

Untersuchungen zum Einfluss des
Renin-Angiotensin-Systems auf die
exokrine und endokrine Pankreasfunktion
bei chronischer Pankreatitis, Diabetes
mellitus Typ 1 und Typ 2

Anne-Christin Sinder

INAUGURALDISSERTATION zur Erlangung des Grades eines **Doktors der Medizin**
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2013

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1st Edition 2013

© 2013 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen

Printed in Germany



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

**Untersuchungen zum Einfluss des Renin-Angiotensin-Systems auf
die exokrine und endokrine Pankreasfunktion bei chronischer
Pankreatitis, Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2**

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin der
Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Anne-Christin Sinder

aus Datteln

Gießen 2012

Aus dem medizinischen Zentrum für Innere Medizin
Medizinische Klinik III und Poliklinik
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH
Standort Gießen

Kommissarischer Direktor: Prof. Dr. med. H. Stracke

Gutachter: Prof. Dr. med. Philip D. Hardt
Gutachter: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Reinhard G. Bretzel

Tag der Disputation: 5. Juli 2013

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Zielsetzung	2
3. Literaturübersicht	3
3.1 Das Pankreas	3
3.1.1 Überblick über die Physiologie und Histologie des Pankreas	3
3.1.1.1 Das endokrine Pankreas	3
3.1.1.2 Das exokrine Pankreas	3
3.1.1.2.1 Das Pankreasgangsystem	4
3.1.1.2.2 Die Pankreassternzellen	4
3.1.2 Pankreaserkrankungen	5
3.1.2.1 Diabetes mellitus	5
3.1.2.1.2 Glukagon und Glukosehomöostase bei Diabetes mellitus	11
3.1.2.2 Akute Pankreatitis	12
3.1.2.3 Chronische Pankreatitis	13
3.1.2.4 Exokrine Pankreasinsuffizienz	15
3.1.2.5 Beziehung zwischen endo- und exokriner Pankreasinsuffizienz	17
3.1.2.6 Zusammenhang von endo- und exokriner Pankreasfunktion	19
3.1.2.7 Pankreasfibrose	20
3.2 Das Renin-Angiotensin-System	23
3.2.1 RAS systemisch	23
3.2.1.1 RAS-Kaskade	23
3.2.1.2 Genpolymorphismen im Renin-Angiotensin-System	26
3.2.2 Das lokale Renin-Angiotensin-System	28
3.2.2.1 Das RAS im Pankreas	29
3.2.2.1.1 Lokalisation	29
3.2.2.1.2 Die Rolle des RAS im exokrinen Pankreas	29
3.2.2.1.3 Die Rolle des RAS im endokrinen Pankreas	30
3.2.2.1.4 Beziehung zwischen lokalem RAS und Pankreaserkrankungen	31
3.2.2.1.5 Weitere Angriffspunkte des RAS	33
3.2.2.3 Therapeutischer Nutzen der RAS-Blockade	34
3.2.2.4 Über die RAS-Blockade hinaus gehender Nutzen der ACE-Hemmer und AT1-Rezeptorantagonisten	35

4. Material und Methoden	38
4.1 Material	38
4.1.1 Kollektiv	38
4.1.2 DNA-Aufbereitung	39
4.1.3 PCR	40
4.1.4 Gelelektrophorese und Foto	41
4.1.5 Glukagon	42
4.1.6 ACE (Zentrallabor Universitätsklinikum Gießen)	42
4.1.7 C-Peptid (Zentrallabor Universitätsklinikum Gießen)	43
4.1.8 Fäkale Elastase	44
4.2 Methoden	45
4.2.1 Blutentnahme	45
4.2.2 DNA-Aufbereitung	45
4.2.3 PCR	45
4.2.4 Gelelektrophorese	46
4.2.5 Foto	46
4.2.6 Glukagon	46
4.2.7 ACE-Aktivität	47
4.2.8 C-Peptid	47
4.2.9 Bestimmung der pankreatischen Elastase im Stuhl	48
4.2.10 Patientendaten	48
4.2.11 BMI	48
4.2.12 Angaben über Krankheitsdauer und Schubanzahl	48
4.2.13 Statistik	48
5. Ergebnisse	49
5.1 Deskriptive Statistik	49
5.1.1 BMI	50
5.1.2 Krankheitsdauer	51
5.1.3 Schubhäufigkeit im Kollektiv „chronische Pankreatitis“	52
5.1.4 ACE-Aktivität in den einzelnen Kollektiven	52
5.1.4.1 ACE-Aktivität und Alter	53
5.1.4.2 ACE-Aktivität und Geschlecht	54
5.1.4.3 ACE-Aktivität und BMI	54
5.1.4.4 ACE-Aktivität und Krankheitsdauer	55
5.1.4.4.1 Dauer Chronische Pankreatitis	55
5.1.4.4.2 Dauer Diabetes mellitus 1	56
5.1.4.4.3 Dauer Diabetes mellitus 2	57

5.1.4.5 ACE-Aktivität und Schubhäufigkeit bei chronischer Pankreatitis	57
5.1.5 I/D-Polymorphismen	58
5.1.6 Elastase 1	59
5.1.7 Glukose	59
5.1.8 HbA1c	60
5.1.9 Glukagon-Spiegel	61
5.1.10 C-Peptid	61
5.1.11 C-Peptid/Glukose	62
5.2. Vergleiche und Korrelationen im Kollektiv „chronische Pankreatitis“	63
5.2.1 ACE-Aktivität und Elastase 1	63
5.2.2 ACE-Aktivität und Glukagon	63
5.2.3 ACE-Aktivität und Glukagon/Blutzucker-Quotient	63
5.2.4 ACE-Aktivität und C-Peptid	64
5.2.5 ACE-Aktivität und C-Peptid/Blutzucker-Quotient	64
5.2.6 I/D-Polymorphismus und Elastase 1	65
5.2.7 Elastase 1 mit und ohne ACE-Hemmer	65
5.2.8 Elastase 1 und C-Peptid	66
5.2.9 Elastase 1 und C-Peptid/Blutzucker-Quotient	66
5.2.10 Elastase 1 und Glukagon/Blutzucker-Quotient	67
5.2.11 I/D-Polymorphismus und ACE-Aktivität	67
5.2.12 I/D-Polymorphismus und C-Peptid	68
5.2.13 I/D-Polymorphismus und C-Peptid/Glukose-Quotient	69
5.2.14 I/D-Polymorphismus und Glukagon/Blutzucker-Quotient	69
5.3 Vergleiche und Korrelationen im Kollektiv „Diabetes“	70
5.3.1 Diabetes Mellitus Typ 1	70
5.3.1.1 ACE-Aktivität und Elastase (Kollektiv ohne ACE-Hemmer)	70
5.3.1.2 ACE-Aktivität und C-Peptid	71
5.3.1.3 Elastase und C-Peptid	71
5.3.2 Diabetes Mellitus Typ 2	72
5.3.2.1 I/D-Polymorphismus und Elastase	72
5.3.2.2 I/D-Polymorphismus und C-Peptid	72
5.4 Vergleiche und Korrelationen im Kontrollkollektiv	73
5.4.1 I/D-Polymorphismen und C-Peptid	73
5.4.2 I/D-Polymorphismen und Glukagon/Blutzucker-Quotient	73
5.4.3 I/D-Polymorphismen und Elastase 1	74
6. Diskussion	75
7. Zusammenfassung	85

8. Summary	86
9. Anhang	87
10. Literaturverzeichnis	91
11. Erklärung	98
12. Lebenslauf	99
13. Danksagung	100

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin-converting-enzyme
α -SMA	α -smooth muscle actin
AT	Angiotensin
BMI	Body Mass Index
(c)AMP	(cyclisches) Adenosin Monophosphat
CASR	engl.: calcium sensing receptor
CD36	engl.: cluster of differentiation 36
CEL-Gen	Carboxyl-Ester Lipase-Gen
CFTR	engl.: cystic fibrosis transmembrane conductance receptor
COX-2	Cyclooxygenase-2
CP	Chronische Pankreatitis
CTRC	Chymotrypsin C
DNA	engl.: desoxyribonukleinsäure
DM	Diabetes mellitus
ECM	engl.: extracellular matrix, extrazelluläre Matrix
EDTA	Ethylendiaminotetraessigsäure
engl.	englisch
EPI	exokrine Pankreasinsuffizienz
ERP	endoskopisch-retrograde Pankreatikographie
FFA	freie Fettsäuren
gACE,	auf den männlichen Keimzellen vorkommende ACE-Form
GAD ₆₅	engl.: glutamic acid decarboxylase
GFAP	engl.: glial fibrillary acid protein
GIP	glukoseabhängiges insulinotropes Peptid
GLP-1 und -2	glukagon like peptide-1 und -2
GLUT 4	Glukosetransporter 4-Protein
H ₂ O ₂	Wasserstoffperoxid
HLA	engl.: human leukocyte antigene
HNF-1 α , -1 β , -4 α	engl.: hepatocyte nuclear factor -1 α , -1 β oder -4 α
I/D	Insertion/Deletion
IGF	engl.: insulin-like growth factor
IGF-1	engl.: insulin like growth factor
IL-1, -6, -8	Interleukin 1, -6, -8
IGT	engl.: impaired glucose tolerance
IFG	engl.: impaired fasting glucose

IPF-1	engl.: insulin promoter factor-1
LPL	Lipoproteinlipase
Max.	Maximum
MCP- 1	engl.: monocyte chemoattractant Protein-1
Min.	Minimum
MODY1-6	maturity onset diabetes of the young
MRT	Magnetresonanztomographie
NADPH	engl.: nicotinamid-adenin-dinukleotid-phosphat
NeuroD1	engl.: neurogenic differentiation 1, ein Transkriptionsfaktor
NO	Stickstoffmonoxid
OGTT	oraler Glukosetoleranztest
PABA	p-Aminobenzoessäure
PDGF	engl.: platelet derived growth factor
PI3K	Phosphoinositol-3 Kinase
PP	pankreatisches Polypeptid
PPAR γ	engl.: peroxisome proliferator activated receptor γ
PRSS1-3	kationisches Trypsinogen, Serin-Protease 1-3
PSC	pankreatische Sternzellen
PTF1A	engl.: pancreas transcription factor 1, subunit α
RAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
ROS	engl.: reactive oxygene species
sACE	auf den somatischen Zellen vorkommende ACE-Form
SD	engl.: standard deviation, Standardabweichung
SPINK1	engl.: Serine Protease Inhibitor, Kazal Typ 1
Tab.	Tabelle
TCP	tropische kalzifizierende Pankreatitis
TGF- β	engl.: transforming growth factor - β
TNF	Tumornekrosefaktor
UCP-2	engl.: uncoupling protein-2
WBN/Kob rats	Wistar Bonn/Kobori Ratten

Tabellenverzeichnis

1 Literaturübersicht

Tab. 1: Klassifikation des Diabetes Mellitus

2 Material und Methoden

Tab. 1 a) Chemikalien für die DNA-Aufbereitung

Tab. 1 b) Geräte für die DNA-Aufbereitung

Tab. 2 a) Chemikalien für die PCR

Tab. 2 b) Geräte für die PCR

Tab. 3 a) Chemikalien zur Durchführung der Gelelektrophorese und des anschließenden Fotos

Tab. 3 b) Geräte zur Durchführung der Gelelektrophorese

Tab. 4 a) Chemikalien zur Glukagonbestimmung

Tab. 4 b) Geräte zur Glukagonbestimmung

Tab. 5 a) Chemikalien zur ACE-Bestimmung

Tab. 5 b) Geräte zur ACE-Bestimmung

Tab. 6 a) Chemikalien zur C-Peptidbestimmung

Tab. 6 b) Geräte zur C-Peptidbestimmung

Tab. 7 a) Chemikalien zur Bestimmung der fäkalen Elastase

Tab. 7 b) Geräte zur Bestimmung der fäkalen Elastase

3 Ergebnisse

Tab. 1: Alter

Tab. 2: Geschlecht

Tab. 3: BMI

Tab. 4: BMI in den Gruppen

Tab. 5: Krankheitsdauer

Tab. 6: Anzahl der Schübe im Kollektiv „chronische Pankreatitis“

Tab. 7: ACE-Aktivität

Tab. 8: ACE-Aktivität und Alter

Tab. 9: ACE-Aktivität und Geschlecht

Tab. 10: ACE-Aktivität und BMI

Tab. 11: Dauer der chronischen Pankreatitis und ACE-Aktivität

Tab. 12: Dauer des Diabetes mellitus 1 und ACE-Aktivität

Tab. 13: Dauer des Diabetes mellitus 2 und ACE-Aktivität

Tab. 15: Anzahl und Verteilung der I/D-Polymorphismen

Tab. 16: Elastase 1 in den einzelnen Kollektiven

Tab. 17: Blutzuckerspiegel in den einzelnen Kollektiven

Tab. 18: HbA1c in den einzelnen Kollektiven

Tab. 19: Glukagon-Spiegel in den einzelnen Kollektiven

Tab. 20: C-Peptidspiegel in den einzelnen Kollektiven

Tab. 21: C-Peptid/Glukose-Quotient in den einzelnen Kollektiven

Abbildungsverzeichnis

Ergebnisse:

Abb. 1.1: ACE-Aktivität in den verschiedenen Kollektiven

Abb. 2.1: Zusammenhang von ACE-Aktivität und Elastase bei Patienten mit chronischer Pankreatitis

Abb. 2.2: Zusammenhang von ACE-Aktivität und Glukagonspiegel

Abb. 2.3: Zusammenhang von Glukagon/Blutzucker-Quotient und ACE-Aktivität

Abb. 2.4: Zusammenhang von ACE-Aktivität und C-Peptid

Abb. 2.5: Zusammenhang von ACE-Aktivität und C-Peptid/Blutzucker-Quotient

Abb. 2.10: Zusammenhang von I/D-Polymorphismus und Elastase 1

Abb. 2.11: Einfluss von ACE-Hemmern auf die Elastase

Abb. 2.14: Verhältnis von C-Peptid und Elastase

Abb. 2.12: Zusammenhang von C-Peptid/Blutzucker-Quotient und Elastase

Abb. 2.13: Zusammenhang von Glukagon/Blutzucker-Quotient und Elastase

Abb. 2.6: Zusammenhang I/D-Polymorphismus und ACE-Aktivität

Abb. 2.7: Zusammenhang von I/D-Polymorphismen und C-Peptid

Abb. 2.8: Zusammenhang von I/D-Polymorphismen und C-Peptid/Glukose-Quotient

Abb. 2.9: Zusammenhang von I/D-Polymorphismus und Glukagon/Blutzucker-Quotient

Abb. 2.16: ACE-Aktivität und Elastase bei Diabetes mellitus 1

Abb. 2.18: Korrelation von ACE-Aktivität und C-Peptid bei Diabetes mellitus 1

Abb. 2.17: Zusammenhang Elastase und C-Peptid

Abb. 2.19: Zusammenhang von I/D-Polymorphismus und Elastase

Abb. 2.20: Zusammenhang von I/D-Polymorphismus und C-Peptid

Abb. 2.22: Zusammenhang von I/D-Polymorphismus und C-Peptid im gesunden Kontrollkollektiv

Abb. 2.23: Zusammenhang von I/D-Polymorphismus und Glukagon-Blutzucker-Quotient

Abb. 2.24: Zusammenhang von I/D-Polymorphismus und Elastase im gesunden Kontrollkollektiv

1. Einleitung

Störungen der exokrinen Pankreasfunktion und die chronische Pankreatitis sind Erkrankungen mit einer komplexen und vielfältigen Genese. Neben den häufigen Ursachen einer toxischen Schädigung und einer Obstruktion des Ausführungsganges sind eine Vielzahl anderer Auslöser bekannt, und nicht selten wird der auslösende Faktor letztendlich nicht gefunden. Die bekannten möglichen Auslöser einer Pankreatitis führen nur bei einem relativ geringen Teil von Patienten zu dieser Erkrankung. Es liegt also die Vermutung nahe, dass die Vulnerabilität für die Entwicklung dieser Erkrankungen von weiteren Faktoren abhängt.

In histologischen Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, dass es bei einer chronischen Pankreatitis zu einer Insuffizienz als Folge einer Organfibrose kommt, welche sich vor allem im Bereich des „islet exocrine interface“, also dem Grenzbezirk zwischen endo- und exokrinem Pankreasgewebe abspielt. Bei länger bestehender Inflammation kann es neben einer exokrinen Insuffizienz durch den Untergang von insulinproduzierenden Beta-Zellen des endokrinen Pankreas zu einem Diabetes mellitus (Typ 3c) kommen. Ebenso ist bekannt, dass bei langjährigem Typ 1 und Typ 2 Diabetes mellitus auch die exokrine Pankreasfunktion nachlassen kann.

In einer populationsbezogenen Studie zur exokrinen Pankreasfunktion mit nahezu 1000 Teilnehmern fiel auf, dass Patienten, die ACE-Hemmer eingenommen hatten, eine bessere Pankreasfunktion aufwiesen (Rothenbacher, Low et al. 2005).

Am „islet exocrine interface“ konnte ein besonders hohes Vorkommen von Komponenten des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAS) gezeigt werden. Wie in vielen anderen Organen existiert auch im Pankreas ein lokales RAS, das unabhängig vom systemischen RAS ist und zahlreiche Auswirkungen auf die endokrine und exokrine Funktion der Bauchspeicheldrüse ausübt. Auch in der Pathophysiologie von Pankreaserkrankungen wie Diabetes mellitus, akuter und chronischer Pankreatitis oder Pankreasfibrose wird der Einfluss eines pathologisch erhöhten RAS vermutet. Ein Schlüsselenzym in der RAS-Kaskade ist das Angiotensin-converting-enzyme (ACE). Ein Polymorphismus des für ACE kodierenden Genabschnittes, der I/D-Polymorphismus, moduliert die individuelle Plasma-ACE-Aktivität und ist für etwa die Hälfte der interindividuellen Schwankungen dieser Aktivität ursächlich. Es stellt sich also die Frage, ob ein Zusammenhang zwischen der ACE-Aktivität, diesem Genpolymorphismus und mit Fibrose einhergehenden Pankreaserkrankungen besteht. In der vorliegenden Studie wird der Einfluss von ACE-Aktivität und I/D-Polymorphismus auf die endo – und exokrine Funktionsminderung bei chronischer Pankreatitis, Typ 1 und Typ 2 Diabetes mellitus untersucht.

2. Zielsetzung der Studie

1) Es stellt sich die Frage, ob die genetisch festgelegte RAS-Aktivität einen Einfluss auf die Progredienz einer chronischen Pankreatitis hat. Dies überprüften wir durch Messung der ACE-Aktivität bei Patienten mit chronischer Pankreatitis und die Ermittlung des I/D-Genotyps.

2) Wir überprüften in dieser Studie, wie das Zusammenspiel von exo- und endokriner Insuffizienz bezogen auf die Höhe der ACE-Aktivität einzuordnen ist:

a) In einem Kollektiv von Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz und chronischer Pankreatitis verglichen wir hierzu die ACE-Aktivität mit der Höhe des C-Peptids als Marker der endokrinen Funktion, um herauszufinden, ob bei Patienten mit bereits bestehender Pankreatitis die RAS-Aktivität die Entwicklung einer endokrinen Pankreasinsuffizienz beeinflusst.

b) Wir überprüften, ob beim Typ 1-Diabetes mellitus die Höhe des RAS einen Einfluss auf die exokrine Funktion hat, indem wir in einem Kollektiv von Typ 1-Diabetikern die ACE-Aktivität mit der exokrinen Pankreasfunktion verglichen.

In einem weiteren Kollektiv von Typ 1 und 2 Diabetikern ohne exokrine Pankreasinsuffizienz überprüften wir den Zusammenhang zwischen Höhe des C-Peptids mit der Elastase 1 im Stuhl als Marker der exokrinen Pankreasfunktion.

3) Den gleichen Zusammenhang überprüften wir auch in einem Kollektiv von Typ 2-Diabetikern, allerdings anhand der I/D-Polymorphismen, welche die ACE-Aktivität widerspiegeln sollten. Bei den Typ 2-Diabetikern wählten wir als Marker der RAS-Aktivität nicht die Enzymaktivität im Serum, sondern die genetischen Polymorphismen, da die meisten Patienten in diesem Kollektiv den aktuellen Leitlinien entsprechend mit ACE-Hemmern therapiert waren. Dadurch wäre die ACE-Aktivität im Plasma falsch niedrig gewesen.

3. Literaturübersicht

3.1 Das Pankreas

3.1.1 Überblick über die Physiologie und Histologie des Pankreas

Das Pankreas ist eine im Oberbauch liegende Drüse, deren Hauptfunktionen in der Produktion von Verdauungsenzymen und verschiedenen Hormonen der Glukosehomöostase und des postprandialen Stoffwechsels liegen. Es setzt sich aus einem endokrinen und einem exokrinen Anteil zusammen.

3.1.1.1 Das endokrine Pankreas

Der endokrine Teil des Pankreas besteht aus spezialisierten Zellen, die um kapilläre Netzwerke gruppiert sind, den Langerhans'schen Inseln. Etwa 0,7-1 Million Inseln sind im exokrinen Pankreasgewebe verteilt. Sie machen aber insgesamt nur 1% der Gesamtmasse des Organs aus und liegen überwiegend im Caudabereich des Pankreas. Jede Insel enthält etwa 300 Zellen, davon 75% β -Zellen, welche das Zentrum der Insel bilden. In der Peripherie der Inseln befinden sich v.a. α -, γ - und δ -Zellen (Tikellis, Cooper et al. 2006).

In den Langerhans'schen Inseln bilden die α -Zellen Glukagon, die β -Zellen Insulin, die δ -Zellen Somatostatin und die PP-Zellen pankreatisches Polypeptid. Diese Hormone dienen in erster Linie der Glukosehomöostase. Die Inselzellen bilden außerdem noch verschiedene neuronenspezifische Marker wie die Tyrosinhydroxylase und die Neuronenspezifische Enolase (Tikellis, Cooper et al. 2006, Leung and Ip 2006).

Das Blut fließt dabei von den zentral gelegenen β -Zellen vorbei an den anderen, peripher gelegenen α -, γ - und δ - Zellen und dann zu den Azinuszellen. Dies lässt vermuten, dass das Insulin parakrine Effekte auf die anderen endokrinen und die exokrinen Pankreaszellen hat (Go V. L. W., DiMagno E. P., et al., 1993).

3.1.1.2 Das exokrine Pankreas

Die funktionelle Einheit des exokrinen Pankreas ist die Azinuszelle, deren Hauptfunktion in der Produktion und Speicherung von hydrolytischen Enzymen besteht, welche zur Spaltung von Kohlenhydraten, Fetten und Proteinen benötigt werden. Es handelt sich hierbei um α -Amylase, Proteasen, Lipase und weitere fettspaltende Enzyme. Um eine steuerbare Exozytose zu ermöglichen, werden sie getrennt von den kontinuierlich sezernierten Proteinen in Granula gespeichert (Leung and Ip 2006). Insgesamt produziert das Pankreas 2,5 l Sekret pro Tag, welches sich aus Wasser, Bikarbonat, Chlorid, Enzymen und Proteaseinhibitoren zusammensetzt. Lipase, Amylase und verschiedene Proteasen wie Trypsin, Chymotrypsin, Elastase,

Phospholipase A, Carboxypeptidase werden als inaktive Vorstufe sezerniert, Nuklease, Lipase und Amylase dagegen in aktiver Form, da sie das Organgewebe nicht schädigen (Go V. L. W., DiMagno E. P., et al. 1993). Im Duodenum ist im Bürstensaum der Enterozyten das Enzym Enterokinase lokalisiert, welches die Proenzyme spaltet und so aktiviert (Leung and Ip 2006).

Die pankreatischen Azinuszellen können sich in Folge bestimmter Stimuli wie Pankreatitis, Pankreaskarzinom, Mukoviszidose und Blockierungen im Gangsystem in Pankreasgangzellen umwandeln (Bockman 1997). Sogar eine Umwandlung von Azinuszellen in Hepatozyten wurde beschrieben (Shen, Horb et al. 2003).

Eine Dysfunktion der Azinuszellen kommt bei Erkrankungen wie der akuten, chronischen oder autoimmunen Pankreatitis, exokrinen Pankreasinsuffizienz und Neoplasien vor.

3.1.1.2.1 Das Pankreasgangsystem

Das Gangsystem des Pankreas setzt sich aus intralobulären und interlobulären Gängen sowie dem Hauptgang zusammen. Hier werden Bikarbonat, Ionen und Flüssigkeit sezerniert. Das Pankreasgangsystem dient zum Einen als struktureller Rahmen für das Azinusgewebe, zum Anderen werden hierüber die Sekrete der Azini in das Duodenum transportiert, außerdem bildet es selbst Sekrete (Go V. L. W., DiMagno E. P., et al. 1993).

3.1.1.2.2 Die Pankreassternzellen

Bei der Entstehung einer Fibrose im Rahmen von chronischen Erkrankungen des Pankreas spielen die pankreatischen Sternzellen („stellate cells“, kurz PSCs), eine entscheidende Rolle (Omary, Lugea et al. 2007).

Bei den PSCs handelt es sich um Myofibroblasten-ähnliche Zellen, die im exokrinen Teil des Pankreas vorkommen. Sie machen etwa 4 % des pankreatischen Gewebes aus. Die PSCs gehören zu den ortstständigen Zellen im exokrinen Pankreas. Die Lokalisation ist der periazinäre, aber auch perivaskuläre und periduktale Raum (Omary, Lugea et al. 2007; Zhao and Burt 2007). Morphologisch zeichnen sie sich durch lange zytoplasmatische Fortsätze aus, mit welchen sie die Basis der Azini umgeben. Hierauf bezieht sich auch der Name dieser Zellen, „Stellate Cells“, welcher sich vom lateinischen Wort „Stella“, Stern, ableitet. In ihrer Funktion ähneln sie den hepatischen Sternzellen (Omary, Lugea et al. 2007). Ähnliche Sternzellen kommen auch in anderen Organen wie den Nieren und der Lunge vor (Keane, Strieter et al. 2005; Liu 2006). Sie regulieren den Druck in den Gängen und Blutgefäßen des Pankreas durch Kontraktion, vermittelt durch Endothelin-1 (Masamune, Satoh et al.

2005), speichern Vitamin A und Lipide. Des Weiteren sind sie fähig extrazelluläre Matrix, Adhäsionsmoleküle und verschiedene Chemokine als Reaktion auf Zytokine und Wachstumsfaktoren zu produzieren. Durch Produktion von Proteasen und deren Inhibitoren steuern sie außerdem das Geweberemodelling (Shek, Benyon et al. 2002; Phillips, McCarroll et al. 2003) und haben eine phagozytenähnliche Wirkung (Shimizu 2008).

Morphologisch bestehen einige Unterschiede zu normalen Fibroblasten, welche auf das breite Spektrum potentieller Eigenschaften der Sternzellen hinweisen. Die PSCs besitzen Intermediärfilamente wie Desmin, GFAP („glial fibrillary acid protein“), Vimentin und Nestin (Apte, Haber et al. 1998; Bachem, Schneider et al. 1998). Diese sind sonst charakteristisch für andere Zelltypen wie Mono-, Astro-, Leukozyten, Fibroblasten, Endothelzellen oder neuroepitheliale Stammzellen.

Die Aktivierung der PSCs erfolgt mittels auto- und parakriner Stimuli. Auslöser sind oxidativer Stress, Ethanol und seine Metaboliten (Acetaldehyd), erhöhter Blutzucker sowie Zytokine und eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems. Insulin wirkt trophisch auf die PSC und hemmt genau wie IGF-1 (Insulin like growth factor) die Apoptose der PSCs (Shimizu 2008).

Die phagozytische Aktivität der PSCs wird reguliert durch PPAR γ und Expression von CD36. Profibrogenetische Zytokine wie TGF- β , TNF- α und IL-1 senken die phagozytische Kapazität von aktivierten PSC (Shimizu, Kobayashi et al. 2005). Die Aktivierung der PSCs führt zur Proliferation, zur Synthese von Komponenten der Extrazellulärmatrix, zur Migration der PSCs zum geschädigten Gewebe und zur Kontraktion (Shimizu 2008).

Bei der akuten nekrotisierenden Pankreatitis sind die PSCs bei der Gewebereparatur von Bedeutung (Yokota, Denham et al. 2002; Zimmermann, Gloor et al. 2002; Kishi, Takeyama et al. 2003; Lugea, Nan et al. 2006). Hierbei erfolgt die Aktivierung der PSCs vor allem über die Mediatoren PDGF, TGF- β 1 und Angiotensin II (Apte, Haber et al. 1999; Menke and Adler 2002; Mews, Phillips et al. 2002; Apte and Wilson 2004; Jaster 2004). Bei einer andauernden Aktivierung gerät vermutlich die Gewebereparatur durch die kontinuierliche Stimulation der Sternzellen bei chronischer Pankreatitis außer Kontrolle. In diesem Rahmen kommt es zu einer Überproduktion von Kollagen durch die PSCs und in der Folge zu einer Pankreasfibrose (Omary, Lugea et al. 2007).

3.1.2 Pankreaserkrankungen

3.1.2.1 Diabetes mellitus

Bei Diabetes mellitus handelt es sich um eine Störung des Glukosestoffwechsels unterschiedlicher Ätiologie. Infolge verminderter Insulinsekretion aus den β -Zellen im

Pankreas, verminderter Insulinwirkung in den peripheren Geweben (Insulinresistenz) oder einer Kombination aus beidem kommt es zu einem erhöhten Blutzuckerspiegel mit typischen Komplikationen mit Schäden an verschiedenen Organen wie der Nieren, der Augen, der Nerven und der Blutgefäße (AmericanDiabetesAssociation 2009).

Im Jahr 2000 waren weltweit geschätzt etwa 171 Millionen Menschen betroffen (Wild, Roglic et al. 2004), davon allein in den USA 19 Millionen Erwachsene (Abuissa, Jones et al. 2005). Diese Zahl wird sich bis zum Jahr 2030 wahrscheinlich mehr als verdoppeln, da sie mit dem Alter der Bevölkerung, dem Anteil an Übergewichtigen und der Urbanisierung zusammenhängt (Wild, Roglic et al. 2004; AmericanDiabetesAssociation 2009).

Die klinischen Symptome sind vielseitig. Die chronische Hyperglykämie verursacht unspezifische Symptome wie Polyurie, Polydipsie und Gewichtsverlust, seltener Polyphagie und Sehstörungen. Auch Wachstumsstörungen bei jugendlichem Diabetes mellitus und Infektanfälligkeit können auf eine chronische Hyperglykämie hinweisen. Akute und lebensbedrohliche Komplikationen sind die Ketoazidose und der nicht-ketotische, hyperosmolare Zustand, beides Folgen des absoluten bzw. relativen Insulinmangels. Spätfolgen sind mikro- und makroangiopathische Erkrankungen. Die diabetestypische Mikroangiopathie betrifft Augenhintergrund, Nieren und Nerven (Retino-, Nephro- und Neuropathie). Die Makroangiopathie manifestiert sich häufig als koronare Herzerkrankung, die zum akuten Myokardinfarkt führen kann, als periphere arterielle Verschlusskrankheit und als Erkrankung der hirnzuführenden Gefäße, was zum Schlaganfall führen kann. Besonders hoher Leidensdruck wird durch das diabetische Fußsyndrom verursacht, was durch schlecht heilende Wunden, Nekrosen und Charcotgelenke gekennzeichnet ist und zu Minor- und Major-Amputationen führen kann.

Vor allem auf diese Folgen des Diabetes mellitus sind die erhöhte Morbidität und Mortalität zurückzuführen. Auch arterielle Hypertonie und Fettstoffwechselstörungen kommen gehäuft bei Diabetikern vor (Resnick, Foster et al. 2006; AmericanDiabetesAssociation 2009).

Ist der Glukosespiegel im Blut eines Patienten erhöht, aber noch nicht hoch genug um die Diagnose Diabetes mellitus zu stellen, spricht man von IGT („impaired glucose tolerance“, eingeschränkte Glukosetoleranz), und IFG („impaired fasting glucose“, eingeschränkter Nüchternblutzucker). Die IFG ist definiert als Nüchternblutzucker von 100-125 mg/dl. Besteht zwei Stunden nach Durchführung eines oralen Glukosetoleranztestes (OGTT) ein Blutzuckerwert von 140-199 mg/dl spricht man von einer IGT. Dabei beschreiben IFG und IGT keine eigenen Krankheitsentitäten, sondern

Risikofaktoren für die Entwicklung eines Diabetes mellitus. Die Einteilung der verschiedenen Diabetestypen 1-4 erfolgt nach der Ätiologie (s. Tab. 1).

Der Diabetestyp 1 ist definiert als absoluter Insulinmangel infolge β -Zelldestruktion. Bei diesem Typ finden sich serologisch Hinweise auf einen Autoimmunprozess wie Inselzellautoantikörper, Insulinautoantikörper, Antikörper gegen „glutamic acid decarboxylase“ (GAD₆₅) und Autoantikörper gegen die Tyrosinphosphatasen IA-2 und IA-2 β . Auch bestimmte genetische Marker wie HLA-Assoziationen mit Verbindung zu DQA- und DQB-Genen sowie das DRB-Gen kommen gehäuft vor. Etwa 5-10% der Diabetiker leiden an Typ 1 Diabetes mellitus. Obwohl die meisten Patienten in Kindheit oder Jugend erkranken, ist auch ein Krankheitsbeginn in der achten oder neunten Lebensdekade noch möglich. Der Krankheitsverlauf kann stark variieren. Bei Kindern ist er oft sehr rapide, bei Erwachsenen oft eher schleichend. Während die Einen erstmals mit einer Ketoazidose manifest werden, besteht bei Anderen über längere Zeit ein mäßig erhöhter Nüchternbutzucker, der in akuten Stresssituationen wie Infektionen in eine schwere Hyperglykämie oder Ketoazidose umschlagen kann. In den Endstadien ist die Insulinsekretion oft sehr gering oder völlig fehlend, messbar am reduzierten oder nicht messbarem C-Peptid im Plasma (Resnick, Foster et al. 2006).

Die Funktion des C-Peptids besteht in der Herstellung der Struktur des Insulins: Es richtet die A- und B-Kette des Insulins so aus, dass die richtigen Disulfidbrücken zwischen den Ketten gebildet werden können. Nach Abspaltung des C-Peptids liegt dann das C-terminale Ende der B-Kette frei, über welches das Insulin mit den Insulinrezeptoren interagiert. Noch in den Beta-Zellen des Pankreas wird das Proinsulinmolekül in Insulin und C-Peptid gespalten und dann in äquimolaren Mengen mit Insulin in den Blutkreislauf freigesetzt (Wahren, Ekberg et al. 2000).

Die meisten Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus sind schlank. Viele leiden noch an anderen Autoimmunerkrankungen wie M. Basedow, Hashimotothyreoiditis, M. Addison, Vitiligo, Zöliakie, Autoimmunhepatitis, Myasthenia gravis und perniziöser Anämie. Seltener finden sich typische Zeichen eines Typ 1 Diabetes mellitus, ohne dass sich ein autoimmuner Prozess nachweisen lässt. Man spricht von idiopathischem Diabetes mellitus, wenn keine Ursache gefunden werden kann. Nur eine Minderheit der Typ-1-Diabetiker fällt in diese Kategorie, und oft handelt es sich dabei um Afrikaner oder Asiaten (AmericanDiabetesAssociation 2009).

**Tab. 1: Klassifikation des Diabetes Mellitus
(American Diabetes Association 2009)**

- I Typ 1 Diabetes (β -Zell-Zerstörung mit folgendem absolutem Insulinmangel)
Immunvermittelt, idiopathisch
- II Typ 2 Diabetes
variierend von einer primären Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel bis hin zu einem primär sekretorischen Defekt mit Insulinresistenz
- III Weitere spezifische Typen
 - a) genetische Defekte der β -Zellfunktion (Chromosom 12, HNF-1 α (MODY3), Chromosom 7, Glucokinase (MODY2), Chromosom 20, HNF-4 α (MODY1), Chromosom 13, Insulin promoter factor-1 (IPF-1; MODY4), Chromosom 17, HNF-1 β (MODY5), Chromosom 2, NeuroD1 (MODY6), Mitochondriale DNA, weitere)
 - b) Genetische Defekte in der Insulinwirkung (Typ A Insulinresistenz, Leprechaunismus, Rabson-Medenall Syndrom, Lipoatropher Diabetes, weitere)
 - c) Erkrankungen des exokrinen Pankreas (Pankreatitis, Trauma, Pankreatektomie, Neoplasie, Zystische Fibrose, Hämochromatose, Fibrokalkuläre Pankreatopathie, weitere)
 - d) Endokrinopathien (Akromegaliem, Cushing Syndrom, Glukagonom, Phäochromozytom, Hyperthyreose, Somatostatinom, Aldosteronom, weitere)
 - e) Medikamenten- oder Chemikalieninduziert (Vacor, Pentamidine, Nicotinsäure, Glukokortikoide, Schilddrüsenhormone, Diazoxide, β -adrenerge Agonisten, Thiazide, Dilantin, α -Interferon, weitere)
 - f) Infektionen (Kongenitale Röteln, Zytomegalievirus, weitere)
 - g) Seltene Formen des immunvermittelten Diabetes („Stiff-man-syndrome“, Anti-Insulin-Rezeptor-Antikörper, weitere)
 - h) Weitere genetische Syndrome, welche mit Diabetes assoziiert sind (Down Syndrom, Klinefelter Syndrom, Turner Syndrom, Wolfram Syndrom, Friedreichs Ataxie, Chorea Huntington, Laurence Moon Biedl Syndrom, Myotone Dystrophie, Porphyrie, Prader Willi Syndrom, weitere)
- IV Gestationsdiabetes

Bei Typ 2 besteht eine Kombination aus peripherer Insulinresistenz und relativem Insulinmangel. Dieser Typ bleibt oft lange unerkannt, während das Ausmaß der Hyperglykämie schon zur Verursachung von Schäden ausreicht. Nach Angaben der

American Diabetes Association sind etwa 90-95% der Diabetiker von diesem Typ betroffen. Viele werden ihr ganzes Leben nicht insulinabhängig. Die genaue Pathogenese der Entwicklung dieser Erkrankung ist nicht eindeutig bekannt. Die meisten dieser Patienten sind adipös, das allein kann schon zu einem gewissen Grad eine periphere Insulinresistenz bewirken. Eine abdominelle Betonung der Körperfettverteilung kann auch bei nicht übergewichtigen Personen zu einer peripheren Insulinresistenz führen.

Die Entwicklung einer Ketoazidose ist bei Typ 2-Diabetikern extrem selten. Als akute Komplikation wird eher ein hyperosmolares Koma beobachtet. Oft ist die Insulinkonzentration bei Typ 2 Diabetikern normal oder sogar erhöht, jedoch in Bezug auf den erhöhten Blutzucker relativ zu niedrig. Risikofaktoren für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 sind hohes Alter, Adipositas, Bewegungsmangel, ein früher bestandener Gestationsdiabetes, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie und bestimmte ethnische Gruppen. Die genetische Prädisposition ist sehr viel höher als beim Diabetes mellitus Typ 1 (AmericanDiabetesAssociation 2009). Der Diabetes mellitus Typ 2 ist außerdem stark mit dem metabolischen Syndrom assoziiert, welches Adipositas (v. a. abdominal), Dyslipidämie (erhöhte Triglyceride und/oder erniedrigtes HDL) und arterielle Hypertonie beinhaltet. Dieses Syndrom ist im Rahmen des westlichen Lebensstils weltweit stark zunehmend.

Bei Typ 3 a-h existieren verschiedene Ursachen. Monogenetische Defekte der β -Zellen verursachen den autosomal dominant vererbten MODY (engl. für maturity onset diabetes of the young). Bis jetzt wurden genetische Variationen an sechs Genorten identifiziert (z.B. Glukokinasegen). Genetische Defekte der Insulinwirkung beruhen auf einer sehr seltenen Mutation des Insulinrezeptors und können in der klinischen Ausprägung von einer Hyperinsulinämie oder mäßigen Hyperglykämie bis zu einem schweren Diabetes reichen. Schädigungen des exokrinen Pankreas durch Pankreatitis, Trauma, Infektion, Operationen und Karzinome können eine Insuffizienz des endokrinen Pankreas bedingen. In diesem Fall spricht man von einem Diabetes mellitus Typ 3 c.

Die dem Typ 3 c Diabetes zugrunde liegenden Pankreaserkrankungen sind zu etwa 76% chronische Pankreatitis, 8% Hämochromatose, 9% Pankreaskarzinome, 4% zystische Fibrose und 3% Z. n. Pankreasoperation (Hardt, Brendel et al. 2008). Adenokarzinome können über einen bislang unbekanntem Mechanismus schon bei kleiner Größe mit einem Diabetes assoziiert sein. Auch zystische Fibrose und Hämochromatose führen oft zu dieser Erkrankung. Endokrine Erkrankungen können bei Erhöhung eines insulinantagonistischen Hormons Ursache eines Diabetes sein. Dazu gehören z.B. Akromegalie, Cushing-Syndrom, Glukagonom und

Phäochromozytom. Auch eine Somatostatinom- oder Hyperaldosteronämie-induzierte Hypokaliämie hemmt die Insulinsekretion. Diabetogene Medikamente oder Chemikalien, die zu dieser Erkrankung führen, sind Nikotinsäure, Glukokortikoide, Schilddrüsenhormone, Diazoxide, β -adrenerge Agonisten, Thiazide, α -Interferon und andere. Eine vollständige Zerstörung der β -Zellen kann durch Vacor- und Pentamidin-Infusion erreicht werden. Infektionserkrankungen, die mit einem Diabetes assoziiert sein können, sind kongenitale Röteln, Coxsackie B, Cytomegalievirus, Adenovirus und Mumps. Seltene Formen von immunvermittelten Diabetes sind das Stiff-man-Syndrom oder Autoimmunerkrankungen, bei denen Anti-Insulin-Rezeptor-Antikörper auftreten können wie z.B. Systemischer Lupus erythematoses. Andere genetische Syndrome, die gehäuft mit Diabetes mellitus assoziiert sind, sind das Down-Syndrom, Klinefelter-Syndrom, Turner-Syndrom, Wolframs-Syndrom, Friedreichsataxie, Chorea Huntington, Laurence-Moon-Biedl-Syndrom, Myotone Dystrophie, Porphyrrie, Prader-Willi-Syndrom und andere.

Typ 4-Diabetes mellitus beschreibt den Gestationsdiabetes. Definitionsgemäß sollte die Glukoseintoleranz erstmals im Rahmen einer Schwangerschaft diagnostiziert werden. Die Prävalenz reicht in den USA von 1-14% aller Schwangeren (AmericanDiabetesAssociation 2009).

Für die Diagnose eines Diabetes mellitus müssen entweder Symptome eines Diabetes und ein Zufallsblutzucker (unabhängig von einer Mahlzeit) über 200 mg/dl oder ein Nüchternblutzucker über 125 mg/dl oder ein pathologischer OGTT mit einem Blutzucker von über 200 mg/dl nach 2 Stunden nachgewiesen worden sein. Bei positiven Testergebnis muss der angewandte Test an einem anderen Tag zur Bestätigung wiederholt werden. Der HbA1c spielt bei der Diagnose eines Diabetes mellitus noch keine Rolle, soll aber voraussichtlich in zukünftigen Leitlinien in Deutschland als Diagnosekriterium verankert werden.

Laut American Diabetes Association sind fast alle Diabetiker den Typen 1 und v. a. 2 zuzuordnen. Aktuelleren Studien zufolge ist der Diabetes mellitus 3 c jedoch weitaus häufiger als aus dieser Schätzung hervorgeht (Resnick, Foster et al. 2006).

Patienten mit einer akuten Pankreatitis leiden in der akuten Phase zu 50% unter einer erniedrigten Glukosetoleranz, welche in 1-5% der Fälle als dauerhafter Diabetes mellitus bestehen bleibt (Warren, Fallis et al. 1950; Scuro 1984). Bei chronischer Pankreatitis findet sich eine Prävalenz von 50%, bei chronisch kalzifizierender Pankreatitis sogar von bis zu 90% für einen Diabetes mellitus (Gullo, Fontana et al. 1977).

In Autopsien konnten bei 5,3% nicht-diabetischen Personen und bei 11,2% diabetischen Personen Zeichen einer chronischen Pankreatitis nachgewiesen werden

(Blumenthal, Probst et al. 1963). Insgesamt kommt es bei Diabetikern doppelt so oft zu morphologischen Veränderungen im exokrinen Pankreas als bei gesunden Vergleichspersonen. Eine andere Studie mit Autopsien zeigte, dass bei einem Kollektiv mit 0,5% klinisch manifesten chronischen Pankreatitiden 13% morphologische Veränderungen einer chronischen Pankreatitis zeigten. 19% von letzteren hatten einen klinisch manifesten Diabetes, während nur 7% ohne chronische Pankreatitis einen manifesten Diabetes hatten (Olsen 1978).

Aus diesen Daten lässt sich schließen, dass die bis dahin geltenden Inzidenzen und Prävalenzen von chronischer Pankreatitis und Diabetes mellitus 3 c viel zu niedrig geschätzt sind.

3.1.2.1.1 Glukagon und Glukosehomöostase bei Diabetes mellitus

Glukagon ist ein kontrainsulinäres Hormon. Es stimuliert die Glukoseproduktion in der Leber bei erniedrigten Blutzucker (Baetens, Malaisse-Lagae et al. 1979). Glukose stimuliert die Insulinfreisetzung und hemmt, wie auch Insulin selbst, die Glukagonsekretion (Gosmanov, Szoke et al. 2005). Das Peptidhormon Glukagon wird in den α -Zellen in den Langerhans'schen Inseln des Pankreas gebildet und hat seine Funktion in der Steigerung des Blutzuckers, der adäquate Reiz für seine Sekretion ist ein Abfall der Blutzuckerkonzentration. Das Proglukagonmolekül, aus dem das Glukagon abgespalten wird, enthält neben dem Glukagon noch zwei weitere Peptide, die eine dem Glukagon ähnliche Struktur aufweisen und deshalb Glukagon like peptide-1 und -2 (GLP-1 und -2) genannt werden (Löffler, Biochemie und Pathobiochemie, 2002). Da in den Inseln das Blut von den β - zu den α -Zellen fließt, ist eine Beeinflussung der Glukagonsekretion durch Insulin möglich (Diao, Asghar et al. 2005). Sowohl bei Diabetikern als auch bei Patienten mit pankreatischen Tumoren (Glukagonomen) findet sich eine gestörte Glukagonreaktion speziell auf Hypoglykämien, was auf eine α -Zell-Funktionsstörung hinweist. Dabei ist die Glukagonreaktion auf andere Stimuli meist noch intakt (Diao, Asghar et al. 2005; Gosmanov, Szoke et al. 2005). Dies spricht gegen eine strukturelle Störung der α -Zellen (Gerich, Langlois et al. 1973; Cryer, Davis et al. 2003).

In Studien (Gosmanov, Szoke et al. 2005) konnte gezeigt werden, dass bei Typ 1 Diabetikern ein Abfall der Insulinsekretion aus den β -Zellen, und damit ein Abfall der ständigen intrainsulären α -Zell-Blockade durch Insulin, das Signal für die Glukagonsekretion während Hypoglykämien ist und dass eine adäquate Expression von Insulin-Rezeptoren auf den α -Zellen notwendig für die Glukose-abhängige Glukagonfreisetzung ist. Dies erklärt, warum es bei einem Mangel an β -Zellen mit

einem Abfall von intrainsulären Insulin zu unzureichenden Reaktionen von Glukagon auf Hypoglykämien kommt (Diao, Asghar et al. 2005).

Die Rolle der Inkretinhormone GIP und GLP-1 besteht in der Stimulation der Insulinsekretion nach Nahrungsaufnahme. GLP-1 supprimiert zudem noch Glukagon (Tikellis, Cooper et al. 2006), beide stimulieren die β -Zell-Neogenese, -Wachstum und -Differenzierung und hemmen die Apoptose. GLP-1 kann den Glukosespiegel beim Typ 2-Diabetiker reduzieren, GLP-1-Analoga werden als Antidiabetika eingesetzt. Im Tierexperiment hat ihr Einsatz sogar einen Anstieg der β -Zellmasse zur Folge (Ribeiro-Oliveira, Nogueira et al. 2008).

3.1.2.2 Akute Pankreatitis

Klinisch zeichnet sich die akute Entzündung der Bauchspeicheldrüse durch akut einsetzende Oberbauchschmerzen, mehr als auf das dreifache erhöhte Spiegel von Verdauungsenzymen wie pankreatische Amylase und Lipase im Blut und charakteristische Zeichen in der Bildgebung aus. Zu diesen zählen MRT-morphologisch ein pankreatisches Ödem, „stranding“ des peripankreatischen Fettgewebes und Flüssigkeitsansammlungen (Whitcomb 2010). Es kommt zu einer Azinuszellnekrose, Hämorrhagie und Entzündung der Drüse (Leung and Ip 2006). Die Ätiologie der akuten Pankreatitis ist vielfältig. 80% der akuten Pankreatitiden werden durch Gallensteine und Alkoholabusus verursacht. Weiter Auslöser sind Medikamente und idiopathische Ursachen.

Die Erkrankung beginnt mit einer Gewebeschädigung, worauf eine akute, oft überschießende Entzündungsantwort folgt (Whitcomb 2010). Die gemeinsame Endstrecke im Erkrankungsverlauf besteht dann in einer Autodigestion des Organs durch zu frühe, noch vor dem Eintritt ins Duodenum aktivierte Proenzyme. Einer Pankreatitis liegt oft entweder eine frühzeitige Aktivierung oder ein reduzierter Abbau von Trypsin zu Grunde. Neben proteolytischen Enzymen und Lipase werden Kinine und anderen vasoaktive Substanzen wie Angiotensin II aktiviert (Agarwal and Pitchumoni 1993; Lembeck and Griesbacher 1996). Der Plasmaspiegel von Renin ist während einer akuten Pankreatitis erhöht (Greenstein, Krakoff et al. 1987; Pitchumoni, Agarwal et al. 1988).

Während eine akute Pankreatitis bei dem Großteil der Patienten mild verläuft, kommt es in 20% der Fälle zu einem schweren Verlauf mit erhöhter Morbidität und Mortalität (Oruc, Papachristou et al. 2009). Die Mortalitätsrate der akuten Pankreatitis liegt bei etwa 10%, bei schwerer nekrotisierender Pankreatitis sogar bei bis zu 30%.

Die Therapie der akuten Pankreatitis besteht in erster Linie in Allgemeinmaßnahmen. Weitere Strategien bestehen in der Verabreichung von Antibiotika, Antioxidantien, Zytokinantagonisten und Hemmern des RAS (Leung and Ip 2006).

3.1.2.3 Chronische Pankreatitis

Eine chronische Pankreatitis verläuft in Form von schubweise rezidivierenden akuten Pankreatitiden oder einem chronisch destruierenden Prozess und führt im Laufe der Zeit zu irreversiblen Parenchymschäden und -nekrosen, chronischen Entzündungsvorgängen, Zellverlust, Fibrose und letztendlich exo- und endokrinen Funktionsverlust sowie typischerweise abdominellen Schmerzen. Dabei ist das exokrine Gewebe meist stärker betroffen als das endokrine (Go V. L. W., DiMagno E. P., et al. 1993). Die chronische Pankreatitis kann alkoholinduziert sein, mit Gallensteinen oder obstruktiver Pankreatitis zusammenhängen (Hardt, Bretz et al. 2001). Die Inzidenz und Prävalenz der chronischen Pankreatitis werden in verschiedenen Studien sehr unterschiedlich angegeben, was zumindest teilweise auf große Unterschiede in den diagnostischen Verfahren zurückzuführen ist. So schwanken allein in Dänemark die Angaben über Inzidenzen der chronischen Pankreatitis zwischen 4/100 000 bis 26,4/100 000 (Copenhagen pancreatitis study 1981; Dite, Stary et al. 2001; Lankisch, Assmus et al. 2002; Levy, Barthet et al. 2006). Geografische Unterschiede kommen noch hinzu (Joergensen, Brusgaard et al. 2010). Insgesamt wird für westliche Länder die jährliche Inzidenz mit etwa 3,5-4/100 000 angegeben (Dominici and Franzini 2002). Die Prävalenz für eine exokrine Pankreasinsuffizienz liegt in einer großen Studie etwa bei 12,9 % oder 8,2 % (Rothenbacher, Low et al. 2005).

Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Männern bei 45 Jahren, bei Frauen bei 42 Jahren. Männer sind häufiger als Frauen betroffen. Ein erhöhter Alkoholkonsum ist sicherlich der wichtigste Risikofaktor, aber auch Raucher haben ein zweifach erhöhtes Risiko. Besonders bei Männern ist ein deutlicher Zusammenhang zwischen chronischer Pankreatitis und Tabakrauchen zu beobachten. Unsichere Risikofaktoren sind z. B. Malnutrition sowie ein Mangel an Spurenelementen wie Zink. In einer populationsbezogenen Studie konnten Rothenbacher et al. zudem einen protektiven Effekt von ACE-Hemmern zeigen (Go V. L. W., DiMagno E. P., et al. 1993, Rothenbacher, Low et al. 2005) .

Auch in Tierversuchen milderten ACE-Hemmer bei chronischer Pankreatitis die Fibrose ab (Kuno, Yamada et al. 2003). Es bestehen große Unterschiede bezüglich der Ursachen einer chronischen Pankreatitis in verschiedenen Altersgruppen. Bei den >59-jährigen ist sie weitaus seltener als bei jüngeren Patienten. Dies hängt mit den

Ursachen zusammen: etwa 84% der Fälle werden durch Alkoholabusus verursacht, das mittlere Alter beträgt in dieser Gruppe 47 Jahre. Hereditäre Pankreatitiden und Cystische Fibrose treffen eine Patientengruppe mit einem medianen Alter von 25-29 Jahren bei insgesamt 2% aller Fälle. Die idiopathische Pankreatitis hat zwei Altersgipfel: der erste liegt um das 50. Lebensjahr, der zweite um das 70. Lebensjahr. Die idiopathische Pankreatitis kommt bei 9% aller Fälle vor. Auch genetische, idiopathische und autoimmune Ursachen sind möglich (Omary, Lugea et al. 2007; Joergensen, Brusgaard et al. 2010).

Die hereditäre Pankreatitis beruht in zwei Dritteln der Fälle auf einer Mutation der Trypsinogen-Gene PRSS1-3 (Rebours, Boutron-Ruault et al. 2009). Sie ist relativ selten und tritt oft schon vor dem 20. Lebensjahr auf. Sie wird mit einer Penetranz von 80% und einer variablen Expressivität autosomal dominant vererbt. Die Klinik besteht in rezidivierenden Schüben von akuten Pankreatitiden. Das Risiko für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms ist 50-fach erhöht (Comfort and Steinberg 1952). Eine gain-of-function-Mutation von PRSS1 erhöht, eine loss-of-function-Mutation von PRSS2 senkt das Risiko, an einer Pankreatitis zu erkranken. Eine weitere genetische Ursache für chronische Pankreatitiden liegt im CTRC-Gen, welches für das in den Azinuszellen gebildete Chymotrypsin C kodiert. Seine Funktion ist die Zerstörung von frühzeitig aktivierten Trypsin. Im Vergleich zur Normalbevölkerung ist das Risiko für Patienten mit einem entsprechenden Gendefekt an einer chronischen Pankreatitis zu erkranken 5-fach erhöht.

Eine Mutation im CASR (engl.: Calcium Sensing Receptor) kann zu einer Kalziumdysregulation führen und die Entwicklung einer Pankreatitis zur Folge haben. Sind die Kalziumspiegel durch eine dadurch bedingte Dysregulation reduziert, kommt es zu einer verminderten Trypsinaktivierung und einem vermehrten Trypsinogenabbau. Wenn die Kalziumspiegel erhöht sind, ist dies umgekehrt.

Ein erhöhtes SPINK1 (engl.: Serine Protease Inhibitor, Kazal Typ 1), welches als Akute Phase Protein und spezifischer Trypsin-Inhibitor bei der akuten Pankreatitis im Pankreas erhöht sein kann, ist mit der chronischen Pankreatitis assoziiert. Es ist mit einer Häufigkeit von 1-4% oft in der Population vertreten (Aoun, Chang et al. 2008). Zuletzt ist noch der CFTR (engl.: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Receptor) zu nennen. Mutationen in diesem Gen führen zur Mucoviszidose. Aufgrund der Vielzahl an Mutationsvariationen konnte noch nicht für alle Variationen ein Zusammenhang mit der chronischen Pankreatitis belegt werden (Whitcomb 2010). Neu entdeckt wurde das CEL-Gen (kodiert für die Carboxyl-Ester Lipase, eine Komponente des Pankreassaftes), welches eine exokrine Fibrose und Diabetes

verursacht. Interessant ist dabei, dass ein Enzym, welches in im exokrinen Pankreas produziert wird, eine Funktionsstörung des endokrinen Pankreas verursacht.

Genetisch begründete Risikofaktoren einer akuten Pankreatitis sind zum Beispiel die familiäre Hyperlipidämie, v.a. die Hyperlipoproteinämie Typ I durch Lipoproteinlipase(LPL)-Mutation oder Apolipoprotein C-II-Defizit (Wilson, Hata et al. 1993; Simon, Weiss et al. 2001; Tsuang, Navaneethan et al. 2009). Allerdings entwickelt nur ein Teil dieser Patienten eine akute Pankreatitis. Vor allem in Zusammenhang mit anderen genetischen Variationen erkranken Patienten mit Hyperlipidämie an einer klinisch manifesten Pankreatitis. Hier sind CFTR- und TNF- α -Varianten zu nennen. Es handelt sich also um multifaktorielle genetische Komponenten.

Die autoimmune Pankreatitis zeichnet sich durch eine T-Zellinfiltration um die Pankreasgänge herum und starke Fibrose des exokrinen Pankreas aus. Es finden sich Autoantikörper gegen das exokrine, manchmal auch gegen das endokrine Pankreasgewebe. Oft besteht ein β -Zellschaden mit der Folge der erhöhten Prävalenz für einen Diabetes mellitus. Charakteristisch ist ein Rückgang der exo- und endokrinen Dysfunktion nach Kortisongabe (Japan Pancreas Society, 2002).

Klinisch imponiert die chronische Pankreatitis zum einen durch anhaltende, nicht kolikartige, tiefliegende Oberbauchschmerzen, die gürtelförmig zu den Seiten bis in den Rücken oder in die linke Schulter ausstrahlen können. Gelegentlich fallen sie besonders als Spätschmerz nach dem Essen oder Alkoholkonsum auf. Etwa 50 % der Patienten mit alkoholinduzierter chronischer Pankreatitis leiden unter chronischen Schmerzen, der kleinere Anteil hat intermittierende Attacken oder ist schmerzfrei. Bei alkoholinduzierter Pankreatitis folgt der Schmerz meist 12-48 Stunden nach dem Alkoholkonsum. Besonders bei nicht-alkoholinduzierter Pankreatitis gibt es aber auch Verläufe ohne diese typischen Schmerzattacken. Im Verlauf nimmt die Frequenz und der Schweregrad dieser Schmerzattacken unabhängig von der Ätiologie ab.

Weitere Symptome einer chronischen Pankreatitis sind Malabsorption und Steatorrhö, die erst ab einem Verlust der Lipase- und Trypsinsekretion von > 90% auftritt, pankreatischer Diabetes mellitus, der meist vergleichsweise mild verläuft und weitere wie extrahepatische Gallenwegsobstruktion (Go V. L. W., DiMagno E. P., et al. 1993). Bei vielen Patienten mit chronischer Pankreatitis liegt auch eine Malnutrition vor.

Winter et al. und Tandon et al. fanden einen signifikant niedrigeren BMI bei Patienten mit CP als in der Kontrollgruppe (Tandon, George et al. 1969; Winter, Marks et al. 2001) Die Inzidenz von Malnutrition liegt je nach Studie zwischen 31% und 67%, gemessen am BMI und Albumin oder Körpergewicht und Präalbumin (Sakorafas, Farnell et al. 2000; Dominguez-Munoz, Iglesias-Garcia et al. 2007). Dies hat einen Mangel an vielen essentiellen Nahrungsbestandteilen wie fettlöslichen Vitaminen,

Spurenelementen (Meier, Ockenga et al. 2006) und Antioxidantien (Bhardwaj, Thareja et al. 2004) zur Folge.

Bei der Diagnostik findet man meist laborchemisch erhöhte Pankreasenzyme. Zeigen sich in der Bildgebung wie Ultraschall und Röntgen Kalzifikationen, erhöht das die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer chronischen Pankreatitis auf 90%.

Abdomineller Schmerz und Gewichtsverlust sprechen, wenn sie über einige Monate hinweg bestehen, für eine chronische Pankreatitis oder ein Pankreaskarzinom, bei seit > 18 Monaten bestehenden Beschwerden ist die chronische Pankreatitis wahrscheinlicher. Bei unspezifischen sonographischen Befunden bieten sich zur weiteren Diagnostik Pankreasfunktionstests an, zur Differenzierung zwischen chronischer Pankreatitis und Pankreaskarzinom kann eine Darstellung der Pankreasgänge mittels ERP erfolgen (Go V. L. W., DiMagno E. P., et al. 1993).

3.1.2.4 Exokrine Pankreasinsuffizienz

Die exokrine Pankreasinsuffizienz (EPI) wird aufgrund der hohen Reserve des Organs meist erst ab einem Verlust der funktionellen Kapazität von > 90% klinisch manifest. Eine Steatorrhö tritt erst ab einer Reduktion der pankreatischen Lipasesekretion auf <10% der normalen Menge auf.

Die Messung der fäkalen Elastase 1 im Stuhl ist ein relativ sensitiver und spezifischer Test zur Messung der Pankreasinsuffizienz (Nunes, Pontes et al. 2003). Bei der Elastase 1 handelt es sich um ein Glykoprotein mit proteolytischer Aktivität, es ist im Darm sehr stabil und resistent gegenüber dem Abbau durch andere Proteasen und Bakterien und lässt sich außerdem sehr gut von supplementiertem Pankreasenzym unterscheiden. Es korreliert gut zu der Menge der Enzymsekretion des Pankreas. Die Konzentration der fäkalen Elastase ist etwa fünfmal so hoch wie die Konzentration der Elastase im Pankreassaft. Dieser Test gilt als der sensitivste und spezifischste indirekte Pankreasfunktionstest (Nunes, Pontes et al. 2003).

Eine Korrelation der EPI zu dem Alkoholkonsum der Patienten konnte festgestellt werden, wobei insbesondere langjähriger Alkoholkonsum (mindestens 6-12 Jahre mit >80 g Alkoholaufnahme pro Tag) zu einer relevanten Pankreasschädigung führt. Weitere prädisponierende Faktoren sind Nikotinkonsum und männliches Geschlecht. Auch Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus (Hardt, Hauenschild et al. 2003) oder Gallensteine sowie eine stattgehabte Cholezystektomie erhöhen die Empfindlichkeit für die Entwicklung einer exokrinen Pankreasinsuffizienz (Hardt, Bretz et al. 2001).

Die Inzidenz der exokrinen Pankreasinsuffizienz ist von Land zu Land unterschiedlich. Sie wird in klinischen und autoptischen Studien zwischen 1,6/100 000/Jahr in einer Studie aus der Schweiz und etwa 23/100 000/Jahr in Finnland angegeben (Dite, Stary

et al. 2001). Die Prävalenz liegt in Deutschland bei 6,4/100 000 (Lankisch, Assmus et al. 2002). Eine populationsbezogene Studie wies bei 55- bis 75-jährigen asymptomatischen, gesunden Individuen bei 13% eine exokrine Pankreasinsuffizienz mit $< 200\mu\text{g}$ Elastase 1/g Stuhl nach, was weit über der bis dahin vermuteten Häufigkeit dieser Erkrankung liegt. Eine noch höhere Prävalenz von 18% fand sich bei den insulinabhängigen Diabetikern (Low, Stegmaier et al. 2004). Zwei weitere Autopsiestudien liegen vor, die dieses Ergebnis stützen (Olsen 1978). Insgesamt deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass sowohl die chronische Pankreatitis als auch die exokrine Pankreasinsuffizienz klinisch weit unterschätzt sind.

Der Einfluss der chronischen Pankreatitis auf Malnutrition ist noch unklar. Allerdings wird eine exokrine Pankreasinsuffizienz gehäuft bei Patienten mit Osteoporose und Vitamin D-Mangel gefunden (Mann, Stracke et al. 2003).

3.1.2.5 Beziehung zwischen exo- und endokriner Pankreasinsuffizienz

Eine gleichzeitige endo- und exokrine Pankreasinsuffizienz kann auf verschiedene Weise zustande kommen. Ein Diabetiker kann zusätzlich eine exokrine Pankreasinsuffizienz entwickeln, ein Patient mit einer primären Erkrankung des exokrinen Pankreas kann einen Diabetes mellitus (Typ 3 c) entwickeln oder exo- und endokrines Gewebe werden gleichzeitig durch das gleiche Agens geschädigt, z. B. bei Autoimmun- oder genetischen Erkrankungen (Hardt, Brendel et al. 2008).

Auf anatomischer Ebene zeigen sich funktionelle Zusammenhänge von endo- und exokrinen Pankreas. Etwa 75% der Zellen der Langerhans'schen Inseln stehen in Verbindung zu den exokrinen Zellen. Vor allem sind dies die Glukagon- und Somatostatin-sezernierenden Zellen, welche in der Peripherie der Inseln liegen. 15% der β -Zellen haben Verbindungen zu den Gangzellen. Es existiert ein portales insulo-azinäres System, durch welches die Azinuszellen auf para- und endokrine Weise von den Inselzellhormonen reguliert werden können (Lifson, Kramlinger et al. 1980). Die einzelnen Effekte der Inselzellhormone auf die Azinuszellen können unterschieden werden in trophische Effekte, die von Insulin und PP ausgehen, und atrophische Effekte durch Glukagon und Somatostatin. So bewirkt Insulin eine Stimulation der Proteinsynthese und Zellteilung der Azinuszellen, das pankreatische Polypeptid führt zu einem Anstieg der DNA-Synthese. Glukagon und Somatostatin hemmen dagegen die exokrine Pankreasfunktion und führen nach längerer Infusion im Tierexperiment zu einer azinären Atrophie (Salter, Davidson et al. 1957; Greenberg, Mitznegg et al. 1977; Henderson, Daniel et al. 1981).

Neben dem Fehlen des trophischen Insulineffektes auf die azinären Zellen (Foulis and Stewart 1984) könnten auch eine diabetische Mikroangiopathie, welche durch arterielle

Defekte zu einer Fibrose führt (Lohr and Kloppel 1987), der suppressive Effekt hoher zirkulierender Glukagonlevel (Dyck, Rudick et al. 1969) und andere Darmhormone wie Somatostatin oder Pankreatisches Polypeptid (Ertan, Arimura et al. 1984) eine endokrine Ursache der exokrinen Dysfunktion darstellen.

Eine Korrelation der EPI zu dem Alkoholkonsum der Patienten konnte festgestellt werden, wobei insbesondere langjähriger Alkoholkonsum (mindestens 6-12 Jahre mit >80 g Alkoholaufnahme pro Tag) zu einer relevanten Pankreasschädigung führt.

Weitere prädisponierende Faktoren sind Nikotinkonsum und männliches Geschlecht. Auch Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus (Rathmann, Haastert et al. 2001; Hardt, Hauenschild et al. 2003) oder Gallensteine sowie stattgehabte Cholezystektomien erhöhen die Empfindlichkeit für die Entwicklung einer exokrinen Pankreasinsuffizienz (Hardt, Bretz et al. 2001).

Histologische Befunde im exokrinen Pankreas von frisch diagnostizierten Typ 1-Diabetikern zeigen eine schwere azinäre Atrophie in insulinarmen, glukagonreichen Inseln, aber ein normales azinäres Gewebe in der Umgebung insulinenthaltender Zellen (Foulis and Stewart 1984). Bei länger bestehendem Diabetes mellitus Typ 1 dagegen zeigt sich eine Gewichtsreduktion des gesamten Pankreas mit einer histologisch belegbaren Atrophie des exokrinen Pankreas. Es findet sich eine 2/3-Reduktion der glukagonreichen Lappen, aber trotz β -Zellverlust keine Atrophie der PP-enthaltenden Lappen (Phillips, Rowe et al. 1999).

Entsprechend den morphologischen Befunden ist die exokrine Funktion bei Diabetes mellitus 1 und 2 reduziert, allerdings bei Typ 1 ausgeprägter als bei Typ 2 (Hardt, Hauenschild et al. 2003). In einer Studie wurde eine Korrelation zwischen fäkaler Elastase 1 und der residuellen β -Zell-Funktion sowie der metabolischen Kontrolle gefunden. Bei Typ 2 Diabetikern findet sich in 12% der Fälle eine schwere und in 30% eine moderate oder schwere exokrine Funktionsminderung (Rathmann, Haastert et al. 2001). Chey et al. demonstrierten sogar bei 55% (Chey, Shay et al. 1963) und Vacca et al. bei 73% (Vacca, Henke et al. 1964) der Diabetiker im Test eine verminderte exokrine Funktion. Hardt et al. konnten bei 57% der Typ 1- und bei 35% der Typ 2-Diabetiker eine abnorme Pankreasfunktion zeigen (Hardt, Krauss et al. 2000). Nunes et al. zeigten 36% der Diabetiker eine exokrine Insuffizienz, bei den Kontrollen in 5% (Nunes, Pontes et al. 2003). Ein Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und reduzierter fäkaler Elastase 1 wurde insbesondere bei schlechter Blutzuckereinstellung und bei adipösen Diabetikern gefunden. Adipositas alleine ist dagegen nicht mit einer Pankreasinsuffizienz assoziiert, ebenso wenig wie die Dauer des Diabetes, die Dauer und Art der Diabetestherapie, das Vorliegen einer peripheren Polyneuropathie, Alkoholkonsum oder andere gastrointestinale Erkrankungen

(Rathmann, Haastert et al. 2001). Andere Autoren beschreiben eine Erniedrigung der Elastase bei männlichem Geschlecht und Alkoholkonsum beim Typ 2-Diabetiker (Hardt, Hauenschild et al. 2003).

Bei Typ 1-Diabetikern korreliert der exokrine Funktionsverlust mit der Dauer des Diabetes und der verminderten C-Peptidsekretion, welche ein Parameter für die residuelle β -Zellfunktion ist. Das Ausmaß des exokrinen Funktionsverlustes ähnelt der von Patienten mit chronischer Pankreatitis ohne Diabetes mellitus (Hardt, Hauenschild et al. 2003).

Die pankreatische Atrophie bei länger bestehendem Diabetes mellitus zeichnet sich im Gegensatz zur chronischen Pankreatitis v.a. durch eine äzinäre Atrophie und nur geringe Anzeichen einer Fibrose aus (Lohr and Kloppel 1987).

Eine gleichzeitige Entstehung endo- und exokriner Insuffizienz kann genetische oder autoimmune Gründe haben, wie Gendefekte, z.B. IPF-1 (Pankreasagenesie), HNF1B (Aplasie des dorsalen Pankreas), PTF1A und EIF2AK3, sowie die Mutation der Carboxyl-Ester-Lipase (CEL), (Kobayashi, Nakanishi et al. 1990; Taniguchi, Okazaki et al. 2003; Raeder, Johansson et al. 2006; Hardt, Brendel et al. 2008).

3.1.2.6 Zusammenhang von endo- und exokriner Pankreasfunktion

Nakamura et al. untersuchten den Zusammenhang von endo- und exokriner Pankreasfunktion bei Patienten mit chronischer Pankreatitis. Dabei zeigten sie einen besonders starken Abfall der C-Peptid-Exkretion im Urin bei kalzifizierender Pankreatitis, einen etwas geringeren bei nicht-kalzifizierender und außerdem eine Reduktion des Glukagonspiegels im Plasma. Die residuelle Kapazität des exokrinen Gewebes korrelierte dabei stark mit der C-Peptid-Exkretion im Urin und dem Plasma-Glukagon (Nakamura, Imamura et al. 1996).

Zalewski konnte anhand der Insulin- und C-Peptidspiegel im Plasma demonstrieren, dass die β -Zellfunktion bei Patienten mit akuter und chronischer Pankreatitis reduziert ist (Zalewski 1996).

Keller et al. wiesen ebenfalls eine Reduktion des Glukagonanstiegs nach Stimulation durch Arginin bei Patienten mit chronischer Pankreatitis nach. Ein Vergleich mit der exokrinen Pankreasfunktion anhand der Messung der Ausscheidung von PABA im Urin nach oraler Verabreichung von BT-PABA weist auf eine parallele Einschränkung der exo- und endokrinen Funktion hin (Keller, Szollosy et al. 1984).

Auf der anderen Seite untersuchten Cavalot et al. in einer Studie den Einfluss der residuellen β -Zellfunktion bei Typ 1-Diabetikern auf die exokrine Pankreasfunktion (Cavalot, Bonomo et al. 2004). Hierbei konnten sie zeigen, dass die exokrine Pankreasfunktion, gemessen an der fäkalen Elastase-1 im Stuhl, in Abhängigkeit von

der residuellen Insulinsekretion nachlässt. Auch eine Insulinzufuhr von außen konnte den Effekt der endogenen Insulinproduktion hier nicht ersetzen. Dadurch erklärten die Autoren dieser Studie die hohe Prävalenz exokriner Pankreasinsuffizienz bei Typ 1-Diabetikern.

3.1.2.7 Pankreasfibrose

Der gemeinsame charakteristische Befund bei Patienten mit chronischer Pankreatitis, Pankreaskarzinom und Diabetes mellitus ist eine progressive Fibrose und der folgende Verlust von funktionellem Gewebe, welches durch extrazelluläre Matrix und Amylin ersetzt wird (Gepts and Lecompte 1981; Longnecker 1982). Dabei findet sich die Fibrose bei chronischer Pankreatitis v. a. im exokrinen Gewebe und bei Diabetes mellitus im endokrinen Gewebe (Ko, Hong et al. 2006).

In fibrotischem Gewebe von Patienten mit chronischer Pankreatitis finden sich reichlich α -SMA-exprimierende Zellen, welche als einzige Zellen Prokollagen α 1-mRNA synthetisieren. Daraus folgt, dass die PSCs (Pankreatischen Sternzellen) als α -SMA-exprimierende Zellen die Hauptfabrikanten des Fibrosekollagens sind (Bachem, Schneider et al. 1998; Haber, Keogh et al. 1999; Casini, Galli et al. 2000; Kloppel, Detlefsen et al. 2004).

Die physiologische Bedeutung der PSCs besteht in der Gewebereparatur, wie z. B. bei der akuten nekrotisierenden Pankreatitis (Yokota, Denham et al. 2002; Zimmermann, Gloor et al. 2002; Kishi, Takeyama et al. 2003; Lugea, Nan et al. 2006). Normalerweise reduziert sich die Anzahl der PSCs bei Abnahme des inflammatorischen Prozesses. Eine chronische Schädigung führt aber durch Versagen der Reparaturregulation zu einem ständigen Aufrechterhalten des aktivierten Phänotyps, einer chronischen Entzündung, Proliferation der PSCs und im Verlauf zu einer Fibrose (Neuschwander-Tetri, Bridle et al. 2000; Perides, Tao et al. 2005). Somit kann die Fibrose als Konsequenz eines Wundheilungsprozesses bei chronisch schädigenden Stimuli betrachtet werden (Whitcomb 2004; DiMagno and Dimagno 2006).

Eine bedeutende Rolle bei der Pathogenese der pankreatischen Fibrose scheint das Zytokin TGF- β 1 zu spielen. Es vermittelt die Fibrose in Herz, Nieren/Glomeruli, bei der idiopathischen Lungenfibrose und bei Lebererkrankungen (Waltenberger, Lundin et al. 1993; Yoshioka, Takemura et al. 1993). Es ist in den pankreatischen Azinus- und Gangzellen lokalisiert (Slater, Williamson et al. 1995; Ishihara, Hayasaka et al. 1998) und das TGF- β 1-Vorläuferprotein kann in entzündeten Gewebe mit Fibrose bei chronischer Pankreatitis nachgewiesen werden (van Laethem, Deviere et al. 1995). Ist die Expression von TGF- β 1 hochreguliert bzw. nach rezidivierenden akuten Pankreatitiden fördert dieses Zytokin die Entwicklung von pankreatischer Fibrose und

Destruktion des exokrinen Pankreas (Lee, Gu et al. 1995). TGF- β 1-Hemmung führt zur Reduktion von ECM-Protein in Ratten (Menke, Yamaguchi et al. 1997).

Bei akuten und chronischen Entzündungen und Hypoxie kommt es außerdem zu einer Hochregulation des RAS im Pankreas (Ip, Kwan et al. 2003). Über verschiedene Mediatoren aktiviert es die PSCs und die Expression von TGF- β . Angiotensin II induziert über AT1-Rezeptoren die Azinuszellapoptose während der Fibroseentstehung bei der Pankreatitis der Ratte (Wang, Zhang et al. 2004). Es steigert im Verlauf von Erkrankungen des Pankreas und anderer Organe die Proliferation von Mesangiumzellen, Herzfibroblasten, Sternzellen in der Leber und die Synthese von extrazellulären Matrixproteinen, weshalb es zur Entstehung einer Fibrose kommt (Oruc, Lamb et al. 2004).

Hohe Dosen von ACE-Hemmern wie Lisinopril supprimieren die Überexpression von TGF- β 1-mRNA, vermindern die Kollagenablagerungen im Pankreas und senken die Anzahl an α -SMA-positiven Zellen (aktivierte PSCs). Sie vermindern die chronische Inflammation und Fibrose im Pankreas von männlichen WBN/Kob Ratten (Kuno, Yamada et al. 2003). Auch der Einsatz AT1-Rezeptorantagonisten vermindert die Infiltration von inflammatorischen Zellen und die Azinusatrophie und damit die Fibrose (Oruc, Lamb et al. 2004; Wang, Zhang et al. 2004; Ko, Hong et al. 2006; Leung 2007). Kuno et al. konnten durch Lisinopril ein effektives Absinken der ACE-Aktivität im Plasma und Geweben wie Lunge und Niere erreichen, nicht jedoch im Pankreas. Trotzdem war ein Effekt auf das Pankreasgewebe zu beobachten, der möglicherweise durch andere Faktoren verursacht wird (Kuno, Yamada et al. 2003). Tsang et al. zufolge sind ATII-Rezeptorblocker hierbei den ACE-Hemmern überlegen (Tsang, Ip et al. 2003).

Für das endokrine Pankreas (Rattenmodell) zeigten Yuan L et al. einen protektiven Effekt auf die Inselzellfunktion bei RAS-Blockade durch Perindopril oder Telmisartan nach fettreicher Diät. Sie fanden Hinweise darauf, dass dieser Effekt über eine Herunterregulation der Inselinflammation, des oxidativen Stresses, des Stresses des endoplasmatischen Retikulums und der Apoptose geschieht (Yuan, Li et al. 2010). PSCs wurden vor allem in Arealen gefunden, die reich an nekrotischen und entzündeten Stellen waren und viele Zytokine, Wachstumsfaktoren und ROS (engl.: reactive oxygen species) enthielten. Wahrscheinlich werden sie nur in Gegenwart eines nekrotischen und /oder inflammatorischen Prozesses aktiviert (Omary, Lugea et al. 2007). Chronisch schädigende Stimuli können Alkoholabusus (Ethanol und seine Metaboliten wie Acetaldehyd), Obstruktion des Pankreasganges, metabolische Fehlfunktionen oder Folgen genetischer Defekte sein (Whitcomb 2004; DiMagno and Dimagno 2006), ebenso stimuliert ein erhöhter Blutzucker die PSC (Shimizu 2008) und

verschlimmert so die pankreatische Inflammation und Fibrose (Ko, Hong et al. 2006). Auch Insulin wirkt trophisch auf die PSC und hemmt so genau wie IGF die Apoptose der PSCs (Andren-Sandberg and Hardt 2008). Oxidativer Stress und Zytokine führen außerdem zur Aktivierung der PSCs (Shimizu 2008).

Mediatoren, die zur Aktivierung der PSCs führen, sind Wachstumsfaktoren (PDGF, TGF- β 1), Zytokine (IL-1, -6, -8, TNF- α), Hormone, intrazelluläre Signalmoleküle und Transkriptionsfaktoren, Angiotensin II und ROS (Apte, Haber et al. 1999; Luttenberger, Schmid-Kotsas et al. 2000; Mews, Phillips et al. 2002). Aktivin A (TGF- β -Familie) erhöht die Kollagen- und TGF- β 1-Sekretion (Ohnishi, Miyata et al. 2003). Endothelin-1 kann in der Ratte die Migration und Kontraktion von PSCs induzieren (Masamune, Satoh et al. 2005). Aktivierte PSC können wiederum autokrine Faktoren wie PDGF, TGF- β 1, Zytokine (IL-1, -6, TRAIL) produzieren, welche den aktiven Phänotyp aufrechterhalten. Denselben Effekt haben auch proinflammatorische Moleküle wie Cyclooxygenase-2 (COX-2) (Shek, Benyon et al. 2002; Phillips, McCarroll et al. 2003; Aoki, Ohnishi et al. 2007).

Unter all diesen unterschiedlichen Mediatoren, welche während einer Pankreatitis freigesetzt werden und die PSC-Aktivität regulieren können, haben sich PDGF (Proliferation, Migrationspotential), TGF- β 1 und Angiotensin II (Induktion der Expression von α -SMA und ECM-Proteinen) in verschiedenen Experimenten als die wichtigsten Faktoren erwiesen (Menke and Adler 2002; Apte and Wilson 2004; Jaster 2004).

Bei Diabetikern findet sich diese Fibrose und Amyloidose v. a. im „islet exocrine interface“, die Amyloidose auch innerhalb der Inseln (Hayden, Karuparthi et al. 2007). Diese Fibrose ist bei den Diabetikern v.a. in Pankreaskörper und –schwanz lokalisiert, nicht jedoch im Pankreaskopf, welcher im Gegensatz zu den anderen beiden Pankreasteilen reich an pankreatischem Polypeptid ist (Foulis and Stewart 1984). Auch ein erhöhter Einfluss von Renin, wie am Beispiel von Ren2-Ratten demonstriert wurde, führt zu Remodelling-Vorgängen und Pankreasfibrose. Diese ist im „islet exocrine interface“ lokalisiert, einer wichtigen anatomischen und funktionellen Region, die den neurovaskulären Bestand mit afferenten und efferenten Gefäßen enthält und eine Kommunikation zwischen endo- und exokrinen Pankreas erlaubt. Hier finden sich Ablagerungen von frühem fibrillärem Kollagen sowie ein zelluläres Remodelling der Perizyten. Innerhalb der Langerhans'schen Inseln und den β -Zellen ließen sich dagegen keine Unterschiede zu gesunden Kontrollen im Sinne von Apoptose oder bzw. Fibrose nachweisen (Hayden and Sowers 2007).

In vitro führt eine hochdosierte Glukosebehandlung zu einer Hochregulation verschiedener RAS-Komponenten (Angiotensinogen, AT1a-Rezeptoren und ACE), TGF- β 1 und dadurch zu einem vierfachen Anstieg der ECM-Synthese durch PSCs und damit zu einer Fibrose (Ko, Hong et al. 2006). Auch Reinehr et al. wiesen nach, dass Angiotensin II durch Glukoseerhöhung stimuliert wird und die PSC-Proliferation induziert (Reinehr, Zoller et al. 2004; Ko, Hong et al. 2006). Die Beobachtung, dass ein erhöhter Blutzuckerspiegel nur im endokrinen Pankreas zu einer Fibrose führt, nicht aber im exokrinen Pankreas, wo der Blutzucker ebenso hoch ist, wird durch den zusätzlichen Einfluss von Insulin erklärt, welches ebenfalls die PSC-Proliferation signifikant beeinflusst, wenn auch nicht so ausgeprägt wie Glukose selbst (Hong, Lee et al. 2007).

3.2 Das Renin-Angiotensin-System

3.2.1 RAS systemisch

Das Renin-Angiotensin-System reguliert den Blutdruck, Wasser- und Elektrolythaushalt. Dies wird durch die Wirkung von Angiotensin II (ATII) auf die glatten Gefäßmuskelzellen und die renale Reabsorption von Elektrolyten und Wasser über eine direkte Stimulation der Tubuli und eine Stimulation von Aldosteron und Vasopressin vermittelt (Leung 2007).

Eine Reduktion des renalen Blutflusses, ein reduzierter Salztransport im distalen Tubulus oder ein Anstieg des renalen Sympathikotonus führen zur Aktivierung des RAS durch die Freisetzung von Renin aus den juxtaglomerulären Zellen der Niere.

3.2.1.1 RAS-Kaskade

Angiotensinogen ist ein Glykoprotein, das in der Leber gebildet wird (Ip, Wong et al. 2003). Es wird von den Hepatozyten ins Blut sezerniert und dort von Renin zu Angiotensin I gespalten (Regoli, Bendayan et al. 2003; Tikellis, Cooper et al. 2006). Bei Renin handelt es sich um eine Aspartylprotease, die als inaktive Vorstufe von den juxtaglomerulären Zellen in der Niere synthetisiert wird. Der Anstieg des Plasma-Renins wird durch Barorezeptoren in der Macula densa der Niere sowie durch zirkulierende Katecholamine reguliert.

Das Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE) ist eine Dipeptidyl-Carboxypeptidase, die vor allem in dem Endothel der pulmonalen Gefäße und der Niere gebildet wird. Es hydrolysiert das C-terminale Dipeptid von Angiotensin I (ATI), wodurch das Octapeptid Angiotensin II entsteht (Peach 1977; Reid, Morris et al. 1978). Außerdem ist das ACE beim Abbau von Bradykinin und Angiotensin (1-7) beteiligt, welche vasodilatatorisch wirken (Coates 2003; Ribeiro-Oliveira, Nogueira et al. 2008). ACE ist außerdem dazu

fähig, die ACE- und COX-2-Synthese zu steigern, indem es eine Signalkaskade triggert (Fleming, Kohlstedt et al. 2006).

Das ACE liegt als integral membrangebundenes Protein vor, dessen aktive Seite zum Extrazellulärraum ausgerichtet ist. Es existieren zwei Isoformen: eine Form, gACE, kommt nur in den männlichen Keimzellen vor und besteht aus einer Domäne, sie spielt eine Rolle bei der männlichen Fertilität. Die zweite Form (sACE) weist zwei Domänen auf, sie findet sich vor allem in den somatischen Zelle, erfüllt eine Funktion im Renin-Angiotensin-System und kommt in größerem Umfang in den Endothelien der Lunge (v.a. den Arteriolen, kleineren muskulären Arterien und Kapillaren), den Epithelzellen der Nieren, im Dünndarm, Epididymis und einigen Nervenzellen im Gehirn, aber auch in anderen epithelialen Zellen wie glatten Muskelzellen, Monozyten, T-Lymphozyten und Adipozyten vor (Coates 2003). Beide Formen existieren auf der Zelloberfläche als Exoenzyme, von wo aus sie zirkulierende Peptide hydrolysieren. Eine lösliche ACE-Form, welche von dem membrangebundenen abstammt und durch die ACE-Sekretase hergestellt wird, findet sich im Serum und in anderen Körperflüssigkeiten.

Bei ACE-2, auch „Captopril-insensitive Carboxypeptidase“ genannt, handelt es sich um eine Monocarboxypeptidase. Seine Hauptfunktion ist die Spaltung von Angiotensin II in Angiotensin (1-7) und weniger die von Angiotensin I zu Angiotensin (1-9). Es baut kein Bradykinin ab (Ribeiro-Oliveira, Nogueira et al. 2008).

Es sind viele weitere Enzyme bekannt die z. B. durch Angiotensinogen- oder Angiotensin I- Spaltung zur Angiotensin II-Entstehung beitragen können. Dazu gehören Tonin, Carboxypeptidase A, Kathepsin A, Kathepsin, CAGE, NEP, Prolyl EP, Thimet Oligopeptidase, Aminopeptidase A und N (Tikellis, Cooper et al. 2006). Ein anderes ist α -Chymase, eine Serinprotease, welches in manchen Organen beim Menschen einige Substrate spalten kann, u.a. Angiotensin I in Angiotensin II. Während das ACE dies beim Menschen besonders in der Lunge bewirkt, spaltet die menschliche Chymase Angiotensin I in Angiotensin II in Herz und Gefäßen in einem größerem Umfang als ACE (Fleming, Kohlstedt et al. 2006).

Angiotensin II wird als der wichtigste Effektor des RAS-Systems betrachtet: Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System sind die Regulation des Blutdrucks, Elektrolyt- und Volumenhaushaltes. Angiotensin II bewirkt dabei eine direkte Vasokonstriktion, Stimulation der Aldosteronproduktion und des renalen Wasser- und Elektrolyttransportes, Stimulation des Durstgefühls und der Freisetzung von Vasopressin, Unterstützung des sympathischen Nervensystems durch zentrale Wirkung und durch Stimulation der präsynaptischen Freisetzung von Noradrenalin. Es wirkt pro-inflammatorisch, pro-fibrotisch, pro-thrombotisch und als Pro-Oxidant. Angiotensin II stimuliert die Synthese und Sekretion von vaskulärem

Permeabilitätsfaktor, welcher zu Zellinfiltration und Exsudation von Plasmamakromolekülen führt (Williams, Baker et al. 1995; Pupilli, Lasagni et al. 1999). Des Weiteren stimuliert es die Synthese von Adhäsionsmolekülen und Chemokinen (Schieffer, Luchtefeld et al. 2000) sowie die Migration und Adhäsion von Mono- und Leukozyten (Alvarez and Sanz 2001; Kintscher, Wakino et al. 2001; Tsang, Ip et al. 2003).

Durch intrazelluläre Bildung, aber auch Aufnahme von Angiotensin II aus dem Extrazellulärraum sind intrakrine Effekte möglich (Re 2003; Baker, Chernin et al. 2004). Die Wirkung von Angiotensin II am Zellkern besteht vor allem in einer Regulierung der Zellkommunikation, der Genexpression und des Zellwachstums über rezeptorabhängige und -unabhängige Mechanismen. Auf diesem Wege ist auch eine Rolle in der Entstehung von Atherosklerose und endothelialer Dysfunktion möglich (Tikellis, Cooper et al. 2006).

Angiotensin (1-7) hat dem Angiotensin II entgegengesetzte Effekte, welche über den MAS-Rezeptor vermittelt werden. Es führt zu Vasodilatation, Stimulation der Produktion von NO, vasodilatatorischen Prostaglandinen, potenziert die Synthese und Aktivität von Bradykinin am B2-Rezeptor und hat zusätzlich einige unabhängige Effekte in der Kontrolle der renalen Wasser- und Elektrolytbalance und dem glomerulären Filtrationsdruck (Bindom and Lazartigues 2009). Man findet dieses Enzym vor allem in der Leber, den Nieren, dem Fettgewebe und dem Pankreas. Des Weiteren besteht ein pathophysiologischer Zusammenhang zu Erkrankungen wie Hypertonie, Präeklampsie, hypertropher myokardialer Krankheit und kongestiver Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, chronischen Nierenerkrankungen, Leberzirrhose, diabetischer Nephropathie und Gestationsdiabetes (Ribeiro-Oliveira, Nogueira et al. 2008).

Angiotensin III wird von der Aminopeptidase A aus Angiotensin II gebildet und wirkt ähnlich, aber schwächer. Angiotensin IV wird entweder von der Aminopeptidase N aus Angiotensin III oder direkt von der D-Aminopeptidase aus Angiotensin II gebildet. Es wirkt über den AT4-Rezeptor auf das Gedächtnis und die Lernfähigkeit. Weitere Angiotensine existieren, ihre Funktion ist allerdings unbekannt (Ribeiro-Oliveira, Nogueira et al. 2008).

Es existieren zwei verschiedene Angiotensin II-Rezeptoren: AT1 und AT2. Die meisten kardiovaskulären Effekte von Angiotensin II werden über den AT1-Rezeptor vermittelt (Tikellis, Cooper et al. 2006). Das Verhältnis von AT1- und AT2-Rezeptoren wird oft anhand der sogenannten Yin-Yang-Hypothese beschrieben. Diese beschreibt das Zusammenspiel der entgegengesetzten Effekte der beiden Rezeptoren: Während die AT1-Rezeptoren zelluläres Wachstum, Hypertrophie, Angiogenese, Vasokonstriktion, interstitielle Fibrose und Remodelling bewirken, kommt es bei Aktivierung der AT2-

Rezeptoren zu Antiproliferation, Apoptose, Antiangiogenese, Vasodilatation, Reduktion der Neointimabildung und Hemmung des kardialen Remodellings (Carey, Wang et al. 2000; Gallinat, Busche et al. 2000).

AT2-Rezeptoren sind im Fetus und unter pathologischen Bedingungen vermehrt exprimiert. Die Expression von AT2-Rezeptoren steigt in den Geweben an, die einem Remodelling unterliegen (Wolf 2002). Zu einer Hochregulation der AT2-Rezeptoren kommt es auch bei vaskulären Schäden, Salzarmut, Herzinsuffizienz oder Herzhypertrophie (de Gasparo 2002).

Ein wichtiger Botenstoff bei der Vermittlung vieler Angiotensineffekte ist Stickstoffmonoxid (NO). Angiotensin II stimuliert die NADPH-Oxidase über AT1-Rezeptoren, welche wiederum eine wichtige Quelle für endogene Superoxide darstellt. So kann die Superoxidproduktion auf das dreifache, die Akkumulation von H₂O₂ in den glatten Muskelzellen sogar auf das fünffache erhöht werden. Diese Superoxide sind über die Bildung von ROS verantwortlich für den Abbau von NO und blockieren so dessen positive Effekte. Dies hat zur Folge, dass es zur Aufhebung der typischen NO-Wirkungen kommt - es kommt zur Reduktion der Vasodilatation, zur Hypertrophie der glatten Gefäßmuskulatur, Proliferation und Migration, zur Bildung von extrazellulärer Matrix, Thromboseneigung, Zellinfiltration und entzündlichen Reaktionen. Dies ist eine Erklärung für den bereits beschriebenen Zusammenhang von AT1-Rezeptorstimulation und endothelialer Dysfunktion (de Gasparo 2002).

AT2-Rezeptoren dagegen stimulieren die Bradykinin- und NO-Bildung, wodurch sie ein Gegengewicht zu den AT1-Rezeptoren bilden. Auch Angiotensin (1-7) und Angiotensin IV induzieren eine NO-vermittelte Vasodilatation (Taddei, Virdis et al. 1999; (Ruiz-Ortega, Lorenzo et al. 2001).

NO begünstigt andererseits die Bildung von ACE-mRNA im Endothel und der Expression von AT1-Rezeptoren in den glatten Muskelzellen der Gefäße. Unter chronischer Hemmung der NO-Synthetasen kommt es zu einem Anstieg des Gewebe-RAS, der Endothelinproduktion und zu inflammatorischen Veränderungen (de Gasparo 2002).

3.2.1.2 Genpolymorphismen im Renin-Angiotensin-System

Im Individuum ist die ACE-Aktivität konstant, interindividuell zeigen sich allerdings große Unterschiede (Alhenc-Gelas, Richard et al. 1991). Auf der Suche nach einer genetischen Erklärung für diesen Zusammenhang postulierten Cambien et al. in einer Familienstudie, dass ein „Hauptgen“ für 29% der totalen phänotypischen Varianz des Plasma-ACEs verantwortlich ist (Cambien, Alhenc-Gelas et al. 1988). Rigat et al. konnten kurze Zeit später den I/D-Polymorphismus des ACE-Gens identifizieren, der in

ihrem Kollektiv sogar 47% der Serum-ACE-Varianz ausmachte (Rigat, Hubert et al. 1990).

Das ACE-Gen liegt auf Chromosom 17q23 (Coates 2003), der Polymorphismus besteht in einer Insertion oder Deletion auf dem Intron 16 dieses Gens. Die ACE-Aktivität ist bei Trägern des D/D-Genotyps doppelt so hoch wie bei Trägern des I/I-Genotyps, die Aktivität von I/D-Trägern liegt dazwischen (Rigat, Hubert et al. 1990; Kennon and Connell 2000). Spätere Studien zeigen, dass nicht nur die Plasma-, sondern auch die Gewebe-ACE-Aktivität von diesem Polymorphismus abhängt (Costerousse, Allegrini et al. 1993; Danser, Schalekamp et al. 1995). Der I/D-Polymorphismus ist mit arterieller Hypertonie, Artherosklerose, koronarer Herzkrankheit, weiteren Herzerkrankungen, Schlaganfällen, diabetischer Nephropathie, Alzheimer, Sarkoidose und Leberfibrose assoziiert (Kennon and Connell 2000; Oruc, Lamb et al. 2004; Sayed-Tabatabaei, van Rijn et al. 2005).

Bei Trägern des DD-Polymorphismus kommt es zu keiner kompensatorischen Reninreduktion (Danser, Derkx et al. 1998). Das könnte dadurch erklärt werden, dass hier kein erhöhter Angiotensinspiegel im Plasma vorliegt. Tatsächlich unterscheiden sich die Angiotensinspiegel beim ACE-DD-Typ nicht vom ACE-ID- oder -II-Typ (Ueda, Elliott et al. 1995; Danser, Deinum et al. 1999).

Auch für die tropische kalzifizierende Pankreatitis (TCP) wurde ein Zusammenhang mit dem I/D-Polymorphismus vermutet, dies konnte jedoch in einer Studie von Bhaskar et al. nicht belegt werden (Bhaskar, Reddy et al. 2006).

Ein Zusammenhang zwischen I/D-Polymorphismus und einer Pankreaserkrankung hat sich bisher nicht eindeutig nachweisen lassen. So kommt der D/D-Genotyp nicht öfter bei Patienten mit einer akuten Pankreatitis als in der Gesamtbevölkerung vor, und auch eine schwere Verlaufsform einer akuten Pankreatitis ist nach Studienlage nicht mit dem DD-Genotyp assoziiert (Oruc, Lamb et al. 2004; Oruc, Papachristou et al. 2009).

Allerdings konnte ein Zusammenhang zwischen I/D-Polymorphismus und endokriner Dysfunktion gezeigt werden, so ist das Risiko, an Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken bei Trägern des DD-Genotyps um 14% erhöht. Populationsbezogen ließ sich das allerdings nur für Kaukasier und Ost-Asiaten nachweisen, für türkisch stämmige Personen dagegen nicht (Zhou, Yang et al. 2010).

Auch das Risiko für die Entwicklung diabetischer Komplikationen ist bei DD-Trägern erhöht. So wiesen Kennon et al. ein früheres Auftreten einer Mikroalbuminurie und eine schnellere Progression einer diabetischen Nephropathie bei diesem Genotyp nach (Kennon and Connell 2000).

Auch das Ansprechen auf bestimmte Pharmaka scheint durch diese genetische Variante beeinflusst zu werden. Ein protektiver Effekt der RAS-Blockade auf die

Mortalität und die Häufigkeit eines „renal end point“, konnte gezeigt werden (So, Ma et al. 2006). Auch das Ansprechen auf Insulin, Antihypertonika wie Diuretika, Betablocker, ACE-Hemmer, Kalziumantagonisten und Fibrate war am deutlichsten bei Trägern des II-Genotyps (Salonen, Kesaniemi et al. 2006).

Weitere Genvarianten für Komponenten des RAS sind bekannt, wie der M236T-Polymorphismus des Angiotensinogen-Gens und der A1166-Polymorphismus des AT1-Rezeptor-Gens.

Die ACE- und Angiotensinogenspiegel sind auch bei der T235-Variante des M236T-Polymorphismus auf dem Genabschnitt für Angiotensinogen erhöht (Danser 2003).

Beide Genvarianten sind assoziiert mit Myokardinfarkt und diabetischer Proteinurie (Cambien, Poirier et al. 1992; Viswanathan, Zhu et al. 2001). Das T235-Allel ist zudem mit Hypertonie assoziiert (Ribeiro-Oliveira, Nogueira et al. 2008).

Allerdings hat der TT-Polymorphismus effektiv keine Erhöhung der Angiotensinspiegel zu Folge, wie man theoretisch erwarten könnte. Denn auf die Erhöhung des Angiotensin-II-Spiegels erfolgt wie beim Gesunden kompensatorisch eine Verminderung der Reninfreisetzung in der Niere (Danser 2003).

Der ebenfalls bekannte A1166-Polymorphismus des AT1-Rezeptor-Gens zeigt dagegen keine Beziehung zu Rezeptordichte oder-empfindlichkeit (Danser, Derkx et al. 1998; Kim, Lee et al. 2002).

3.2.2 Das lokale Renin-Angiotensin-System

Abgesehen von dem systemischen RAS existiert ein lokales RAS mit spezifischen Wirkungen in den verschiedenen Organen.

Zu den Organen, in denen die Existenz eines solchen RAS bzw. die Fähigkeit zur Bildung von Angiotensin II bisher nachgewiesen werden konnte, zählen das Gehirn (Sernia 1995), die Hypophyse (Thomas and Sernia 1990), Nebennieren (Vinson 1995), das Herz (Dostal 2000) die Niere (Celio and Inagami 1981), die Gonaden (Thomas and Sernia 1990) sowie das Pankreas (Leung, Chan et al. 1998). Auch im Fettgewebe konnten sowohl AT1- als auch AT2-Rezeptoren nachgewiesen werden. Angiotensin II reguliert hier das Wachstum und die Differenzierung der Adipozyten, den Fettstoffwechsel, die Expression und Freisetzung von Adipokinen und RAS-Komponenten, und fördert oxidativen Stress (Cassis, Police et al. 2008).

Eine Beeinflussung der spezifischen Organfunktionen ist durch eine Regulation des lokalen Blutflusses denkbar. Speziellere Funktionen sind die Regulation von Zellwachstum, -differenzierung, -proliferation, Apoptose, die Generierung von ROS (reaktive oxygen species), Vermittlung lokaler Gewebeentzündung und –fibrose sowie die pankreatische Hormonsekretion (Leung 2007).

3.2.2.1 Das RAS im Pankreas

3.2.2.1.1 Lokalisation

Alle für ein eigenständiges RAS benötigten Komponenten konnten im endokrinen Pankreas nachgewiesen werden. Dies sind Angiotensinogen, Angiotensin II, ACE (Ramracheya, Muller et al. 2006), AT1- und AT2-Rezeptoren (Chappell, Diz et al. 1992; Leung, Chan et al. 1999). In anderen Organen wie der Lunge werden die RAS-Komponenten allerdings in höheren Konzentrationen als im Pankreas exprimiert (Ip, Kwan et al. 2003).

Angiotensinogen konnte von Leung et al. vor allem im Epithel und Endothel der pankreatischen Gänge und Blutgefäße gezeigt werden (Leung, Chan et al. 1999). In einer anderen Studie ließ sich Angiotensinogen v.a. in den glukagonsezernierenden Zellen außerhalb der Glukagon enthaltenden Granula nachweisen. Dies spricht für eine Sekretion von Angiotensinogen in die Pankreasgänge (Regoli, Bendayan et al. 2003). Renin wird außerdem in den Langerhans'schen Inseln exprimiert, vor allem in dem Bindegewebe, welches die Blutgefäße umgibt, und in den retikulären Fasern der Inseln (Leung and Chappell 2003).

Eine besonders hohe Rezeptordichte von Angiotensin II-Rezeptoren im Pankreas findet sich im vaskulären Endothel, in den pankreatischen Gängen und am luminalen Pol der Azinuszellen, aber auch in den Zellen des endokrinen Pankreas. Hier ist also vermutlich das Ziel des lokalen RAS. AT1-Rezeptoren und (Pro-)Renin kommen sowohl bei Mäusen als auch beim Menschen in den β -Zellen der Langerhans'schen Inseln und den Endothelzellen der pankreatischen Gefäße vor. Der AT2-Rezeptorsubtyp kommt besonders in den Azini und Inselzellen vor, hier v.a. auf den somatostatinsezernierenden δ -Zellen. ACE konnte beim Hund in den Langerhans'schen Inseln in den Endothelzellen gezeigt werden. Auch ACE-2 konnte im Pankreas nachgewiesen werden, v.a. im Zentrum der Inseln in den β -Zellen. (Tikellis, Wookey et al. 2004; Leung and Carlsson 2005).

3.2.2.1.2 Die Rolle des RAS im exokrinen Pankreas

Angiotensin II stimuliert die Freisetzung von Verdauungsenzymen aus den Azini und reguliert die Glukose-stimulierte Insulinsekretion (Lau, Carlsson et al. 2004; Tsang, Cheng et al. 2004). Diese durch Angiotensin II stimulierte Freisetzung von Verdauungsenzymen wird von Losartan, einem AT1-Rezeptor-Blocker, nicht aber von einem AT2-Rezeptor-Blocker gehemmt (Leung 2007).

3.2.2.1.3 Die Rolle des RAS im endokrinen Pankreas

Die Effekte des lokalen RAS auf die Inselzellfunktion sind vielfältig. Das RAS reguliert im endokrinen Pankreas den lokalen Blutfluss, die Somatostatinfreisetzung aus den δ -Zellen, die (Pro-)Insulinsynthese in den β -Zellen, die Glukose-stimulierte Insulinfreisetzung (Leung 2007) und senkt beim Menschen die basale und pulsatile Insulinsekretion (Fliser, Schaefer et al. 1997; Tikellis, Cooper et al. 2006). Dies geschieht unter anderem durch Angiotensin-vermittelte Vasokonstriktion. Da diese durch Captopril und den AT1-Rezeptor-Antagonisten Irbesartan hemmbar ist, scheint sie über AT1-Rezeptoren vermittelt zu werden (Leung 2007). Auch Enalaprilat, ein ACE-Hemmer, und Saralasin (Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker) können den Blutfluss in den Inseln wieder erhöhen (Leung and Carlsson 2005).

Chu et al. fanden Hinweise darauf, dass eine Hyperglykämie die Betazellfunktion über $K(v)$ -Kanäle (spannungsassoziierte Kaliumkanäle, welche das Membranpotential und die Insulinsekretion steuern) beeinflusst, welche wiederum mit dem RAS assoziiert sind (Chu, Cheng et al. 2010).

Diese Wirkung von Angiotensin II auf die Funktion des endokrinen Pankreas konnte allerdings nicht in allen Studien belegt werden. So zeigt sich in einer Studie gar kein Effekt auf die glukoseinduzierte Insulinsekretion (Dunning, Moltz et al. 1984), in einer weiteren wurde sie gehemmt (Carlsson, Berne et al. 1998), und in wieder einer anderen erhöht (Ramracheya, Muller et al. 2006).

Über AT2-Rezeptoren wird die Somatostatinfreisetzung aus den δ -Zellen stimuliert, wodurch die Insulin- und Glukagonsekretion gehemmt wird (Leung and Carlsson 2005; Leung 2007). Außerdem wirken Angiotensin II-Rezeptoren auf die Prostaglandinsynthese im Pankreas ein, welche auch die Insulin- und Glukagonfreisetzung beeinflussen (Kelly and Laychock 1981). Allerdings konnte dies in vitro nicht belegt werden (Dunning, Foley et al. 2005).

Hasegawa et al. postulierten als Begründung für die in verschiedenen Studien nachgewiesene Reduktion der Inzidenz von Diabetes mellitus bei Medikation mit AT1-Rezeptorblockern oder ACE-Hemmern eine Reduktion des oxidativen Stresses über das lokale RAS (Hasegawa, Fukui et al. 2009).

Umgekehrt ist nicht nur eine Steuerung des endokrinen Pankreas durch das RAS möglich, sondern auch eine Beeinflussung des RAS durch Insulin. Erhöhte Insulinkonzentrationen im Blut bewirken eine Stimulation der AT1-Rezeptoren, diese aktivieren das RAS (Tuck, Bounoua et al. 2004) und erhöhen die Funktion des kardialen sympathischen Nervensystems (Watanabe, Sekiya et al. 1999). Auch das kardiovaskuläre System ist bei Insulinresistenz empfindlicher für die trophischen

Effekte des RAS, was sich in der erhöhten Rate an diffusen arteriellen Erkrankungen und linksventrikulärer Hypertrophie zeigt (Abuissa, Jones et al. 2005).

3.2.2.1.4 Beziehung zwischen lokalem RAS und Pankreaserkrankungen

Unter bestimmten Bedingungen wird das lokale RAS im Pankreas hochreguliert und macht das Gewebe dadurch anfälliger für eine Entzündung oder verschlimmert ihren Verlauf.

Bei chronischer Hypoxie und anderen Formen von Stress wie kardiogenem, septischem oder traumatischem Schock erhöht sich das lokale RAS im Pankreas und verschiedenen anderen Organen wie z. B. den Nieren, der Lunge, der Epididymis und dem Herzen (z. B. Ratte) (Leung and Carlsson 2001). Bei chronischer Hypoxie ist die ACE-Aktivität im Pankreas gegenüber dem Kontrollpankreas siebenfach erhöht, bei akuter Pankreatitis sechsfach. In beiden Fällen kann die ACE-Aktivität durch Zugabe von Captopril wieder gesenkt werden (Ip, Wong et al. 2003).

Eine Hypoxie kann zu einem Absinken des lokalen Blutflusses im Pankreas führen und das Gewebe empfindlicher für die Entwicklung einer Entzündung und Verletzbarkeit machen (Kuwahira, Gonzalez et al. 1993). Das Zusammenspiel von Hypoxie und Veränderungen der Mikrozirkulation wie Vasokonstriktion, kapillärer Stauung und erniedrigtem Sauerstoffpartialdruck führt im Verlauf einer akuten Pankreatitis zu einem *circulus vitiosus* (Knoefel, Kollias et al. 1994).

Auch eine akute Pankreatitis hat eine Hochregulation des RAS zur Folge. Während jedoch eine chronische Hypoxie zu einer Hochregulation der AT1a-Rezeptoren führt, kommt es im Rahmen einer akuten Pankreatitis zur einer Hochregulation der AT1b-Rezeptoren (Ip, Wong et al. 2003).

Auch bei Diabetes mellitus Typ 2 konnte im Mausmodell gezeigt werden, dass AT1-Rezeptoren hochreguliert werden, was negative Effekte auf die glukoseinduzierte Insulinsekretion, die Proinsulin-Biosynthese und die Durchblutung der Langerhans'schen Inseln hat (Leung 2007). Es werden noch weitere diabetogene Faktoren wie die freien Fettsäuren (FFA), die Adipozytendifferenzierung, inflammatorische Reaktionen und oxidative Schädigungen durch Angiotensin II reguliert.

Sowohl der Anstieg freier Fettsäuren als auch des Blutzuckers hat die Produktion von ROS und vermehrten oxidativen Stress zu Folge. Dies führt zur Aktivierung von Signalwegen, welche die Insulinresistenz steigern, die β -Zell-Dysfunktion fördern und auf lange Sicht zu diabetischen Komplikationen führen (Leiter and Lewanczuk 2005). So führt ein Anstieg der FFA zu einem Abfall der Phosphoinositol-3 Kinase (PI3K), welche integraler Bestandteil der intrazellulären Insulinsignaltransduktionskaskade ist

und die insulinstimulierte Gukoseaufnahme steuert. Durch Angiotensin II wird der Abfall PI3K-Aktivität potenziert.

Eine AT1-Rezeptorblockade führt zu einem Anstieg der Adipozytendifferenzierung, welche FFAs speichern. Das hat einen Abfall des Plasmaspiegels von FFAs und eine Verminderung der Insulinresistenz zur Folge. Des weiteren führt die AT1-Rezeptorblockade zu einem Absinken der inflammatorischen Aktivierung und somit einer Reduktion der proinflammatorischen Moleküle sowie einer verminderten ROS-Produktion.

Einen interessanten Aspekt bezüglich der Pathogenese der Inselfibrose zeigt die Entwicklung einer Fibrose nach Inselzelltransplantation. Direkt nach der Transplantation kommt es oft zu einer akuten inflammatorischen Reaktion (Davalli, Scaglia et al. 1996) und chronisch reduzieren Sauerstoffdruck (Carlsson, Palm et al. 2000; Carlsson, Palm et al. 2002), möglicherweise aufgrund einer zu niedrigen Revaskularisierung. Beides führt zu einer Aktivierung des RAS (Chan, Fung et al. 2000; Leung, Chan et al. 2000). Es konnte eine Hochregulation der AT1-Rezeptorexpression gezeigt werden, wodurch es zu einer Überempfindlichkeit auf die vasokonstriktischen Effekte von Angiotensin II und der Entwicklung einer Fibrose kommt (Leung and Carlsson 2001; Leung and Carlsson 2005).

Dagegen konnte für die ceruleininduzierte Pankreatitis der Maus kein Unterschied in den morphologischen und molekularen Veränderungen zwischen einem Wildtyp, AT1a-, AT1b-defizienten Mäusen oder solchen unter Blockade durch Losartan gefunden werden (Ulmasov, Xu et al. 2010), was gegen einen Einfluss von AT1-Rezeptoren auf die Pankreasfibrose bei Pankreatitis spricht.

Ulmasov et al. zufolge haben AT2-Rezeptoren antifibrotische Wirkungen (Ulmasov, Xu et al. 2009). Während der Schweregrad bzw. der Verlauf einer akuten Pankreatitis durch AT2-Rezeptor-Defizienz oder –Blockade nicht beeinflusst wird, sind Parenchymatrophie und Fibrose bei AT2-Rezeptor-defizienten Mäusen stärker als beim Wildtyp ausgeprägt (Tsang, Ip et al. 2003; Ulmasov, Xu et al. 2009). Dies passt zu der Annahme, dass die AT2-Rezeptoren funktionelle Antagonisten zu der von den AT1-Rezeptoren vermittelten Superoxidbildung sind (Sohn, Raff et al. 2000; Tsang, Ip et al. 2003). Ulmasov et al. postulierten, dass die pankreatitische Fibrose bestimmt wird durch ein Missverhältnis von AT1- und AT2-Rezeptorsignalen.

Bei Untersuchungen von Renin-2-Ratten, die sich durch eine Überexpression von Renin auszeichnen, fand man pathologische Befunde wie Hypertension, Insulinresistenz, kardiovaskuläre und renale Schäden, welche vermutlich über RAS-vermittelte Anstiege der NADPH-Oxidase und ROS verursacht wurden. All diese

Veränderungen ließen sich durch Renin-Inhibition vermindern (Habibi, Whaley-Connell et al. 2008).

Die Rolle des ACE selbst ist in der Pathogenese dieser Erkrankungen unklar. Ibis et al. verglichen die ACE-Aktivität bei Patienten mit chronischer und akuter Pankreatitis, Pankreasadenokarzinom und gesunden Kontrollen und fanden keinen Unterschied (Ibis, Yuksel et al. 2008).

Bei vielen Diabetikern lässt sich eine oft symptomlose Verminderung der exokrinen Funktion zeigen. Chey et al. demonstrierten bei 55% (Chey, Shay et al. 1963) und Vacca et al. bei 73% (Vacca, Henke et al. 1964) der Diabetiker im Test eine verminderte exokrine Funktion. Hardt et al. konnten bei 57% der Typ 1 und bei 35% der Typ 2-Diabetiker eine abnorme Pankreasfunktion zeigen (Hardt, Krauss et al. 2000). Amadeu C.R. Nunes et al. zeigten 36% der Diabetiker eine exokrine Pankreasinsuffizienz, bei den Kontrollen in 5% (Nunes, Pontes et al. 2003).

Ein Zusammenhang mit reduzierter exokriner Pankreasfunktion wurde insbesondere bei schlechter Blutzuckereinstellung und bei adipösen Diabetikern gefunden.

Rathmann et al. fanden bei Typ 2-Diabetikern in 12% der Fälle eine schwere und in 30% eine moderate oder schwere exokrine Funktionsminderung (Rathmann, Haastert et al. 2001). Allerdings ist in diesen Kollektiven häufig nicht mehr zu sagen, ob der Diabetes oder die Pankreasinsuffizienz zuerst bestanden hat, so dass auch ein Expertenstreit darüber besteht, ob dieses Kollektiv tatsächlich Typ 2 Diabetiker sind oder aber missklassifizierte Typ 3 Diabetiker.

3.2.2.1.5 Weitere Angriffspunkte des RAS

Ein wichtiger Faktor in der Pathogenese der Pankreatitis sind die sogenannten ROS, reactive oxygen species (Schoenberg, Buchler et al. 1990; Poch, Gansauge et al. 1999). Angiotensin II stimuliert die Produktion von Superoxid-Anionen via Regulation des NADP(H)-Oxidase-Systems (Dijkhorst-Oei, Stroes et al. 1999; Landmesser, Cai et al. 2002). Dies hat eine vermehrte Proteinoxidierung zur Folge. Studien zeigen, dass die Aktivierung der NADP(H)-Oxidase über AT1-Rezeptoren vermittelt und durch AT1-Rezeptorblocker gehemmt wird (Zafari, Ushio-Fukai et al. 1998; de Gasparo 2002).

Das Monocyte chemoattractant Protein-1 (MCP- 1) dient der Rekrutierung mononukleärer Zellen in den pankreatischen Inseln. Angiotensin II steigert die Expression von MCP-1 mRNA und –Protein über den AT1-Rezeptor. In frisch isolierten Pankreasinseln von normoglykämischen Mäusen ließ sich allein durch Angiotensin II und durch Kombination mit IL 1- β eine inflammatorische Antwort durch MCP-1-Stimulation erzeugen (Chu and Leung 2007).

Weitere Faktoren, die nicht unmittelbar mit dem RAS in Verbindung stehen, aber einen Einfluss auf die β -Zellfunktion haben, sind die freien Fettsäuren (FFAs), UCP-2 und die AMP-aktivierte Proteinkinase (Joseph, Koshkin et al. 2004; Andren-Sandberg and Hardt 2005). Der Einfluss von FFAs auf die β -Zellfunktion ist unklar. Ihr direkter Effekt besteht in dem Anstieg der Insulinantwort. Der Langzeiteffekt besteht darin, dass über lange Zeit erhöhte FFA-Spiegel die Insulinsekretion stimulieren. Bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz oder Diabetes mellitus Typ II dagegen sinkt unter ihrem Einfluss die Insulinsekretion (Andren-Sandberg and Hardt 2005). Möglicherweise sind β -Zellen anfällig für Lipotoxizität. Dagegen spricht, dass nur 20% der Adipösen einen Diabetes entwickeln (Aarnes, Schonberg et al. 2002).

Uncoupling Protein-2 (UCP-2) reguliert die mitochondriale ATP-Produktion über die AMP-Kinase, was ein wichtiger Stimulus für die glukoseinduzierte Insulinsekretion ist (Boss, Hagen et al. 2000).

3.2.3 Therapeutischer Nutzen der RAS-Blockade

Eine Hochregulation des lokalen RAS im Rahmen pathologischer Bedingungen wie Hypoxie oder Inflammation kann zu weiteren Schäden führen. Eine bestehende Hypoxie kann zu einem Absinken des lokalen Blutflusses führen und das Gewebe empfindlicher für die Entwicklung einer Entzündung und Verletzbarkeit machen. (Kuwahira, Gonzalez et al. 1993). Dazu kommen die durch das erhöhte RAS verursachten Veränderungen der Mikrozirkulation wie Vasokonstriktion, kapillärer Stauung und erniedrigtem Sauerstoffpartialdruck. Das führt in einen Teufelskreis (Knoefel, Kollias et al. 1994). Eine RAS-Blockade müsste also eine Inflammation im Pankreas abmildern.

In klinischen Studien zeigte sich, dass Patienten mit Hypertonie ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus aufweisen, welches durch den Einsatz von RAS-Blockern wieder reduziert werden kann (National High Blood Pressure Program Working Group (1994; Stern 1995). Zahlreiche Studien wie z.B. HOPE (Yusuf, Sleight et al. 2000), LIFE mit dem AT1-Rezeptorblocker Losartan (Dahlof, Devereux et al. 2002), NAVIGATOR mit Nateglimid und Valsartan (Califf, Boolell et al. 2008) und CAPP mit Captopril (Hansson, Lindholm et al. 1999) belegen die protektive Wirkung von RAS-Hemmern auf die Entwicklung eines Diabetes mellitus bei diesen Risikopatienten.

Auch die Inzidenz von Diabetes mellitus Typ II bei Hypertonikern nimmt unter Einnahme von ACE-Hemmern um 27%, unter Einnahme von AT1-Rezeptor-Antagonisten um 23% ab (Abuissa, Jones et al. 2005). Auch bei Typ I Diabetes

mellitus scheint eine niedrige ACE-Aktivität die β -Zelle vor Funktionsverlust zu schützen (Andren-Sandberg and Hardt 2008).

Der Nutzen dieser RAS-Blocker ist allerdings nicht auf das endokrine Pankreas beschränkt. Losartan, ein spezifischer AT1-Rezeptorblocker, reduziert das Cerulein-induzierte Ödem und den Schweregrad einer Pankreatitis, messbar an α -Amylase und Lipase im Plasma (Tsang, Ip et al. 2003).

Angiotensin II vermittelt über AT1-Rezeptoren die Azinuszellapoptose während der Fibroseentstehung bei der Pankreatitis der Ratte (Wang, Zhang et al. 2004). Der Einsatz von Ramipril oder Losartan kann die Fibroseentwicklung vermindern, was histologisch an der verminderten Infiltration von inflammatorischen Zellen und der verminderten Azinusatrophie zu erkennen ist (Oruc, Lamb et al. 2004; Wang, Zhang et al. 2004). Außerdem verhindern sie die PSC-Aktiveringung und hemmen so die Fibrose (Kuno, Yamada et al. 2003; Liu, Wang et al. 2005).

AT1-Rezeptorantagonisten und andere RAS-Hemmer vermindern durch die NADPH-Oxidase induzierten oxidativen Stress und die Gewebevulnerabilität bei cerulein-induzierter Pankreatitis (Leung 2003).

Rothenbacher et al. konnten in einer populationsbasierten Studie zeigen, dass eine negative Korrelation zwischen der Einnahme von ACE-Hemmern und der Entwicklung einer Pankreasinsuffizienz besteht (Rothenbacher, Low et al. 2005).

Bei Ratten reduzieren ACE-Hemmer die durch eine Pankreatitis induzierte Schädigung evtl. durch Hemmung von ROS (Ip, Tsang et al. 2003; Tsang, Cheng et al. 2004).

Für Saralazin, einen nicht spezifischen Angiotensinrezeptorblocker, konnte ein positiver Effekt bei akuter Pankreatitis nachgewiesen werden. Ramipril, ein ACE-Inhibitor, führt dagegen zu keiner Besserung (Tsang, Ip et al. 2003). In einer anderen Studie, bei denen die Wirkung von ACE-Inhibitoren auf den Verlauf einer relativ leichten, ödematösen Pankreatitis untersucht wurde, führte der Einsatz von ACE-Hemmern zu einer Reduktion von Gewebeschäden und Fibrose (Kuno, Yamada et al. 2003).

3.2.4 Über die RAS-Blockade hinaus gehender Nutzen der ACE-Hemmer und AT1-Rezeptorantagonisten

Die positiven Effekte der ACE-Hemmer gehen über die Hemmung der Konversion von Angiotensin I zu II hinaus. Durch die Hemmung der Kinase-II hemmen sie den Abbau von Bradykinin (Yang, Erdos et al. 1970; Uehara, Kishikawa et al. 1994). Positive Wirkungen der ACE-Hemmer, die ebenso durch eine B₂-kinin-Rezeptorblockade (z.B. Icatibant) hervorgerufen werden, sind antioxidative und antientzündliche Effekte. ACE-Hemmer können beitragen zur Prophylaxe von Schlaganfällen, kardiovaskulären und

renalen Erkrankungen (Fleming, Kohlstedt et al. 2006), Senkung der Morbidität und Mortalität bei chronischer Herzinsuffizienz und nach Myokardinfarkt, sowie ein geringeres Reinfarktrisiko nach Myokardinfarkt und eine Verminderung von diabetischen Komplikationen wie einer Nephropathie (Tikellis, Cooper et al. 2006). Des Weiteren vermindern ACE-Hemmer die Bradykinin-induzierte Translokation des B₂-Rezeptors und reaktive Signalwege (Fleming, Kohlstedt et al. 2006). ACE-Hemmer bewirken auch eine Phosphorylierung des intrazellulär gelegenen ACE-Teils, womit eine ACE-Signalkaskade beginnt, die für den Anstieg von endothelialer ACE- und COX-2-Expression verantwortlich ist (Kohlstedt, Brandes et al. 2004; Kohlstedt, Busse et al. 2005).

Außerdem kommt es durch ACE-Hemmer auch zu einem Anstieg von Angiotensin (1-7) und Angiotensin I, was eine weitere Erklärung für die positiven Effekte von ACE-Hemmern ist (Ribeiro-Oliveira, Nogueira et al. 2008).

Aufgrund des negativen Feedback-Mechanismus, durch den die Aktivität des RAS reguliert wird, kommt es bei einer länger dauernden AT1-Rezeptor-Blockade zu einem Anstieg der Reninproduktion, was zu einer Erhöhung des Angiotensin II-Spiegels führt. Dieser hat eine vermehrte Stimulation der AT2-Rezeptoren zur Folge, da diese durch den AT1-Rezeptor-Blocker nicht beeinflusst werden.

Obwohl die Angiotensin-II-Konzentrationen unter längerer ACE-Hemmertherapie nicht erniedrigt sind, senken ACE-Hemmer den Blutdruck, verbessern die endotheliale Dysfunktion und schützen vor kardiovaskulären Ereignissen, was durch Nebeneffekte wie den verminderten Abbau von Bradykinin erklärt wird.

In hypertensiven Ratten konnte mittels ACE-Hemmern eine Verbesserung der Insulinsensitivität durch Anstieg an endogenen Kininen und NO und eine Verbesserung der Muskelsensitivität für Insulin gezeigt werden, was zu einer vermehrten Glukoseaufnahme führte (Tomiya, Kushiro et al. 1994; Fryer, Hajduch et al. 2000). Des Weiteren führt die peripher vasodilatatorische Wirkung von ACE-Hemmern und AT1-Rezeptor-Blockern zu einer vermehrten Muskeldurchblutung, was eine große Bedeutung in der Glukoseaufnahme hat. Ebenso wird eine Verbesserung der Adipozytenfunktion (Sharma, Janke et al. 2002) und ein protektiver Effekt auf die β -Zellen durch die verbesserte Durchblutung diskutiert (Carlsson, Berne et al. 1998). ACE-Hemmer (Lonn, Yusuf et al. 2001; Yusuf, Gerstein et al. 2001) und AT1-Rezeptorantagonisten (Brenner, Cooper et al. 2001; Lewis, Hunsicker et al. 2001) verzögern die Manifestation eines Diabetes mellitus Typ 2. Eine mögliche Ursache dafür ist die Aktivierung des peroxisomen proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ), ein Rezeptor des Zellkerns, der die Expression von Genen des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels moduliert (Jandeleit-Dahm, Tikellis et al. 2005).

Für den AT1-Rezeptorblocker Telmisartan konnte eine Beeinflussung von PPAR γ nachgewiesen werden (Benson, Pershadsingh et al. 2004; Schupp, Janke et al. 2004). Eine erhöhte Glukoseaufnahme in die Skelettmuskelzellen aufgrund der vermehrten Synthese des Glukosetransporter 4-Proteins (GLUT 4) steht in Verbindung zu der verbesserten Blutzuckereinstellung nach ACE-Hemmer oder AT1-Blockereinnahme (Prasad and Quyyumi 2004). Vermutlich sind Antiotensin-II-Rezeptorblocker den ACE-Hemmern bei der Verminderung von Schäden überlegen (Tsang, Ip et al. 2003). Andere Antihypertensiva verschlechtern sogar die Insulinsensitivität und erhöhen das Risiko, an einem Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken. Dazu zählen β -Blocker wie Metoprolol oder Atenolol und Diuretika wie Hydrochlorothiazid oder Chlorthalidon in hohen Dosen.

Dem gegenüber reduzieren RAS-Hemmer als potente Antihypertensiva nicht nur die kardiovaskuläre Mortalität um 40%, sondern senken auch das Risiko für die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes (Yusuf, Sleight et al. 2000). Sie verbessern die endotheliale Funktion und reduzieren die linksventrikuläre Hypertrophie und arterielle Masse mehr als andere Antihypertensiva, vermindern Mortalität, Myokardinfarkt, Schlaganfälle, Herzstillstände und Revaskularisierungsprozesse (O'Keefe, Wetzel et al. 2001). Sie wirken protektiv gegen oxidativen Stress und beugen der Glykosilierung von Proteinen vor (Alderson, Chachich et al. 2004). Nebenbei weisen diese Substanzen, besonders die AT1-Rezeptor-Blocker, ein besonders schmales Nebenwirkungsspektrum auf.

4. Material und Methoden

4.1 Material

4.1.1 Kollektiv

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine explorative Analyse von verschiedenen Kollektiven aus dem Patientengut der Medizinischen Klinik 3 in Gießen. Dabei wurde der Zusammenhang der genetisch determinierten ACE-Aktivität mit endo- und exokrinen Pankreaserkrankungen untersucht.

Für die Studie wurden Patienten nach schriftlicher Aufklärung und Einholung einer Einverständniserklärung Blut entnommen, und zwar ein 3,5 ml EDTA- und ein 10 ml Serum-Röhrchen.

Zuvor wurde am 10.5.2007 die Einwilligung der Ethikkommission unter dem Aktenzeichen 54/07 eingeholt.

Drei Patientengruppen und eine Kontrollgruppe wurden miteinander verglichen. Die erste Gruppe bestand aus Patienten, die an einer chronischen Pankreatitis und/oder exokrinen Pankreasinsuffizienz erkrankt waren. Außerdem wurde ein Kollektiv von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und eins von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 untersucht. Die Gruppen rekrutierten sich zum größten Teil aus stationär in der Medizinischen Klinik 3 des Universitätsklinikums Gießen aufgenommenen Patienten, aber auch aus anderen freiwilligen Probanden, die teilweise zur ambulanten Versorgung in die Klinik kamen. Dabei wurde die von den Ärzten der Medizinischen Klinik gestellte Diagnose übernommen (Chronische Pankreatitis, exokrine Pankreasinsuffizienz, Diabetes mellitus Typ 1 oder 2).

Teilnehmen konnten alle Patienten, bei denen anhand der klinischen Beschwerden, laborchemischer Diagnostik und bildgebenden Untersuchungen die Diagnose einer chronischen Pankreatitis, einer rezidivierenden akuten Pankreatitis bzw. eines Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 gestellt worden war. Dabei wurden sowohl Patienten mit ACE-Hemmermedikation als auch ohne eingeschlossen. Aus dem Kollektiv chronische Pankreatitis wurden Diabetiker bewusst ausgeschlossen, da möglicherweise die eine Krankheit die andere beeinflusst. Ein Ziel dieser Studie war, herauszufinden, ob beim Diabetiker auch ohne Zeichen einer chronischen Pankreatitis eine Pankreasinsuffizienz bestehen kann.

Als Kriterium einer Pankreasinsuffizienz galt in dieser Studie die Erniedrigung der Elastase 1 im Stuhl unter 200 µg/g.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit gleichzeitig bestehender endokriner und exokriner Pankreaserkrankung, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wie M.

Crohn oder Colitis ulcerosa, malignen Erkrankungen des Magen-Darmtraktes, aktiven Hepatitiden und anderen chronischen Erkrankungen der Leber oder der Gallengänge.

4.1.2 DNA-Aufbereitung

QIAmp DNA mini kit

Chemikalien	Firma
Proteinkinase K	QIAGEN GmbH, Germany
Ethanol 96%	
Buffer AE	QIAGEN GmbH, Germany
Buffer AL	QIAGEN GmbH, Germany
Buffer AW1	QIAGEN GmbH, Germany
Buffer AW2	QIAGEN GmbH, Germany

Tab. 1 a) Chemikalien für die DNA-Aufbereitung

Gerät	Firma
Säulen, Sammeltube	QIAGEN GmbH, Germany

Tab. 1 b) Geräte für die DNA-Aufbereitung

4.1.3 PCR

Chemikalien	Firma
36 µl Wasser	Aqua B. Braun
5 µl 10xPCR-Puffer	Applied Biosystems, Roche ®
3 µl MgCl ₂	Applied Biosystems, Roche ®, 25 mM
0,5 µl Polymerase	Applied Biosystems, Ampli Taq Gold ® 1000, 5 U/ml)
4 µl dNTPs	Carl Roth & Co KG, Roti Mix, 2mM Lösung, >98%, pH 8,5
1 µl HACE-up-Primer (Deletion) HACE-down-Primer (Deletion)	MWG-Biotech AG, 5-GCC CTG CAG GTG TCT GCA GCA TGT-3 MWG-Biotech AG, 5-GGA TGG CTC TCC CCG CCT TGT CTC-3
1 µl HACE-up-Primer (Insertion) HACE-down-Primer (Insertion)	MWG-Biotech AG, 5-TGG GAC CAC AGC GCC CGC CAC TAC-3 MWG-Biotech AG, 5-TCG CCA GCC CTC CCA TGC CCA TAA –3
0,5 µl Polymerase	Applied Biosystems, Ampli Taq Gold ® 1000, 5 U/ml)
2 µl DNA	

Tab. 2 a) Chemikalien für die PCR

Geräte	Firma
Thermocycler	Perkin Elmer, Gene Amp PCR System 9600, Fuses 8 A Slow Blow 250 VAL, Power 230 VAC ~ 50 Hz 5 A max.

Tab. 2 b) Geräte für die PCR

4.1.4 Gelelektrophorese und Foto

Chemikalien	Firma
TBE-Buffer (200:800) Buffer: Aqua B. Braun	Lot.Nr.: U104142N Ecotainer Spüllösung
Agarose	Peq GOLD Universal Agarose Lot.Nr. 203433 Peq Lab
Ethidiumbromid, Konzentration: 1 ml/l	Qbiogene EUROPE, Molecular biology grade, Catalog # ETBC1001, Lot # 746A9527, Volume # 10 ml, Formula : C ₂₁ H ₂₀ BrN ₃ , MW : 394,32

Tab. 3 a) Chemikalien zur Durchführung der Gelelektrophorese und des anschließenden Fotos

Geräte Gelelektrophorese	Firma
Microcomputer Electrophoresis Power Supply Consort E 452	Keutz

Tab. 3 b) Geräte zur Durchführung der Gelelektrophorese

Geräte Foto	Firma
Fotoapparat	Polaroid MP-4 Land Camera 44-01 Registered Trademark of Polaroid Corporation Cambridge Mass USA Serienr. B80597

Tab. 3 c) Geräte zur Herstellung des Fotos

4.1.5 Glukagon

Chemikalien	Firma
Standardlösung Gukagon	Yanaihara Insitute Inc.
SA-HRP-Lösung	Yanaihara Insitute Inc.
Substratlösung	Yanaihara Insitute Inc.
Stopplösung	Yanaihara Insitute Inc.

Tab. 4 a) Chemikalien zur Glukagonbestimmung

Geräte	Firma
Photometer	Titertek Multiskan PLUS MK II (SW)

Tab. 4 b) Geräte zur Glukagonbestimmung

4.1.6 ACE (Zentrallabor Universitätsklinikum Gießen)

Chemikalien	Firma
ACE-Reagenz	Rolf Greiner BioChemika GmbH
ACE-Kalibrator	Rolf Greiner BioChemika GmbH
ACE-Kontrolle	Rolf Greiner BioChemika GmbH

Tab. 5 a) Chemikalien zur ACE-Bestimmung

Geräte	Firma
ADVIA 1800	Siemens

Tab. 5 b) Geräte zur ACE-Bestimmung

4.1.7 C-Peptid (Zentrallabor Universitätsklinikum Gießen)

Chemikalien	Firma
Ready Pack ®-Primärreagenz mit ADVIA-Centaur ® CpS Lite-Reagenz und Solid Phase ADVIA Centaur CpS Basiskurvenmaterial	Siemens Medical Solutions
ADVIA Centaur Multi-Diluent 10	Siemens Medical Solutions
Multi-Diluent 10	Siemens Medical Solutions
Ligand Plus 1,2,3 Qualitätskontrollmaterial	Siemens Medical Solutions
Ligand Plus 1,2,3 Barcode Etiketten	Siemens Medical Solutions
CpS Basiskurvenmaterial	Siemens Medical Solutions

Tab. 6 a) Chemikalien zur C-Peptidbestimmung

Geräte	Firma
ADVIA Centaur	Siemens

Tab. 6 b) Geräte zur C-Peptidbestimmung

4.1.8 Fäkale Elastase

Chemikalien	Firma
Elisa-Streifen mit monoklonalen Antikörpern gegen humane pankreatische Elastase 1 (E1)	ScheBo ® Biotech, Gießen Artikel-Nr./Catalog No.: 07
Proben-/Waschpuffer (Phosphatgepufferte Kochsalzlösung, pH 7,2 mit Detegenz)	ScheBo ® Biotech, Gießen
Extraktionspuffer	ScheBo ® Biotech, Gießen
E1 Standard 1-4 Humane pankreatische Elastase 1 in wässriger Lösung mit Natriumazid	ScheBo ® Biotech, Gießen
Kontrolle (Humane pankreatische Elastase 1 in wässriger Lösung mit Natriumazid)	ScheBo ® Biotech, Gießen
Monoklonaler anti E1-Biotin-POD-Streptavidin-Komplex (In wässriger Lösung mit Konservierungsmittel)	ScheBo ® Biotech, Gießen
Substratlösung (ABTS in wässriger Lösung)	ScheBo ® Biotech, Gießen
Stopplösung (wässrige alkalische Lösung)	ScheBo ® Biotech, Gießen

Tab. 7 a) Chemikalien zur Bestimmung der fäkalen Elastase

Geräte	Firma
Fotometer: SLT Spectra	Power

Tab. 7 b) Geräte zur Bestimmung der fäkalen Elastase

4.2 Methoden

4.2.1 Blutentnahme

Die Blutentnahme wurde bei den stationär aufgenommenen Patienten nach Absprache mit dem behandelnden Arzt durchgeführt, um zusätzliche Blutentnahmen und damit eine unnötige Belastung des Studienteilnehmers zu vermeiden. Die Blutentnahme erfolgte stets bei nüchternen Personen. Das Blut wurde in EDTA- und Serum-Röhrchen gefüllt. Innerhalb von 2 Stunden nach der Abnahme wurde das EDTA-Blut bei -20 C° eingefroren, das Serum aus dem Serum-Röhrchen abzentrifugiert und zu gleichen Teilen bei -20 C° und -80 C° eingefroren.

4.2.2 DNA-Aufbereitung

Zur Aufbereitung der DNA benutzten wir den QIAamp® DNA Mini Kit der Quiagen GmbH (zu Chemikalien und Geräten s. Tab. 1a) und b)). Zuerst wurde das EDTA-Röhrchen auf Raumtemperatur gebracht, ebenso der Buffer und die Proteinkinase K. Dann mischten wir 200 μl Blut mit 200 μl Buffer AL und 20 μl Proteinkinase K. Das Gemisch wurde 10 Minuten bei 56 C° inkubiert, kurz zentrifugiert und dann mit 200 μl Ethanol vermengt. Anschließend wurde es gut gemischt, auf die QIAamp-Säule aufgetragen und eine Minute bei 8000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Nun wurden 500 μl Buffer AW1 auf die Säule pipettiert und der Zentrifugiervorgang bei gleicher Zeit und Geschwindigkeit wiederholt. Der Buffer AW2 wurde hinzu gegeben und die Mischung wurde drei Minuten bei 1400 Umdrehungen pro Minute und anschließend wieder eine Minute bei gleicher Geschwindigkeit zentrifugiert. Zuletzt wurde die Säule auf ein neues Eppendorfgefäß gestellt, es erfolgte die Zugabe von 125 μl Buffer AE auf die Säule. Diese Mischung inkubierte fünf Minuten bei Raumtemperatur, bevor sie eine Minute bei Raumtemperatur zentrifugiert und die Säule verworfen wurde.

Die jetzt im Eppendorfgefäß enthaltene Lösung enthielt die aufbereitete DNA. Sie wurde bei -20 C° aufgehoben.

4.2.3 PCR

Nun wurde eine Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) durchgeführt, um den Genotyp der Studienteilnehmer zu klassifizieren (Chemikalien und Geräte s. Tab. 2 a) und b)). Hierbei wurde in einem Durchgang das D-Allel, im anderen das I-Allel bestimmt. Für die Bestimmung des D-Allels mischten wir 1 μl genomische DNA mit 5,0 μl 10xPCR-Puffer, 4,0 μl dNTP's (10 mM, Böhringer), 1,0 μl HACE-up-Primer (20 μM),

1,0 µl HACE-down-Primer (20 µM), 0,5 µl Ampli-Taq-Gold (= 2,5 Units) und 37,5 µl H₂O.

Dieses Gemisch wurde in 35 Zyklen mit jeweils 10 Minuten bei 94 °C, 15 Sekunden bei 30 Sekunden bei 65 °C, 90 Sekunden bei 72 °C + 3 Sekunden/Zyklus und 5 Minuten bei 72 °C inkubiert.

Für die Bestimmung des I-Allels mischten wir 1 µl genomische DNA mit 5,0 µl 10xPCR-Puffer, 4,0 µl dNTP's (10 mM, Böhlinger), 1,0 µl HACE-ins-up-Primer (20 µM), 1,0 µl HACE-ins-down-Primer (20 µM), 0,5 µl Ampli-Taq-Gold (= 2,5 Units) und 37,5 µl H₂O. Dieses Gemisch wurde in 35 Zyklen mit jeweils 10 Minuten bei 94 °C, 15 Sekunden bei 30 Sekunden bei 67 °C, 60 Sekunden bei 72 °C + 3 Sekunden/Zyklus und 5 Minuten bei 72 °C inkubiert.

4.2.4 Gelelektrophorese

Die DNA wurde mittels Gelelektrophorese aufgetrennt (Chemikalien und Geräte s. Tab. 3 a) und b)). Hierzu stellten wir ein 1,5%iges Agarosegel aus 0,75 mg Agarose und 50 ml TBE-Puffer her. Durch zwei Käbme mit jeweils 22 Zinken entstanden in jedem Gel 44 Kammern, die mit dem PCR-Substrat und dem Farbstoff beladen werden konnten. Für jede Spur in dem Gel verwendeten wir 8 µl des PCR-Substrates und 2 µl Loading Puffer. Außerdem ließen wir bei jeder Elektrophorese 10 µl einer DNA-Leiter sowie eine Positiv- und eine Negativ-Kontrolle mitlaufen. Wir verwendeten Strom von 120 Amper und eine Spannung von 80 Volt bei einer Laufzeit von 1 ½ Stunden.

4.2.5 Foto

Zur Auswertung wurde das Gel zuerst 10 Minuten in eine Ethidiumbromidlösung der Konzentration 1 ml/l gelegt, dann 10 Minuten in ein Wasserbad. Daraufhin wurden die Banden mit fluoreszierendem Licht zur Darstellung gebracht (Chemikalien und Geräte s. Tab. 3 a) und c)).

Erschienen nach einer HACE-PCR die Banden bei 319 bp, handelte es sich um das D-Allel, erschienen sie bei 595 bp, lag das I-Allel vor. In der HACE-INS-PCR ließ sich nur das I-Allel nachweisen, und zwar wenn eine Bande bei 335 bp erschien.

4.2.6 Glukagon

Um die Glukagonkonzentration im Blut zu bestimmen, wurde das bei -80°C gelagerte Serum auf Raumtemperatur gebracht (Bezüglich der verwendeten Chemikalien und Geräte s. Tab. 4 a) und b)). 100 µl der jeweiligen Standardlösung oder der Probe wurden in die Wells gefüllt, dazu wurden 50 µl von gekennzeichneten Antigen gegeben. Dann erfolgte das Bedecken der Platte mit Klebefolie und die Inkubation bei

4°C über 20 bis 24 Stunden. Danach wurde die Klebefolie entfernt, die Lösung aus den Wells abgesaugt und die Wells wurden drei mal mit Waschlösung gewaschen. Nun erfolgte die Pipettierung von 100 µl SA-HRP-Lösung in die Vertiefungen. Wieder wurde die Platte mit Klebefolie bedeckt und bei Raumtemperatur eine Stunde inkubiert. Währenddessen wurde die Platte rotiert. Wieder erfolgte nach dem Abnehmen der Klebefolie die dreimalige Waschung der Wells. Daraufhin wurden 100 µl der Substratlösung in die Vertiefungen hinzugegeben, die Platte wurde mit Klebefolie bedeckt und 20 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Um die Reaktion zu stoppen wurden 100 µl der Stopp-Lösung hinzugefügt. Die optische Absorption bei 490 nm wurde gemessen. Dann erfolgte die Berechnung der mittleren Absorptionswerte der Wells, die die Standardlösungen enthielten und die Aufzeichnung einer Standardkurve auf halblogarithmischen Koordinatenpapier. Hierbei wurden auf der Abzisse die Standardkonzentrationen und auf der Ordinate die Absorptionswerte eingetragen. Mithilfe dieser Standardkurve konnten die Glukagonwerte der Proben anhand der entsprechenden Absorptionen abgelesen werden.

4.2.7 ACE-Aktivität

Die Bestimmung der ACE-Aktivität im Serum erfolgte im Zentrallabor der Universitätsklinik Gießen aus Serumproben (Geräte und Chemikalien zur ACE-Bestimmung s. Tab. 5 a) und b)). Es wurde ein photometrisches Testverfahren angewandt, das auf der katalysatorischen Wirkung von ACE bei der Spaltung von FAPGG zu FAP und Glycylglycin basiert. Der hydrolytische Abbau führte hierbei zu einer Absorptionsabnahme bei 340 nm. Die ACE-Aktivität wurde durch einen Vergleich der Reaktionsgeschwindigkeit der Probe mit der des ACE-Kalibrators ermittelt.

4.2.8 C-Peptid

Der C-Peptid-Spiegel wurde durch das dem Universitätsklinikum zugehörige Zentrallabor aus Serumproben bestimmt (Chemikalien und Geräte s. Tab. 6 a) und b)). Hierbei wurde ein chemiluminometrischer Sandwichimmunoassay mit zwei Antikörpern durchgeführt. Bei dem ersten Antikörper handelte es sich um einen mit Acridiumester markierten monoklonalen Maus-Anti-C-Peptid-Antikörper im Lite Reagenz. Bei dem zweiten Antikörper handelte es sich um einen monoklonalen Maus-Anti-C-Peptid-Antikörper in Solid-Phase .

4.2.9 Bestimmung der pankreatischen Elastase im Stuhl

Jeder Studienteilnehmer wurde gebeten, zwei Stuhlproben abzugeben, aus den hiervon bestimmten Elastase 1-Werten wurde dann der Mittelwert berechnet.

Dazu wurde das E1 Quick-Prep™ -System benutzt (Chemikalien und Geräte s. Tab. 7 a) und b)).

Hierbei wurde etwas Stuhl entnommen und in ein Röhrchen mit Extraktionspuffer gesteckt. Nach Absetzen der Partikel in der Lösung wurde das hierbei entstandene Stuhlprobenextrakt im Verhältnis 1:70 mit Proben- bzw. Waschbuffer verdünnt.

Nun folgte das ELISA gemäß dem vorgegebenen Pippettierschema. Zunächst wurden jeweils 50 µl der mitgelieferten Standards in die ELISA-Streifen pipettiert.

Eine Kontrollprobe war im Set enthalten. Die Kontrolle entsprach 200 µg/g Stuhl +/- 15%. Zuletzt werden von den zuvor hergestellten Stuhlprobenextrakten jeweils 50 µl in die Vertiefungen pipettiert.

Nun wurden die Ansätze 30 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert und danach gewaschen. Der nächste Schritt war die Inkubation mit dem anti-E1-bio-Streptavidin-Komplex. Auch hiernach erfolgte das dreimalige Waschen der Vertiefungen. Dann wurden 100 µl der Substratlösung für die Farbreaktion hinzugegeben, nach 15 Minuten wurde die Reaktion durch je 100 µl Stopplösung beendet.

Die Messung im Fotometer (SLT Spectra, Firma: Power) wurde bei 405 nm frühestens 5 bis spätestens 30 Minuten nach dem Stoppen der Reaktion durchgeführt.

4.2.10 Patientendaten

Die Erhebung von Patientendaten erfolgte zum Einen durch direkte Befragung am Tage der Aufklärung, zum Anderen aus den Akten der Medizinischen Poliklinik.

4.2.11 BMI

Der BMI wurde aus dem von den Patienten angegebenen Größen Körpergröße und Gewicht nach der Formel $\text{Gewicht (kg)} / \text{Körpergröße (m)}^2$ berechnet.

4.2.12 Angaben über Krankheitsdauer und Schubanzahl

Soweit vorhanden wurden diese Angaben aus den Akten der Medizinischen Klinik III bestimmt, ansonsten wurden die Patienten persönlich um Auskunft gebeten.

4.2.13 Statistik

Die Darstellung der Daten und Berechnung der deskriptiven Statistik erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms „Prism 4 for Macintosh, Version 4.0 a 2003“.

5. Ergebnisse

5.1 Deskriptive Statistik

Nicht alle Daten konnten bei allen Teilnehmern erhoben werden, wodurch sich die teilweise variierenden Stichprobenumfänge erklären.

Es wurden Daten von 113 Personen erfasst. 39 davon litten unter einer chronischen Pankreatitis oder einer rezidivierenden akuten Pankreatitis (CP), 23 unter einem Diabetes mellitus Typ 1 (DM 1) und 21 unter einem Diabetes mellitus Typ 2 (DM 2). Die Kontrollgruppe umfasste 30 Patienten. Es nahmen 65 Frauen und 48 Männer an der Studie teil (Tab. 2).

Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Evaluation lag bei 53 Jahren, der Median bei 54 Jahren und die Standardabweichung (SD) betrug 17 Jahre. Dabei war der jüngste Teilnehmer 20 und der älteste 85 Jahre alt.

In dem Kollektiv der an einer chronischen Pankreatitis erkrankten Teilnehmer betrug der Mittelwert 55 Jahre, der Median 56 Jahre und die Standardabweichung 13 Jahre. Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Evaluation 21 Jahre alt, der älteste 79. Bei den Typ 1-Diabetikern war der Mittelwert 39 Jahre, der Median 37 Jahre und die Standardabweichung 13 Jahre, der jüngste Diabetiker hier war 20, der älteste 65 Jahre alt. In der Gruppe der Typ 2-Diabetiker war der Mittelwert 65 Jahre, der Median 67 Jahre und die Standardabweichung 9 Jahre. Das Minimum war hier 47 Jahre und das Maximum 83 Jahre. In der Kontrollgruppe waren Mittelwert und Median jeweils 51 Jahre, die Standardabweichung war 17 Jahre, der jüngste Teilnehmer in dieser Gruppe war 24 und der älteste 85 Jahre alt (Tab. 1) .

Tabelle 1: Alter

	Mittelwert (Jahre)	Median (Jahre)	SD (Jahre)	Minimum (Jahre)	Maximum (Jahre)
Insgesamt	53	54	17	20	85
CP	55	56	13	21	79
DM 1	39	37	13	20	65
DM 2	65	67	9	47	83
Kontrollkollektiv	51	51	17	24	85

Tabelle 2: Geschlecht

	Männer absolut	Frauen absolut	Männer anteilig	Frauen anteilig
Insgesamt	48	65	42%	58%
CP	17	22	44%	56%
DM 1	8	15	35%	65%
DM 2	11	10	52%	48%
Kontrollkollektiv	12	18	40%	60%

5.1.1 BMI

Alle Patienten wurden nach ihrem Gewicht und der Körpergröße gefragt, so dass daraus mit der Formel $\text{kg}/(\text{m})^2$ der Body-mass-Index (BMI) bestimmt werden konnte. Bei einem Mittelwert von $27,1 \text{ kg}/(\text{m})^2$ und einem Median von $26,1 \text{ kg}/(\text{m})^2$ war die Standardabweichung $5,84 \text{ kg}/(\text{m})^2$. Der minimale BMI ist $16,94 \text{ kg}/(\text{m})^2$ der maximale BMI ist $50,2 \text{ kg}/(\text{m})^2$.

Unter den Teilnehmern mit chronischer Pankreatitis war der mittlere BMI $25,44 \text{ kg}/(\text{m})^2$, der Median betrug $26,14 \text{ kg}/(\text{m})^2$, die Standardabweichung $3,99 \text{ kg}/(\text{m})^2$. Ein Teilnehmer war untergewichtig, 16 waren normalgewichtig, 15 übergewichtig und 5 adipös. Die Typ 1 Diabetiker hatten im Mittel einen BMI von $26,77 \text{ kg}/(\text{m})^2$, der Median war $24,5 \text{ kg}/(\text{m})^2$ und die Standardabweichung $7,27 \text{ kg}/(\text{m})^2$. Kein Teilnehmer aus dieser Gruppe war untergewichtig, 12 waren normalgewichtig, 5 übergewichtig und 6 adipös. Unter den Typ 2 Diabetikern war der mittlere BMI $31,99 \text{ kg}/(\text{m})^2$, der Median $30,97 \text{ kg}/(\text{m})^2$ und die Standardabweichung $6,39 \text{ kg}/(\text{m})^2$. Kein Typ 2-Diabetiker war zum Zeitpunkt der Untersuchung untergewichtig, 2 waren normalgewichtig, 8 waren übergewichtig und 10 adipös. In der Kontrollgruppe lag der mittlere BMI bei $25,95 \text{ kg}/(\text{m})^2$, der Median lag bei $25,30 \text{ kg}/(\text{m})^2$ und die Standardabweichung betrug $4,21 \text{ kg}/(\text{m})^2$. In der Kontrollgruppe war kein Teilnehmer untergewichtig, 11 waren normalgewichtig, 11 übergewichtig und 3 adipös (Tab. 3 und 4).

Tabelle 3: BMI

	Gültig	Fehlend	Mittelwert kg/(m)²	Median kg/(m)²	SD kg/(m)²	Min. kg/(m)²	Max. kg/(m)²
Insgesamt	105	8	27,1	26,1	5,84	16,94	50,2
CP	37	2	25,44	25,59	3,99	16,94	31,95
DM 1	23	0	26,77	24,5	7,27	19	50,2
DM 2	20	1	31,99	30,97	6,39	24,3	46,5
Kontroll- kollektiv	25	5	25,95	25,30	4,21	19,2	35

Tabelle 4: BMI-Gruppen

	Erfasst	Fehlend	Untergew. (< 18,5 kg/(m)²)	Normal (18,5-25 kg/(m)²)	Übergew. (25-30 kg/(m)²)	Adipositas (>30 kg/(m)²)
Insgesamt	105	8	1	41	39	24
CP	37	2	1	16	15	5
DM 1	23	0	0	12	5	6
DM 2	20	1	0	2	8	10
Kontroll- kollektiv	25	5	0	11	11	3

5.1.2 Krankheitsdauer

Anhand der Patientenakten und der Anamnese wurde die Krankheitsdauer bestimmt.

Die Krankheitsdauer ist definiert als der Zeitraum von der Erstdiagnose bis zur Aufnahme in die Studie. Sie konnte im Kollektiv der Patienten mit chronischer Pankreatitis bei 28 Teilnehmern eruiert werden. Der Mittelwert hier war 7,85 Jahre, der Median 5 Jahre, die Standardabweichung 6,74 Jahre. Die kürzeste Krankheitsdauer betrug 0,25 Jahre, die längste 22 Jahre.

Im Kollektiv Diabetes mellitus 1 war der Mittelwert 18 Jahre, die Median 16 Jahre und die Standardabweichung 10,77 Jahre. Die Werte bewegten sich zwischen einem Minimum von 1 und einem Maximum von 44 Jahren.

Die mittlere Krankheitsdauer bei den Typ 2-Diabetikern betrug 14,86 Jahre, der Median 17 Jahre und die Standardabweichung 7,6 Jahre. Das Minimum war 3 Jahre, das Maximum 30 Jahre (Tab. 5).

Tabelle 5: Krankheitsdauer

	Bekannt	Fehlend	Mittelwert (Jahre)	Median (Jahre)	SD (Jahre)	Min. (Jahre)	Max. (Jahre)
CP	28	11	7,85	5	6,74	0,25	22
DM 1	23	0	18	16	10,77	1	44
DM 2	21	0	14,86	17	7,6	3	30

5.1.3 Schubhäufigkeit im Kollektiv „chronische Pankreatitis“

Aus den Akten und der Anamnese wurde versucht, die Anzahl der Schübe bei Teilnehmern mit chronischer Pankreatitis zu ermitteln. Retrospektiv war die Anzahl der Schübe wegen der meist unspezifischen Symptome oft nicht mehr verlässlich erinnerlich und damit schwierig zu erheben. Dies war nur bei 15 Teilnehmern ausreichend möglich. Der Mittelwert betrug 17,83 Schübe, der Median 10 und die Standardabweichung 15,61 Schübe insgesamt (Tab. 6).

Tabelle 6: Anzahl der Schübe im Kollektiv „chronische Pankreatitis“

	Bekannt	Fehlend	Mittelwert	Median	SD	Min.	Max.
Anzahl	15	24	17,83	10	15,61	2	50

5.1.4 ACE-Aktivität in den einzelnen Kollektiven

Die ACE-Aktivität wurde bei allen Patienten bestimmt, die weder ACE-Hemmer noch AT1-Antagonisten eingenommen hatten. Dies waren 72 Proben. Der Normwert für die ACE-Aktivität betrug 18-55 U/l. Der Mittelwert in dieser Studie lag bei 38,97 U/l, der Median bei 36 U/l, Standardabweichung 20,07 U/l. Die minimal gemessene ACE-Aktivität lag bei 5 U/l, der maximale Wert bei 100 U/l.

Bei Teilnehmern mit chronischer Pankreatitis lag die ACE-Aktivität im Mittel bei 37,03 U/l, der Median bei 36 U/l und die Standardabweichung bei 20,63 U/l. Alle Werte lagen zwischen einem Minimum bei 8 U/l und einem Maximum bei 100 U/l. Bei den Typ 1 Diabetikern lag der Mittelwert bei 45,16 U/l, der Median bei 38 U/l, die Standardabweichung bei 25,6 U/l, das Minimum bei 5 U/l und das Maximum bei 98 U/l. Teilnehmer mit Diabetes mellitus Typ 2 hatten im Mittel eine ACE-Aktivität von 35,1 U/l, einen Median von 31 U/l und eine Standardabweichung von 9,64 U/l, der niedrigste Wert lag hier bei 21 U/l und der höchste bei 50 U/l. In der Kontrollgruppe lag die mittlere ACE-Aktivität bei 37,63 U/l, der Median bei 34 U/l und die Standardabweichung bei 14,22 U/l. Der niedrigste Wert betrug 22 U/l und der höchste 71 U/l. Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant ($p=0,08$) (Tab. 7, Abb. 1.1).

Tabelle 7: ACE-Aktivität

	Gültig	Aussgeschlossen wegen Einnahme von RAS-Hemmern	Fehlend	Mittelwert (U/l)	Median (U/l)	SD (U/l)	Min. (U/l)	Max. (U/l)
Insgesamt	72	31	10	38,97	36	20,07	5	100
CP	31	7	1	37,03	37	20,63	8	100
DM 1	19	4	0	45,16	38	25,6	5	98
DM 2	11	10	0	35,1	31	9,64	21	50
Kontrollkollektiv	11	10	9	37,63	34	14,22	22	71

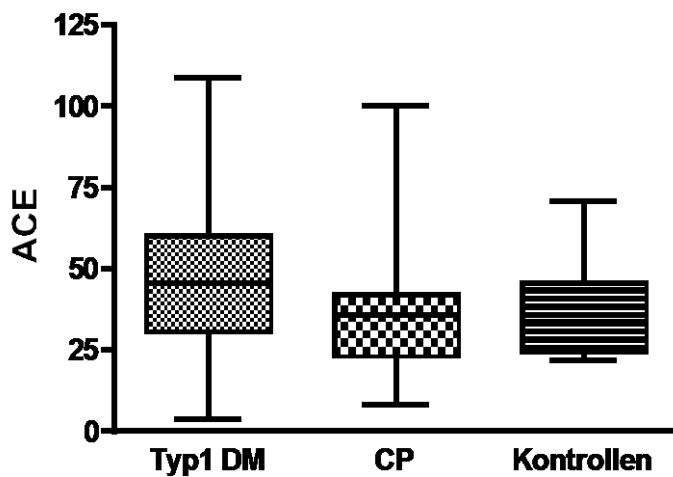


Abbildung 1.1: ACE-Aktivität in den verschiedenen Kollektiven

Um auszuschließen, dass es zu Verfälschungen der Ergebnisse durch Alter, Geschlecht oder Gewicht kommt, wurden diese einzeln mit der ACE-Aktivität verglichen.

5.1.4.1 ACE-Aktivität und Alter

In der Gruppe mit der geringsten ACE-Aktivität von 0-25 U/l fand sich ein mittleres Alter von 49,44 Jahren, ein Median von 52,5 Jahren und eine Standardabweichung von 17,24 Jahren. Das Minimum war 20 Jahre, das Maximum 75 Jahre. In der Gruppe mit einer ACE-Aktivität zwischen 26 und 50 U/l war der Mittelwert bezüglich des Alters 51 Jahre, der Median 53 Jahre, die Standardabweichung 16,2 Jahre, das Minimum 20

Jahre und das Maximum 82 Jahre. In der Gruppe einer ACE-Aktivität zwischen 51 und 75 U/I zeigte sich ein Mittelwert von 39 Jahren, ein Median von 37 Jahren und eine Standardabweichung von 11,58 Jahren. Der jüngste Teilnehmer in dieser Gruppe war 26, der älteste 60 Jahre alt. In der Gruppe mit der höchsten ACE-Aktivität von 76-100 U/I ist der Mittelwert 47,17 Jahre, der Median 46,5 Jahre und die Standardabweichung 16,89 Jahre. Das Minimum war 25, das Maximum 72 Jahre (Tab. 8).

Tabelle 8: ACE-Aktivität und Alter

ACE-Aktivität	Gültig	Fehlend	Mittelwert (Jahre)	Median (Jahre)	SD (Jahre)	Minimum (Jahre)	Maximum (Jahre)
0-25 U/I	16	0	49,44	52,5	17,24	20	75
26-50 U/I	44	0	51,12	53	16,2	20	82
51-75 U/I	7	0	39	37	11,58	26	60
76-100 U/I	6	0	47,17	46,5	16,89	25	72

5.1.4.2 ACE-Aktivität und Geschlecht

In der Gruppe der geringsten ACE-Aktivität (0-25 U/I) fanden sich insgesamt 16 Teilnehmer, davon 10 Frauen und 7 Männer. Eine ACE-Aktivität zwischen 26 und 50 U/I zeigte sich bei insgesamt 43 Teilnehmern, davon 26 Frauen und 16 Männer. 51-75 U/I ACE-Aktivität kamen bei 7 Probanden vor, dabei waren 4 Frauen und 3 Männer. Die Gruppe mit der höchsten ACE-Aktivität (76-100U/I) bestand aus 6 Stichproben, 2 davon von Frauen, 4 von Männern (Tab. 9).

Tabelle 9: ACE-Aktivität und Geschlecht

ACE-Aktivität	Frauen	Männer	insgesamt
0-25 U/I	10	7	17
26-50 U/I	26	16	42
51-75 U/I	4	3	7
76-100 U/I	2	4	6

5.1.4.3 ACE-Aktivität und BMI

Der mittlere BMI in der Gruppe mit einer ACE-Aktivität zwischen 0 und 25 U/I war 26,18 kg/(m)², der Median 26,98 kg/(m)² und die Standardabweichung 4,1 kg/(m)². Das geringste Gewicht lag in dieser Gruppe bei 20,5 kg/(m)², das höchste bei 32,6 kg/(m)².

In der Gruppe mit der zweithöchsten ACE-Aktivität (26-50 U/l) betrug der Mittelwert 27 kg/(m)², der Median 25,25 kg/(m)² und die Standardabweichung 10,52 kg/(m)². Das Minimum war hier 16,94 kg/(m)², das Maximum 45,52 kg/(m)². In der Gruppe mit einer ACE-Aktivität zwischen 51 und 75 U/l war der Mittelwert 28,44 kg/(m)², der Median 26,18 kg/(m)² und die Standardabweichung 10,52 kg/(m)². Der kleinste Wert in dieser Gruppe war 19,5 kg/(m)², der größte 50,2 kg/(m)². Der Mittelwert in der Gruppe mit der höchsten ACE-Aktivität (76-100 U/l) betrug 23,76 kg/(m)², der Median 24,05 kg/(m)², die Standardabweichung 3,2 kg/(m)², das Minimum 19,51 kg/(m)² und das Maximum 27 kg/(m)² (Tab. 10).

Tabelle 10: ACE-Aktivität und BMI

ACE-Aktivität	Häufigkeit	Mittelwert	Median (kg/(m)²)	SD (kg/(m)²)	Minimum (kg/(m)²)	Maximum (kg/(m)²)
0-25 U/l	14	26,18	26,98	4,1	20,5	32,6
26-50 U/l	39	27	25,25	6,12	16,94	42,52
51-75 U/l	6	28,44	26,18	10,52	19,5	50,2
76-100 U/l	5	23,76	24,05	3,2	19,51	27

5.1.4.4 ACE-Aktivität und Krankheitsdauer

5.1.4.4.1 Dauer Chronische Pankreatitis

Es wurde überprüft, ob ein Zusammenhang zwischen Dauer der chronischen Pankreatitis und der ACE-Aktivität besteht. Der Mittelwert in der Gruppe mit der ACE-Aktivität von 0-25 U/l war 7,67 Jahre, der Median 4 Jahre, die Standardabweichung 7,47 Jahre, das Minimum 2 und das Maximum 21 Jahre. In der Gruppe mit der zweitniedrigsten ACE-Aktivität (26-50 U/l) betrug der Mittelwert 5,73 Jahre, der Median 5 und die Standardabweichung 4,23 Jahre. Die kürzeste Dauer war hier 0,25 Jahre, die längste 14 Jahre. In der dritten Gruppe (ACE 51-75 U/l) waren die mittlere Krankheitsdauer und der Median jeweils 2,5 Jahre, die Standardabweichung 1,71 Jahre, das Minimum 2 und das Maximum 3 Jahre. In der Gruppe mit der höchsten ACE-Aktivität (76-100 U/l) war ein Teilnehmer einzuordnen, der seit 8 Jahren erkrankt war (Tab. 11).

Tabelle 11: Dauer der chronischen Pankreatitis und ACE-Aktivität

ACE-Aktivität	Gültig	Fehlend	Mittelwert (Jahre)	Median (Jahre)	SD (Jahre)	Min. (Jahre)	Max. (Jahre)
0-25 U/l	6	3	7,67	4	7,47	2	21
26-50 U/l	10	7	5,73	5	4,23	0,25	14
51-75 U/l	2	1	2,5	2,5	1,71	2	3
76-100 U/l	1	1	8	8	Nicht genug Werte	8	8

5.1.4.4.2 Dauer Diabetes mellitus 1

Auch im Diabetes mellitus-Typ 1-Kollektiv wurde ein Zusammenhang zwischen der Krankheitsdauer und der ACE-Aktivität überprüft. Dabei zeigte sich in dem Kollektiv mit niedriger ACE-Aktivität (0-25U/l) ein Mittelwert von 12,67 Jahren, ein Median von 16 Jahren und eine Standardabweichung von 9,45 Jahren. Die kürzeste Dauer betrug 2 Jahre, die längste 20 Jahre. In der zweiten Gruppe (ACE 26-50 U/l) war der Mittelwert 17,67 Jahre, der Median 17 Jahre und die Standardabweichung 11,16 Jahre. Das Minimum war 2 Jahre, das Maximum 38 Jahre. In der Gruppe mit einer ACE-Aktivität zwischen 51 und 75 U/l lag der Mittelwert bei 18,33 Jahren, der Median bei 16 Jahren, die Standardabweichung bei 5,86 Jahren, das Minimum bei 14 Jahren und das Maximum bei 25 Jahren. In der Gruppe mit der höchsten ACE-Aktivität war der Mittelwert 14,25 Jahre, der Median 12,5 Jahre, die Standardabweichung 12,42 Jahre, die kürzeste Dauer 1 Jahr und die längste 31 Jahre. Von 4 Teilnehmern fehlten die ACE-Werte (Tab. 12).

Tabelle 12: Dauer des Diabetes mellitus 1 und ACE-Aktivität

ACE-Aktivität	Gültig	Mittelwert (Jahre)	Median (Jahre)	SD (Jahre)	Minimum (Jahre)	Maximum (Jahre)
0-25 U/l	3	12,67	16	9,45	2	20
26-50 U/l	9	17,67	17	11,16	2	38
51-75 U/l	3	18,33	16	5,86	14	25
76-100 U/l	4	14,25	12,5	12,42	1	31

5.1.4.4.3 Dauer Diabetes mellitus 2

In der Gruppe mit einer ACE-Aktivität zwischen 0 und 25 U/l war nur ein Teilnehmer einzuordnen, dieser war seit 30 Jahren erkrankt. In der Gruppe mit der zweithöchsten ACE-Aktivität (26-50 U/l) gab es 10 Stichproben, hier betrug der Mittelwert 12,3 Jahre, der Median 13,5 Jahre und die Standardabweichung 5,83 Jahre. Das Minimum war 3 Jahre, das Maximum 19. In der Gruppe mit einer ACE-Aktivität zwischen 51 und 75 U/l und in der Gruppe mit der höchsten ACE-Aktivität (76-100 U/l) war kein Teilnehmer aus dem Diabetes mellitus Typ 2-Kollektiv einzuordnen (Tab. 13).

Tabelle 13: Dauer des Diabetes mellitus 2 und ACE-Aktivität

ACE-Aktivität	Gültig	Mittelwert (Jahre)	Median (Jahre)	SD (Jahre)	Minimum (Jahre)	Maximum (Jahre)
0-25 U/l	1	30	30	Nicht genug Werte	30	30
26-50 U/l	10	12,3	13,5	5,83	3	19
51-75 U/l	0	0	0	0	0	0
76-100 U/l	0	0	0	0	0	0

5.1.4.5 ACE-Aktivität und Schubhäufigkeit bei chronischer Pankreatitis

Bei einem Vergleich der ACE-Aktivität und Pankreatitisschubhäufigkeit zeigte sich in der Gruppe mit einer ACE-Aktivität zwischen 0 und 25 U/l eine mittlere Schubanzahl von 12,4, ein Median von 10 und eine Standardabweichung von 10,43. Die kleinste Schubmenge war 2, die größte 20. In der zweiten Gruppe (ACE-Aktivität 26-50 U/l) war der Mittelwert 20,58, der Median 20, die Standardabweichung 16,01, das Minimum 3 und das Maximum 40. In der Gruppe mit der zweithöchsten ACE-Aktivität (51-75 U/l) war keine Stichprobe einzuordnen. In der Gruppe mit der höchsten ACE-Aktivität war nur ein Teilnehmer vorhanden, dieser hatte insgesamt 5 Schübe erlitten (Tab. 14).

Tabelle 14: ACE-Aktivität und Schubhäufigkeit

ACE-Aktivität	Gültig	Fehlend	Mittelwert (Jahre)	Median (Jahre)	SD (Jahre)	Minimum (Jahre)	Maximum (Jahre)
0-25 U/l	5	4	12,4	10	10,43	2	30
26-50 U/l	6	11	20,58	20	16,01	3	40
51-75 U/l	0	3	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben
76-100 U/l	1	1	5	5	Nicht genug Angaben	5	5

5.1.5 I/D-Polymorphismen

Die I/D-Polymorphismen wurden bei allen Proben bestimmt. Der I/I-Genotyp lag in insgesamt 20 Fällen vor, der D/D-Genotyp in 44 Fällen und der I/D-Genotyp in 48 Fällen. Bei den Patienten mit chronischer Pankreatitis lag 10 mal der II-Genotyp, 16 mal der ID-Genotyp und 13 mal der DD-Genotyp vor. Bei den Teilnehmern mit Diabetes mellitus Typ 1 fand sich 4 mal der II-Genotyp, 7 mal der ID-Genotyp und 11 mal der DD-Genotyp. Nur einer der Typ 2-Diabetiker hatte den II-Genotyp, 11 hatten den ID-Genotyp und 9 den DD-Genotyp. Im Kontrollkollektiv fand sich 5 mal der II-, 14 mal der ID- und 11 mal der DD-Genotyp (Tab. 15).

Tabelle 15: Anzahl und Verteilung der I/D-Polymorphismen

Genotyp	II absolut	ID absolut	DD absolut	II anteilig	ID anteilig	DD anteilig
Insgesamt	20	48	44	18%	43%	39%
CP	10	16	13	26%	41%	33%
DM 1	4	7	11	18%	32%	50%
DM 2	1	11	9	5%	52%	43%
Kontrollkollektiv	5	14	11	17%	47%	37%

5.1.6 Elastase 1

Die Elastase 1 im Stuhl wurde bei 103 von 113 Teilnehmern der Studie untersucht. Der Mittelwert der Elastase-Werte aller Teilnehmer lag bei 401 µg/g Stuhl, der Median bei 450 µg/g Standardabweichung bei 186,46 µg/g Stuhl. Der niedrigste gemessene Wert war 35,5 µg/g Stuhl, der höchste 981 µg/g Stuhl.

In der Gruppe der Pankreatitispatienten war der Mittelwert der Elastase 391,37 µg/g, der Median 460 µg/g und die Standardabweichung 171,26 µg/g. Der kleinste gemessene Wert in diesem Kollektiv war 35,5 µg/g und der größte 615 µg/g. Bei den Typ 1 Diabetikern war der Mittelwert 404,83 µg/g, der Median 449 µg/g und die Standardabweichung 164,53 µg/g bei einem Minimum von 53,5 µg/g und einem Maximum von 623,5 µg/g. In der Gruppe der Diabetes mellitus Typ 2-Patienten ist der Mittelwert 357,6 µg/g, der Median 323 µg/g und die Standardabweichung 233,03 µg/g. Der kleinste Wert lag bei 75,5 µg/g und der größte bei 981 µg/g. Im Kontrollkollektiv betrug der Mittelwert 451,98 µg/g, der Median 487 µg/g und die Standardabweichung 179,97 µg/g (Tab. 16).

Tabelle 16: Elastase 1 in den einzelnen Kollektiven

	Gültig	Fehlend	Mittelw. (µg/g)	Median (µg/g)	SD (µg/g)	Min. (µg/g)	Max. (µg/g)	EPI (µg/g)
Insgesamt	103	10	401	450	186,46	35,5	981	18
CP	39	0	391,37	460	171,26	35,5	615	9
DM 1	18	5	404,83	449	164,53	53,5	623,5	1
DM 2	21	0	357,6	323	233,03	75,5	981	5
Kontrollkollektiv	25	5	451,98	487	179,97	54,5	640,5	3

Von den Patienten mit chronischer Pankreatitis litten 9 an einer exokrinen Pankreasinsuffizienz. In der Gruppe der Typ 1-Diabetikern zeigte einer, bei den Typ 2-Diabetikern 5 und im Kontrollkollektiv 3 Patienten eine exokrinen Pankreasinsuffizienz. Insgesamt lag die Elastase als Parameter für die exokrine Pankreasfunktion bei 18 der 103 untersuchten Teilnehmer unter dem Grenzwert von 200 µg/g Stuhl.

5.1.7 Glukose

Der Mittelwert der Nüchternglukose war 120,38 mg/dl, der Median 101 mg/dl und die Standardabweichung 48,02 mg/dl. Der minimale Wert war 26 mg/dl, der maximale 281 mg/dl. Im Pankreatitiskollektiv war der Mittelwert 101,28 mg/dl, der Median 97 mg/dl und die Standardabweichung 20,16 mg/dl. Der kleinste gemessene Wert betrug 65mg/dl und der größte 156mg/dl. In der Gruppe der Typ 1-Diabetiker betrug der

Mittelwert 173,35mg/dl, der Median 175 mg/dl und die Standardabweichung 63,51 mg/dl mit einem kleinsten Wert bei 81 mg/dl und dem höchsten bei 281 mg/d l. Der Mittelwert bei den Typ 2-Diabetikern war 140,81 mg/dl, der Median 141 mg/dl und die Standardabweichung 36,16 mg/dl. Der niedrigste Glukosespiegel lag hier bei 65 mg/dl und der höchste bei 281 mg/dl. In der Kontrollgruppe war der Mittelwert 88,14 mg/dl, der Median 90 mg/dl, die Standardabweichung 15,71 mg/dl, der niedrigste Spiegel 26 mg/dl und der höchste 121 mg/dl (Tab. 17).

Tabelle 17: Blutzuckerspiegel in den einzelnen Kollektiven

	Gültig	Fehlend	Mittelwert (mg/dl)	Median (mg/dl)	SD (mg/dl)	Min. (mg/dl)	Max. (mg/dl)
Insgesamt	111	2	120,38	101	48,02	65	281
CP	39	0	101,28	97	20,16	65	156
DM 1	23	0	173,35	175	63,51	81	281
DM 2	21	0	140,81	141	36,16	92	211
Kontrollkollektiv	28	2	88,14	90	15,71	79	121

5.1.8 HbA1c

Der HbA1c wurde in der Gruppe der Diabetiker und im Kontrollkollektiv gemessen. Insgesamt wurden 72 HbA1c-Spiegel bestimmt, mit einem Mittelwert von 6,58 %, einem Median von 6,35% und einer Standardabweichung von 1,08%. Der kleinste Wert hier war 5,1 %, der größte 10,3%. In der Gruppe der Typ 1-Diabetiker wurde ein Mittelwert von 7,72%, ein Median von 7% und eine Standardabweichung von 1,02% gefunden, mit einem Minimum von 5,8% und einem Maximum von 10,3%. Bei den Typ 2-Diabetikern fand sich ein Mittelwert von 7,18%, ein Median von 7,15% und eine Standardabweichung von 0,8%. Der kleinste Wert war hier 5,7%, der größte 9,2%. In der Kontrollgruppe war der Mittelwert 5,6%, der Median 5,6% und die Standardabweichung 0,26%. Der niedrigste HbA1c-Spiegel war 5,1% und der höchste 6% (Tab. 18).

Tabelle 18: HbA1c in den einzelnen Kollektiven

	Gültig	Fehlend	Mittelwert (%)	Median (%)	SD (%)	Min. (%)	Max. (%)
Insgesamt	72	1	6,58	6,35	1,08	5,1	10,3
DM 1	23	0	7,72	7	1,02	5,8	10,3
DM 2	20	0	7,18	7,15	0,8	5,7	9,2
Kontrollkollektiv	29	1	5,6	5,6	0,26	5,1	6

5.1.9 Glukagon-Spiegel

Der Glukagonspiegel wurde bei 87 Studienteilnehmern bestimmt. Der Mittelwert war 470,98 pg/ml, der Median ist 380 pg/ml, die Standardabweichung 302,52 pg/ml. Der minimale Wert war 95 pg/ml, der maximale 1750 pg/ml.

In dem Kollektiv der Patienten mit chronischer Pankreatitis betrug der Mittelwert 521,71 pg/ml, der Median 530 pg/ml und die Standardabweichung 252,1 pg/ml. Der kleinste Wert war 180 pg/ml und der größte 1200 pg/ml. Bei den Typ 1 Diabetikern lag der Mittelwert bei 469,13 pg/ml, der Median bei 300 pg/ml und die Standardabweichung bei 419,17 pg/ml. Der niedrigste Glukagonspiegel in diesem Kollektiv war 140 pg/ml, der höchste 1750 pg/ml. Die Typ 2-Diabetiker wiesen einen Mittelwert von 371,94 pg/ml, einen Median von 295 pg/ml und eine Standardabweichung von 271,45 pg/ml auf. Das Minimum lag bei 95 pg/ml und das Maximum bei 1250 pg/ml.

Im Kontrollkollektiv lag der Mittelwert bei 475,45 pg/ml, der Median bei 420 pg/ml und die Standardabweichung bei 180,24 pg/ml. Der niedrigste Spiegel war hier 260 pg/ml und der höchste 850 pg/ml (Tab. 19).

Tabelle19: Glukagon-Spiegel in den einzelnen Kollektiven

	Gültig	Fehlend	Mittelwert (pg/ml)	Median (pg/ml)	SD (pg/ml)	Min. (pg/ml)	Max. (pg/ml)
Insgesamt	87	26	470,98	380	302,52	95	1750
CP	35	4	521,71	530	252,1	180	1200
DM 1	23	0	469,13	300	419,17	140	1750
DM 2	18	2	371,94	295	271,45	95	1250
Kontrollkollektiv	11	4	475,45	420	180,24	260	850

5.1.10 C-Peptid

Das nüchtern-C-Peptid wurde bei 109 der 113 Teilnehmern bestimmt. Der Mittelwert lag hier bei 1,6 ng/ml, der Median bei 1,3 ng/ml und die Standardabweichung betrug 1,69 ng/ml. Der kleinste gefundene Wert war 0 ng/ml und der größte 8,8 ng/ml.

Bei den Patienten mit chronischer Pankreatitis lag der Mittelwert bei 1,53 ng/ml, der Median bei 1 ng/ml und die Standardabweichung bei 1,66 ng/ml mit einem Minimum von 0,1 ng/ml und einem Maximum von 7,8 ng/ml. Typ 1-Diabetiker zeigten in unserer Studie einen Mittelwert von 0,1 ng/ml, einen Median von 0 ng/ml und eine Standardabweichung von 0,26 ng/ml. Der niedrigste C-Peptidspiegel in dieser Gruppe war 0 ng/ml und der höchste 1,2 ng/ml. Die Gruppe der Typ 2-Diabetiker hatte einen Mittelwert von 2,13 ng/ml, einen Median von 1,9 ng/ml und eine Standardabweichung

von 1,18 ng/ml. Der kleinste Wert ist 0,2 ng/ml und der größte 4,9 ng/ml. In der Kontrollgruppe war der Mittelwert 2,63 ng/ml, der Median 2,3 ng/ml und die Standardabweichung 1,88 ng/ml mit einem Minimum von 0,1 ng/ml und einem Maximum von 8,8 ng/ml (Tab. 20).

Tabelle 20: C-Peptidspiegel in den einzelnen Kollektiven

	Gültig	Mittelwert (ng/ml)	Median (ng/ml)	SD (ng/ml)	Min. (ng/ml)	Max. (ng/ml)
insgesamt	109	1,6	1,3	1,69	0	8,8
CP	39	1,53	1	1,66	0,1	7,8
DM 1	23	0,1	0	0,26	0	1,2
DM 2	21	2,13	1,9	1,18	0,2	4,9
Kontrollkollektiv	26	2,63	2,3	1,88	0,1	8,8

5.1.11 C-Peptid/Glukose

Der Quotient aus C-Peptid und Glukose wurde bei insgesamt 109 Teilnehmern erfasst, vier Werte fehlten. Der Mittelwert im Gesamtkollektiv lag damit bei 16,93, der Median bei 14,3 und die Standardabweichung bei 20,69. Der kleinste Wert in der Gesamtgruppe war 0 und der höchste 92,6. Bei den Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 war der Mittelwert 0,76, der Median 0,1 und die Standardabweichung 1,94, der niedrigste Wert 0 und der höchste 8,9. Die Gruppe der Typ 2 Diabetiker hatte einen Mittelwert von 21, einen Median von 14,8 und eine Standardabweichung von 24,94. Der niedrigste Wert war hier 2,4 und der höchste 31,1. In der Kontrollgruppe war der Mittelwert 27,95, der Median 23,85 und die Standardabweichung 17,3, der kleinste Wert 1,9 und der größte 92,6. In dem Kollektiv chronische Pankreatitis war der kleinste Wert 0,7, der größte 70,27, der Mittelwert 15,86, der Median 12,05 und die Standardabweichung 16,25 (Tab. 21).

Tabelle 21: C-Peptid/Glukose-Quotient in den einzelnen Kollektiven

	Gültig	Fehlend	Mittelwert	Median	SD	Min.	Max.
Insgesamt	109	4	16,62	12,73	19,23	0	92,6
CP	39	0	15,86	12,05	16,25	0,7	70,27
DM 1	23	0	0,76	0,1	1,94	0	8,9
DM 2	21	0	21	14,8	24,94	2,4	31,1
Kontrollkollektiv	26	4	27,95	23,85	17,3	1,9	92,6

5.2 Vergleiche und Korrelationen im Kollektiv „chronische Pankreatitis“

5.2.1 ACE-Aktivität und Elastase 1

Der Zusammenhang von ACE-Aktivität und Elastase wurde an einem Kollektiv von 31 Stichproben untersucht. Patienten die ACE-Hemmer einnahmen, wurden in den folgenden Untersuchungen nicht berücksichtigt.

Im Test auf lineare Progression zeigte sich bei allen Pankreatitispatienten ein signifikanter linearer reziproker Zusammenhang zwischen ACE-Aktivität und fäkaler Elastase in einem 95%-Konfidenzintervall (s. Abb. 2.1) ($p < 0,05$).

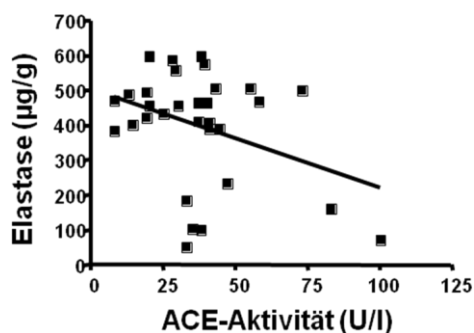


Abbildung 2.1: Zusammenhang von ACE-Aktivität und Elastase bei Patienten mit chronischer Pankreatitis ($p < 0,05$).

5.2.2 ACE-Aktivität und Glukagon

Dieser Zusammenhang wurde an einem Kollektiv von 32 Pankreatitispatienten untersucht. Bei einem Konfidenzintervall von 95% war im Test auf lineare Regression kein signifikanter Zusammenhang zwischen ACE-Aktivität und Glukagon festzustellen ($p=0,58$) (s. Abb. 2.2).

5.2.3 ACE-Aktivität und Glukagon/Blutzucker-Quotient

Der Test auf lineare Progression war bei einem 95%-Konfidenzintervall in dem Kollektiv mit 32 Stichproben bezüglich einer Assoziation zwischen ACE und dem Glukagon/Blutzucker-Quotienten negativ ($p=0,5$) (s. Abb. 2.3).

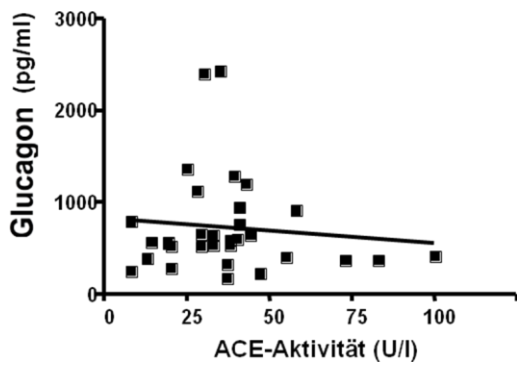


Abbildung 2.2: Zusammenhang von ACE-Aktivität und Glukagonspiegel ($p=0,58$)

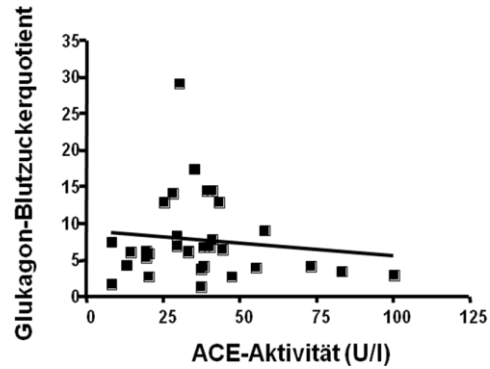


Abbildung 2.3: Zusammenhang von Glukagon-Blutzuckerquotient und ACE-Aktivität ($p=0,5$)

5.2.4 ACE-Aktivität und C-Peptid

In diesem Kollektiv mit 32 Stichproben ließ sich kein Zusammenhang zwischen ACE-Aktivität und C-Peptid feststellen. Auch hier wurde der Test auf lineare Regression und mit einem Konfidenzintervall von 95% angewandt ($p=0,92$) (s. Abbildung 2.4).

5.2.5 ACE-Aktivität und C-Peptid/Blutzucker-Quotient

Es zeigte sich im Test auf lineare Regression kein Zusammenhang zwischen ACE-Aktivität und C-Peptid/Blutzucker-Quotient in diesem Kollektiv bei einem 95%-Konfidenzintervall. Es wurden Daten von 32 Teilnehmern verwendet ($p=0,94$) (s. Abb. 2.5).

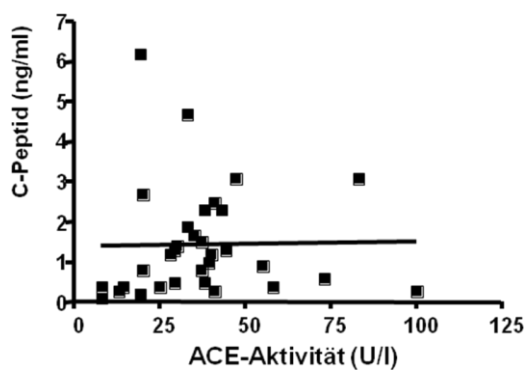


Abbildung 2.4: Zusammenhang von ACE-Aktivität und C-Peptid ($p=0,92$)

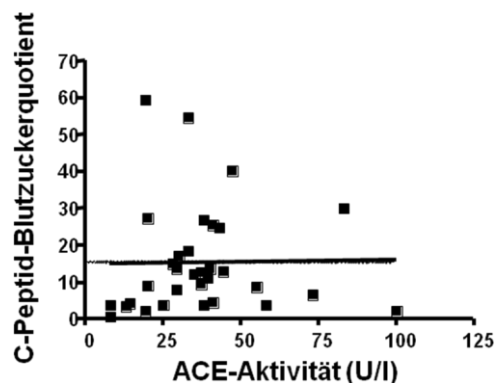


Abbildung 2.5: Zusammenhang von ACE-Aktivität und C-Peptid/Blutzucker-Quotient ($p=0,94$)

5.2.6 I/D-Polymorphismus und Elastase 1

In dem Kollektiv der Pankreatitispatienten wurde mittels „two-tailed-t-test“ eine Korrelation zwischen I/D-Polymorphismus und der Elastase 1 untersucht. Es lagen 10 Stichproben in dem I/I-, 16 in dem I/D- und 13 in dem D/D-Genotyp vor.

Für die II-Träger war der Median 435,0 µg/g, der Mittelwert 411,7 µg/g, die Standardabweichung 134,0 µg/g. Dabei war die 25%-Perzentile 293,3 µg/g und die 75%-Perzentile 498,8 µg/g. Die ID-Träger hatten einen Median von 410,8 µg/g, einen Mittelwert von 331,1 µg/g, eine Standardabweichung von 211,4 µg/g, eine 25%-Perzentile von 111,5 µg/g und eine 75%-Perzentile von 498,8 µg/g. Bei den DD-Trägern war der Median 465,0 µg/g, der Mittelwert 449,9 µg/g, die Standardabweichung 121,0 µg/g, die 25%-Perzentile ist 403,3 µg/g und die 75%-Perzentile 503,3 µg/g. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang gezeigt werden (s. Abb. 2.10).

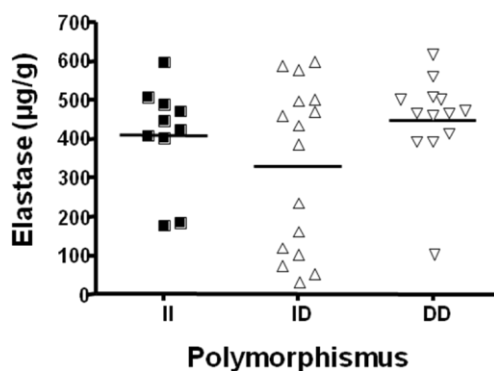


Abbildung 2.10: Zusammenhang von I/D-Polymorphismus und Elastase 1

5.2.7 Elastase 1 mit und ohne ACE-Hemmer

Um zu untersuchen, ob ACE-Hemmer einen protektiven Effekt auf die Entwicklung einer exokrinen Pankreasinsuffizienz haben, wurden die Elastase 1-Werte von Patienten mit und ohne ACE-Hemmer bzw. AT1-Antagonisten verglichen. Hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

10 Teilnehmer nahmen ACE-Hemmer oder AT1-Antagonisten ein, 31 nicht. Unter den Studienteilnehmern, die ACE-Hemmer einnehmen, litten zum Zeitpunkt der Evaluation 3 (30%) unter einer messbaren Pankreasinsuffizienz, unter den Teilnehmern ohne ACE-Hemmereinnahme war das bei 6 Probanden (19%) der Fall.

Der mittlere Elastasewert bei Patienten mit ACE-Hemmer beträgt 383,7 µg/g, der Median 460,5 µg/g, die 25-Perzentile 149,5 µg/g und die 75%-Perzentile 500,5 µg/g. Das Minimum in dieser Gruppe lag bei 103,0 µg/g und das Maximum bei 615,5 µg/g.

Bei den Teilnehmern, die regelmäßig keinen ACE-Hemmer eingenommen hatten, war der Mittelwert der Elastase bei 397,5 µg/g, der Median 460,0 µg/g, die 25%-Perzentile betrug 386,0 µg/g, die 75%-Perzentile 500,0 µg/g, das Minimum 35,5 µg/g und das Maximum 600,0 µg/g (s. Abb. 2.11).

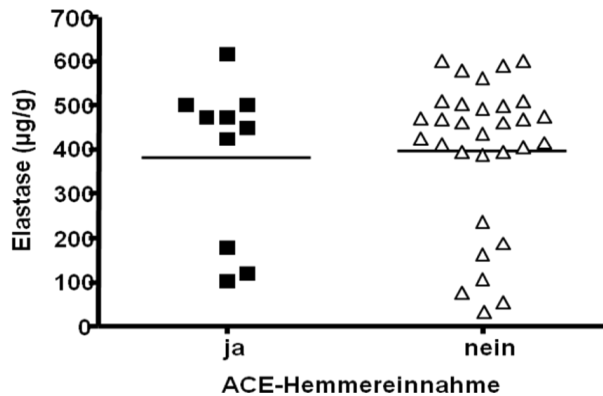


Abbildung 2.11: Einfluss von ACE-Hemmern auf die Elastase

5.2.8 Elastase 1 und C-Peptid

In diesem Kollektiv (Chronische Pankreatitis) fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Elastase 1 und C-Peptid. Dies wurde an 40 Stichproben mit dem Test auf lineare Regression mit einem 95%-Konfidenzintervall untersucht ($p=0,95$) (s. Abb. 2.14)

5.2.9 Elastase 1 und C-Peptid/Blutzucker-Quotient

Während die Elastase 1 ein Parameter für die exokrine Funktion des Pankreas ist, ist die C-Peptid-Bildung in Relation zum Blutzucker ein Maß der endokrinen Pankreasfunktion.

In diesem Kollektiv wurden 40 Stichproben mit dem Test auf lineare Regression untersucht, Konfidenzintervall 95%. Es zeigte sich keine Assoziation von Elastase 1 und C-Peptid/Blutzucker-Quotienten ($p=0,99$) (s. Abb. 2.12).

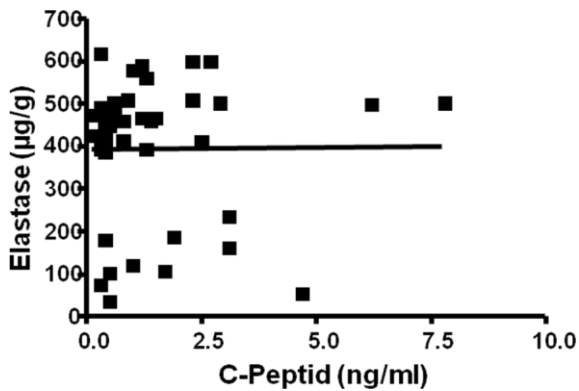


Abbildung 2.14: Verhältnis von C-Peptid und Elastase ($p=0,95$)

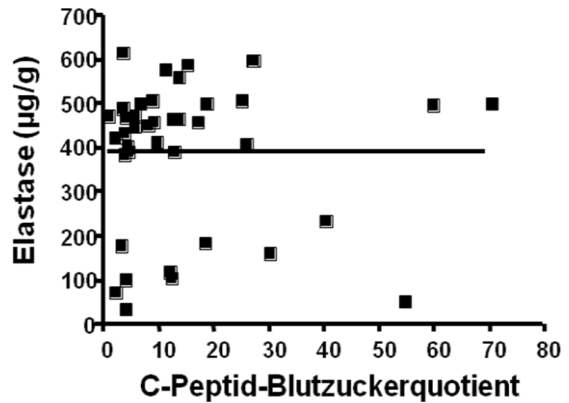


Abbildung 2.12: Zusammenhang von C-Peptid/Blutzucker-Quotient und Elastase ($p=0,99$)

5.2.10 Elastase 1 und Glukagon-Blutzuckerquotient

Auch die Glukagonsekretion in Relation zum Blutzucker ist ein Maß der endokrinen Pankreasfunktion, weshalb hier die Korrelation von Elastase 1 und Glukagon-Blutzucker-Quotienten an 40 Stichproben mit dem Test auf lineare Regression bei einem Konfidenzintervall von 95% untersucht wurde. Es konnte kein Zusammenhang festgestellt werden ($p=0,49$) (s. Abb. 2.13).

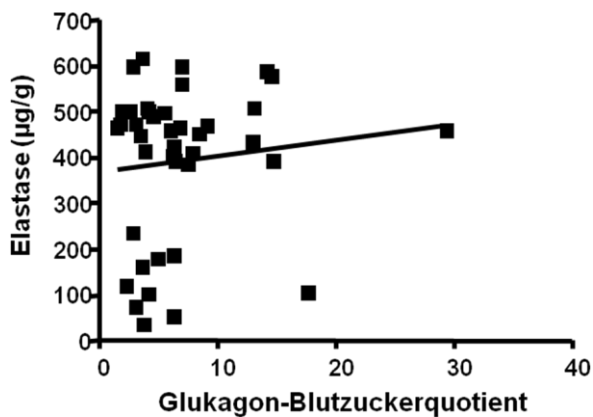


Abbildung 2.13: Zusammenhang von Glukagon/Blutzucker-Quotient und Elastase ($p=0,49$)

5.2.11 I/D-Polymorphismus und ACE-Aktivität

Die ACE-Aktivität lag bei Patienten mit DD-Genotyp höher als bei denen mit II-Genotyp, bei den Trägern des ID-Genotyps fanden sich genauso hohe Werte wie beim DD-Typ. Mittels „two-tailed-t-Test“ waren die Unterschiede bei breiter Streuung nicht signifikant.

So lag bei den Studienteilnehmern mit II-Genotyp der mittlere ACE-Spiegel bei 25,38 U/l, der Median bei 19,5 U/l, das Minimum bei 8,0 U/l, das Maximum bei 55,0 U/l, die 25%-Perzentile bei 13,5 U/l und die 75%-Perzentile bei 37,0 U/l. Bei den I/D-Trägern fand sich ein Mittelwert von 41,23 U/l, ein Median von 41,23 U/l, ein Minimum von 8,0 U/l und ein Maximum von 100,0 U/l. Die 25%-Perzentile betrug in dieser Gruppe 22,5 U/l und die 75%-Perzentile 52,5 U/l. In der Gruppe der D/D-Träger war der Mittelwert 39,82 U/l, der Median 37,0 U/l, das Minimum 29,0 U/l und das Maximum 73,0 U/l. Die 25%-Perzentile lag in dieser Gruppe bei 30,0 U/l und die 75%-Perzentile bei 43,0 U/l (s. Abb. 2.6).

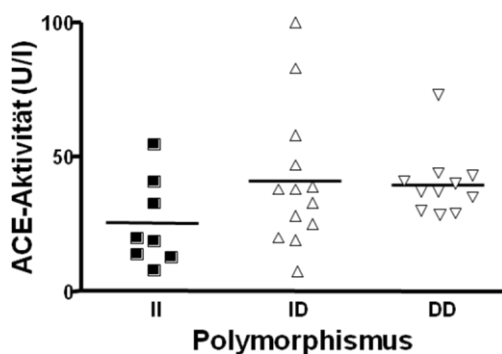


Abbildung 2.6: Zusammenhang I/D-Polymorphismus und ACE-Aktivität

5.2.12 I/D-Polymorphismus und C-Peptid

Um einen Einfluss des I/D-Polymorphismus auf die endokrine Pankreasfunktion zu verifizieren, wurde der „two-tailed-t-test“ für I/D-Polymorphismus und C-Peptid durchgeführt. In dem untersuchten Kollektiv gab es neun Stichproben mit I/I-, 16 mit I/D- und 14 mit D/D-Genotyp.

Für ACE-II war der Median 0,45 ng/ml, der Mittelwert (Mean) 0,99 ng/ml bei einer Standardabweichung (Standard Deviation) von 0,99 ng/ml, die 25%-Perzentile 0,25 ng/ml und die 75%-Perzentile 2,2 ng/ml. Für ACE-ID war der Median 1,0 ng/ml, der Mittelwert 2,11 ng/ml, bei einer Standardabweichung von 2,31 ng/ml, die 25%-Perzentile 0,45 ng/ml und die 75%-Perzentile 3,1 ng/ml.

Für ACE-DD war der Median 1,25 ng/ml, der Mittelwert 1,19 ng/ml, die Standardabweichung 0,76 ng/ml, die 25%-Perzentile 0,3 ng/ml und die 75%-Perzentile 1,6 ng/ml. Es fand sich kein signifikanter Zusammenhang (s. Abb. 2.7).

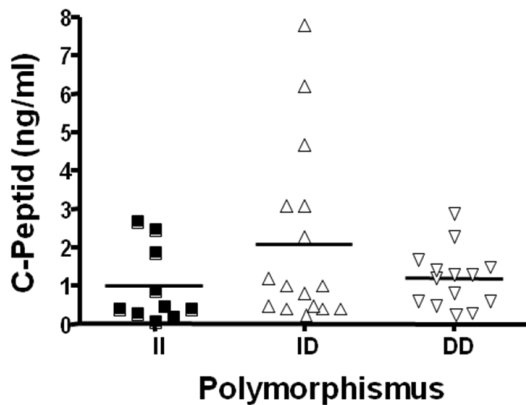


Abbildung 2.7: Zusammenhang von I/D-Polymorphismen und C-Peptid

5.2.13 I/D-Polymorphismus und C-Peptid/Glukose-Quotient

Die Gruppe mit I/I-Polymorphismus bestand aus 10, die mit I/D-Polymorphismus aus 16 und die mit D/D-Polymorphismus aus 14 Stichproben.

Nach Durchführung des „two-tailed-t-tests“ ergab sich für ACE-II der Median 4,9, der Mittelwert 9,96 bei einer Standardabweichung von 10,05, die 25%-Perzentile 2,71 und die 75%-Perzentile 22,11. Für ACE-ID war der Median 11,65, der Mittelwert 21,94, bei einer Standardabweichung von 22,66, die 25%-Perzentile 3,9 und die 75%-Perzentile 35,18. Für ACE-DD war der Median 12,47, der Mittelwert 11,67, die Standardabweichung 5,98, die 25%-Perzentile 6,08 und die 75%-Perzentile 15,38. Es zeigte sich keine Assoziation zwischen I/D-Polymorphismus und C-Peptid/Glukose-Quotient (s. Abb. 2.8).

5.2.14 I/D-Polymorphismus und Glukagon/Blutzucker-Quotient

Es ließ sich im „two-tailed-t-test“ kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen I/D-Polymorphismus und Glukagon/Blutzucker-Quotient demonstrieren, obwohl sich hier eine Tendenz zu höheren Glukagon/Blutzucker-Quotienten beim DD-Genotyp und kleineren beim II-Genotyp fand.

Das I/I-Kollektiv setzte sich aus 10, das I/D-Kollektiv aus 16 und das D/D-Kollektiv aus 14 Stichproben zusammen. Für die II-Träger lautete der Median 4,7, der Mittelwert 4,79, die Standardabweichung 1,86. Dabei war die 25%-Perzentile 3,18 und die 75%-Perzentile 6,25. Die ID-Träger hatten einen Mittelwert von 6,58, einen Median von 5,75, eine Standardabweichung von 4,12, eine 25%-Perzentile von 3,34 und eine 75%-Perzentile von 8,29. Bei den DD-Trägern war der Median 6,63, der Mittelwert 8,67, die

Standardabweichung 7,68, die 25%-Perzentile war 3,35 und die 75%-Perzentile 13,83 (s. Abb. 2.9).

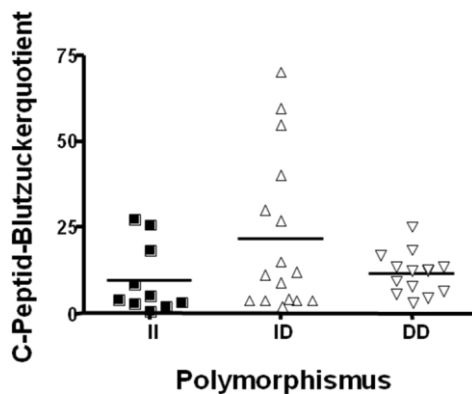


Abbildung 2.8: Zusammenhang von I/D-Polymorphismen und C-Peptid/Glukose-Quotient

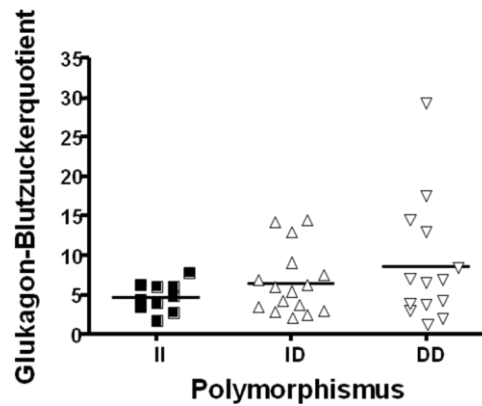


Abbildung 2.9: Zusammenhang von I/D-Polymorphismen und Glukagon/Blutzucker-Quotient

5.3 Vergleiche und Korrelationen im Kollektiv „Diabetes“

5.3.1 Diabetes Mellitus Typ 1

5.3.1.1 ACE-Aktivität und Elastase (Kollektiv ohne ACE-Hemmer)

Im Kollektiv der Diabetes Typ 1-Patienten zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen ACE-Aktivität und Elastase 1. Dies wurde bei 30 Stichproben untersucht ($p=0,07$) (s. Abb. 2.16).

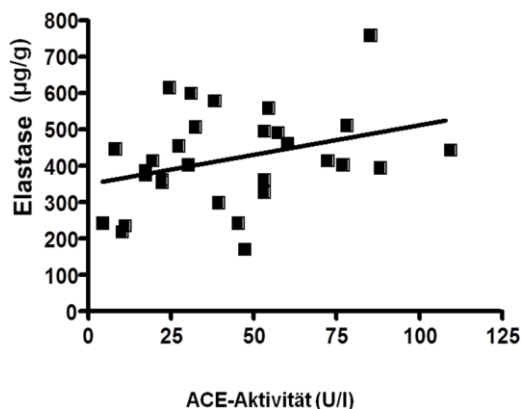


Abbildung 2.16: ACE-Aktivität und Elastase bei Diabetes mellitus 1

5.3.1.2 ACE-Aktivität und C-Peptid

In dem Kollektiv von 58 Patienten zeigte sich im Test auf die lineare Regression keine signifikante Korrelation von ACE-Aktivität und C-Peptid Parameter der endokrinen Pankreasfunktion. Das Konfidenzintervall war 95% ($p=0,1$) (s. Abb. 2.18).

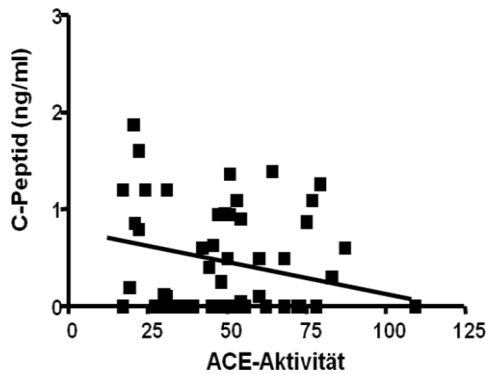


Abbildung 2.18: Korrelation von ACE-Aktivität und C-Peptid bei Diabetes mellitus 1

5.3.1.3 Elastase und C-Peptid

In dem Kollektiv der Typ 1-Diabetiker wurde zudem die Höhe der fäkalen Elastase 1 im Verlauf der Erkrankung untersucht und mit dem C-Peptid zum gleichen Zeitpunkt verglichen.

Im Test auf lineare Regression bei 95%-Konfidenzintervall war bei diesen 30 Stichproben aus dem Kollektiv der Typ 1-Diabetiker kein signifikanter Zusammenhang zwischen Elastase und dem letzten gemessenen C-Peptid festzustellen ($p=0,57$) (s. Abb. 2.17).

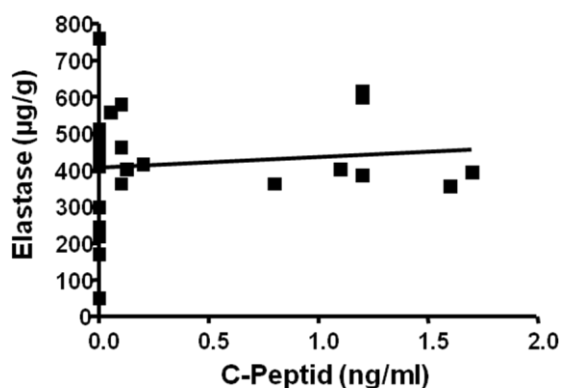


Abbildung 2.17: Zusammenhang von Elastase 1 und C-Peptid bei Diabetes mellitus Typ 1 ($p=0,57$)

5.3.2 Diabetes Mellitus Typ 2

5.3.2.1 I/D-Polymorphismus und Elastase

Bei den Typ 2-Diabetikern kam nur ein I/I-Träger vor, 11 I/D-Träger und 9 D/D-Träger. Es war kein Zusammenhang zwischen I/D-Polymorphismus und Elastase 1 in diesem Kollektiv zu erkennen.

Da in dem Kollektiv der Typ 2-Diabetiker nur ein einziger Träger des II-Genotyps vorkam, war diese Untergruppe statistisch nicht sinnvoll zu verwenden. Es wurde daher ein t-test für die Kollektive ID- und DD-Polymorphismus durchgeführt.

Hier zeigte sich ein p-Wert von 0,73 und damit kein signifikanter Zusammenhang. Das 95%-Konfidenzintervall lag zwischen $-0,82$ und $1,15$ (s. Abbildung 2.19).

5.3.2.2 I/D-Polymorphismus und C-Peptid

Es konnten die gleichen Stichproben verwendet werden wie bei Diagramm 19, daher war die Verteilung der Polymorphismen gleich.

Auch hier wurden im t-Test lediglich die Kollektive ID- und DD-Polymorphismus miteinander verglichen. Bei einem p-Wert von 0,74 konnte wieder kein signifikanter Zusammenhang beschrieben werden. Das 95%-Konfidenzintervall lag zwischen $-6,99$ und $9,6$.

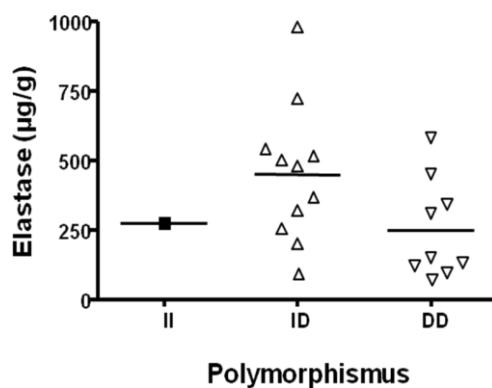


Abbildung 2.19: Zusammenhang von I/D-Polymorphismus und Elastase

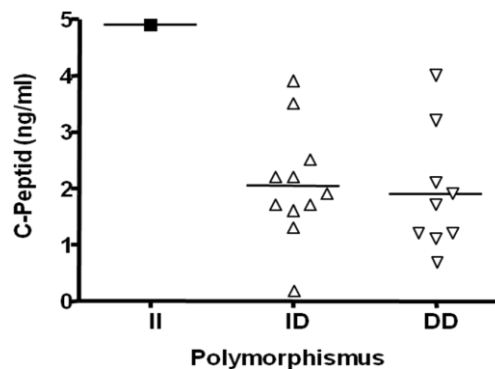


Abbildung 2.20: Zusammenhang von I/D-Polymorphismus und C-Peptid

5.4 Vergleiche und Korrelationen im Kontrollkollektiv

5.4.1 I/D-Polymorphismen und C-Peptid

Im Kontrollkollektiv fand sich ein p-Wert von 0,42 und damit kein signifikanter Zusammenhang zwischen I/D-Polymorphismus und C-Peptid.

Der Mittelwert des C-Peptidspiegels bei den Teilnehmern mit II-Genotyp lag bei 3,5, der Median 2,35, das Minimum bei 1,5 und das Maximum bei 7,8. Die 25%-Perzentile betrug 1,6 und die 75%-Perzentile 5,4. Die Standardabweichung war 2,94. Der mittlere C-Peptidspiegel bei den Trägern des ID-Genotyps betrug 2,17, der Median 1,9, das Minimum 0,1 und das Maximum 4,5. Die 25%-Perzentile betrug 1,55 und die 75%-Perzentile 2,9. Die Standardabweichung lag bei 1,04. Der Mittelwert des Glukagon/Blutzucker-Quotienten war 12,55, der Median 13,6, das Minimum 2,81 und das Maximum 19,75. Die 25%-Perzentile betrug 7,37 und die 75%-Perzentile 17,21. Die Standardabweichung war 6,18. Für das Kollektiv DD-Träger fand sich der Mittelwert 2,9, der Median 2,9, das Minimum 0,9 und das Maximum 8,8. Die 25%-Perzentile betrug 1,75 und die 75%-Perzentile 2,95. Die Standardabweichung betrug 2,31 (s. Abb. 2.22).

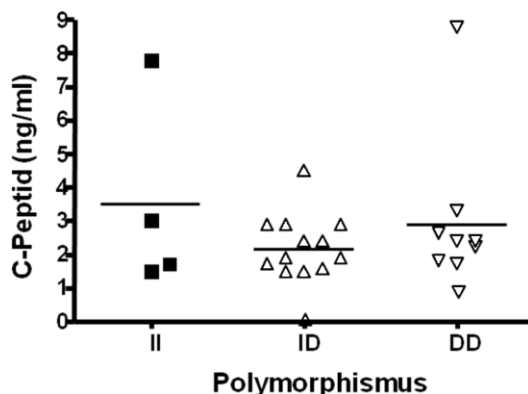


Abbildung 2.22: Zusammenhang von I/D-Polymorphismus und C-Peptid im gesunden Kontrollkollektiv

5.4.2 I/D-Polymorphismen und Glukagon/Blutzucker-Quotient

Es fand sich auch keine signifikante Korrelation zwischen I/D-Polymorphismen und Glukagon/Blutzucker-Quotienten, allerdings bestand eine Tendenz zu niedrigeren Werten bei Trägern des D-Allels.

So war im Kollektiv mit dem II-Polymorphismus der Mittelwert des Glukagon-Blutzucker-Quotienten 12,55, der Median 13,6, das Minimum bei 2,81 und das Maximum 19,75. Die 25%-Perzentile betrug 7,37 und die 75%-Perzentile 17,21. Die Standardabweichung betrug 6,18.

In dem Kollektiv der Träger des ID-Genotyps betrug der Mittelwert 11,21, der Median 11,21, das Minimum bei 2,9 und das Maximum 27,69. Die 25%-Perzentile betrug 4,2 und die 75%-Perzentile 15,41. Die Standardabweichung lag bei 8,50. Für die DD-Träger lautete der Mittelwert 7,80, der Median 2,78, das Minimum 0,9 und das Maximum 17,71. Die 25%-Perzentile betrug 2,78 und die 75%-Perzentile 12,21. Die Standardabweichung war hier 5,59 (s. Abb. 2.23).

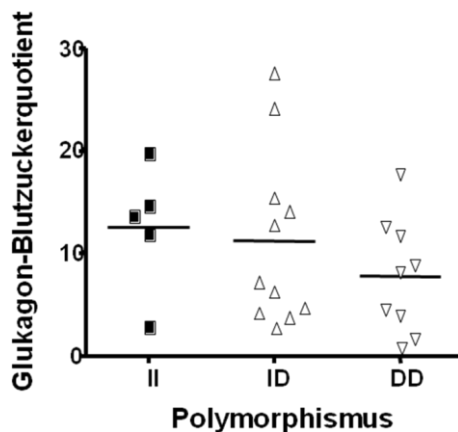


Abbildung 2.23: Zusammenhang von I/D-Polymorphismus und Glukagon-Blutzucker-Quotient

5.4.3 I/D-Polymorphismen und Elastase 1

Auch der Vergleich von I/D-Polymorphismen und Elastase 1 zeigte keine eindeutige Assoziation. Zwar war der Mittelwert der Elastase bei DD-Trägern höher als bei II-Trägern, doch der Mittelwert von ID-Trägern war am höchsten.

Der mittlere Elastasespiegel der II-Träger im Kontrollkollektiv lag bei 285,9, der Median 282,5, das Minimum bei 54,5 und das Maximum bei 524,0. Die 25%-Perzentile betrug 77,75 und die 75%-Perzentile 494,0. Die Standardabweichung war 242,3.

Bei den Trägern des ID-Genotyps war der Mittelwert 555,8, der Median 599,3, das Minimum 231,0 und das Maximum 640,5. Es lag eine 25%-Perzentile von 510,0 und eine 75%-Perzentile von 634,0 vor. Die Standardabweichung war 123,9. Im Kollektiv der Patienten mit DD-Genotyp war der mittlere Elastasespiegel 413,31, der Median 438,3, das Minimum 76,0 und das Maximum 640,0.

Die 25%-Perzentile betrug 307,3 und die 75%-Perzentile 530,0.

Die Standardabweichung lag bei 159,8 (s. Abb. 2.24).

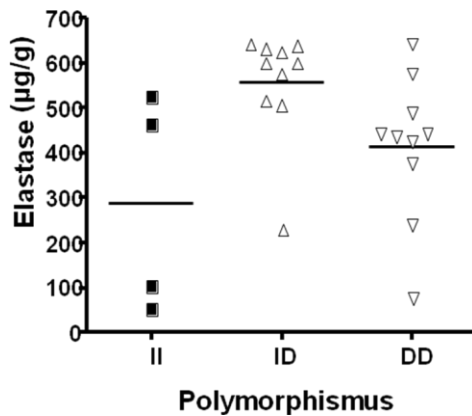


Abbildung 2.24: Zusammenhang von I/D-Polymorphismus und Elastase im gesunden Kontrollkollektiv

6. Diskussion

Die Ätiologie der chronischen Pankreatitis sowie der exo- und endokrinen Pankreasinsuffizienz ist komplex und von vielen verschiedenen Faktoren abhängig.

In der vorliegenden Studie wurde in vier verschiedenen Kollektiven von Patienten mit chronischer Pankreatitis, Diabetes mellitus Typ 1 und 2 und einem Kontrollkollektiv das Zusammenspiel genetischer und hormoneller Faktoren auf die Genese und den Verlauf dieser Erkrankungen untersucht.

Es wurden dabei in Stuhlproben die fäkale Elastase 1-Ausscheidung als Parameter der exokrinen Pankreasfunktion und in Blutproben C-Peptid, Glukagon und Blutzucker zur Beurteilung der endokrinen Funktion untersucht. Des Weiteren wurde der ACE-Spiegel im Serum und mittels PCR das Vorliegen von I- oder D-Allel des I/D-Polymorphismuses bestimmt.

Zur Ermittlung weiterer Einflussfaktoren wurden weitere persönliche Daten wie Alter, Geschlecht und BMI aufgenommen.

Die Verteilung von Basisdaten wie Alter und Gewicht entspricht den Verhältnissen in der Gesamtpopulation

Dabei findet sich bei der Betrachtung des Durchschnittsalters, dass die Typ 1-Diabetiker mit durchschnittlich 39 Jahren das jüngste Kollektiv bilden, was zu erwarten war, da sich diese Erkrankung bereits im jungen Lebensalter manifestiert.

Die Typ 2-Diabetiker bilden mit einem Mittelwert von 65 Jahren das älteste Kollektiv, was ebenfalls der Verteilung in der Gesamtpopulation entspricht (AmericanDiabetesAssociation 2009).

Es haben mehr Frauen als Männer an der Studie teilgenommen, dieser Unterschied zeigt sich besonders in den Pankreatitis- und Diabetes Typ 1-Kollektiven. Dies spiegelt nicht die Verhältnisse in der Bevölkerung wieder, denn gerade die chronische Pankreatitis findet sich häufiger bei Männern als bei Frauen.

Der BMI ist am niedrigsten bei den Teilnehmern, die unter einer chronischen Pankreatitis leiden. Dies entspricht den Ergebnissen anderer Autoren (Winter, Marks et al. 2001). Die Mittelwerte im Kontrollkollektiv und dem Kollektiv der Typ 1-Diabetiker liegen knapp darüber. Der mittlere BMI der Typ 2-Diabetiker liegt erwartungsgemäß deutlich über den anderen Mittelwerten, was durch die Assoziation mit dem metabolischen Syndrom zu erklären ist.

Bei chronischer Pankreatitis verschlechtert eine höhere ACE-Aktivität Parameter der exokrinen Pankreasfunktionsleistung

In den aktuelleren Studien hat der mögliche Einfluss des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) auf die Pankreasfunktion und den Verlauf von pankreatischen Erkrankungen an Bedeutung gewonnen. So konnte gezeigt werden, dass es bei akuten und chronischen Entzündungen und Hypoxie zu einer Hochregulation des lokalen RAS im Pankreas kommt (Ip, Kwan et al. 2003). Angiotensin induziert dann über AT1-Rezeptoren Azinuszellapoptose, Fibrosierung und Synthese von extrazellulären Matrixproteinen (Oruc, Lamb et al. 2004).

Die durch das hochregulierte RAS induzierte fibrotische Umwandlung des funktionellen Pankreasgewebes führt ab einem gewissen Ausmaß zu einer endo- oder exokrinen Pankreasinsuffizienz. Wir überprüften daher anhand der fäkalen Elastaseausscheidung den Zusammenhang zwischen ACE-Aktivität und exokriner Pankreasfunktion im Kollektiv der an chronischer Pankreatitis erkrankten Patienten. In unserem Kollektiv besteht eine signifikante lineare reziproke Korrelation zwischen diesen beiden Parametern. Je höher die ACE-Aktivität ist, desto geringer ist die fäkale Elastase 1-Ausscheidung und damit die exokrine Pankreasfunktion. Das spricht dafür, dass eine erhöhte ACE-Aktivität eine Schädigung des exokrinen Pankreasgewebes begünstigt, oder dass ACE-Hemmer eine protektive Wirkung haben können. Damit bestätigt sich die Hypothese, dass ein übermäßig aktives RAS in Zusammenhang mit einer eingeschränkten exokrinen Pankreasfunktion stehen könnte.

Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen I/D-Polymorphismus und ACE-Aktivität

Eine genetisch bedingte Variabilität der ACE-Aktivität, vermittelt über den I/D-Polymorphismus, ist bekannt. Die ACE-Aktivität ist hierbei bei Vorliegen des D-Allels erhöht (Rigat, Hubert et al. 1990).

Wir überprüften die Übereinstimmung von Genotyp und ACE-Aktivität in unserem Studienkollektiv. Hier ließ sich ein solcher Zusammenhang nicht eindeutig nachvollziehen. Zwar liegt die ACE-Aktivität bei Studienteilnehmern mit D/D-Genotyp höher als bei denen mit I/I-Genotyp, doch bei den Trägern des I/D-Genotyps finden sich genauso hohe Werte wie beim D/D-Typ, wobei die Streuung sehr breit ist. In der Studie von Rigat et al. lagen die ACE-Spiegel der I/D-Träger dagegen genau zwischen denen mit D/D- und I/I-Genotyp (Rigat, Hubert et al. 1990).

Diese Diskrepanz kann durch die relativ geringe Größe des in dieser Studie untersuchten Kollektivs begründet sein. Möglicherweise gibt es deshalb die Verhältnisse in der Gesamtpopulation nicht korrekt wieder.

Ein anderer Grund kann sein, dass der I/D-Polymorphismus nicht der einzige ausschlaggebende Faktor für die Höhe des ACE-Spiegels ist. Rigat et al. erklärten auch nur 47% der Varianz mit dem I/D-Polymorphismus, Cambien et al. beschrieben sogar nur 29%. Auch hier spiegeln also die I/D-Polymorphismen nicht genau die ACE-Aktivität wieder.

Die Verbindung zwischen dem Polymorphismus und seinen nachgewiesenen Folgen sind wahrscheinlich an anderer Stellen zu suchen als der Angiotensin II-Erhöhung. Zu nennen sind hier der verminderte Abbau von Bradykinin, mögliche anderen Mutationen, die in der Nachbarschaft des mutierten Genes bestehen können oder dass der Effekt des I/D-Polymorphismus das Gewebe-RAS mehr als das systemische RAS betrifft.

Der DD-Genotyp kommt nicht häufiger bei Patienten mit chronischer Pankreatitis vor als bei Gesunden

Auch der Zusammenhang zwischen diesem Polymorphismus und der Anfälligkeit für bzw. dem Verlauf einer chronischen Pankreatitis wurde in der vorliegenden Studie untersucht.

Ausgehend von der Annahme, dass D-Allelträger einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer chronischen Pankreatitis ausgesetzt sind, wurde untersucht, ob in einem Kollektiv von Patienten mit einer chronischen Pankreatitis mehr Träger des D-Allels im ACE-Gen zu finden sind als in einer Vergleichsgruppe. Wir fanden in dem Kollektiv von 39 Teilnehmern mit chronischer Pankreatitis den I/I-Genotyp bei 10 (26

%), den ID-Genotyp bei 16 (41 %) und den DD-Genotyp bei 13 Patienten (33%). Im Kontrollkollektiv fanden wir 17% II-Träger, 47% ID-Träger und 37% DD-Träger.

Der DD-Genotyp ist also nicht häufiger in dem Kollektiv „chronische Pankreatitis“ zu finden, ganz im Gegenteil. Demnach besteht kein erhöhtes Risiko für die Erkrankung an einer Pankreatitis bei Trägern des D-Allels oder des DD-Genotyps.

Dies spiegelt Ergebnisse wieder, die Nevin Oruc et al. in einem größeren Kollektiv von Patienten mit schwerer akuter Pankreatitis fanden (25% der Fälle ACE-II, in 37,5%% ACE-ID und in 37,5% ACE-DD). Bei milder akuter Pankreatitis fand man in 22% der Fälle ACE-II, in 45%% ACE-ID und in 33% ACE-DD. Bei den gesunden Kontrollen wurden in 19% der Fälle ACE-II, in 53% ACE-ID und in 28% ACE-DD gefunden (Oruc, Papachristou et al. 2009).

Das Kollektiv, das Oruc et al. studierten, war etwa doppelt so groß wie unseres (akute Pankreatitis: n = 79, gesunde Kontrollen: n = 95). Dass in diesem und in unserem Kollektiv ähnliche Verhältnisse bezüglich der Genotypen gezeigt wurden, spricht dafür dass das Verhältnis der Gesamtpopulation gut wiedergegeben wird. Dies bestärkt die These, dass der I/D-Polymorphismus anders als die ACE-Aktivität nicht in direktem Zusammenhang zum Erkrankungsrisiko für eine Pankreatitis steht.

Oruc et al. untersuchten allerdings keine Patienten mit chronischer, sondern mit akuter Pankreatitis. Es ist aber bei einer genetisch bedingten akuten Pankreatitis wahrscheinlich, dass sie im Verlauf chronifiziert, da die Ursache nicht behoben werden kann.

Zudem erbrachte eine Studie von Hucl et al. (Hucl, Kylanpaa et al. 2009) bei der Untersuchung des Zusammenhangs von I/D-Polymorphismus mit akuter und chronischer Pankreatitis ähnliche Ergebnisse.

Eine mögliche weitere Erklärung für den fehlenden Einfluß des I/D-Polymorphismus auf klinische Parameter gaben Lachurié et al.: Sie zeigten, dass der I/D-Polymorphismus, obwohl er in dem von ihnen untersuchten Kollektiv zu einer erhöhten ACE-Aktivität führte, in keiner Studie einen Anstieg von RAS-Komponenten zur Folge hatte (Lachurie, Azizi et al. 1995). Nicht das ACE selbst, sondern RAS-Komponenten wie Angiotensin II aber haben direkte Auswirkungen auf das Pankreasgewebe. Kommt es also zwar zu höheren ACE-Spiegeln, nicht aber zu einer erhöhten RAS-Aktivität, sind keine Auswirkungen zu erwarten.

Möglicherweise erfolgt die Angiotensin II-Generierung im Pankreas nicht primär durch ACE, sondern durch andere Enzyme. So kann Chymotrypsin wie auch Chymase Angiotensinogen in Angiotensin I und II konvertieren. Ebenso kann Trypsin ähnlich wie Trypsinase die Konversion von Angiotensin II in Angiotensin III und IV katalysieren. Es besteht also die Möglichkeit, dass über die genannten Verdauungsenzyme die

Aktivierung von ACE umgangen wird, wodurch genotypische Unterschiede in der ACE-Expression weniger ins Gewicht fallen (Oruc, Papachristou et al. 2009).

Eine Korrelation von ACE-Aktivität und I/D-Polymorphismus ist in unserem Kollektiv nur tendenziell gegeben. Da aber die ACE-Aktivität interindividuell sehr unterschiedlich ist und sich intraindividuell im Laufe des Lebens kaum ändert, ist von einer genetischen Determinierung auszugehen, wobei weitere Einflußfaktoren noch unbekannt sind. Für zukünftige Untersuchungen erscheint die Messung der ACE-Aktivität ausreichend, um genetisch bedingte unterschiedliche Effekte aufzudecken.

ACE-Hemmer zeigen hier keinen protektiven Effekt auf die Entwicklung einer Pankreasinsuffizienz

Wie oben bereits dargelegt wurde, haben ACE-Hemmer und AT1-Rezeptorantagonisten einen protektiven Effekt auf die Entwicklung einer Pankreasinsuffizienz (Rothenbacher, Low et al. 2005), denn sie reduzieren Gewebeschäden und Fibroseentstehung im Pankreas (Oruc, Lamb et al. 2004; Leung 2007). Die Analyse dieses Zusammenhangs in unserem Kollektiv mit an chronischer Pankreatitis erkrankten Teilnehmern ergibt, dass unter den Studienteilnehmern, die ACE-Hemmer eingenommen haben, zum Zeitpunkt der Evaluation 30% unter einer messbaren Pankreasinsuffizienz litten. Unter den Teilnehmern ohne ACE-Hemmereinnahme war das bei 19% der Fall. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied in der Entwicklung einer exokrinen Pankreasinsuffizienz zwischen den Teilnehmern mit ACE-Hemmereinnahme und denen ohne.

Dieses Kollektiv ist allerdings sehr klein und deshalb in seiner Aussagekraft eingeschränkt. In größeren Kollektiven wie in der Studie von Tsang et al. konnte durch den ACE-Inhibitor Ramiprilat keine Reduktion von Schäden nach akuter Pankreatitis herbeigeführt werden (Tsang, Ip et al. 2003).

Eine Erklärung könnte sein, dass die Patienten verschieden auf die RAS-Blockade ansprechen. Dies kann genetisch determiniert sein oder mit dem I/D-Polymorphismus in Zusammenhang stehen. Salonen et al. konnten für das Ansprechen verschiedener Medikamente, unter anderem ACE-Hemmer, einen Zusammenhang von Therapieerfolg und diesem Polymorphismus zeigen. Dabei zeigten sich bei I/I-Trägern die größten Ansprechraten (Salonen, Kesaniemi et al. 2006).

Es ist des weiteren zu evaluieren, ob die Verlaufsform (ödematös vs. nekrotisierend vs. kalzifizierend) oder auch die Ätiologie der Pankreatitis den Erfolg einer RAS-Blockade beeinflusst.

Zusammenfassend fanden wir bei Patienten mit chronischer Pankreatitis bei hoher ACE-Aktivität ein höheres Maß an exokriner Pankreasinsuffizienz. Eine Korrelation zum I/D-Polymorphismus fand sich aber nicht. Eine erhöhte ACE-Aktivität allein erscheint aber nicht ausreichend, um eine chronische Pankreatitis zu induzieren, denn weder die Höhe der ACE-Aktivität noch die I/D-Polymorphismen unterscheiden sich in der Gruppe der chronischen Pankreatitis von der in der Kontrollgruppe. Vielmehr ist davon auszugehen, dass bei einmal eingetretener Schädigung (Alkohol, biliär etc.) bei höherer ACE-Aktivität lokale Schädigungsmechanismen schneller ablaufen und eher zu einer exokrinen Pankreasinsuffizienz führen können. Dies könnte auch eine Erklärung dafür bieten, weshalb z. B. bei gleichem Alkoholkonsum nicht alle Patienten eine chronische Pankreatitis oder exokrine Pankreasinsuffizienz entwickeln. Umgekehrt fanden wir Patienten mit chronischer Pankreatitis und niedriger ACE-Aktivität vor der Entwicklung einer exokrinen Pankreasinsuffizienz eher geschützt. In unserem kleinen Kollektiv von Patienten mit chronischer Pankreatitis, die mit einem ACE-Hemmer behandelt wurden, fanden wir aber keine Unterschiede der Elastase verglichen zu Patienten ohne ACE-Hemmer. Dies steht im Gegensatz zu den Daten von Rothenbacher et. al., die zeigten, dass Patienten mit chronischer Pankreatitis, welche mit ACE-Hemmern behandelt werden, höhere Elastasewerte aufzeigen. Rothenbacher untersuchte jedoch ein deutlich größeres Kollektiv (Rothenbacher, Low et al. 2005).

Bei Patienten mit chronischer Pankreatitis geht eine reduzierte exokrine

Pankreasfunktion nur tendentiell mit einer eingeschränkten endokrinen Funktion einher

Ein charakteristischer Befund bei der Untersuchung der Pankreata von Patienten mit Diabetes mellitus 2, akuter und chronischer Pankreatitis ist der Ersatz des funktionellen Gewebes durch extrazelluläre Matrix und die Entstehung einer Fibrose (Gepts and Lecompte 1981; Longnecker 1982). Bei diesen Erkrankungen sind Komponenten des lokalen RAS hochreguliert (Ip, Kwan et al. 2003; Leung 2007). Möglicherweise besteht also ein kausaler Zusammenhang zwischen den erhöhten RAS-Bestandteilen und der Entwicklung einer Fibrose, die mit dem Verlust der Organfunktion einhergeht. Bei Patienten mit chronischer Pankreatitis konnten dabei die „pancreatic stellate cells“ (Pankreassternzellen, PSC) als Hauptfabrikanten des Fibrosekollagens gezeigt werden (Bachem, Schneider et al. 1998; Casini, Galli et al. 2000). Bei Diabetes mellitus vollzieht sich die Fibrosierung vor allem am „islet-acinar-interface“, also an der Verbindungsstelle von endokrinem und exokrinem Pankreas. Das hochregulierte RAS stimuliert über verschiedene Mediatoren das profibrogenetische Zytokin TGF β 1 und

die PSCs. Es ist auch bekannt, dass Angiotensin II über AT1-Rezeptoren die Fibroseentstehung induzieren kann (Wang, Zhang et al. 2004).

Anhand dieser Daten stellten wir die Hypothese auf, dass die ACE-Aktivität die mit Fibroseentwicklung einhergehenden Pankreaserkrankungen sowohl in der exokrinen als auch endokrinen Funktion beeinflusst.

Wir untersuchten den Zusammenhang von exo- und endokriner Pankreasfunktion in Abhängigkeit von der Höhe der ACE-Spiegel bei chronischer Pankreatitis. Hierzu überprüften wir im Kollektiv der Teilnehmer die Korrelation von ACE-Aktivität und endokriner Pankreasfunktion anhand der Glukagonspiegel, der C-Peptidspiegel, des C-Peptid/Glukose- und des Glukagon/Glukose-Spiegels.

Wir konnten in unserem Kollektiv nicht nachweisen, dass die Fibroseneigung bei der chronischen Pankreatitis sich am „islet-acinar-interface“ auswirkt, denn die C-Peptidwerte waren bei erniedrigten Elastasewerte nur tendentiell erniedrigt. Auch für einen Beitrag einer erniedrigten RAS-Aktivität zum Schutz der Insulinreserve bei chronischer Pankreatitis fanden wir in unserem Kollektiv keinen Beleg, da keine Korrelation zwischen ACE-Aktivität und C-Peptid gefunden werden konnte.

Des Weiteren wurde der Einfluss des I/D-Polymorphismus auf verschiedenen Parameter der endokrinen Pankreasfunktion untersucht. Hier konnte keine Korrelation nachgewiesen werden. Es ist dabei zu beachten, dass wie oben ausgeführt zwischen I/D-Polymorphismus und ACE-Aktivität kein ausreichender Zusammenhang besteht. Allerdings gibt es andere Studien, in denen eine Korrelation von C-Peptid und Elastase gefunden werden konnte (Cavalot, Bonomo et al. 2004).

Außerdem waren diesem Kollektiv manifeste Diabetiker ausgeschlossen worden, so dass nur Patienten mit nicht manifester Glukosetoleranzstörung gefunden werden konnten.

Der Ausschluß von Patienten mit chronischer Pankreatitis und manifestem Diabetes erfolgte, da man in diesem Kollektiv nicht mehr nachvollziehen konnte, welche Erkrankung Auslöser für die jeweils andere gewesen ist. Da die Symptome eines Diabetes mellitus weit spezifischer als die einer exokrinen Pankreasinsuffizienz sind und relativ früh entdeckt werden, ist zu erwarten, dass die Anzahl unentdeckter manifester Diabetiker im Pankreatitiskollektiv gering ist. Allerdings sind Nüchtern-C-Peptid und Nüchtern-Glukose ausreichend sensitive Marker, um eine beginnende Glukoseverwertungstörung zu erkennen.

Ein weiterer Unsicherheitsfaktor in der Interpretation ist, dass wir keine definitiven Informationen über die Pankreasmorphologie der Patienten mit chronischer Pankreatitis in unserem Kollektiv haben, da wir lediglich die Diagnose des Stationsarztes übernommen haben.

Weitere Parameter der endokrinen Funktion wie Glukagon, C-Peptid/Blutzucker-Quotient oder Glukagon/Blutzucker-Quotient wurden ebenfalls auf den Zusammenhang zur Elastase-Ausscheidung bei den chronischen Pankreatitis-Teilnehmern untersucht und zeigten ebenfalls keine Korrelation zur exokrinen Dysfunktion.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass eine niedrige RAS-Aktivität bei chronischer Pankreatitis die Entwicklung einer exokrinen Pankreasinsuffizienz hinauszögern kann, aber die Insulinreserve der Betazelle kaum zu beeinflussen scheint. Ob eine pharmakologische Reduktion der RAS-Aktivität gleiche oder auch deutlich stärkere Effekte hat, sollte in einem größeren Kollektiv prospektiv randomisiert geprüft werden.

Bei Diabetikern (Typ 1 u. 2) konnte kein signifikanter Zusammenhang von ACE-Aktivität und endokriner Pankreasinsuffizienz nachgewiesen werden

Der Zusammenhang von endo- und exokriner Pankreasinsuffizienz ist in aktuellen Studien sowohl auf morphologischer als auch auf funktioneller Ebene nachgewiesen worden. Der Verlust des trophischen Effektes von Insulin auf die Azini kann bei einer endokrinen Dysfunktion zu einer Atrophie des exokrinen Pankreasgewebes führen (Foulis and Stewart 1984). Das Ausmaß des exokrinen Funktionsverlustes bei Diabetikern, gemessen an der fäkalen Elastaseausscheidung, korreliert mit der Dauer des Diabetes (Hardt, Hauenschild et al. 2003). Bei dem Vergleich der ACE-Spiegel in den einzelnen Kollektiven besteht kein signifikanter Unterschied. Lediglich in der Gruppe der Patienten mit Diabetes mellitus 1 ist die ACE-Aktivität höher als in der gesunden Kontrollgruppe. Dies erreicht aber keine statistische Signifikanz. Wir können also für unser Kollektiv keine Verbindung von Erkrankungsrisiko und ACE-Aktivität herstellen.

Dies wird in anderen aktuellen Studien so bestätigt. Ibis M. et al. führten eine ähnliche Studie durch und fanden keinen Zusammenhang zwischen erhöhten ACE-Spiegeln und Pankreaserkrankungen (Ibis, Yuksel et al. 2008).

Es findet sich in dieser Studie kein Zusammenhang zwischen exokriner und endokriner Pankreasfunktion bei Diabetikern

Hardt et al. demonstrierten, dass die exokrine Pankreasfunktion bei Diabetes mellitus 1 und 2 reduziert ist, allerdings bei Typ 1 ausgeprägter als bei Typ 2. Dabei korreliert bei Typ 1-Diabetikern der exokrine Funktionsverlust (gemessen an der fäkalen Elastase) mit der Dauer des Diabetes und der verminderten C-Peptidsekretion, welche ein Parameter für die residuelle β -Zellfunktion ist. Das Ausmaß des exokrinen Funktionsverlustes ähnelt dem von Patienten mit chronischer Pankreatitis ohne Diabetes mellitus (Hardt, Hauenschild et al. 2003). Möglicherweise ist der Grund für

den exokrinen Funktionsverlust der Mangel an trophisch wirkendem Insulin im Azinusgewebe, was auch erklären würde, warum die exokrine Pankreasinsuffizienz bei Typ 1-Diabetikern stärker als bei Typ 2-Diabetikern ausgeprägt ist.

Diese Beobachtung lässt sich in der vorliegenden Studie nicht nachvollziehen. In unserem kleinen Kollektiv besteht keine Korrelation zwischen Elastase 1 und C-Peptid.

Bei Diabetes mellitus Typ 1 besteht kein signifikanter Zusammenhang von exokriner Pankreasfunktion und ACE-Aktivität

Unter der Annahme, dass bei Typ 1-Diabetikern eine erhöhte ACE-Aktivität zu finden ist, welche auch einen Schaden des exokrinen Pankreasgewebes verursachen könnte, untersuchten wir den Zusammenhang von ACE-Aktivität und Elastase bei Typ 1 Diabetikern. Es zeigte sich eine Tendenz zu sinkenden Elastasewerten bei steigender ACE-Aktivität, dies erreichte aber keine statistische Signifikanz. Ebenso fand sich kein Zusammenhang von ACE-Aktivität und endokriner Pankreasfunktion, gemessen am C-Peptid, oder zwischen endo- und exokriner Pankreasfunktion, gemessen an C-Peptid und Elastase.

Eine mögliche Erklärung für den fehlenden Zusammenhang (außer dem kleinen Kollektiv) ist, dass das erhöhte RAS, das zu der erhöhten Vulnerabilität des endo- und exokrinen Pankreasgewebes führt, im Pankreas nicht hauptsächlich durch das ACE, sondern durch alternative Enzyme vermittelt wird.

I/D-Polymorphismus und Pankreasfunktion sind beim Typ 2 Diabetes nicht miteinander assoziiert

Da bei den Patienten, welche ACE-Hemmer oder AT1-Rezeptorantagonisten eingenommen hatten, keine ACE-Aktivität bestimmt wurde und alle Typ 2-Diabetiker unter einer solchen Medikation standen, haben wir in diesem Kollektiv anstelle der ACE-Aktivität direkt die I/D-Polymorphismen mit den Parametern der endo- und exokrinen Funktion verglichen.

In dem Kollektiv der Typ 2-Diabetiker ist kein Zusammenhang zwischen I/D-Polymorphismus und Elastase 1 zu erkennen. Da wie oben aufgeführt dieser Polymorphismus die ACE-Aktivität nicht allein beeinflusst, ist hier ein signifikanter Unterschied eher nicht zu erwarten. Auffällig ist jedoch die Allel-Verteilung im Kollektiv der Typ 2 Diabetiker. Dass nur ein Patient II-Träger (niedrige RAS-Aktivität) ist, spiegelt nicht die Verhältnisse in der Gesamtbevölkerung wider. Dies kann bei der kleinen Patientenzahl Zufall sein, könnte aber auch dafür sprechen, dass hier ein genetischer Schutz vor der Entstehung eines Typ 2 Diabetes besteht. In diesem Kollektiv ist auch keine Assoziation zwischen I/D-Polymorphismus, Elastase und C-Peptid bzw. und C-

Peptid/Blutzucker-Quotient als Parameter der endokrinen Pankreasfunktion gezeigt worden.

Ausblick:

Die Ergebnisse dieser Studie und weiterer aktueller Studien, die sich mit dem Zusammenhang von ACE-Aktivität, I/D-Polymorphismus und Pankreaserkrankungen befassen, sind widersprüchlich. Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen ACE-Aktivität und I/D-Polymorphismus lässt sich in unserem Kollektiv, wie auch in einigen anderen zuvor, nicht darstellen. Und selbst der Einfluss von ACE auf die Zielkomponenten des RAS wie die Angiotensine ist nicht klar abgrenzbar. Zu groß scheint der Einfluss alternativer Pfade zur Generierung von RAS-Komponenten zu sein. Als Konsequenz aus dieser Erkenntnis sollte in zukünftigen Studien, die sich mit einer ähnlichen Fragestellung befassen, nicht der Umweg über den I/D-Polymorphismus gegangen werden, um die ACE-Aktivität zu bestimmen. Statt dessen sollte bei Patienten, bei denen eine pharmakologische Beeinflussung z.B. durch ACE-Hemmer ausgeschlossen werden kann, die ACE-Aktivität direkt bestimmt werden.

In unserer Studie besteht ein eindeutiger Zusammenhang von ACE-Aktivität und exokriner Pankreasinsuffizienz bei chronischer Pankreatitis. Weitere Facetten wie die Inzidenz der Pankreatitis und endokrine Pankreasfunktionen erscheinen vom RAS-System eher unbeeinflusst. Dies deckt sich mit dem Ergebnis einiger Studien, während andere einen derartigen Zusammenhang belegen. Um dies abschliessend beurteilen zu können, müssen weitere prospektive Studien mit einem größerem, randomisiertem Kollektiv durchgeführt werden.

Außerdem lohnt es sich, alternative Pfade zur Generierung von RAS-Komponenten zu untersuchen. Nur so kann der Einfluss von ACE abgegrenzt und in seiner Bedeutung erfasst werden.

Auch der Nutzen einer medikamentösen RAS-Blockade, der hier nur am Rande miterfasst worden ist, sollte weiter eruiert werden. Dabei sollten sowohl ACE-Hemmer als auch AT1-Rezeptorblocker und direkte Renin-Antagonisten untersucht werden. Denn der Einsatz dieser Medikamente, die zur Blutdruckregulation bereits entwickelt und erprobt worden sind, erscheint lohnenswert. Zum einen würden sie der ersten kausalen Ansatzpunkt einer Therapie (der Prophylaxe der exokrinen Pankreasinsuffizienz) darstellen. Zum anderen ist von diesen Medikamenten ein schmales Nebenwirkungsspektrum und eine im Allgemeinen gute Verträglichkeit bekannt.

7. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen der ACE-Aktivität, dem I/D-Genpolymorphismus und mit Fibrose einhergehenden Pankreaserkrankungen auf die Entwicklung einer exokrinen und endokrinen Pankreasinsuffizienz besteht.

Es wurden 113 Teilnehmer aus vier Kollektiven retrospektiv getestet. Die Kollektive bestanden aus 23 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1, 21 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, 39 Patienten mit chronischer Pankreatitis und dem Kontrollkollektiv mit 30 Probanden.

In unserer Studie zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang der ACE-Aktivität mit der exokrinen Pankreasinsuffizienz bei chronischer Pankreatitis. Je höher die gemessene ACE-Aktivität war, desto niedriger war die fäkale Elastase-Ausscheidung. Auf die endokrine Pankreasfunktion hatte die ACE-Aktivität bei chronischer Pankreatitis keinen Einfluss.

In unserem Kollektiv fand sich bei Diabetikern kein signifikanter Einfluß des RAS auf die exokrine Pankreasfunktion.

Ein Zusammenhang von I/D-Polymorphismus und Erkrankungen des endokrinen und exokrinen Pankreas konnte nicht gezeigt werden. Allerdings schien der I/D-Polymorphismus die Höhe der ACE-Aktivität nur zum Teil wiederzuspiegeln.

Ein genetisch determiniert erhöhter ACE-Spiegel erhöht also die Vulnerabilität auf die Entwicklung einer exokrinen Pankreasinsuffizienz bei Patienten mit chronischer Pankreatitis.

Eine medikamentöse Hemmung der ACE-Aktivität durch ACE-Hemmer erscheint daher denkbar und sollte in einem größeren Kollektiv näher untersucht werden.

8. Summary

In this study we examined the influence of ACE-activity, I/D-polymorphism on fibrosing pancreas-diseases and the development of an endocrine or exocrine pancreatic insufficiency.

We investigated retrospectively 113 participants in four groups. The groups consisted of 23 patients with diabetes mellitus type 1, 21 patients with diabetes mellitus type 2, 39 patients with chronic pancreatitis and the control-group with 20 participants.

Plasmatic ACE-Activity, I/D-polymorphism, fecal elastase 1 and fasting C-peptide were measured in all groups.

A significant correlation of ACE-activity with exocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis was shown. Higher ACE-activity was associated with lower fecal elastase. There was no relationship between endocrine pancreatic function and ACE-activity in chronic pancreatitis.

There was no influence of the renin angiotensin system on the exocrine pancreas function in diabetic patients.

There was no correlation between the I/D-polymorphism and diseases of the endocrine or exocrine pancreas. Apparently, the I/D-polymorphism represents the level of ACE-activity only partially.

Conclusion: A genetic determined higher ACE-level enhances the susceptibility to develop an exocrine pancreatic insufficiency in patients with chronic pancreatitis.

A pharmaceutical inhibition of the ACE-activity with ACE-inhibitors might be helpful in preventing patients with chronic pancreatitis to develop exocrine insufficiency. This should be investigated in a larger trial.

9. Anhang

Geräte und Chemikalien

Chemikalien	Firma
Proteinkinase K	QIAGEN GmbH, Germany
Ethanol 96%	
Buffer AE	QIAGEN GmbH, Germany
Buffer AL	QIAGEN GmbH, Germany
Buffer AW1	QIAGEN GmbH, Germany
Buffer AW2	QIAGEN GmbH, Germany

Tab. 1 a) Chemikalien für die DNA-Aufbereitung

Gerät	Firma
Säulen, Sammeltube	QIAGEN GmbH, Germany

Tab. 1 b) Geräte für die DNA-Aufbereitung

Chemikalien	Firma
36 µl Wasser	Aqua B. Braun
5 µl 10xPCR-Puffer	Applied Biosystems, Roche ®
3 µl MgCl ₂	Applied Biosystems, Roche ®, 25 mM
0,5 µl Polymerase	Applied Biosystems, Ampli Taq Gold ® 1000, 5 U/ml)
4 µl dNTPs	Carl Roth & Co KG, Roti Mix, 2mM Lösung, >98%, pH 8,5
1 µl HACE-up-Primer (Deletion)	MWG-Biotech AG, 5-GCC CTG CAG GTG TCT GCA GCA TGT-3
HACE-down-Primer (Deletion)	MWG-Biotech AG, 5-GGA TGG CTC TCC CCG CCT TGT CTC-3
1 µl HACE-up-Primer (Insertion)	MWG-Biotech AG, 5-TGG GAC CAC AGC GCC CGC CAC TAC-3
HACE-down-Primer (Insertion)	MWG-Biotech AG, 5-TCG CCA GCC CTC CCA TGC CCA TAA -3
0,5 µl Polymerase	Applied Biosystems, Ampli Taq Gold ® 1000, 5 U/ml)
2 µl DNA	

Tab. 2 a) Chemikalien für die PCR

Geräte	Firma
Thermocycler	Perkin Elmer, Gene Amp PCR System 9600, Fuses 8 A Slow Blow 250 VAL, Power 230 VAC ~ 50 Hz 5 A max.

Tab. 2 b) Geräte für die PCR

Chemikalien	Firma
TBE-Buffer (200:800) Buffer: Aqua B. Braun	Lot.Nr.: U104142N Ecotainer Spüllösung
Agarose	Peq GOLD Universal Agarose Lot.Nr. 203433 Peq Lab
Ethidiumbromid, Konzentration: 1 ml/l	Qbiogene EUROPE, Molecular biology grade, Catalog # ETBC1001, Lot # 746A9527, Volume # 10 ml, Formula : C ₂₁ H ₂₀ BrN ₃ , MW : 394,32

Tab. 3 a) Chemikalien zur Durchführung der Gelelektrophorese und des anschließenden Fotos

Geräte Gelelektrophorese	Firma
Microcomputer Electrophoresis Power Supply Consort E 452	Keutz

Tab. 3 b) Geräte zur Durchführung der Gelelektrophorese

Geräte Foto	Firma
Fotoapparat	Polaroid MP-4 Land Camera 44-01 Registered Trademark of Polaroid Corporation Cambridge Mass USA Serienr. B80597

Tab. 3 c) Geräte zur Herstellung des Fotos

Chemikalien	Firma
Standardlösung Gukagon	Yanaihara Insitute Inc.
SA-HRP-Lösung	Yanaihara Insitute Inc.
Substratlösung	Yanaihara Insitute Inc.
Stopplösung	Yanaihara Insitute Inc.

Tab. 4 a) Chemikalien zur Glukagonbestimmung

Geräte	Firma
Photometer	Titertek Multiskan PLUS MK II (SW)

Tab. 4 b) Geräte zur Glukagonbestimmung

Chemikalien	Firma
ACE-Reagenz	Rolf Greiner BioChemika GmbH
ACE-Kalibrator	Rolf Greiner BioChemika GmbH
ACE-Kontrolle	Rolf Greiner BioChemika GmbH

Tab. 5 a) Chemikalien zur ACE-Bestimmung

Geräte	Firma
ADVIA 1800	Siemens

Tab. 5 b) Geräte zur ACE-Bestimmung

Chemikalien	Firma
Ready Pack ®-Primärreagenz mit ADVIA-Centaur ® CpS Lite-Reagenz und Solid Phase ADVIA Centaur CpS Basiskurvenmaterial	Siemens Medical Solutions
ADVIA Centaur Multi-Diluent 10	Siemens Medical Solutions
Multi-Diluent 10	Siemens Medical Solutions
Ligand Plus 1,2,3 Qualitätskontrollmaterial	Siemens Medical Solutions
Ligand Plus 1,2,3 Barcode Etiketten	Siemens Medical Solutions
CpS Basiskurvenmaterial	Siemens Medical Solutions

Tab. 6 a) Chemikalien zur C-Peptidbestimmung

Geräte	Firma
ADVIA Centaur	Siemens

Tab. 6 b) Geräte zur C-Peptidbestimmung

Chemikalien	Firma
Elisa-Streifen mit monoklonalen Antikörpern gegen humane pankreatische Elastase 1 (E1)	ScheBo ® Biotech, Gießen Artikel-Nr./Catalog No.: 07
Proben-/Waschpuffer (Phosphatgepufferte Kochsalzlösung, pH 7,2 mit Detegenz)	ScheBo ® Biotech, Gießen
Extraktionspuffer	ScheBo ® Biotech, Gießen
E1 Standard 1-4 Humane pankreatische Elastase 1 in wässriger Lösung mit Natriumazid	ScheBo ® Biotech, Gießen
Kontrolle (Humane pankreatische Elastase 1 in wässriger Lösung mit Natriumazid)	ScheBo ® Biotech, Gießen
Monoklonaler anti E1-Biotin-POD-Streptavidin-Komplex (In wässriger Lösung mit Konservierungsmittel)	ScheBo ® Biotech, Gießen
Substratlösung (ABTS in wässriger Lösung)	ScheBo ® Biotech, Gießen
Stopplösung (wässrige alkalische Lösung)	ScheBo ® Biotech, Gießen

Tab. 7 a) Chemikalien zur Bestimmung der fäkalen Elastase

Geräte	Firma
Fotometer: SLT Spectra	Power

Tab. 7 b) Geräte zur Bestimmung der fäkalen Elastase

10. Literaturverzeichnis

- Aarnes, M., S. Schonberg, et al. (2002). "Fatty acids potentiate interleukin-1beta toxicity in the beta-cell line INS-1E." Biochem Biophys Res Commun **296**(1): 189-93.
- Abuissa, H., P. G. Jones, et al. (2005). "Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials." J Am Coll Cardiol **46**(5): 821-6.
- Alderson, N. L., M. E. Chachich, et al. (2004). "Effect of antioxidants and ACE inhibition on chemical modification of proteins and progression of nephropathy in the streptozotocin diabetic rat." Diabetologia **47**(8): 1385-95.
- Alhenc-Gelas, F., J. Richard, et al. (1991). "Distribution of plasma angiotensin I-converting enzyme levels in healthy men: relationship to environmental and hormonal parameters." J Lab Clin Med **117**(1): 33-9.
- AmericanDiabetesAssociation (2009). "Diagnosis and classification of diabetes mellitus." Diabetes Care **32 Suppl 1**: S62-7.
- Andren-Sandberg, A. and P. D. Hardt (2005). "Giessen international workshop on interactions of exocrine and endocrine pancreatic diseases. Castle of Rauschholzhausen of the Justus-Liebig-University, Giessen, Germany. March 18-19, 2005." JOP **6**(4): 382-405.
- Andren-Sandberg, A. and P. D. Hardt (2008). "Second Giessen International Workshop on Interactions of Exocrine and Endocrine Pancreatic Diseases. Castle of Rauschholzhausen of the Justus-Liebig-university, Giessen (Rauschholzhausen), Germany. March 7-8, 2008." JOP **9**(4): 541-75.
- Aoun, E., C. C. Chang, et al. (2008). "Pathways to injury in chronic pancreatitis: decoding the role of the high-risk SPINK1 N34S haplotype using meta-analysis." PLoS One **3**(4): e2003.
- Bachem, M. G., E. Schneider, et al. (1998). "Identification, culture, and characterization of pancreatic stellate cells in rats and humans." Gastroenterology **115**(2): 421-32.
- Baetens, D., F. Malaisse-Lagae, et al. (1979). "Endocrine pancreas: three-dimensional reconstruction shows two types of islets of langerhans." Science **206**(4424): 1323-5.
- Benson, S. C., H. A. Pershadsingh, et al. (2004). "Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPARgamma-modulating activity." Hypertension **43**(5): 993-1002.
- Bhardwaj, P., S. Thareja, et al. (2004). "Micronutrient antioxidant intake in patients with chronic pancreatitis." Trop Gastroenterol **25**(2): 69-72.
- Bindom, S. M. and E. Lazartigues (2009). "The sweeter side of ACE2: physiological evidence for a role in diabetes." Mol Cell Endocrinol **302**(2): 193-202.
- Blumenthal, H. T., J. G. Probst, et al. (1963). "Interrelationship of Diabetes Mellitus and Pancreatitis." Arch Surg **87**: 844-50.
- Bockman, D. E. (1997). "Morphology of the exocrine pancreas related to pancreatitis." Microsc Res Tech **37**(5-6): 509-19.
- Boss, O., T. Hagen, et al. (2000). "Uncoupling proteins 2 and 3: potential regulators of mitochondrial energy metabolism." Diabetes **49**(2): 143-56.
- Brenner, B. M., M. E. Cooper, et al. (2001). "Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy." N Engl J Med **345**(12): 861-9.
- Califf, R. M., M. Boolell, et al. (2008). "Prevention of diabetes and cardiovascular disease in patients with impaired glucose tolerance: rationale and design of the Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research (NAVIGATOR) Trial." Am Heart J **156**(4): 623-32.

- Cambien, F., F. Alhenc-Gelas, et al. (1988). "Familial resemblance of plasma angiotensin-converting enzyme level: the Nancy Study." Am J Hum Genet **43**(5): 774-80.
- Carlsson, P. O., C. Berne, et al. (1998). "Angiotensin II and the endocrine pancreas: effects on islet blood flow and insulin secretion in rats." Diabetologia **41**(2): 127-33.
- Casini, A., A. Galli, et al. (2000). "Collagen type I synthesized by pancreatic periacinar stellate cells (PSC) co-localizes with lipid peroxidation-derived aldehydes in chronic alcoholic pancreatitis." J Pathol **192**(1): 81-9.
- Cassis, L. A., S. B. Police, et al. (2008). "Local adipose tissue renin-angiotensin system." Curr Hypertens Rep **10**(2): 93-8.
- Cavalot, F., K. Bonomo, et al. (2004). "Pancreatic elastase-1 in stools, a marker of exocrine pancreas function, correlates with both residual beta-cell secretion and metabolic control in type 1 diabetic subjects." Diabetes Care **27**(8): 2052-4.
- Celio, M. R. and T. Inagami (1981). "Angiotensin II immunoreactivity coexists with renin in the juxtaglomerular granular cells of the kidney." Proc Natl Acad Sci U S A **78**(6): 3897-900.
- Chey, W. Y., H. Shay, et al. (1963). "External Pancreatic Secretion in Diabetes Mellitus." Ann Intern Med **59**: 812-21.
- Chu, K. Y. and P. S. Leung (2007). "Angiotensin II Type 1 receptor antagonism mediates uncoupling protein 2-driven oxidative stress and ameliorates pancreatic islet beta-cell function in young Type 2 diabetic mice." Antioxid Redox Signal **9**(7): 869-78.
- Coates, D. (2003). "The angiotensin converting enzyme (ACE)." Int J Biochem Cell Biol **35**(6): 769-73.
- Comfort, M. W. and A. G. Steinberg (1952). "Pedigree of a family with hereditary chronic relapsing pancreatitis." Gastroenterology **21**(1): 54-63.
- Dahlof, B., R. B. Devereux, et al. (2002). "Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol." Lancet **359**(9311): 995-1003.
- Danser, A. H., F. H. Derkx, et al. (1998). "Angiotensinogen (M235T) and angiotensin-converting enzyme (I/D) polymorphisms in association with plasma renin and prorenin levels." J Hypertens **16**(12 Pt 2): 1879-83.
- de Gasparo, M. (2002). "Angiotensin II and nitric oxide interaction." Heart Fail Rev **7**(4): 347-58.
- Dijkhorst-Oei, L. T., E. S. Stroes, et al. (1999). "Acute simultaneous stimulation of nitric oxide and oxygen radicals by angiotensin II in humans in vivo." J Cardiovasc Pharmacol **33**(3): 420-4.
- Dite, P., K. Stary, et al. (2001). "Incidence of chronic pancreatitis in the Czech Republic." Eur J Gastroenterol Hepatol **13**(6): 749-50.
- Dominici, R. and C. Franzini (2002). "Fecal elastase-1 as a test for pancreatic function: a review." Clin Chem Lab Med **40**(4): 325-32.
- Dostal, D. E. (2000). "The cardiac renin-angiotensin system: novel signaling mechanisms related to cardiac growth and function." Regul Pept **91**(1-3): 1-11.
- Dunning, B. E., J. E. Foley, et al. (2005). "Alpha cell function in health and disease: influence of glucagon-like peptide-1." Diabetologia **48**(9): 1700-13.
- Dunning, B. E., J. H. Moltz, et al. (1984). "Actions of neurohypophysial peptides on pancreatic hormone release." Am J Physiol **246**(1 Pt 1): E108-14.
- Dyck, W. P., J. Rudick, et al. (1969). "Influence of glucagon on pancreatic exocrine secretion." Gastroenterology **56**(3): 531-7.
- Ertan, A., A. Arimura, et al. (1984). "Pancreatic immunoreactive somatostatin and diabetes mellitus." Dig Dis Sci **29**(7): 625-30.
- Fleming, I., K. Kohlstedt, et al. (2006). "The tissue renin-angiotensin system and intracellular signalling." Curr Opin Nephrol Hypertens **15**(1): 8-13.

- Foulis, A. K. and J. A. Stewart (1984). "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 **26**(6): 456-61.
- Fryer, L. G., E. Hajdуч, et al. (2000). "Activation of glucose transport by AMP-activated protein kinase via stimulation of nitric oxide synthase." Diabetes **49**(12): 1978-85.
- Gepts, W. and P. M. Lecompte (1981). "The pancreatic islets in diabetes." Am J Med **70**(1): 105-15.
- Go, V. L. W. Di Magno, E. P. , et al., *The Pancreas*, Second Edition, Raven Press, New York (1993)
- Gullo, L., G. Fontana, et al. (1977). "[Etiopathogenetic aspects of chronic pancreatitis]." Minerva Med **68**(30): 2057-61.
- Habibi, J., A. Whaley-Connell, et al. (2008). "Renin inhibition attenuates insulin resistance, oxidative stress, and pancreatic remodeling in the transgenic Ren2 rat." Endocrinology **149**(11): 5643-53.
- Hansson, L., L. H. Lindholm, et al. (1999). "Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial." Lancet **353**(9153): 611-6.
- Hardt, P. D., M. D. Brendel, et al. (2008). "Is pancreatic diabetes (type 3c diabetes) underdiagnosed and misdiagnosed?" Diabetes Care **31** Suppl 2: S165-9.
- Hardt, P. D., L. Bretz, et al. (2001). "Pathological pancreatic exocrine function and duct morphology in patients with cholelithiasis." Dig Dis Sci **46**(3): 536-9.
- Hardt, P. D., A. Hauenschild, et al. (2003). "High prevalence of steatorrhea in 101 diabetic patients likely to suffer from exocrine pancreatic insufficiency according to low fecal elastase 1 concentrations: a prospective multicenter study." Dig Dis Sci **48**(9): 1688-92.
- Hardt, P. D., A. Hauenschild, et al. (2003). "High prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus. A multicenter study screening fecal elastase 1 concentrations in 1,021 diabetic patients." Pancreatol **3**(5): 395-402.
- Hardt, P. D., A. Krauss, et al. (2000). "Pancreatic exocrine function in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus." Acta Diabetol **37**(3): 105-10.
- Hayden, M. R. and J. R. Sowers (2007). "Isletopathy in Type 2 diabetes mellitus: implications of islet RAS, islet fibrosis, islet amyloid, remodeling, and oxidative stress." Antioxid Redox Signal **9**(7): 891-910.
- Hucl, T., M. L. Kylanpaa, et al. (2009). "Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism in patients with acute and chronic pancreatitis." Eur J Gastroenterol Hepatol **21**(9): 1032-5.
- Ibis, M., O. Yuksel, et al. (2008). "Serum angiotensin converting enzyme levels in pancreatic diseases." Hepatogastroenterology **55**(86-87): 1814-7.
- Ip, S. P., P. C. Kwan, et al. (2003). "Changes of angiotensin-converting enzyme activity in the pancreas of chronic hypoxia and acute pancreatitis." Int J Biochem Cell Biol **35**(6): 944-54.
- Ip, S. P., S. W. Tsang, et al. (2003). "Saralasin, a nonspecific angiotensin II receptor antagonist, attenuates oxidative stress and tissue injury in cerulein-induced acute pancreatitis." Pancreas **26**(3): 224-9.
- Ip, S. P., T. P. Wong, et al. (2003). "The recovery of some components of the renin angiotensin system in the rat pancreas after chronic exposure to hypoxic condition." J Mol Endocrinol **31**(3): 563-71.
- Jandeleit-Dahm, K. A., C. Tikellis, et al. (2005). "Why blockade of the renin-angiotensin system reduces the incidence of new-onset diabetes." J Hypertens **23**(3): 463-73.
- Joseph, J. W., V. Koshkin, et al. (2004). "Free fatty acid-induced beta-cell defects are dependent on uncoupling protein 2 expression." J Biol Chem **279**(49): 51049-56.

- Keller, U., E. Szollosy, et al. (1984). "Pancreatic glucagon secretion and exocrine function (BT-PABA test) in chronic pancreatitis." *Dig Dis Sci* **29**(9): 853-7.
- Kelly, K. L. and S. G. Laychock (1981). "Prostaglandin synthesis and metabolism in isolated pancreatic islets of the rat." *Prostaglandins* **21**(5): 759-69.
- Kennon, B. and J. M. Connell (2000). "ACE gene polymorphism and diabetic complications: is there a connection?" *BioDrugs* **14**(2): 73-81.
- Knoefel, W. T., N. Kollias, et al. (1994). "Pancreatic microcirculatory changes in experimental pancreatitis of graded severity in the rat." *Surgery* **116**(5): 904-13.
- Kohlstedt, K., R. P. Brandes, et al. (2004). "Angiotensin-converting enzyme is involved in outside-in signaling in endothelial cells." *Circ Res* **94**(1): 60-7.
- Kohlstedt, K., R. Busse, et al. (2005). "Signaling via the angiotensin-converting enzyme enhances the expression of cyclooxygenase-2 in endothelial cells." *Hypertension* **45**(1): 126-32.
- Kuno, A., T. Yamada, et al. (2003). "Angiotensin-converting enzyme inhibitor attenuates pancreatic inflammation and fibrosis in male Wistar Bonn/Kobori rats." *Gastroenterology* **124**(4): 1010-9.
- Kuwahira, I., N. C. Gonzalez, et al. (1993). "Changes in regional blood flow distribution and oxygen supply during hypoxia in conscious rats." *J Appl Physiol* **74**(1): 211-4.
- Lachurie, M. L., M. Azizi, et al. (1995). "Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism has no influence on the circulating renin-angiotensin-aldosterone system or blood pressure in normotensive subjects." *Circulation* **91**(12): 2933-42.
- Landmesser, U., H. Cai, et al. (2002). "Role of p47(phox) in vascular oxidative stress and hypertension caused by angiotensin II." *Hypertension* **40**(4): 511-5.
- Lankisch, P. G., C. Assmus, et al. (2002). "Epidemiology of pancreatic diseases in Luneburg County. A study in a defined German population." *Pancreatology* **2**(5): 469-77.
- Leiter, L. A. and R. Z. Lewanczuk (2005). "Of the renin-angiotensin system and reactive oxygen species Type 2 diabetes and angiotensin II inhibition." *Am J Hypertens* **18**(1): 121-8.
- Leung, P. S. (2003). "Pancreatic renin-angiotensin system: a novel target for the potential treatment of pancreatic diseases?" *JOP* **4**(2): 89-91.
- Leung, P. S. (2007). "The physiology of a local renin-angiotensin system in the pancreas." *J Physiol* **580**(Pt 1): 31-7.
- Leung, P. S. and P. O. Carlsson (2001). "Tissue renin-angiotensin system: its expression, localization, regulation and potential role in the pancreas." *J Mol Endocrinol* **26**(3): 155-64.
- Leung, P. S. and P. O. Carlsson (2005). "Pancreatic islet renin angiotensin system: its novel roles in islet function and in diabetes mellitus." *Pancreas* **30**(4): 293-8.
- Leung, P. S., H. C. Chan, et al. (1998). "Immunohistochemical localization of angiotensin II in the mouse pancreas." *Histochem J* **30**(1): 21-5.
- Leung, P. S., W. P. Chan, et al. (1999). "Expression and localization of the renin-angiotensin system in the rat pancreas." *J Endocrinol* **160**(1): 13-9.
- Leung, P. S. and M. C. Chappell (2003). "A local pancreatic renin-angiotensin system: endocrine and exocrine roles." *Int J Biochem Cell Biol* **35**(6): 838-46.
- Leung, P. S. and S. P. Ip (2006). "Pancreatic acinar cell: its role in acute pancreatitis." *Int J Biochem Cell Biol* **38**(7): 1024-30.
- Lewis, E. J., L. G. Hunsicker, et al. (2001). "Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes." *N Engl J Med* **345**(12): 851-60.
- Lifson, N., K. G. Kramlinger, et al. (1980). "Blood flow to the rabbit pancreas with special reference to the islets of Langerhans." *Gastroenterology* **79**(3): 466-73.

- Liu, W. B., X. P. Wang, et al. (2005). "Effects of angiotensin II receptor antagonist, Losartan on the apoptosis, proliferation and migration of the human pancreatic stellate cells." World J Gastroenterol **11**(41): 6489-94.
- Lohr, M. and G. Kloppel (1987). "Residual insulin positivity and pancreatic atrophy in relation to duration of chronic type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus and microangiopathy." Diabetologia **30**(10): 757-62.
- Longnecker, D. S. (1982). "Pathology and pathogenesis of diseases of the pancreas." Am J Pathol **107**(1): 99-121.
- Lonn, E., S. Yusuf, et al. (2001). "Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE)." Circulation **103**(7): 919-25.
- Mann, S. T., H. Stracke, et al. (2003). "Alterations of bone mineral density and bone metabolism in patients with various grades of chronic pancreatitis." Metabolism **52**(5): 579-85.
- Masamune, A., M. Satoh, et al. (2005). "Endothelin-1 stimulates contraction and migration of rat pancreatic stellate cells." World J Gastroenterol **11**(39): 6144-51.
- Meier, R., J. Ockenga, et al. (2006). "ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Pancreas." Clin Nutr **25**(2): 275-84.
- Menke, A., H. Yamaguchi, et al. (1997). "Extracellular matrix is reduced by inhibition of transforming growth factor beta1 in pancreatitis in the rat." Gastroenterology **113**(1): 295-303.
- Nakamura, T., K. Imamura, et al. (1996). "Correlation between pancreatic endocrine and exocrine function and characteristics of pancreatic endocrine function in patients with diabetes mellitus owing to chronic pancreatitis." Int J Pancreatol **20**(3): 169-75.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group report on hypertension in diabetes. (1994) Hypertension **23**(2): 145-58; discussion 159-60.
- Nunes, A. C., J. M. Pontes, et al. (2003). "Screening for pancreatic exocrine insufficiency in patients with diabetes mellitus." Am J Gastroenterol **98**(12): 2672-5.
- O'Keefe, J. H., M. Wetzel, et al. (2001). "Should an angiotensin-converting enzyme inhibitor be standard therapy for patients with atherosclerotic disease?" J Am Coll Cardiol **37**(1): 1-8.
- Olsen, T. S. (1978). "The incidence and clinical relevance of chronic inflammation in the pancreas in autopsy material." Acta Pathol Microbiol Scand A **86A**(5): 361-5.
- Omary, M. B., A. Lugea, et al. (2007). "The pancreatic stellate cell: a star on the rise in pancreatic diseases." J Clin Invest **117**(1): 50-9.
- Oruc, N., J. Lamb, et al. (2004). "The functional angiotensin converting enzyme gene I/D polymorphism does not alter susceptibility to chronic pancreatitis." JOP **5**(6): 457-63.
- Oruc, N., G. I. Papachristou, et al. (2009). "Angiotensin-converting enzyme gene DD genotype neither increases susceptibility to acute pancreatitis nor influences disease severity." HPB (Oxford) **11**(1): 45-9.
- Phillips, I. J., D. J. Rowe, et al. (1999). "Faecal elastase 1: a marker of exocrine pancreatic insufficiency in cystic fibrosis." Ann Clin Biochem **36 (Pt 6)**: 739-42.
- Poch, B., F. Gansauge, et al. (1999). "The role of polymorphonuclear leukocytes and oxygen-derived free radicals in experimental acute pancreatitis: mediators of local destruction and activators of inflammation." FEBS Lett **461**(3): 268-72.
- Prasad, A. and A. A. Quyyumi (2004). "Renin-angiotensin system and angiotensin receptor blockers in the metabolic syndrome." Circulation **110**(11): 1507-12.
- Rathmann, W., B. Haastert, et al. (2001). "Low faecal elastase 1 concentrations in type 2 diabetes mellitus." Scand J Gastroenterol **36**(10): 1056-61.

- Regoli, M., M. Bendayan, et al. (2003). "Angiotensinogen localization and secretion in the rat pancreas." J Endocrinol **179**(1): 81-9.
- Resnick, H. E., G. L. Foster, et al. (2006). "Achievement of American Diabetes Association clinical practice recommendations among U.S. adults with diabetes, 1999-2002: the National Health and Nutrition Examination Survey." Diabetes Care **29**(3): 531-7.
- Ribeiro-Oliveira, A., Jr., A. I. Nogueira, et al. (2008). "The renin-angiotensin system and diabetes: an update." Vasc Health Risk Manag **4**(4): 787-803.
- Rigat, B., C. Hubert, et al. (1990). "An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels." J Clin Invest **86**(4): 1343-6.
- Rothenbacher, D., M. Low, et al. (2005). "Prevalence and determinants of exocrine pancreatic insufficiency among older adults: results of a population-based study." Scand J Gastroenterol **40**(6): 697-704.
- Ruiz-Ortega, M., O. Lorenzo, et al. (2001). "Role of the renin-angiotensin system in vascular diseases: expanding the field." Hypertension **38**(6): 1382-7.
- Salonen, J., Y. A. Kesaniemi, et al. (2006). "Association between angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and treatment response in type 2 diabetic patients." Eur J Intern Med **17**(2): 115-9.
- Schoenberg, M. H., M. Buchler, et al. (1990). "Oxygen free radicals in acute pancreatitis of the rat." Gut **31**(10): 1138-43.
- Schupp, M., J. Janke, et al. (2004). "Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity." Circulation **109**(17): 2054-7.
- Sernia, C. (1995). "Location and secretion of brain angiotensinogen." Regul Pept **57**(1): 1-18.
- Sharma, A. M., J. Janke, et al. (2002). "Angiotensin blockade prevents type 2 diabetes by formation of fat cells." Hypertension **40**(5): 609-11.
- Shen, C. N., M. E. Horb, et al. (2003). "Transdifferentiation of pancreas to liver." Mech Dev **120**(1): 107-16.
- Shimizu, K. (2008). "Mechanisms of pancreatic fibrosis and applications to the treatment of chronic pancreatitis." J Gastroenterol **43**(11): 823-32.
- Shimizu, K., M. Kobayashi, et al. (2005). "Cytokines and peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligand regulate phagocytosis by pancreatic stellate cells." Gastroenterology **128**(7): 2105-18.
- So, W. Y., R. C. Ma, et al. (2006). "Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibition in type 2, diabetic patients-- interaction with ACE insertion/deletion polymorphism." Kidney Int **69**(8): 1438-43.
- Sohn, H. Y., U. Raff, et al. (2000). "Differential role of angiotensin II receptor subtypes on endothelial superoxide formation." Br J Pharmacol **131**(4): 667-72.
- Stern, M. P. (1995). "Diabetes and cardiovascular disease. The "common soil" hypothesis." Diabetes **44**(4): 369-74.
- Thomas, W. G. and C. Sernia (1990). "Immunocytochemical Localization of Angiotensinogen and Angiotensin II in the Rat Pituitary." J Neuroendocrinol **2**(3): 297-304.
- Tikellis, C., M. E. Cooper, et al. (2006). "Role of the renin-angiotensin system in the endocrine pancreas: implications for the development of diabetes." Int J Biochem Cell Biol **38**(5-6): 737-51.
- Tomiyama, H., T. Kushiro, et al. (1994). "Kinins contribute to the improvement of insulin sensitivity during treatment with angiotensin converting enzyme inhibitor." Hypertension **23**(4): 450-5.
- Tsang, S. W., C. H. Cheng, et al. (2004). "The role of the pancreatic renin-angiotensin system in acinar digestive enzyme secretion and in acute pancreatitis." Regul Pept **119**(3): 213-9.

- Tsang, S. W., S. P. Ip, et al. (2003). "Differential effects of saralasin and ramiprilat, the inhibitors of renin-angiotensin system, on cerulein-induced acute pancreatitis." Regul Pept **111**(1-3): 47-53.
- Uehara, M., H. Kishikawa, et al. (1994). "Effect on insulin sensitivity of angiotensin converting enzyme inhibitors with or without a sulphhydryl group: bradykinin may improve insulin resistance in dogs and humans." Diabetologia **37**(3): 300-7.
- Ulmasov, B., Z. Xu, et al. (2009). "Protective role of angiotensin II type 2 receptor signaling in a mouse model of pancreatic fibrosis." Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol **296**(2): G284-94.
- Vacca, J. B., W. J. Henke, et al. (1964). "The Exocrine Pancreas in Diabetes Mellitus." Ann Intern Med **61**: 242-7.
- Vinson, G. P. (1995). "The adrenal renin/angiotensin system." Adv Exp Med Biol **377**: 237-51.
- Wahren, J., K. Ekberg, et al. (2000). "Role of C-peptide in human physiology." Am J Physiol Endocrinol Metab **278**(5): E759-68.
- Wang, X. P., R. Zhang, et al. (2004). "Angiotensin II mediates acinar cell apoptosis during the development of rat pancreatic fibrosis by AT1R." Pancreas **29**(4): 264-70.
- Watanabe, K., M. Sekiya, et al. (1999). "Relationship between insulin resistance and cardiac sympathetic nervous function in essential hypertension." J Hypertens **17**(8): 1161-8.
- Whitcomb, D. C. (2010). "Genetic aspects of pancreatitis." Annu Rev Med **61**: 413-24.
- Wild, S., G. Roglic, et al. (2004). "Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030." Diabetes Care **27**(5): 1047-53.
- Winter, T. A., T. Marks, et al. (2001). "Impaired pancreatic secretion in severely malnourished patients is a consequence of primary pancreatic dysfunction." Nutrition **17**(3): 230-5.
- Wolf, G. (2002). "'The road not taken': role of angiotensin II type 2 receptor in pathophysiology." Nephrol Dial Transplant **17**(2): 195-8.
- Yang, H. Y., E. G. Erdos, et al. (1970). "A dipeptidyl carboxypeptidase that converts angiotensin I and inactivates bradykinin." Biochim Biophys Acta **214**(2): 374-6.
- Yuan, L., X. Li, et al. (2010). "Effects of renin-angiotensin system blockade on the islet morphology and function in rats with long-term high-fat diet." Acta Diabetol.
- Yusuf, S., H. Gerstein, et al. (2001). "Ramipril and the development of diabetes." JAMA **286**(15): 1882-5.
- Yusuf, S., P. Sleight, et al. (2000). "Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators." N Engl J Med **342**(3): 145-53.
- Zalewski, L. (1996). "[Long-term follow up of acute and chronic pancreatitis during insulin and peptide C secretion and carbohydrate tolerance]." Pol Arch Med Wewn **96**(6): 561-9.
- Zhou, J. B., J. K. Yang, et al. (2010). "Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with type 2 diabetes: a meta-analysis." Mol Biol Rep **37**(1): 67-73.

11. Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten 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 sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

**Der Lebenslauf wurde aus der elektronischen
Version der Arbeit entfernt.**

**The curriculum vitae was removed from the
electronic version of the paper.**

12. Danksagung

Für meine Doktorarbeit schulde ich vielen Menschen herzlichen Dank.

Besonders möchte ich mich bedanken bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Hardt, der sich immer freundlich, schnell und zuverlässig um das Gelingen dieser Arbeit gekümmert hat.

Einen großen Anteil an dieser Arbeit hat Frau Dr. Britta Fischer, die sich über Jahre mit großem Zeitaufwand für dieses Projekt eingesetzt hat und ohne die ich viele Hürden nicht überwunden hätte.

Ich danke meinem Freund, Felix Gronen, für seine stetige Unterstützung und Motivation, aber auch seine fachlichen Tipps..

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie, besonders meinen Eltern, die mich immer in jeder Hinsicht unterstützt haben und ohne die ich niemals da wäre, wo ich jetzt bin.



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG



VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-6073-2



9 783835 196073 2