitiden findet man in 10 Fällen (12,1%) parapapilläre Divertikel, wobei diese vor allem bei der zweitgradigen Pankreatitis (70%) vertreten sind. Wiederum kann hier keine Signifikanz beschrieben werden ($p=0,179$).

Als weiterer Befund wird die Häufigkeit von neoplastischen Veränderungen der Bauchspeicheldrüse untersucht. Diese stehen allerdings ebenfalls in keinem Zusammenhang zu den chronischen Entzündungen der Pankreasgänge, da diese gleichmäßig über die verschiedenen Grade verteilt sind.

Tab. 28: Chronische Pankreatitis und andere Pankreasbefunde bei 82 Patienten

Pankreas- gang	Papillen- stenose N=(%)	Papillen- ödem N=(%)	P.divisum N=(%)	Papillitis N=(%)	Parapap. Divertikel N=(%)	NPL N=(%)
Normal	4 (4,9)	0	0	1 (1,2)	0	1 (1,2)
CP I	13 (15,9)	2 (2,4)	0	6 (7,3)	1 (1,2)	1 (1,2)
CP II	32 (39)	6 (7,3)	2 (2,4)	7 (8,5)	7 (8,5)	2 (2,4)
CP III	25 (30,5)	10 (12,2)	3 (3,6)	8 (9,8)	2 (2,4)	1 (1,2)
Gesamt	74 (90,3)	18 (21,9)	5 (6)	22 (26,8)	10 (12,1)	5 (6)

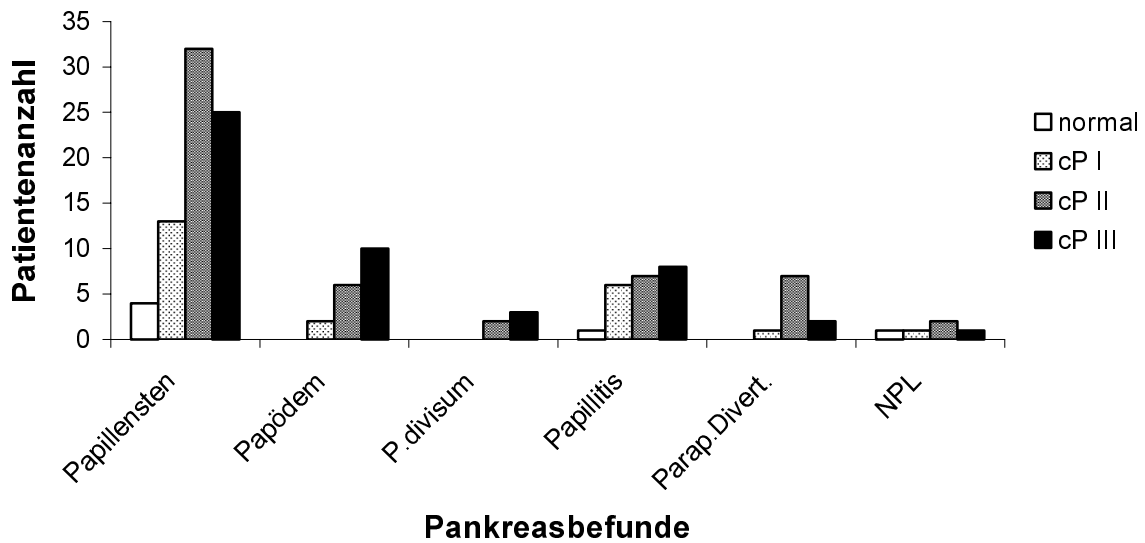


Abb. 11: Pankreasgangveränderungen und sonstige Pankreasbefunde

4.2.4 Korrelation von chronisch entzündlichen Gangveränderungen und Gallenwegsveränderungen

Insgesamt läßt sich hinsichtlich der Auswirkung von Veränderungen des Gallenwegssystems auf die chronische Pankreatitis kein signifikanter Zusammenhang erkennen. Allerdings können doch einige Auffälligkeiten erwähnt werden (Tab. 29, Abb. 12).

Unter den 82 Patienten, deren Pankreasgänge in der ERCP nach der Cambridge-Klassifikation beurteilt wurden, findet man bei 56% Unregelmäßigkeiten des Gangsystems im Sinne von Dilatationen und Stenosen. Von diesen 46 Patienten liegen in nur 2 Fällen normale Pankreasgangverhältnisse vor und 34 (73%) Patienten weisen gleichzeitig eine höhergradige chronische Pankreatitis auf.

Bei 59,7% der 82 Patienten können Konkremete im Gallenwegssystem nachgewiesen werden oder es war bereits eine Cholezystektomie durchgeführt worden. Unter diesen findet man wiederum nur bei 2 Patienten normale Pankreasgänge und bei über 70% liegen gleichzeitig pankreatitische Veränderungen Grad 2 und 3 vor.

Alle 12 Patienten mit Entzündungen der Gallenwege haben zugleich eine chronische Pankreatitis, wobei die Häufigkeit mit dem Grad der Pankreatitis zunimmt.

Tab. 29: Chronische Pankreatitis und Gallenwegsbefunde bei 82 Patienten

Pankreasgang	Dil. u./o. Sten. N=(%)	Cholelithiasis N=(%)	Cholangitis N=(%)
Normal	2 (2,4)	2 (2,4)	0
CP I	10 (12,2)	12 (14,6)	3 (3,6)
CP II	18 (21,9)	19 (23,2)	4 (4,9)
CP III	16 (19,5)	16 (19,5)	5 (6,1)
Gesamt	46 (56)	49 (59,7)	12 (14,6)

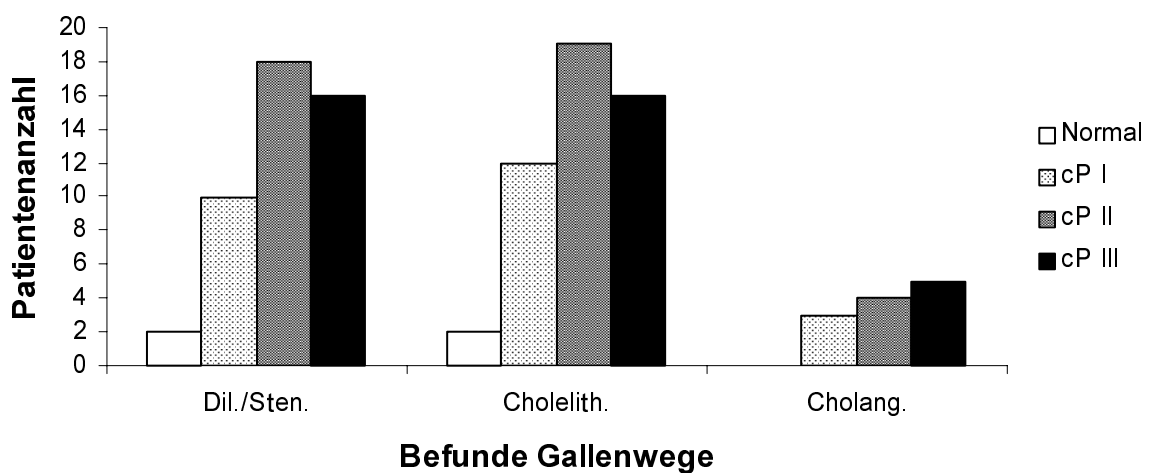


Abb. 12: Chronische Pankreatitis und Gallenwegsveränderungen bei 82 Patienten

4.2.5 Zusammenhang zwischen Elastase 1 und chronisch entzündlichen Gangveränderungen und anderen Pankreasveränderungen

4.2.5.1 Alters-und Geschlechtsverteilung der fäkalen Elastase 1

In Tab. 30 kann man erkennen, daß hinsichtlich des Alters der Patienten die Verteilung der Elastase-Werte keine Auffälligkeiten aufweisen. Es kann lediglich ein etwas geringeres durchschnittliches Alter bei den Patienten mit stark verminderter exokriner Pankreasfunktion (Elastase <50µg/g) beobachtet werden, wobei zwischem niedrigstem (22 Jahre) und höchstem Alter (81 Jahre) eine weitaus größere Spanne liegt als bei niedrigeren Elastase-Werten.

Die Abb. 13 zeigt die Geschlechterverteilung der Elastase-Klassen, wobei unter den Männern die meisten Patienten (47,3% der 38 Männer) stark erniedrigte Werte aufweisen und unter den

Frauen bei 50% eine normale Elastase zu finden ist. Auch hier kann jedoch keine Signifikanz festgestellt werden ($p=0,225$).

Tab. 30: Altersstruktur bei den Elastase-Werten bei 80 Patienten

Elastase ($\mu\text{g/g}$)	Gültiges N	Alter (Jahre)			
		Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
>200	33	60,09	60	35	77
100-200	8	64	64,5	57	70
<100	10	57,5	63	32	72
<50	29	50	50	22	81

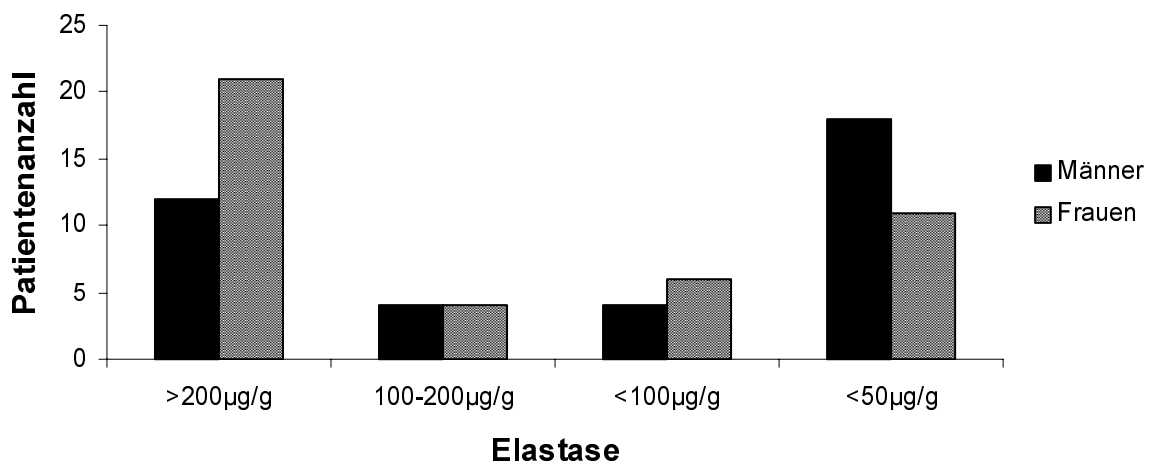


Abb. 13: Geschlechtsverteilung der Elastase-Werte bei 80 Patienten

4.2.5.2 Zusammenhang zwischen fäkaler Elastase 1 und Pankreasgang-Veränderungen

Da die Verminderung der fäkalen Elastase 1 einen Marker für die exokrine Insuffizienz der Bauchspeicheldrüse darstellt und damit zur Definition der chronischen Pankreatitis gehört, ist es von großem Interesse, einer eventuellen Abhängigkeit zwischen den funktionellen und morphologischen Pankreasbefunden nachzugehen. Tab. 31 zeigt die Verteilung der Absolutwerte der fäkalen Elastase auf die unterschiedlichen Pankreasgangveränderungen. Bei Patienten mit normalen Pankreasgängen können keine Elastase-Werte unter $200\mu\text{g/g}$ gefunden werden und sowohl Median als auch Mittelwert liegen bei $357,5\mu\text{g/g}$, d.h. alle

Patienten ohne chronisch entzündlichen Gangveränderungen haben eine normale Pankreasfunktion und können somit als pankreasgesund bezeichnet werden.

Weiterhin fallen die extrem niedrigen Elastase-Werte bei Patienten mit chronischer Pankreatitis Grad 3 auf: Der Median liegt nur bei 22µg/g, was erwartungsgemäß dafür spricht, daß bei schweren pankreatitischen Veränderungen die Funktion der Bauchspeicheldrüse ebenfalls stark eingeschränkt ist und somit die Diagnose chronische Pankreatitis gerechtfertigt ist.

Obwohl zwar bei zweitgradiger Pankreatitis Mittelwert und Median in geringem Maße höher als bei erstgradiger Pankreatitis liegen, kann im H-Test nach Kruskal-Wallis eine deutliche Signifikanz ($p=0,012$) für die oben geschilderten Beobachtungen aufgezeigt werden.

Im Gegensatz dazu erhält man bei der Verwendung von Elastase-Klassen, die in Abb. 14 veranschaulicht werden, im Chi-Quadrat-Test jedoch keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Elastase und Morphologie des Pankreasganges ($p=0,157$). Es wird aber auch hier deutlich, daß bei Patienten mit verminderter Elastase ($<200\mu\text{g/g}$) keine normalen Gangverhältnisse vorgefunden werden können, wohingegen nur in drei Fällen Patienten mit hochgradiger chronischer Pankreatitis einen normalen Elastase-Wert aufweisen.

Tab. 31: Elastase-Absolutwerte und Pankreasgangveränderungen bei 63 Patienten

Pankreas- gang	Gültiges N	Elastase (µg/g)			
		Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Normal	2	357,5	357,5	215	500
CP I	16	217,56	131	36	500
CP II	27	239,81	241	3	500
CP III	19	98,74	22	5	446

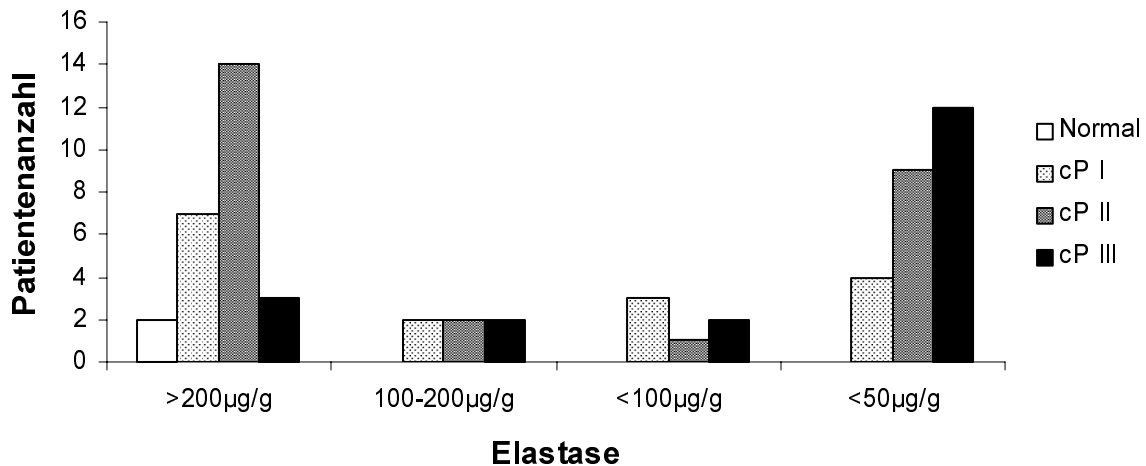


Abb. 14: Elastase und Pankreasgangbefunde bei 63 Patienten

4.2.5.3 Zusammenhang zwischen fäkaler Elastase 1 und Papillenveränderungen

Da eine Korrelation zwischen Befunden am Pankreasgang im Sinne einer chronischen Pankreatitis und Papillenveränderungen, d.h. Stenose und Ödem der Papilla Vateri, festgestellt werden kann (Kapitel 4.2.3), werden diese Parameter mit der fäkalen Elastase, eingeteilt in Klassen, in Beziehung gesetzt.

Das Ergebnis in Tab. 32 läßt keinen Zusammenhang zwischen Stenose und Ödem der Papille und Elastase-Werten erkennen. 58,6% der Patienten mit Stenose und 57,1% der Patienten mit Ödem zeigen gleichzeitig eine verminderte exokrine Pankreasfunktion.

Tab. 32: Papillenveränderungen und Elastase bei 80 Patienten

Elastase (µg/g)	Papillenstenose	Papillenödem
	N=(%)	N=(%)
>200	29 (36,3)	6 (7,5)
100-200	7 (8,7)	0
<100	8 (10)	1 (1,25)
<50	26 (32,5)	7 (8,7)
Gesamt	70 (87,5)	14 (17,5)

4.2.6 Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und fäkaler Elastase 1

4.2.6.1 Zusammenhang zwischen Elastase und Diabetestyp

In Abb. 2 und 3 im Kapitel 4.1.3 wurde bereits die Verteilung der fäkalen Elastase 1 auf die insulinabhängigen und nicht-insulinabhängigen Diabetiker dargestellt. In Tab. 33 werden diese Ergebnisse nochmals verdeutlicht, wobei zu erkennen ist, daß unter den insulinabhängigen Diabetikern 73,3% eine massiv eingeschränkte exokrine Funktion besitzen und nur 13,3% normale Elastase-Werte aufweisen. Im Gegensatz dazu findet man unter den nicht-insulinabhängigen Diabetikern einen großen Anteil (47,7%) mit normaler Pankreasfunktion, jeweils 24,6% mit einer Elastase zwischen 200µg/g und 50µg/g und nur 27,7% mit Werten unter 50µg/g. Im Chiquadrat-Test kann hierfür ein signifikanter Zusammenhang ($p=0,006$) nachgewiesen werden.

Tab. 33: Fäkale Elastase 1 in Abhängigkeit vom Diabetestyp

Elastase (µg/g)	IDDM N=(%)	NIDDM N=(%)
>200	2 (13,3)	31 (47,7)
100-200	0	8 (12,3)
<100	2 (13,3)	8 (12,3)
<50	11 (73,3)	18 (27,7)
Gesamt	15 (100)	65 (100)

4.2.6.2 Zusammenhang zwischen Elastase und Diabetesdauer

Tab. 34 und Abb. 15 zeigen die Ergebnisse der Untersuchung auf einen Einfluß der Dauer der Diabeteserkrankung auf die exokrine Pankreasfunktion bei 76 Patienten. Es kann keine Abhängigkeit der Elastase von der Diabetesdauer bestätigt werden, da die Daten ohne irgendeine Regelmäßigkeit verteilt sind, wobei bei allen Diabetesdauerstufen ein großer Anteil auf Patienten mit normaler Elastase, aber auch auf Patienten mit stark erniedrigter Elastase fallen.

Tab. 34: Fäkale Elastase 1 in Abhängigkeit von der Diabetesdauer bei 76 Patienten

Elastase ($\mu\text{g/g}$)	Diabetesdauer N=(%)			
	≤ 1 Jahr	≤ 5 Jahre	< 10 Jahre	≥ 10 Jahre
> 200	13 (39,4)	7 (58,3)	5 (41,7)	7 (36,8)
100-200	3 (9,1)	2 (16,7)	1 (8,3)	2 (10,5)
< 100	5 (15,2)	7 (16,7)	1 (8,3)	2 (10,5)
< 50	12 (36,4)	1 (8,3)	5 (41,7)	8 (42,1)
Gesamt	33 (100)	12 (100)	12 (100)	19 (100)

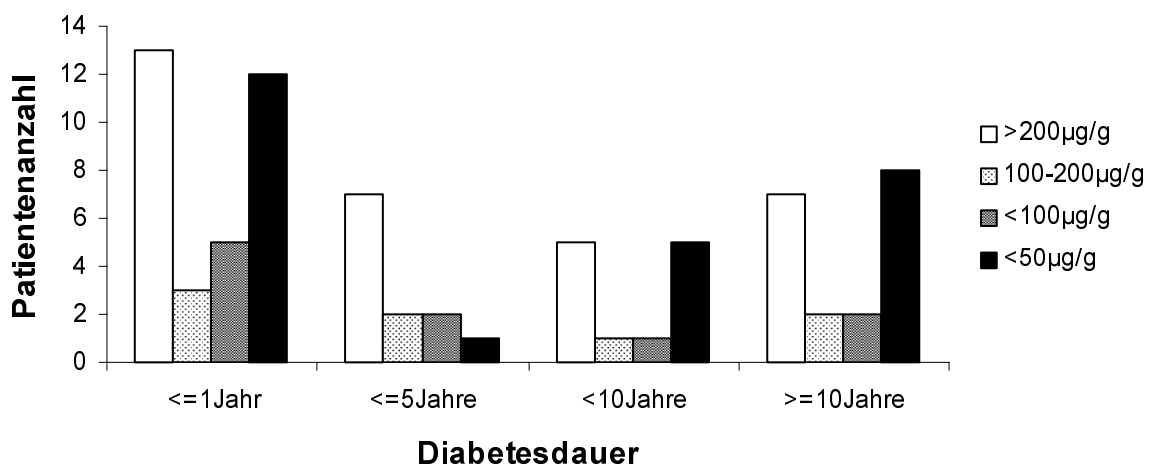


Abb. 15: Fäkale Elastase 1 in Abhängigkeit von der Diabetesdauer bei 76 Patienten

4.2.6.3 Zusammenhang zwischen Elastase und Diabetestherapie

Unten stehende Tab. 35 zeigt, daß es keine Verbindung zwischen dem Ausmaß der exokrinen Pankreasfunktion und der Therapieform der Diabetiker gibt, was im Chi-Quadrat-Test bestätigt werden kann ($p=0,618$). Auffällig ist jedoch, daß sich unter den 28 Patienten mit Insulintherapie ein Großteil (17 Patienten, 48,6%) Elastase-Werte unter $50 \mu\text{g/g}$ mit befindet.

Tab. 35: Fäkale Elastase und Diabetestherapie bei 81 Patienten

Elastase ($\mu\text{g/g}$)	Therapie (N=%)		
	Insulin	Orale Antidiabetika	Diät
>200	12 (34,3)	11 (47,7)	10 (47,6)
100-200	2 (5,7)	4 (17,4)	2 (9,5)
<100	4 (11,4)	5 (21,8)	1 (4,8)
<50	17 (48,6)	3 (13,1)	8 (38,1)
Gesamt	35 (100)	23 (100)	21 (100)

4.2.6.4 Zusammenhang zwischen Elastase und Antikörpernachweis

Unter den auf Elastase untersuchten Patienten erfolgte nur bei 2 Patienten ein positiver Insellzell-Antikörper-Nachweis und bei 4 Patienten konnten Glutamatdecarboxylase-Antikörper gefunden werden. Während die beiden Diabetiker mit ICA eine normale und eine stark erniedrigte Elastase besitzen ($p=0,872$), handelt es sich bei allen GADA-positiven Diabetikern um Patienten mit massiv ausgeprägter exokriner Insuffizienz. Diese Beobachtung unterliegt im Chiquadrat-Test jedoch aufgrund der geringen Fallzahl keiner Signifikanz ($p=0,377$).

Tab. 36: Fäkale Elastase und Antikörpernachweis

Elastase ($\mu\text{g/g}$)	ICA (N=%)		GADA (N=%)	
	Vorhanden	Nicht vorhand.	Vorhanden	Nicht vorhand.
>200	1 (3,2)	9 (29,1)	0	10 (35,7)
100-200	0	2 (6,5)	0	1 (3,6)
<100	0	5 (16,1)	1 (3,6)	4 (14,3)
<50	1 (3,2)	13 (42)	3 (10,7)	9 (32,1)
Gesamt	31 (100)		28 (100)	

4.2.7 Stellenwert von Gallensteinen bei chronischer Pankreatitis

Um der Rolle von Steinen im Gallenwegssystem in der Pathogenese der chronischen Pankreatitis auf den Grund zu gehen, wird in diesem Zusammenhang das Augenmerk auf den Bezug zur Papillenstenose und zur fäkalen Elastase 1 gerichtet.

Im Kapitel 4.2.4 (Tab. 29, Abb. 12) wurden bereits die Ausprägungen der chronischen Pankreatitis mit dem Vorhandensein von Gallensteinen in Beziehung gesetzt, wobei keine Signifikanz ($p=0,567$) nachgewiesen werden kann.

Tab. 37 zeigt die Beziehung zwischen Cholelithiasis und sowohl Papillenstenose als auch Elastase: Bei 63 Patienten der 72 Diabetiker mit Gallensteinen (87,5%) kann gleichzeitig eine Stenose der Papilla Vateri gefunden werden, wobei jedoch keine signifikante Verbindung nachgewiesen werden kann ($p=0,571$).

Auch bezüglich der exokrinen Pankreasfunktion anhand der fäkalen Elastase wird kein signifikanter Zusammenhang mit Konkrementen des Gallensystems deutlich ($p=0,534$): Während bei normalen Elastase-Werten sogar 66,6% der Patienten Gallensteine haben, kommt bei erniedrigten Elastase Werten eine Cholelithiasis nur geringfügig häufiger vor (50-70%).

In Tab. 38, 39 und in Abb. 16, 17, 18, 19 wird im Patientenkollektiv zwischen Diabetikern mit und ohne Cholelithiasis unterschieden und jeweils der Korrelation zwischen Pankreasgangveränderungen mit Papillenstenose beziehungsweise mit Elastase nachgegangen:

Bei Patienten **ohne** Cholelithiasis ($n=43$) kann kein signifikanter Zusammenhang zwischen chronischer Pankreatitis und exokriner Pankreasfunktion anhand Elastase-Werten gefunden werden ($p=0,634$), wobei aber auffällt, daß Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz (Elastase $< 200\mu\text{g/g}$) niemals normale Pankreasgangverhältnisse aufweisen.

In der Korrelation zwischen chronischer Pankreatitis und Papillenstenose kann auch hier wie im gesamten Patientenkollektiv eine hohe Signifikanz aufgezeigt werden ($p=0,007$): Alle Patienten mit chronischer Pankreatitis Grad 2 und 3 weisen gleichzeitig eine Stenose der Papilla Vateri auf.

Bei Patienten **mit** Gallensteinen (n=72) besteht ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang zwischen Pankreasgangveränderungen und dem Vorhandensein einer Papillenstenose: p=0,019. Außer drei Patienten mit erstgradiger Pankreatitis und zwei Patienten mit normalen Pankreasgängen weisen alle übrigen Patienten mit Papillenstenose veränderte Pankreasgangverhältnisse im Sinne einer chronischen Pankreatitis auf.

Zudem kann in diesem Patientengut auf eine Abhängigkeit zwischen chronischer Pankreatitis und exokriner Pankreasinsuffizienz geschlossen werden (p=0,031): Bei Patienten mit unveränderten Pankreasgängen sind keine erniedrigten Elastase-Werte zu finden, wohingegen bei chronischer Pankreatitis Grad 3 die meisten Patienten (61,5%) gleichzeitig eine stark verminderte fäkale Elastase aufweisen.

Tab. 37: Papillenstenose und Elastase bei Patienten mit Cholelithiasis

Cholelithiasis	Papillen- stenose N=(%)	Elastase N=(%)			
		>200µg/g	100-200µg/g	<100µg/g	<50µg/g
Vorhanden	63 (63,6)	22 (66,6)	4 (50)	7 (70)	15 (51,7)
Nicht vorh.	36 (36,4)	11 (33,3)	4 (50)	3 (30)	14 (48,3)
Gesamt	99 (100)	33 (100)	8 (100)	10 (100)	29 (100)

Tab. 38: Zusammenhang zwischen chronischer Pankreatitis und fäkaler Elastase 1 und Papillenstenose bei Patienten ohne Gallensteine

Pankreas- gang	Papillenstenose N=(%)		Elastase N=(%)			
	Vorh.	Nicht vorh.	>200µg/g	<200µg/g	<100µg/g	<50µg/g
Normal	2 (6,1)	2 (6,1)	2 (22,2)	0	0	0
CP I	4 (12,1)	3 (9,1)	3 (33,3)	1 (33,3)	0	2 (16,7)
CP II	13 (39,4)	0	3 (33,3)	1 (33,3)	1 (100)	6 (50)
CP III	9 (27,3)	0	1 (11,1)	1 (33,3)	0	4 (33,3)
Gesamt	33 (100)		9 (100)	3 (100)	1 (100)	12 (100)

Tab. 39: Zusammenhang zwischen chronischer Pankreatitis und fäkaler Elastase 1 und Papillenstenose bei Patienten mit Gallensteinen

Pankreas- gang	Papillenstenose N=(%)		Elastase N=(%)			
	Vorh.	Nicht vorh.	>200µg/g	<200µg/g	<100µg/g	<50µg/g
Normal	2 (4,1)	0	0	0	0	0
CP I	9 (18,4)	3 (6,1)	4 (23,5)	1 (33,3)	3 (60)	2 (15,4)
CP II	19 (38,8)	0	11 (64,7)	1 (33,3)	0	3 (23,1)
CP III	16 (32,6)	0	2 (11,8)	1 (33,3)	2 (40)	8 (61,5)
Gesamt	49 (100)		17 (100)	3 (100)	5 (100)	13 (100)

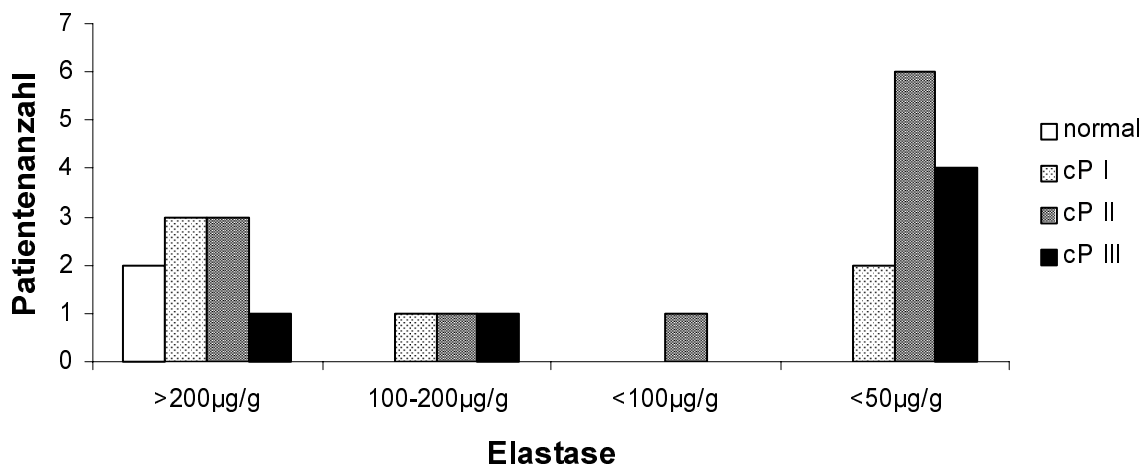


Abb. 16: Chronische Pankreatitis und Elastase bei 25 Patienten ohne Cholelithiasis

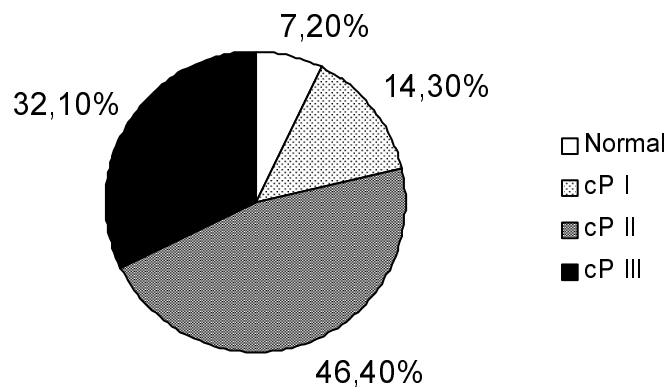


Abb. 17: Chronische Pankreatitis und Papillenstenose bei 33 Patienten ohne Cholelithiasis

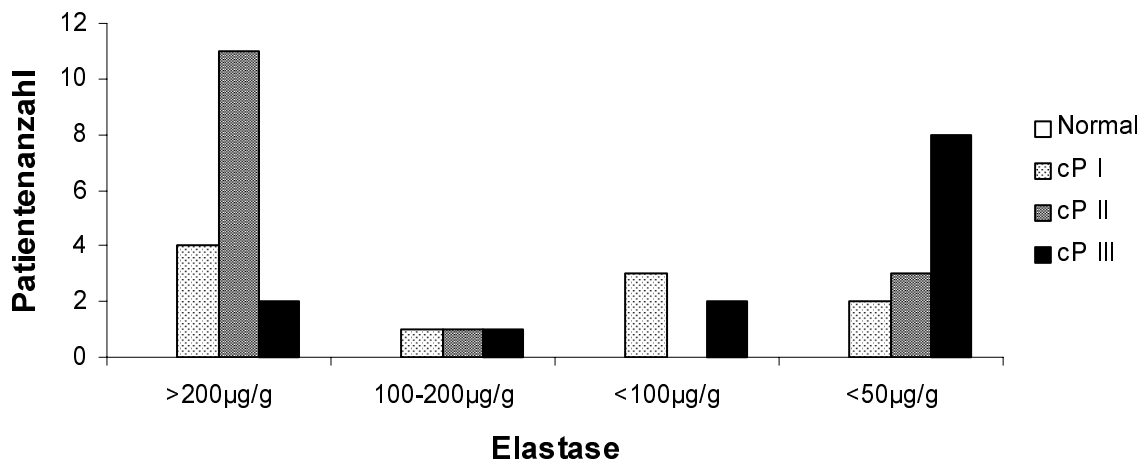


Abb. 18: Chronische Pankreatitis und Elastase bei 38 Patienten mit Cholelithiasis

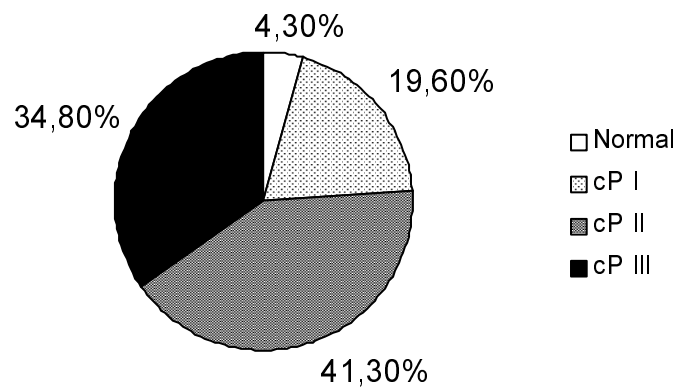


Abb. 19: Chronische Pankreatitis und Papillenstenose bei 49 Patienten mit Cholelithiasis

5 Diskussion

Mit der Thematik der Affektion des exokrinen Pankreas bei Diabetes mellitus wurde sich bereits in zahlreichen Studien auseinandergesetzt. Hierbei wurde der Schwerpunkt in erster Linie auf die gestörte exokrine Funktion mittels verschiedener Tests wie dem Sekretin-Pankreozymin-Test gelegt. Inwieweit neben funktionellen Störungen auch Veränderungen der Morphologie des Pankreasgangsystems bestehen, trat bislang in den Hintergrund. Insbesondere die endoskopische retrograde Cholangiopankreatographie, welche den Goldstandard der bildgebenden Diagnostik darstellt, war bisher nur in wenigen Studien zur Anwendung gekommen (NAKANISHI et al. 1994, NAKAMURA et al. 1996). In diesen Untersuchungen wurden zwar Veränderungen im Sinne einer chronischen Pankreatitis gefunden, die Aussagekraft wurde jedoch durch sehr kleine Patientenkollektive geschmälert. Das Anliegen der hier vorliegenden Arbeit bestand daher darin, eine größere Diabetikergruppe hinsichtlich ERCP-morphologischer Veränderungen zu untersuchen:

Unter den 82 Diabetikern, bei denen eine Klassifizierung der chronischen Pankreatitis nach Cambridge sicher möglich war, konnte bei 23,2% eine erstgradige, bei 39% eine zweitgradige und bei 30,5% eine drittgradige chronische Pankreatitis diagnostiziert werden. Es sollte jedoch erwähnt werden, daß für diese hohen Häufigkeiten ein systematischer Fehler mit in Betracht gezogen werden muß, da bei unserem Patientenkollektiv immer eine gastrointestinale Ursache als Indikation für die durchgeführte ERCP vorlag. Zweifelsohne sind aber die beschriebenen Prävalenzen um ein vielfaches höher als von der einschlägigen Literatur hätte erwartet werden können.

Um den Veränderungen des exokrinen Pankreas bei Diabetes mellitus nachzugehen, wurde bislang der Schwerpunkt der Untersuchungen auf die funktionellen Störungen gelegt.

In den zahlreichen Untersuchungen der exokrinen Pankreasfunktion bei insulinabhängigen Diabetikern, die meist anhand des Sekretin-Pankreozymin-Tests durchgeführt wurden, wird über eine deutlich reduzierte Sekretionsleistung bei bis zu 80% der Patienten berichtet (CHEY et al. 1963, VACCA et al. 1964, FRIER et al. 1976,1978). In den meisten Studien konnte dafür kein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der exokrinen Funktionseinschränkung und Diabetescharakteristika (Erkrankungsdauer, Insulinmenge, Patientenalter etc.) gefunden werden.

Zu Untersuchungen der exokrinen Funktion bei Patienten mit NIDDM liegen teilweise widersprüchliche Ergebnisse vor:

PETERS et al. (1966) und BARON & NABARRO (1973) konnten keine deutliche Einschränkung der exokrinen Pankreassekretion beobachten.

Die Vermutung, daß das exokrine Gewebe nur bei insulinabhängigem Diabetes mellitus in Mitleidenschaft gezogen wird, begründen GRÖGER & LAYER (1995) damit, daß eine nur minimale Insulinkonzentration ausreicht, um die normale exokrine Funktion aufrecht zu erhalten.

VACCA et al. (1964) dagegen fanden bei 33 Patienten mit NIDDM in 73% einen pathologischen Sekretin-Test. Auch CHEY et al. (1963) konnten in 15,4% eine verminderte exokrine Sekretion nachweisen.

Unsere Arbeitsgruppe (HARDT et al. 2000) untersuchte die exokrine Pankreasfunktion anhand der fäkalen Elastase 1-Konzentration bei 114 Patienten mit Typ 1 (n=31) und Typ 2 (n=83) Diabetes mellitus, zudem bei einer Kontrollgruppe von 105 Personen. Man fand erniedrigte Elastase 1-Konzentrationen bei 56,7% der Typ 1 Diabetiker, 35% der Typ 2 Diabetiker und bei 18,1% der Kontrollgruppe.

Rathmann et al. (2001) untersuchten ein Kollektiv von 544 Typ 2 Diabetikern und 544 Kontrollpersonen ohne Diabetes mellitus und bestimmten die fäkale Elastase 1-Konzentration. Sie konnten signifikant erniedrigte mittlere Elastase-Werte in der Gruppe der Diabetiker feststellen, wobei 11,9% Werte $<100\mu\text{g/g}$ aufwiesen (Kontrollgruppe 3,7%). Das Risiko für eine exokrine Insuffizienz konnte mit der Qualität der Blutzuckereinstellung ($\text{HbA}_{1c} \geq 7\%$) assoziiert werden. Kein Zusammenhang konnte dagegen mit der Erkrankungsdauer, peripherer Neuropathie, Alkoholgenuß und früheren gastrointestinalen Erkrankungen hergestellt werden.

Den Veränderungen der Pankreasmorphologie wurde bislang in erster Linie anhand von Histologie, Sonographie und Computertomographie nachgegangen.

Dabei fanden sich bei insulinabhängigen Diabetikern eine Reduktion des Gewichtes und des Volumens des Pankreas, außerdem intra- und periinsuläre entzündliche Infiltrate, intra- und perilobuläre Sklerosierung und Atrophie der Azini sowie Fettgewebsinfiltration. Diese Befunde standen jedoch nicht in Korrelation mit der Dauer der Erkrankung oder dem Alter bei Diabetesmanifestation (GEPTS 1965, DONIACH & MORGAN 1973).

FOULIS & STEWART (1984) legten ihr Augenmerk auf die morphologischen Charakteristika des Pankreas von Patienten mit erst seit kurzer Zeit aufgetretenem Diabetes

mellitus und beobachteten deutlich kleinere Inselzellen, bei denen kein Insulin nachgewiesen werden konnte. Zudem entdeckte man in der Umgebung dieser Inselzellen atrophische Azinuszellen mit vermindertem Zymogengehalt .

Andere Untersucher fanden bei schon länger bekanntem IDDM dagegen keinen Unterschied im Grad der Ausprägung der azinären Atrophie in der Nähe von insulinhaltigen Inseln und von Inselzellen ohne Insulin (LÖHR & KLÖPPEL 1987). Weiterhin bestand keine Beziehung zwischen der Atrophie und der Dauer der Erkrankung, dem Auftreten von Mikroangiopathie und dem Grad des Insulingehaltes.

NAKANISHI et al. (1993) beschreiben bei 14 Pankreasorganen von Patienten mit IDDM, daß sowohl das exokrine Gewebe als auch die Anzahl der β -Zellen deutlich reduziert war im Vergleich zu 10 Pankreasorganen von nicht-insulinabhängigen Diabetikern. In 50% konnte in der Nähe der Azinuszellen eine Infiltration mit LCA (leukocyte common antigen)-positiven Lymphozyten beobachtet werden, was darauf hindeutet, daß als Ursache für die Atrophie der Azini der exokrine Pankreas in den Autoimmunprozeß des juvenilen Diabetes miteinbezogen ist.

Ultraschallmorphologische Untersuchungen ergaben bei IDDM eine Pankreasatrophie (SILVA et al. 1993, ALZAID et al. 1993). Bei einer Erkrankungsdauer von 2-10 Jahren war nur der Pankreasschwanz betroffen, wohingegen bei längerer Erkrankung das Gewebe sowohl im Caput-, Corpus- als auch im Caudabereich signifikant vermindert war. Diese Befunde waren von Alter, Geschlecht und Bodymassindex (BMI) unabhängig. Bei 72,5% der insulinabhängigen Diabetikern war zudem eine Hypoechogenität vorhanden.

FONSECA et al. (1985) untersuchten bei Diabetikern (22 IDDM, 19 NIDDM ohne Insulinbedarf und 19 NIDDM mit Insulintherapie) sonographisch Pankreaskopf und Pankreaskorpus und berichteten von einer Reduktion beider Anteile. Diese war am ausgeprägtesten bei den insulinabhängigen Diabetikern und am mildesten bei NIDDM ohne Insulintherapie. Den Grad der Reduktion konnten sie jedoch nicht auf die Dauer der Erkrankung und Körpergewicht zurückführen.

CT-morphologische Studien zeigten bei insulinabhängigen Diabetikern ebenfalls eine Organatrophie (BRUNOVA et al. 1986, GILBEAU et al. 1991), wobei das Pankreas um so kleiner war, je niedriger die C-Peptid-Spiegel im Serum waren. Die Atrophie des Pankreas betraf dabei in erster Linie den Pankreaskörper und auch den Pankreasschwanz, wofür allerdings keine Begründung gegeben werden konnte. Vor allem bei Diabeteserkrankung seit über 10 Jahren war der Corpus weitaus kleiner als bei Patienten mit Erkrankungsdauer von weniger als 10 Jahren.

GILBEAU et al. (1992) berichteten über 20 Patienten mit IDDM und 37 Patienten mit NIDDM, von denen 12 mit Insulin behandelt wurden. Während die Dichte des Pankreas bei allen Diabetikern keine signifikanten Differenzen im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte, konnte man bei den Diabetikern aber eine deutliche Größenabnahme und eine ausgeprägtere Lobulation des Pankreas feststellen. Diese Veränderungen betrafen wiederum insbesondere den Corpus und fielen am stärksten bei den insulinabhängigen Diabetikern auf, wobei dies mit niedrigem Serum-C-Peptid korrelierte.

Unter den histomorphologischen Studien von nicht-insulinabhängigen Diabetikern findet man bereits Berichte über Atrophie und Fibrosierung des Pankreas bei Patienten mit MODY-Diabetes (LAZARUS & VOLK 1961) sowie quantitative Veränderungen der Inselzellen, wobei die Zellzusammensetzung der Inseln weitgehend unbeeinflusst erscheint (CLARK et al. 1995). Charakteristisch erschienen die Ansammlungen von Amyloid in den Inseln bei 96% der Patienten mit NIDDM, was mit der Verminderung der Anzahl der β -Zellen in Verbindung gesetzt wird. CLARK et al (1995) stellten fest, daß man bei Patienten mit NIDDM eine reduzierte Pankreasgröße findet und daß die Wahrscheinlichkeit einer subklinischen chronischen Pankreatitis bei NIDDM vorliegt.

Ultraschallmorphologische Studien (SILVA et al. 1993) bei nicht-insulinabhängigen Diabetikern ergaben, daß sich die mittleren Durchmesser von Pankreaskopf, -korpus und Pankreasschwanz kaum von der Kontrollgruppe unterschieden. Jedoch war eine Vergrößerung des Pankreaskopfes bei einer Erkrankungsdauer von über 10 Jahren darstellbar. Dies wurde auf die vorherrschende Adipositas und Hyperinsulinämie zurückgeführt. Bei 83,3% der NIDDM-Patienten wurde außerdem eine Hyperechogenität des Ultraschallbildes beobachtet. Die Befunde waren unabhängig von Geschlecht, Bodymassindex und Diabetesdauer, nahmen aber mit steigendem Alter der Patienten zu.

In den Computertomographie-Befunden von GILBEAU et al. (1992) war ersichtlich, daß bei NIDDM mit Insulinbedarf vor allem der Kopfbereich von der Pankreasatrophie betroffen war. Daraus schlossen sie, daß es sich hierbei um einen Prozeß handelt, bei dem der Körper als erster und der Kopf als letzter Teil miteinbezogen werden. Im letzten Stadium entwickelt sich aufgrund einer nur noch minimalen endogenen Insulinproduktion die Notwendigkeit einer Insulintherapie.

Studien zur ERCP-Morphologie bei Diabetikern wurden bisher nur in geringem Umfang an kleinen Patientenzahlen durchgeführt.

NAKANISHI et al. (1994) untersuchten 43 Patienten mit IDDM und 33 Patienten mit NIDDM. Bei den insulinabhängigen Diabetikern fand man eine deutlich größere Anzahl (40%) an Pankreatogrammen, die Veränderungen wie Stenosen und Dilatationen, Obstruktionen, Verkalkungen u.a. aufwiesen, als vor allem bei ICA-negativem NIDDM. Dieser Befund war am auffälligsten bei IDDM mit langsam fortschreitender Insulinabhängigkeit. Eine Korrelation zwischen Gangveränderungen beim IDDM und Dauer der Erkrankung konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. NAKANISHI et al. unterschieden in ihrer Studie zwischen 12 ICA-positiven und 22 ICA-negativen Patienten mit NIDDM und beobachteten bei ICA-positiven Diabetikern signifikant mehr pathologische Pankreasgangveränderungen (58%) als bei ICA-negativen Patienten (9%). Allerdings fanden sie keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich dem Alter bei Erkrankungsmanifestation, der Diabetesdauer und dem Auftreten von Mikroangiopathie.

In der hier vorliegenden Studie wurden 115 Diabetiker in einer retrospektiven Erhebung auf das Vorliegen funktioneller und morphologischer Veränderungen der Bauchspeicheldrüse untersucht.

Unter diesen Patienten befinden sich 20 insulinabhängige (IDDM) und 95 nicht-insulinabhängige Diabetiker (NIDDM). Die Dauer der Diabeteserkrankung beträgt bei über 80% der Patienten unter 5 Jahren und bezüglich der Diabetestherapie werden 50 Patienten mit Insulin, 32 mit oralen Antidiabetika und 32 diätetisch behandelt. Bei Patienten mit IDDM wurden erwartungsgemäß niedrigere C-Peptid-Werte gefunden, außerdem waren in dieser Gruppe höhere HbA1c-Werte eruiert worden, wobei im gesamten Patientenkollektiv im Mittel eine unzureichende Blutzuckereinstellung vorliegt. Auch waren bei den Patienten mit IDDM die fäkalen Elastase 1-Werte niedriger als bei Patienten mit NIDDM.

Hauptbefund der hier vorgestellten Arbeit ist die erstaunlich hohe Prävalenz schwerer Pankreasgangveränderungen im untersuchten Kollektiv. 70% der Patienten zeigten mittlere bis schwere Veränderungen im Sinne einer chronischen Pankreatitis nach der Cambridge-Klassifikation. Es konnte kein Zusammenhang mit der Alters- und Geschlechtsverteilung des Patientenkollektivs sowie mit dem Diabetestyp, der Diabetesdauer, der Diabetestherapie und der überwiegenden Diabeteslaborparameter aufgezeigt werden.

Im Rahmen der Auswertung des Einflusses anderer pathologischer Pankreasbefunde kann lediglich ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von Papillenstenose und Papillenödem aufgezeigt werden, wohingegen jegliche Gallenwegsveränderungen in keiner Weise mit den Pankreasgangbefunden korrelieren.

Ein weiterer wichtiger Bezug kann zwischen den fäkalen Elastase-Werten und dem Ausmaß der pankreatitischen Bauchspeicheldrüsenveränderungen in dem Sinne hergestellt werden, daß bei einer festgestellten chronischen Pankreatitis Grad 3 die niedrigsten Elastase-Werte zu finden sind. Veränderungen der Papilla Vateri stehen hier jedoch in keiner Korrelation. Unter den Diabetesparametern kann nur ein Zusammenhang zwischen fäkaler Elastase und Diabetestyp nachgewiesen werden, nämlich eine signifikante Verminderung der exokrinen Funktion bei insulinabhängigen Diabetikern.

Betrachtet man zunächst die Ergebnisse dieser Arbeit hinsichtlich der Pankreasfunktion bei Diabetikern, finden sich unter den 80 Patienten, bei welchen eine Untersuchung der fäkalen Elastase 1 durchgeführt worden war, bei 36,3% eine schwere, bei 12,5% eine mittlere und bei 10% eine leichte exokrine Insuffizienz. Hier konnte ein deutlicher Zusammenhang mit dem Diabetestyp hergestellt werden, da bei Patienten mit IDDM die Funktionseinschränkung signifikant häufiger als bei Patienten mit NIDDM beobachtet werden konnte: bei IDDM in 86,7%, bei NIDDM in 52,3%. Diese hohe Prävalenz des Funktionsverlustes der Bauchspeicheldrüse insbesondere bei IDDM entspricht den Ergebnissen der bisherigen Studien, die eine Häufigkeit von 43-80% für die exokrine Pankreasinsuffizienz bei IDDM (POLLARD et al. 1943, CHEY et al. 1963, VACCA et al. 1964, FRIER et al. 1976, LANKISCH et al. 1982) und von etwa 35% bei NIDDM (CHEY et al. 1963, VACCA et al. 1964, GRÖGER & LAYER 1995, HARDT & KLÖR 1998) beschreiben.

Weiterhin konnte jedoch kein Einfluß anderer Diabetesparameter auf das Ausmaß der Pankreasfunktionseinschränkung dargestellt werden. In diesem Kontext ist von besonderem Interesse, daß sich auch in dieser Studie die exokrine Insuffizienz weitgehend unabhängig von der Dauer der Diabeteserkrankung darstellt, was Ergebnisse früherer Studien unterstützt.

Bezüglich der Rolle von Gallensteinen bei der Entstehung der chronischen Pankreatitis ergaben eine Gegenüberstellung von Cholelithiasis und chronischer Pankreatitis, Papillenstenose, Elastase keine Ergebnisse. Allerdings zeigte sich eine Signifikanz bei Patienten mit Gallensteinen zwischen chronischer Pankreatitis und Papillenstenose sowie fäkaler Elastase: Wie bereits beim gesamten Patientenkollektiv findet man mit zunehmendem

Grad der Pankreasgangveränderungen häufiger Papillenstenosen und erniedrigte Elastasewerte.

Insgesamt sind bei unseren Diabetikern in 62,6% Gallensteine nachweisbar. Diese können somit auch als Rolle bei der Entstehung von chronischer Pankreatitis und Diabetes mellitus diskutiert werden, was schon in einer früheren Studie in Erwägung gezogen wurde (HARDT & KLÖR 2000): Wenn ein erhöhtes Risiko für Cholelithiasis bei Diabetikern existiert und die Gallensteine zu einer Dysfunktion des Sphinkter Oddi oder zu einer papillären Fibrose führt, könnte in der Folge eine chronische Pankreatitis und Diabetes mellitus entstehen.

Die Beobachtung, daß weder die exokrine Pankreasinsuffizienz noch die veränderte pankreatitische Morphologie mit der Dauer der Diabeteserkrankung korrelieren, spricht gegen die Hypothese, daß die Veränderungen des exokrinen Pankreas eine Spätkomplikation des Diabetes im Sinne der diabetischen Mikroangiopathie (VACCA et al. 1964, DOMSCHKE et al. 1975, LÖHR & KLÖPPEL 1987), autonomen Neuropathie (EL NEWIHI et al. 1988) oder diabetischen Azidose (TULLY & LOWENTHAL 1958) darstellt.

Auch die Annahme, daß die Atrophie der Azinuszellen in erster Linie durch die fehlende trophische Wirkung bei Insulinmangel hervorgerufen wird (WILLIAMS & GOLDFINE 1985), erscheint nicht richtig, müßte man doch sonst bei allen Typ 1-Patienten eine Pankreas-Atrophie finden. Es ist bekannt, daß die Inselzellhormone eine wichtige Rolle in der Regulation des exokrinen Pankreas spielen (HENDERSON et al. 1969, 1981, SALTER et al. 1957, DYK et al. 1970, PATEL & WEIR 1976). Dennoch erscheint auch diese Erklärung für die häufige Koinzidenz von exokriner und auch endokriner Insuffizienz unbefriedigend, da man bei Richtigkeit dieser Hypothese ebenfalls bei allen Typ 1-Patienten eine exokrine Insuffizienz finden müßte.

Andere Theorien versuchen, eine Affektion des gesamten Organs mit Beteiligung sowohl endokriner als auch exokriner Zellen in einen autoimmunologischen Prozeß zur Erklärung der Befunde heranzuziehen:

KOBAYASHI et al. (1988) beschrieben bei ICA-positiven insulinabhängigen Diabetikern eine Reduktion des exokrinen Gewebes und auch Infiltration mit Lymphozyten. Dieselbe Arbeitsgruppe fand bei Patienten mit erst seit kurzer Zeit manifestiertem Diabetes Autoantikörper gegen das Zytokeratin der Azinuszellen (pancreatic cytokeratin autoantibodies, PKA), was mit der ICA-Positivität in Verbindung gesetzt werden konnte. Diese PKA könnten zum einen aus der Zerstörung des exokrinen Pankreas resultieren, zum

anderen könnte aber auch Zytokeratin ein initiales Anliegen darstellen, welches den Autoimmunprozeß initiiert.

NAKANISHI et al. (1993) konnten eine starke Korrelation zwischen Lymphozyten-Infiltration im exokrinen Gewebe, Auftreten von PKA und Pankreasatrophie nachweisen. Außerdem berichten sie, daß entgegen der Hypothese der Insel-Azinus-Achse bei Diabetikern ohne restliche β -Zellen das exokrine Pankreas besser erhalten ist als bei Diabetikern mit β -Zellen.

Dieselbe Arbeitsgruppe berichtete, daß ICA-positive Patienten mit NIDDM mit pathologischen Gangveränderungen ausreichende β -Zell-Funktion aufwiesen und keine Korrelation zwischen Gangveränderungen und Diabetesdauer bei Diabetikern gefunden werden konnte.

MALLY et al. (1996) berichteten, daß ICA 69 (islet cell antibody 69) sowohl im endokrinen als auch im exokrinen Pankreas gefunden werden konnten, was ebenfalls die Annahme eines ursächlichen Autoimmunprozesses gegen ein in exo- und endokrinen Zellen vorkommendes Antigen unterstützt.

PERFITTI et al. (1996) fanden heraus, daß das Regenerating gene (reg), welches bekanntermaßen mit Veränderungen der β -Zell-Funktion assoziiert wird, von den exokrinen Zellen gebildet wird.

Hauptargument gegen die Annahme, daß Autoimmunprozesse die so häufigen Veränderungen des exokrinen Pankreas bei Diabetikern erklären könnten, ist, daß bei der überwiegenden Mehrzahl der betroffenen Patienten (Typ 2, 3) kein Anhalt für autoimmunologische Prozesse gefunden werden kann!

Alle vorgestellten Hypothesen bieten somit keine befriedigende Erklärung für das häufige Auftreten oben geschilderter Befunde. Sinnvoller zur Interpretation der vorliegenden Beobachtungen erscheint ein anderes Konzept:

Die Ergebnisse der hier vorgestellten Studie wie auch die Befunde anderer Untersuchungen können wohl am ehesten dadurch erklärt werden, daß **viel häufiger als bisher angenommen ein primärer Prozeß am exokrinen Pankreasorgan einen sekundären pankreatogenen Diabetes auslöst**. Bislang geht man davon aus, daß bei nur ca. 0,5-1,15% der Diabetiker eine pankreatogene Ursache vorliegt (ALBERTI 1988, GÜNTHER 1961). Es ist weiterhin bekannt, daß bei Patienten mit chronischer Pankreatitis in 60% gleichzeitig ein Diabetes mellitus (30% insulinabhängig) diagnostiziert wird (LARSEN 1993) und außerdem bei akuter Pankreatitis in 50% eine temporäre Hyperglykämie und in 1-15% ein manifester Diabetes

mellitus entsteht (WARREN et al. 1950, SCURO et al. 1984). Aufgrund der hier vorgestellten Ergebnisse muß von einer weit höheren Prävalenz eines pankreatogenen Diabetes ausgegangen werden. Dies war bereits 1963 von CHEY et al. in Erwägung gezogen worden, seither jedoch nicht mehr aufgegriffen worden. Als Grund dafür kann angesehen werden, daß die chronische Pankreatitis im Allgemeinen nicht zu den häufigen Erkrankungen gezählt wird. Es existieren allerdings nur sehr widersprüchliche Daten zur Prävalenz: In den meisten Lehrbüchern wird von einer Prävalenz unter 1% berichtet, wohingegen in Autopsien eine Häufigkeit der chronischen Pankreatitis von 6-13% gefunden wurde (DOERR 1964, OLSEN 1978). Dies kann wohl zum einen auf die schwierige Methodik zur Diagnosestellung und zum anderen darauf zurückgeführt werden, daß bei der chronischen Pankreatitis zunächst nur unspezifische Krankheitszeichen auftreten und sich erst in den späten Krankheitsstadien pankreatistypische Symptome manifestieren. Somit könnten die frühesten, zur Diagnose führenden Symptome durchaus endokrine Störungen bis hin zur Entwicklung eines Diabetes mellitus darstellen. APARISI et al. (2001) beschrieben in einer Langzeit-Beobachtung an 73 „zufällig“ diagnostizierten Patienten mit chronischer Pankreatitis, daß die klinische Manifestation des Diabetes häufig mit der klinischen Manifestation der exokrinen Insuffizienz (Steatorrhoe) einhergeht. Es steht außer Zweifel, daß eine große Anzahl der untersuchten Patienten die Kriterien einer chronischen Pankreatitis, nämlich irreversible morphologische und funktionelle Veränderungen, erfüllt. Diese Patienten haben also eine chronische Pankreatitis als Koinzidenz, oder vielleicht eher als Grund, ihres Diabetes mellitus.

Dem pankreopriven Diabetes wurde unter anderem bereits von dem American Expert Committee 1998 vermehrt Aufmerksamkeit entgegengebracht, indem diese Diabetesform als Typ 3C-Diabetes klassifiziert wurde (Kapitel 2.1.1.). Diese Klassifizierung wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit bei verschiedenen Fragestellungen eingesetzt.

Anhand der Untersuchungsergebnisse kann man davon ausgehen, daß Diabetes mellitus viel häufiger als bislang angenommen pankreatogenen Ursprungs ist. Die chronische Pankreatitis ist jedoch laut Lehrbuchmeinung sehr selten und wird in den meisten Fällen als alkoholtoxisch diagnostiziert. Man kann die Ansicht vertreten, daß dies daher kommt, daß vorwiegend Patienten mit bekanntem Alkoholabusus untersucht werden, da bei ihnen - zu Recht - eine Pankreaserkrankung angenommen werden kann. Diese mögliche Verbindung könnte auch eine Erklärung für die - laut Lehrmeinung - niedrige Prävalenz der Erkrankung bieten, welche in Widerspruch zu den oben zitierten Autopsie-Ergebnissen steht. Es erscheint möglich, daß ein großer Teil der Patienten mit chronisch entzündlichen

Pankreasveränderungen nicht diagnostiziert wird, weil die Frühsymptome eben unspezifisch sind und die Pankreatitidiagnostik aufgrund ihrer bisherigen Komplexität nicht durchgeführt wurde.

Wie bereits erwähnt, stellen in dem vorgestellten Kollektiv neben Patienten mit chronischem Alkoholabusus die Patienten mit Adipositas oder metabolischem Syndrom eine weitere Risikogruppe für die chronische Pankreatitis dar. Dies kann wiederum durch die erhöhte Prädisposition für Gallensteine erklärt werden, wodurch sich bei rezidivierender Cholelithiasis auf dem Boden von Fibrose und Stenose der Papilla Vateri eine chronisch obstruktive Pankreatitis entwickeln könnte.

Die in der Literatur vorliegenden Daten zur Fragestellung eines möglichen Einflusses von Gallensteinen auf die Entwicklung einer chronischen Pankreatitis sind widersprüchlich: HARDT et al. (2001) untersuchten bei 91 Patienten mit Cholelithiasis und 94 Kontrollpatienten die Elastase 1-Konzentrationen und ERCP-Befunde. Sie fanden bei 30,8% der Gallenstein-Patienten pathologische Elastase 1-Konzentrationen (Kontrollgruppe 19%) und bei 77% Veränderungen im Sinne einer chronischen Pankreatitis im ERCP (Kontrollgruppe 47%).

Laut BÜCHLER et al. (1996) verursachen Gallensteine mit konsekutiver Papillenfibrose nur in seltenen Fällen eine chronische Pankreatitis, wohingegen Cholelithiasis einen festen Stellenwert in der Pathogenese der akuten Pankreatitis besitzt (OPIE 1901).

Andere Autoren gingen der Frage nach, ob bei Diabetikern ein erhöhtes Risiko für Gallensteine gefunden werden kann. Während LIEBER (1952) in Untersuchungen anhand Autopsien durchaus ein erhöhtes Risiko feststellen konnte und auch GOLDSTEIN & SCHEIN (1963) bei 43% der untersuchten Patienten mit NIDDM eine Cholelithiasis nachwies, konnte dies von anderen Untersuchern nicht bestätigt werden (CLARK 1997, FELDMANN & FELDMANN 1954).

In der vorgelegten Arbeit steht als diagnostisches Mittel zur Verifizierung pankreatitischer Gangveränderungen die endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) im Vordergrund. Im Kapitel 2.2.6.1. wurde bereits in der bisherigen Literatur die Sensitivität und Spezifität des ERCP's in der Diagnostik der chronischen Pankreatitis beleuchtet, wobei hier die ERCP von den verschiedenen Autoren durchwegs eine gute Beurteilung erhielt. Allerdings wird auch die Schwierigkeit erwähnt, bei nur minimalen Pankreasgangabweichungen zwischen einem altersbedingten Prozeß und

pankreatitisspezifischen Veränderungen zu unterscheiden. Dies wurde in einer 1985 veröffentlichten Studie von SCHMITZ-MOORMANN et al. aufgegriffen, in der die Frage nach der Zuverlässigkeit der ERCP gestellt wurde. Hierzu verglichen sie postmortem durchgeführte ERCP-Befunde mit darauffolgenden Histologien: Bei Patienten ohne histologisch nachweisbaren Pankreatitiszeichen war in der ERCP bei 81% fälschlicherweise die Diagnose einer chronischen Pankreatitis gestellt worden. Es konnte bei diesen falsch positiv gestellten Diagnosen ein Zusammenhang mit einer perilobulären Fibrose des Pankreas hergestellt werden, die auf eine intralobuläre Inflammation aufgrund einer altersbedingten Hyperplasie des Epithels zurückgeführt wurde. Als weitere Einschränkung der Aussagemöglichkeit der ERCP kann die Abhängigkeit der Befundung vom Untersucher diskutiert werden. Selbst der erfahrenste Untersucher bei SCHMITZ-MOORMANN et al. stellte in 42% eine falsch positive Diagnose. Insgesamt kann jedoch davon ausgegangen werden, daß die Technik und die Erfahrung im Umgang mit der ERCP einen großen Fortschritt durchlaufen hat. Dennoch wurde auch 1995 in einer Studie von LANKISCH et al., in der bei 202 Patienten die Ergebnisse von ERCP und Sekretin-Pankreozymin-Test gegenübergestellt wurden, bei 23 Patienten eine falsch positive Diagnose im ERCP gestellt. Auch hier wird als Begründung gesehen, daß Veränderungen, die nicht für die chronische Pankreatitis spezifisch sind, gewertet werden. Da für den Sekretin-Pankreozymin-Test eine größerer Zuverlässigkeit gefunden werden konnte, folgern LANKISCH et al., daß beide diagnostischen Mittel ergänzend eingesetzt werden sollten.

6 Zusammenfassung

Seit langem war bekannt, daß bei Patienten mit Diabetes mellitus in vielen Fällen Auffälligkeiten des exokrinen Pankreas bestehen. Das Augenmerk der Studien, die sich bislang mit diesem Thema beschäftigten, wurde in erster Linie auf die funktionellen Störungen der Bauchspeicheldrüse gerichtet. Inwieweit daneben auch Veränderungen der Morphologie des Pankreasgangsystems bestehen, trat bisher in den Hintergrund. Insbesondere die endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie als Goldstandard der bildgebenden Pankreasdiagnostik war nur in wenigen Studien zur Anwendung gekommen. In diesen konnten zwar Veränderungen im Sinne einer chronischen Pankreatitis gefunden werden, die Aussagekraft wurde jedoch durch die kleinen Patientenkollektive geschmälert. Die vorgelegte Arbeit untersucht eine größere Diabetikergruppe und legt ihren Schwerpunkt auf die Pankreasmorphologie anhand von ERCP-Befunden. Da eine reduzierte exokrine Funktion und die veränderte Morphologie zusammen der Definition der chronischen Pankreatitis entsprechen, stellen wir die Vermutung an, daß Diabetes mellitus häufiger als bislang angenommen auf dem Boden einer chronischen Pankreatitis entsteht.

In einer retrospektiven Erhebung wurden 115 Diabetiker, bei denen aus verschiedenen Gründen eine ERCP-Untersuchung durchgeführt worden war, auf das Vorliegen morphologischer Veränderungen untersucht. Zudem wurden die fäkale Elastase 1 als Marker für die exokrine Funktionsstörung sowie verschiedene Parameter zur Charakterisierung und Differenzierung des Diabetes mellitus miteinbezogen.

Unter den Patienten befinden sich 20 insulinabhängige (IDDM) und 95 nicht-insulinabhängige Diabetiker (NIDDM). Die Dauer der Diabeteserkrankung beträgt bei über 80% der Patienten unter 5 Jahren und bezüglich der Diabetestherapie werden 50 Patienten mit Insulin, 32 mit oralen Antidiabetika und 32 diätetisch behandelt. 70% der Patienten zeigten mittlere bis schwere Veränderungen im Sinne einer chronischen Pankreatitis nach der Cambridge-Klassifikation. Es konnte kein Zusammenhang mit der Alters- und Geschlechtsverteilung des Patientenkollektivs sowie mit dem Diabetestyp, der Diabetesdauer, der Diabetestherapie und der überwiegenden Diabeteslaborparameter aufgezeigt werden. Bezüglich des Einflusses anderer pathologischer Pankreasbefunde kann ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von Papillenstenose und Papillenödem aufgezeigt werden, wohingegen jegliche Gallenwegsveränderungen in keiner Weise mit den Pankreasgangbefunden korrelieren. Ein weiterer wichtiger Bezug kann zwischen den fäkalen Elastase-Werten und dem Ausmaß der pankreatitischen Bauchspeicheldrüsenveränderungen in dem Sinne hergestellt werden, daß bei

einer festgestellten chronischen Pankreatitis Grad 3 die niedrigsten Elastase-Werte zu finden sind. Unter den 80 Patienten, bei denen eine Untersuchung der fäkalen Elastase 1 durchgeführt worden war, zeigte sich bei 36,3% eine schwere, bei 12,5% eine mittlere und bei 10% eine leichte exokrine Insuffizienz. Hier konnte ein deutlicher Zusammenhang mit dem Diabetestyp hergestellt werden, da bei Patienten mit IDDM die Funktionseinschränkung signifikant häufiger als bei Patienten mit NIDDM beobachtet werden konnte: bei IDDM in 86,7%, bei NIDDM in 52,3%. Weiterhin konnte jedoch kein Einfluß anderer Diabetesparameter auf das Ausmaß der Pankreasfunktionseinschränkung dargestellt werden. Bei 62,6% der Patienten sind Gallensteine nachweisbar. Wie beim gesamten Patientenkollektiv findet man hier mit zunehmendem Grad der Pankreasgangveränderungen signifikant häufiger Papillenstenosen und erniedrigte Elastasewerte.

Zusammenfassend ist der Hauptbefund der hier vorgestellten Arbeit die erstaunlich hohe Prävalenz schwerer Pankreasgangveränderungen im untersuchten Kollektiv. Zusammen mit den ebenfalls signifikant verminderten Elastase 1-Konzentrationen als Zeichen der exokrinen Funktionsstörung entspricht dies den Kriterien der chronischen Pankreatitis. Die vorliegenden Beobachtungen können dadurch am ehesten erklärt werden, daß viel häufiger als bislang angenommen ein primärer Prozeß am exokrinen Pankreas einen sekundären pankreatogenen Diabetes mellitus auslöst. Dem entgegen steht die in den Lehrbüchern niedrige Erkrankungshäufigkeit der chronischen Pankreatitis, die aber zum einen durch die schwierige Methodik der Diagnosefindung und zum anderen durch die erst spät auftretenden pankreatistypischen Symptome begründet werden kann. Bezüglich der Rolle von Cholelithiasis in der Pathogenese wird hier diskutiert, daß Gallensteine bei wiederholter Steinpassage zu einer Dysfunktion des Sphinkter Oddi oder zu einer Papillenfibrose führen und damit eine chronische Pankreatitis mit der Entwicklung einer endokrinen Funktionsstörung verursachen können.

7 Literaturverzeichnis

- ALBERTI KGMM. Diabetes secondary to chronic pancreatopathy: an example of brittle diabetes. In: Tiengo A, Alberti KGMM, DelPrato S, Vranic M (eds). Diabetes secondary to Pancreatopathy. International Congress Series 762, Amsterdam 1988: Excerpta Medica, Amsterdam 7-20
- ALZAID A, AIDEYAN O, NAWAZ S. The size of the pancreas in diabetes mellitus. *Diabetic Med* 1993; 10: 759-763
- ANDERSEN BN, KRARUP T, PEDERSEN NT, FABER OK, HAGEN C, WORNING. B cell function in patients with chronic pancreatitis and its relation to exocrine pancreatic function. *Diabetologia* 1982; 23: 86-89
- APARISI QUEREDA L, SABATER OL, CALVETE CJ, CAMPS VB, SASTRE BJ, BAUTISTA RD, RODRIGO GOMEZ JM. Early carbohydrate metabolism dysfunction in chronic pancreatitis. Relation with the exocrine pancreatic function. *Med Clin (Barc)* 2001; 117(15): 561-566
- ANDERSEN DK, RUITZ CL, BURANT CF. Insulin regulation of hepatic glucose transporter protein is impaired in chronic pancreatitis. *Ann Surg* 1994; 219: 679-687
- BAEZA NJ, MORISCOT CI, RENAUD WP, OKAMOTO H, FIGARELLA CG, VIALETES BH. Pancreatic regenerating gene overexpression in the nonobese diabetic mouse during active diabetogenesis. *Diabetes* 1996; 45: 67-70
- BANKS PA, BRADLEY EL, DREILING DA, FREY CF, GO VWL, IHSE I, IMRIE CW, MALLISON CN, MCMAHON MJ, RANDSON JR, REBER HA, SARNER M. Classification of pancreatitis – Cambridge and Marseille. (Letter to correspondence section.) *Gastroenterology* 1985; 89: 928-930
- BARON JH, NABARRO JDN. Pancreatic exocrine function in maturity onset diabetes mellitus. *Br Med J* 1973; 4: 25-27
- BONNER-WEIR S, ORCI L. New perspectives on the microvasculature of the islets of Langerhans in the rat. *Diabetes* 1982; 31: 883-889
- BRAGANZA JM, HUNT LP, WARWICK F. Relationship between pancreatic exocrine function and ductal morphology in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1982; 82: 1341-1347
- BRANDES JW, SCHEFFER B, LORENZ-MEYER H, KÖRST KP, LITTMANN KP. ERCP: Complications and prophylaxis. *Endoscopy* 1981; 13: 27-30
- BRUNICARDI FC, CHAIKEN RL, RYAN AS, SEYMOUR NE, HOFFMANN JA, LEBOVITZ HE, CHANCE RE, GINGERICH RL, ANDERSEN DK, ELAHI D. Pancreatic polypeptide administration improves abnormal glucose metabolism in patients with chronic pancreatitis. *J Clin Endocrinol Metabolism* 1996; 81: 3566-3572

- BRUNOVA E, BRUNA J, BARTOS V. Pancreatic and renal size and density determined by computed tomography in patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Radiol Diagn (Berl)* 1986; 27: 737-744
- BÜCHLER MW, UHL W, MALFERTHEINER P (1996). *Pankreaserkrankungen*. Karger, Basel.
- CANTOR AB, KRISCHER JP, CUTHBERTSON DD, SCHATZ DA, RILEY WJ, MALONE J, QUATTRIN T, MACLAREN NK. Age and family relationship accentuate the risk of IDDM in relatives of patients with insulin dependent diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3739-3743
- CAVALLINI G, VAONA B, BOVO P, CIGOLINI M, RIGO L, ROSSI F, TASINI E, BRUNORI MP, DI FRANCESCO Y, FRULLONI L. Diabetes in chronic alcoholic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 497-501
- CHARI ST, SINGER MV. The problem of classification and staging of chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 949-960
- CHEY WY, SHAY H, SHUMAN CR. External pancreatic secretion in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1963; 59: 812-821
- CLARK A, DE KONING EJP, HATTERSLEY AT, HANSEN BC, YAJNIK CS, POULTON J. Pancreatic pathology in non-insulin dependent diabetes (NIDDM). *Diabetes Research and Clinical Practice* 1995; 28 Suppl: S39-S47
- CLARK BF. Gastrointestinal disorders in diabetes mellitus. In: Pickup JC, Williams G (eds) *Textbook of diabetes*, 2nd edn, Blackwell Scientific, Oxford, 1997; 61.1-61.14.
- COLMAN PG, THOMAS DW, WELBORN TA, GARCIA-WEBB P, MOORE MP. New classification and criteria of diabetes mellitus. *Med J Aust* 1999; 170: 375-378
- DAHLQUIST G, IVARSSON S, LINDBERG B, FORSGREN M. Maternal enteroviral infection during pregnancy as a risk factor for childhood IDDM. *Diabetes* 1995; 44: 408-413
- DOERR W. Pathogenese der akuten und chronischen Pankreatitis. *Verhdlg Dtsch Ges Inn Med* 1964; 70: 718-758
- DOMSCHKE S, BLOOM SR, ADRIAN TE, LUX G, DOMSCHKE W. Chronic pancreatitis and diabetes mellitus: Plasma and gastroduodenal mucosal profiles of regulatory peptides (Gastrin, Motilin, Secretin Cholecystokinin, Gastric Inhibitory Polypeptide, Somatostatin, VIP, Substance P, Pancreatic Polypeptide, Glucagon, Enteroglucagon, Neurotensin). *Hepato-gastroenterol* 1988; 35: 229-237
- DOMSCHKE W, TYMPNER F, DOMSCHKE S, DEMLING L. Exocrine pancreatic function in juvenile diabetics. *Digestive Diseases* 1975; 20: 309-312
- DONIACH I, MORGAN AG. Islets of Langerhans in juvenile diabetes mellitus. *Clin Endocrinol* 1973; 2: 233-248

- DOPPL WE, SCHNELL-KRETSCHMER H, SZIEGOLEIT A, KLÖR HU. Pankreaselastase 1 im Stuhl – ein neuer Parameter zur Funktionsdiagnostik des exokrinen Pankreas. *Medizinische Welt* 1994; 45: 97-99
- DYCK WP, TEXTER EC, LASATER JM, HIGHTOWER NC. Influence of glucagon on the pancreatic exocrine secretion in man. *Gastroenterology* 1970; 58: 532-539
- EL NE WIHI H, DOOLEY CP, SAAD C. Impaired exocrine pancreatic function in diabetics with diarrhoea and peripheral neuropathy. *Dig Dis Sci* 1988; 33: 705-710
- FELDMANN M, FELDMANN M Jr. The incidence of cholelithiasis, cholesterosis and liver disease in diabetes mellitus. *Diabetes* 1954 NY3:305
- FONSECA V, BERGER LA, BECKETT AG, DANDONA P. Size of pancreas in diabetes mellitus: a study based on ultrasound. *BMJ* 1985; 291: 1240-1241
- FORREST JA, MENSER MA, BURGESS JA. High frequency of diabetes mellitus in young patients with congenital rubella. *Lancet* 1971; 11: 332-334
- FOULIS AK, FARQUHARSON MA, HARDMANN R. Aberrant expression of class II major histocompatibility complex molecules by B cells and hyperexpression of class I major histocompatibility complex molecules by insulin containing islets in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1987; 30: 333-343
- FOULIS AU, STEWART JA. The pancreas in recent-onset type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: insulin content of islets, insulinitis and associated changes in the exocrine acinar tissue. *Diabetologia* 1984; 26: 456-461
- FRIER BM, FABER OK, BINDER C, ELLIOTT HL. The effect of residual insulin secretion on exocrine pancreas function in juvenile-onset diabetes mellitus. *Diabetologia* 1978; 14: 301-304
- FRIER BM, SAUNDERS JHB, WORMSLEY KG, BOUCHIER IAD. Exocrine pancreatic function in juvenile-onset diabetes mellitus. *Gut* 1976; 17: 685-691
- GILBEAU J, PONCELET V, LIBON E, DERUC G, HELLER FR. The density, contour and thickness of the pancreas in diabetics. *AJR* 1992; 159: 527-531
- GOLDSTEIN ME, SCHEIN CJ. The significance of biliary tract disease in the diabetic: its unique features. *Am J Gastroenterol* 1963; 39: 630
- GRÖGER G, LAYER P. Exocrine pancreatic function in diabetes mellitus. *Europ J Gastroenterol Hepat* 1995; 7: 740-746
- GÜNTHER O. Zur Ätiologie des Diabetes mellitus. Akademie-Verlag, Berlin 1961
- HARDT PD, KLÖR HU. Diabetes mellitus and exocrine pancreatic disease. In: JOHNSON CD, IMRIE CW (eds): *Pancreatic disease*, Second edition. Springer Verlag, London, 1998: 235-241.
- HARDT PD, KRAUSS A, BRETZ L, PORSCH-ÖZKÜRÜMEZ M, SCHNELL-KRETSCHMER H, MÄSER E, BRETZEL RG, ZEKORN T, KLÖR HU. Pancreatic

- exocrine function in patients with type 1 und 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2000, 37: 105-110
- HELWIG A, DINKEL E, MUNDINGER A, BIEBL S, BUSCHER HP, RÜCKAUER K. Stellenwert der ERCP in der Pankreasdiagnostik. *Radiologe* 1990; 30: 413-419
- HENDERSON JR, DANIEL PM, FRASER PA. The pancreas as a single organ: the influence of the endocrine upon the exocrine part of the gland. *Gut* 1981; 22: 158-167
- HERMAN WH, FAJANS SS, ORITZ FJ, SMITH HJ, STURIS J, BELL GI, POLONSKY KS, HALTER JB. Abnormal insulin secretion, not insulin resistance, is the genetic or primary defect of MODY in the RW pedigree. *Diabetes* 1994; 43: 40-46
- IMAGAWA A, HANAFUSA T, ITOH N, WAGURI M, YAMAMOTO K, MIYAGAWA J, MORIWAKI M, YAMAGATA K, IWAHASHI H, SADA M, TSUJI T, TAMURA S, KAWATA S, KUWAJIMA M, NAKAJIAMA H, NAMBA M, MATSUZAWA Y. Immunological abnormalities in islets at diagnosis paralleled further deterioration of glycemic control in patients with recent-onset type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999; 42: 574-578
- IMAGAWA A, HANAFUSA T, MIYAGAWA J-I, MATSUZAWA Y. A novel type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. *N Engl J Med* 2000; 342: 301-307
- JAP T-S, KWOK C-F, HO L-T. Metabolic control and B cell function in patients with diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis. *Chin Med J* 1992; 49: 141-146
- JONES SN, LEES WR, FROST RA. Diagnosis and grading of chronic pancreatitis by morphological criteria derived by ultrasound and pancreatography. *Clin Radiol* 1988; 39: 43-48
- KADIWAKI T, KADOWAKI H, MORI Y, TOBE K, SAKUTA R, SUZUKU Y, TANABE Y, SAKURA H, AWATA T, GOTO Y. A subtype of diabetes mellitus associated with mutation of mitochondrial DNA. *N Engl J Med* 1994; 330: 962-968
- KASUGAI T, KUNO N, KIZU M, KOBAYASHI S, HITTORI K. Endoscopic pancreatocholangiography. *Gastroenterology* 1972; 63: 227
- KOBAYASHI T, NAKANISHI K, KAJIO H, MORINAGA S, SUGIMOTO T, MURASE T, KOSAKA K. Pancreatic cytokeratin: an antigen of pancreatic exocrine cell antibodies in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1990; 33: 363-370
- KOBAYASHI T, NAKANISHI K, SUGIMOTO T, MURASE T, KOSAKA K. Histopathological changes of the pancreas in islet cell antibodies (ICA)-positive subjects before and after the clinical onset of insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1988; 37: 24A
- KONTUREK SJ, TASLER J, OBTULOWICZ W, COY DH, SCHALLY AV. Effect of growth hormone release inhibiting hormone on hormones stimulating exocrine pancreatic secretion. *J Clin Invest* 1976; 58: 1-6
- KOPELMAN PG, HITMAN GA. Exploding type II. *Lancet* 1998; 352: (suppl IV): 5-5

- KORC M, OWERBACH D, QUINTO C, RUTTER WJ. Pancreatic islet acinar cell interaction: amylase messenger RNA levels are determined by insulin. *Science* 1981; 213: 351-353
- KORC M. Islet growth factors: Curing diabetes and preventing chronic pancreatitis? (Editorial). *J Clin Invest* 1993; 92: 1113-1114
- KRAMER MF, TAN HT. The peri-insular acini of the pancreas of the rat. *Z Zellforschung* 1968; 86: 163-170
- LAMPETER EF, SEIFERT I, LOHMANN D, BERTRAMS J, CHRISTIE MR, KOLB-BACHOFEN V, KOLB H. Inflammatory islet damage in patients bearing HLA-DR 3 and/or DR 4 haplotypes does not lead to islet autoimmunity. *Diabetologia* 1994; 37: 471-475
- LAMPETER FF, TUBES M, KLEMENS C, BROCKER U, FRIEMANN J, KOLB-BACHOFEN V, GRIES FA, KOLB H. Insulinitis and islet-cell antibody formation in rats with experimentally reduced beta-cell mass. *Diabetologia* 1995; 38: 1397-1404
- LANKISCH PG, LÖHR-HAPPE A, OTTO J, CREUTZFELDT W. Natural course in chronic pancreatitis. Pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and prognosis of the disease. *Digestion* 1993; 54: 148-155
- LANKISCH PG, MANTHEY G, OTTO J, TALAULICAR M, WILLMS B, CREUTZFELDT W. Exocrine pancreatic function in insulin-dependent diabetes mellitus. *Digestion* 1982; 25: 210-216
- LANKISCH PG, SCHMIDT I, KÖNIG H, LEHNICK D, KNOLLMANN R, LOHR M, LIEBE S. Faecal elastase 1: not helpful in diagnosing chronic pancreatitis associated with mild to moderate exocrine pancreatic insufficiency. *Gut* 1998; 42: 551-554
- LANKISCH PG, SCHMIDT I. Pankreasfunktionstests. Ist der Beste gerade gut genug? *Deutsches Ärzteblatt* 1999; 96: B277-B279
- LANKISCH PG, SEIDENSTICKER F, OTTO J, LÜBBERS H, MAHLKE R, STÖCKMANN F, FÖLSCH UR, CREUTZFELDT W. Secretin-Pancreozymin Test (SPT) and Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP): Both are necessary for diagnosing or excluding chronic pancreatitis. *Pancreas* 1996; 12: 149-152
- LANKISCH PG. Klinik und Prognose der chronischen Pankreatitis. In: Mössner J, Adler G, Fölsch UR, Singer MV. Fischer 1996: 334-338
- LARSEN S, HILSTED J, JAKOBSEN BK, SVEJGAARD A, MARNER B, WORNING H. Insulin-dependent diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis is not associated with HLA or the occurrence of islet-cell antibodies. *J Immunogenet* 1990; 17: 189-193
- LARSEN S, HILSTED J, PHILIPSEN EK, TRONIER B, CHRISTENSEN NJ, NIELSEN MD, WORNING H. Glucose counterregulation in diabetes secondary to chronic pancreatitis. *Metabolism* 1990; 39: 138-143

- LARSEN S, HILSTED J, PHILIPSEN EK, TRONIER B, NIELSEN MD, WORNIG H. The effect of insulin withdrawal on intermediary metabolism in patients with diabetes secondary to chronic pancreatitis. *Acta Endocrinol* 1991; 124: 510-515
- LARSEN S, HILSTED J, TRONIER B, WORNIG H. Metabolic control and B cell function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis. *Metabolism* 1987; 36: 964-967
- LARSEN S, HILSTED J, TRONIER B, WORNIG H. Pancreatic hormone secretion in chronic pancreatitis without residual beta-cell function. *Acta Endocrinol* 1988; 118: 357-364
- LARSEN S: Diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis. *Dan Med Bull* 1993; 40: 153-162
- LASZIK Z, PAP A, FARKAS G, ORMOS J. Endocrine pancreas in chronic pancreatitis. *Arch Patol Lab Med* 1989; 113: 47-51
- LAZARUS SS, VOLK BW. Pancreas in maturity-onset diabetes mellitus. *Arch Pathol* 1961; 71: 44
- LEBOVITZ HE. Type 2 diabetes: an overview. *Clin Chem* 1999; 45: 1339-1345
- LERNMARK A. Type 1 diabetes. *Clin Chem* 1999; 45: 1331-1338
- LEVITT NS, ADAMS G, SALMON J, MARKS INS, MUSSON G, SWANEPOEL C, LEVY M, BYRNE MJ. The prevalence and severity of microvascular complications in pancreatic diabetes and IDDM. *Diabetes Care* 1995; 18: 971-974
- LIEBER MM. The incidence of gallstones and their correlation with other diseases. *Ann Surg* 1952; 135: 394-394
- LÖHR M, KLÖPPEL G. Residual insulin positivity and pancreatic atrophy in relation to duration of chronic type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus and microangiopathy. *Diabetologia* 1987; 30: 757-762
- LÖSER C, MÖLLGAARD A, FÖLSCH UR. Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. *Gut* 1996; 39: 580-586
- LÖSER C. Diagnostik der chronischen Pankreatitis. *Praxis* 1998; 87: 1542-1547
- LÖSER C, FÖLSCH UR. Diagnostik der chronischen Pankreatitis. *Dtsch.med.Wschr.* 1996; 121: 243-247
- LOUIE DS, WILLIAMS JA, OWYANG C. Action of pancreatic polypeptide on rat pancreatic secretion: in vivo and in vitro. *Am J Physiol* 1985; 249: G489-495
- MALLY IM, CIRULLI V, HAYEK A, OTONKOSKY T. ICA 69 is expressed equally in the human endocrine and exocrine pancreas. *Diabetologia* 1996; 39: 474-480
- METZGER BE. Organizing Committee: Summary and recommendations of the Third International Workshop-Conference on Gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 1991; 40: 197-201

- MIGDALIS IN, VOUDOURIS G, KALOGEROPOULOU K, ILIOPOULOU V, KOUTOULIDIS K, SAMARTZIS M. Size of the pancreas in non-insulin-dependent diabetic patients. *J Med* 1991; 22: 179-186
- MORGENROTH K. Pathologie der chronischen Pankreatitis. In: Mössner J, Adler G, Fölsch UR, Singer MV: *Erkrankungen des exokrinen Pankreas*. Fischer 1996: 325-332
- MÖSSNER J, LOGSDON CD, GOLDFINE ID, WILLIAMS JA. Regulation of pancreatic acinar cell insulin receptors by insulin. *Am J Physiol* 1984; 247: G155-G160
- MÜLLER MK, SCHÖNFELD VON J, SINGER MV. Die insuloaziniäre Achse. In: Mössner J, Adler G, Fölsch UR, Singer MV: *Erkrankungen des exokrinen Pankreas*. Fischer 1996: 73-82
- MÜLLER MK, SCHÖNFELD VON J, SINGER MV. Role of somatostatin in the regulation of the insular-acinar axis. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1537-1542
- NAGATA A, HOMMA T, TAMAI K, UENO K, SHIMAKURA K, OGUCHI H, FURUTA S, ODA M. A study of chronic pancreatitis by serial endoscopic pancreatography. *Gastroenterology* 1981; 81: 884-891
- NAKAMURA Z, IMAMURA K, TAKEBE K, TERADA A, ARAI Y, TANDOY Y, YAMADA N, ISHII M, MACHIDA K, SUDA T. Correlation between pancreatic endocrine and exocrine function and characteristics of pancreatic endocrine function in patients with diabetes mellitus owing to chronic pancreatitis. *International Journal of Pancreatology* 1996; 20: 169-175
- NAKANISHI K, KOBAYASHI T, MIYASHITA H, OKUBO M, SUGIMOTO T, MURASE T, KOSAKA K, HARA M. Relationship among residual β cells, exocrine pancreas, and islet cell antibodies in insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1993; 42: 196-203
- NAKANISHI K, KOBAYASHI T, MIYASHITA H, OKUBO M, SUGIMOTO T, MURASE T, HASHIMOTO M, FUKUCHI S, KOSAKA K: Exocrine pancreatic ductograms in insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 762-766
- NAKANISHI K, KOBAYASHI T, SUGIMOTO T, MURASE T, ITOH T, KOSAKA K. Does pan-pancreatic involvement occur in IDDM? *Diabetes Care* 1988; 11: 100-101
- NIEDERAU C, GRENDLELL JH. Diagnosis of chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1985; 88: 1973-1995
- OELKERS M, WURBS D. Einsatz der ERCP bei Pankreaserkrankungen. *Z Gastroenterol* 1992; 30: 379-384
- OKABAYASHI Y, OTSUKI M, SUEHIRO I, BABA S. Effect of diabetes mellitus on pancreatic exocrine secretion from isolated perfused pancreas in rats. *Dig Dis Sci* 1988; 33: 711-717
- OLSEN TS. The incidence and clinical relevance of chronic inflammation in the pancreas in autopsy material. *Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavia*, 1978; Section A 86: 361

- OPIE EL. The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1901; 12: 182-192
- PANDIT MK, BURKE J, GUSTAFSON AB, MINOCHA A, PEIRIS AN. Drug-induced disorders of glucose tolerance. *Ann Int Med* 1993; 118: 529-540
- PANICOT L, MAS E, THIVOLET C, LOMBARDO D. Circulating antibodies against an exocrine pancreatic enzyme in type 1 diabetes. *Diabetes* 1999; 48:2316-2323
- PATEL JY, WEIR GC. Increased somatostatin content of islets from streptozotocin-diabetic rats. *Clin Endocrinol* 1976; 5: 191-194
- PERFETTI R, EGAN JM, ZENILMANN ME, SHULDINER AR. Differential expression of reg-I and reg-II genes during aging in normal mouse. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1996; 51: B308-315
- PERFETTI R, WANG Y, SHULDINER AR, EGAN JM. Molecular investigation of age-related changes in mouse endocrine pancreas. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1996; 51: B331-336
- PETERS N, DICK AP, HALES CN, ORRELL DH, SARNER M. Exocrine and endocrine pancreatic function in diabetes mellitus and chronic pancreatitis. *GUT* 1966; 7: 277-281
- POLLARD H, MILLER L, BREWER W. External secretion of the pancreas and diabetes (study of secretin test). *Amer J Dig Dis* 1943; 10: 20
- RAYFIELD EJ, SETO Y. Viruses and the pathogenesis of diabetes mellitus. *Diabetes* 1987; 11: 1126-1137
- REDONDO MJ, REWERS M, YU L, GARG S, PILCHER CC, ELLIOTT RB, EISENBARTH GS. Genetic determination of islet cell autoimmunity in monozygotic twins. *Br Med J* 1999; 318: 698-702
- ROLANDSSON O, HÄGG E, HAMPE C, SULLIVAN EP, NILSSON M, JANSSON G, HALLMANS G, LERNMARK A. Levels of glutamate decarboxylase (GAD65) and tyrosine phosphatase-like protein (IA-2) autoantibodies in the general population are related to glucose intolerance and body mass index. *Diabetologia* 1999; 42: 555-559
- SALTER JM, DAVIDSON IWF, BEST CH. The pathologic effects of large amounts of glucagon. *Diabetes* 1957; 6: 248-252
- SANVITO F, NICOLS A, HERRERA P-J, HUARTE J, WOHLWEND A, VASSALI J-D, ORCI L. TGF- β 1 overexpression in murine pancreas induces chronic pancreatitis and, together with TNF- α , triggers insulin-dependent diabetes. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 217: 1279-1286
- SARLES H, ADLER G, DANI R. The pancreatitis classification of Marseille Rome 1988. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24: 651-652
- SARLES H. Epidemiology and pathophysiology of chronic pancreatitis and the role of the pancreatic stone protein. *Clin Gastroenterol* 1984; 13: 895-912

- SARNER M, COTTON PB. Classification of pancreatitis. Cambridge 1983. Gut 1984; 25: 756-759
- SCHMITZ-MOORMANN P, HIMMELMANN GW, BRANDES JW, FÖLSCH UR, LORENZ-MEYER H, MALCHOW H, SOEHENDRA LN, WIENBECK M. Comparative radiological and morphological study of human pancreas. Pancreatitis like changes in postmortem ductograms and their morphological pattern. Possible implication for ERCP. Gut 1985; 26: 406-414
- SCHÖNFELD VON J, MÜLLER MK. The islet-acinar axis – A role for glucagon? Gut 1992; 33: S23
- SCHREZENMEIR J, JAGLA A. Milk and Diabetes. J of the American College of Nutrition 2000; 2: 176S-190S
- SCURO LA, ANGNELINI G, CAVALLINI G, VANTINI I. The late outcome of acute pancreatitis. In: Gyr KL, Singer MV, Sarles H (eds). Pancreatitis: Concepts and Classification. Amsterdam 1984: Excerpta Medica, Amsterdam 403-408
- SCURO LA, BOVO P, SANDRINI T, ANGELINI G, CAVALLINI G, MIRAKIAN R. Autoimmunity and diabetes associated with chronic pancreatitis. Lancet 1983; 1: 424
- SHAW HM, HEATH TJ. The effect of glucagon on the formation of pancreatic juice and bile in the rat. Can J Physiol Pharmacol 1973; 51: 1-5
- SHIMODA I, KOIZUMI M, SHIMOSEGAWA T, SHISHIDO T, ONO T, SATO K, ISHIZUKA J, TOYOTA T. Physiological characteristics of spontaneously developed diabetes in male WBN/Kob rat and prevention of development of diabetes by chronic oral administration of synthetic trypsin inhibitor (FOY-305). Pancreas 1993; 8: 196-203
- SILVA MER, VEZOZZO DP, URSICH MJM. Ultrasonographic abnormalities of the pancreas in IDDM and NIDDM patients. Diabetes Care 1993; 16: 1296-1297
- SINGER MV, GYR KE, SARLES H. Revised classification of pancreatitis. Report on the Second International Symposium on the Classification of Pancreatitis in Marseille, France, March 28-30, 1984. Gastroenterology 1985; 89: 683-690
- SINGER MV, MÜLLER MK. Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese der chronischen Pankreatitis. In: Mössner J, Adler G, Fölsch UR, Singer MV: Erkrankungen des exokrinen Pankreas. Fischer 1996: 313-321
- SINGER MV. Klassifikation der akuten und chronischen Pankreatitis. In: Mössner J, Adler G, Fölsch UR, Singer M: Erkrankungen des exokrinen Pankreas. Fischer 1996: 211-217
- SÖLING HD, UNGER KO. The role of insulin in the regulation of alpha-amylase synthesis in the rat pancreas. Eur J Clin Invest 1972; 2: 199-212
- STEER ML, WAXMAN I, FREEDMAN S. Chronic pancreatitis. N Engl J Med 1995; 332: 1482-1490
- STEIN J. Where to place human elastase-1 in the diagnosis of pancreatic insufficiency. Z Gastroenterol 1996; 34 (supple 4): 5-10

- STEIN J, CASPARY WF. Faecal tests in the diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency. *Clin Lab* 1997; 43: 361-368
- STERN MP: The insulin resistance syndrome. In: Alberti KGMM, Zimmet P, DeFronzo RA, eds. *International textbook of diabetes mellitus*, Vol.2. Chichester: John Wiley&Sons, 1997: 255-283
- SZIEGOLEIT A. A novel proteinase from human pancreas. *Biochemical J* 1984; 219: 735-742
- TAYLOR SI, LECTURE LILLY. Molecular mechanisms of insulin resistance: lessons from patients with mutations in the insulin-receptor gene. *Diabetes* 1992; 41: 1473-1490
- THE EXPERT COMMITTEE ON THE DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS. Report of the Expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21, Suppl 1: 5-19
- THOMAS L (Hrsg): *Labor und Diagnose*. Medizinische Verlagsgesellschaft Marburg. 5.Auflage 1998.
- TULLY GT, LOWENTHAL JJ. The diabetic coma of acute pancreatitis. *Ann intern Med* 1958; 48: 310-310
- TUOMI T, GROOP LC, ZIMMET PZ, ROWLEY MJ, KNOWLES W, MACKAY IR. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with non-insulin-dependent onset of disease. *Diabetes* 1993; 42: 359-362
- UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *Br Med J* 1998; 317: 703-713
- VACCA JB, HENKE WJ, KNIGHT WA. The exocrine pancreas in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1964; 61: 242-247
- VERGE CF, STENGER D, BONIFACIO E, COLMAN PO, PILCHER C, BINGLEY PJ, EISENBARTH GS. Combined use of autoantibodies (IA-2 autoantibody, GAD autoantibody, insulin autoantibody, cytoplasmic islet cell autoantibody) in type 1 diabetes: Combinatorial islet autoantibody workshop. *Diabetes* 1998; 47: 1857-1866
- VIALETTE B, LASSMANN V, VAGUE P. Autoimmunity, diabetes, and chronic pancreatitis. *Lancet* 1983; 1: 879
- VIRTANEN SM, LÄÄRÄ E, HYPPÖNEN E, REIJONEN H, RÄSÄNEN L, ARO A, KNIP M, ILONEN J, AKERBLOM HK, and the Childhood Diabetes in Finland Study Group. Cow's milk consumption, HLA-DQB1 Genotype, and Type 1 Diabetes. A nested case-control study of siblings of children with diabetes. *Diabetes* 2000; 49: 912-917
- WARREN KW, FALLIS LS, BARRON J. Acute pancreatitis and diabetes. *Ann Surg* 1950; 132: 1003-1010

WARREN S, LECOMPTE PM. The pathology of diabetes mellitus. Lea et Febinger, Philadelphia. 1952.

YEO CJ; BASTIDAS A, SCHMIEG RE, WALFISCH S, COUSE NF, OLSON JL, ANDERSEN DK, ZINNER MJ. Pancreatic structure and glucose tolerance in a longitudinal study of experimental pancreatitis-induced diabetes. Ann Surg 1989; 210: 150-158

YKI-JÄRVINEN H, KIVILUOTO T, TASKINEN M-R. Insulin resistance is a prominent feature of patients with pancreatogenic diabetes. Metabolism 1986; 35: 718-727

8 Danksagung

Folgenden Personen möchte ich für die Unterstützung bei dieser Arbeit danken:

- Herrn Prof. H. U. Klör für die Überlassung des Themas
- Herrn Dr. P. D. Hardt für die kollegiale Betreuung während der Durchführung der Arbeit, die Beratung und Unterstützung im Rahmen der Auswertung und die Korrekturlesungen
- Herrn W. Pabst vom Hochschulrechenzentrum für Beratung und Hilfestellung bei der statistischen Aufarbeitung
- Herrn Jens Nalop für die ausgiebige Vorarbeit und Einarbeitung
- Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Gastroenterologischen Labors in der Medizinischen Poliklinik in Gießen, insbesondere Frau Rosenbaum
- Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Immunologischen Labors in der Medizinischen Poliklinik in Gießen
- Den Pflegerinnen und Pflegern in der Endoskopischen Abteilung der Medizinischen Poliklinik in Gießen
- Meiner Mutter Rosemarie Killinger für die formale Korrekturlesung

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern und meiner Oma Elisabeth Hones, ohne deren Unterstützung mein bisheriger beruflicher Werdegang nicht möglich gewesen wäre.

9 Lebenslauf

Name: Annegret Killinger

Geburtsdatum: 19.07.1974

Geburtsort: Landsberg am Lech

Eltern: Rosemarie Killinger, geb. Hones; Lehrerin
Norbert Killinger; Lehrer

Geschwister: Jörn Killinger
Kirsten Killinger

Schulische Ausbildung: 1980-1984 Grundschule in Utting
1984-1993 Rhabanus-Maurus-Gymnasium St.Ottilien

Studium der Humanmedizin: 1995-1998 Julius-Maximilians-Universität Würzburg
1998-2001 Justus-Liebig-Universität Gießen
2001-2002 Ludwig-Maximilians-Universität München

Ärztin im Praktikum seit 01/2003 Medizinische Abteilung des Krankenhauses der
Barmherzigen Brüder in München

Promotion: 2003 bei Prof. Dr. med. H.-U. Klör in der
gastroenterologischen Arbeitsgruppe der
Medizinischen Poliklinik in Gießen

Erklärung

„Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.“