

Untersuchung über mögliche Interaktionen zwischen exokriner
Pankreasinsuffizienz und Neuropathie bei Patienten mit Diabetes mellitus

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

vorgelegt von

Dorothea Henriette Maria Gammler
aus Gießen

Gießen (2015)

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

Gutachter: Prof. Dr. med. P. D. Hardt
Gutachter: Prof. Dr. med. M. Kaps

Tag der Disputation: 17.05.2016

Für meinen Großvater Prof. Dr. med. Hans Rettig

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	IV
1. Einleitung.....	1
2. Literaturübersicht	3
2.1 Diabetes mellitus.....	3
2.1.1 Geschichte des Diabetes mellitus und der diabetischen Neuropathie	3
2.1.2 Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus	6
2.1.3 Epidemiologie des Diabetes mellitus	9
2.1.4 Diabetische Neuropathie	10
2.1.5 Diagnostik der diabetischen Neuropathie.....	13
2.1.6 Therapie der diabetischen Neuropathie	14
2.2 Exokrines Pankreas	15
2.2.1 Einblicke in die Historie des Pankreas und Pankreatitis.....	15
2.2.2 Epidemiologie der chronischen Pankreatitis	16
2.3 Pankreasdiagnostik	24
2.3.1 Bildgebende Verfahren	24
2.3.2 Testverfahren zur exokrinen Pankreasfunktion	26
2.3.3 Direkte Pankreasfunktionstests	27
2.3.4 Indirekte Pankreasfunktionstests	27
3. Patienten, Methoden und Definitionen	29
3.1 Arbeitshypothese.....	29
3.2 Patienten.....	29
3.3 Methoden.....	29
3.3.1 Standardisierter Datenerhebungsbogen	29
3.3.2 Befundungskriterien der Neuropathie (periphere, autonome)	30
3.3.3 Fäkale Elastase –1	34
3.3.4 HbA1c	35
3.4 Datenerhebung und statistische Auswertung.....	36
3.5 Statistische Methoden	36
4. Ergebnisse / Datenanalyse	39
4.1 Deskriptive Statistik	39
4.1.2 Geschlechts- und Altersverteilung	40
4.1.3 Diabetes-Typen1	40
4.1.4 Periphere Neuropathie.....	41
4.1.5 Autonome Neuropathie.....	42
4.2 Diabetes-Therapie	43
4.3 Retinopathie	46
4.4 Nephropathie	47
4.5 Exokrine Pankreasinsuffizienz (PEI).....	48
4.6. Koronare Herzkrankheit.....	49
4.7 Korrelationen.....	50
4.7.1 Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten, Diabetes-Dauer und HbA1c zum Elastase-Wert	51
4.7.2 Zusammenhang der verschiedenen Neuropathieformen zur FEC	52
4.7.3 Korrelationen der Neuropathieformen zur exokrinen Pankreasinsuffizienz	54
4.7.4 Auswirkung der eingenommenen Medikamente auf die Elastase-Werte (FEC)	55
4.7.5 Zusammenhang der drei verschiedenen Neuropathieformen zu den drei verschiedenen Therapieansätzen.....	57
4.7.6 Korrelation zwischen exokriner Pankreasinsuffizienz und den drei verschiedenen Therapieansätzen.....	58

4.7.7 Zusammenhang des HbA1c mit exokriner Pankreasinsuffizienz (PEI) und den drei Neuropathieformen	58
4.7.8 Zusammenhang von Alter des Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz.....	59
5 Diskussion.....	60
5.1 Methode der Arbeit.....	61
5.2 Ergebnisse.....	62
6. Zusammenfassung	69
7. Summary.....	71
Abkürzungsverzeichnis	VI
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	VII
Literaturverzeichnis	VIII
Anhang	XVII
Veröffentlichungen	XVIII
Erklärung zur Dissertation	XIX
Danksagung	XX

1. Einleitung

Diabetes mellitus ist nicht nur aufgrund seiner Häufigkeit, sondern auch bezüglich entscheidender ökonomischer Folgen zu einer bedeutsamen Erkrankung geworden. Dies trifft vor allem die Industrienationen, vermehrt aber auch auf die Schwellenländer zu. Im Zeitraum von 1950-1990 teilte man die Erkrankung in zwei Diabetestypen ein. Seit über 10 Jahren haben die amerikanische, als auch die deutsche Diabetesgesellschaft in ihren Klassifikationen berücksichtigt, dass das „Syndrom der Hyperglykämie“ tatsächlich auf einer Vielzahl verschiedener Erkrankungen beruhen kann [Kerner et al. 2014, American Diabetes Association 2014].

Beide aktuellen Klassifikationen enthalten den „Typ 3c-Diabetes“ (Diabetes mellitus bei Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse). Dieser Diabetes-Typ war bislang unter dem Namen „pankreopriver Diabetes mellitus“ bekannt, wurde bisher in seiner Bedeutung jedoch vernachlässigt und nur sehr selten diagnostiziert oder auch nur in Betracht gezogen.

In neueren Untersuchungen der Giessener Arbeitsgruppe um die Professoren Klör, Hardt und Bretzel fiel auf, dass Diabetes mellitus Patienten sehr häufig (30-50%) Störungen des exokrinen Pankreas aufweisen [Hardt et al. 2000; Hardt et al. 2003a, Ewald et al. 2009]. Hierbei handelt es sich um eine unzureichende Sekretion pankreatischer Verdauungsenzyme ins Darmlumen, sodass vor allem die Fettverdauung gestört ist. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass bei ca. 60% der Diabetiker eine verminderte fäkale Elastasekonzentration im Stuhl zu finden ist und hier auch die tatsächliche Fettverdauung pathologisch gestört ist [Hardt et al. 2003a].

Dieser Befund wurde mittlerweile von vielen nationalen und internationalen Arbeitsgruppen bestätigt und ist allgemein akzeptiert [Cavalot et al. 2006, Icks et al. 2001, Rathman et al. 2001].

Es ist bis heute nicht geklärt, wie diese Zusammenhänge zu interpretieren sind. In den 60er Jahren hatte die Arbeitsgruppe von Prof. Chey verschiedene Hypothesen dazu aufgestellt: Die exokrine Funktionsstörung könnte Folge einer jahrelangen Diabeteserkrankung sein, vermittelt durch angiopathische oder neuropathische Prozesse. Es könnte sich um eine Schädigung von exokrinen und endokrinen Anteil handeln, vermittelt durch eine Infektion oder einen Autoimmunprozess. Eine Störung der Balance von Inselhormonen, wie man sie bei Diabetes mellitus findet, könnte zu einer Atrophie oder Fehlregulation führen. Weiterhin ist es aber auch möglich, dass die

tatsächliche Anzahl der Patienten mit pankreoprivem Diabetes mellitus viel höher ist, als bisher angenommen. [Chey et al. 1963, Hardt et al. 2008].

Manche dieser Hypothesen erscheinen nicht sehr plausibel. Wenn ein lokaler Insulinmangel und der damit fehlende trophische Effekt des Insulins zu einer relevanten Atrophie des exokrinen Pankreas führen würde, müsste bei allen Diabetes Typ 1 Patienten eine Atrophie und Insuffizienz vorliegen. Dies ist jedoch nicht der Fall. Weiterhin ist auch eine gleichzeitige und bleibende Schädigung des gesamten Pankreas durch eine Infektion eher unwahrscheinlich.

Andere Hypothesen sind jedoch interessant, allerdings in der Literatur bisher kaum oder überhaupt nicht untersucht. Viele Studien zur Pankreasfunktion beschreiben eine Zunahme exokriner Insuffizienz mit der Dauer der Diabeteserkrankung [Icks et al. 2001, Hardt et al. 2003b, Cavalot et al. 2004, Larger et al. 2012]. Daraus folgt die Überlegung, ob es sich hierbei nicht um eine Langzeitkomplikation des Diabetes mellitus handeln könnte.

In diesem Zusammenhang ist es interessant zu untersuchen, ob die Neuropathie, welche eine häufige Folgeerkrankung des Diabetes ist, eine ursächliche Rolle für die Pankreasinsuffizienz haben könnte. Umgekehrt könnte ein durch Steatorrhoe bedingter Vitaminmangel eine Neuropathie begünstigen.

Um diesen Fragestellungen nachzugehen, untersucht die vorliegende Promotionsarbeit retrospektiv anhand von über 400 Diabetespatienten einen Zusammenhang zwischen diabetischer Neuropathie und exokriner Pankreasfunktion. Hierzu wurden Untersuchungsbefunde zur exokrinen Pankreasfunktion (gemessen mit der fäkalen Elastasekonzentration) und Neuropathiemessungen (universitärer Standard) ausgewertet.

Sämtliche für die Studie nötigen Untersuchungsbefunde über einen Zeitraum von 10 Jahren (01.01.2000 – 31.12.2010) sind aus rein klinischen Erfordernissen in der Poliklinik III (Endokrinologie) des Universitätsklinikums Gießen erhoben worden. Die Untersuchung erfolgte nach Zustimmung durch die Ethikkommission des Universitätsklinikums (Votum Nr. 131/11).

2. Literaturübersicht

2.1 Diabetes mellitus

Es handelt es sich um eine weit verbreitete Stoffwechselerkrankung, die besonders in der westlichen Welt mit steigenden Erkrankungszahlen zu finden ist. Es werden grundsätzlich vier verschiedene Gruppen unterschieden, 1,2, 3 und 4, wobei der Diabetes Typ 2 mit Abstand den größten Teil ausmacht. Unter Punkt 2.1.2. wird genauer darauf eingegangen.

2.1.1 Geschichte des Diabetes mellitus und der diabetischen Neuropathie

Der geschichtliche Abriss erfolgt, sofern nicht anders gekennzeichnet, nach „Diabetes in Medizin- und Kulturgeschichte“, Hrsg.: Dietrich von Engelhardt 1989.

Bereits die Ägypter berichten von einer Krankheit mit übermäßigem Harnfluss und die Überlieferung beinhaltet auch Therapieansätze (Ebers, Papyrus 1500 v. Chr.).

„Diabetes“ leitet sich ab vom griechischen Wort diabeinein = ausschreiten, welches für „durchfließende Flüssigkeit“ gebraucht wird. Weitere Bezeichnungen dieser Epoche sind „Harn-, Durstkrankheit“ und „Wassersucht im Nachtopf“.

Neurologische Komplikationen des Diabetes mellitus werden auch von den Persern beobachtet. Der Arzt und Philosoph Avicenna (980 – 1037 v. Chr.) beschreibt Gangrän und eine sexuelle Fehlfunktion [Grossman 1992].

„Im fünften Jahrhundert vor Christus beschreibt der indische Arzt Susruta diabetische Symptome: Patienten berichten über Durst, Brennen in den Händen und Fußsohlen, die Haut wird salbungsvoll und schleimig und fühlt sich schwer an, der Urin ist süß, riecht und hat eine weiße Farbe. Die Beschwerden beinhalten Durchfall und Verstopfung“ [übernommen von Skljarevski 2006].

Aretaios (81-138 n. Chr.) gibt die erste genauere Beschreibung der Symptome unter Verwendung des Namens Diabetes. Unerträglicher Durst, Brand in den Eingeweiden, Abgabe von hohen Urinmengen, zwei Stadien, chronisch und akut letal. Nach ihm handelt es sich entweder um eine akute Erkrankung oder eine Magenerkrankung mit Vergiftung von Niere und Blase. Therapieansätze sieht er in milder Diät und Dampfbädern.

Galen (129 – 199 n. Chr.) sieht im Diabetes ein Nierenleiden. Therapeutisch plädiert er für Überwindung der Säfteschärfe, Verlangsamung der Blutbewegung und Kühlung der Nierenhitze.

Im Mittelalter ergeben sich kaum neue Erkenntnisse. Die Kardinalsymptome Polyurie, Polydipsie und daraus folgend eine Abmagerung des Körpers gelten weiterhin.

Paracelsus (1493 – 1541) erwägt biochemische Verknüpfungen, für ihn ist die Diabeteserkrankung eine Allgemeinerkrankung.

1674 entdeckt dann Thomas Willis (1621 -1675) den süßen Geschmack im Harn in Folge ausgeschiedenen Zuckers.

1798 publiziert John Rollo, ein Chirurg der britischen Königlichen Artillerie, detaillierte Beschreibungen zu Diabetes mellitus Erkrankungen. Hierbei erwähnt er auch Symptome der autonomen Neuropathie [Rollo 1798].

Im Zeitalter der Aufklärung kommt es zur Differenzierung von Diabetes insipidus und Diabetes mellitus neben Diabetes decipiens (= Zucker ohne Polyurie). Die sprachliche Differenzierung Diabetes insipidus und Diabetes mellitus erfolgt im 18. Jahrhundert durch Boissier de Sauvages (1706-1767) sowie William Cullen (1710-1790) und Johann Peter Frank (1745-1821).

Neue Ideen bezüglich der Therapie entstehen im 18. Jahrhundert. 1776 plädiert Dobson für eine Verbesserung der Verdauung und Assimilation im Zuge der Zuckerausscheidung.

1869 beschreibt Langerhans in seiner Dissertation die Anatomie und Histologie der pankreatischen Zellen, eine funktionelle Einordnung trifft er jedoch nicht. Er geht lediglich von der Produktion von Verdauungssäften aus.

1885 stellte Frederick William Pavy die Verbindung zwischen Neuropathie und Diabetes mellitus her. Er beschreibt eine Abschwächung der Patellarsehnenreflexe sowie eine Symptomverstärkung besonders während der Nacht [Pavy 1885].

1889 erkennen die Physiologen Oskar Minkowski und Joseph von Mering, dass durch die Entfernung der Bauchspeicheldrüse beim Hund ein Diabetes ausgelöst werden kann [Von Mering et al. 1889].

Die Isolation des Wirkstoffs Insulin gelingt 1921 durch Banting und Best, die den therapeutischen Einsatz zunächst in Versuchsreihen an Hunden testen. Im darauf folgenden Jahr wird der Wirkstoff auch am Menschen eingesetzt. Für diese Entdeckung wird 1923 der Nobelpreis vergeben.

2.1.2 Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus

Unter dem Begriff Diabetes mellitus versteht man ein Syndrom mit erhöhten Blutglukosespiegeln unterschiedlicher Ursache.

Die Frühsymptomatik beinhaltet folgende Symptome: Polyurie, Polydypsie, Gewichtsverlust trotz Heißhunger, Sehstörungen (durch Dysregulation im Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalt) und Hauterscheinungen (z.B. Pruritus und Rubeosis diabetica).

Nach längerem Krankheitsverlauf können Folgeschäden wie z.B. Mikro- und Makroangiopathie, sowie Nephro- und Retinopathie oder auch Neuropathie auftreten. Alle diese Folgeerkrankungen können zu einer Verkürzung der Lebenszeit führen.

Glukose ist ein wichtiger Energielieferant der Zelle, der Blutzuckerspiegel wird bei Gesunden physiologisch zwischen 70 - ≤ 100 mg/dl gehalten, für diese Regulation sind verschiedene Hormone zuständig.

Insulin hat die Aufgabe, den Blutzuckerspiegel zu senken, während Glucagon, Katecholamine, Wachstumshormon und Cortisol insulinantagonistisch wirken und den Blutzuckerspiegel heben. Funktioniert dieses System nur noch unzureichend, so kann es zu Hyperglykämien kommen, mit der langfristigen Entstehung von Folgeschäden.

Die Klassifikation des Diabetes erfolgt in 4 Typen nach der American Diabetes Association (ADA) von 1997:

Typ 1 Diabetes (Insulin abhängiger Diabetes mellitus) resultiert aus der β -Zellzerstörung. Es kommt es zu einem absoluten Insulinmangel, da diese Zellen kein Insulin mehr produzieren. Da Insulin das einzige blutzuckersenkende Hormon ist, müssen alle Patienten mit Typ 1 Diabetes Insulin substituieren. Die Ursache für die Entstehung des Typ I ist meist immunologisch bedingt, es gibt jedoch auch idiopathische Formen. 5 – 10 % aller Diabetespatienten haben einen Typ 1 Diabetes.

Der wesentlich häufiger vorkommende (ca. 90 % aller Diabetiker) Typ 2 Diabetiker (Nicht-Insulin abhängiger Diabetes mellitus) hat einen relativen Insulinmangel. Hier liegt die Ursache in einer vorwiegenden Insulinresistenz bis hin zu einem vorwiegend sekretorischen Defekt mit Insulinresistenz. Häufig ist der Typ 2 Diabetes mit oralen Antidiabetika behandelbar, unter Umständen bei unzureichender Stoffwechseleinstellung mit Insulin.

Diabetestyp 3 kann viele verschiedene Ursachen haben. Es kann ein genetischer Defekt der β -Zellfunktion bzw. ein genetischer Defekt der Insulinwirkung (z.B. Typ A – Insulinresistenz) vorliegen. Weiterhin können Erkrankungen des exokrinen Pankreas (z.B. Pankreatitis) oder Endokrinopathien (z.B. Cushing-Syndrom) die Ursache sein. Zudem sind medikamentös induzierte Formen (z.B. Glucocortikoide), sowie eine Entstehung durch Infektionen (z.B. Röteln) bekannt. Auch seltene immunvermittelte Formen gehören in die Gruppe des Typ 3 Diabetes (z.B. Antiinsulin-Rezeptorantikörper), sowie genetische Syndrome (Down-Syndrom, Turner-Syndrom) die mit Diabetes mellitus assoziiert sind. Therapieansätze gestalten sich bei dieser Form je nach der Grunderkrankung variabel.

Als Typ 4 Diabetes bezeichnet man den Gestationsdiabetes. Er tritt erstmals bei Frauen während der Schwangerschaft auf und normalisiert sich häufig nach der Entbindung. Das Risiko erhöht sich durch familiäre Disposition und Übergewicht der Frau. Ursächlich verantwortlich für diese Form des Diabetes ist die hohe Exkretion kontrainsulinärer Hormone während der Schwangerschaft. Die Therapie erfolgt diätetisch, bei unbefriedigender Stoffwechselsituation mit der Gabe von Insulin, da während der Schwangerschaft orale Antidiabetika kontraindiziert sind.

Diagnostik des Diabetes mellitus nach den Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) 2011:

Bei Vorliegen der typischen Symptome wie Polyurie, Polydypsie, Glukosurie etc., sollte eine weiterführende Diagnostik durchgeführt werden.

Neu in den Praxisempfehlungen der DDG von 2011 ist die Diagnostik mittels des HbA1c-Wertes. Ein Wert $< 5,7\%$ schließt einen Diabetes mellitus mit sehr großer Sicherheit aus. Dieser Laborparameter eignet sich als primäres Diagnosekriterium, sofern der Test mit standardisierten Laborgeräten durchgeführt wird.

Die Diagnostik mittels des HbA1c-Wertes muss folgende Parameter, die diesen Wert verfälschen können, berücksichtigen:

1. Hämoglobinvarianten (HbS, HbE, HbF, HbC, HbD u.a.)

Das jeweilige Ausmaß der Störung ist abhängig von der verwendeten Methode zur Bestimmung von HbA1c.

2. Zustände mit erhöhter oder erniedrigter Lebensdauer der Erythrozyten (hämolytische Anämie, Eisenmangelanämie, Blutneubildung in Rahmen der Anämiebehandlung, Lebererkrankungen, Nierenerkrankungen)

3. chemische Modifikationen von Hämoglobin Urämie (carbamyliertes Hb),
hochdosierte Dauertherapie mit Acetylsalicylsäure (acetyliertes Hb)

4. Hemmung der Glykierung (z. B. Dauertherapie mit Ascorbinsäure oder Vitamin E).
Die klinische Bedeutung dieses Phänomens ist nicht gut untersucht.

5. Schwangerschaft

Liegen die Werte zwischen 5,7-6,4%, so empfehlen die Leitlinien, die Diagnose des Diabetes und seine Vorstadien durch Messung der Glucose nach herkömmlichen Kriterien zu stellen.

Grenzwertige Laborparameter machen weiterführende Diagnostik notwendig. Neben dem bereits genannten HbA1c-Wert können Gelegenheits-Plasmaglucosewert, Nüchtern-Plasmaglucose und oraler Glucose-Toleranztest (OGTT) eingesetzt werden.

Als Untersuchungsoption sieht der orale Glucose-Toleranztest (75 g OGTT) nach WHO-Richtlinien folgenden Ablauf vor:

Testdurchführung am Morgen

- nach 10–16 Stunden Nahrungs- (und Alkohol-)karenz
- nach einer ≥ 3 -tägig kohlenhydratreichen Ernährung (≥ 150 g Kohlenhydrate pro Tag)
- im Sitzen oder Liegen (keine Muskelanstrengung); nicht rauchen vor oder während des Tests

Zum Zeitpunkt 0 erfolgt das Trinken von 75g Glukose (oder äquivalenter Menge hydrolysierter Stärke) in 250–300ml Wasser innerhalb von 5 Minuten.

- Kinder 1,75 g / kg KG (maximal 75 g)
- Blutentnahme zu den Zeitpunkten 0 und 120 min
- sachgerechte Probenaufbewahrung und -verarbeitung

Dieser Test ist bei verschiedenen Erkrankungen, bei Z. n. Magen-Darm-Resektion oder gastrointestinalen Erkrankungen mit veränderter Resorption oder wenn bereits ein Diabetes mellitus festgestellt wurde, kontraindiziert.

[Kerner et al. 2011]

2.1.3 Epidemiologie des Diabetes mellitus

Die epidemiologische Erfassung der Morbidität an Diabetes mellitus ist in Deutschland lückenhaft. In Deutschland leiden 12 % der 20- bis 79-Jährigen an Diabetes mellitus [International Diabetes Federation (IDF)]. Damit hat Deutschland in Europa die höchste Anzahl an Diabeteskranken. Schulze und Mitarbeiter gehen aufgrund der nicht einheitlich erhobenen Daten der IDF von einem zu hohen Ansatz der Anzahl Diabeteskranker in Deutschland aus [Schulze et al. 2010]. Heidemann und Mitarbeiter können in einer Untersuchung 2009 zur Prävalenz des Diabetes in Deutschland keinen generellen Anstieg beobachten, lediglich bei wenigen weiblichen Untergruppen. So steigt die Anzahl der Diabeteserkrankungen bei Frauen im Alter ab 50 oder älter, sowie bei Frauen mit geringer sportlicher Aktivität oder geringem Bildungsgrad.

Die Unterschiede in der Prävalenz des Diabetes in den verschiedenen Ländern wird auch auf unterschiedliche Erfassungsformen und Studienabläufe bezogen [Heidemann et al. 2009]. Die Zunahme der Anzahl der Erkrankten kann auch der demografischen Altersentwicklung zugeordnet werden [Heidemann et al. 2013].

Während zurzeit mehr Menschen in der westlichen Welt betroffen sind, geht man von einem starken Anstieg des Typ-2-Diabetes in Afrika in den kommenden Jahren aus. Typ-1- Diabetes kommt in Afrika seltener vor als in den kulturell westlich geprägten Ländern [Jaffiol 2011].

In westpazifischen Regionen kann man bereits einen Anstieg des Typ-2-Diabetes erkennen, welcher durch einen höheren sozioökonomischen Status in Verbindung mit einer Änderung des Lebensstils hervorgerufen wird. Durch Zunahme des Körpergewichts und geringere körperliche Aktivität kommt es vermehrt zum Auftreten des Typ-2-Diabetes [Cockram 2000].

2.1.4 Diabetische Neuropathie

Die diabetische Neuropathie beschreibt Funktionsstörungen verschiedener Nerven. Es kann zu sensiblen als auch motorischen Ausfällen kommen. Das Auftreten der Schädigung ist abhängig von der Dauer der Diabeteserkrankung als auch von der Qualität der Stoffwechseleinstellung.

Definition periphere Neuropathie:

Als periphere diabetische Polyneuropathie wird das „Vorhandensein von Beschwerden und / oder objektiven Krankheitszeichen einer Dysfunktion peripherer Nerven als Folge eines Diabetes mellitus nach Ausschluss anderer Ursachen“ bezeichnet [Luft et. al 2000].

Es wird in verschiedene Neuropathieformen eingeteilt:

Symmetrische Formen:

- sensible oder sensomotorische periphere Neuropathie
- autonome Neuropathie
- symmetrische proximale motorische Neuropathie an der unteren Extremität

Besonders häufig tritt die sog. symmetrische sensomotorische Polyneuropathie mit distal betonten sensiblen Dys-, Hypo- und Parästhesien besonders an Füßen und Unterschenkeln auf. Die Symptome sind z.B. Taubheitsgefühl, Kribbeln, Ameisenlaufen, Kältegefühl, brennender Schmerz und Wadenkrämpfe.

Es gibt jedoch noch andere Formen der diabetischen Neuropathie:

Asymmetrische Formen:

- craniale Neuropathien, vorwiegend des dritten Hirnnerven
- Radikulopathien oder Mononeuropathien am Stamm
- Plexus- oder Mononeuropathien an einer Extremität
- multiple Mononeuropathien
- Kompressionssyndrome (z.B. Karpaltunnelsyndrom oder die Neuropathie des N. ulnaris)
- ischämische Nervenschädigungen

Von der Mononeuropathie können sowohl Hirnnerven als auch periphere Nerven betroffen sein. Die Folge sind Paresen.

Es werden auch gemischte Formen beschrieben. Es ist nicht für alle Formen gesichert, dass sie häufiger bei Diabetikern im Vergleich zu Nicht-Diabetikern auftreten. [Luft et al. 2000]

Die autonome Neuropathie kann sich sehr unterschiedlich äußern. Verschiedene Organsysteme können betroffen sein.

Die wahrscheinlich als erste bei Diabetikern zu beobachtende, durch eine autonome Neuropathie hervorgerufene Veränderung, ist die Ruhetachykardie, auch wenn sie wegen mangelnder Spezifität kaum verwendet werden kann. Im Mittel liegt die Ruheherzfrequenz bei Diabetikern etwa 10 Schläge höher als bei Vergleichskontrollen bei Nichtdiabetikern.

Weiterhin ist der Blutdruckabfall im Stehen das häufigste Symptom einer kardialen autonomen Neuropathie bei Diabetikern, wobei die Prävalenz von der Definition abhängt.

Sicher ist, dass Diabetiker häufiger an koronarer Herzkrankheit leiden, häufiger Herzinfarkte erleiden und nach einem stattgehabten Infarkt eine schlechtere Prognose haben als bei Patienten ohne Diabetes [Luft et al. 2000].

Der Gastrointestinaltrakt kann in unterschiedlicher Ausprägung ebenfalls betroffen sein.

Dabei fehlen eindeutige klinische Leitsymptome. Diabetiker haben ein erhöhtes Risiko für eine Cholelithiasis. Gastrale Funktionsstörungen bei Diabetikern haben ein komplexes Bild, welches einerseits durch autonome Innervationsstörungen als auch durch akute metabolische Faktoren beeinflusst sein kann. Obstipation ist das häufigste gastrointestinale Symptom bei Diabetespatienten (20%) [Luft et al. 2000].

Diarrhöen, bei denen eine primäre gastrointestinale Ursache nicht feststellbar ist, können vor allem bei Typ 1-Diabetikern mit langer Diabetesdauer und mikrovaskulären sowie neuropathischen Komplikationen auftreten. Typischer Weise wechseln Perioden mit erhöhter Stuhlfrequenz mit Phasen normaler oder verringerter Stuhlfrequenz. Nicht selten lässt sich eine Steatorrhoe nachweisen. Als Ursache vermutet man eine verringerte Motilität des Dünndarms aufgrund der autonomen Innervationsstörung. Weiterhin werden sowohl bei Typ 1- als auch bei Typ 2-Diabetikern im Vergleich zu Stoffwechselgesunden häufiger eine exokrine Pankreasinsuffizienz gefunden (Steatorrhoe) [Luft et al. 2000].

Es scheint, dass Passagestörungen des Gastrointestinaltraktes abhängig von der Glucose-Einstellung sind. Zudem sind sie abhängig von der Dauer des Diabetes [Horowitz et al. 1996, Folwaczny 1995]. Während bei Untersuchungen des peripheren Nervensystems die Eigenschaften einzelner Nerven (z.B. Nervenleitgeschwindigkeit) untersucht werden können, sind Funktionsuntersuchungen des autonomen Nervensystems komplexer und der Schädigungsort nicht eindeutig lokalisierbar.

Eine Korrelation zu psychischen Störungen, die eine hohe Prävalenz bei Diabetikern haben, ist im Sinne eines Reizdarmsyndroms mit zu berücksichtigen.

Erektile Dysfunktionen werden ebenfalls häufig bei Diabetikern beobachtet. Auch die Thermoregulation und Schweißsekretion ist bei vielen Patienten gestört. So kann besonders bei Typ 2-Diabetikern mit langjähriger Diabetesdauer eine diabetische Anhidrose auftreten. Diese ist meist im Zusammenhang einer diabetischen Retinopathie, Neuropathie und Nephropathie. Die Patienten zeigen Hitzeunverträglichkeit und zeigen bei Wärme starkes Schwitzen im Bereich der oberen Körperhälfte. Die untere Körperhälfte ist hingegen eher trocken und zeigt eine verminderte Schweißsekretion [Luft et al. 2000].

Die Pupillomotorik kann ebenfalls eingeschränkt sein, sodass die Pupille eine verminderte Fähigkeit besitzt, sich bei Dunkelheit zu erweitern [Luft et al. 2000].

Zur Pathogenese der diabetischen Neuropathie haben frühere Studien ergeben, dass vaskuläre als auch metabolische Faktoren zur Entstehung beitragen. Die Degeneration von Nervenfasern ist die Ursache für die verminderte Sensibilitätswahrnehmung [Cameron et al. 2001]. Biopsien des Suralisnervs von Patienten mit diabetischer Neuropathie weisen häufig auf mikrovaskuläre Defekte in den endoneuralen Gefäßen, sowie eine Membranverdickung, endotheliale Zellproliferation und Hypertrophie hin [Malik et al. 1993]. Die diabetische Neuropathie ist eine Komplikation, die mit der Erkrankungsdauer des Diabetes mellitus korreliert [Jeyarajah et al. 1986]. Besonders bei Typ-1-Diabetes zeigen Studien, dass eine gute Stoffwechsellage die Entstehung einer Polyneuropathie verzögert und den Verlauf positiv beeinflusst [THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP 1993].

Die Sekretion pankreatischer Polypeptide verläuft unter cholinergem vagaler Kontrolle [Schwartz 1983]. Die Sekretion scheint bei Patienten mit diabetischer Neuropathie vermindert zu sein [Glasbrenner et al. 1995].

2.1.5 Diagnostik der diabetischen Neuropathie

Die Diagnostik der diabetischen Neuropathie wird im Kapitel „Patienten und Methoden“ besprochen. Im Folgenden wird die Basis für die Anamneseerhebung aus „Praxisleitfaden der diabetischen Polyneuropathie“ dargestellt [Luft et al. 2000].

Die Anamnese zur peripheren Neuropathie sollte folgende Fragen beinhalten:

- Sind Ihre Beine oder Füße taub?
- Haben sie manchmal brennende Schmerzen in den Beinen oder Füßen?
- Sind Ihre Füße überempfindlich bei Berührung?
- Haben Sie manchmal Krämpfe in Ihren Beinen oder Füßen?
- Kribbelt es manchmal in Ihren Beinen oder Füßen?
- Können Sie manchmal die Bettdecke an Ihren Füßen nicht ertragen?
- Können Sie mit den Füßen beim Baden kaltes von warmem Wasser unterscheiden?
- Hatten Sie einmal eine offene Stelle am Fuß?
- Hat Ihr Hausarzt Ihnen gesagt, Sie hätten eine diabetische Nervenschädigung?
- Fühlen Sie sich die meiste Zeit schwach und kraftlos?
- Werden Ihre Beschwerden nachts stärker?
- Bekommen Sie beim Laufen Schmerzen in Ihren Beinen oder Füßen?
- Haben Sie beim Laufen ein normales Gefühl in Ihren Füßen?
- Ist die Haut an Ihren Füßen so trocken, dass sie manchmal aufbricht?
- Hat man bei Ihnen schon einen Zeh amputiert?

Alle diese Fragen sollen mit „ja“ oder „nein“ beantwortet werden.

[Feldman et al. 1994]

Diese Anamneseerhebung stellt jedoch lediglich eine grobe Orientierung bezüglich der pathologischen Entwicklung des neuropathischen Krankheitsverlaufs dar.

Die periphere Neuropathie wird mittels dreier Tests erfasst, wobei zwei pathologisch sein müssen um die Diagnose stellen zu können. Diese Untersuchungsmethoden werden im Kapitel „Patienten und Methoden“ dargestellt.

Zur Eingrenzung der autonomen Neuropathie, gibt es ebenfalls für die Anamnese vorgesehene Fragen, diese erreichen jedoch nur eine geringere Sensitivität.

Die Anamnese zur autonomen Neuropathie sollte beinhalten, ob folgende Beschwerden oder Erkrankungen vorliegen:

- Herzinfarkt oder Schmerzen?
- Schwindel beim Aufstehen?
- Schnelles Völlegefühl beim Essen?
- Unterzuckerung kurz (1 Stunde) nach dem Essen?
- Durchfallattacken ohne erkennbare Ursache?
- Langanhaltende Verstopfung?
- Auffällige große morgendliche Urinmengen?
- Schweißausbrüche beim Essen?

Auch diese Fragen sollen mit „ja“ oder „nein“ beantwortet werden. [Luft et al. 2000]

Die frühzeitige Diagnostik der diabetischen Neuropathie ist sehr wichtig um ggf. präventive therapeutische Maßnahmen einzuleiten. Es ist zu erwarten, dass in Zukunft neue Verfahren zur Diagnostik eingesetzt werden, die jedoch heute noch nicht ausreichend standardisiert sind bzw. deren Kosten-Nutzen-Verhältnis noch verbessert werden sollte [Papanas et al. 2011].

2.1.6 Therapie der diabetischen Neuropathie

Eine kausale Behandlung der diabetischen Neuropathie ist derzeit nicht möglich. Ziel in der Behandlung ist vor allem eine gut eingestellte Stoffwechsellage, die das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamen oder aufhalten soll. Der HbA1c sollte einen optimalen Wert von $\leq 6,5\%$ haben. Dieser Wert dokumentiert lediglich die Stoffwechseleinstellung der letzten acht Wochen. Es gilt zu beachten, dass sich die Neuropathie über Jahre bis Jahrzehnte entwickelt. Bei Typ1 Diabetes sollte eine gute Stoffwechsellage so früh wie möglich und so konstant wie möglich eingestellt sein [THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP. 1996]. Dabei bleibt zu erwarten, dass die Latenzzeit bis zum Auftreten der diabetischen Neuropathie bei Typ 1 Diabetikern verlängert, aber ihre Entstehung nicht verhindert werden kann. Bei Patienten mit Typ 2 Diabetes hat ein gut eingestellter Blutzucker entweder gar keinen Effekt oder verlangsamt nur die Entstehung der diabetischen Neuropathie [Ziegler et al, 2006 update].

Bei Vorherrschen einer Schmerzsymptomatik im Rahmen der diabetischen Neuropathie ergeben sich Therapieansätze durch Einnahme eines trizyklischen

Antidepressivums, eines Serotonin-Reuptake-Hemmers (SNRI) oder eines α -2- δ -Agonisten als First-line-Therapie. Zurzeit sind Duloxetin als SNRI und Pregabalin als α -2- δ -Agonist die bevorzugte Wahl. Kontraindikationen ergeben sich in Verbindung mit hepatischen oder kardiovaskulären Erkrankungen [Tsfaye et al. 2011].

Gestützt durch Metaanalysen zur Befundverbesserung der Neuropathieerkrankung ist in einigen Ländern das Antioxidans alpha-Liponsäure auf dem Markt [Ziegler et al. 2004].

Diese Säure wird Deutschland seit ca. 40 Jahren in der Neuropathiebehandlung angewendet [Luft et al. 2000]. Ziegler und seine Mitarbeiter können zeigen, dass unter der Behandlung mit 600 oder 1.200 mg/d intravenös täglich über knapp drei Wochen eine signifikante Verbesserung eines klinischen Scores zu beobachten ist [Ziegler et al. 1995]. Allerdings ist dieser Effekt in einer zweiten Studie nicht bestätigt worden [Ziegler 1999].

2.2 Exokrines Pankreas

Anatomisch befindet sich das Pankreas hinter dem Magen. Der exokrine Anteil ist für die Produktion von Verdauungsenzymen zuständig. Eine genaue Beschreibung findet sich unter Punkt 2.2.4.

2.2.1 Einblicke in die Historie des Pankreas und Pankreatitis

Sofern nicht anders gekennzeichnet, zitiert nach Modlin et al. 2002; 2003 und Hardt 2004, sowie „Diabetes in Medizin- und Kulturgeschichte“ 1989.

Die exokrinen und endokrinen Funktionen der Bauchspeicheldrüse, sowie die Rolle dieses Organs in Zusammenhang mit den verschiedenen klinischen Krankheitsbildern werden zum überwiegenden Teil erst im 19. und 20. Jahrhundert verstanden und bis heute sind viele Aspekte unklar.

Das Pankreas wird erstmals von babylonischen Geistlichen beschrieben, welche die Struktur dieses Organs als „Finger der Leber“ beschreiben. Hippokrates (460 – 377 v. Chr.) benutzt erstmals den Begriff Pankreas.

Verschiedene Gelehrte der vorchristlichen Zeit wie Aristoteles (384-322 v. Chr.), Herophilus (ca. 310 v. Chr.) und Eudemus (ca. 300 v. Chr.) setzen sich mit der Anatomie und Funktion der Bauchspeicheldrüse auseinander. Die von Eudemus

vorgeschlagene Verbindung zur Verdauungsfunktion gerät schnell wieder in Vergessenheit.

Galen (129 – 199 n. Chr.) sieht im Pankreas einen mechanischen Schutz für die in dessen Nähe gelegenen Gefäße und Nerven sowie den Gallengang. Weiterhin erkennt Galen, dass es sich um eine „zähe Flüssigkeit“ handelt, die dem Speichel ähnelt. Er erkennt auch, dass diese Flüssigkeit nicht wie der Gallensaft aus der Leber kommt, sondern aus einer anderen Drüse. Vermutlich meint er mit dieser Drüse das Pankreas. Ungeachtet der anatomisch recht genauen Beschreibung und auch der Wahrnehmung von Veränderungen am Organ kann Galen keine Zusammenhänge zur klinischen Funktion herstellen. Vesalius (1514 – 1564) beschreibt die anatomische Lage des Organs recht genau.

Brunner J.C. (1653 -1727) exstirpiert das Pankreas bei Hunden. Da die Hunde ohne Pankreas weiter leben, fressen und auch motorisch unauffällig sind, folgert er, dass es sich nicht um ein lebenswichtiges Organ handelt. 1791 benennt Samuel Sömmering das Pankreas in einem anatomischen Buch als „Bauchspeicheldrüse“. Heute noch trägt das Pankreas im deutschsprachigen Raum diesen Namen.

1889 wiederholen Mering und Minkowski die Exstirpation des Hundepankreas und stellen fest, dass die behandelten Tiere einen Diabetes entwickeln, der durch Reimplantation heilbar ist.

2.2.2 Epidemiologie der chronischen Pankreatitis

Die chronische Pankreatitis wird in den Industrienationen, aber auch mehr und mehr in Asien diagnostiziert [Rajesh et al. 2014]. Derzeit kann man einen weltweiten Anstieg erkennen, was möglicherweise mit einem steigenden Alkoholkonsum assoziiert ist.

Epidemiologische Studien zur chronischen Pankreatitis sind sehr ungenau, da nach verschiedenen Klassifikationssystemen bewertet wird und somit unterschiedliche Diagnosekriterien vorliegen. Weiterhin trägt eine Veränderung verschiedener Diagnosemethoden, sowie ein Rückgang der Leichenschauen zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen bei, die die Inzidenz derzeit nicht ausreichend sensitiv erfassen lassen.

In Deutschland beträgt die klinische Inzidenz in den Jahren 1988-1995 6,4 pro 100.000 Einwohner [Jupp et al 2010]. Die Inzidenz ist heute 6 bis 8 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner und Jahr [Siegmond et al. 2004].

Das mediane Erkrankungsalter wird bei der alkoholinduzierten Form zwischen 35 und 45 Jahren angegeben [Mössner et al 2010].

Das Erkrankungsalter ist abhängig von der Ätiologie, die wiederum mit der Geografie variiert. In Tabelle 1 sind mögliche Ursachen einer chronischen Pankreatitis dargestellt. Es ist ein Anstieg des Alkoholkonsums weltweit zu beobachten. Somit werden auch die Erkrankungszahlen der chronischen Pankreatitis steigen und die Kosten der Gesundheitssysteme in diesem Bereich [Jupp et al.2010].

Im internationalen Vergleich liegen verschiedene Daten zur chronischen Pankreatitis vor. Die Prävalenz der chronischen Pankreatitis ist in Europa unterschiedlich mit 40–70 Fällen pro 100.000 Einwohner [Bertschinger et al. 2004]. Eine Studie aus Holland berichtet über eine in Zukunft vermehrte Rate chronischer Pankreatitiden bei Frauen, aufgrund veränderter Lebensgewohnheiten mit gesteigertem Alkoholenuss in der weiblichen Bevölkerung [Spanier et al. 2008].

In Indien ist die Prävalenz mit 125/100.000 Einwohner recht hoch [Tandon et al. 2002]. Die Anzahl an Neuerkrankten zeigt in einer chinesischen Studie eine Erhöhung von 3,08/100.000 (1996) auf 13,52/100.000 (2003) [Wang et al. 2009]. In Indien und China ist die idiopathische Form der chronischen Pankreatitis mit 70% aller Erkrankten am häufigsten zu finden. Andere Länder, wie Australien oder Japan haben höhere Fallzahlen alkoholinduzierter chronischer Pankreatitiden zu verzeichnen [Garg et al. 2004].

Eine landesweite Umfrage in Japan ergibt eine Prävalenz von 45/100.000 [Lin et al. 2000].

Die westlichen Länder mit einer Prävalenz von 10-15/100.000 Einwohnern liegen deutlich unter Japan und Indien. Frankreich hat mit 26/100.000 eine relativ hohe Prävalenz in Europa [Lévy et al. 2006].

In Autopsie Studien zeigt sich eine Prävalenz der chronischen Pankreatitis bis zu 13 Prozent [Doerr W 1964, Olsen TS 1978]. Die Diskrepanz zwischen Klinik und Autopsie rührt wohl daher, dass die Diagnose klinisch häufig zu spät gestellt wird.

2.2.3 Chronische Pankreatitis und exokrine Pankreasinsuffizienz

Bei der chronischen Pankreatitis liegt ein Entzündungsprozess mit den typischen pathologischen Korrelaten vor. Das Drüsengewebe der Bauchspeicheldrüse wird zerstört und durch fibröses Bindegewebe ersetzt.

Ursächlich für die Auslösung des Entzündungsprozesses wird die Umwandlung eines Trypsinogens in Trypsin gesehen. Trypsin verursacht intrazellulären Stress, so dass über eine Freisetzung von Entzündungsmediatoren eine lokale Entzündung entsteht. Besondere Bedeutung hat dabei der relativ frühe Zeitpunkt des Beginns einer Fettgewebsnekrose. Im weiteren Verlauf werden Sternzellen aktiviert, welche dann zur Bindegewebsbildung führen. Die Chronifizierung einer Pankreatitis wird vermutlich verursacht, indem das neu gebildete Bindegewebe nicht mehr abgebaut wird. Man geht davon aus, dass rezidivierende Entzündungen zur Narbenbildung im Gangsystem führen und somit eine irreguläre Gangmorphologie entsteht [Mössner et al. 2010]. Klinisch imponieren typischerweise starke Oberbauchschmerzen (postprandial), welche bis in den Rücken ausstrahlen können. Eine therapeutische Option zur Ausheilung einer chronischen Pankreatitis existiert bisher nicht.

Die möglichen Ursachen für eine Entstehung der chronischen Pankreatitis sind in Tabelle 1 „Mögliche Ursachen für die Entstehung chronischer Pankreatitis“ nochmals zusammen gefasst:

Tabelle 1: Mögliche Ursachen für die Entstehung chronischer Pankreatitis

Toxisch
<ul style="list-style-type: none"> • Alkohol • Rauchen • Medikamente (Valproate, Phenacitin, Thiazide, Östrogen und Azathioprin)
Endogen
<ul style="list-style-type: none"> • Hypercalciämie, Hyperparathyreoidismus • Hyperlipidämie • Chronische Nierenfunktionsstörung
Infektionen
<ul style="list-style-type: none"> • HIV, Mumps virus, Coxsackie Virus • Echinococcus, Cryptosporidium
Genetisch
<ul style="list-style-type: none"> • CFTR Mutation (Zystische Fibrose transmembran conductance regulator) • PRSS1 Mutation (protease serin cationic trypsinogen) • SPINK1 Mutation (serine protease inhibitor Kazal)
Widerkehrende akute Pankreatitiden
Autoimmun
Verschiedene
<ul style="list-style-type: none"> • Gallensteine • Zustand nach Transplantation • Nach Bestrahlung • Gefäßerkrankung
Idiopathisch
<ul style="list-style-type: none"> • Early oder late onset • Tropische Pankreatitis

Tabelle modifiziert nach Braganza et al. 2011.

Bisher geht man davon aus, dass die Cholelithiasis die Hauptursache lediglich der akuten Pankreatitis ist. Eine Untersuchung zeigt jedoch, dass die Cholelithiasis auch eine Ursache der chronischen Pankreatitis sein kann [Hardt et al. 2001].

Bei Kindern mit Mukoviszidose kann häufig eine CFTR-Mutation die Ursache für eine chronische Pankreatitis sein. Oftmals werden chronische Pankreatitiden mit einer idiopathischen Ursache beschrieben, häufig sind dann doch genetische Abweichungen, wie CFTR-Mutationen zu finden [Witt 2010].

Laut Mössner et al. sind insgesamt bei 25 % der Patienten mit chronischer Pankreatitis genetische Risikofaktoren nachweisbar. Zudem kann es im Verlauf zu einem Auftreten eines Diabetes mellitus kommen. In Tabelle 2 sind die vier Stadien der chronischen

Pankreatitis beschrieben [Mössner et al. 2010]. In Tabelle 3 sind einige der Befundungskriterien der chronischen Pankreatitis dargestellt [Keith 2003].

Tabelle 2: Die chronische Pankreatitis eingeteilt in 4 Stadien

Stadium I	Präklinisches Stadium mit fehlender oder geringer Symptomatik
Stadium II	Klinische Symptome in Form von rezidivierenden akuten Schüben und sekundären Komplikationen; es finden sich bislang keine definitiven Zeichen einer chronischen Pankreatitis
Stadium III	Fortbestehen der akuten Schübe, Auftreten von sicheren Zeichen der chronischen Pankreatitis (z.B. Gangerweiterung, Verkalkungen), zunehmender Untergang von Pankreasgewebe
Stadium IV	Vollbilder der chronischen Pankreatitis mit exokriner und endokriner Insuffizienz sowie Verkalkungen; akute Schübe fehlen oftmals, die Schmerzen nehmen bei manchen Patienten ab

[Mössner et al. 2010]

Tabelle 3: Auflistung möglicher Befundungskriterien der chronischen Pankreatitis

Klinische Präsentation
Starke chronische Schmerzen
Gewichtsverlust und Mangelzustände
Exokrine Insuffizienz - Steatorrhoe
Pathologie in bildgebender Diagnostik
Diabetes
Gangveränderungen ERCP, MRCP
Glanduläre Kalzifikation—Ultraschall, CT
Zystenformation—Ultraschall , CT
Fokale Massenläsionen —CT, MRP

[Keith 2003]

Die Therapie der chronischen Pankreatitis besteht aus Schmerzmedikation, Steroiden / Enzymen sowie endoskopischen und chirurgischen Interventionen.

Zur Einteilung der akuten und chronischen Pankreatitiden gibt es verschiedene Klassifikationen:

Die Klassifikation von Marseille (1963) teilt akute und akut rezidivierende Pankreatitiden ein, abhängig von der Anzahl der Erkrankungsschübe. Die revidierte Marseille Klassifikation berücksichtigt die chronisch-obstruktive Form der Pankreatitis als Sonderform [Sarles 1963, Singer et al. 1985].

Weiterhin werden die Mukoviszidose und Hämochromatose als eigenständige Erkrankungen betrachtet und nicht zur chronischen Pankreatitis gezählt.

Die Pankreatitis-Klassifikation von Cambridge (1983) sieht die akute Pankreatitis als klinisch definierte Erkrankung. Hierbei sind Abdominalschmerzen sowie Erhöhung der Pankreasenzyme im Blut und Urin ausschlaggebend. Es werden keine morphologischen Veränderungen beschrieben. In dieser Klassifikation sind auch bildgebende Verfahren als diagnostisches Kriterium enthalten. ERCP, Sonographie und CT-Befunde werden unterschieden [Sarnar 1984].

Die Pankreatitis-Klassifikation von Marseille-Rom (1988) unterscheidet die akute von der chronischen Form. Die chronische Pankreatitis ist definiert als schmerzlose, persistierende oder rezidivierende schmerzhafte Erkrankung mit irreversiblen morphologischen Veränderungen. Es kommt zu einem progressiven Verlust der endo- und exokrinen Pankreasfunktion.

Die häufigste Ursache einer exokrinen Pankreasinsuffizienz ist die chronische Pankreatitis, gefolgt vom Pankreaskarzinom, Pankreasresektionen und Defektheilungen nach akuter Pankreatitis [Mössner et al. 2011].

Folge einer chronischen Pankreatitis kann eine exokrine Pankreasinsuffizienz sein, die unter Umständen klinisch stumm, d.h. ohne Beschwerden verläuft. Die exokrine Pankreasinsuffizienz kann jedoch auch von gelblich, übel riechenden Stühlen mit einem Gesamtstuhlgewicht von über 200 g pro Tag gekennzeichnet sein. Die Stuhlfettausscheidung beträgt dann mehr als 7 g/d. Bevor es zu einer Steatorrhoe kommt, muss ca. 90 % der exokrinen Pankreasfunktion verloren sein [Mössner et al. 2010]. Beträgt die exokrine Funktion nur noch 10% oder weniger kommt es zu einer verminderten Freisetzung verdauungsnotwendiger Enzyme (z.B. proteolytische Enzyme, Lipase, Bikarbonat, Elastase, Cholesterinesterase, Ribonuklease, Pankreas-alpha-Amylase). Die Folge ist eine Maldigestion. Mangelerscheinungen bzw. Schädigungen des Nervensystems durch z.B. einen Vitamin-E-Mangel infolge gestörter Fettresorption kommen eher selten vor [Keller et al. 2009]. Dem gegenüber sehen

Davidai et al., dass eine exokrine Pankreasinsuffizienz mit verminderter Resorption fettlöslicher Vitamine (Vitamin E) einen mögliche Schädigung des Nervensystems nach sich ziehen kann [Davidai et al. 1986]. Bei chronischer Pankreatitis zeigt sich häufig, auch ein mit der exokrinen Insuffizienz im Zusammenhang stehender Vitamin D3-Mangel. Daraus ergibt sich folglich eine negative Calciumbalance und eine Beeinflussung des Knochenstoffwechsels [Teichmann et al. 2007].

Patienten mit Diabetes mellitus haben ebenfalls häufig eine gestörte exokrine Funktion. Ungefähr 52% der Typ1- und 35 % der Typ 2-Diabetiker weisen pathologische Elastase-1-Werte auf [Hardt et al. 2003 a, Hardt et al 2003 b, Icks et al. 2001]. In einer anderen Untersuchung wird ebenfalls festgestellt, dass die exokrine Pankreasinsuffizienz häufiger bei Patienten mit Diabetes mellitus vorkommt (36 %), als in einer nicht-diabetischen Kontrollgruppe (5%). Weiterhin wird festgestellt, dass eine exokrine Pankreasinsuffizienz öfter bei übergewichtigen Diabetes-Patienten vorkommt, als bei normalgewichtigen Diabetespatienten [Nunes et al. 2003]. Näheres zur Verbindung des Diabetes mellitus und exokriner Pankreasinsuffizienz wird im Kapitel 2.2.4. beschrieben.

2.2.4 Exokrines Pankreas und Diabetes mellitus

Das Pankreas ist ein Organ, welches aus einem exokrinen und einem endokrinen Anteil besteht. Im exokrinen Anteil finden sich zu Inseln angeordnete endokrine Zellen (Langerhans-Inseln). Diese Inseln bestehen zu 20 % aus A-Zellen, zu 75% aus B-Zellen und zu 5% aus D-Zellen.

Die A-Zellen sind für die Glucagonbildung zuständig, die B-Zellen für die Insulinproduktion und die D-Zellen sind für die Bildung von Somatostatin verantwortlich.

Der exokrine Anteil des Pankreas ist histologisch nach dem Prinzip einer azinösen Drüse aufgebaut. Täglich werden 1,5 – 2 l Pankreassaft produziert. Dieser Saft enthält Wasser, Ionen und Enzyme. Der exokrine Anteil ist für die enzymatische Aufspaltung der Nahrung zuständig, während der endokrine Anteil für die Regulation des Blutzuckers verantwortlich ist.

Durch die physiologische Überproduktion von Enzymen, kommt es erst bei einem Funktionsausfall von ca. 90% zu einer klinischen Manifestation einer Maldigestion [Mössner et al. 2010]. Dabei ergibt sich die Frage der Verbindung zwischen Diabetes mellitus, der durch eine Störung des endokrinen Teils verursacht ist und dem daraus folgenden Funktionsverlustes des exokrinen Pankreas. Wie oben aufgeführt liegen die

endokrinen Zellen als Inseln angeordnet im Gewebe des exokrinen Anteils des Organs und somit besteht eine enge anatomische und physiologische Verbindung.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus kommt es zu morphologischen Veränderungen im Gesamtorgan, wobei diese besonders bei Typ 1 Diabetes ausgeprägt sind [Goda et al. 2001].

Als pathophysiologische Theorie könnte eine Atrophie des exokrinen Gewebes durch einen Verlust der Insulinproduktion entstehen. Die daraus resultierende Fibrose des Pankreas könnte die Folge einer Angiopathie oder Neuropathie sein. Andere pathogenetische Konzepte erklären die exokrine und endokrine Fehlregulation als die Folge eines pathologischen Prozesses, der das Organ als Gesamtes angreift. Ein primärer Prozess im exokrinen Gewebe kann jedoch auch für die Entstehung eines Diabetes mellitus ursächlich sein [Hardt et al. 2000].

Creutzfeld und Mitarbeiter machen 2005 eine Studie zur exokrinen Pankreasfunktion bei Diabetes Typ 1 Patienten. Ihre Ergebnisse lassen darauf schließen, dass bei manchen Patienten ein früherer pathologischer Prozess in der Pathogenese von Typ1 Diabetes das endokrine wie auch das exokrine Gewebe beeinträchtigt hat [Creutzfeld et al. 2005]. Eine stattgehabte Virusinfektion kann beispielsweise so ein ursächlich pathologischer Trigger sein [Gamble et al. 1973]. Die Einführung der Messung der fäkale Elastase-1 Konzentration ermöglicht größere Patientengruppen mit Diabetes mellitus auf exokrine Pankreasinsuffizienz zu untersuchen [Ewald et al. 2009].

Die Prävalenz von Typ-1 Diabetikern mit exokriner Pankreasinsuffizienz beträgt 50 – 60 %. Typ-2 Diabetiker haben eine etwas geringere Prävalenz von 35 – 40 % [Hardt et al. 2003 a, Hardt et al. 2003 b, Icks et al. 2001].

Folgende Theorien beschreiben den Zusammenhang zwischen exokriner Pankreasinsuffizienz und Diabetes mellitus.

- Insulin hat einen trophischen Effekt auf das Drüsengewebe des Pankreas. Fehlt Insulin, kommt es zur Atrophie des gesamten Organs.
- Die Hormone der Pankreas Inseln haben regulatorische Funktionen für das exokrine Gewebe und diese sind bei Diabetes vermindert.
- Autonome Neuropathie führt zu verminderten enteropankreatischen Reflexen und exokriner Dysfunktion.

- Diabetische Angiopathie verursacht unter Umständen arterielle Läsionen und führt zu Pankreasfibrose und Atrophie des exokrinen Anteils.
- Erhöhte Spiegel der Hormone, welche Gegenspieler zum Insulin sind, rufen Veränderungen der Langerhansinseln hervor, die zur Unterdrückung der exokrinen Funktionen führen. Chronische Glukagonerhöhung – wie man es bei Diabetes findet, kann Atrophie und exokrine Dysfunktion hervorrufen. Somatostatin, welches die exokrine Sekretion vermindert, ist in Streptozotocin-Diabetes – Ratten erhöht.
- Diabetische Azidose könnte eine milde Pankreatitis hervorrufen.
- Eine chronische Pankreatitis könnte häufiger als bisher angenommen die Ursache eines Diabetes mellitus sein.

[Hardt et al. 2000]

2.3 Pankreasdiagnostik

Die Pankreasdiagnostik setzt sich aus Anamnese, körperlicher Untersuchung und klinischer Symptomatik zusammen. Invasive und nicht-invasive Methoden können im Zusammenhang mit Anamnese, körperlicher Untersuchung und klinischer Symptomatik eine Diagnose sichern.

Verschiedene Methoden zur speziellen Pankreasdiagnostik werden in den folgenden Kapiteln besprochen.

2.3.1 Bildgebende Verfahren

Nicht-invasive bildgebende Verfahren: transabdominelle Sonografie, Computertomografie (CT) und MRCP.

Die transabdominelle Sonografie ist kostengünstig, risikofrei und eine weit verbreitete Untersuchungsmethode, die eine komplette Darstellung des Organs ermöglicht. Aus diesen Gründen wird sie sehr häufig eingesetzt und den anderen Verfahren zunächst vorangestellt verwendet.

Diese Untersuchungsmethode ist sehr sensitiv für die Diagnostik einer akuten Pankreatitis, jedoch relativ unsicher zur Diagnose einer fettigen Nekrose [Reuss et al. 1993]. Aus diesen Gründen ist häufig eine weiterführende Diagnostik unerlässlich. Mit fortgeschrittenen Krankheitsstadien steigt die Sensitivität dieser diagnostischen Maßnahme.

Die transabdominelle Sonografie ermöglicht engmaschige Kontrollen des Patienten. Sie erlaubt Rückschlüsse auf die Größe und Kontur des Organs, sowie

Oberflächenveränderungen, Dilatation und Verlauf des Pankreasgangs. Pseudozysten, Abszesse und Nekrosen können ggf. ebenso dargestellt werden.

Computertomographie (CT): Ihr Vorteil ist zum einen die Standardisierbarkeit als auch die Unabhängigkeit vom Untersucher. Zusätzliche Kontrastmitteluntersuchungen können die Aussagekraft erhöhen. 1982 wird in einer Studie gezeigt, dass in 74% das CT als alleiniges diagnostisches Mittel ausreicht und keine weiteren zusätzlichen Untersuchungen gemacht werden müssen [Freeny et al. 1982].

Da das CT eine ca. 30% höhere Sensitivität gegenüber der Sonografie aufweist, lässt sich sicherer unterscheiden, ob es sich um eine maligne oder inflammatorische Ursache handelt [Hessel et al. 1982]. Durch die Strahlenbelastung dient dieses Verfahren jedoch nicht zur engmaschigen Kontrolle des Patienten.

Die Magnetresonanzcholangiopankreatikographie (MRCP) hat im Vergleich zu ERCP und CT keine Strahlenbelastung für den Patienten. Da die MRCP genügend diagnostische Vorteile aufweist kann sie zunächst als erste Untersuchungsmethode – noch vor der ERCP verwendet werden [Albert et al. 2002].

Invasiv bildgebende Verfahren sind: ERCP und Endosonographie.

Die ERCP eignet sich gut um Veränderungen im Pankreasgangsystem festzustellen [Mayerle et al. 2013]. Sie wird teilweise nur noch therapeutisch eingesetzt z.B. bei chronischer Pankreatitis [Mayerle et al. 2013]. Die ERCP ist jedoch auch kostenintensiv, aufwendig und relativ risikoreich für den Patienten. Der große Nachteil ist die häufig auftretende akute post-ERCP-Pankreatitis. Dies tritt in 1-8 % der Fälle auf [Häfner et al. 2005]. Die ERCP kann, wie oben geschrieben nicht nur diagnostisch, sondern auch therapeutisch bei akuter und chronischer Pankreatitis angewendet werden [Albert et al. 2002, Lee et al. 2012]. Zusätzlich erlaubt sie intraductalen Ultraschall (IDUS), Pankreatoskopie und Bürstenzytologie [Albert et al. 2002].

Eine weitere bildgebende invasive Methode ist die Endosonografie (EUS). Im Zusammenhang mit dieser Untersuchungsmethode ist auch eine Feinnadelpunktion des Pankreasgewebes möglich, sodass auch Gewebeproben entnommen und untersucht werden können. Es ist sogar möglich bei bekannter chronischer Pankreatitis eine exokrine Insuffizienz des Pankreas zu diagnostizieren um dann eine Enzyersatztherapie zu beginnen [Dominguez-Munoz et al. 2012].

EUS wird teilweise so spezifisch und effektiv wie die ERCP beurteilt, wenn es um die Diagnostik der chronischen Pankreatitis geht [Hollerbach et al. 2001].

Nach neuerer Einschätzung haben ERCP (80-100%) und MRCP (98%) beide eine sehr hohe Spezifität, in der Sensitivität liegt die MRCP mit 88% etwas höher als die ERCP mit 70-80%.

Wie erwartet liegt die EUS in Sensitivität (80-100%) und der Spezifität (80-100%) deutlich höher als die normale Sonografie. Diese weist eine Sensitivität von 60-81% auf und besitzt eine Spezifität von 70-79% [Mayerle et al. 2013].

Jegliche morphologische Veränderungen im Organ, wie z.B. Kalzifizierungen als auch eine Dilatation des Pankreashauptganges, die in einer bildgebenden Darstellung oder während chirurgischer Intervention festgestellt werden, können indirekt eine exokrine Pankreasinsuffizienz bei chronischer Pankreatitis nachweisen [Dominguez-Munoz 2011].

2.3.2 Testverfahren zur exokrinen Pankreasfunktion

Für die Untersuchung der exokrinen Pankreasfunktion haben Mayerle et al. 2012 ebenfalls eine Tabelle (Tabelle 4) zur Sensitivität und Spezifität zusammengestellt. Dabei werden verschiedene Untersuchungsparameter wie dargestellt zugrunde gelegt.

Tabelle 4: Sensitivität und Spezifität diagnostischer Verfahren zur exokrinen Pankreasfunktion

Test	Leichte exokrine Insuffizienz Sensitivität (%)	Moderate exokrine Insuffizienz Sensitivität (%)	Schwere exokrine Insuffizienz Sensitivität (%)	Spezifität (%)
FEC 1 (Stuhlelastase)	54%	75%	95%	85%
Qualitative Stuhlfettbestimmung	0%	0%	78%	70%
Chymotrypsinaktivität im Stuhl	<50%	ca. 60%	80-90%	80-90%
13C-Atemtest (gem. Triglyceride)	62-100%	62-100%	90-100%	80-90%

[Mayerle et al. 2012]

2.3.3 Direkte Pankreasfunktionstests

Zu den direkten exokrinen Pankreasfunktionstests gehören der Sekretin-Pankreozymin-Test und der Lundh-Test.

Der Sekretin-Pankreozymin-Test ist der Goldstandard der Pankreasfunktionsdiagnostik. Hierbei wird, nach Platzierung einer Duodenalsonde und nach Stimulation mit Sekretin und Cholezystokinin-Pankreozymin (oder Sekretin und Caerulein), der Duodenalsaft über meistens eine Stunde gesammelt und anschließend die Bikarbonatkonzentration und Enzymsekretion von Amylase und Lipase bestimmt [Lankisch et al 1999, Keller et al. 2009]. Da Cholezystokinin nicht mehr erhältlich ist, wird dieser Test nicht mehr durchgeführt.

Beim Lundh-Test erfolgt die Stimulation durch eine definierte Testmahlzeit.

Der Nachteil dieses direkten Pankreasfunktionstests ist zum einen der hohe technische Aufwand, die Kosten und nicht zuletzt auch die geringe Verbreitung dieser Tests. Nicht alle Universitätskliniken verfügen über Möglichkeiten zur Durchführung dieser diagnostischen Methoden [Lankisch et al. 1999].

2.3.4 Indirekte Pankreasfunktionstests

Zu den indirekten exokrinen Pankreasfunktionstests gehören der Pancreolauryl-Test, die Chymotrypsin-, die Elastase-1-Bestimmung sowie die quantitative Stuhlfettanalyse. Zusätzlich gibt es den ¹³C-Atemtest.

Beim Pancreolauryl-Test wird zusammen mit der Testmahlzeit Fluoreszeindilaurinsäureester verabreicht, der durch pankreasspezifische Cholinesterase gespalten wird. Das abgespaltene Fluoreszein wird absorbiert und mit dem Urin ausgeschieden. Um eine individuelle Resorptions- oder Leberstoffwechselstörung beziehungsweise eine Niereninsuffizienz auszuschließen, erfolgt an einem Kontrolltag der Test mit alleiniger Fluoreszeingabe. Aus der Ausscheidung am Testtag (T) und am Kontrolltag (K) wird der T/K-Quotient ermittelt. Fehlerquellen sind die nicht zeitgerechte Einnahme der Testtabletten in der Mitte des Testfrühstücks bzw. die nicht präzise Urinsammlung während der Zeit des Testverlaufs [Lankisch et al. 2000].

Bei der Elastase-1-Bestimmung ist lediglich eine Stuhluntersuchung nötig, in welcher die Elastasekonzentration mithilfe eines Enzymimmunoassays gemessen wird. Die Elastase-1 wird von den Drüsenzellen des Pankreas produziert und verändert sich während der Darmpassage nicht [Schäppi et al. 2002]. Genauer Ablauf der Stuhlanalyse ist im Kapitel „Material und Methoden“ beschrieben. Dieses nicht-invasive Verfahren ist in der Anwendung weit verbreitet um die exokrine Pankreasinsuffizienz zu

diagnostizieren. Die diagnostische Zuverlässigkeit liegt bei 92 % [Carroccio et al. 2001].

Für die Chymotrypsin-Bestimmung wird ebenfalls der Stuhl des Patienten untersucht. Chymotrypsin ist ebenfalls ein Pankreasenzym welches Eiweiß spaltet, seine Aktivität wird bestimmt.

Im Vergleich zum Sekretin-Cholezystokinin-Test ist die Chymotrypsin-Bestimmung weniger aussagekräftig. Sie gibt jedoch wertvolle diagnostische Informationen bei Patienten mit einer ausgeprägten exokrinen Pankreasinsuffizienz [Durr et al. 1978].

Beim ^{13}C -Atemtest wird ein markiertes Substrat oral mit einer Testmahlzeit gegeben. Nach der intraduodenalen Aufspaltung des Substrats durch spezifische Pankreasenzyme, werden die ^{13}C -markierten Metaboliten freigegeben, diese werden vom Darm aufgenommen und in der Leber metabolisiert. Durch den hepatischen Metabolismus, wird $^{13}\text{CO}_2$ freigegeben und mit der Luft ausgeatmet. Die Menge an ausgeatmetem $^{13}\text{CO}_2$ zeigt indirekt die exokrine Pankreasfunktion. Gemessen werden kann dies mit Massenspektrometrie oder Infrarot-Analyse. Dieser ^{13}C -Atemtest ist eine akkurate Methode und kann verwendet werden, als Therapiekontrolle der Enzymersatztherapie bei der Fettverdauung. [Dominguez-Munoz et al. 2007]. Diese Methode steht allerdings bisher nur an sehr wenigen Zentren zur Verfügung.

Die ^{13}C -Atemtests können als indirekte Pankreasfunktionstests (insbesondere auch in der Pädiatrie) Eingang in die Diagnostik der exokrinen Pankreasfunktion finden. Eine Anwendung zur Therapiekontrolle während Pankreasenzymsubstitution ist ebenfalls möglich. Die teilweise sehr hohen Substratkosten, fehlende Standardisierung und der hohe zeitliche Aufwand (Testdauer ca. 6 h) beschränken den praktischen Einsatz in der klinischen Routinediagnostik [Braden et al. 2003].

Der Atemtest wird als gute diagnostische Methode zur Einordnung der Fett-Malabsorption und exokriner Pankreasinsuffizienz angesehen [Ventrucci et al. 1998].

3. Patienten, Methoden und Definitionen

3.1 Arbeitshypothese

Die vorliegende Arbeit soll dazu beitragen zu klären, ob es eine Interaktion zwischen exokriner Pankreasinsuffizienz und diabetischer Neuropathie gibt.

Wir gehen davon aus, dass der exokrine Anteil des Organs nur unzureichend stimuliert wird und sich eine Funktionsverminderung bzw. ein Funktionsverlust einstellt.

3.2 Patienten

Die Auswertung der vorliegenden Studie wird mit Patientenakten der Medizinischen Poliklinik III des Universitätsklinikums Gießen (Leitung: Prof. Dr. med. R.G. Bretzel) durchgeführt. Es handelt sich um eine retrospektive Analyse aller Akten von Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.2000 bis zum 31.12.2010 (120 Monate), stationär oder ambulant in der Poliklinik behandelt worden sind und bei denen ein Diabetes mellitus bekannt gewesen ist. Aufnahmekriterien in die Untersuchung sind vorhandene Daten zur Neuropathie-Messung, sowie die Bestimmung der fäkalen Elastasekonzentration. Die Durchführung der Arbeit erfolgt mit Zustimmung der Giessener Ethikkommission am 24.05.2013.

Das untersuchte Patientenkollektiv umfasst 416 Patienten (239 Männer und 177 Frauen).

In die statistische Auswertung werden nur Patienten eingeschlossen, bei denen die nötigen Angaben vollständig vorhanden sind.

Folglich kann bei den unterschiedlichen Korrelationen die Anzahl an untersuchten Patienten schwanken. Leider liegen nicht bei allen Patienten vollständige Daten vor. Für die statistische Auswertung stehen aufgrund des großen Ausgangskollektivs ausreichend Daten zur Verfügung.

3.3 Methoden

3.3.1 Standardisierter Datenerhebungsbogen

Mithilfe eines standardisierten Datenerhebungsbogens werden retrospektiv Patientendaten erhoben. Wie bereits beschrieben, stammen alle Angaben aus archivierten Patientenakten der Medizinischen Poliklinik III des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen.

Der Datenerhebungsbogen enthält 15 Variablen. Folgende Parameter sind beinhaltet:

- persönliche Patientendaten (Geschlecht, Alter)
- Diabetes-mellitus-Parameter (Typ, Dauer, HbA1c, Insulinpflichtigkeit)
- Retinopathie
- Nephropathie
- orale Antidiabetika mit Spezifizierung (Metformin, Sulfonylharnstoff)
- koronare Herzkrankheit (KHK)
- fäkale Elastasekonzentration (FEC)
- pancreatic exocrine insufficiency (PEI)
- autonome Neuropathie
- periphere Neuropathie
- „irgendeine Neuropathie“ (autonome oder periphere Neuropathie)

Es können nicht alle Variablen für alle Patienten erfasst werden. In der späteren statistischen Auswertung werden bei den verschiedenen Korrelationen nur jene Patienten berücksichtigt werden, bei denen auch die nötigen Parameter vorhanden sind.

3.3.2 Befundungskriterien der Neuropathie (periphere, autonome)

Zur Diagnostik der peripheren Neuropathie werden drei verschiedene Untersuchungen durchgeführt:

Die erste Untersuchung ist die Biothesiometrie, eine Überprüfung des Vibrationsempfindens. Sie wird an Metacarpale II (Zeigefinger), sowie an Metatarsale (Großzehe) und Tibia (Schienbein) durchgeführt. Der Patient muss sagen, ab wann er die Vibration spürt (VPT) und ab wann er die Vibration nicht mehr spürt (VDT).

Der Vibrationsgrenzbereich ist dann der Durchschnitt von VDT und VPT, wobei die Ergebnisse altersabhängig sind und anhand einer Tabelle interpretiert werden. Diese Tabelle ist dem Untersuchungsgerät beigelegt. Werte die unterhalb der Linie (in Form einer Treppe) sind, werden als pathologisch angesehen. Praktisch bedeutet dies, dass die Vibration sehr stark sein muss, damit der Patient sie überhaupt wahrnehmen kann. Die Einheit ist μ Meter. Bei dem untersuchenden Gerät handelt es sich um das sogenannte „Vibrameter Type IV“ der Firma Somedic.

Der zweite notwendige Test ist die Temperaturdiskrimination. Es wird überprüft in wie weit der Patient einen Temperaturunterschied erfühlen kann. Dieser Test erfolgt am rechten und linken Fuß (auf dem Rücken des großen Zehs), sowie an der rechten Hand (am Daumenballen). Die Messeinheit ist hier Grad Celsius.

Zur Durchführung dieses Tests muss der Patient einerseits die Temperatur an einem Metallstab des (ausgehend von einem speziellen Computer) Geräts vergleichen, sowie die Differenzierung der Temperatur einer kalten Metalloberfläche (zum Beispiel eines Reflexhammers) und einer Plastikoberfläche (oder die Gummiseite des Reflexhammers). Kann der Patient eine Temperaturdifferenz von unter 4 °C erfassen so gilt er als physiologisch unauffällig. Werte größer 4 °C Grad Temperaturdifferenz werden als pathologisch gewertet. Das zu dieser Messung verwendete Gerät ist das „Axon Neuroscreen small fibre“ der Firma Axon GmbH.

Die dritte Untersuchung dient der Messung der Nervenleitungsgeschwindigkeit. Diese Untersuchung kann für den Patienten unter Umständen unangenehm oder leicht schmerzhaft sein. Hierzu werden dem Patienten kleine Elektroden auf die Haut geklebt. Über diese Elektroden erfolgt eine an Intensität zunehmende elektrische Reizung der dort verlaufenden Nerven. Ein Computer berechnet die Nervenleitgeschwindigkeit, nachdem man den Abstand der Elektroden in cm eingegeben hat.

Es werden folgende vier Nerven untersucht: N. medianus, N. peroneus (motorisch) und N. medianus, N. suralis (sensorisch). Die Nervenleitungsgeschwindigkeit wird in Meter pro Sekunde angegeben und sollte im Bereich zwischen 35 und 40 oder darüber liegen. Werte darunter gelten als pathologisch. In unserem Patientengut ist jedoch teilweise die motorische Messung des N. peroneus, sowie die sensorische Messung des N. suralis nicht erfolgt, die Beurteilung der peripheren Neuropathie erfolgt anhand der Messung der übrigen Parameter. Das zur Untersuchung verwendete Gerät ist das „Viking Quest“ der Firma Viasys.

Für die Diagnose „Periphere Neuropathie“, müssen zwei der drei genannten Untersuchungen pathologisch ausfallen.

Die Diagnostik der autonomen Neuropathie wird mit folgenden Untersuchungen durchgeführt:

- Valsalva-Test
- Expiration-Inspiration-Test
- Aufstehetest (Ewing-Test, Orthostase)
- Ruhe-Test

In den ausgewerteten Patientenunterlagen wird nur bei einem von 416 Patienten der Valsalva-Test durchgeführt. Aus diesem Grund wird hier auf die weitere Darstellung verzichtet.

Bei dem Expirations-Inspirations-Test wird der Patient gebeten sechs Mal pro Minute tief ein- und auszuatmen. Dabei sollte es unter physiologischen Umständen bei der Inspiration zu einem Anstieg der Herzfrequenz, bei Expiration zu einem Abfall der Herzfrequenz kommen.

Während der dreiminütigen Untersuchung läuft bei dem Patient parallel eine EKG-Ableitung. Zusätzlich wird dem Patient ein Band um den Bauch oder Brustkorb gelegt, welches einem Computer die Intensität der Atmung durch Dehnung übertragen soll. Die Beurteilung dieser respiratorischen Sinusarrhythmie (RSA) ist altersabhängig und berechnet sich aus der Differenz der höchsten Herzfrequenz während der Einatmung und der niedrigsten Herzfrequenz während der Ausatmung. Zur Auswertung der Testergebnisse liegt eine Tabelle vor.

Bei dem Ewing-Test (Aufstehetest) befindet sich der Patient unter Ruhebedingungen in liegender Position. Auf Aufforderung steht er so schnell wie möglich auf und bleibt für mindestens eine Minute stehen. Gemessen wird die Änderung der Herzfrequenz (Brustwandableitungen), ausgelöst durch die Volumenverschiebung in die unteren Extremitäten. Der Messparameter hierzu ist das Ewing-Ratio (oder 30:15 Ratio). Dies ist das Verhältnis des längsten RR-Intervalls um den 30. Herzschlag nach dem Aufstehen zu dem kürzesten RR-Abstand um den 15. Herzschlag.

Ein weiterer Aufstehetest ist der Orthostase-Versuch. Der Blutdruck des Patienten nach Möglichkeit im Abstand von einer Minute sowohl im Liegen, als auch im Stehen gemessen. Der Patient sollte mindestens 5 Minuten liegen und im Anschluss 5 Minuten stehen.

Während dieser 5 Minuten wird der Blutdruck jede Minute gemessen. Aus den 5 Messungen wird dann ein Mittelwert des Blutdrucks vom Computer errechnet.

Zielparameter bei diesem Test sind der systolische und der diastolische Blutdruckabfall, ausgelöst durch das Stehen und die damit verbundene Volumenverschiebung in die untere Extremität.

Eine Differenz der mittleren gemessenen Blutdrücke zwischen Liegen und Stehen von mehr als 20 mmHg sind pathologisch.

Der Ewing-Test und der Orthostase-Test werden gleichzeitig durchgeführt, da der Patient bei beiden Tests in derselben Untersuchungsposition ist.

Beim Gesunden sind die Änderungen in Herzfrequenz (Ewing-Test) und Blutdruck (Orthostase-Versuch) gering, beim erkrankten Diabetiker kommt es zum Abfall des systolischen und diastolischen Blutdrucks. Als Diagnosekriterium wird häufig nur der systolische und nicht der diastolisch Blutdruckabfall verwendet.

Für den Orthostase- und den Ewing-Test wird das Gerät „Bosotron 2“ der Firma Bosch&Sohn verwendet.

Beim sog. Ruhetest wird bei einem liegenden Patienten für 5 min. ein EKG aufgezeichnet. Anschließend wird für weitere 5 min. ein EKG im Stehen aufgezeichnet. Geeignet zur Beurteilung ist der Variationskoeffizient.

Zur Diagnosestellung der autonomen Neuropathie müssen zwei Tests im pathologischen Bereich angesiedelt sein.

In der Verlaufskontrolle wird Diabetespatienten angeraten, die Untersuchungen zur Diagnostik der peripheren und autonomen Neuropathie einmal jährlich vornehmen zu lassen.

3.3.3 Fäkale Elastase –1

Die Messung der fäkalen Elastase-Konzentration erfolgt mittels einer Stuhlprobe. Diese wird mit dem Test „Quantitative Bestimmung der pankreatischen Elastase 1 –Stuhltest“ der Firma SCHEBO TECH GmbH (aus Gießen) bestimmt. Diese Bestimmungsmethode basiert auf einer Bestimmung der Enzymkonzentration mit Hilfe von spezifischen Antikörpern, enzyme linked immuno sorbent assay, ELISA. Eine Mikrotiterplatte, die mit einem monoklonalen Antikörper beschichtet ist, erkennt nur humane pankreatische Elastase. Durch die Bindung am Antikörper wird die Elastase 1 mobilisiert. In einem weiteren Schritt folgt eine Inkubation mit einem zweiten monoklonalen Antikörper gegen Elastase 1. Dieser, mit Biotin markierte Antikörper, reagiert in der nächsten Inkubation mit einem Konjugat von Peroxidase und Streptavidin. Durch die Peroxidase wird das Substrat 2,2'-Azino-bis-(3-ethylbenzothiazolin-6-sulfonsäure)Diammoniumsalz (ABTS) oxidiert. Das oxidierte ABTS wird anschließend fotometrisch mit einer Wellenlänge von 405 nm gemessen. Die Enzymkonzentrationen der Proben werden mit den bekannten Enzymkonzentrationen der Standards verglichen (gemäß Herstellerangaben).

Es handelt sich hierbei um ein steroidbindendes Protein, welches eine Endoprotease des Verdauungsenzymsekrets des Pankreas darstellt. Im Gegensatz zu anderen Verdauungsenzymen wird die Elastase-1 während der Darmpassage nicht gespalten und reichert sich im Stuhl in ca. 5facher Konzentration (als im duodenalen Pankreassekret) an.

Besteht eine exokrine Insuffizienz der Bauchspeicheldrüse, so weist die Elastase-1 verminderte Stuhlkonzentration auf, was sie zu einem wichtigen Marker der exokrinen Funktionsprüfung macht. [Sziegoleit et al. 1989].

Die Ergebnisse werden wie folgt gewertet (nach Testanleitung):

Werte > 200 µg/g · normale exokrine Funktion des Pankreas

Werte von 100 – 200 µg/g · mittlere - leichte exokrine Insuffizienz

Werte < 100 µg/g · schwere exokrine Insuffizienz des Pankreas

In der vorliegenden Arbeit werden die oben aufgeführten Diagnosekriterien als Maßstab zugrunde gelegt.

3.3.4 HbA1c

Dieser Wert stellt einen Blutzuckerspiegel-Langzeitparameter zur retrospektiven Abschätzung des mittleren Blutzuckers bei Diabetes mellitus dar. Die Glykosilierung des Hämoglobins führt zunächst zu einer instabilen Aldimin-Form, die in eine stabile Ketamin-Form übergeht, welche aus drei Unterfraktionen besteht. Die häufigste dieser Unterfraktionen (75 – 80 %) ist das HbA1c.

HbA1c lässt auf die Blutzuckerstoffwechsellage des Patienten über die letzten 8 Wochen schließen. Beeinflusst wird der Wert vor allem durch verkürzte Erythrozytenlebenszeit, Niereninsuffizienz, Hyperlipoproteinämie, Alkoholabusus und Schwangerschaft [Kerner et al. 2011]. Zur Bestimmung des HbA1c gibt es grundsätzlich verschiedene Verfahren. In der medizinischen Poliklinik in Gießen wird die HbA1c-Bestimmung mit einem Gerät der Firma Siemens (Gerätename „Dimension“, Version des Geräts: Xpand Plus) nach folgendem Messprinzip durchgeführt:

Zur Trennung der HbA1ab-, HbF-, HbA1c-, HbA0-, HbS- und HbC-Fractionen werden die Proben zuerst durch einen Vorfilter, der Verunreinigungen aus dem Hämolysat filtriert, geleitet und anschließend der Säule zur Trennung zugeführt. In der Säule befindet sich körnig gepacktes Hartgel, welches aus Methacrylsäure-Polymeren und Methacrylatester besteht. Diese Partikel sind mit unpolaren 18 Kohlenstoffatome langen Kohlenwasserstoffen belegt (modifiziert) und werden als RP-18 bezeichnet. Da die Säulenpackung dieser Partikel einen hohen Widerstand gegen den Flüssigkeitsstrom hat, muss das Laufmittel mit hohem Druck durch die Trennsäule gepumpt werden. Glucose und andere Monosaccharide reagieren konzentrationsabhängig mit freien Aminogruppen der für sie erreichbaren Proteine. Auf der Seite der Proteine sind der pH-Wert der einzelnen Aminogruppen und die benachbarte Polypeptidkonfiguration für die Reaktionsgeschwindigkeit entscheidend. Diese irreversible nicht-enzymatische Reaktion wird als Glykierung bezeichnet. Diese führt zu einem Verlust positiver Ladungen auf der Oberfläche des Hämoglobinmoleküls. Auf schwachen Kationenaustauschern werden die Glykohämoglobine bei ansteigenden Ionenkonzentrationen und / oder sinkendem pH vor den unglykierten Hämoglobinen eluiert.

Eluent A eluiert Hb-Fractionen mit geringer Ladung als HbA01, Eluent B HbS und HbC als eine Fraktion und Eluent C HbA0 und HbA2 als eine Fraktion.

Der Referenzbereich für dieses Verfahren wird mit 4,3-6,1% angegeben.

3.4 Datenerhebung und statistische Auswertung

Sämtliche Parameter werden durch die Informationen aus Untersuchungsunterlagen zur Neuropathie-Messung und Fäkalen Elastase-Messung sowie den vorliegenden Arztbriefen entnommen. Die Datenerhebung dieser Arbeit basiert auf den Dokumentationsunterlagen der einzelnen Krankenakten bezüglich der Neuropathiemessung und der fäkalen Elastasebestimmung, sowie der Auswertung der dazugehörigen Arztbriefe.

Zur Erfassung der relevanten Parameter wird ein standardisierter Datenerhebungsbogen eingesetzt.

Die statistische Auswertung der Patientendaten erfolgt mit Unterstützung von Herrn Dr. Hollenhorst vom Hochschulrechenzentrum der Justus-Liebig-Universität Gießen.

Ausgewertet werden die gesammelten Daten mit dem Statistikprogramm SPSS, Version 19. Für die Berechnung der Korrelationen werden verschiedene Testverfahren angewandt, die im jeweiligen Abschnitt der Datenanalyse aufgeführt sind.

3.5 Statistische Methoden

Patienten mit unzureichender Dokumentation der notwendigen Untersuchungen in den Krankenakten sind von der statistischen Auswertung ausgeschlossen. Folglich ergibt sich ein Gesamtkollektiv von 416 Patienten (ursprünglich 490 Patienten).

Quantitative Merkmale werden in Minimum, Maximum und Mittelwert bestimmt.

Im deskriptiven Teil der Statistik werden die Häufigkeitsverteilungen folgender Parameter bzw. Diagnosen bestimmt:

- Geschlecht
- Diabetestyp
- Neuropathie (peripher, autonom)
- Medikamente (Insulin, Sulfonylharnstoff, Metformin)
- Nephropathie
- Retinopathie
- Pankreasinsuffizienz
- Koronare Herzkrankheit

Im Anschluss werden die Korrelationen zwischen den Parametern berechnet.

So werden zunächst die Korrelationen von Alter, Diabetesdauer und HbA1c zum Elastase-Wert errechnet. Für diese drei Korrelationen wird zur Berechnung die Rangkorrelation nach Spearman verwendet.

Bei der Diabetes-Dauer wird zusätzlich noch ein Test auf Normalverteilung nach Kolmogorov-Smirnov und Shapiro-Wilk gemacht um die Aussage des bereits durchgeführten Tests zu bestätigen.

Weiterhin wird geprüft, in wie weit ein Zusammenhang zwischen peripherer, autonomer oder irgendeiner Neuropathie zum Elastase-Wert besteht. Zur Auswertung wird ein Test auf Normalverteilung durchgeführt, nach Shapiro-Wilk und Kolmogorow-Sminov, sowie der T-Test.

Anschließend werden Kreuztabellen erstellt um die Beziehung der drei verschiedenen Neuropathie-Formen (peripher, autonom, irgendeine Neuropathie) mit der exokrinen Pankreasinsuffizienz (PEI) zu zeigen. Hierzu werden die Korrelation nach Spearman und der Exakte Test nach Fischer durchgeführt. Zusätzlich wird die Rangkorrelationen nach Kendall-Tau, Spearman und Pearson durchgeführt. Dieser Testtyp wird durchgeführt, wenn wie bei der PEI verschiedene Stadien zu berücksichtigen sind (hier: „keine PEI“, „leichte-mittlere“, „schwere PEI“).

Kreuztabellen werden auch für die Auswirkung der eingenommenen Medikamente auf die Elastase-Werte erstellt.

Es wird der Test auf Normalverteilung nach Kolmogorov-Smirnov und Shapiro-Wilk durchgeführt, sowie zusätzlich der T-Test.

Bei den Medikamenten Metformin und Sulfonylharnstoff wird der T-Test nicht gemacht, aufgrund der Abweichung in der Normalverteilung. Die Darstellung der Auswirkung von Sulfonylharnstoff auf den Elastase-Wert wird durch den Mann-Whitney-Test gemacht.

Der Zusammenhänge der beiden Neuropathieformen, sowie die neue Gruppe (Vorliegen irgendeiner Neuropathie – periphere oder autonome Neuropathie) zu den eingenommenen Medikamenten werden ebenfalls mit der Korrelation nach Spearman und dem Exakten Test nach Fischer untersucht.

Weitere Kreuztabellen werden zur Untersuchung der exokrinen Pankreasinsuffizienz und den Medikamenten gemacht. Gearbeitet wird hierbei mit dem exakten Test nach Fischer, sowie der Korrelation nach Spearman.

Die Korrelation von HbA1c zu exokriner Pankreasinsuffizienz und den drei Neuropathieformen werden nach Kendall-Tau-b und Spearman-Rho ausgewertet. Auch der Zusammenhang zwischen dem Alter des Patienten und der Pankreasinsuffizienz wird in Korrelation gesetzt. Diese Untersuchung erfolgt ebenfalls nach Kendall-Tau-b und Spearman-Rho.

4. Ergebnisse / Datenanalyse

4.1 Deskriptive Statistik

Das ursprüngliche Patientenkollektiv umfasst 490 Patienten, es sind aber aufgrund von unzureichenden Angaben (fehlende Arztbriefe, unzureichende Patientenbefunde) 416 Patienten in die Studie mit einbezogen.

Die Diabetesdauer (Dm Dauer) wird bei 334 Patienten bestimmt. Die längste Diabetesdauer beträgt 51 Jahre, die kürzeste Diabetesdauer haben Patienten, die gerade erst die Diagnose erhalten haben, also 0. Der Mittelwert beträgt hier 11,70 Jahre.

Informationen zum HbA1c-Wert gibt es bei 325 Patienten, der kleinste Wert liegt bei 4,6 %, der größte bei 17,3 %. Im Mittel beträgt er 8,591 %.

Die Werte für die fäkale Elastase-1-Konzentration (FEC), gemessen in $\mu\text{g/g}$, weisen einen Bereich von 2 bis 754 $\mu\text{g/g}$ auf und es ergibt sich ein Mittelwert von 314,01 $\mu\text{g/g}$. Alle Parameter der deskriptiven Statistik sind in Tabelle 5 noch einmal dargestellt.

Die Werte für die FEC werden verwendet um das Ausmaß der exokrinen Pankreasinsuffizienz zu bestimmen. Die zugrunde liegenden Grenzwerte sind in Absatz 4.5. beschrieben und der Anteil an Diabetes mellitus Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz in Tabelle 15 und in Abbildung 10 dargestellt.

Tabelle 5: Deskriptive Statistik ausgewählter Diabetes-Parameter

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-abweichung
Alter	416	15	88	54,50	15,394
Dm Dauer (Jahre)	334	0	51	11,70	11,303
HbA1c (%)	325	4,6	17,3	8,591	2,3044
FEC ($\mu\text{g/g}$)	415	2	754	314,01	177,965
Gültige Werte (Listenweise)	281				

4.1.2 Geschlechts- und Altersverteilung

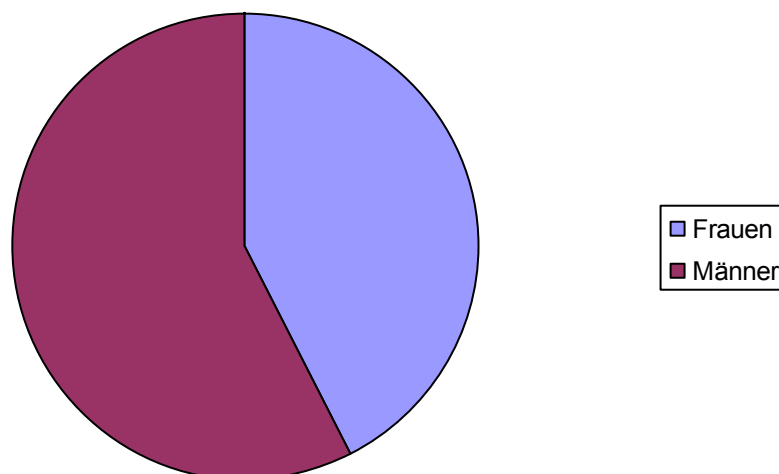
In die Studie mit 416 Diabetespatienten, werden 177 weibliche und 239 männliche Patienten miteinbezogen. Siehe Tabelle 6 und Abbildung 1.

Das Alter dieser Patienten liegt zwischen dem 15. und 88. Lebensjahr, der Mittelwert beträgt 54,50 Jahre.

Tabelle 6: Geschlechtsverteilung der Diabetes mellitus Patienten

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Frauen	177	42,5	42,5	42,5
	Männer	239	57,5	57,5	100,0
	Gesamt	416	100,0	100,0	

Abb 1: Anteil von Männern und Frauen in der Untersuchung



4.1.3 Diabetes-Typen1

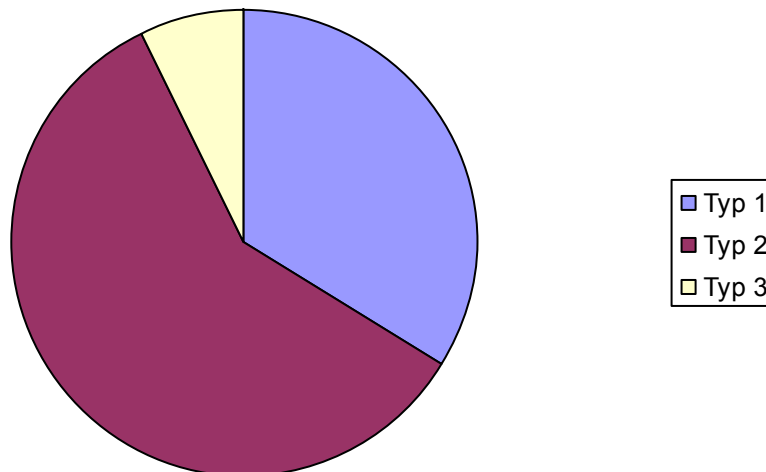
Da bei 25 Personen aus unserem Patientenkollektiv von 416 Personen leider keine Information zum Diabetestyp vorliegt, können hier nur 391 Diabetiker in die Typen 1, 2 und 3 eingeteilt werden.

Es gibt 133 Patienten (34,0 %) mit Diabetestyp 1, 230 (58,8%) mit Diabetestyp 2 und 28 (7,2%) Patienten mit Diabetestyp 3. Siehe hierzu Tabelle 7 und Abbildung 2.

Tabelle 7: Häufigkeiten der Diabetestypen

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Typ 1	133	32,0	34,0	34,0
	Typ 2	230	55,3	58,8	92,8
	Typ 3	28	6,7	7,2	100,0
	Gesamt	391	94,0	100,0	
Fehlend	99	25	6,0		
Gesamt		416	100,0		

Abb.2: Anteile der Diabetestypen



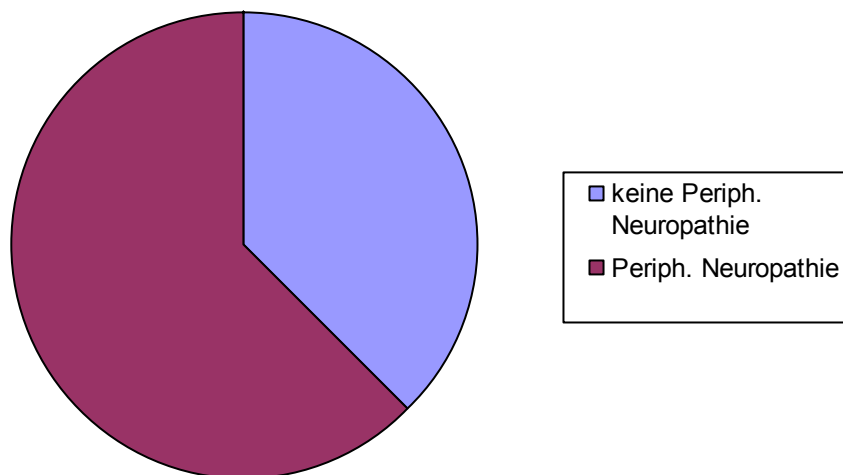
4.1.4 Periphere Neuropathie

Von 416 Personen gibt es nur bei 403 Diabetespatienten eine Befundung zur peripheren Neuropathie. 62,5 % (252 Personen) haben eine periphere Neuropathie. Bei 37,5 % (151 Personen) liegt keine periphere Neuropathie vor (Tabelle 8, Abb. 3).

Tabelle 8: Häufigkeit der peripheren Neuropathie bei Diabetes mellitus Patienten

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Nein	151	36,3	37,5	37,5
	Ja	252	60,6	62,5	100,0
	Gesamt	403	96,9	100,0	
Fehlend	99	13	3,1		
Gesamt		416	100,0		

Abb. 3: Anteile der Patienten mit und ohne periphere Neuropathie



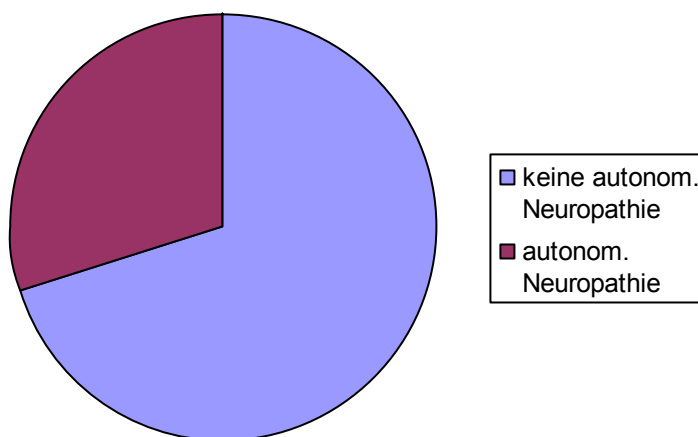
4.1.5 Autonome Neuropathie

Bei 346 Patienten finden sich Angaben zur autonomen Neuropathie, die bei 104 Patienten (30%) diagnostiziert wird. 242 unserer Diabetespatienten, also 69,9 % haben keine autonome Neuropathie (Tabelle 9, Abb.4).

Tabelle 9: Häufigkeit der autonomen Neuropathie bei Diabetes mellitus Patienten

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Nein	242	58,2	69,9	69,9
	Ja	104	25,0	30,1	100,0
	Gesamt	346	83,2	100,0	
Fehlend	99	70	16,8		
Gesamt		416	100,0		

Abb. 4: Anteile der Patienten mit und ohne autonome Neuropathie



4.2 Diabetes-Therapie

Die Therapie des Diabetes besteht aus drei verschiedenen Ansätzen in Abhängigkeit von dem zu behandelnden Typ des Diabetes: Diät, orale Antidiabetika, Insulin.

In dieser Arbeit werden an oralen Antidiabetika Metformin und Sulfonylharnstoff erfasst. Oftmals kommen auch Kombinationen der drei Therapiemaßnahmen in der Behandlung der Stoffwechselkrankheit vor.

Insulin: Von unseren insgesamt 372 Diabetikern spritzen 133 kein Insulin. Das sind 35,8 %. 239 Patienten (64,2 %) sind jedoch auf diese Therapieform angewiesen. Da 133 unserer Patienten einen Typ 1 Diabetes haben, gibt es folglich Typ 2 – Diabetiker, die auch auf die Therapie mit Insulin angewiesen sind (Tabelle 10, Abb.5).

Orale Antidiabetika:

Das häufig in der Anfangsphase des Typ2 Diabetes eingesetzte Medikament Metformin nehmen nur 20,2 % der Patienten, also 74 Patienten von 367. Der überwiegende Anteil unseres Patientengutes, nämlich 79,8% werden damit nicht therapiert (Tabelle 11, Abb.6).

Von insgesamt 368 Personen ist bekannt, ob sie mit Sulfonylharnstoff behandelt werden oder nicht. 14,7 % (54 Personen) erhalten diese Medikation, in 85,3 % (314 Personen) ist dies nicht der Fall. Siehe Tabelle 12, Abb. 7.

Tabelle 10: Häufigkeit der Insulintherapie in dem untersuchten Patientengut

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Nein	133	32,0	35,8	35,8
	Ja	239	57,5	64,2	100,0
	Gesamt	372	89,4	100,0	
Fehlend	99	44	10,6		
Gesamt		416	100,0		

Abb. 5: Anteile der Patienten mit und ohne Insulintherapie

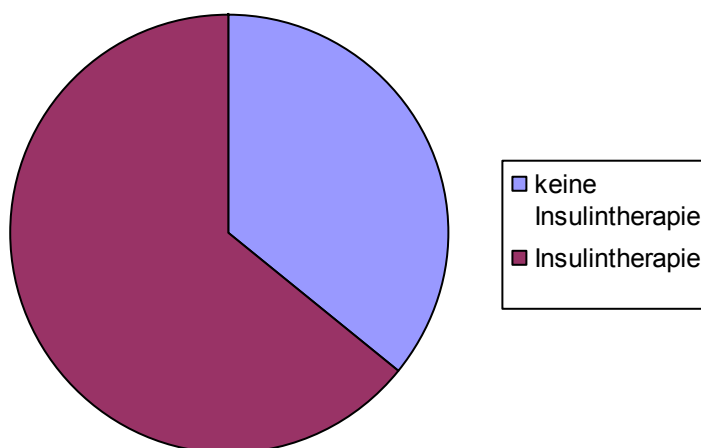


Tabelle 11: Häufigkeit der Metformintherapie im untersuchten Patientengut

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Nein	293	70,4	79,8	79,8
	Ja	74	17,8	20,2	100,0
	Gesamt	367	88,2	100,0	
Fehlend	99	49	11,8		
Gesamt		416	100,0		

Abb. 6: Anteil der Patienten mit und ohne Metformineinnahme

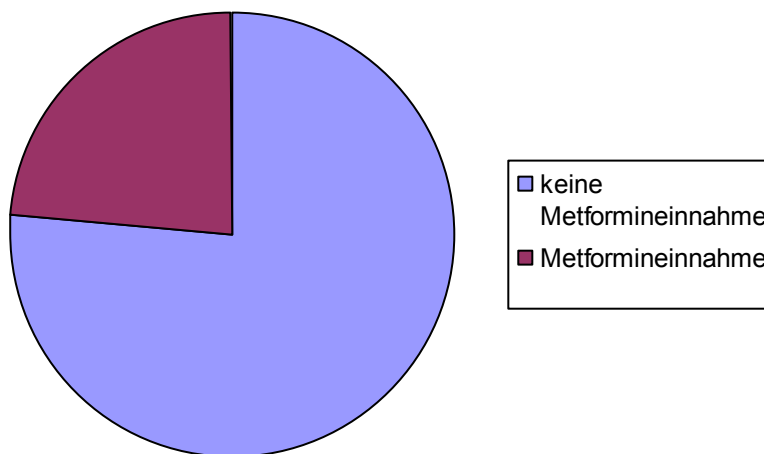
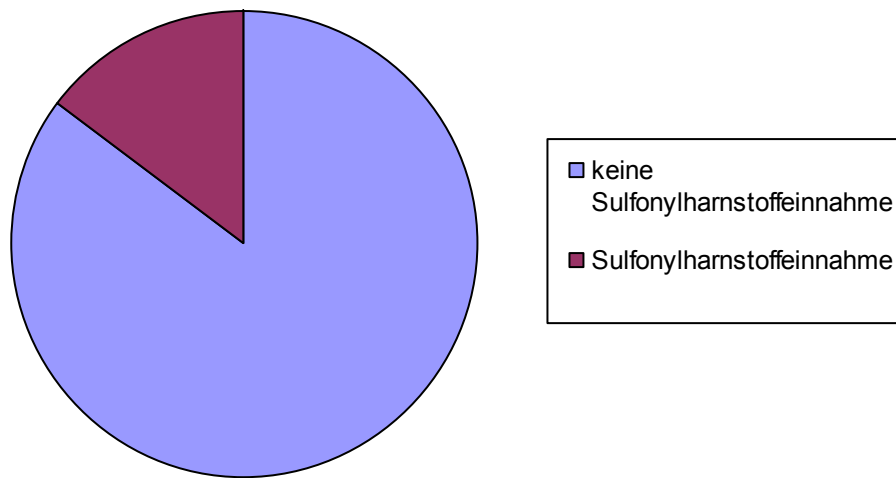


Tabelle 12: Häufigkeit der Sulfonylharnstoffeinnahme im untersuchten Patientengut

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Nein	314	75,5	85,3	85,3
	Ja	54	13,0	14,7	100,0
	Gesamt	368	88,5	100,0	
Fehlend	99	48	11,5		
Gesamt		416	100,0		

Abb. 7: Anteil der Patienten mit und ohne Sulfonylharnstofftherapie



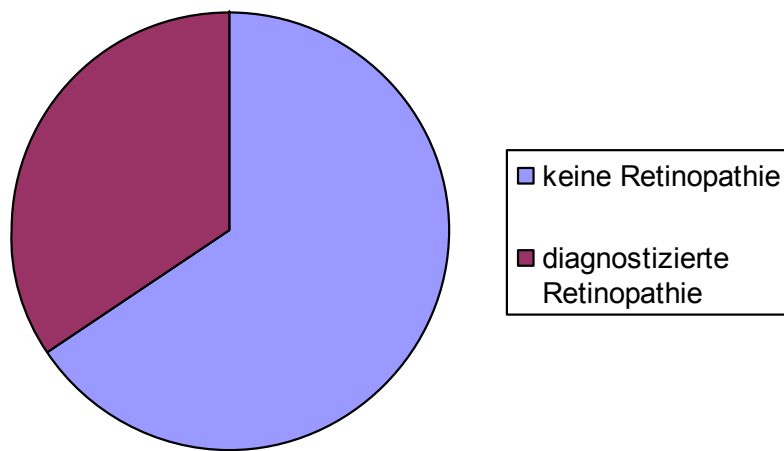
4.3 Retinopathie

112 Personen von 171 haben keine Retinopathie, das sind 65,5 %. Bei 34,5 %, (59 Personen von 171) wird diese Diagnose gestellt. Siehe Tabelle 13 und Abbildung 8.

Tabelle 13: Anzahl der Diabetes mellitus Patienten mit Retinopathie

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Nein	112	26,9	65,5	65,5
	Ja	59	14,2	34,5	100,0
	Gesamt	171	41,1	100,0	
Fehlend	99	245	58,9		
Gesamt		416	100,0		

Abb. 8: Anteil der Diabetes mellitus Patienten mit und ohne Retinopathie



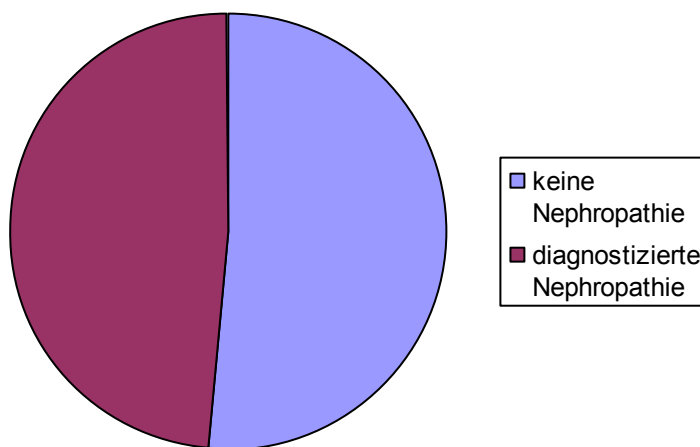
4.4 Nephropathie

Diese Diagnose wird bei 48,5 % der insgesamt 239 Personen gestellt werden. Siehe Tabelle 14, Abbildung 9.

Tabelle 14: Anzahl der Diabetes mellitus Patienten mit Nephropathie

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Nein	123	29,6	51,5	51,5
	Ja	116	27,9	48,5	100,0
	Gesamt	239	57,5	100,0	
Fehlend	99	177	42,5		
Gesamt		416	100,0		

Abb. 9: Anteil der Diabetes mellitus Patienten mit und ohne Nephropathie



4.5 Exokrine Pankreasinsuffizienz (PEI)

Diese (fäkale-Elastase-Konzentrations-)Werte werden folgendermaßen eingeteilt:

Werte > 200 µg/g · normale exokrine Funktion

Werte von 101 – 200 µg/g · mittlere bis leichte exokrine Insuffizienz

Werte < 100 µg/g · schwere exokrine Insuffizienz

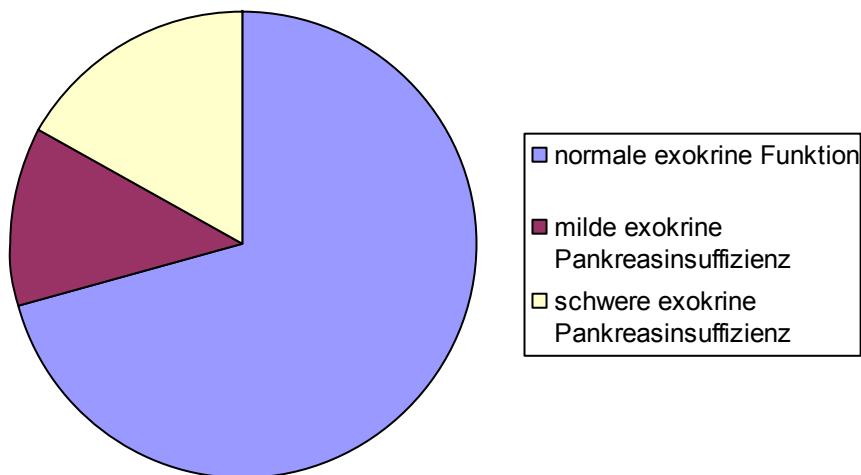
Es ergibt sich folgende Verteilung der insgesamt 416 Patienten. Bei 70,7 % der untersuchten Patienten werden normale Werte gemessen.

Es besteht bei 12,5 % der Patienten eine milde Form, 16,8% hingegen haben eine schwere exokrine Pankreasinsuffizienz. Siehe Tabelle 15, Abbildung 10.

Tabelle 15: Anzahl der Diabetes mellitus Patienten mit normaler exokriner Pankreasfunktion, sowie milder und schwerer Insuffizienz

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	normal	294	70,7	70,7	70,7
	Mild	52	12,5	12,5	83,2
	schwer	70	16,8	16,8	100,0
	Gesamt	416	100,0	100,0	

Abb. 10: Anteil der Diabetes mellitus Patienten mit normaler exokriner Pankreasfunktion und milder und schwerer exokriner Pankreasinsuffizienz



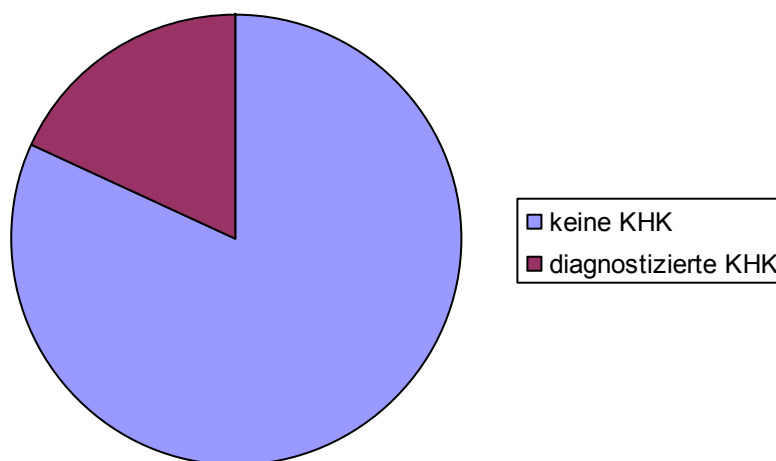
4.6. Koronare Herzkrankheit

Bei insgesamt 337 Patienten liegen Informationen darüber vor. 81,9 % sind davon nicht betroffen, 18,1 % der Patienten haben eine KHK. Siehe Tabelle 16, Abbildung 11.

Tab. 16: Anzahl der Patienten mit KHK in der Untersuchung

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Nein	276	66,3	81,9	81,9
	Ja	61	14,7	18,1	100,0
	Gesamt	337	81,0	100,0	
Fehlend	99	79	19,0		
Gesamt		416	100,0		

Abb. 11: Anteil der Diabetes mellitus Patienten mit diagnostizierter KHK



4.7 Korrelationen

Es werden die Korrelationen zwischen verschiedenen Parametern aufgezeigt.

Wichtige Parameter und ihre Häufigkeiten sind bereits im vorherigen Kapitel detailliert beschrieben. Der überwiegende Teil der Untersuchungen stellen den Bezug von exokriner Pankreasinsuffizienz und diabetischer Neuropathie dar.

In der Datenanalyse gilt ein Korrelationswert (p) von $< 0,05$ als signifikant (d.h. für weniger als 5% der Fälle tritt der Zusammenhang nicht zu bzw. für mindestens 95% ist er zutreffend). Weiterhin ist ein Korrelationswert von $< 0,0003$ hoch signifikant und ein Korrelationswert von $\geq 0,05$ ergibt keine Signifikanz bzw. ist nur schwach signifikant, wenn er zwischen $\leq 0,1$ und $\geq 0,05$ liegt.

Diese oben genannten Korrelationsgrenzwerte sind international für Studien so festgelegt.

Welche Methode zur Errechnung der Korrelationen angewendet wird, ist in den folgenden Abschnitten einzeln zugrunde gelegt. Weitere Erklärungen dazu finden sich auch unter im Kapitel 3.5 „Statistische Methoden“.

Die Statistik dieser Arbeit ist von Herrn Dr. Hollenhorst vom Hochschulrechenzentrum der Justus-Liebig-Universität Gießen erstellt worden.

4.7.1 Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten, Diabetes-Dauer und HbA1c zum Elastase-Wert

Setzt man das Alter der Patienten in Korrelation zur FEC (fäkale Elastasekonzentration), ergibt sich kein Zusammenhang ($p= 0,502$).

Dagegen lässt sich zwischen der Erkrankungsdauer an Diabetes und der FEC-Konzentration ein deutlicher Zusammenhang darstellen ($p= 0,003$). Eine längere Erkrankungsdauer an Diabetes ist folglich mit niedrigeren fäkalen Elastasekonzentrationen assoziiert.

Bei der Untersuchung des HbA1c zur FEC ist eine zweiseitige Signifikanz von 0,346 zu erkennen, dies wird als „nicht signifikant“ interpretiert. Siehe Tabelle 17.

Alle drei betrachteten Korrelationen werden nach Spearman-Rho errechnet, bei der Diabetesdauer wird zusätzlich noch ein Test auf Normalverteilung mit Kolmogorov-Smirnov und Shapiro-Wilk durchgeführt.

Diese zusätzlichen Tests werden gemacht um die Aussagekraft der bereits durchgeführten Tests zu bestätigen.

Tabelle 17: Korrelationen zwischen Alter des Patienten, Diabetesdauer und HbA1c zur fäkalen Elastasekonzentration

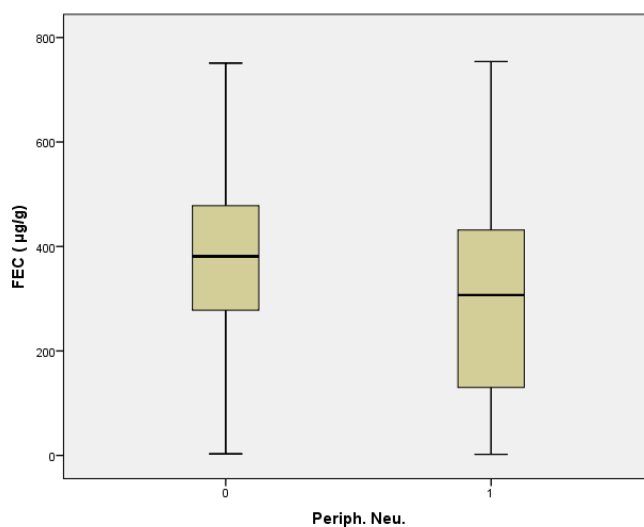
			FEC ($\mu\text{g/g}$)
Spearman-Rho	Alter des Patienten	Korrelationskoeffizient	-,033
		Sig. (2-seitig)	,502
		N	415
	Diabetes mellitus Dauer (Jahre)	Korrelationskoeffizient	-,160**
		Sig. (2-seitig)	,003
		N	333
	HbA1c (%)	Korrelationskoeffizient	,053
		Sig. (2-seitig)	,346
		N	324

** . Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

4.7.2 Zusammenhang der verschiedenen Neuropathieformen zur FEC

Dieser Zusammenhang wird mit einem Test auf Normalverteilung nach Kolmogorov-Smirnov und Shapiro-Wilk untersucht. Die periphere Neuropathie ist mit $(p)0,000$ im T-Test der Mittelwertgleichheit höchst signifikant. So ist die periphere Neuropathie mit einer niedrigeren Elastasekonzentration assoziiert. Siehe Abb. 12.

Abb. 12: Zusammenhang zwischen peripherer Neuropathie und fäkalen Elastasekonzentration

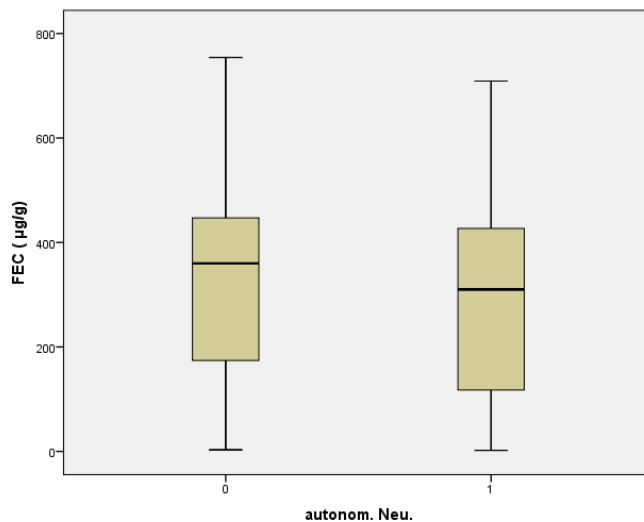


0 = keine periphere Neuropathie

1 = periphere Neuropathie

Betrachtet man den Zusammenhang der FEC zur autonomen Neuropathie so ergibt sich ein p-Wert von 0,113, d.h. keine signifikante Korrelation. Hier ist ebenfalls der T-Test für die Mittelwertgleichheit gemacht worden. Siehe Abb. 13.

Abb. 13: Zusammenhang zwischen autonomer Neuropathie und fäkaler Elastasekonzentration

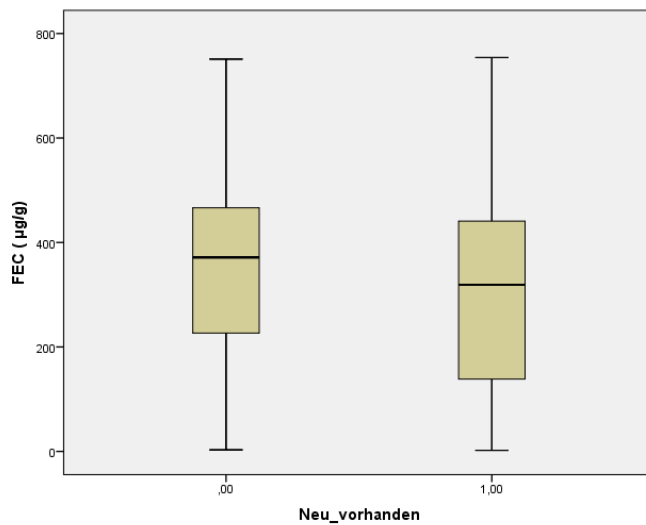


0 = keine autonome Neuropathie

1 = autonome Neuropathie

Bei der Untersuchung des Zusammenhangs von FEC zu irgendeiner Neuropathie (autonome oder periphere) besteht ein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,0099037$). Die Irrtumswahrscheinlichkeit ist hier mit ~ 1% angegeben. Es werden dieselben weiteren Tests wie auch zur autonomen Neuropathie durchgeführt.

Abb. 14: Zusammenhang einer der beiden Neuropathieformen zur fäkalen Elastasekonzentration



0 = es liegt keine Neuropathie vor

1 = es liegt eine der beiden Neuropathieformen vor

4.7.3 Korrelationen der Neuropathieformen zur exokrinen Pankreasinsuffizienz

Für die Korrelationen der zwei verschiedenen Neuropathieformen zur exokrinen Pankreasinsuffizienz (PEI) werden Kreuztabellen erstellt. Es gibt als Neuropathieformen zum einen die periphere Neuropathie als auch die autonome Neuropathie. In der Auswertung dieser Arbeit wird auch eine Gruppe erstellt in der sich beide Neuropathieformen finden können, somit gibt es eine dritte Gruppe (autonome und/oder periphere Neuropathie). Hierzu werden die Korrelation nach Spearman und der Exakte Test nach Fischer durchgeführt. Zusätzlich werden die Rangkorrelationen nach Kendall-Tau, Spearman und Pearson durchgeführt. Diese letztere Art von Tests wird gemacht, wenn es wie bei der PEI verschiedene Stadien gibt (hier: keine PEI, leichte-mittlere, schwere PEI). Man sieht daraus ob ein Anstieg in beiden Parametern (hier: zwischen einer Neuropathieform und der PEI) vorliegt. In unserem untersuchten Krankengut überwiegen eher die Fälle, in denen beide Krankheiten gleichzeitig vorliegen.

Von allen Patienten mit peripherer Neuropathie haben 21,4 % eine schwere exokrine Pankreasinsuffizienz. Weiterhin haben 79,4 % aller Patienten mit einer schweren exokrinen Pankreasinsuffizienz auch eine periphere Neuropathie. Der Zusammenhang von peripherer Neuropathie und exokriner Pankreasinsuffizienz zeigt im exakten Test

nach Fischer hohe Signifikanz mit $p=0,001$. Patienten die keine periphere Neuropathie haben, haben auch häufig keine PEI. Patienten mit peripherer Neuropathie hingegen haben häufiger eine leichte bis mittlere oder sogar schwere exokrine Pankreasinsuffizienz.

Es besteht statistisch kein Zusammenhang zwischen autonomer Neuropathie und exokriner Pankreasinsuffizienz. Im exakten Test nach Fischer mit der Monte-Carlo-Signifikanz 2-seitig ergibt $p=0,188$.

Aus der Kreuztabelle geht hervor, dass 23,1% der Patienten mit autonomer Neuropathie auch eine schwere Pankreasinsuffizienz haben. Im Gegenzug haben 40% der Patienten mit schwerer exokriner Pankreasinsuffizienz auch eine autonome Neuropathie.

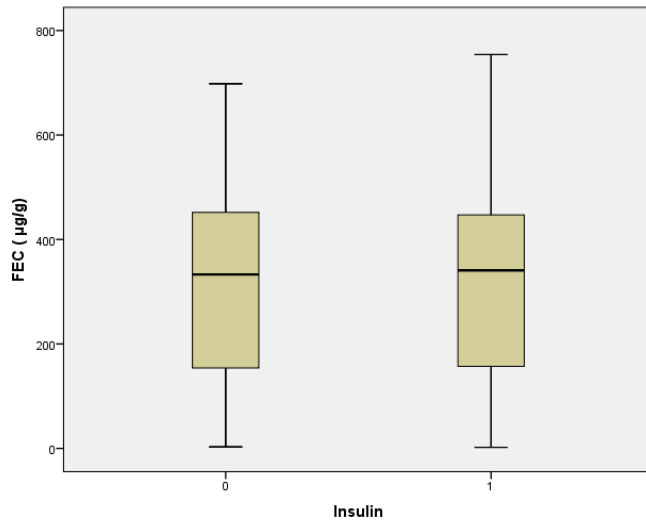
Die Monte-Carlo-Signifikanz 2-seitig im exakten Test nach Fischer ist ein sehr genauer Test.

Bei „irgendeiner Neuropathie“ findet sich ein Zusammenhang zur exokrinen Pankreasinsuffizienz. Hier können beim exakten Test nach Fischer (Monte-Carlo-Signifikanz 2-seitig) $p=0,009$ und nach Kendall $p=0,006$ gezeigt werden. Dieses Ergebnis kann als hoch signifikant bezeichnet werden. Hier zeigt die Kreuztabelle, dass 81,4 % der Patienten mit schwerer exokriner Pankreasinsuffizienz auch irgendeine Form der Neuropathie (autonom oder peripher) haben.

4.7.4 Auswirkung der eingenommenen Medikamente auf die Elastase-Werte (FEC)

Unter Diabetes-Therapie mit Insulin wird in Bezug auf die fäkale Elastasekonzentration mit $p=0,786$ keine Korrelation aufgezeigt (Abb. 15). Es wird der Test auf Normalverteilung nach Kolmogorov-Smirnov und Shapiro-Wilk durchgeführt, sowie zusätzlich der T-Test.

Abb. 15: Auswirkung von Insulinsubstitution auf die fäkale Elastasekonzentration

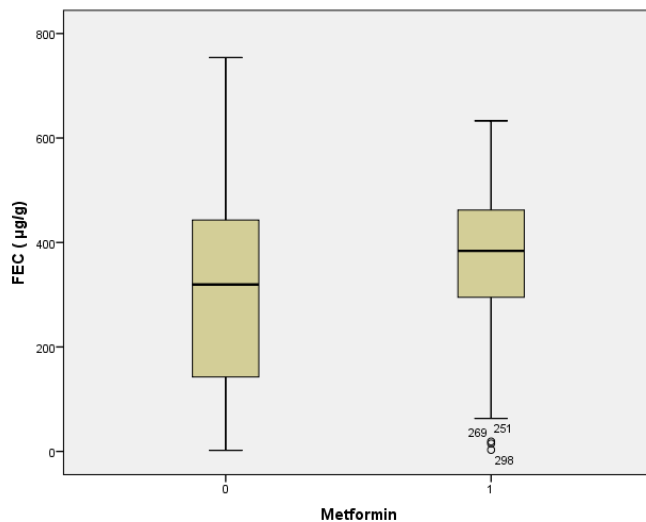


0 = keine Insulinsubstitution

1 = Insulinsubstitution

Anders hingegen sieht es bei der Einnahme von Metformin aus. Hier ist die Signifikanz im Mann-Whitney-Test $p=0,027$. Es gibt also einen Unterschied in den Elastase-Werten, wenn Metformin eingenommen wird. (Abb. 16)

Abb. 16: Auswirkung von Metformin auf die fäkale Elastasekonzentration

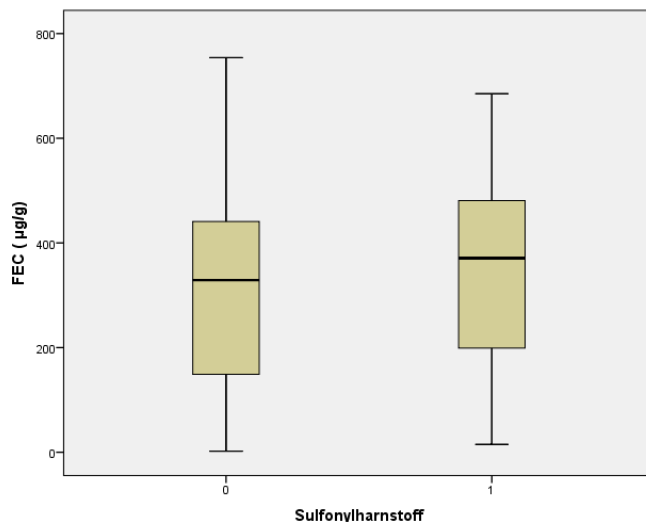


0 = keine Metformineinnahme

1 = Metformineinnahme

Unter der Einnahme von Sulfonylharnstoff kann nur eine schwache Signifikanz nachgewiesen werden, mit dem Mann-Whitney Test ergibt $p=0,077$. Bezüglich der Medikation mit Metformin und Sulfonylharnstoff kann der T-Test nicht gemacht werden, aufgrund einer Abweichung in der Normalverteilung. Siehe Abb. 17.

Abb. 17: Auswirkung von Sulfonylharnstoff auf die fäkale Elastasekonzentration



0 = keine Sulfonylharnstoffeinnahme

1 = Sulfonylharnstoffeinnahme

4.7.5 Zusammenhang der drei verschiedenen Neuropathieformen zu den drei verschiedenen Therapieansätzen

Für diese Analyse werden ebenfalls Kreuztabellen erstellt und zusätzlich der exakte Test nach Fischer durchgeführt. Betrachtet man den Zusammenhang peripherer Neuropathie zu Insulin, Metformin und Sulfonylharnstoff, so lässt sich bei keinem der drei Medikamente eine Signifikanz feststellen. Bei Insulin beträgt $p=0,732$, bei Metformin $p=0,982$ und bei Sulfonylharnstoff $p=0,633$. Alle diese eben genannten Angaben beruhen auf dem exakten Test nach Fischer.

Betrachtet man nun die autonome Neuropathie, so kann bei Insulin eine schwache Signifikanz ($p=0,08$) gezeigt werden. Für Metformin ($p=0,874$) und für Sulfonylharnstoffe ($p=0,860$) im exakten Test nach Fischer besteht kein Zusammenhang.

Kein Zusammenhang mit den eingenommenen Medikamenten besteht auch bei „irgendeiner Neuropathie“. Hier findet man für Insulin $p=0,909$, für Metformin $p=0,785$

und für Sulfonylharnstoffe $p=0,352$. Da es sich hierbei um nicht-parametrische Tests handelt, wird der T-Test in den oben erwähnten Zusammenhängen nicht angewendet.

4.7.6 Korrelation zwischen exokriner Pankreasinsuffizienz und den drei verschiedenen Therapieansätzen

Die Diabetestherapie mit Insulin in Bezug gesetzt zur exokrinen Pankreasinsuffizienz mit $p= 0,985$, also nahe 1 %, ergibt keinen Zusammenhang.

Ebenfalls kein Zusammenhang ($p=0,447$) besteht bei der Einnahme von Sulfonylharnstoffen. Unter der Einnahme von Metformin hingegen lässt sich eine normale Signifikanz zeigen, hier ist $p=0,016$. Daraus ergibt sich: Je weniger Metformin eingenommen wird, desto höher ist die exokrine Pankreasinsuffizienz. Eine bildliche Darstellung bezüglich der eingenommenen Medikamente und den fäkalen Elastasekonzentrationen zeigt sich in Abb.15; 16 und 17.

In dieser Analyse wird mit der Korrelation nach Spearman, sowie dem exakten Test nach Fischer gearbeitet. Da in der Rangkorrelation nach Spearman Ergebnisse nahe 0 heraus kommen, kann kein Zusammenhang festgestellt werden.

4.7.7 Zusammenhang des HbA1c mit exokriner Pankreasinsuffizienz (PEI) und den drei Neuropathieformen

Die Korrelationen werden einzeln betrachtet, in wie weit der HbA1c-Wert eine Korrelation zur PEI oder einer der drei Neuropathieformen aufweist. Hier wird mit Kendall-Tau-b und Spearman-Rho ausgewertet, Signifikanztest 2-seitig.

Der HbA1c-Wert zeigt zur PEI nach Kendall-Tau-b mit $p=0,921$ und nach Spearman-Rho $p=0,903$ keine Signifikanz. Ähnlich sieht es bei den drei Neuropathieformen aus. Für die periphere Neuropathie lässt sich nach Kendall-Tau-b $p=0,191$ und bei Spearman-Rho $p=0,192$ ebenfalls kein Zusammenhang zeigen.

Die autonome Neuropathie hat Werte von $p=0,694$ nach Kendall-Tau-b und $p=0,695$ bei Spearman-Rho. Folglich ist auch hier keine Korrelation erkennbar.

Schlussendlich betrachten wir die Analyse der Korrelation zwischen HbA1c und „irgendeiner Neuropathie“. Nach Kendall-Tau-b $p=0,356$ und Spearman-Rho $p=0,357$ ist auch hierbei keine Signifikanz erkennbar.

4.7.8 Zusammenhang von Alter des Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz

In dieser letzten Analyse wird wie zuvor auch mit Kendall-Tau-b und Spearman-Rho gearbeitet. Der 2-seitige Signifikanztest ergibt einen Wert von knapp 1 % und somit ist auch hier kein Zusammenhang vorhanden.

5 Diskussion

Der Diabetes mellitus entsteht vermutlich häufiger infolge einer Pankreaserkrankung (Diabetes Typ 3c), als bisher angenommen [Hardt et al. 2008; Ewald et al. 2012]. Es ist daher sinnvoll diesem Bereich mehr Aufmerksamkeit zu schenken um zu verstehen wie die Abläufe pathologischer Prozesse sind und wo mögliche Zusammenhänge zu finden sind.

Die vorliegende Arbeit stellte sich der Frage, ob die diabetische Neuropathie einen Zusammenhang mit der exokrinen Pankreasinsuffizienz aufweist. Unter der Hypothese, dass die diabetische Neuropathie durch eine verminderte nervale Stimulation zu einer Pankreasinsuffizienz führen könnte oder aber auch eine exokrine Erkrankung zu einer Neuropathie führen könnte, wurde diese Arbeit konzipiert. Hierzu wurden retrospektiv Patientendaten im Zeitraum von 01.01.2000 bis 31.12.2010 der medizinischen Poliklinik III des Universitätsklinikums Gießen ausgewertet. Patienten, die sich in der ambulanten oder stationären Behandlung befanden und deren Neuropathiemessung, als auch die Messung fäkaler Elastase-1-Konzentration vorhanden waren, wurden in die Studie aufgenommen. Bisher ist eine solche Untersuchung dieser Daten mit einer so großen Fallzahl noch nicht publiziert worden. Es sind lediglich zwei kleinere Studien zu dieser Thematik bekannt, die jedoch den Fokus auf die Vitamin E Substitution bei exokriner Pankreasinsuffizienz legen. Eine der beiden Studien berichtete von einem vier Jahre alten Mädchen, welches durch eine exokrine Pankreasinsuffizienz einen starken Vitamin-E-Mangel entwickelt hatte und neurologische Auffälligkeiten zeigte. Durch intramuskuläre Vitamin-E-Substitution verschwanden die Symptome [Davidai et al. 1986]. Eine weitere Studie untersuchte 9 Patienten, die alle an Diabetes erkrankt waren und ebenfalls stark verminderte fäkale Elastasekonzentrationen aufwiesen. Durch eine pankreatische Enzyersatztherapie über 30 Monate verbesserten sich die zu Beginn verminderten Vitamin E Spiegel während die elektrophysiologischen Untersuchungen im Bereich der Sensorik keine Verbesserung aufwiesen. Es gab in der Untersuchung von Vesterhus keinen Zusammenhang mit der Diabetesdauer und der Ausprägung neurologischer Symptome. Die Enzyersatztherapie führte nicht zu einer Verbesserung der exokrinen Funktion des Pankreas (gemessen anhand der fäkalen Elastasekonzentration). Durch die Enzymsubstitution kam es jedoch zu einer Verminderung der fäkalen Fettsäureausscheidung, da die hierfür nötigen Enzyme gegeben wurden. Einen positiven Einfluss auf die Blutzuckerkontrolle wurde durch die Enzymsubstitution nicht verursacht. Die Autoren folgerten, dass eine Fettmalabsorption und / oder chronischer Vitamin-E-Mangel die neurologischen Symptome bedingt hat [Vesterhus et al. 2008].

5.1 Methoden der Arbeit

Die vorliegende Dissertation beruht auf einer retrospektiven Studie mit einem großen Stichprobenumfang von 416 Patienten. Oftmals werden prospektive Studien wissenschaftlich höher bewertet als retrospektive Studien. Retrospektive Studien sind abhängig von der Dokumentation des jeweiligen Instituts, was häufig zu einer lückenhaften Datenerfassung führen kann. Folglich müssen Patienten aus der Studie ausgeschlossen werden, da Daten fehlen und somit die Fallzahlen für die Datenanalyse sich verringern. Prospektive Studien haben weniger häufig Patienten, die aus der Studie ausgeschlossen werden müssen, da eine vollständige Datenerfassung stark angestrebt wird.

Retrospektive Studien haben hingegen den Vorteil, ethisch unbedenklich zu sein, da die Datenerhebung abgeschlossen ist und die jeweiligen Untersuchungen ausschließlich zur Erkennung pathophysiologischer Zusammenhänge dienen, unabhängig von vorausbestehenden Fragestellungen. Des Weiteren sind retrospektive Studien kostengünstiger als prospektive Studien und auch in kürzerer Zeit machbar. Durchgeführte Untersuchungen geben zudem häufig Anlass für weitere Untersuchungen in einer wissenschaftlichen Ausrichtung, sodass auf eine retrospektive Studie oftmals eine prospektive Studie aufbauen kann bzw. neue Theorien überprüft werden können.

Auch bei der vorliegenden retrospektiven Arbeit mussten einige Patienten aus o.g. Gründen von der Studie ausgeschlossen werden, da bei Ihnen nötige Daten nicht vorhanden waren, siehe Kapitel „Patienten, Methoden und Definitionen“. Von 490 Patientendaten wurden schließlich 416 mit ausreichenden Angaben in die statistische Wertung aufgenommen.

Die Messung der fäkalen Elastasekonzentration gilt mittlerweile als Goldstandard der indirekten Pankreasfunktionsmessung (Loser et al. 1996; Hardt et al. 2002; Weitgasser et al. 2012]. Es besteht besonders ein Vorteil darin, größere Patientengruppen untersuchen zu können [Icks et al. 2001, Ewald et al. 2009].

Patienten mit Diarrhöe wurden in unsere Studie nicht aufgenommen, jedoch können wir Alkoholabusus oder andere gastrointestinale Erkrankungen nicht unbedingt ausschließen. Dies könnte teilweise eine fehlerhafte Messung der fäkalen Elastasekonzentration bedingt haben.

5.2 Ergebnisse

Fäkale Elastasekonzentration

In der vorliegenden Untersuchung waren bei 70,7 % der 416 Diabetespatienten normale Elastasekonzentrationen gemessen worden. Bei 12,5% wurde eine milde Form der Pankreasinsuffizienz festgestellt, hingegen hatten 16,8% eine schwere exokrine Pankreasinsuffizienz. Dieser Befund erscheint zwar niedriger als in den meisten Studien mit direkter und indirekter Funktionsmessung [Hardt et al. 2000; Icks et al. 2001; Rathmann et al. 2001; Hardt et al. 2003b], andere Autoren berichten aber von vergleichbaren Befunden. Nunes und seine Mitarbeiter untersuchten Diabetespatienten auf eine bestehende exokrine Pankreasinsuffizienz. In seiner Studie wurden keine Patienten aufgenommen, die ein Alter über 75 Jahre, gastrointestinale Erkrankungen oder Alkoholabhängigkeit angeben. Ihre Ergebnisse, ebenfalls mithilfe der fäkalen Elastasekonzentration gemessen, ergaben, dass 36% der 42 Diabetespatienten eine exokrine Pankreasinsuffizienz haben [Nunes et al. 2003]. Betrachten wir alle Diabetespatienten mit einer exokrinen Pankreasinsuffizienz (milde und schwere PEI), so ergeben sich in unserem Kollektiv 29,3%.

Neuropathiemessung

In unserem Patientengut von 416 Patienten gab es bei 403 Patienten eine Befundung zur peripheren Neuropathie. Davon hatten 252 Personen eine periphere Neuropathie. Das waren 62,5 %. Bei 346 unserer Patienten fanden sich Angaben zur autonomen Neuropathie, die bei 104 Patienten (30%) diagnostiziert werden konnte. Andere Autoren fanden bei ca. 50% aller Diabetiker eine Neuropathie [Tefsaye et al. 2010].

Korrelationen zwischen Alter der Patienten, Diabetes Dauer und HbA1c zum Elastase-Wert

Wir konnten keinen Zusammenhang zwischen dem Alter des Patienten und der fäkalen Elastasekonzentration aufzeigen. In einer Untersuchung fanden andere Autoren ebenfalls keine Korrelation zwischen der fäkalen Elastasekonzentration und dem Alter des Patienten [Hahn et al. 2008]. Andere Autoren konnten hingegen feststellen, dass die fäkale Elastasekonzentration im Alter geringer ist [Herzig et al. 2011]. Somit könnten manche unserer Werte aufgrund des Alters der Patienten erniedrigt sein und ggf. unabhängig von der diabetischen Neuropathie oder sonstigen Risikofaktoren. Die Patienten in Herzigs Studie haben keinen Diabetes mellitus oder sonstige gastrointestinale Erkrankung [Herzig et al. 2011].

In der vorliegenden Untersuchung konnten wir feststellen, dass eine längere Erkrankungsdauer an Diabetes mellitus mit niedrigeren fäkalen Elastasekonzentrationen einhergeht. Zu diesem Ergebnis kamen auch Icks und seine Mitarbeiter. Zusätzlich war in dieser Studie Alter bei Diabetesbeginn, sowie die Dauer der Diabeteserkrankung mit einer niedrigen fäkalen Elastasekonzentration in Verbindung zu bringen [Icks et al. 2001]. Diese Feststellung machte auch Cavalot bei 37 Diabetes-Typ1-Patienten. Diese Patienten hatten eine verminderte Elastasekonzentration unter 200 µg/g, wenn die Diabeteserkrankung 15 Jahre oder länger vorliegt [Cavalot et al. 2004]. Larger konnte in einer großen Studie einen Zusammenhang zwischen Diabetes-Typ1-Dauer und exokriner Pankreasinsuffizienz (FEC-Messung und Chymotrypsin-Bestimmung) feststellen [Larger et al.2012]. Hardt stellte hingegen nur einen schwachen, jedoch signifikanten Zusammenhang zwischen erniedrigten fäkale Elastasekonzentrationen und der Diabetesdauer fest [Hardt et al. 2003b]. In einer anderen Studie stellte er keinen Zusammenhang zwischen Diabetesdauer und der Fettausscheidung fest [Hardt et al. 2003a].

Zusammenfassend beschrieben einige Untersuchungen keinen Zusammenhang zwischen der Dauer des Diabetes mellitus und einer exokrinen Pankreasinsuffizienz [Rathmann et al. 2001; Nunes et al. 2003; Hahn et al. 2008].

Die vorliegende Untersuchung zeigte, im Gegensatz zu anderen Studien, wie folgend angeführt, keine Korrelation zwischen HbA1c und fäkaler Elastasekonzentration. Icks und seine Mitarbeiter hatten 112 Patienten mit Diabetes Typ 1 in ihre Studie eingeschlossen. Sie stellten fest, dass die fäkale Elastasekonzentration unter 100 µg/g assoziiert ist mit dem HbA1c. In seiner Untersuchung hatten 25,9% der Diabetiker verminderte Elastasekonzentrationen unter 100 µg/g [Icks et al. 2001]. Hahn untersuchte 2007 zweiundzwanzig Patienten mit Diabetes Typ 1 in Bezug auf eine exokrine Pankreasinsuffizienz. Er stellte keine signifikante Korrelation zwischen der fäkalen Elastasekonzentration und dem HbA1c-Spiegel fest [Hahn et al. 2008]. Rathmann hingegen führte eine Untersuchung an 544 Typ-2-Diabetikern durch und stellte eine erhöhtes Risiko zwischen niedriger Elastasekonzentration und einem schlecht eingestellten HbA1c von > 7,0% fest. So hatten 11,9 % seiner Diabetespatienten eine verminderte Elastasekonzentration von unter 100 µg/g Das Risiko, geringe fäkale Elastasewerte zu haben steht demnach im Zusammenhang mit der Einstellung der Blutzuckerwerte [Rathmann et al. 2001]. Ähnliche Ergebnisse konnte auch Cavalot zeigen. In seiner Untersuchung mit 37 Typ-1-Diabetikern hatten Patienten mit einem HbA1c > 8% eine niedrigere fäkale Elastasekonzentration als

Patienten mit einem HbA1c von <8% [Cavalot et al. 2004]. Larger hingegen stellte fest, dass der HbA1c-Wert unabhängig von der exokrinen Pankreasfunktion bei Typ-1-Diabetikern war [Larger et al. 2012].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Studienlage in Bezug auf HbA1c-Wert und fäkale Elastasekonzentration hierzu nicht einheitlich ist.

Die diabetische Neuropathie ist eine Spätkomplikation des Diabetes mellitus. Sie ist ein Prozess, der über Jahre verläuft und sich in Abhängigkeit der Einstellung der Stoffwechsellage verschlechtern kann bzw. eine gute Stoffwechsellage protektive Auswirkungen hat [THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP 1993]. Interessanter Weise konnten Vesterhus und Mitarbeiter in ihrer Untersuchung keinen Zusammenhang zwischen Diabetesdauer und dem Auftreten einer Neuropathie feststellen. Sie untersuchten in wieweit eine Enzymersatztherapie der Pankreasenzyme bei Diabetes mellitus und exokriner Insuffizienz positive Auswirkungen auf den Vitamin E Spiegel und damit auch auf die Neuropathie-Symptome hatte. Die Fallzahl war allerdings mit 9 Diabetes-Patienten gering [Vesterhus et al. 2008]. Es ist aber bekannt, dass die Neuropathie eine typische Spätkomplikation des Diabetes mellitus darstellt. Bei Diabetes mellitus und exokriner Pankreasinsuffizienz könnte eine verminderte nervale Stimulation des Pankreas eine zunehmende Insuffizienz nach sich ziehen. Ausdruck wäre die verminderte fäkale Elastasekonzentration. Wäre jedoch initial die exokrine Pankreasfunktion eingeschränkt, so könnte es durch eine Maldigestion zur verminderten Vitamin-E-Resorption und damit zu einem Vitaminmangel kommen, der dann als Folge eine Neuropathie bedingt.

Korrelation zwischen Neuropathie und fäkaler Elastasekonzentration

Unsere Untersuchung zeigte eine starke Korrelation zwischen der peripheren Neuropathie und der fäkalen Elastasekonzentration. Von allen Patienten mit peripherer Neuropathie hatten 21,4% eine schwere exokrine Pankreasinsuffizienz. Weiterhin hatten 79,4% aller Patienten mit schwerer exokriner Pankreasinsuffizienz auch eine periphere Neuropathie. Icks et al. untersuchten 2001 Diabetes Typ-1 Patienten in Bezug auf ihren FEC-Wert. In der Studie mit 112 Patienten hatten 19% eine diabetische periphere Neuropathie. Warum die Zahlen in der Studie von Icks viel niedriger waren als bei uns, ist schwer zu sagen. Eine mögliche Ursache wäre die Tatsache, dass er lediglich Patienten mit Typ1 Diabetes in seine Studie aufgenommen hatte, wir hingegen hatten die Diabetestypen 1-3 in die Studie einbezogen.

Eine hohe Signifikanz zeigte sich auch im Zusammenhang der fäkalen Elastasekonzentration zu irgendeiner (autonomer oder peripherer) Neuropathie. Hier hatten 81,4% der Patienten mit schwerer exokriner Pankreasinsuffizienz irgendeine Form der Neuropathie.

Bei der autonomen Neuropathie konnte allerdings kein Zusammenhang gefunden werden. Durch bekannte Mess- und Untersuchungsschwierigkeiten bei der autonomen Neuropathie wäre es möglich, dass die autonome Neuropathie unterdiagnostiziert worden ist und deshalb keine Korrelation darstellbar war. Eigentlich müsste man bei unserer Arbeitshypothese erwarten, dass der Zusammenhang von fäkaler Elastasekonzentration und autonomer Neuropathie deutlich zu erkennen ist. Dies war jedoch nicht der Fall. Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass die Messung der peripheren Neuropathie viel genauer und präziser durchzuführen ist, als die Messung der autonomen Neuropathie.

Unseren Ergebnissen gegenüber standen Untersuchungen, die keinen Hinweis auf einen Bezug der Neuropathie bei Diabetes Typ 1 zur exokrinen Funktion des Pankreas erbringen [Larger et al. 2012]. Auch andere Autoren konnten keine signifikante Korrelation zwischen der fäkalen Elastasekonzentration und diabetischer Polyneuropathie finden. Beide Autoren untersuchten lediglich die periphere Neuropathie [Rathmann et al. 2001, Hahn et al. 2008].

El Newihi und Mitarbeiter untersuchten 10 Diabetiker mit Diarrhöe und peripherer Diabetischer Neuropathie. Sie stellten eine eingeschränkte exokrine Pankreasfunktion fest, bei der sie folgenden Pathomechanismus vermuteten: Verminderung enteropankreatischer Reflexe, erhöhte Plasmaspiegel von inhibitorischen

gastrointestinalen Peptiden oder schlussendlich atrophische Veränderungen des Pankreas. Sie vermuteten, dass die enteropankreatischen Reflexe durch die Neuropathie negativ beeinflusst sind. In ihrer Studie sahen sie die Hyperglykämie nicht als verantwortlich für das Defizit des exokrinen Pankreas [El Newihi et al. 1988].

Zusammenhang zwischen exokriner Pankreasinsuffizienz und Medikation

In der Analyse der Medikation fiel ein möglicher Zusammenhang zwischen Metformin und exokriner Pankreasinsuffizienz auf. Patienten die Metformin einnahmen wiesen signifikant seltener eine exokrine Insuffizienz auf. Da Metformin ein Medikament ist, welches häufig zu Beginn einer Diabetes-Typ 2 Erkrankung verabreicht wird, könnte man davon ausgehen, dass zu diesem Zeitpunkt noch keine strukturellen Schäden durch diabetische Neuropathie vorhanden sind. Dies gilt allerdings auch für die Sulfonylharnstoffe, die nicht mit der fäkalen Elastasekonzentration korrelieren und ebenfalls häufig zu Beginn einer Diabetes Typ 2 Erkrankung verabreicht werden. Publierte Ergebnisse von Icks und Nunes fanden keine Änderungen in der fäkalen Elastasekonzentration in Abhängigkeit von der Diabetestherapie [Icks et al. 2001, Nunes et al. 2003]. Sie unterteilten die Therapie in Insulin und orale Antidiabetika [Nunes et al. 2003]. In der vorliegenden Studie wurde die orale Diabetestherapie in Metformin und Sulfonylharnstoff differenziert. Unserer Überlegung nach besteht unter Umständen bei Metformin ein protektiver Effekt auf Zellebene, der noch nicht vollständig erklärt werden kann. Es ist aber bekannt, dass Metformin den Übergang von Hochrisikopatienten in Diabetespatienten reduziert [Knowler et al. 2002]. Weiterhin ist bekannt, dass bei hohen Blutzuckerspiegeln der oxidative Stress ansteigt und dieser wiederum zu einem erhöhten Zellsterben führt. So könnte der oxidative Stress unter Umständen auch mitverantwortlich für die Entwicklung der vaskulären Schäden bei Diabetes sein [Quagliaro et al. 2003]. Oxidativer Stress zeigt sich u.a. durch die Aktivität von Caspase 3 und 8, sowie durch Nitrotyrosinderivate. Durch die Gabe von Metformin sinkt die Caspase-3 und -8 Aktivität, als auch die der Nitrotyrosinderivate, was zu einer Reduktion des oxidativen Stresses führt [Marchetti et al. 2004]. Zudem hat man weitere protektive Wirkungen von Metformin im Bereich des Pankreas feststellen können. So ist etwa das Risiko ein Karzinom zu entwickeln bei Diabetespatienten, die unter Metformineinnahme therapiert werden, vermindert [Evans et al. 2005; Libby et al. 2009]. Eine Metformintherapie zeigt zudem ein verbessertes Überleben bei Diabetespatienten, die ein Pankreaskarzinom haben [Sadghi et al. 2012].

Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen stellten andere Autoren sowohl bei Typ 2 Diabetikern fest, dass die verminderte exokrine Pankreasfunktion mit einem erniedrigten Body-Mass-Index als auch mit einer Insulintherapie in Zusammenhang stand. Sie vermuteten, dass diese Typ 2 Diabetiker ein stärkeres Insulindefizit hatten, als „typische Typ 2 Patienten“ [Larger et al. 2012].

Eine prospektive Studie zum Nachweis möglicher Unterschiede zwischen Metformin und Sulfonylharnstoffen sollte folgen.

Verbindung zwischen exokriner Pankreasinsuffizienz, HbA1c und Neuropathie

Ein Zusammenhang zwischen HbA1c mit exokriner Pankreasinsuffizienz und den drei Neuropathieformen (periphere, autonome oder „irgendeine Neuropathie“) konnte in der vorliegenden Untersuchung nicht gezeigt werden. Mögliche Ursache dafür könnte die Zeitdifferenz bei der Datenerhebung sein. Die HbA1c-Werte konnten zeitlich unabhängig von den beiden anderen Untersuchungen (fäkale Elastasekonzentration und Neuropathie-Messung) erhoben worden sein. Icks und seine Mitarbeiter konnten hingegen in ihrer Untersuchung zeigen, dass ein höherer HbA1c in Verbindung mit Elastasewerten unter 100 µg/g liegt. Somit hätten höhere HbA1c-Werte eine Korrelation mit einer schweren exokrinen Insuffizienz des Pankreas [Icks et al. 2001].

Sicher ist, dass ein gut eingestellter HbA1c das Risiko für eine Neuropathie vermindert [Edwards et al. 2008]. Führt die diabetische Neuropathie zur exokrinen Pankreasinsuffizienz? Diese Frage lässt sich noch nicht eindeutig beantworten. Betrachtet man eine Untersuchung von Hardt und Mitarbeitern in der die fäkale Fettausscheidung keinen Zusammenhang mit der Diabetesdauer aufwies, so könnte man schlussfolgern, dass die diabetische Neuropathie, welche mit der Diabetesdauer korreliert, keinen Einfluss auf die exokrine Pankreasinsuffizienz hat [Hardt et al. 2003a]. Wie bereits zuvor erwähnt, fanden auch andere Autoren keinen Zusammenhang zwischen fäkaler Elastasekonzentration und Diabetesdauer [Rathmann et al. 2001, Nunes et al. 2003, Hardt et al. 2003 a; Hahn et al. 2008]. In der vorliegenden Untersuchung war die fäkale Elastasekonzentration hingegen umso niedriger, je länger der Diabetes besteht. Auch die diabetische Neuropathie war mit der Diabetesdauer in Verbindung zu bringen [Jeyarajah et al. 1986]. Somit ergab sich folgende weitere Überlegung: Ist die exokrine Pankreasinsuffizienz zuerst vorhanden und führt dann über einen Vitamin-E-Mangel zur Neuropathie? Nakamura fand in einer Untersuchung heraus, dass die chronische Pankreatitis bei Patienten zu einem Mangel fettlöslicher Vitamine führte und dass die Vitamin-E-Spiegel stark abhängig von einer gestörten Fettverdauung waren [Nakamura et al. 1996]. Vitamin-E-Mangel kann zu

peripherer Neuropathie führen [Traber und Sies 1996]. Andererseits führte auch die diabetische Neuropathie zu einer verminderten Sekretion der pankreatischen Polypeptide [Jeyarajah et al. 1986], was wiederum die verminderte fäkale Elastasekonzentration erklären könnte. Die Fragestellung, ob Pankreaserkrankungen zu Diabetes führen können, kann hingegen eindeutig beantwortet werden. Bei 5-10% aller Diabetespatienten besteht der Diabetes mellitus aufgrund einer pankreatischen Grunderkrankung. Von diesen sind 80% auf eine chronische Pankreatitis zurückzuführen. Dieser Diabetes-Typ 3c (Diabeteserkrankung aufgrund pathologischer Prozesse des exokrinen Pankreas) scheint oftmals unterdiagnostiziert zu sein [Hardt et al. 2008; Ewald et al. 2012]. Da neben Lebererkrankungen, biliärer Obstruktionen und zystischer Fibrose auch eine Pankreatitis oftmals zu einem Vitamin-E-Defizit führt [Traber und Sies 1996], kann man schlussfolgern, dass bei bis zu 10 Prozent der Diabetiker mit pankreatischer Grunderkrankung vermutlich auch ein Vitamin-E-Mangel vorliegt. Dieser kann eine Neuropathie begünstigen bzw. verursachen. In der Untersuchung von Vesterhus bei Patienten mit Diabetes und verminderter Elastasekonzentration erhöhten sich die Vitamin-E-Spiegel nach pankreatischer Enzymsubstitution [Vesterhus et al. 2008]. Somit scheint die Vitamin-E-Aufnahme maßgeblich von der regelhaften Ausschüttung pankreatischer Enzyme abhängig zu sein. Bei diabetischer Neuropathie schien die Sekretion pankreatischer Polypeptide vermindert zu sein [Glasbrenner et al. 1995], sodass auch die Möglichkeit besteht, dass die diabetische Neuropathie einer Verminderung der fäkalen Elastasekonzentration voraus geht.

Unsere Ergebnisse lassen kein Urteil darüber zu, wie die Abfolge der pathologischen Prozesse ist. Viele Faktoren können eine Neuropathie bedingen. Es lässt sich lediglich zeigen, dass ein Zusammenhang zwischen der diabetischen Neuropathie und der exokrinen Pankreasfunktion besteht. Hierzu sollten neue prospektive Studien erfolgen.

6. Zusammenfassung

In den letzten 15 Jahren stellten viele unterschiedliche Arbeitsgruppen fest, dass Diabetespatienten, die als Typ 1 oder als Typ 2 klassifiziert worden sind, in 30-50% relevante Störungen der exokrinen Pankreasfunktion haben. 60% dieser Patienten weisen sogar eine messbare Störung der Fettverdauung auf.

Zur Erklärung wurden diverse Hypothesen dieser unerwarteten Befunde aufgestellt, sie konnten jedoch weitestgehend nicht durch wissenschaftliche Arbeiten bestätigt werden.

Eine dieser Hypothesen geht davon aus, dass die Neuropathie als Langzeitkomplikation des Diabetes mellitus die Regulation des exokrinen Pankreasanteils stört und es zu einer Mindersekretion bzw. Atrophie kommt. Eine andere Hypothese, versucht das Auftreten einer Neuropathie bei exokriner Pankreasinsuffizienz zu erklären, indem ein Mangel fettlöslicher Vitamine als Ursache der Neuropathie gesehen wird. Auch bei einer Steatorrhoe ist ein Mangel an fettlöslichen Vitaminen nachweisbar.

Die vorliegende retrospektive Untersuchung wurde zur Klärung möglicher Zusammenhänge zwischen diabetischer Neuropathie und exokriner Pankreasinsuffizienz konzipiert. Hierbei wurden 416 komplett auswertbare Patienten, von denen Neuropathiemessungen als auch fäkale Elastasekonzentrationen vorlagen aus einem 10-Jahres-Zeitraum desselben einzigen Standortes in die Studie miteinbezogen. Zusätzlich zu den beiden Hauptparametern (fäkale Elastasekonzentration und Untersuchungsdaten zur Neuropathie) wurden weitere verfügbare Parameter wie Alter, Geschlecht, Diabetesdauer, Diabetes-Typ, Diabetes-Medikation sowie typische Folgeerkrankungen des Diabetes mit einem standardisierten Fragebogen erfasst und ausgewertet.

Kritisch zu betrachten ist die Tatsache, dass die Untersuchungsbefunde insbesondere der autonomen Neuropathie häufig lückenhaft und unzureichend dokumentiert worden waren. Die Qualität der Dokumentation der Daten bei der peripheren Neuropathie hingegen war sehr gut. Diese Tatsache bietet eine mögliche Erklärung, warum der Befund einer peripheren Neuropathie mit 62,5% der Diabetespatienten deutlich höher war, als der Befund einer autonomen Neuropathie, was den meisten anderen Publikationen widerspricht. Dies widerspricht einigen anderen Publikationen. Es kann zudem erklären, warum sich eine signifikante Korrelation zwischen peripherer Neuropathie und exokriner Pankreasinsuffizienz fand, nicht hingegen bei der

autonomen Neuropathie. Eine exokrine Pankreasinsuffizienz zeigte sich bei 30,1% unserer Diabetespatienten, was recht genau dem Durchschnitt der publizierten Daten entspricht.

Ein weiterer interessanter Befund war, dass Patienten unter Metformineinnahme signifikant seltener eine Pankreasinsuffizienz aufwiesen. Ein Zusammenhang kann darin gesehen werden, dass Metformin häufig in einer frühen Phase des Typ 2 Diabetes eingesetzt wird. Dies trifft allerdings auch bei anderen oralen Antidiabetika zu, bei denen kein Zusammenhang mit der Pankreasfunktion festgestellt werden konnte. Es scheint möglich, dass die von Metformin diskutierten antioxidativen und antiproliferativen Effekte einen positiven Einfluss auf das exokrine Pankreas haben könnten.

Die vorliegenden Daten können nicht die Frage klären, ob ein Vitaminmangel die Neuropathie verursacht oder ob die Neuropathie eine Minderstimulation des exokrinen Pankreas bedingt. Zur Klärung dieser Frage müssen prospektive Studien folgen, die mit Patienteneinschluss ab der Diagnosestellung des Diabetes mellitus arbeiten und eine Langzeitbeobachtung beinhalten.

7. Summary

In the past 15 years various research groups have come to a common conclusion that patients classified as either type 1 or type 2 diabetes mellitus demonstrate a dysfunction of their exocrine pancreatic function in 35-55%; 60 % of patients also showed a measurable decrease in lipid absorption.

In an attempt to explain these unexpected results, diverse hypotheses have been proposed, none of which, however, have been substantiated scientifically.

One such hypothesis proposes that neuropathy, as a long-term complication of diabetes mellitus, disturbs the regulation of the exocrine pancreas resulting in a decreased secretion and perhaps also atrophy.

Another hypothesis attempts to explain the concomitant occurrence of neuropathy with exocrine pancreatic insufficiency by indicating a deficiency in lipid-soluble vitamins as the cause of the accompanying neuropathy. A deficiency in lipid-soluble vitamins also accompanies steatorrhea.

The present retrospective study was conceived to reveal a possible connection between diabetic neuropathy and exocrine pancreatic insufficiency. For this purpose medical records from 416 patients all presenting with diabetes mellitus were evaluated. All patients came from a single medical unit, the medical recording having taken place over a 10-year period. Criteria for selection into the study included 1) presence of neuropathological measurements and 2) determination of faecal elastase concentrations, as the two primary parameters. In addition to the primary parameters, secondary parameters included were age, gender, duration of diabetes, type 1 or type 2 diabetes, medication administered for treatment of diabetes, as well as documentation of resultant secondary disease. All parameters were recorded and evaluated using a standardised questionnaire.

It should be noted that in many of the medical histories, results from the examinations, especially those for autonomic neuropathy, were fragmentary and incomplete. In contrast, the quality of information gathered for peripheral neuropathy was exemplary. This difference could be an explanation for the finding that peripheral neuropathy occurred in 62.5% of diabetic patients, which was significantly higher than for autonomic neuropathy. This finding could also explain the significant correlation

between peripheral neuropathy and exocrine pancreatic insufficiency in comparison to autonomic neuropathy.

Exocrine pancreatic insufficiency appears in 30% of patients in the presently evaluated study, which correlates well with averages in published data.

A further interesting result from the present study was the observation that patients undergoing metformine treatment presented with lower incidence of pancreatic insufficiency than patients not receiving this regime. A correlation can thus be drawn that metformine treatment was more frequently instituted in the early phases of type 2 diabetes. However, this is also true for other oral antidiabetics where no correlation with pancreatic function could be ascertained. It thus appears that the anti-oxidative and anti-proliferative effects afforded to metformine treatment could have a positive influence on exocrine pancreatic function, as often discussed in the literature.

The data in the present study could not conclusively elucidate the question whether a vitamin deficiency was the cause of neuropathy or alternatively whether the neuropathy resulted in a decreased stimulation to the exocrine pancreas.

In an attempt to answer these questions, a future study should include observations and medical recordings from diabetic patients starting at the time of diagnosis with continuing documentation of parameters over a long period of time.

Abkürzungsverzeichnis

D.m	Diabetes mellitus
FEC	Fäkale Elastase-Konzentration
KHK	Koronare Herzkrankheit
PEI	Exokrine Pankreasinsuffizienz

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Tabellen:	Seite
1 Ursachen chronischer Pankreatitis	19
2 Die chronische Pankreatitis eingeteilt in 4 Stadien	20
3 Auflistung möglicher Befundungskriterien der chronischen Pankreatitis	20
4 Sensitivität und Spezifität diagnost. Verfahren zur exokrinen Pankreasfunktion	26
5 Deskriptive Statistik	39
6 Geschlechts- und Altersverteilung	40
7 Diabetestypen	41
8 Periphere Neuropathie	42
9 Autonome Neuropathie	43
10 Insulin	44
11 Metformin	45
12 Sulfonylharnstoff	45
13 Retinopathie	46
14 Nephropathie	47
15 Exokrine Pankreasinsuffizienz	49
16 KHK	50
17 Korrelation von FEC zu Alter des Patienten, D.m. Dauer und HbA1c	52

Abbildungen:

1 Geschlechtsverteilung	40
2 Diabetestypen	41
3 periphere Neuropathie	42
4 autonome Neuropathie	43
5 Insulin	44
6 Metformin	45
7 Sulfonylharnstoff	46
8 Retinopathie	47
9 Nephropathie	48
10 exokrine Pankreasinsuffizienz	49
11 KHK	50
12 Korrelation FEC zu peripherer Neuropathie	52
13 Korrelation FEC zu autonomer Neuropathie	53
14 Korrelation FEC zu irgendeiner der beiden Neuropathieformen	54

15	Korrelation FEC zu Insulin	56
16	Korrelation FEC zu Metformin	56
17	Korrelation FEC zu Sulfonylharnstoffen	57

Literaturverzeichnis

Albert JG, Riemann JF, ERCP and MRCP – when and why. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 2002; 16: 399-419.

American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus. Diabetes Care 2014; 37: 81-90.

Bertschinger P, Bühler H, Chronische Pankreatitis. Schweizerisches Medizin Forum 2004; 4:73.

Braden B, Lembcke B, Caspary WF. Nichtinvasive Funktionsdiagnostik aus der Atemluft mit ¹³C-Atemtests. Deutsches Ärzteblatt 2003; 100: A-3375 / B-2813 / C-2631.

Braganza JM, Lee SH, McCloy RF, McMahon MJ, Chronic pancreatitis. Lancet 2011;377: 1184-1197.

Cameron NA, Eaton SE, Cotter MA, Tesfaye S. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. Diabetologica 2001; 44: 1973-1988.

Carroccio A, Verghi F, Santini B, Lucidi V, Iacono G, Cavataio F, Soresi M, Ansaldi N, Castro M, Montalto G. Diagnostic Accuracy of Fecal Elastase 1 Assay in Patients with Pancreatic Maldigestion or Intestinal Malabsorption. Digestive Diseases and Sciences 2001; 46: 1335-1342.

Cavalot F, Bonomo K, Fiora E, Bacillo E, Salacone P, Chirio M, Gaia E, Trovati M, Does Pancreatic Elastase-1 in stools predict steatorrhea in type 1 Diabetes?. Diabetes Care 2006; 29: 719-721.

Cavalot F, Bonomo K, Perna P, Bacillo E, Salacone P, Gallo M, Mattiello L, Trovati M, Gaia E, Pancreatic Elastase-1 in Stools, a Marker of Exocrine Pancreas Function, Correlates With Both Residual β -Cell Secretion and Metabolic Control in Type 1 Diabetic Subjects. Diabetes Care 2004; 27: 2052-2054.

Chey WY, Shay H, Shuman CR (1963): External pancreatic secretion in diabetes mellitus. Annals of Internal Medicine 59: 812-821.

Cockram CS, The epidemiology of diabetes mellitus in the Asia-Pacific region. Hong Kong Medical Journal. 2000; 6: 43-52.

Creutzfeld W, Gleichmann D, Otto J, Stockmann F, Maisonneuve P, Lankisch PG, Follow-up of exocrine pancreatic function in type-1 diabetes mellitus. Digestion; 2005; 72: 71-75.

Davidai G, Zakaria T, Goldstein R, Gilai A, Freier S. Hypovitaminosis E induced neuropathy in exocrine pancreatic failure. Archives of Disease in Childhood, 1986, 61:901-903.

Doerr W: Pathogenese der akuten und chronischen Pankreatitis. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin 1964; 70: 718-758.

Dominguez-Munoz JE, Alvarez-Castro A, Larino-Noia J, Nieto L, Iglesias-Garcia J. Endoscopic ultrasonography of the pancreas as an indirect method to predict

pancreatic exocrine insufficiency in patients with chronic pancreatitis. *Pancreas* 2012; 41: 724-728.

Dominguez-Munoz JE, Iglesias-Garcia J, Vilarino-Insua M, Iglesias-Rey M. 13C-mixed triglyceride breath test to assess oral enzyme substitution therapy in patients with chronic pancreatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2007; 5: 484-488.

Dominguez-Munoz JE, Hieronymus C, Sauerbruch T, Malfertheiner P. Fecal Elastase test: evaluation of a new noninvasive pancreatic function test. *American Journal of Gastroenterology* 1995; 90: 1834-1837.

Dominguez-Munoz JE. Pancreatic exocrine insufficiency: Diagnosis and treatment. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2011; 26: 12-16.

Durr HK, Otte M, Forell MM, Bode JC. Fecal chymotrypsin: a study on its diagnostic value by comparison with the secretin-cholecystokinin test. *Digestion* 1978; 17: 404-409.

Edwards JL, Vincent A, Cheng T, Feldman EL. Diabetic Neuropathy: Mechanisms to Management. *Pharmacology & Therapeutics* 2008; 120: 1-34.

El Newihi H, Dooley CP, Saad C, Staples J, Zeidler A, Valenzuela J. Impaired Exocrine Pancreatic Function in Diabetics with Diarrhea and Peripheral Neuropathy. *Digestive Diseases and Sciences* 1988; 33: 705-710.

Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, Alessi DR, Morris AD. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *British medical journal* 2005; 330: 1304-1305.

Ewald N, Kaufman C, Raspe A, Kloer HU, Bretzel RG, Hardt PD. Prevalence of Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c). *Diabetes/Metabolism: Research & Reviews* 2012; 28: 338-342.

Ewald N, Raspe A, Kaufmann C, Bretzel RG, Kloer HU, Hardt PD. Determinants of exocrine pancreatic function as measured by fecal elastase-1 concentrations (FEC) in Patients with diabetes mellitus; *European Journal of Medical Research* 2009; 14:118-122.

Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, Brown MB, Canal N, Greene DA. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* (1994); 17: 1281-1289.

Folwaczny C, Hundegger K, Volger C, Sorodoc J, Kuhn M, Tatsch K, Landgraf R, Karbach U. Measurement of transit disorders in different gastrointestinal segments of patients with diabetes mellitus in relation to duration and severity of the disease by use of the metal-detector test. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 1995; 33: 517-526.

Freeny PC, Marks WM, Ball TJ, Impact of high-resolution computed tomography of the pancreas on utilization of endoscopic retrograde cholangiopancreatography and angiography. *Radiology* 1982; 142: 35-39.

Frier BM, Saunders JH, Wormsley KG, Bouchier IA. Exocrine pancreatic function in juvenile-onset diabetes mellitus. *Gut* 1976; 17: 685-691.

Gamble DR, Taylor KW. Coxsackie B virus and diabetes. *British medical Journal* 1973; 1: 289-290.

Garg PK, Tandon RK. Survey on chronic pancreatitis in the Asia-Pacific region. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2004; 19: 998-1004.

Glasbrenner B, Dominguez-Munoz E, Riepl RL, Malfertheiner P, Cholecystokinin and pancreatic polypeptide release in diabetic patients with and without autonomic neuropathy. *Digestive Diseases and Sciences* 1995; 40: 406-411.

Goda K, Sasaki E, Nagata K, Fukai M, Ohsawa N, Hahafusa T, Pancreatic volume in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetologica*. 2001; 38: 145-149.

Grossman A, ed. *Clinical Endocrinology: Notes on the History of Endocrinology*. Oxford, England: Blackwell Science Publications; 1992: 1040-1943.

Häfner M, Schöfl R, Diagnostic Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography. *Endoscopy* 2005; 37: 133-138.

Hahn JU, Kerner W, Maisonneuve P, Lowenfels AB, Lankisch PG. Low Fecal Elastase 1 Do Not Indicate Exocrine Pancreatic Insufficiency in Type-1 Diabetes Mellitus. *Pancreas* 2008; 36:274-278.

Hardt PD, Kloer HU, Brendel MD, Bretzel RG. Is Pancreatic Diabetes (Type 3c Diabetes) underdiagnosed and misdiagnosed? *Diabetes Care* 2008; 31: 165-169.

Hardt PD, Krauss A, Bretz L, Porsch-Özcürümez M, Schnell-Kretschmer H, Mäser E, Bretzel RG, Zekorn T, Klör HU, Pancreatic exocrine function in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetologica* 2000; 37:105-110.

Hardt PD, Bretz L, Krauss A, Schnell-Kretschmer H, Wüsten O, Nalop J, Zekorn J, Klör H, Pathological Pancreatic Exocrine Function and Duct Morphology in Patients with Cholelithiasis. *Digestive Diseases and Sciences* 2001; 46: 536-539.

Hardt PD, Hauenschild A, Jaeger C, Teichmann J, Bretzel RG, Kloer HU (2003 a): 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. *Digestive Diseases and Sciences* 2003; 48:1688-1692.

Hardt PD, Hauenschild A, Nalop J, Marzeion AM, Jaeger C, Teichmann J, Bretzel RG, Hollenhorst M, Kloer HU (2003 b): High prevalence exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus. A multicenter study screening fecal elastase 1 concentrations in 1,021 diabetic patients. *Pancreatology* 2003; 3: 395-402.

Hardt PD, Marzeion AM, Schnell-Kretschmer H, Wüsten O, Nalop J, Zekorn T, Klör HU. Fecal elastase 1 Measurement compared with endoscopic retrograde cholangiopancreatography for the diagnosis of chronic pancreatitis. *Pancreas* 2002; 25: e6-9.

Hardt PD (2004): Chronische Pankreatitis und pankreopriver Diabetes mellitus: Raritäten oder relevante Entitäten? Habilitationsschrift zur Erlangung der venia legendi des Fachbereichs Humanmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen.

Heidemann C, Du Y, Schubert L, Rathmann W, Scheidt-Nave C, Prävalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus. Bundesgesundheitsblatt 2013; 56: 668-677.

Heidemann C, Kroll L, Icks A, Lampert T, Scheidt-Nave C: Prevalence of known diabetes in German adults aged 25-69 years: results from national health surveys over 15 years. Diabetic Medicine 2009; 26: 655-658.

Herzig KH, Purhonen AK, Räsänen KM, Idziak J, Juvonen P, Phillips R, Walkowiak J, Fecal pancreatic elastase-1 levels in older individuals without known gastrointestinal diseases or diabetes mellitus. BMC Geriatrics 2001; 11: 4.

Hessel SJ, Siegelman SS, McNeil BJ, Sanders R, Adams DF, Alderson PO, Finberg HJ, Abrams HL, A prospective evaluation of computed tomography and ultrasound of the pancreas. Radiology 1982; 143: 129-133.

Hollerbach S, Klamann A, Topalidis T, Schmiegel WH. Endoscopic ultrasonography (EUS) and fine-needle aspiration (FNA) cytology for diagnosis of chronic pancreatitis. Endoscopy 2001; 33: 824-831.

Horowitz M, Wishart JM, Jones KL, Hebbard GS. Gastric emptying in diabetes: an overview. Diabetic Medicine 1996; 13:16-22.

Icks A, Haastert B, Giani G, Rathmann W: Low fecal elastase 1 in Type 1 diabetes mellitus. Zeitschrift für Gastroenterologie 2001; 39: 823-830.

International Diabetes Federation: Diabetes Atlas. 4th Edition. Brussels: International Diabetes Federation 2009.

Jaffiol C, The burden of diabetes in Africa: a major public health problem. Bulletin de l'Academie de Medecine. 2011; 195: 1239-1253; discussion 1253-1254.

Jeyarajah R, Samarawickrama P, Jameel MM, Autonomic function tests in non-insulin dependent diabetic patients and apparently healthy volunteers. Journal of Chronic Diseases 1986; 39: 479-484.

Jupp J, Fine D, Johnson CD, The epidemiology and socioeconomic impact of chronic pancreatitis, Best practice & Research Clinical Gastroenterology 2010; 24: 219-231.

Keith RG, Definition and Classification of Chronic Pancreatitis. World Journal of Surgery 2003; 27: 1172-1174.

Keller J, Aghdassi AA, Lerch MM, Mayerle JV, Layer P. Tests of pancreatic exocrine function – Clinical significance in pancreatic and non-pancreatic disorders. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 2009; 23:425-439.

Kerner W, Brückel J. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus, 107-110 In. M. Kellerer, S. Matthaei (Hrsg.):Diabetologie und Stoffwechsel. 6. Auflage Thieme Verlag (2011)

Kerner W, Brückel J Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus, 96-99 In. M. Kellerer, E. Siegel (Hrsg.): Diabetologie und Stoffwechsel. 9. Auflage Thieme Verlag (2014)

Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *New England Journal of Medicine* 2002; 346: 393-408.

Lankisch PG, Layer P. Chronische Pankreatitis: Update – Diagnostik und Therapie 2000 *Deutsches Ärzteblatt* 2000;97(33): A3169-3177.

Lankisch PG, Schmidt I. Pankreasfunktionstests. *Deutsches Ärzteblatt* 1999; 96: A-344-346.

Larger E, Philippe MF, Barbot-Trystram L, Radu A, Rotariu M, Nobécourt E, Boitard C. Pancreatic exocrine function in patients with diabetes. *Diabetic Medicine* 2012; 29: 1047-1054.

Lee LS, Conwell DL. Update on advanced endoscopic techniques for the pancreas: endoscopic retrograde cholangiopancreatography, drainage and biopsy, and endoscopic ultrasound. *Radiologic Clinics of North America* 2012; 50: 547-561.

Lévy P, Barthet M, Richard B, Amouretti M, Marion-Audibert AM, Dyard F, Estimation of the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its complications. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2006; 30: 838-844.

Libby G, Donnelly LA, Donnan PT, Alessi DR, Morris AD, Evans JM. New users of Metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1620-1625.

Lin Y, Tmakoshi A, Matsuno S, Takeda K, Hayakawa T, Kitagawa M, Naruse S, Kawamura T, Wakai K, Aoki R, Kojima M, Ohno Y, Nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan. *Journal of Gastroenterology* 2000; 35:136-141.

Loser C, Mollgaard A, Folsch UR. Faecal elastase1: a novel, highly sensitive and specific tubeless pancreatic function test. *Gut* 1996; 39: 580-586.

Luft D, Claus D, Enck P, Rathman W, Stracke H, *Praxisleitfaden der diabetischen Polyneuropathie*, 12, 34-41, 50, 75 Uni-Med Verlag AG, 2000.

Malik RA, Tesfaye S, Thompson SD, Veves A, Sharma AK, Boulton AJ, Ward JD, Endoneurial localisation of microvascular damage in human diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1993; 36: 454-459.

Marchetti P, Del Guerra S, Marselli L, Lupi R, Masini M, Pollera M, Bugliani M, Boggi U, Vistoli F, Mosca F, Del Prato S. Pancreatic islets from Type 2 Diabetic Patients have functional defects and increased apoptosis that are ameliorated by Metformin. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004; 89: 5535-5541.

Mayerle J, Hoffmeister A, Witt H, Lerch MM, Mössner J, Chronische Pankreatitis-Definition, Ätiologie, Diagnostik und Therapie. *Deutsches Ärzteblatt International* 2013; 110: 387-393.

Modlin IM, Hults C, Kidd M, Hinoue (2002) A historical and critical appraisal of chronic pancreatitis. In: Büchler MW, Friess H, Uhl W, Malfertheiner P (Eds) *Chronic Pancreatitis: Novel Concepts in Biology and Therapy*. Blackwell Science Ltd, Oxford, UK

- Modlin IM, Kidd M (2003) *The Paradox of the Pancreas – From Wirsüng to Whipple*. Solvay Pharmaceuticals, Hannover, Germany
- Mössner J, Keim V, Klinik, Diagnostik und konservative Therapie der chronischen Pankreatitis, 1845-1847 In: Riemann (Hrsg.): *Gastroenterologie*, Georg Thieme Verlag KG (2010)
- Mössner J, Keim V, Therapie mit Pankreasenzymen, *Deutsches Ärzteblatt*, 2011, 34-35; 578-582.
- Nakamura T, Takebe K, Imamura K, Tando Y, Yamada N, Arai Y, Terada A, Ishii M, Kikuchi H, Suda T. Fat-soluble vitamins in patients with chronic pancreatitis (pancreatic insufficiency). *Acta gastroenterologica* 1996; 59:10-14.
- Nunes AC, Pontes JM, Rosa A, Gomes L, Carneiro M, Freitas D. Screening for Pancreatic Exocrine Insufficiency in Patients with Diabetes mellitus. *The American Journal of Gastroenterology* 2003;98: 2672-2675.
- Olsen TS: The incidence and clinical relevance of chronic inflammation in the pancreas in autopsy material. *Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica (A)* 1978; 86:361-364.
- Papanas N, Ziegler D, New diagnostic tests for diabetic distal symmetric polyneuropathy. *Journal of Diabetes and its Complications* 2011; 25: 44-51.
- Pavy FW. Introductory address to the discussion on the clinical aspects of glycosuria. *Lancet* 1885; 2: 1085 – 1087.
- Quagliari L, Piconi L, Assaloni R, Martinelli L, Motz E, Ceriello A. Intermittent high glucose enhances apoptosis related to oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells: the role of protein kinase C and NAD(P)H-oxidase activation. *Diabetes* 2003; 52: 2795-2804.
- Rajesh G, Girish BN, Panicker S, Balakrishnan V. Time trends in the etiology of chronic pancreatitis in South India. *Trop. Gastroenterology* 2014; 35: 164-167.
- Rathmann W, Haastert B, Icks A, Giani G, Hennings S, Mitchell J, Curran S, Wareham NJ. Low fecal elastase 1 concentrations in type 2 diabetes mellitus. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2001; 36: 1056-1061.
- Reuss J, Rettenmaier G, Transabdominal ultrasonography in pancreatic diseases. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift* 1993; 123: 1049-1058.
- Rollo J. *Cases of the Diabetes Mellitus With the Results of the Trials of Certain Acids*. London, England: C. Dilly; 1798
- Sadeghi N, Abbruzzese JL, Yeung SC, Hassan M, Li D. Metformin use is associated with better survival of diabetic patients with pancreatic cancer. *Clinical Cancer Research* 2012; 18: 2905-2912.
- Sarles H (Hrsg) (1965) *Pancreatitis: symposium of Marseille 1963*. Karger, Basel.
- Sarles H, Adler G, Dani R, Frey C, Gullo L, Harada H, Martin E, Norohna M, Scuro LA. The pancreatitis classification of Marseille Rome 1988 . *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 1989; 24: 641-642.

- Sarner M, Cotton PB (1984) classification of pancreatitis. *Gut* 25: 756-759.
- Schäppi MG, Smith VV, Cubitt D, Milla PJ, Lindley KJ, Faecal elastase 1 concentration is a marker of duodenal enteropathy. *Archives of Diseases in Childhood* 2002; 86:50-53.
- Schulze MB, Rathmann W, Giani G, Joost HG, Diabetesprävalenz: Verlässliche Schätzungen stehen noch aus. *Deutsches Arzteblatt* 2010; 107: A-1694 / B-1492 / C-1472.
- Schwartz TW, Pancreatic polypeptide: a hormone under vagal control. *Gastroenterology* 1983; 85: 1411-1425.
- Siegmund E, Löhr JM, Schuff-Werner P, Die diagnostische Validität nichtinvasiver Pankreasfunktionstests – Eine Metaanalyse. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2004; 42: 1117-1128.
- Singer MV, Gyr KE, Sarles H (1985) Revised classification of pancreatitis. Report of the Second International Symposium on the Classification of Pancreatitis in Marseille, France, March 28-30, 1984. *Gastroenterology*; 89:683-690.
- Skljarevski V, Lledo A. Diabetic Neuropathies. *Archives of Neurology*. 2006; 63: 1502-1504.
- Smith AG, Singleton JR. Diabetic neuropathy [Review]. *Continuum* 2012; 18: 60-84.
- Spanier BW, Dijkgraaf MG, Bruno MJ. Trends and forecasts of hospital admissions for acute and chronic pancreatitis in the Netherlands. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2008; 20: 653-658.
- Sziegoleit A, Krause E, Klör H, Kanacher L, Linder D. Elastase 1 and Chymotrypsin B in pancreatic juice and feces. *Clinical Biochemistry* 1989; 22: 85-89.
- Tandon RK, Sato N, Garg PK. Chronic pancreatitis: Asia-Pacific consensus report. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2002; 17: 508-518.
- Teichmann J, Mann STW, Stracke H, Lange U, Hardt PD, Klör HU, Bretzel RG, Alterations of vitamin D3 metabolism in young women with various grades of chronic pancreatitis. *European Journal of Medical Research* 2007; 12: 347-350.
- Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, Lauria G, Malik A, Spallone V, Vinik A, Berndardi L, Valensi P. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. *Diabetes Care* 2010; 33:2285-2293.
- Tesfaye S, Vileikyte L, Rayman G, Sinderup S, Perkins B, Baconja M, Vinik A, Boulton A, Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 2011; 27: 629-638.
- THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP
1993. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression

of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine* 1993; 329: 977-986.

THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP
1996. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 45: 1289-1298.

Traber MG, Sies H. VITAMIN E IN HUMANS: Demand and Delivery. *Annual Review of Nutrition*. 1996; 16: 321-347.

Ventrucci M, Cipolla A, Ubalducci G, Roda A, Roda E. ¹³C labelled cholesteryl octanoate breath test for assessing pancreatic exocrine insufficiency. *Gut* 1998; 42: 81-87.

Vesterhus M, Raeder H, Aurlien H, Gjesdal CG, Bredrup C, Holm I, Molven A, Bindoff L, Berstad A, Njolstad R. Neurological Features and Enzyme Therapy in Patients With Endocrine and Exocrine Pancreas Dysfunction Due to CEL Mutations. *Diabetes Care* 2008; 31: 1738-1740.

Von Engelhardt, Dietrich, *Diabetes in Medizin- und Kulturgeschichte Grundzüge - Texte – Bibliografie 3-6*, Dietrich von Engelhardt (Hrsg.), Springer-Verlag 1989

Von Mering J, Minkowski O: Diabetes mellitus nach Pankreasextirpation. *Centralblatt für klinische Medizin*, Leipzig, 1889, 10 (23): 393-394. *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, Leipzig, 1890, 26: 37.

Wang LW, Li ZS, Li SD, Jin ZD, Zou DW, Chen F. Prevalence and clinical features of chronic pancreatitis in China: a retrospective multicenter analysis over 10 years. *Pancreas* 2009; 38:248-254.

Weitgasser R, Abrahamian H, Clodi M, Fortunat W, Hammer H. Leitlinien für die Praxis - Positionspapier: Exokrine Pankreasinsuffizienz und Diabetes mellitus. *Wiener klinische Wochenschrift. The central European Journal of Medicine*. Springer-Verlag Wien 2012

Witt H, *Genetics of Pancreatitis: A Guide for Clinicians*. *Digestive Diseases*, 2010; 28: 702-708.

Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Hasche E, Lobisch M, Schutte K, Kerum G, Malessa R. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic-acid: a 7-months multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III study group. *Alpha lipoic acid in diabetic neuropathy*. *Diabetes care* 1999; 22:1296-1301.

Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Meisner HP, Lobisch M, Schütte K, Nehrlich D, Dannehl K, Gries FA. The ALADIN study Group: Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant α -lipoic acid: a 3-week randomized controlled trial(ALADIN study). *Diabetologica* 1995; 38:1425-1433.

Ziegler D, *Treatment of Diabetic Polyneuropathy Update 2006*, *Annals of the New York Academy of Sciences* 2006; 1084: 250-266.

Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabetic Medicine* 2004; 21: 114-121.

Zimmerman Ole Christian, Die erste Beschreibung von Symptomen des experimentellen Pankreas-Diabetes durch den Schweizer Johann Conrad Brunner (1653-1727) S. 230-235, In: Dietrich von Engelhardt (Hrsg.): *Diabetes in Medizin- und Kulturgeschichte Grundzüge – Texte – Bibliographie*, Springer-Verlag 1989.

Anhang**Standardisierter Fragebogen**

Name	Geburtsdatum	Geschlecht	Alter	D.m. Typ	D.m. Dauer (Jahre)	HbA1c (%)	Periphere Neuropathie	Autonome Neuropathie	Insulin	Metformin	Sulfonylharnstoffe	Retinopathie	Nephropathie	FEC	PEI	KHK

Alles wurde mit „Ja“ oder „Nein“ beantwortet, bzw. es wurden Zahlenwerte eingegeben.

Veröffentlichungen

P. Hardt: Typ 3c Diabetes. Diabetessymposium Asklepiosklinik Berlin/Birkenwerder.
19.09.2015.

P. Hardt: Pankreopriver Diabetes mellitus. Diabetesakademie Bad Lauterberg.
18.10.2014

P. Hardt: Zusammenhang zwischen diabetischer Neuropathie und exokriner
Pankreasinsuffizienz. European Pancreas Club Magdeburg 24.06.2011

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 nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht.

Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten 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

Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei allen bedanken, die zu dieser Arbeit beigetragen haben, ganz besonders Herrn Prof. Dr. Hardt für die Überlassung des Themas und die gute Unterstützung und zügigen Rückmeldungen während meiner Arbeit.

Ein weiterer Dank gilt Frau Rosenbaum für die fäkalen Elastase-Messungen und Frau Peth und Frau Sitte für die Neuropathie-Messungen und genauen Erklärungen zum Ablauf und Aufbau der Untersuchungsmethoden.

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Stracke bedanken für die Hilfe bei der Neuropathiebefundung.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. Hollenhost vom Hochschulrechenzentrum für die Analyse und Statistik der zusammengetragenen Daten.

Zum Schluss danke ich auch ganz herzlich meiner Familie und besonders meinen Eltern, die mich immer im Studium und beim Gelingen dieser Arbeit unterstützt haben.