

Aus der Abteilung für Innere Medizin

Israelitisches Krankenhaus Hamburg
Lehrkrankenhaus der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf

Direktor: Prof. Dr. med. Peter Layer

**Exokrine Pankreasfunktion und Plasmakonzentration
gastrointestinaler Peptidhormone
bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ I**

D i s s e r t a t i o n
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin

dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg
vorgelegt von

Corinna Schweflinghaus
(geb. Bertram)

aus Hagen

Hamburg 2001

Angenommen von dem Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am 10. Juli 2001

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität Hamburg

Dekan:	Prof. Dr. med. H.P. Leichtweiß
Referent:	Prof. Dr. med. P. Layer
Korreferent :	Prof. Dr. med. H. Greten

Publikationen (Abstracts)

Gröger G, Bertram C, Kenter M, Cherian L, Goebell H, Layer P: Changes in pancreatic enzyme patterns in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. American Gastroenterology Association, Washington, Mai 1997; Gastroenterology (1997) 112 (Suppl.4): A 446

Gröger G, Kenter M, Bertram C, Cherian L, Goebell H, Layer P: Changing exocrine pancreatic function during the long-term course of insulin-dependent diabetes mellitus. United European Gastroenterology Week, Birmingham, Oktober 1997; Gut (1997) 41 (Suppl.3): A 242

Gröger G, Keller J, Bertram C, Kenter M, Goebell H, Layer P: Pancreatic enzyme responses are altered in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. European Pancreatic Club, Lüneburg 1999, Digestion (1999) 60: 378

Gröger G, Keller J, Bertram C, Kenter M, Goebell H, Layer P: Veränderungen der exokrinen Pankreasfunktion bei Diabetes mellitus Typ I. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankheiten, Leipzig September 1999; Z Gastroenterol (1999) 37: A 188

Gröger G, Bertram C, Kenter M, Cherian L, Goebell H, Layer P: Veränderungen der Dünndarm-Motilität im Langzeit-Verlauf des Diabetes mellitus Typ I. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankheiten, Leipzig, September 1999; Z Gastroenterol (1999) 37: A 398

Gröger G, Keller J, Kenter M, Schweflinghaus C, Cherian L, Goebell H, Layer P: Exocrine pancreatic secretion is altered in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. American Pancreatic Association, Chicago November 1999; Pancreas (1999) 19 (No.4): 413

Gröger G, Kenter M, Schweflinghaus C, Cherian L, Goebell H, Layer P: Changes in small intestinal motility during the long-term course of insulin-dependent diabetes mellitus. American Gastroenterology Association, San Diego, Mai 2000; Gastroenterology (2000) 118 (Suppl.4): A 382

Kenter M, Groeger G, Schweflinghaus C, Cherian L, Goebell H, Holst JJ, Layer P: Modified sham-feeding in patients with type 1 diabetes mellitus: Changes in PP- and PYY-plasma levels. United European Gastroenterology Week, Brüssel, November 2000; Gut (2000) 47 (Suppl.3): A 205

In Liebe und Dankbarkeit für meine Eltern

1	EINFÜHRUNG UND ZIELSETZUNG	1
1.1	Diabetes mellitus	1
1.2	Exokrine Pankreasfunktion	2
1.3	Gastrointestinale Motilität	5
1.4	Gastrointestinale Peptidhormone	6
1.4.1	Glucagon-like Peptide-1	6
1.4.2	Somatostatin	8
1.4.3	Peptid YY	9
1.4.4	Motilin	9
1.5	Endokrines und exokrines Pankreas	11
1.5.1	Die Langerhans'schen Inselzellen	11
1.5.2	Inselzell-Azinus-Achse	11
1.5.3	Morphologie des Pankreas bei Diabetes mellitus	13
1.6	Gastrointestinale Manifestationen des Diabetes mellitus	13
1.7	Zielsetzung	15
2	METHODIK	16
2.1	Patienten- und Kontrollpersonen	16
2.2	Orojejunale Sonde und Magensonde	18
2.3	Probengewinnung	19
2.4	Motilitätsaufzeichnung	19
2.5	Experimentelles Protokoll	20
2.5.1	Interdigestive Untersuchung	21
2.5.2	Digestive Untersuchung	21
2.5.3	Sekretin-Pankreozymin-Test	22
2.6	Markerdilution	23
2.7	Bestimmungsmethoden	24
2.7.1	Bicarbonat	24
2.7.2	Chymotrypsin	24
2.7.3	Trypsin	25
2.7.4	Polyethylenglykol (PEG)	25

2.7.5	Berechnung der Flußrate	26
2.7.6	Hormonbestimmung	26
2.7.7	Statistische Methoden	26
3	ERGEBNISSE	27
3.1	Interdigestive Pankreassekretion und Plasmakonzentrationen gastrointestinaler Peptidhormone bei IDDM	27
3.1.1	Interdigestive Bicarbonat- und Enzymsekretion	27
3.1.2	Interdigestive Plasmakonzentrationen gastrointestinaler Peptidhormone	27
3.1.3	Zusammenfassung	28
3.2	Endogen stimulierte Pankreassekretion und Plasmakonzentrationen gastrointestinaler Peptidhormone bei IDDM	28
3.2.1	Bicarbonat	28
3.2.2	Trypsin	29
3.2.3	Chymotrypsin	30
3.2.4	GLP-1	30
3.2.5	Somatostatin	31
3.2.6	PYY	32
3.2.7	Motilin	32
3.2.8	Zusammenfassung	33
3.3	Exogen stimulierte Pankreasfunktion und Plasmakonzentrationen gastrointestinaler Peptidhormone bei IDDM	34
3.3.1	Bicarbonat	34
3.3.2	Trypsin	35
3.3.3	Chymotrypsin	35
3.3.4	Plasmakonzentrationen gastrointestinaler Peptidhormone	36
3.3.5	Zusammenfassung	36
3.4	Einfluß der Diabetesdauer auf die exokrine Pankreassekretion und Plasmakonzentrationen gastrointestinaler Peptidhormone	37
3.4.1	Bicarbonat- und Enzymsekretion	37
3.4.2	Plasmakonzentrationen gastrointestinaler Peptidhormone	39
3.4.3	Zusammenfassung der Ergebnisse zur Diabetesdauer	41

3.5	Abhängigkeit der exokrinen Pankreassekretion und der Plasmakonzentrationen gastrointestinaler Peptidhormone von der Diabeteseinstellung	42
3.5.1	Bicarbonat- und Enzymsekretion	42
3.5.2	Plasmakonzentrationen gastrointestinaler Peptidhormone und Diabeteseinstellung	44
3.5.3	Zusammenfassung der Ergebnisse zur Diabeteseinstellung	46
4	DISKUSSION	47
4.1	Pankreasenzymsekretion und Bicarbonatsekretion bei IDDM	47
4.2	Diabetesdauer und -einstellung	49
4.3	Pathophysiologie der exokrinen Pankreasinsuffizienz bei IDDM	50
4.4	Plasmakonzentrationen gastrointestinaler Peptidhormone bei IDDM	52
5	ZUSAMMENFASSUNG	56
6	LITERATURVERZEICHNIS	57
	DANK	64
	LEBENS LAUF	65
	ERKLÄRUNG	66

1 Einführung und Zielsetzung

Diabetes mellitus als eine Krankheit mit einer Prävalenz von 2-3% der Gesamtbevölkerung Deutschlands (>80% Diabetes mellitus Typ II und <20% Typ I; Siegenthaler et al., 1992) und weltweiter Verbreitung erfordert eine eingehende Erforschung der Krankheitsentstehung, des Verlaufs und der Folgeerkrankungen sowie eine ständige Weiterentwicklung in Therapie und Diagnostik. Eine Behandlung der endokrinen Pankreasinsuffizienz in Form der Insulinsubstitution bildet dabei nur einen Teil der Therapie des Diabetes mellitus Typ I. Im Rahmen des Krankheitsbildes wurde die exokrine Pankreasfunktion bisher wenig beachtet. Eine Steatorrhoe als klinische Manifestation der exokrinen Pankreasinsuffizienz wurde selten beschrieben, obwohl eine milde exokrine Pankreasinsuffizienz in mehreren Studien mit Typ I Diabetikern festgestellt wurde (Frier et al., 1976; Lankisch et al., 1982).

1.1 Diabetes mellitus

Nach einer WHO-Klassifikation von 1985 wird unterschieden in primären und sekundären Diabetes und pathologische Glucosetoleranz. Der primäre Diabetes mellitus wird ferner in die Hauptformen insulinabhängiger Diabetes (Typ I), nicht primär insulinabhängiger Diabetes (Typ II) und Gestations-Diabetes unterteilt. Das Verhältnis von Typ I zu Typ II Diabetikern beträgt etwa 1:5 bis 1:10 (Siegenthaler et al., 1992). Beim Diabetes mellitus Typ I (IDDM=insulin-dependent diabetes mellitus) besteht ein absoluter Insulinmangel, während beim Diabetes mellitus Typ II (NIDDM=non-insulin-dependent diabetes mellitus) die Insulinresistenz sowie eine verzögerte Insulinfreisetzung im Vordergrund stehen. Beim IDDM erkranken im Verlauf ca. 35-45 % der Patienten an einer Nephropathie, 30 % der Patienten nach 10-15 Jahren an einer Neuropathie und etwa 16% an einer Retinopathie mit dem Endstadium der Erblindung (Locke III, 1995). Durch die diabetische Mikro- und Makroangiopathie erleiden 10% der Patienten einen Schlaganfall, 21% einen Herzinfarkt und das Risiko für eine Amputation erhöht sich auf das 40-fache der Normalbevölkerung (Locke III, 1995). Die Neuropathie findet sich in Form einer autonomen (Gastroparese, intestinale Motilitätsstörungen etc.) oder einer sensomotorischen Polyneuropathie mit Parästhesien. Als einziger einflußnehmender Faktor konnte bisher die Einstellung des Blutzuckers ermittelt werden.

Über die Pathogenese des Diabetes mellitus ist nur wenig bekannt. Zum einen bedingt eine genetische Komponente eine Prädisposition, zum anderen bedarf es aber eines besonderen Faktors für die Auslösung des Autoimmunprozesses und damit für die Manifestation des Diabetes mellitus Typ I. Bis auf wenige Ausnahmen sind im Haupthistokompatibilitätskomplex der Klasse II (Expression auf Monozyten und aktivierten B- und T-Lymphozyten) HLA-DR 4 und/oder HLA-DR 3 positiv, was eine genetische Komponente nahe legt (Foulis et al., 1987). Bei eineiigen Zwillingen beträgt die Konkordanz für die Manifestation des Diabetes mellitus Typ I 50%, (beim Typ II Diabetes besteht hingegen fast 100% Konkordanz; Siegenthaler et al., 1992), woraus auf die Beteiligung exogener Noxen geschlossen werden muß. Ein möglicherweise schon in utero oder in der Kindheit erfolgter viraler Infekt mit anschließender molekularer Mimikry wird vermutet. Autoantikörper und T-Zellinfiltration des exokrinen Pankreas bei Typ I Diabetes sind beschrieben worden (Panicot et al., 1999; Lernmark 2000). Möglicherweise führt auch in einigen Fällen eine klinisch inapparent verlaufene chronische Pankreatitis schließlich zu einem Diabetes mellitus. Die klinische Manifestation erfolgt erst, wenn 80-90% des Inselgewebes zerstört sind (Riede et Schäfer 1993).

1.2 Exokrine Pankreasfunktion

Die Funktion des exokrinen Pankreas ist äußerst vielgestaltig und mit multiplen anderen Steuerungsmechanismen des Gastrointestinaltraktes und nicht zuletzt mit der Funktion des endokrinen Pankreas gekoppelt, so daß sich ein komplexes Bild der Verdauungsleistung mit einander wechselseitig beeinflussenden Parametern ergibt.

Das Pankreas sezerniert täglich etwa 1,0-1,5 l Pankreassekret mit einem alkalischen pH-Wert von 8,0-8,5. Dieser Pankreassaft enthält als Hydrolasen Lipase, Phospholipase A, Cholesterinesterase, Amylase, Trypsin, Chymotrypsin, Elastase, Carboxypeptidase A und B, Aminopeptidase, Ribonuklease und Desoxyribonuklease und als Elektrolyte Bicarbonat, die Kationen Natrium, Calcium, Kalium und Magnesium und die Anionen Chlor, Sulfat und Phosphat. Funktionell werden einerseits Azinuszellen, welche Enzyme und Inhibitoren produzieren (ekbolische Funktion), und andererseits Gangepithel- und Schaltstückzellen, welche der Sekretion von Wasser und Elektrolyten dienen (hydrokinetische Pankreasfunktion), unterschieden. Die Wasser- und

Bicarbonatsekretion dient der Ausschwemmung der Enzyme und der Neutralisation des sauren Magensafts, wozu außerdem die Gallenbestandteile und die Duodenalsekretion beitragen. Damit wird der optimale Wirkungsbereich der Hydrolasen erzielt.

Chymotrypsin wird als inaktive Vorstufe Chymotrypsinogen vom Pankreas ins Darmlumen sezerniert und durch die Spaltung einer einzigen Peptidbindung mittels Trypsin aktiviert. Chymotrypsin wirkt als Endopeptidase und spaltet die Peptidketten bevorzugt im Bereich aromatischer Aminosäuren, wobei Oligopeptide und Aminosäuren entstehen. Das pH-Optimum für Chymotrypsin liegt bei 7,8.

Auch **Trypsin** wird als inaktive Vorstufe Trypsinogen sezerniert und mittels Enterokinasen und durch Trypsin selbst in Anwesenheit von Calciumionen durch Abspaltung eines Hexapeptids aktiviert. Trypsin wirkt ebenfalls als Endopeptidase und spaltet Peptidbindungen der Aminosäuren Arginin und Lysin, so daß Oligopeptide und Aminosäuren entstehen, welche durch in der Bürstensaummembran gelegene Peptidasen zum Teil weiter zerlegt werden. Das pH-Optimum liegt zwischen 7,5 und 8,5. Absorbierbar sind freie Aminosäuren und vor allem auch Di- und Tripeptide.

Die Stimulation der Pankreassekretion beginnt bereits vor dem Essen in der sogenannten **cephalen Phase**, die durch Vorstellung, Anblick und Geruch von Essen sowie durch Kauen und das Essen selbst eingeleitet wird. Diese cephal Stimulation der Pankreassekretion konnte 1909 von Pawlow bei der Scheinfütterung von Hunden erstmals gezeigt werden. Katschinski et al. (1991) konnten nach einer Scheinfütterung einen Anstieg der Amylase-, Lipase-, Trypsin- und Chymotrypsinsekretion feststellen und die vagale Efferenz als wesentlichen Vermittler dieser cephal induzierten Stimulation ausmachen.

Die folgende **gastrale Phase** wird durch direkten Kontakt der aufgenommenen Nahrung mit dem Magen ausgelöst und führt zur sukzessiven Stimulation von Magen und Pankreas. Diese Wirkung wird vagal vermittelt. Der Magen fungiert hierbei als Volumenreservoir und dient der Durchmischung des Chymus, der Zerkleinerung der festen Bestandteile auf die maximal während der digestiven Periode entleerbare Größe von 1-2 mm (Layer et al., 1992) und der portionsweisen Entleerung des Nahrungsbreies ins Duodenum. Die gleichzeitige Zugabe von sauren Sekretmengen bewirkt eine peptische Andauung, Desinfektion und Verflüssigung des Mageninhaltes.

In der **intestinalen Phase** erfolgt die stärkste Pankreasstimulation, wenn Nährstoffe das Duodenum und obere Jejunumanteile passieren (Miller et al., 1979; Layer et Singer, 1989). Fette führen dabei zu einer maximalen Enzymsekretion, während Proteine eine mittelstarke und Kohlenhydrate nur eine schwache Stimulation bewirken (Katschinski et Adler, 1992). Durch den Kontakt von Eiweißen, Fetten und Kohlenhydraten mit der Duodenalschleimhaut kommt es zur Freisetzung von Gastrin und Cholezystokinin-Pankreozymin (CCK), wodurch die Enzymsekretion des Pankreas über vagale Reize stark stimuliert wird. Etwa 60% der intestinalen Phase sind CCK vermittelt. Die vagale Steuerung konnte als interagierender Faktor und als übergeordneter Regulator ermittelt werden (Adler et al., 1991). Stimuliert durch Übertritt von Magensäure führen aus der Duodenalmukosa freigesetztes Sekretin und Vasoaktives Intestinalpeptid (VIP) zu einer verstärkten Bicarbonat- und Wassersekretion des Pankreas. Simultan vom endokrinen Pankreas und der duodenalen Mukosa freigesetzte inhibitorische Hormone, wie das Pankreatische Polypeptid, Somatostatin und Glucagon, dienen der Feinsteuerung dieser Antwort.

Der proximalen intestinalen Phase folgt eine **distale intestinale Phase** (Layer et Gröger 1992), in der durch physiologischen Nährstoffübertritt in das Ileum eine Hemmung der Sekretion und Motilität erfolgt („Ileumbremse“) und somit die digestive Phase beendet wird (Layer et al., 1990, 1993, 1993, 1997; Keller et al., 1997). Die Vermittlung dieser Funktion ist noch unklar, als wahrscheinliche Kandidaten werden Endorphine, Peptid YY, Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1) und Somatostatin postuliert (von der Ohe et al., 1992; Layer et Holst, 1993).

Die beschriebenen Phasen überlappen sich partiell unter physiologischen Bedingungen (Singer et al., 1987). Die Dauer der digestiven Phase ist abhängig von der Nahrungszusammensetzung, dem Kaloriengehalt sowie dem Volumen der Nahrung; nach einer leichten Mahlzeit beträgt sie ca. 2-3 Stunden (Gill et al., 1987). Neben dieser digestiv stimulierten Sekretion findet man beim Menschen eine basale interdigestive Pankreassekretion.

1.3 Gastrointestinale Motilität

Parallel zur Pankreassekretion erfolgt die Regulation der gastrointestinalen Motilität, welche sich ebenfalls in eine interdigestive, zyklische Motilität und ein gleichförmiges, kontinuierliches Muster, die digestive Motilität unterteilt. Die myoelektrische Grundaktivität (slow waves) liegt im Bereich des Magens bei etwa 3, im proximalen Dünndarm bei 11-12 und im distalen Dünndarm bei etwa 8 Kontraktionen pro Minute. Das Colon ist funktionell abgekoppelt von diesen Kontraktionen (Layer, 1992).

Die interdigestive Motilität gliedert sich in drei, variabel vier Phasen. Die Phase I ist gekennzeichnet durch motorische Inaktivität und umfaßt als solche 9-19% der interdigestiven Zyklusdauer des wachen Menschen und 78-90% des Zyklus im Schlaf. Neben der motorischen Inaktivität besteht gleichzeitig eine minimale sekretorische Aktivität (Gill et al., 1987; Layer, 1992). Die Phase II dominieren unregelmäßige Kontraktionen unterschiedlicher Kraft und Frequenz und entsprechend gesteigerte Sekretionsraten. Sie umfaßt ca. 80% des interdigestiven Zyklus des wachen Menschen, aber nur 2-10% des Nachtzyklus und wird wahrscheinlich durch cholinerge sowie α -adrenerge Mechanismen gesteuert (Gill et al., 1987; Layer et al., 1988). Die Phase III schließt den interdigestiven Zyklus mit regelmäßigen, kräftigen Kontraktionen maximaler Frequenz ab. Mit Beginn der 3-8 Minuten dauernden Phase III erreichen die Sekretionsraten von Magen, Galle und Pankreas die Maximalwerte des interdigestiven Zyklus (Gill et al. 1987; Layer, 1992). Die inkonstante Phase IV bildet eine Übergangsphase zwischen der Phase III und der folgenden Phase I. Die durch die beschriebenen Phasen entstehenden peristaltischen Kontraktionen (MMC="migrating myoelectric complex") dienen der mechanischen und enzymatischen Reinigung des Magen-Darm-Traktes und wirken zudem der bakteriellen Besiedlung entgegen. Die Propagationsgeschwindigkeit des MMC beträgt im Mittel 6,4 cm/min tagsüber und 3,7 cm/min nachts (Gill et al., 1987). Die digestive Motilität ist durch eine anhaltende, im Magenantrum und im gesamten Dünndarm nachweisbare Folge unregelmäßiger Kontraktionen gekennzeichnet und wird durch cephale, gastrale und vor allem intestinale Reize aufrechterhalten.

1.4 Gastrointestinale Peptidhormone

Eine wesentliche Zielsetzung dieser Arbeit war, mögliche Veränderungen in der neurohormonalen Regulation des Gastrointestinaltraktes bei Typ I Diabetikern zu untersuchen. Im Folgenden werden die untersuchten Hormone speziell in ihrem Einfluß auf die Pankreassekretion, die gastrointestinale Motilität und Sekretion sowie ihre Rolle in der Pathogenese des Diabetes mellitus Typ I beschrieben.

1.4.1 Glucagon-like Peptide-1

Eine bedeutende Rolle in der Regulation des Blutzuckers, der gastrointestinalen Motilität und Sekretion sowie im Zusammenspiel der gastrointestinalen Hormone kommt dem Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1) zu. GLP-1 wird von intestinalen L-Zellen, welche sich vom mittleren Teil des Jejunums bis zum Ende des Rektums erstrecken, nach Nahrungsaufnahme (Kreymann et al., 1987) und insbesondere nach oraler Glucosezufuhr (Ørskov et al., 1996) sezerniert.

Die physiologischen Plasmaspiegel von GLP-1, Glucagon und Insulin sind in der folgenden Abbildung 1 prä- und postprandial dargestellt. Die hier nicht eingezeichnete Blutzuckerkurve entspricht in ihrem Verlauf der Kurve des GLP-1.

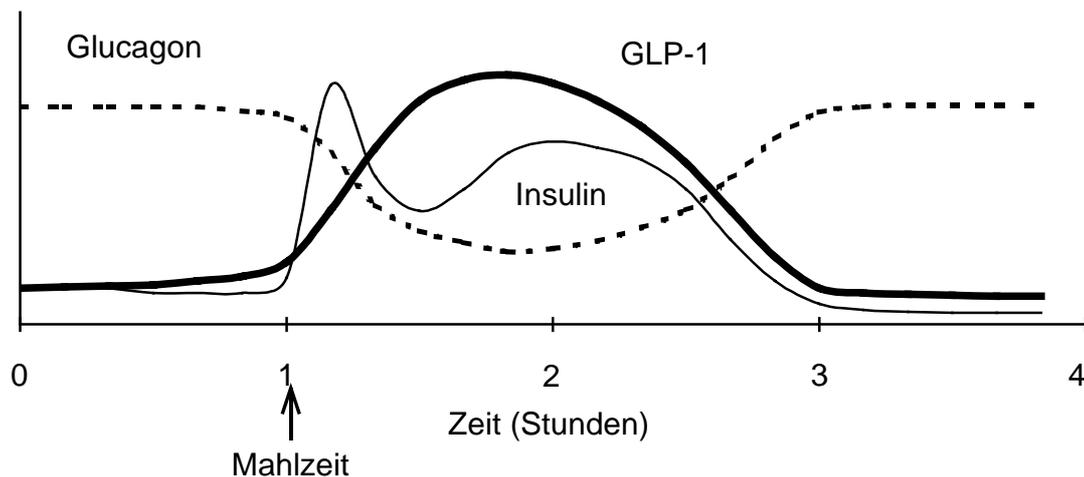


Abb.1: Physiologische GLP-1-Plasmakonzentration prä- und postprandial mit Verlauf der Insulin- und Glucagonspiegel (Habener, 1993).

Die Sekretion von GLP-1 wird durch Gastrin, Sekretin, Cholezystokinin (CCK), Gastrisch-inhibitorisches Peptid (GIP) und Motilin in physiologischen Dosen nicht beeinflusst, wohingegen Neuropeptide, wie vor allem Substanz P und Gastrin-

Releasing Peptid (GRP), die Freisetzung stark erhöhen (Holst, 1994).
 GLP-1 wird als „Inkretin“ bezeichnet, da es vermutlich wesentlich für den sogenannten Inkretin-Effekt verantwortlich ist. Der Inkretin-Effekt beschreibt die Beobachtung, daß orale Glucosezufuhr stärker als intravenöse Glucosezufuhr die Insulinsekretion stimuliert (vgl. Abb.2). GLP-1 hemmt zudem die Sekretion von Glucagon. GLP-1 fördert die Glucoseaufnahme im Darm und hemmt die Glucoseabgabe der Leber. Diese Wirkung wird sowohl über eine erhöhte Insulinsekretion als auch unabhängig davon erzielt (D'Alessio et al., 1995). Darüber hinaus hemmt GLP-1 die gastrointestinale Sekretion und Motilität und wird als ein möglicher Vermittler inhibitorischer Einflüsse des Ileums auf die Motilität des oberen Gastrointestinaltraktes, die Magensäuresekretion und die Pankreasenzymsekretion angesehen (Layer et Gröger, 1992; Layer et al., 1995; Franke et al., 1996). Die Förderung der Freisetzung von Somatostatin (vgl. Abb.2) und Pankreatischem Polypeptid (PP) in Normoglykämie konnte von Fehmann et al. (1995) an isolierten Inselzellen nachgewiesen werden.

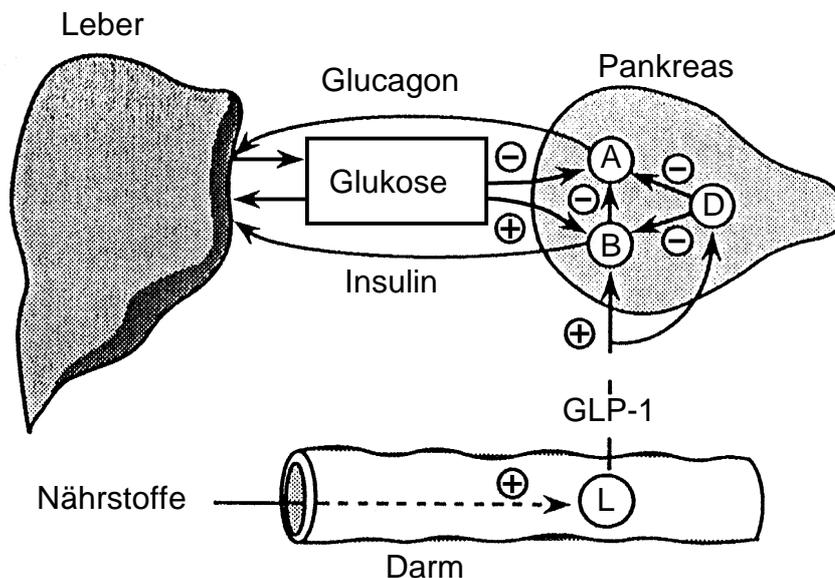


Abb.2: Zusammenspiel von GLP-1, endokrinem Pankreas und der Leber in der Regulation des Blutzuckers (Habener,1993). (A-Zellen⇒Glucagon, B-Zellen⇒Insulin, D-Zellen⇒Somatostatin, L-Zellen⇒GLP-1)

Das Interesse an GLP-1 hinsichtlich des Diabetes mellitus besteht zum einen wegen der Vermutung, daß Defekte in der GLP-1-Sekretion eine Rolle in der

Pathogenese des Diabetes mellitus Typ II (NIDDM) spielen, zum anderen ist die blutzuckersenkende Wirkung von großem pharmakologischen Interesse in der Behandlung des NIDDM und eventuell des C-Peptid positiven Diabetes mellitus Typ I (Dupre et al., 1995). Ein wesentlicher Vorteil gegenüber Insulin und oralen Antidiabetika ist, daß GLP-1 keine Hypoglykämien auslöst. Die parenterale Applikationsweise des Peptids ist jedoch von Nachteil. Zudem müssen inhibitorische Einflüsse auf die gastrointestinale Motilität und Sekretion weiter untersucht werden.

1.4.2 Somatostatin

Somatostatin produzierende D-Zellen finden sich praktisch im gesamten Gastrointestinaltrakt des Menschen, Hauptsekretionsort ist das endokrine Pankreas (Langerhans'sche Inselzellen). Das in den D-Zellen des Pankreas produzierte Somatostatin trägt nicht wesentlich zum Plasmaspiegel bei (Schusdziarra, 1992). Intraduodenale Fett- oder Säureinfusion, Hungern, Säure im Magenantrum, Streß und die hier zu erwähnenden Peptide GRP (Gastrin-Releasing Peptid), GIP (Gastrisch-Inhibitorisches Peptid), Insulin, CCK (Cholezystokinin), Gastrin und Sekretin steigern die Freisetzung (König, 1993). Über β -adrenerge sowie dopaminerge D_2 -Rezeptoren wird die Somatostatinsekretion stimuliert. Holst et al. (1983) zeigten, daß vagale Stimulation die Somatostatinfreisetzung des Pankreas deutlich hemmt und daß dieser Effekt durch Atropingabe aufgehoben werden kann. Die Somatostatinfreisetzung wird kurz nach einer Mahlzeit, nach Scheinfütterung sowie durch Pankreatisches Polypeptid und Insulin inhibiert (König, 1993). Der Plasmaspiegel steigt mit dem Alter an und wird durch verschiedene Krankheiten beeinflusst. Erhöhte Werte finden sich z.B. bei Patienten mit chronischem Nierenversagen, Leberzirrhose und Hypothyreose, erniedrigte Werte bei perniziöser Anämie, Achlorhydrie, Clusterkopfschmerzen, Insulinom und Adipositas (König, 1993).

Die Hauptwirkung des Somatostatin besteht in der Inhibition der Sekretion von Somatotropin, Thyreotropin, Insulin und Glucagon, aber auch von GIP, VIP (Vasoaktives Intestinalpeptid), Sekretin, PP (Pankreatisches Polypeptid), GRP, Gastrin, CCK, Motilin und anderen Hormonen (König, 1993). Ferner hemmt Somatostatin die exokrine Pankreassekretion (Enzyme und Bicarbonat), verringert die Dauer eines interdigestiven Zyklus, moduliert die interdigestive

exokrine Pankreassekretion und reduziert die Propagationsgeschwindigkeit des MMC (von der Ohe et al., 1992).

1.4.3 Peptid YY

Das Peptid mit N-terminalem Tyrosin und C-terminalem Tyrosinamid (PYY) wird beim Menschen in geringen Mengen bereits im Duodenum und in höheren Konzentrationen vom distalen Intestinum bis einschließlich zum Rektum synthetisiert (Mannon et Taylor, 1994). Postprandial (besonders nach Fettzufuhr) und nach Applikation von Gastrin-Releasing Peptid (GRP) steigt der Plasmaspiegel von PYY an (König, 1993). Ein erhöhter basaler und postprandialer Plasmaspiegel wird bei Malabsorption zum Beispiel als Folge chronischer Pankreatitis oder Sprue beobachtet (Mannon et Taylor, 1994). Eine weitere interessante Beobachtung ist ein PYY-Plasmaspiegelanstieg auf das 6 bis 7-fache der Norm nach oraler Glucosebelastung beim Dumpingsyndrom. Somatostatin inhibiert diesen PYY-Anstieg (König, 1993).

PYY hemmt die exokrine Pankreassekretion (Mannon et Taylor, 1994; Grandt et al., 1995), die Sekretion von Magensäure und die gastrointestinale Motilität (Wettergren et al., 1997). Dadurch kann es die durch Vasoaktives Intestinalpeptid (VIP) induzierte Diarrhoe stoppen (König, 1993). Nach ilealer Lipidzufuhr kommt es zu einem PYY-Plasmaanstieg und damit zur Induktion der Ileumbremse (Keller et al., 1999), dieser Effekt bleibt nach intrailealer Kohlenhydrat- oder Proteinzufuhr aus (Layer et al., 1995; Gröger et al., 1997).

1.4.4 Motilin

Motilin wird vorwiegend in den EC²-Zellen des Jejunums und Duodenums, aber auch im gesamten übrigen Gastrointestinaltrakt, im Pankreas, in den Nieren und Nebennieren, in der Gallenblase und im Gehirn zyklisch sezerniert. Die Motilinfreisetzung wird durch orale Fettzufuhr, Gallensäuren, Ansäuerung des Duodenums und exogene Atropin- oder Motilinzufuhr gefördert (König, 1993). Inhibitorisch wirken orale Glucosezufuhr, Insulin, Somatostatin, Pankreatisches Polypeptid (PP), Vasoaktives Intestinalpeptid (VIP) und Scheinfütterung (König, 1993). Nach Aufnahme einer Mahlzeit kommt es zunächst zu einem Plasmaanstieg, welchem ein rascher Abfall folgt. Der Nervus vagus hemmt die postprandiale Motilinfreisetzung, wohingegen hormonale Mechanismen für die interdigestive Freisetzung und die Steuerung des Migrating Motor Complexes

(MMC) verantwortlich sind (McIntosh et Brown, 1988). Erhöhte Motilinwerte prä- und postprandial fanden Imura et al. (1980) bei Patienten mit einem MODY-Diabetes (maturity onset diabetes of the young), einer autosomal dominant vererbten Sonderform des Typ II Diabetes mit zunächst erhaltener Insulinsekretion.

Eine Beteiligung von Motilin an der Regulation der interdigestiven Motilität wird spekuliert, wobei die zyklische Sekretion diese Annahme unterstützt (Poitras, 1994). Gleichzeitig fördert Motilin die exokrine Pankreassekretion, die Pepsinsekretion sowie die Gallenblasenkontraktion im Nüchternzustand (McIntosh et Brown, 1988). Niedrig dosierte Motilinzufuhr beschleunigt die Glucoseaufnahme und erhöht die Plasmaspiegel von Glucose, Insulin und GIP; eine hochdosierte Zufuhr hat den gegenteiligen Effekt (König, 1993).

Tabelle 1: Übersicht der untersuchten gastrointestinalen Peptidhormone

Hormon	Hauptsekretion	Wirkung
Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1)	L-Zellen: Jejunum bis Rektum	Insulinsekretion ↑ Glucoseaufnahme der Leber ↑ Glucagonsekretion ↓
Somatostatin	D-Zellen: Pankreas, gesamter Gastrointestinaltrakt	gastrointestinale Sekretion ↓ exokrine Pankreassekretion ↓
Peptid YY (PYY)	L-Zellen: Ileum bis Rektum	gastrointestinale Motilität ↓ exokrine Pankreassekretion ↓ Magensäuresekretion ↓
Motilin	EC ₂ -Zellen: Duodenum, Jejunum, übriger Gastrointestinaltrakt	Magenentleerung ↑ Darmpassage ↑ exokrine Pankreassekretion ↑

1.5 Endokrines und exokrines Pankreas

Im Folgenden soll auf Besonderheiten des Pankreas in seiner Funktion als zugleich exokrines und endokrines Organ und Interaktionen zwischen beiden Teilen eingegangen werden.

1.5.1 Die Langerhans'schen Inselzellen

1869 entdeckte Paul Langerhans im Pankreas der Ratte blasse Zellansammlungen, welche später Langerhans'sche Inselzellen genannt und als wichtiger, endokriner Teil des Pankreas identifiziert wurden. Die mit einem Durchmesser von 100-200 µm sehr kleinen Inseln des Menschen entsprechen in Größe und Morphologie denen der Ratte, was zu zahlreichen Experimenten über die Pankreasfunktion der Ratte geführt hat. Die Inseln nehmen 1-2% des Pankreasvolumens ein, wobei eine typische Insel aus 5000 endokrinen Zellen besteht. Es werden darin vier große hormonproduzierende Zelltypen unterschieden: A-Zellen produzieren Glucagon, B-Zellen Insulin, D-Zellen Somatostatin und PP-Zellen das Pankreatische Polypeptid. Ferner wurden VIP (Vasoaktives Intestinalpeptid) produzierende D₁-Zellen als weiterer Zelltyp entdeckt. Während sich Inseln mit vorwiegend PP-Zellen besonders im dorsalen Anteil des Pankreaskopfes und Glucagon produzierende A-Zellen vor allem im Pankreasschwanz befinden, sind die B-Zellen gleichmäßig über das gesamte Pankreas verteilt und machen mit 60-80% den Hauptteil der Inselzellen aus.

1.5.2 Inselzell-Azinus-Achse

Die Aufteilung des endokrinen Pankreas in etwa eine Million Inseln, die Verteilung der Inseln über das gesamte Pankreas sowie kapilläre Anastomosen zwischen den Inseln und exokrinem Gewebe führte Henderson (1969) zu der Annahme eines evolutionären Vorteils dieser speziellen Anordnung, und er postulierte eine funktionelle Bedeutung dieser besonderen Verteilung und Veränderungen des endokrinen und exokrinen Pankreas bei Diabetes mellitus. Das Konzept der Inselzell-Azinus-Achse (Williams et Goldfine, 1985) basiert zum einen auf diesem speziellen System der Blutversorgung und zum anderen auf der Beobachtung, daß Inselhormone, vor allem Insulin, direkt lokal die Azinusfunktion steuern. Azinäres Gewebe und Inselzellen liegen zudem in direktem Kontakt zueinander, eine Bindegewebskapsel oder anderes

trennendes Gewebe existiert nicht.

Untersuchungen an den arteriell perfundierten Bauchspeicheldrüsen verschiedener Tierspezies haben ergeben, daß das hormonangereicherte Blut aus den Glomerula über mehrere Vasa efferentia dem Kapillarnetz des exokrinen Gewebes zugeleitet wird. Henderson et Daniel (1979) beschrieben ein extensives, direkt verbindendes Portalsystem und postulierten eine wesentliche Einflußnahme des endokrinen auf das exokrine Pankreas über dieses Inselzellazinäre Portalsystem. Diese These wird gestützt durch die besondere Morphologie der periinsulären Azinuszellen. Sogenannte periinsuläre "Halos" wurden zum erstenmal 1899 von Jarotzky beschrieben und entsprechen besonders großen Azinuszellen mit ebenso großen Nuclei und Nucleoli und vermehrten Zymogengranula. Die Entstehung dieser prominenten juxtainsulären Zellen wird der lokal erhöhten Insulinkonzentration zugeschrieben (Hellman et al., 1962). Durch Destruktion der B-Zellen der Ratte mittels Alloxan wurde ein Verschwinden der Halos beobachtet (Kramer et Tan, 1968).

Williams et Goldfine (1985) ermittelten bei der Untersuchung des Pankreas des Menschen und verschiedener Tierspezies eine duale Blutversorgung des exokrinen Pankreas, dargestellt in der folgenden Abbildung 3.

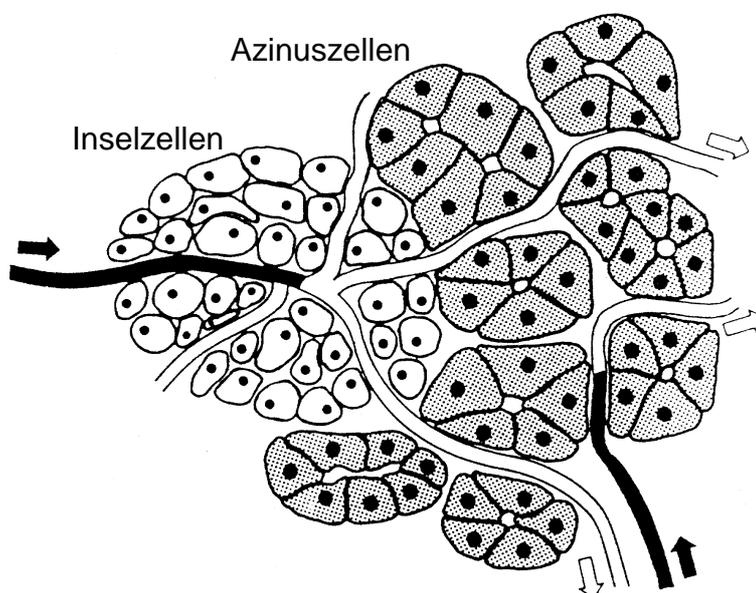


Abb.3: Darstellung der dualen Blutversorgung des exokrinen Pankreas (Williams et Goldfine, 1985).

Eine weitere Verbindung zwischen endokrinem und exokrinem Pankreas wird über Rezeptoren hergestellt. Mössner et al. (1984) fanden eine Zunahme der Insulinrezeptoren bei der diabetischen gegenüber der gesunden Maus und konnten eine physiologische Tiefregulation der Insulinrezeptoren durch Insulin selbst bestätigen. Otsuki et al. (1984) beschrieben einen Postrezeptordefekt des Cholezystokininrezeptors bei der diabetischen Ratte sowie eine vermutlich konsekutive Hochregulation dieser Rezeptoren gegenüber der gesunden Ratte. Nach Insulintherapie verschwanden diese Effekte.

1.5.3 Morphologie des Pankreas bei Diabetes mellitus

Löhr et Klöppel (1987) fanden im Sektionsgut bei Typ I Diabetikern eine deutliche Reduktion des Pankreasvolumens und -gewichtes, welche sich histologisch in einer azinären Atrophie und einer Reduktion der Zahl und Größe der Inselzellen manifestierte. Bei einer Diabetesdauer von weniger als 11 Jahren fanden sich bei allen untersuchten Bauchspeicheldrüsen Inselzellresiduen. In keinem Organ zeigten sich Anzeichen einer akuten Insulinitis. Kobayashi et al. (1990) fanden bei Typ I Diabetikern Autoantikörper gegen das Cytokeratin der Azinuszellen des exokrinen Pankreas und folgerten somit, daß neben den Inselzellen auch das exokrine Pankreas in die Pathologie des Diabetes mellitus involviert ist.

1.6 Gastrointestinale Manifestationen des Diabetes mellitus

Die in der folgenden Tabelle 2 aufgeführten gastrointestinalen Manifestationen des Diabetes mellitus werfen die Frage auf, inwieweit diese Komplikationen auf Morbidität und Mortalität des Diabetes mellitus einwirken und die Lebensqualität beeinträchtigen.

Tabelle 2: Diabetische Komplikationen im Gastrointestinaltrakt (angelehnt an Camilleri, 1995)

Pathophysiologie	klinische Manifestation
Ösophagusmotilitätsstörung	Dysphagie
antrale Hypomotilität, Pylorospasmus	verzögerte Magenentleerung mit Völlegefühl
exokrine Pankreasinsuffizienz, Dünndarmdysmotilität	Diarrhoe, Steatorrhoe
Colondysmotilität	Obstipation oder Diarrhoe
anorektale Dysfunktion	Diarrhoe oder Inkontinenz

Über diese Zusammenhänge sind bisher nur wenige Daten und Studien veröffentlicht. Das Auftreten der in Tabelle 2 dargestellten Symptome korreliert meist nicht mit gleichzeitig bestehenden, klinisch manifesten diabetischen Folgeschäden an anderen Organsystemen. Innerhalb dieser Arbeit soll vor allem die Ausprägung und Pathogenese der exokrinen Pankreasinsuffizienz näher untersucht werden. Es gilt als gesichert, daß 10% der normalen Enzymsekretion ausreichen, um eine Malabsorption zu verhindern (DiMagno et al., 1973). Eine exokrine Pankreasinsuffizienz mit Verlust von bis zu 90% der exokrinen Funktion kann demnach klinisch inapparent verlaufen.

Lankisch et al. (1982) beschrieben in einer Untersuchung an insulinabhängigen Diabetikern eine deutliche Reduktion der Aktivität von Lipase (37%), Amylase (36%), Trypsin (26%) und Bicarbonat (15%) nach exogener Pankreasstimulation mittels eines Sekretin-Pankreozymin-Tests. Hierbei wurde keine Korrelation der reduzierten Enzymaktivität mit der Diabetesdauer oder -einstellung, dem Alter der Patienten oder mit bestehenden Folgeschäden wie Mikroangiopathie und Neuropathie nachgewiesen. Frier et al. (1976) fanden bei 80% der untersuchten Diabetiker (Typ I und II) eine Verminderung der Trypsin-, Amylase- und vor allem Bicarbonatsekretion. Der Grad der Dysfunktion korrelierte hierbei mit der Diabetesdauer. Williams et Goldfine (1985) postulierten einen Kurzzeiteffekt von Insulin auf die durch gastrointestinale Hormone oder Neurotransmitter regulierte Pankreassekretion sowie einen Langzeiteffekt auf die Enzymsynthese.

1.7 Zielsetzung

In der vorliegenden Arbeit sollte im Detail untersucht werden, ob Veränderungen der exokrinen Pankreasfunktion im Nüchternzustand sowie nach endogener und exogener Stimulation bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ I im Vergleich zu gesunden Probanden vorliegen. Durch eine abgestufte Stimulation sollte der Grad möglicher Funktionsstörungen quantifiziert werden. In den bisher vorliegenden Untersuchungen wurde keine abgestufte Stimulation, sondern zumeist nur der Sekretin-Pankreozymin-Test als starke exogene Stimulation verwendet (Chey et al., 1963; Vacca et al., 1964; Domschke et al., 1975; Frier et al., 1976; Lankisch et al., 1982) .

Außerdem sollte die Regulation der gastrointestinalen Motilität und Sekretion anhand der Freisetzung wesentlicher gastrointestinaler Peptidhormone untersucht und Unterschiede zwischen Diabetikern und Gesunden aufgedeckt werden. Hierzu gab es bisher keine Untersuchungen, die Daten könnten aber im Hinblick auf mögliche therapeutische Konsequenzen von besonderem Interesse sein.

Im einzelnen sollte

1. die exokrine Pankreassekretion bei Typ I Diabetikern im Vergleich zu gesunden Probanden im interdigestiven Zustand und unter sowohl abgestufter endogener als auch exogener Stimulation des Pankreas untersucht werden.
2. der Einfluß der Diabetesdauer und der Diabeteseinstellung auf die exokrine Pankreasfunktion ermittelt werden.
3. mögliche Veränderungen in der neurohormonalen Regulation aufgedeckt werden, wobei Glucagon-like Peptide-1, Somatostatin, Peptid YY und Motilin exemplarisch als wichtige gastrointestinale Peptidhormone bestimmt wurden.

2 Methodik

2.1 Patienten- und Kontrollpersonen

An der Studie nahmen nach Zustimmung der hiesigen Ethikkommission und eingehender schriftlicher Aufklärung über Art und Zielsetzung der Untersuchung zwölf Patienten mit Diabetes mellitus Typ I und sieben gesunde Kontrollpersonen freiwillig teil. Einschlusskriterium bei den Patienten war ein seit mindestens einem Jahr bestehender Diabetes mellitus Typ I, das Alter lag zwischen 18 und 65 Jahren. Als Ausschlusskriterien galten sonstige Pankreas-erkrankungen, Magen-Darm-Operationen, hepatobiliäre Erkrankungen, Medikation mit Pharmaka, die Motilität oder Sekretion des oberen Magen-Darm-Traktes beeinflussen, sowie andere schwere Allgemeinerkrankungen und eine Schwangerschaft. Die Patienten (eine Frau und elf Männer) waren zwischen 24 und 43 Jahren alt (im Mittel 33 Jahre), und die Diabetesdauer betrug 1 bis 29 Jahre (im Mittel 12 Jahre). Das Alter der Probanden (zwei Frauen und fünf Männer) lag zwischen 23 und 35 Jahren (im Mittel 28 Jahre). Alle Teilnehmer waren normalgewichtig. Bei Patienten und Probanden wurden Leber- und Nierenwerte, HbA₁ und C-Peptid kontrolliert.

Zur Überwachung der Blutzuckerwerte wurde bei jeder Blutentnahme (vgl. Abb.5) der Blutzucker bei den Diabetikern bestimmt. Die gemessenen Werte lagen im Mittel interdigestiv bei 128 mg/dl, bei leichter endogener Stimulation bei 131 mg/dl, bei submaximaler endogener Stimulation bei 144 mg/dl und bei exogener Stimulation bei 188 mg/dl. Nur einmalig war eine kurzzeitige Glucoseinfusion aufgrund eines Blutzuckerwertes von 47 mg/dl und ebenfalls einmalig eine Insulingabe bei einem Blutzuckerwert von 323 mg/dl nötig, beides zu Beginn des Versuchs im interdigestiven Teil.

Tabelle 3: Patienten

	Alter Jahre	Diabetes- dauer Jahre	Hb A₁ (<8) [%]	C-Peptid (1,1-3,6) [ng/ml]	Folgeschäden (soweit bekannt)	Gastrointestinale Beschwerden
R.S.	34	29	7,8		Katarakt	D/O (+)
S.E.	28	1	6,7	0,4	keine	keine
H.K.	41	7	9,2	<0,07	keine	keine
F.G.	25	1	5,3		keine	keine
T.S.	40	13	11,4	<0,02	keine	BS (+++)
W.K.	32	11	10,3	<0,02	keine	keine
G.L.	43	20	11,2		Fußgangrän	D/O, BS (+++)
A.A.	35	10	16,4	<0,1	keine	keine
P.C.	30	21	15	<0,07	Parästhesien	keine
M.Z.	30	16	8,8	<0,07	Retinopathie	BS (+)
H.S.	24	6	8,6	<0,1	keine	keine
P.B.	32	8	9,4	<0,07	keine	keine

Erläuterungen zu Tabelle 3 und 4: D/O=Diarrhoe und Obstipation im Wechsel, BS=Bauchschmerzen; + =1x im Monat, ++ =1x pro Woche; +++ =mehrmals pro Woche

Tabelle 4: Probanden

	Alter Jahre	Hb A₁ (<8) [%]	C-Peptid (1,1-3,6) [ng/ml]	Gastrointestinale Beschwerden
I.B.	35	5,3	3,2	keine
K.N.	32	5,6	1,6	keine
R.P.	24	6,3		keine
O.S.	28	5,1		keine
G.A.	25	5,4	2,3	keine
D.A.	30	6,0	1,2	BS nach Alkohol
W.B.	23	6,4	1,9	BS nach Kaffee (ÖGD O.B.)

2.2 Orojejunale Sonde und Magensonde

Die orojejunale Sonde, die in Abbildung 4 dargestellt ist, bestand aus zwölf zusammengeklebten Einzelkathetern (clear vinyl tubes, Dural N.S.W. 2158, Australia), die unterschiedliche Längen entsprechend der jeweiligen Motilitäts-, Aspirations- und Perfusionsstellen aufwiesen.

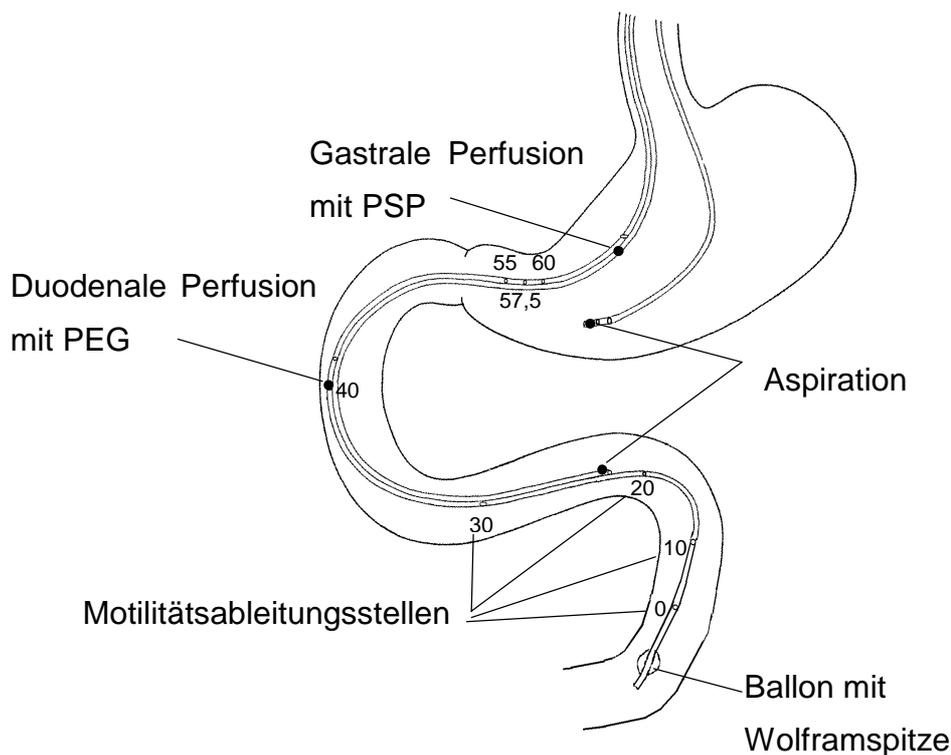


Abb.4: Aufbau der verwendeten orojejunalen Sonde (Die Motilitätsableitungsstellen entsprechen Druckregistrierungspunkten gemessen als Entfernung in cm (0-60 cm) von der Sondenspitze.)

Die insgesamt 180 cm lange Multilumensonde erlaubte zum einen die Aufzeichnung der intestinalen Druckschwankungen an acht Druckregistrierungspunkten, zum anderen dienten zwei Lumina der Perfusion von Markern, ein Lumen der Aspiration von Duodenalsaft, und über ein weiteres Lumen konnte ein Ballon mit Luft gefüllt werden.

Drei Druckableitungsstellen lagen im Antrum des Magens (60; 57,5 und 55 cm proximal der Sondenspitze), drei im Duodenum (40; 30 und 20 cm proximal der Spitze) und zwei Ableitungspunkte lagen im Jejunum, einer an der Sondenspitze und der andere 10 cm proximal davon. Die Perfusionsstellen befanden sich im Bereich der Papilla Vateri im Duodenum (45 cm proximal der Spitze) und im

Bereich der Cardia im Magen (75 cm proximal der Spitze). Die Aspirationsstelle für Duodenalsekret lag 25 cm proximal der Sondenspitze. An der Spitze der Jejunalsonde befand sich ein aufblasbarer Ballon, der über einen eigenen Katheter mit maximal 30 ml Luft gefüllt werden konnte, wodurch die Passage der Sonde beschleunigt wurde. Durch Wolframmarkierungen an der Spitze und im Verlauf der Sonde konnte die Lage mittels kurzer Durchleuchtung kontrolliert werden. Eine zusätzlich gelegte Magensonde (Sonde Andersen® Tube AN11 GASTRIC SUMP 10 FR: radio-opaque, pediatric, sterile) diente der Aspiration von Magensaft.

2.3 Probengewinnung

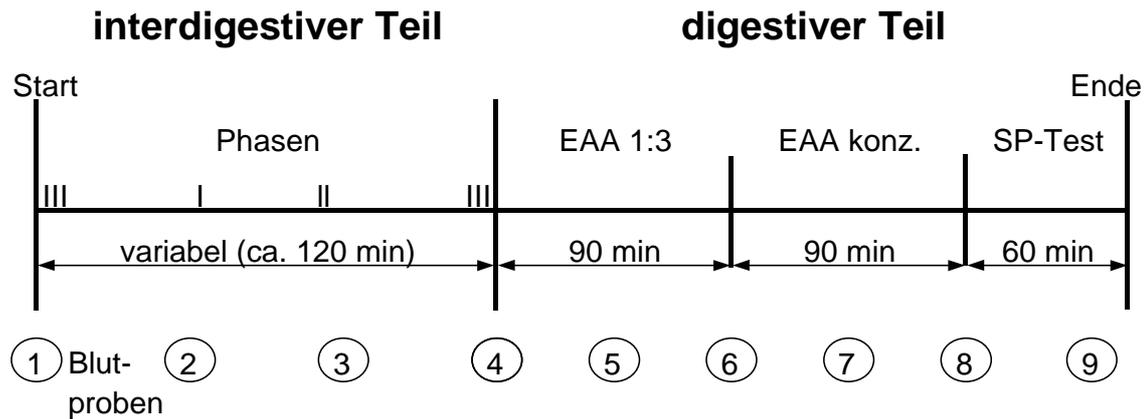
Die Gewinnung von Proben erfolgte unter Daueraspiration mittels Unterdruck (Aesculap Securap 80). Das Duodenalsekret wurde auf Eis gesammelt. Alle 15 Minuten wurden die Proben entnommen und anschließend die Schläuche mit Luft leergeblasen, um „carry over“ Effekte zu vermeiden. Nach Bestimmung von Volumen (mit Standzylindern), pH-Wert, Bicarbonatgehalt und Elektrolytzusammensetzung (alles mit dem ABL System 600 Radiometer, Copenhagen, Dänemark) wurden die Aliquots auf mehrere Röhrchen verteilt und sofort bei -20°C tiefgefroren.

2.4 Motilitätsaufzeichnung

Die intraluminale Druckaufzeichnung erfolgte über die Jejunalsonde an den acht oben beschriebenen Registrierstellen (vergleiche Abbildung 5). Diese acht Katheter waren konstant an ein low-compliance-Stahlkapillarsystem (Mui Scientific, Mississauga, Ontario, Kanada) angeschlossen, das durch langsame (0,2 ml/min) Dauerperfusion mit destilliertem Wasser eine Wassersäule bis ins Darmlumen kontinuierlich aufrechterhielt (Arndorfer et al., 1977). Die intraluminalen Druckschwankungen wurden durch mechanoelektrische Transducer in Spannungsschwankungen umgesetzt und anschließend vorverstärkt. Die Aufzeichnung erfolgte dann mit einem Achtkanal-Registriersystem (Dynograph R-711, Sensor Medics, Essen, Deutschland) mit einem Papiervorschub von 0,25 mm/sec. Außerdem zeichnete simultan ein mit dem Registriersystem verbundener Computer die Motilitätskurven auf.

2.5 Experimentelles Protokoll

Die nüchternen Patienten und Probanden wurden morgens mit einer orojejunalen Multilumensonde und einer Magensonde intubiert. Die Passagezeit der Jejunalsonde betrug bis zum Erreichen der korrekten Lage hinter dem Treitz'schen Band 0,5 bis 3 Stunden, und die komplette Untersuchung dauerte nach Platzierung der Sonde sechs bis acht Stunden. Nach radiologischer Lagekontrolle wurde bei korrekter Sondenlage mit der Motilitätsaufzeichnung begonnen. Während der gesamten Untersuchung wurde in den Cardiabereich des Magens Phenolsulphthalein gelöst in physiologischer Kochsalzlösung (250 mg/l; Isotonische Kochsalzlösung, Fresenius AG, Bad Homburg, Deutschland) mit einer konstanten Geschwindigkeit von 0,2 ml/min perfundiert. Als zweite intraduodenal perfundierte Markersubstanz wurde Polyethylenglykol (15 g/l) gelöst in Kochsalz- beziehungsweise Aminosäurelösungen (entsprechend dem jeweiligen Untersuchungsteil) verwendet mit einer Flußrate von 3 ml/min. Während der gesamten Untersuchung erfolgte die Daueraspiration von Magensaft über die Magensonde und von Duodenalsaft über die Aspirationsstelle an der Jejunalsonde. Alle 15 Minuten wurden nach Bestimmung des Gesamtvolumens Aliquots entnommen. Über einen venösen Verweilkatheter (Vasofix Braunüle®, Braun, Melsungen, Deutschland), dessen Durchgängigkeit durch physiologische Kochsalzlösung sichergestellt wurde, erfolgten regelmäßig Blutabnahmen und Blutzuckerkontrollen. Die Motilität wurde an acht Druckaufnahmestellen (vgl. Abb. 4) registriert.



- EAA 1:3 = Essentielle Aminosäuren (10%) verdünnt mit physiologischer Kochsalzlösung 1:3
- EAA konz.= Essentielle Aminosäuren 10%
- SP-Test = Sekretin-Pankreozymin-Test

Abb.5: Versuchsablauf

2.5.1 Interdigestive Untersuchung

Die Untersuchung startete bei Auftreten einer Phase III der interdigestiven Motilität (vgl. Abb.5). Im interdigestiven Teil wurde ein kompletter Motilitätszyklus abgewartet (ca. 120 Minuten Dauer), maximal wurde dieser Untersuchungsteil auf drei Stunden begrenzt. Die insgesamt vier Blutabnahmen erfolgten zu Beginn des Motilitätszyklus in der Phase III und jeweils einmal in den folgenden Phasen I, II und III. Das intraduodenale Perfusat bestand im interdigestiven Teil aus in physiologischer Kochsalzlösung gelöstem Polyethylenglykol (15 g/l). Gleichzeitig wurden der Magen- und Duodenalsaft daueraspiriert und die Proben in Abständen von 15 Minuten gewonnen.

2.5.2 Digestive Untersuchung

Nach der zweiten Phase III begann der digestive Teil. Durch intraduodenale Aminosäureperfusion wurde zunächst eine sehr schwache und durch Steigerung auf die dreifache Konzentration eine submaximale endogene Stimulation der Pankreassekretion erzielt (jeweils 90 Minuten). Die Lösung zur schwachen endogenen Pankreasstimulation bestand zu einem Drittel aus essentieller Aminosäurelösung (Aminosteril® KE 10% kohlenhydratfrei Fa. Fresenius AG, Bad Homburg, Deutschland) und zu zwei Dritteln aus physiologischer

Kochsalzlösung und Polyethylenglykol (15 g/l Gesamtlösung). Bei einer Flußrate von 3 ml/min entsprach dies einer Aminosäurezufuhr von 0,1 g/min, und bei einem Energiegehalt des unverdünnten Aminosterils[®] von 0,411 kcal/ml ergab sich eine Energiezufuhr von 0,411 kcal/min. Zur submaximalen endogenen Stimulation wurde konzentriertes Aminosteril[®] mit Polyethylenglykol (15 g/l) intraduodenal infundiert, und damit eine Aminosäurezufuhr von 0,3 g/min (1,23 kcal/min) erzielt. Die Gewinnung von Magen- und Duodenalsaft erfolgte analog dem interdigestiven Teil. Im digestiven Teil erfolgten Blutentnahmen jeweils nach 45 und 90 Minuten schwacher und submaximaler endogener Stimulation (Probennummern 5-8).

Danach wurde ein einstündiger, modifizierter Sekretin-Pankreozymin-Test zur exogenen Stimulation der Pankreassekretion durchgeführt. Während des Sekretin-Pankreozymin-Tests wurde wiederum physiologische Kochsalzlösung mit Polyethylenglykol (15g/l) intraduodenal appliziert. Über den Venenverweilkatheter infundierte ein Perfusor (Braun, Melsungen, Deutschland) 1 IE/kg KG Sekretin (Secretolin[®] Diagnosticum, Hoechst AG, Frankfurt am Main, Deutschland) und 75 ng/kg KG Ceruletid (Takus[®] 40µg, Pharmacia GmbH, Erlangen, Deutschland). Diese Dosierungen entsprechen dem standardisierten Sekretin-Pankreozymin-Test. Beide, körpereigenen Hormonen analoge, Pharmaka wurden dem Körpergewicht der Patienten bzw. Probanden entsprechend dosiert, mit physiologischer Kochsalzlösung auf 30 ml verdünnt und über den Perfusor in einer Stunde infundiert. Nach einer Dauer des Sekretin-Pankreozymin-Tests von 45 Minuten wurde ein letztes Mal Blut abgenommen (Probennummer 9).

2.5.3 Sekretin-Pankreozymin-Test

Der Sekretin-Pankreozymin-Test ist ein sehr empfindlicher Test, bei dem durch hormonale Stimulation der hydrokinetischen (mit Sekretin) und ekbolischen (mit Pankreozymin) Pankreasfunktion und anschließende direkte Gewinnung des Pankreassekrets über die Sonde auch eine geringgradige Pankreasinsuffizienz diagnostiziert werden kann.

2.5.3.1 Sekretin

Als exogenes, über einen Perfusor mit einer Infusionsrate von 1 IE/kg/h intravenös gegebenes, Stimulans diente Secretinpentahydrochlorid (Secretolin® Diagnosticum, Hoechst AG, Frankfurt am Main, Deutschland).

Secretinpentahydrochlorid entspricht chemisch und in seiner biologischen Wirkung natürlichem Sekretin vom Schwein:

- Magen Säuresekretion ↓ Pepsinsekretion ↑ Pylorotonus ↑
- Pankreas Bicarbonat und Wassersekretion ↑ Durchblutung ↑
- Darm Durchblutung ↑

Secretolin® wirkt direkt an Rezeptoren von Pankreas, Darm und Gefäßen, unabhängig von vagaler Stimulation.

2.5.3.2 Pankreozym-cholezystokin

Als synthetisches Cholezystokin-Analogon wurde Ceruletid Tris-(diethylamin)-Salz·3H₂O (Takus® 40µg, Pharmacia GmbH, Erlangen, Deutschland) in einer Dosierung von 75 ng/kg/h verwendet.

Ceruletid entspricht in seiner Wirkung dem Cholezystokin:

- Magen Saft- und Säuresekretion ↑
- Pankreas exokrine Sekretion ↑
- Darm Tonus ↑ Motilität ↑ Passagezeit ↓
- Gallenblase Kontraktion bei gleichzeitiger Relaxation des Sphincter Oddi

Die Wirkung des Ceruletids wird durch einen direkten Einfluß auf die glatte Muskulatur und über die Freisetzung von Acetylcholin aus den intestinalen neuromuskulären Verbindungen vermittelt.

2.6 Markerdilution

Um unabhängig von unvermeidlichen Sammelfehlern zu sein, welche sich auch bei optimaler Sondenlage und Daueraspiration durch Verbleib von Sekret im Lumen ergeben, wurde die Technik der intestinalen Markerdilution (Go et al., 1970) verwendet. Hierzu wurde über die Perfusionsstelle im Duodenum

Polyethylenglykol (Polyethylene-glycol 4000, Koch-Light Ltd., Haverhill, Suffolk, England) mit einer Flußrate von 45 mg/min und intragastral Phenolsulphthalein (Phenol Red research grade, Serva Feinbiochemica, Heidelberg, Deutschland) mit einer Flußrate von 250 µg/min infundiert. Bei beiden Markersubstanzen handelt es sich um wasserlösliche, inerte, nicht absorbierbare und nicht gesundheitsschädliche Substanzen. Die tatsächliche Volumenflußrate an der Aspirationsstelle konnte über den Verdünnungsfaktor, der sich aus der Konzentrationsabnahme vom Perfusat zum aspirierten Magen- und Duodenalsaft ergab, bestimmt werden.

2.7 Bestimmungsmethoden

2.7.1 Bicarbonat

Die Bicarbonatbestimmung erfolgte mit dem ABL System 600 der Firma Radiometer (Kopenhagen, Dänemark).

2.7.2 Chymotrypsin

Die Chymotrypsinkonzentration im Duodenalsaft wurde nach der Methode von Hummel (1955) im Uvikon Spectrophotometer (610 CL, Kontron Instruments, Neufahrn, Deutschland) analysiert.

Prinzip: Das synthetisch-aromatische Aminosäureester N-benzoyl-L-tyrosin-ethylester (BTEE) wird durch Chymotrypsin zu N-benzoyl-L-tyrosin hydrolysiert. Die Extinktionszunahme des Spaltprodukts wird bei 256 nm photometrisch gemessen. Die Steilheit der linearen Extinktionszunahme pro Zeiteinheit ist der in der Probe vorhandenen Chymotrypsinaktivität direkt proportional.

Vorgehen: Zu 50 µl der entsprechend verdünnten Probe (jeweils Doppelbestimmungen) wurden 0,75 ml Tris-Puffer (80 mM \Leftrightarrow 9,68 g Tris / l Lösung, pH 7,8 und 0,1 mM CaCl₂-Lösung) und 0,7 ml BTEE-Lösung (1,07 mM \Leftrightarrow 84 mg BTEE gelöst in 250 ml Methanol 50 %) zugegeben und in Quarzküvetten (Halbmikrovetten, Schichtdicke = 1cm) gut vermischt bei 256 nm im Uvicon-Spektralphotometer gemessen (Meßtemperatur: 25°C).

Berechnung: Chymotrypsingehalt [U/ml] = $\Delta E \times \text{Verdünnung} \times \text{Faktor}$ (31,5 \Rightarrow durch die Methode festgelegt)

ΔE = Differenz der Extinktionszunahme innerhalb einer Minute

2.7.3 Trypsin

Auch die Trypsinbestimmung erfolgte im Uvikon Spektrophotometer nach einer Methode von Hummel (1955).

Prinzip: Trypsin hydrolysiert Tosyl-L-argininmethylester (TAME), wobei das entstehende Tosyl-L-arginin sehr viel schwächer bei 247 nm absorbiert und somit die Extinktionsabnahme gemessen wird.

Vorgehen: 50 µl entsprechend verdünnte Probe wurden mit 1,3 ml Tris-Pufferlösung (46 mM \Leftrightarrow 5,56 g Tris/ l Lösung, pH 8,1 und 11,5 mM CaCl₂-Lösung) und 0,15 ml TAME-Substratlösung (10 mM \Leftrightarrow 379 mg TAME gelöst in 100 ml Ampuwa) gemischt, in Quarzküvetten (Halbmikrovetten, Schichtdicke = 1cm) gegeben und die Extinktionsabnahme pro Zeiteinheit bei 247 nm im Uvicon-Spektralphotometer gemessen (bei 25°C).

Berechnung: Trypsingehalt [U/ml] = $\Delta E \times \text{Verdünnung} \times \text{Faktor}$ (55,6 \Rightarrow durch die Methode festgelegt)

ΔE = Differenz der Extinktionsabnahme innerhalb einer Minute

2.7.4 Polyethylenglykol (PEG)

Zur Quantifizierung des duodenalen Sekretionsvolumens wurde die Konzentration von Polyethylenglykol (PEG) nach der Methode von Buxton und Crocket (Buxton et al., 1979) bestimmt.

Prinzip: Polyethylenglykol bildet in Verbindung mit Trichloressigsäure (TCA 30%) und Calciumionen (5% CaCl₂, 50g/l Lösung), sowie Gummiarabicum (25 mg/l) als Stabilisator, eine Emulsion, deren Extinktion bei 650 nm der PEG-Konzentration proportional ist. Die Ausfällung störender Proteine erfolgt mit kaltem Azeton (72%) nach der „cold acetone method“.

Vorgehen: Zu 1,75 ml eisgekühltem Azeton wurden mit Hilfe einer Dispensette 250 µl unverdünnter Probe zugemischt. Aus diesem Ansatz wurden 250 µl entnommen und auf die beschriebene Weise mit 1,75 ml Gummiarabicum vermischt. Diesem Gemisch wurden schließlich 2 ml eisgekühlte TCA-Lösung zugesetzt und nach sorgfältigem Schütteln 30 Minuten bei Zimmertemperatur inkubiert. Die Fällungsreaktion, und damit der Nachweis des Polyethylenglykols, wurde bei 650 nm im Perkin-Elmer Spectrophotometer (Coleman 55, Fa. Zeiss, Deutschland) gemessen.

2.7.5 Berechnung der Flußrate

Zur Bestimmung des tatsächlichen Pankreassekretionsvolumens (unabhängig von Sammelfehlern) wurde mit Hilfe des Markers Polyethylenglykol die Flußrate des Pankreas nach folgender Formel ermittelt:

$$\text{Flußrate [ml / min]} = [\text{E (Standard)} : \text{E (Probe)}] \cdot \text{Infusionsrate [ml / min]}$$

wobei: E (Standard) = Extinktion der jeweils infundierten PEG-Lösung;

E (Probe) = Extinktion der einzelnen Probe; Infusionsrate = 3 ml / min

Mit Hilfe dieser Flußrate konnte aus der gemessenen Enzymaktivität [U/ml] durch einfache Multiplikation die Enzymausschüttung [U/min] berechnet werden.

2.7.6 Hormonbestimmung

Die neun im Verlauf der Untersuchung abgenommenen venösen Blutproben (je 15 ml) wurden unmittelbar nach der Abnahme mit 400 µl (= 8000 KIE) Aprotinin (Trasylo® Fa. Bayer) versetzt und in je 2 EDTA-Röhrchen abgefüllt auf Eis gelagert, zentrifugiert und abgesert, das verbleibende Plasma wurde bei -20°C eingefroren. Die Bestimmung der gastrointestinalen Hormone Glucagon-like Peptide-1, Somatostatin, Peptid YY, Motilin und Pankreatisches Polypeptid erfolgte bei Prof. Jens Juul Holst am Panum-Institut in Kopenhagen, Dänemark. Durch die Auswahl eines geeigneten Antiserums wurde eine fast hundertprozentige Spezifität erzielt und damit Kreuzreaktivität vermieden. Zudem stellt das Verfahren der Radioimmunoassays eine sehr sensitive Analyse dar (Ørskov et Holst, 1987; Holst et Bersani, 1991).

2.7.7 Statistische Methoden

In der statistischen Analyse wurde der gepaarte t-Test für unverbundene Stichproben benutzt, welcher der Prüfung zweier Stichproben auf gleiche Grundgesamtheit dient (Ramm et Hofmann, 1987). Die Mittelwerte der Patienten wurden gegenüber denen der gesunden Probanden in jedem Versuchsteil getestet. Alle Daten sind, soweit nicht anders vermerkt, als Mittelwert \pm Standardfehler (SE) dargestellt. Das Signifikanzniveau wurde auf 5% festgelegt. Der Einfluß der Diabetesdauer wurde durch Einteilung aller Diabetiker in zwei Gruppen (1-10 und 11-29 Jahre Diabetesdauer) analysiert. Der Einfluß der Diabeteseinstellung wurde anhand der HbA_{1c}-Werte betrachtet (<10 vs. >10% entsprechend einer guten bzw. schlechten Diabeteseinstellung).

3 Ergebnisse

Wie bereits in der Einleitung vorgestellt, dienten die Untersuchungen einer detaillierten Analyse der exokrinen Pankreasfunktion im interdigestiven Zustand sowie bei abgestufter endogener und exogener Stimulation. Neben der Pankreasleistung wurde die Freisetzung regulativer gastrointestinaler Hormone anhand der Plasmakonzentration von GLP-1, Somatostatin, PYY und Motilin untersucht. Zudem sollte der Einfluß der Diabetesdauer und der Blutzuckereinstellung auf die Pankreasfunktion und die genannten Hormone analysiert werden.

3.1 Interdigestive Pankreassekretion und Plasmakonzentrationen gastrointestinaler Peptidhormone bei IDDM

Dieser erste Versuchsteil diente der Untersuchung der unstimulierten exokrinen Pankreassekretion und somit der Erfassung einer ausgeprägteren Pankreasinsuffizienz.

3.1.1 Interdigestive Bicarbonat- und Enzymsekretion

Die **Bicarbonatsekretion** zeigte sich bei den Diabetikern in der interdigestiven Phase nicht signifikant ($p=0,546$) reduziert. Bei einem Mittelwert von $13,7 \pm 3,5$ $\mu\text{mol}/\text{min}$ fiel bei den Diabetikern vor allem eine große Variationsbreite mit Werten von 2,8 bis 38,3 $\mu\text{mol}/\text{min}$ auf. Der Kontrollwert lag bei $17,0 \pm 3,7$ $\mu\text{mol}/\text{min}$ mit Werten zwischen 3,9 und 29,2 $\mu\text{mol}/\text{min}$.

Die **Trypsinsekretion** betrug in der interdigestiven Phase $41,7 \pm 8,3$ U/min bei den Diabetikern gegenüber $72,9 \pm 19,5$ U/min bei den gesunden Kontrollpersonen. Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p=0,112$).

Die interdigestive **Chymotrypsinsekretion** war bei den Diabetikern mit $14,4 \pm 2,5$ U/min signifikant ($p=0,049$) reduziert gegenüber $29,0 \pm 7,8$ U/min bei den Kontrollpersonen.

3.1.2 Interdigestive Plasmakonzentrationen gastrointestinaler Peptidhormone

Die mittlere **GLP-1-Plasmakonzentration** in der interdigestiven Phase betrug $7,9 \pm 1,1$ pmol/l bei den Diabetikern und $9,6 \pm 1,1$ pmol/l bei den Kontrollen. Im interdigestiven Zustand fand sich also kein signifikanter Unterschied ($p=0,343$).

Die **Somatostatinkonzentration** im Plasma maß $4,0 \pm 0,3$ pmol/l bei den Diabetikern und $3,6 \pm 0,4$ pmol/l bei den gesunden Probanden. Damit ergab sich kein wesentlicher Unterschied ($p=0,473$).

Die im Plasma gemessenen **PYY-Konzentrationen** zeigten eine nicht signifikante ($p=0,070$) Verringerung mit $7,5 \pm 1,1$ pmol/l bei den Diabetikern gegenüber $10,5 \pm 0,9$ pmol/l in der Kontrollgruppe.

Die **Motilinwerte** ergaben $22,1 \pm 3,4$ pmol/l bei den Diabetikern gegenüber $20,6 \pm 1,5$ pmol/l bei den gesunden Kontrollen. Im interdigestiven Teil ließ sich somit kein relevanter Unterschied ($p=0,755$) zwischen beiden Gruppen feststellen.

3.1.3 Zusammenfassung

Hinsichtlich der interdigestiven Pankreasenzymsekretion zeigten sich nur beim Chymotrypsin signifikante Veränderungen. Bezüglich der Hormonwerte fand sich ein Trend zu erniedrigten PYY-Plasmakonzentrationen bei den Diabetikern, bei den anderen Peptidhormonen ergab sich kein Unterschied zwischen Gesunden und Diabetikern im Nüchternzustand.

3.2 Endogen stimulierte Pankreassekretion und Plasmakonzentrationen gastrointestinaler Peptidhormone bei IDDM

Durch Stimulation der exokrinen und endokrinen Pankreasfunktion mit intraduodenal applizierter essentieller Aminosäurelösung wurde ein endogener Reiz auf das Pankreas ausgeübt. Die Perfusion des Duodenum erfolgte zunächst mit verdünnter Aminosäurelösung (EAA 1/3: sehr schwache Stimulation) und anschließend mit konzentrierter Aminosäurelösung (EAA konz.: submaximale Stimulation).

3.2.1 Bicarbonat

Bei schwacher endogener Stimulation lagen die Bicarbonatwerte im Mittel bei $11,5 \pm 3,5$ $\mu\text{mol}/\text{min}$ in der Gruppe der Diabetiker und bei $17,4 \pm 3,1$ $\mu\text{mol}/\text{min}$ bei den Kontrollpersonen ($p=0,258$). Nach 75 und 90 Minuten leichter endogener Stimulation wiesen die Diabetiker signifikant verminderte Sekretionsraten auf ($p=0,019$ und $0,031$; vgl. Abb.6.). Bei submaximaler endogener Stimulation waren die Werte wiederum nicht signifikant verschieden mit $34,0 \pm 7,8$ $\mu\text{mol}/\text{min}$ bei den Diabetikern und $45,5 \pm 6,1$ $\mu\text{mol}/\text{min}$ in der Kontrollgruppe ($p=0,342$).

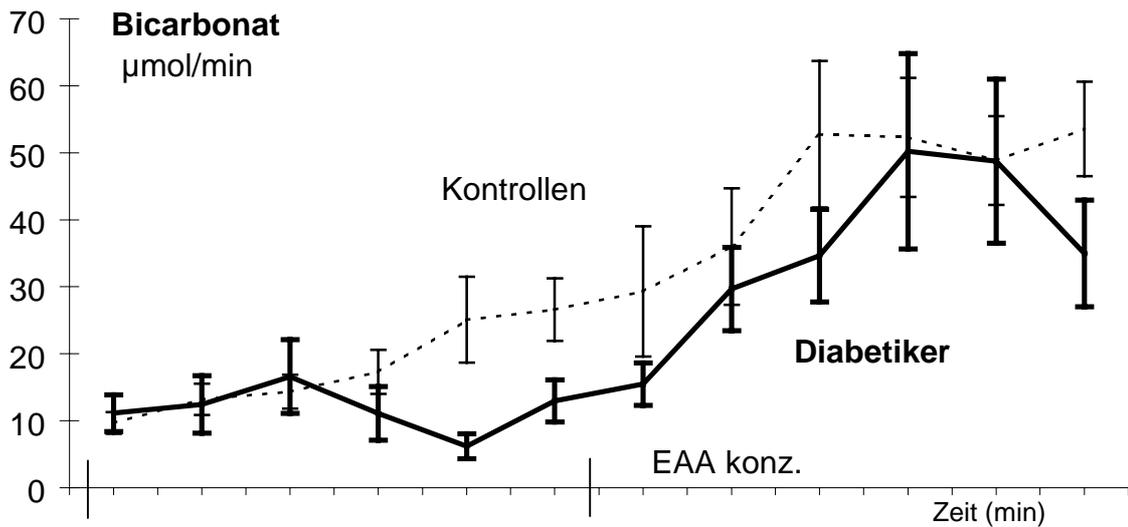


Abb.6: Bicarbonatsekretion bei endogener Stimulation, *p<0,05 vs. Kontrollen

3.2.2 Trypsin

Die Trypsinsekretion (s.Abb.7) zeigte bei endogener Stimulation keinen signifikanten Unterschied zwischen Diabetikern und Kontrollen. Während leichter endogener Stimulation lagen die Werte bei $69,2 \pm 13,0$ U/min (Diabetiker) bzw. $70,6 \pm 15,6$ U/min (Kontrollen; $p=0,946$), bei submaximaler endogener Stimulation bei $98,4 \pm 24,0$ U/min (Diabetikern) und $111,5 \pm 20,7$ U/min (Kontrollen; $p=0,746$).

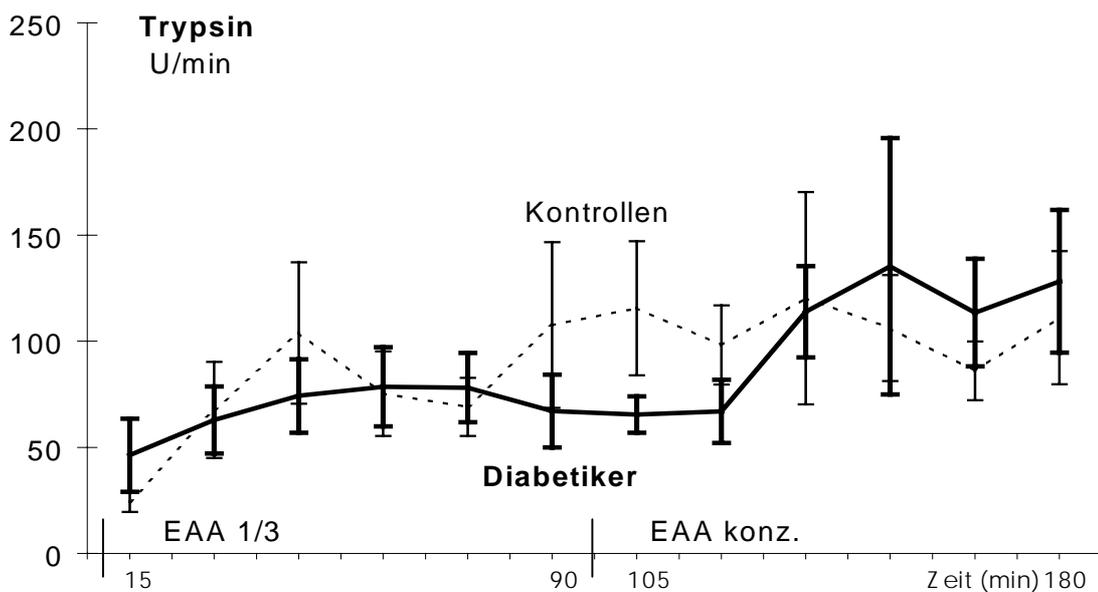


Abb.7: Trypsinsekretion bei endogener Stimulation

3.2.3 Chymotrypsin

Die Chymotrypsinsekretion (vgl. Abb.8) war unter endogener Stimulation signifikant vermindert. Bei leichter Stimulation lag der Mittelwert bei den Diabetikern bei $23,1 \pm 4,8$ U/min und bei den Kontrollen bei $44,0 \pm 7,9$ U/min ($p=0,028$), bei submaximaler endogener Stimulation bei $30,3 \pm 4,6$ U/min (Patienten) versus $50,8 \pm 10,8$ U/min (Kontrollen; $p=0,048$).

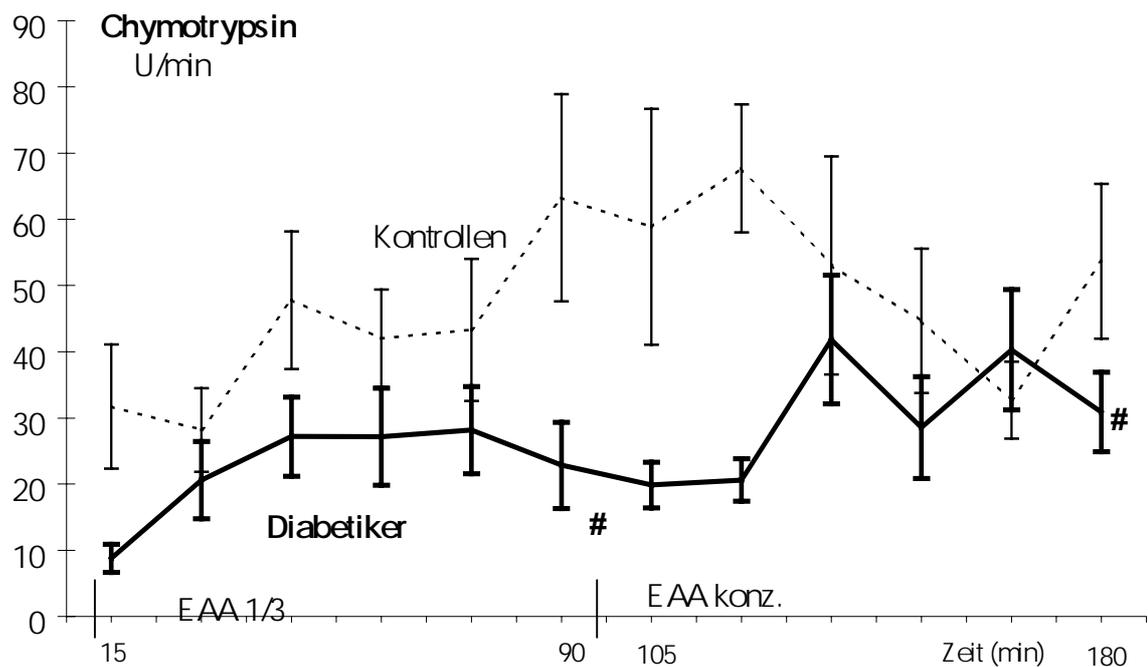


Abb.8: Chymotrypsinsekretion bei endogener Stimulation, * $p < 0,05$ vs. Kontrollen, # $p < 0,05$ beim Vergleich der Mittelwerte der Stimulationsphasen

3.2.4 GLP-1

Die GLP-1-Plasmakonzentration zeigte bei den Diabetikern eine signifikante Verminderung bei endogener Stimulation. Die Mittelwerte betragen bei den Diabetikern $6,1 \pm 1,1$ pmol/l bei leichter und $11,3 \pm 2,0$ pmol/l bei submaximaler Stimulation gegenüber $11,1 \pm 1,6$ pmol/l ($p=0,019$) und $17,8 \pm 2,3$ pmol/l ($p=0,049$) in der Kontrollgruppe (vgl. Abb.9).

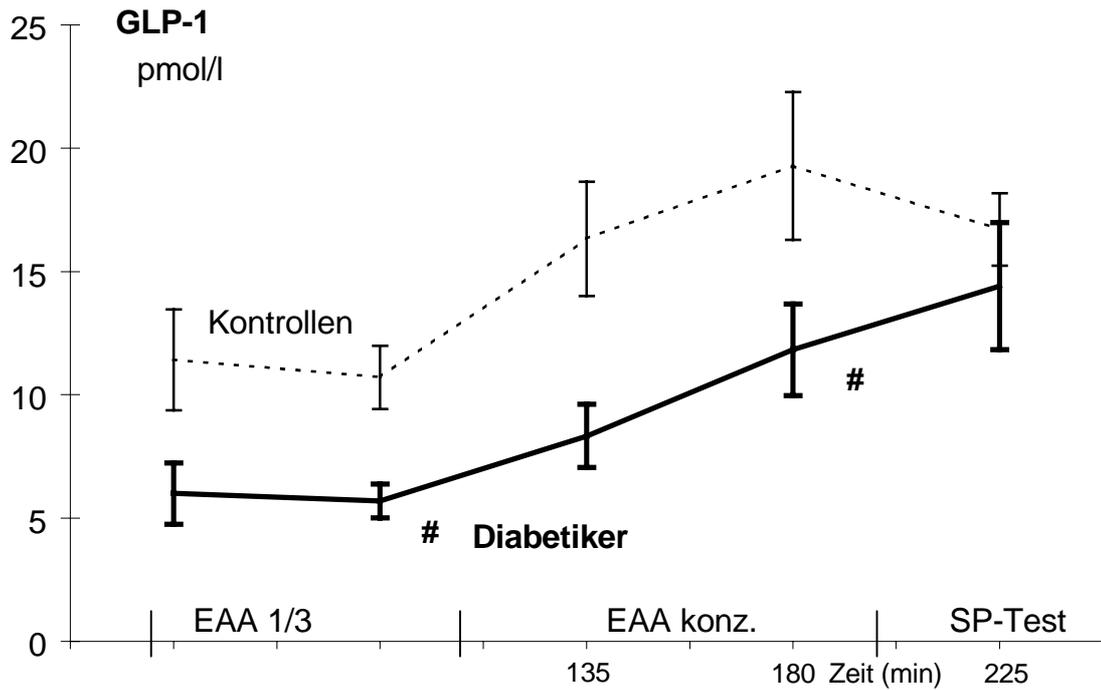


Abb.9: GLP-1-Plasmakonzentrationen bei endogener und exogener Stimulation, * $p < 0,05$ vs. Kontrollen, # $p < 0,05$ beim Vergleich der Mittelwerte der Stimulationsphasen; SP-Test: vgl. Kap.3.3

3.2.5 Somatostatin

Bei den **Somatostatin-Plasmakonzentrationen** ergab sich in beiden Teilen endogener Stimulation mit $3,8 \pm 0,3$ bzw. $4,5 \pm 0,4$ pmol/l bei den Diabetikern versus $3,9 \pm 0,4$ bzw. $4,2 \pm 0,3$ pmol/l bei den Kontrollen kein signifikanter Unterschied (vgl. Abb.10).

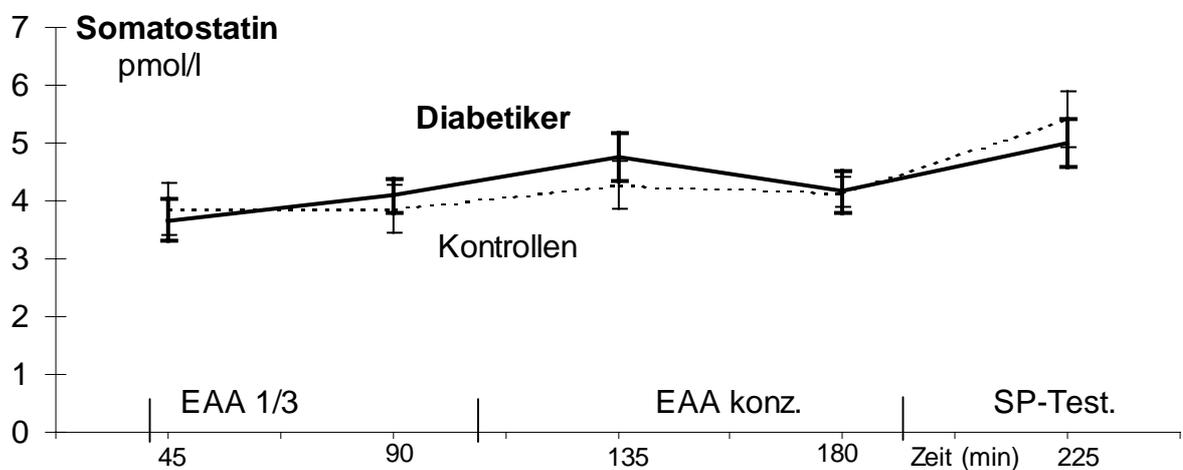


Abb.10: Somatostatin-Plasmaspiegel bei endogener und exogener Stimulation

3.2.6 PYY

Während schwacher endogener Stimulation bestand ein signifikanter ($p=0,024$) Unterschied in der **PYY-Plasmakonzentration** der Diabetiker gegenüber den Kontrollen mit $5,9 \pm 0,8$ pmol/l versus $8,9 \pm 0,8$ pmol/l. Bei submaximaler endogener Stimulation waren die PYY-Werte mit $8,5 \pm 2,3$ pmol/l bei den Diabetikern gegenüber den Kontrollen mit $10,7 \pm 1,0$ pmol/l nicht signifikant ($p=0,478$) erniedrigt (vgl. Abb.11).

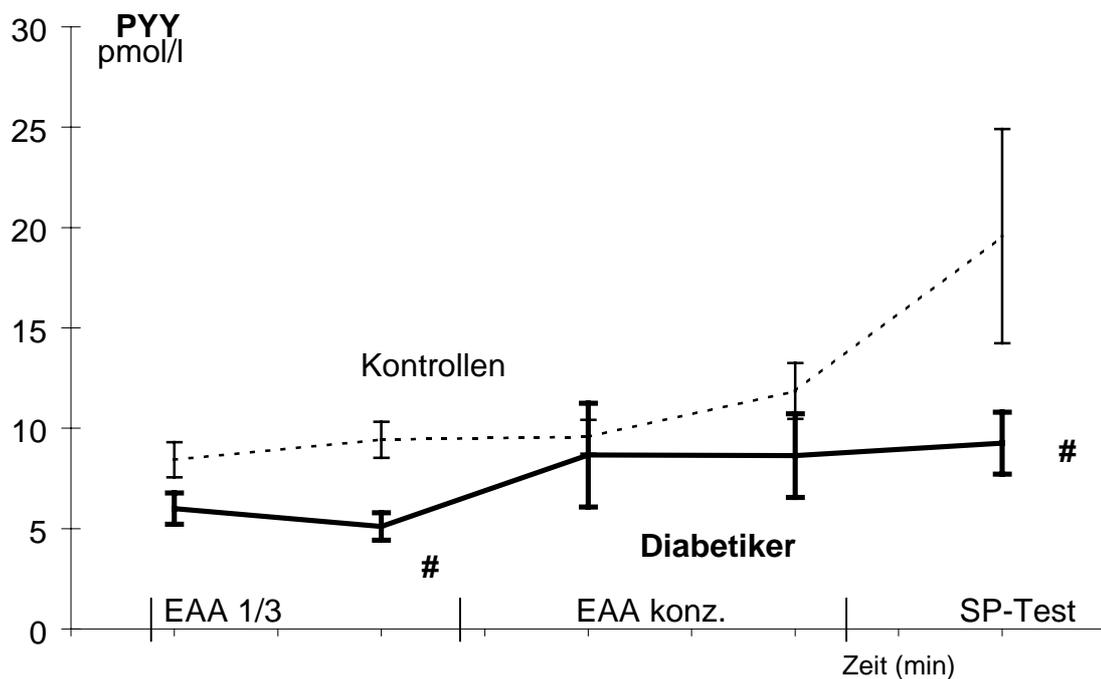


Abb.11: PYY-Plasmakonzentrationen bei endogener und exogener Stimulation, * $p < 0,05$ vs. Kontrollen, # $p < 0,05$ beim Vergleich der Mittelwerte der Stimulationsphasen

3.2.7 Motilin

Die Motilinkonzentration war bei leichter endogener Stimulation nicht signifikant erhöht ($p=0,716$) bei den Diabetikern mit $28,3 \pm 4,8$ pmol/l gegenüber $25,9 \pm 1,9$ pmol/l in der Kontrollgruppe. Bei submaximaler endogener Stimulation ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied mit $27,0 \pm 4,0$ pmol/l bei den Diabetikern gegenüber $22,7 \pm 1,7$ pmol/l ($p=0,439$) bei den Kontrollen (vgl. Abb.12).

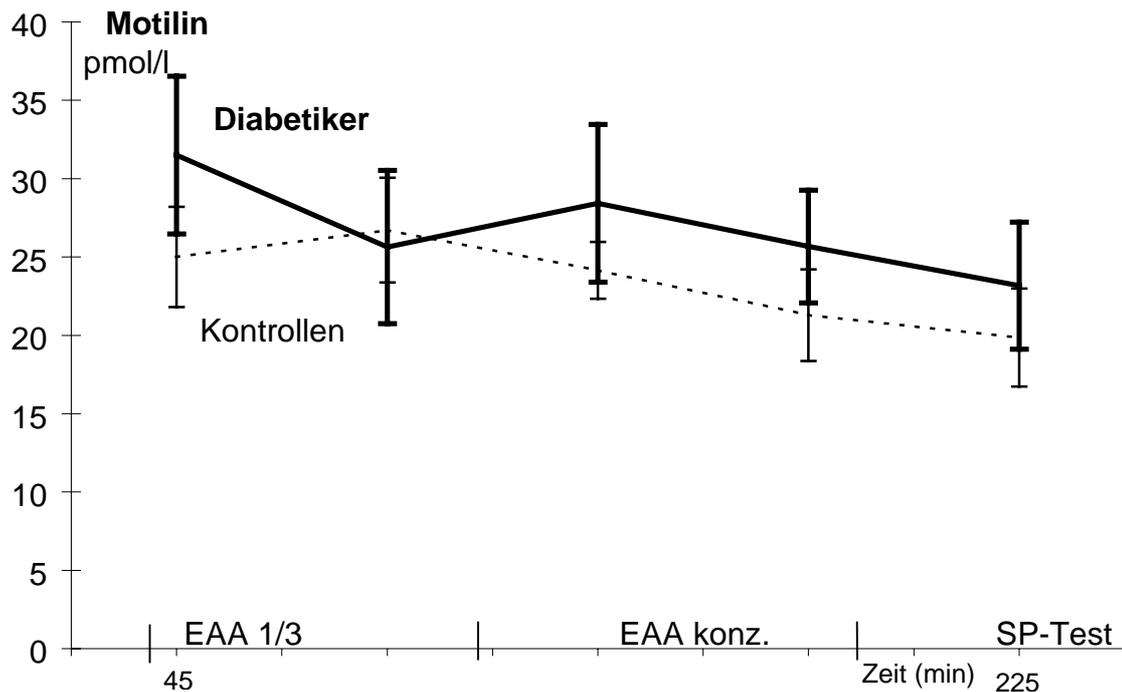


Abb.12: Motilin-Plasmakonzentrationen bei endogener und exogener Stimulation

3.2.8 Zusammenfassung

Die endogene Stimulation mit essentiellen Aminosäuren zeigte deutlichere Veränderungen der Pankreasenzymsekretion und der Plasmahormonspiegel bei den Diabetikern als der interdigestive Teil. Die Chymotrypsinsekretion war, wie bereits im interdigestiven Teil, signifikant reduziert. Die Bicarbonatsekretion war ebenfalls zum Teil signifikant vermindert, die Mittelwerte der einzelnen Stimulationsphasen waren jedoch nicht signifikant verschieden. Die Trypsinsekretion zeigte keinen signifikanten Unterschied.

Zusätzlich fand sich eine signifikante Verminderung der GLP-1-Plasmakonzentration sowie eine signifikant reduzierte PYY-Konzentration bei leichter endogener Stimulation in der Diabetikergruppe. Die Motilin- und Somatostatinsplasmakonzentrationen waren bei den Diabetikern nicht signifikant verschieden gegenüber den Kontrollpersonen.

3.3 Exogen stimulierte Pankreasfunktion und Plasmakonzentrationen gastrointestinaler Peptidhormone bei IDDM

Zur exogenen Stimulation wurde ein modifizierter Sekretin-Pankreozymin-Test durchgeführt. Ziel dieses Tests war es, durch starke exogene Stimulation die Leistungsfähigkeit des exokrinen Pankreas der Diabetiker zu untersuchen, um somit auch minimale, normalerweise kompensierte Insuffizienzen aufzudecken. Außerdem sollten Unterschiede zwischen exogener, hormonal vermittelter Stimulation und endogener, hormonal und neural vermittelter Stimulation aufgedeckt werden, um Veränderungen des Nervus vagus, wie z.B. bei klinisch inapparenter Polyneuropathie, aufzudecken.

3.3.1 Bicarbonat

Die Bicarbonatsekretion war bei dieser maximalen Stimulation signifikant ($p=0,039$) reduziert (vgl. Abb.13). Der mittleren Sekretionsrate von $192,4 \pm 36,3 \mu\text{mol}/\text{min}$ bei den Diabetikern standen $322,5 \pm 44,6 \mu\text{mol}/\text{min}$ in der Kontrollgruppe gegenüber.

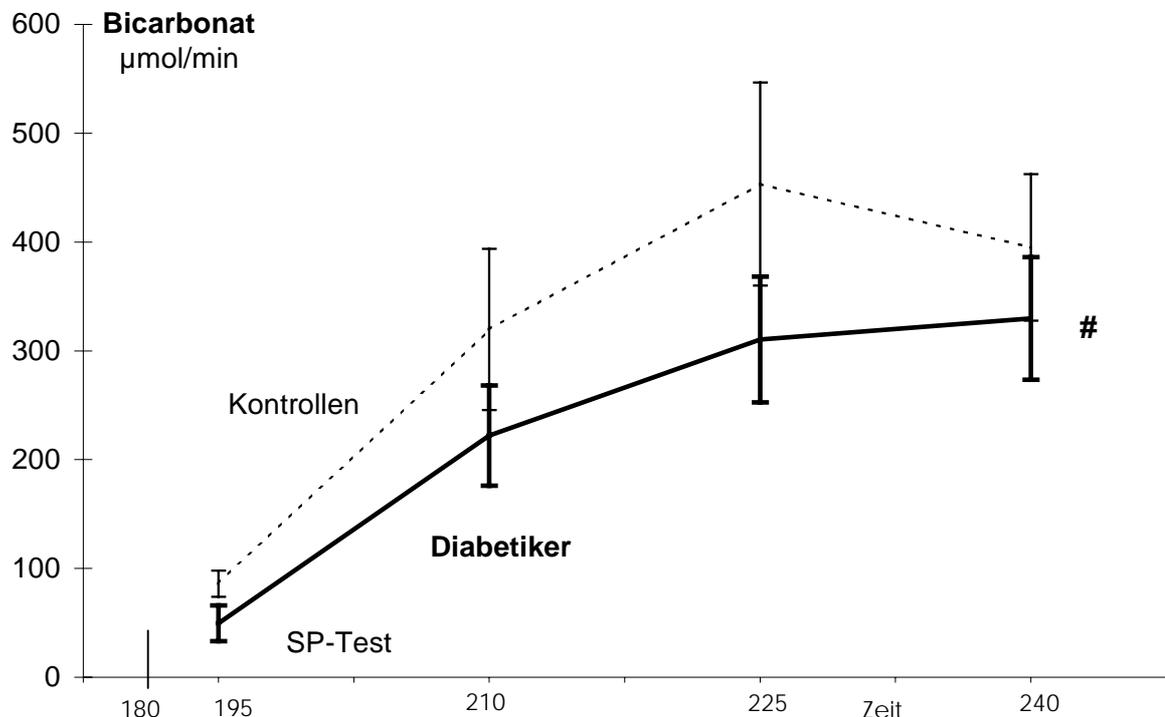


Abb.13: Bicarbonatsekretion bei exogener Stimulation mit Sekretin und Pankreozymin, # $p<0,05$ beim Vergleich der Mittelwerte der Stimulationsphasen

3.3.2 Trypsin

Bei der Trypsinsekretion zeigten die Diabetiker bei maximaler exogener Stimulation nur zeitweise (45 Minuten nach Stimulationsbeginn) eine signifikante ($p=0,043$) Verminderung gegenüber den Kontrollen. Die Mittelwerte waren mit $147,2 \pm 30,0$ U/min bei den Diabetikern gegenüber $201,3 \pm 36,5$ U/min bei den Kontrollen ($p=0,268$) nicht signifikant verschieden (vgl. Abb.14).

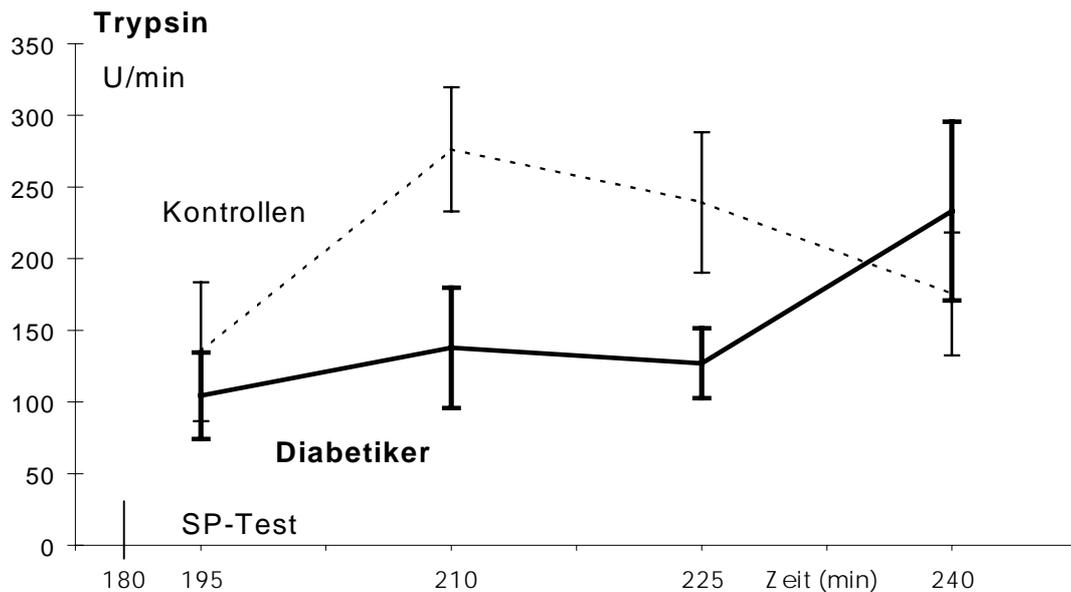


Abb.14: Trypsinsekretion bei exogener Stimulation, * $p<0,05$ vs. Kontrollen

3.3.3 Chymotrypsin

Die **Chymotrypsinsekretion** war bei den Diabetikern unter exogener Stimulation signifikant reduziert ($p=0,002$): $52,4 \pm 9,9$ U/min versus $138,2 \pm 25,8$ U/min in der Kontrollgruppe (s.Abb.15). 30 und 45 Minuten nach Beginn des Tests zeigte sich eine besonders starke Reduktion ($p=0,011$ und $p=0,002$)

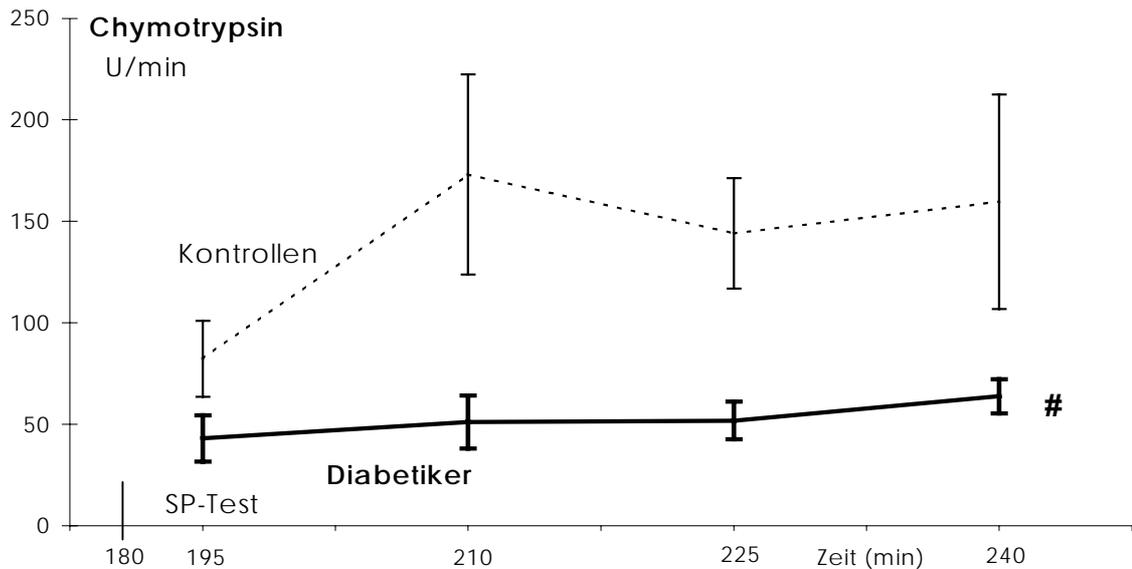


Abb.15: Chymotrypsinsekretion bei exogener Stimulation, * $p < 0,05$ vs. Kontrollen, # $p < 0,05$ beim Vergleich der Mittelwerte der Stimulationsphasen

3.3.4 Plasmakonzentrationen gastrointestinaler Peptidhormone

Die während exogener Stimulation ermittelten **GLP-1-Plasmakonzentrationen** betragen bei den Diabetikern $14,4 \pm 2,6$ pmol/l gegenüber $16,7 \pm 1,5$ pmol/l bei den Kontrollen ($p=0,531$), es fand sich somit im Gegensatz zur endogenen Stimulation kein signifikanter Unterschied (vgl. Abb.9).

Die **Somatostatinwerte** zeigten wiederum keine signifikanten Veränderungen ($p=0,518$). Die Somatostatin-Plasmakonzentration der Diabetiker betrug $5,0 \pm 0,4$ pmol/l und die der Kontrollen $5,4 \pm 0,5$ pmol/l (vgl. Abb.10).

Die **PYY-Plasmakonzentration** war bei den Patienten mit Diabetes mellitus Typ I auf weniger als die Hälfte reduziert: $9,3 \pm 1,5$ pmol/l versus $19,6 \pm 5,3$ pmol/l bei den Kontrollpersonen ($p=0,034$) (vgl. Abb.11).

Die **Motilin-Plasmakonzentration** betrug $23,2 \pm 4,1$ pmol/l bei den Diabetikern gegenüber $19,9 \pm 3,1$ pmol/l in der Kontrollgruppe ($p=0,579$) (vgl. Abb.12).

3.3.5 Zusammenfassung

Bei exogener Stimulation war die Chymotrypsin- und die Bicarbonatsekretion signifikant reduziert. Darüber hinaus deutet die signifikant verminderte PYY-Plasmakonzentration und auch die verringerte GLP-1-Plasmakonzentration auf Veränderungen der hormonalen Regulation bei Diabetes mellitus Typ I hin.

3.4 Einfluß der **Diabetesdauer** auf die exokrine Pankreassekretion und Plasmakonzentrationen gastrointestinaler Peptidhormone

In früheren Studien wurden keine einheitlichen Ergebnisse zur Bedeutung der Diabetesdauer für den Funktionszustand des exokrinen Pankreas erbracht. Deshalb bestand ein weiteres Ziel dieser Arbeit darin, den Einfluß der Diabetesdauer näher zu untersuchen. Im Folgenden sind die Ergebnisse dargestellt, nach Einteilung der Diabetiker in zwei Gruppen: 1-10 Jahre Diabetesdauer (im Mittel: 5,5 Jahre, HbA₁-Wert = 9,3±1,6%, Durchschnittsalter = 30,8 Jahre, n=6) und über 10 Jahre Diabetesdauer (im Mittel: 17 Jahre, HbA₁-Wert = 9,9±0,7%, Durchschnittsalter = 35,8 Jahre, n=6).

3.4.1 Bicarbonat- und Enzymsekretion

Bei der Betrachtung der **Bicarbonatsekretion** (vgl. Abb.16) zeigten sich bei den Diabetikern mit kurzer Krankheitsdauer gegenüber denen mit langer Diabetesdauer keine signifikanten Unterschiede.

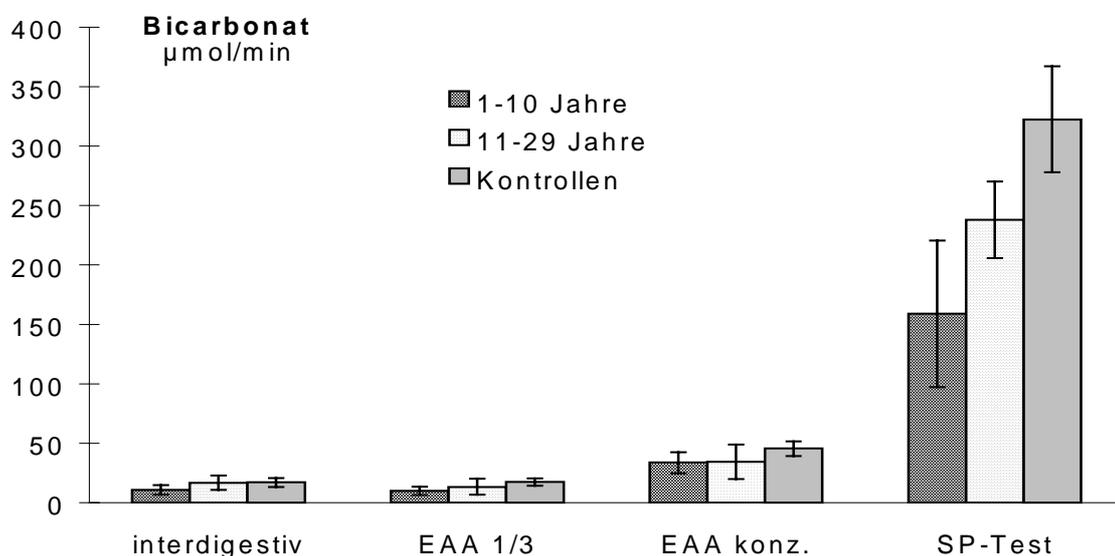


Abb.16: Interdigestive, endogen (EAA 1/3 und konz.) und exogen (SP-Test) stimulierte Bicarbonatsekretion in Abhängigkeit von der Diabetesdauer

Die **Trypsinsekretionsraten** (vgl. Abb.17) waren bei submaximaler Stimulation mit essentieller Aminosäurelösung bei den Diabetikern mit kürzerer Krankheitsdauer deutlich ($p=0,098$) aber noch nicht signifikant reduziert im Vergleich mit der Langzeitgruppe. Im Sekretin-Pankreozymin-Test zeigte sich eine signifikante ($p=0,034$) Verminderung der Trypsinsekretion der Diabetiker mit kurzer Krankheitsdauer gegenüber der Langzeitgruppe und gegenüber den Kontrollen.

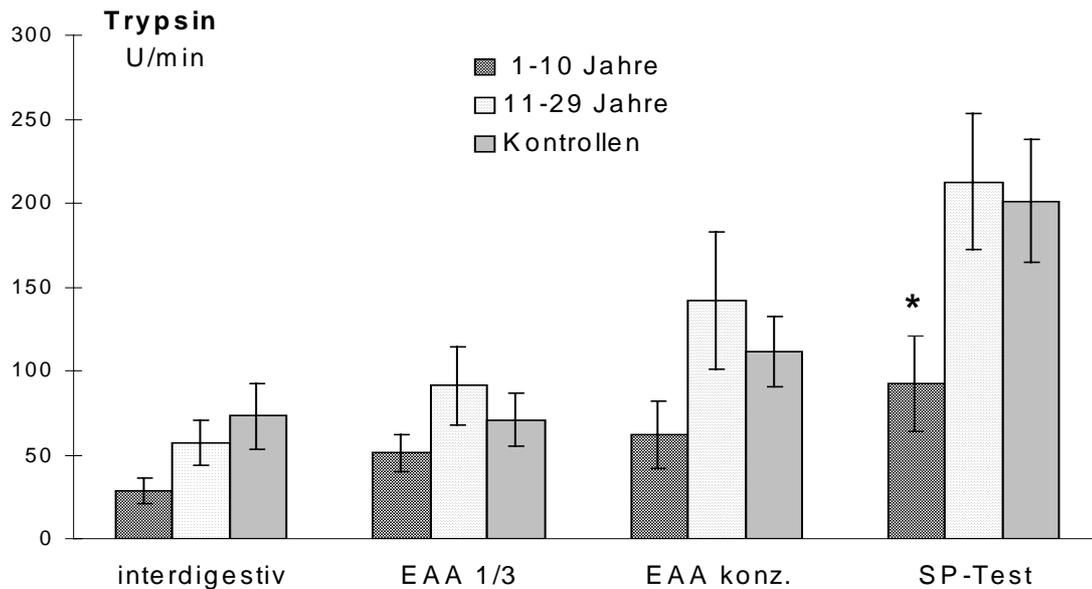


Abb.17: Interdigestive, endogen und exogen stimulierte Trypsinsekretion in Abhängigkeit von der Diabetesdauer; * $p<0,05$ (Diabetiker mit 1-10 Jahren vs. 11-29 Jahren Diabetesdauer)

Bei der **Chymotrypsinsekretion** (vgl. Abb.18) ergab sich ein der Trypsinsekretion ähnlicher Verlauf. Bei leichter und submaximaler Stimulation mit Aminosäurelösung waren die Sekretionsraten der Diabetiker mit Diabetesdauer unter 10 Jahren bereits deutlich ($p=0,093$) reduziert gegenüber der Langzeitgruppe, im Sekretin-Pankreozymin-Test war dieser Unterschied signifikant ($p=0,049$).

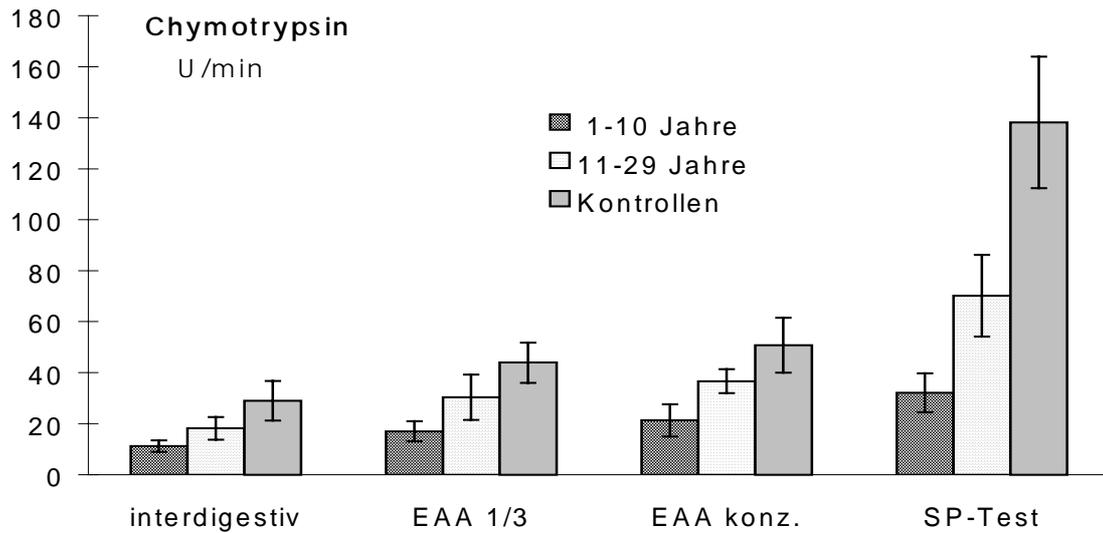


Abb.18: Interdigestive, endogen und exogen stimulierte Chymotrypsinsekretion in Abhängigkeit von der Diabetesdauer; * $p < 0,05$ (Diabetiker mit 1-10 Jahren vs. 11-29 Jahren Diabetesdauer)

3.4.2 Plasmakonzentrationen gastrointestinaler Peptidhormone

Die Betrachtung der **GLP-1-Plasmakonzentrationen** (vgl. Abb.19) ergab nicht signifikant reduzierte Plasmaspiegel bei den Diabetikern mit langer Diabetesdauer gegenüber denen mit kurzer Dauer unter sämtlichen Stimulationsbedingungen.

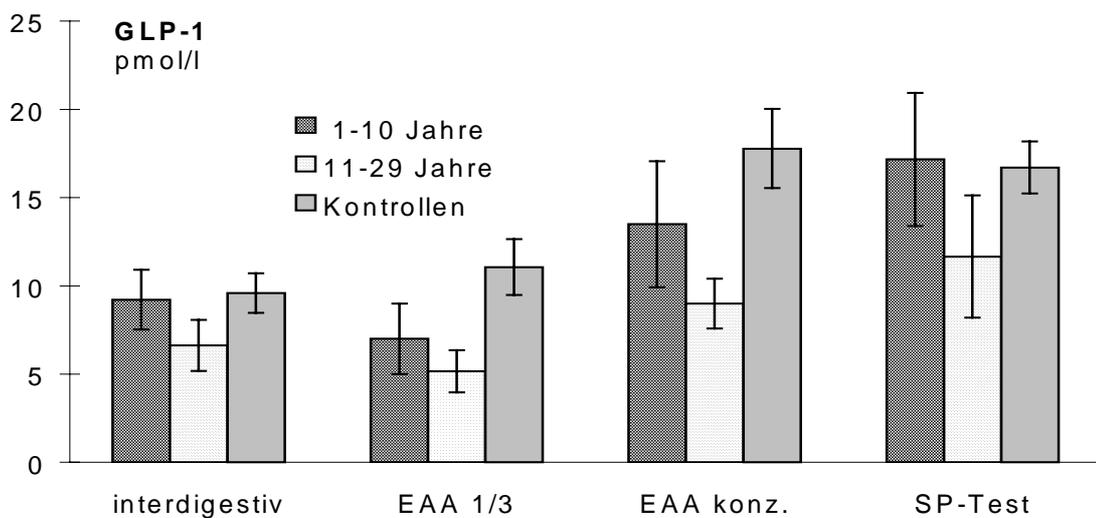


Abb.19: GLP-1-Plasmaspiegel in Abhängigkeit von der Diabetesdauer

Bei der Betrachtung der **Somatostatin-Plasmakonzentrationen** ließen sich keine größeren Unterschiede erkennen. Auffällig war allerdings, daß die Diabetiker mit kurzer Diabetesdauer keinen deutlichen Anstieg der Somatostatinkonzentration bei Stimulation zeigten, im Gegensatz zur Kontrollgruppe und zur Gruppe mit längerer Krankheitsdauer.

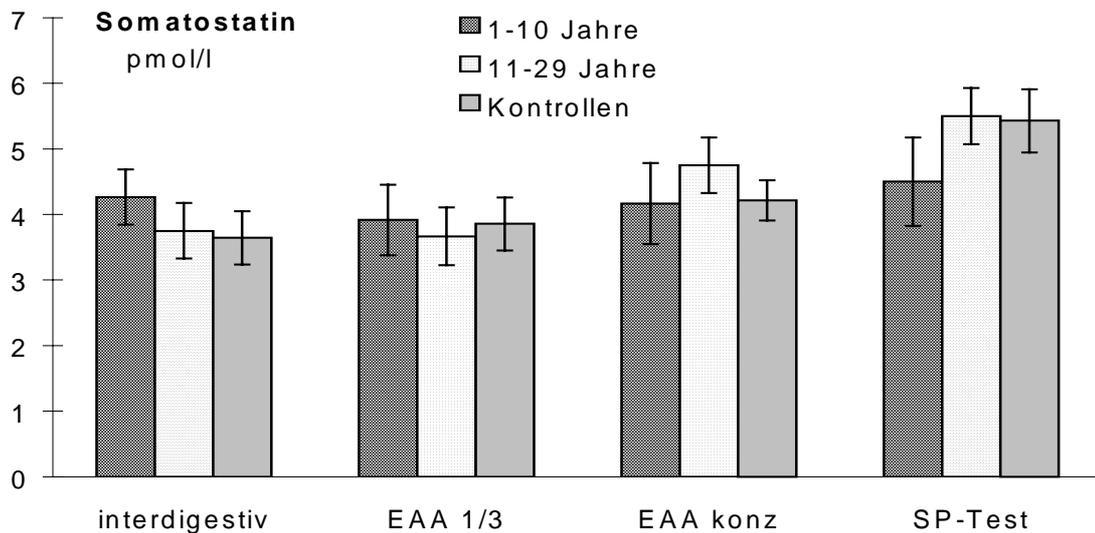


Abb.20: Somatostatin-Plasmaspiegel in Abhängigkeit von der Diabetesdauer

Die Plasmakonzentrationen des **Peptid YY** zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Diabetikergruppen unterschiedlicher Krankheitsdauer.

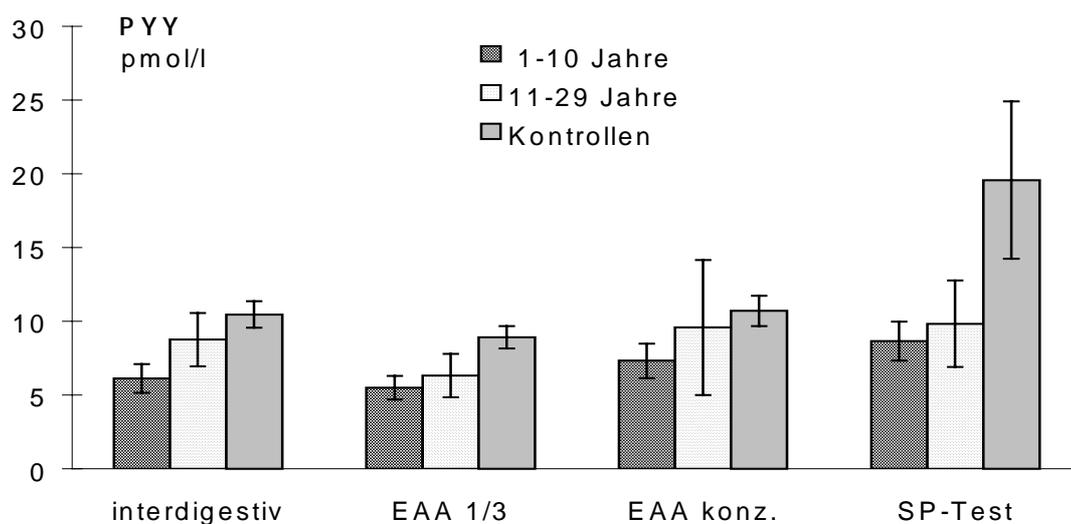


Abb.21: PYY -Plasmaspiegel in Abhängigkeit von der Diabetesdauer

Die Diabetiker mit längerer Krankheitsdauer wiesen bei submaximaler endogener ($p=0,03$) und bei exogener ($p=0,05$) Stimulation gegenüber der Kurzzeitgruppe signifikant erhöhte **Motilinwerte** auf (vgl. Abb.22). Die Motilinkonzentrationen der Kurzzeitdiabetiker hingegen lagen gering unterhalb der Kontrollwerte.

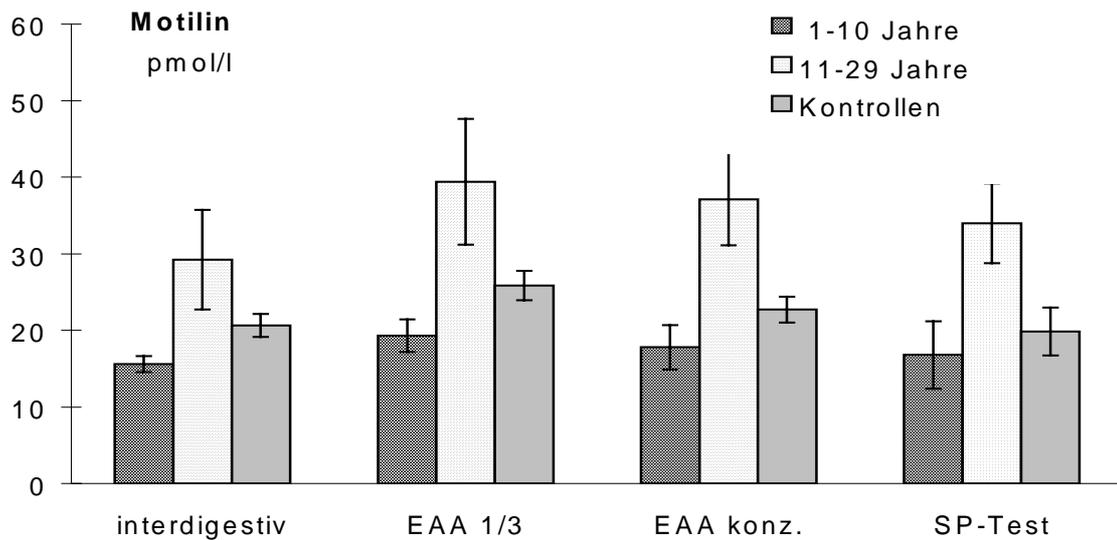


Abb.22: Motilin-Plasmaspiegel in Abhängigkeit von der Diabetesdauer * $p<0,05$ (1-10 vs. 11-29 Jahre Diabetesdauer)

3.4.3 Zusammenfassung der Ergebnisse zur Diabetesdauer

Die bereits beschriebene Verminderung der Pankreasenzymsekretion ließ sich durch die Aufteilung der Diabetiker in zwei Gruppen mit unterschiedlicher Krankheitsdauer weiter einteilen. Bei kürzerer Diabetesdauer zeigte sich eine stärker ausgeprägte Verminderung (signifikant für Trypsin und für Chymotrypsin im Sekretin-Pankreozymin-Test) der Pankreasenzymsekretion.

Keine Abhängigkeit von der Diabetesdauer zeigten die GLP-1, Somatostatin- und PYY-Plasmaspiegel. Die Motilinwerte waren in der Gruppe mit langer Krankheitsdauer bei submaximaler endogener und exogener Stimulation signifikant erhöht gegenüber den Patienten mit kürzerer Diabetesdauer.

3.5 Abhängigkeit der exokrinen Pankreassekretion und der Plasmakonzentrationen gastrointestinaler Peptidhormone von der **Diabeteseinstellung**

Um einen möglicherweise bestehenden Einfluß der Güte der Diabeteseinstellung auf die Pankreassekretion sowie die Plasmakonzentration gastrointestinaler Hormone ermitteln zu können, wurden die Diabetiker in zwei Gruppen eingeteilt. Hierbei diente der HbA₁-Wert als Kriterium der Einstellung des Blutzuckers, und es wurden zwei Gruppen gebildet. Die erste Gruppe hatte mit einem HbA₁-Wert <10% (mittlerer HbA₁-Wert = 8,0±0,6%, Durchschnittsalter = 30,6 Jahre, Diabetesdauer = 9,7 Jahre, n=7) eine relativ gute Einstellung, die zweite Gruppe mit einem HbA₁-Wert >10% (mittlerer HbA₁-Wert = 12,3±1,4%, Durchschnittsalter = 37,5 Jahre, Diabetesdauer = 13,5 Jahre, n=5) eine schlechte Blutzuckereinstellung. Dabei ergaben sich die folgenden Ergebnisse.

3.5.1 Bicarbonat- und Enzymsekretion

Bei der **Bicarbonatsekretion** zeigte sich keine wesentliche Abhängigkeit von der Blutzuckereinstellung, lediglich interdigestiv war die Bicarbonatsekretion bei guter Diabeteseinstellung signifikant reduziert.

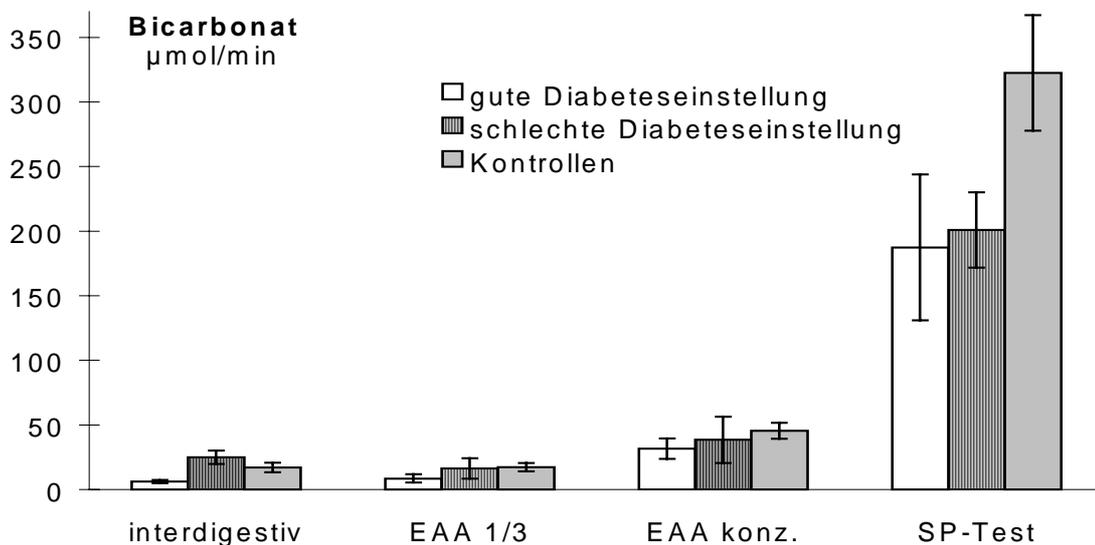


Abb.23: Bicarbonatsekretion in Abhängigkeit von der Diabeteseinstellung

*p<0,05 (Diabetiker mit guter: HbA₁ <10% vs. schlechter Diabeteseinstellung: HbA₁ >10%)

Trypsin- (Abb.24) und **Chymotrypsinsekretion** (Abb.25) waren zwischen den beiden Gruppen unterschiedlicher Blutzuckerkontrolle nicht signifikant verschieden.

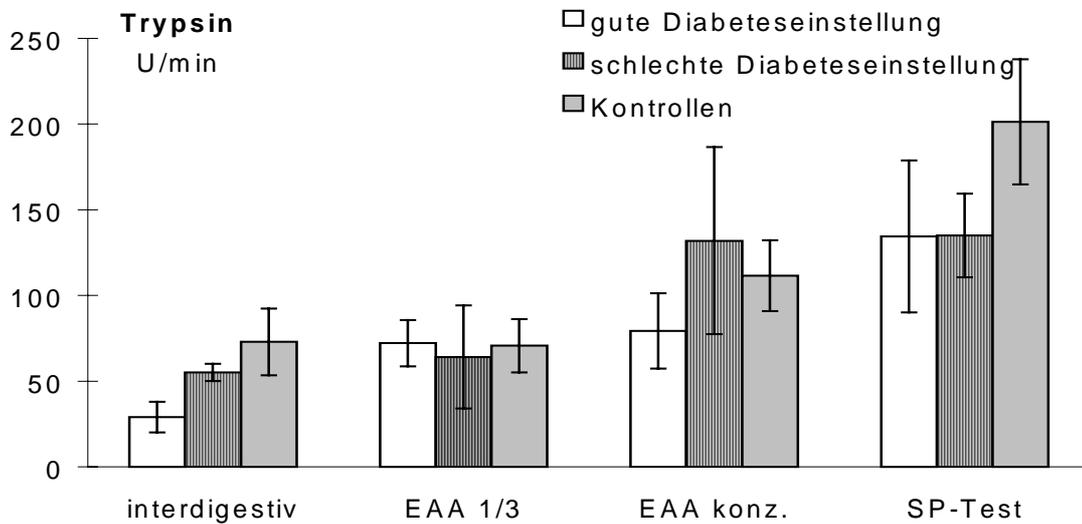


Abb.24: Trypsinsekretion in Abhängigkeit von der Diabeteseinstellung

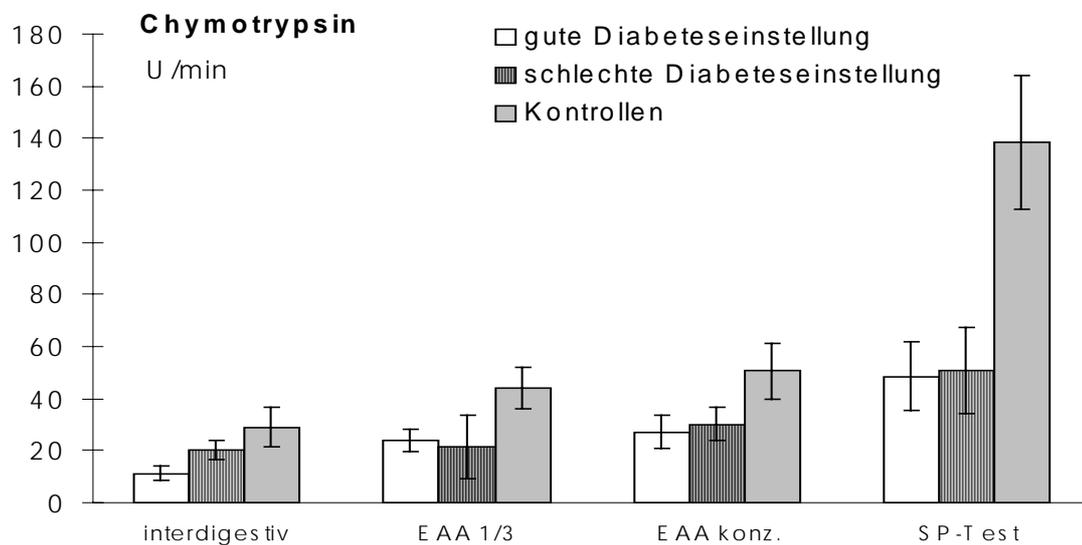


Abb.25: Chymotrypsinsekretion in Abhängigkeit von der Diabeteseinstellung

3.5.2 Plasmakonzentrationen gastrointestinaler Peptidhormone und Diabeteseinstellung

Die **GLP-1-Plasmakonzentrationen** (vgl. Abb.26) in der Gruppe mit schlechter Diabeteseinstellung waren deutlich, aber nicht signifikant ($p=0,096$), erniedrigt gegenüber den gut eingestellten Diabetikern bei endogener Stimulation, bei exogener Stimulation war dieser Unterschied signifikant ($p=0,007$).

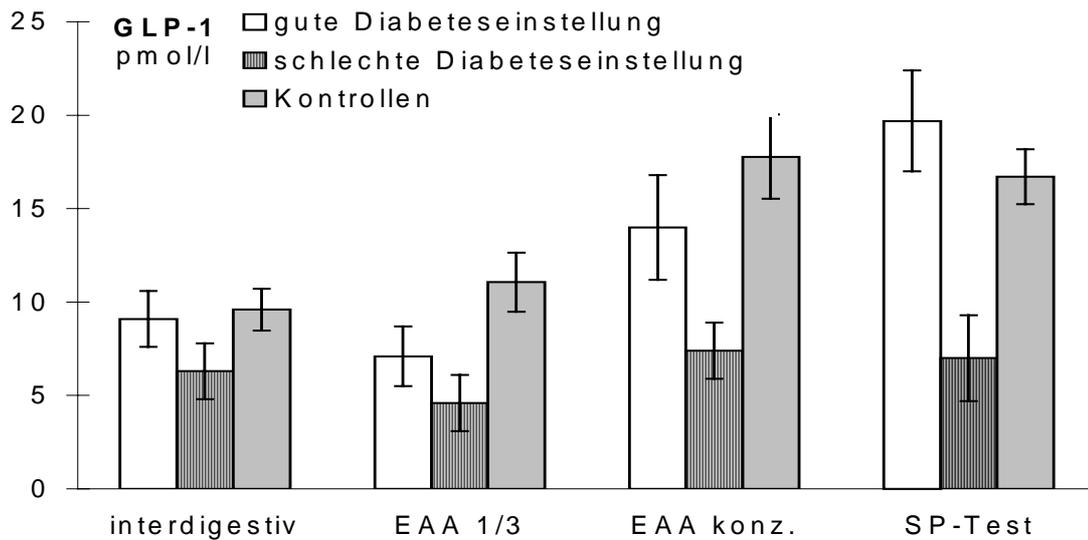


Abb.26: GLP-1-Plasmaspiegel in Abhängigkeit von der Diabeteseinstellung
* $p<0,05$ (Diabetiker mit guter vs. schlechter Diabeteseinstellung)

Die **Somatostatinwerte** zeigten eine uneinheitliche Tendenz mit nicht signifikanten Differenzen zwischen beiden Diabetikergruppen (vgl. Abb.27).

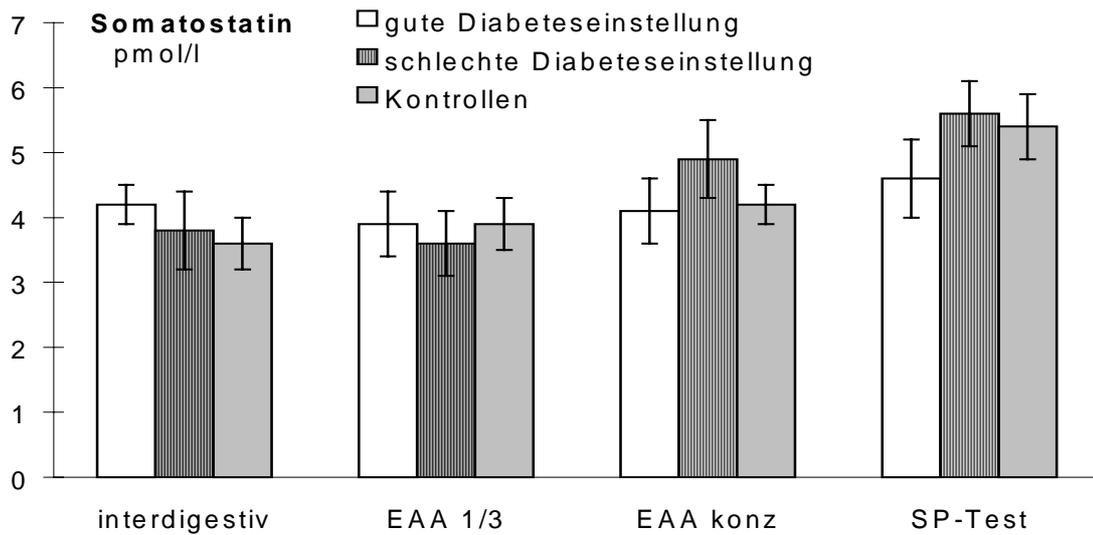


Abb.27: Somatostatin-Plasmaspiegel in Abhängigkeit von der Diabeteseinstellung

Bezüglich der Diabeteseinstellung ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der **PYY-Plasmakonzentration** (vgl. Abb.28).

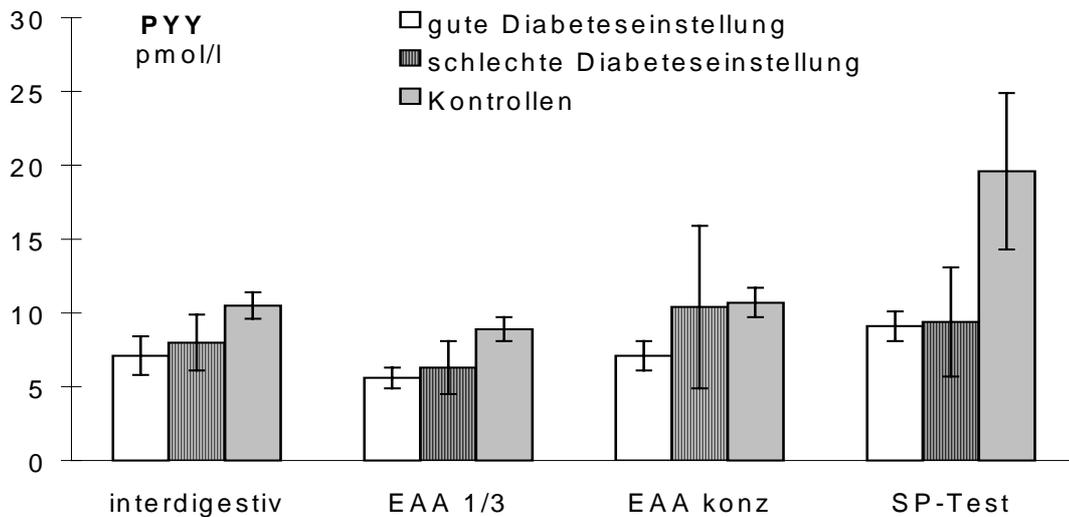


Abb.28: PYY-Plasmaspiegel in Abhängigkeit von der Diabeteseinstellung

Die **Motilin-Plasmakonzentrationen** waren nicht signifikant verschieden zwischen den Diabetikern mit guter und schlechter Diabeteseinstellung (vgl. Abb.29).

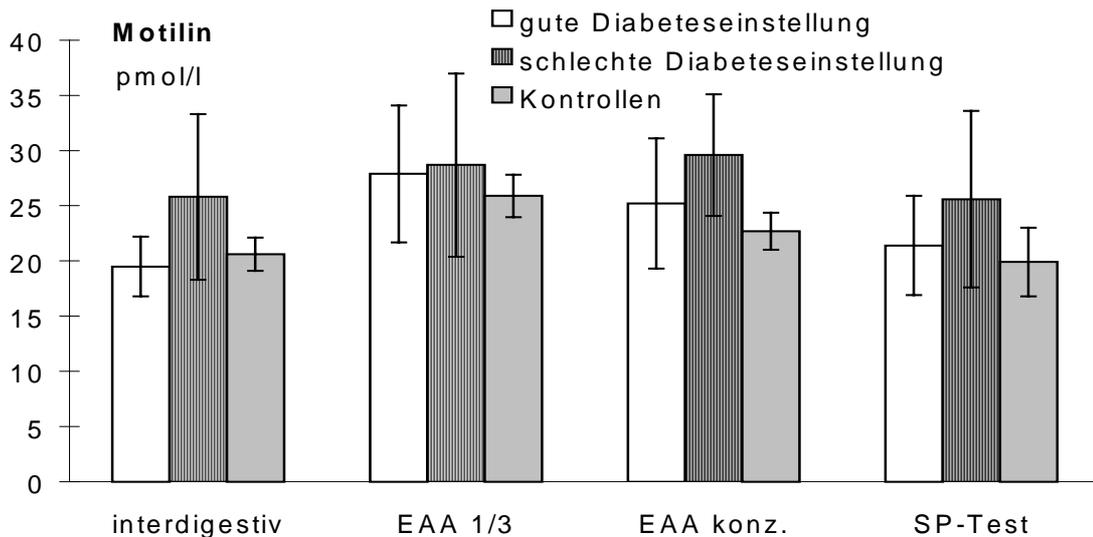


Abb.29: Motilin-Plasmaspiegel in Abhängigkeit von der Diabeteseinstellung

3.5.3 Zusammenfassung der Ergebnisse zur Diabeteseinstellung

Bei der Betrachtung der exokrinen Pankreassekretion war lediglich die interdigestiv signifikant verminderte Bicarbonatsekretion bei den Diabetikern mit guter gegenüber denen mit schlechter Diabeteseinstellung auffällig. Bei der Hormonanalyse fielen die in allen Stimulationsphasen tendenziell reduzierten GLP-1-Plasmakonzentrationen bei den Diabetikern mit schlechter Diabeteseinstellung gegenüber denen mit guter Blutzuckerkontrolle auf, mit zunehmender Stimulation, also im Sekretin-Pankreozymintest, waren die GLP-1-Plasmakonzentrationen signifikant vermindert. Die anderen Hormon-Plasmaspiegel wurden durch die Güte der Diabeteseinstellung nicht beeinflusst.

4 Diskussion

Im Folgenden werden entsprechend der Darstellung in Kapitel 3 die Ergebnisse unterteilt nach Enzymen und Hormonen zunächst im Hinblick auf die Stimulationsphasen und anschließend im Hinblick auf den Einfluß der Diabetesdauer und der Diabeteseinstellung diskutiert.

4.1 Pankreasenzymsekretion und Bicarbonatsekretion bei IDDM

Durch die abgestufte Stimulation der Pankreasfunktion kann eine detailliertere Beurteilung der exokrinen Pankreassekretionsleistung beim Typ-I-Diabetiker erfolgen. Die Hypothese einer exokrinen Pankreasinsuffizienz konnte bestätigt werden. Die Sekretionsraten von Chymotrypsin, Trypsin und Bicarbonat zeigen eine vor allem bei stärkerer Stimulation oft signifikante Reduktion der Aktivität bei den Diabetikern. Die Chymotrypsinsekretion ist in allen Versuchsteilen -insbesondere auch schon im Nüchternzustand- signifikant reduziert. Die Bicarbonatsekretion ist erst im Sekretin-Pankreozymin-Test –also bei starker exogener Stimulation- signifikant reduziert und die Trypsinsekretion zeigt nur in einem Stimulationsabschnitt der exogenen Stimulation eine signifikante Reduktion. Die exokrine Pankreasfunktion bei Typ-I-Diabetikern im Vergleich zu Gesunden ist also, besonders bei stärkerer Stimulation, reduziert. Dies spricht in erster Linie für eine leichte exokrine Pankreasinsuffizienz, welche erst bei submaximaler und maximaler Stimulation manifest wird und klinisch meist inapparent verläuft, da lediglich 10% der Enzymsekretion (DiMagno et al., 1973) für eine ausreichende Verdauungsleistung benötigt werden.

Chey et al. (1963) ermittelten bei insulinabhängigen Diabetikern ebenfalls im Sekretin-Pankreozymin-Test eine verringerte Enzymaktivität, vor allem der Amylase, ebenfalls ohne klinische Anzeichen einer exokrinen Pankreasinsuffizienz. Außerdem fand diese Arbeitsgruppe, daß die Dauer der Erkrankung, die Güte der Diabeteseinstellung (bewertet anhand der Blutzuckerkurven, der Glucosurie und der Häufigkeit metabolischer Entgleisungen) oder die benötigte Insulindosis keine Korrelation zum Grad der exokrinen Pankreasfunktionsstörung zeigte. Vacca et al. (1964) fanden einen pathologischen Sekretin-Test bei einem Großteil der Diabetiker unabhängig davon, ob diese insulinabhängig waren und unabhängig von der Diabetesdauer. Domschke et al. (1975) führten einen Sekretin-Pankreozymin-Test durch und

stellten eine signifikant reduzierte Amylase-, Trypsin- und Chymotrypsinsekretion fest sowie eine leicht reduzierte Bicarbonatsekretion. Auch in dieser Untersuchung wurde keine klinische Manifestation dieser Veränderungen beobachtet. Des Weiteren wurde wiederum kein Zusammenhang mit der Dauer des Diabetes oder mit der benötigten Insulindosis gefunden. Das Fehlen der lokalen Insulinwirkung wurde als ein wesentlicher Faktor der erniedrigten exokrinen Pankreassekretion postuliert. Otsuki et al. (1982 & 1984) beschrieben die Regulation des CCK-Rezeptors durch Insulin in Untersuchungen am isolierten Pankreas der diabetischen Ratte, wobei sie eine deutlich reduzierte Sensitivität des Rezeptors für CCK nachwiesen. Darüber hinaus stellten sie signifikant reduzierte Sekretionsraten für Amylase und Ribonuklease am Pankreas der Ratte fest. Durch Insulintherapie waren diese Effekte reversibel. Insgesamt sprechen diese Untersuchungen für einen reversiblen Postrezeptordefekt der pankreatischen Azinuszellen. Die Untersuchungen von Frier et al. (1976) erbrachten eine signifikante Reduktion der Trypsin-, Amylase- und Bicarbonatsekretion bei insulinabhängigen Diabetikern und stellten entgegen den anderen Untersuchungen einen Zusammenhang mit der Diabetesdauer fest. Anders als in der vorliegenden Arbeit ermittelten Frier et al. aber eine Abnahme der exokrinen Pankreassekretionsleistung mit zunehmender Diabetesdauer. Lankisch et al. (1982) ermittelten eine meist mäßig reduzierte Lipase-, Amylase-, Trypsin- und Bicarbonatsekretion im Sekretin-Pankreozymin-Test bei insulinpflichtigen Diabetikern. Dabei konnte kein Zusammenhang zwischen einem pathologischen Sekretin-Pankreozymin-Test und der Diabetesdauer, dem Alter der Patienten oder gleichzeitig bestehenden Folgeerkrankungen gefunden werden.

Diese zahlreichen Untersuchungen unterstützen also die in dieser Arbeit gefundenen Ergebnisse bezüglich einer leicht- bis mäßiggradigen exokrinen Pankreasinsuffizienz ohne klinische Manifestation bei Diabetikern. Es fehlten bisher allerdings Untersuchungen zur abgestuften Stimulation; der Sekretin-Pankreozymin-Test bildete das überwiegend benutzte Standardverfahren. In dieser Untersuchung konnte bei der Chymotrypsinsekretion bereits in der interdigestiven Phase und auch bei Stimulation mit essentiellen Aminosäuren eine signifikant eingeschränkte Sekretion festgestellt werden.

4.2 Diabetesdauer und -einstellung

Da Mikroangiopathie und Polyneuropathie bei zunehmender Diabetesdauer häufiger beobachtet werden, wurden die Daten bezüglich des Einflusses der Diabetesdauer analysiert. Entgegen der Annahme einer Zunahme der Pankreasinsuffizienz mit der Diabetesdauer zeigte sich, daß die exokrine Pankreasinsuffizienz bei kurzer Erkrankungsdauer stärker ausgeprägt ist als bei langer. Im Sekretin-Pankreozymin-Test findet sich eine signifikant reduzierte Trypsin- und Chymotrypsinsekretion bei den Diabetikern mit kurzer gegenüber denen mit langer Krankheitsdauer.

Frier et al. (1976) ermittelten eine Verstärkung der Pankreasinsuffizienz mit Zunahme der Diabetesdauer. Die anderen Autoren (vgl. Kapitel 4.1) konnten keinen Zusammenhang feststellen oder untersuchten ihn nicht explizit. In den vorliegenden Untersuchungen wurde entgegen Frier et al. eine Verbesserung der Pankreassekretionsleistung in der Gruppe der Langzeit-Diabetiker festgestellt. Bei genauerer Analyse der Untersuchung von Frier et al. fällt auf, daß die Trypsinsekretion in der Gruppe mit mehr als 10 Jahren Diabetesdauer gegenüber den Patienten mit 5-10 Jahren Diabetesdauer zunimmt, was für eine gewisse Erholung der exokrinen Pankreasfunktion sprechen würde. Leider sind aufgrund der unterschiedlichen Gruppenbildungen und Kollektive Vergleiche mit den Daten dieser Arbeit bezüglich der Bewertung der Diabetesdauer sehr schwierig. Für die Reduktion der Enzymaktivität in der Gruppe mit kurzer Krankheitsdauer sprechen die von Gepts (1965) nur im akuten Stadium des Diabetes gefundenen morphologischen Veränderungen des Pankreas mit peri- und intransulären Entzündungszeichen. Diese inflammatorischen Infiltrate fanden sich bei einem Großteil der Patienten mit akutem Diabetes aber niemals im chronischen Stadium. Möglicherweise kommt es also bei den Langzeit-Diabetikern im Verlauf der Jahre zu einer Erholung der exokrinen Pankreassekretion nach Abklingen der Autoimmunreaktion und auch zu einer Anpassung der Regulationsmechanismen an die veränderte Stoffwechsellage.

Untersuchungen zum Einfluß der Diabeteseinstellung auf die exokrine Pankreassekretion gibt es nur wenig. Wie bereits vorher zitiert konnten Chey et al. (1963) und Domschke et al. (1975) keine Abhängigkeit der exokrinen Pankreassekretion von der Diabeteseinstellung finden. Der Zusammenhang

zwischen der exokrinen Pankreasfunktion und gleichzeitig bestehenden Folgeerkrankungen wurde von Lankisch et al. (1982) untersucht und als unabhängig voneinander befunden. Kawamori et al. (1995) konnten nach einer 1-3 Monate andauernden Verbesserung der Blutzuckereinstellung eine signifikante Zunahme der Amylasesekretion feststellen, die Lipasesekretion blieb jedoch hiervon unbeeinflusst. Die in dieser Arbeit vorgenommene Einteilung der Diabetiker nach HbA_{1c}-Werten ergibt bezüglich der Diabeteseinstellung und Veränderungen in der Enzym- und Bicarbonatsekretion keine signifikante Korrelation.

4.3 Pathophysiologie der exokrinen Pankreasinsuffizienz bei IDDM

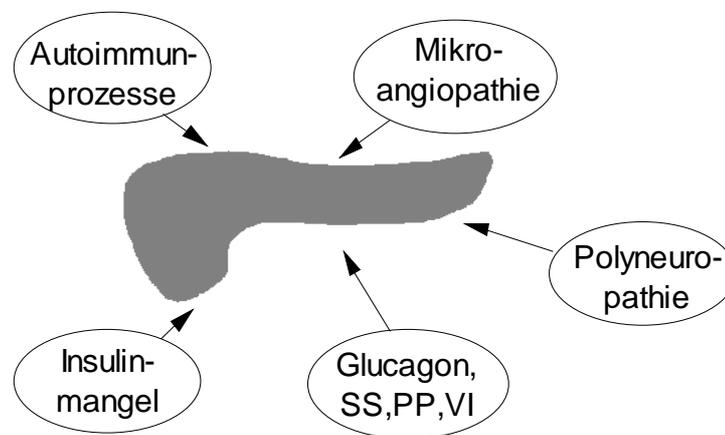


Abb.30: Ätiopathogenese der exokrinen Pankreasinsuffizienz bei Diabetes mellitus (angelehnt an Gröger et Layer, 1995) SS=Somatostatin, PP=Pankreatisches Polypeptid, VI=Vasoaktives Intestinalpeptid

Die in Abb.30 dargestellten ätiopathogenetischen Faktoren werden als Ursachen der beschriebenen exokrinen Pankreasfunktionsstörungen bei Diabetes mellitus diskutiert, sind aber in ihrer Wertigkeit noch weitgehend unklar.

Für die Bedeutung von Autoimmunprozessen in der Entstehung der exokrinen Pankreasinsuffizienz spricht, daß die exokrine Pankreassekretion bei Diabetikern mit kurzer Krankheitsdauer stärker eingeschränkt ist als bei Diabetikern mit langjähriger Krankheitsdauer. Waguri et al. (1997) fanden bei der Autopsie von Pankreata insulinpflichtiger Diabetiker bei mehr als 50% eine Lymphozyteninfiltration sowie Fibrose, Atrophie und Degeneration der Azinuszellen. Wie von Gepts (1965) in der pathologischen Untersuchung zahlreicher Bauchspeicheldrüsen bestätigt, konnte eine Insulinitis mit Beteiligung der umliegenden Azinuszellen nur bei einem akut entstandenen Diabetes

mellitus beobachtet werden. Diese akuten Entzündungszeichen klingen mit zunehmender Diabetesdauer ab (Gepts 1965). Chronische entzündliche Veränderungen mit ausgeprägter Lymphozyteninfiltration des exokrinen Pankreas bleiben aber im Verlauf der Krankheit bestehen (Waguri et al., 1997), so daß es nach der akuten Entzündungsreaktion vermutlich nur zu einer partiellen Erholung der exokrinen Pankreasfunktion kommt. Lernmark (2000) konnte eine T-Zellinfiltration des exokrinen Pankreas nachweisen, außerdem waren Amylase und Elastase als Zeichen der akuten Entzündung im Serum erhöht. Antikörper gegen ein Antigen des exokrinen Pankreas bei neu diagnostiziertem Diabetes mellitus fanden Panicot et al. (1999). In einem Teil der Fälle kann auch eine klinisch inapparente chronische Pankreatitis als Ursache des Diabetes mellitus einerseits und der exokrinen Pankreasinsuffizienz andererseits in Frage kommen.

Mikroangiopathie und Polyneuropathie treten bei schlechter Blutzuckerkontrolle vermehrt auf. Die vorliegenden Untersuchungen zeigen jedoch keine wesentliche Abhängigkeit der exokrinen Pankreasfunktion von der Güte der Diabeteseinstellung. Allerdings wiesen die untersuchten Diabetiker auch keine klinischen Anzeichen der Mikroangiopathie oder Polyneuropathie auf.

Insulinmangel dürfte als eine Ursache der exokrinen Pankreasinsuffizienz anzunehmen sein, da dieser ein gemeinsames Merkmal aller Diabetiker darstellt. Untersuchungen an Ratten mit Alloxan-induziertem-Diabetes zeigen eine vollständige Erholung der Amylasesekretion nach Insulintherapie (Söling et Unger, 1972, Palla et al., 1968). Über die Sekretion der anderen Pankreasenzyme existieren sehr widersprüchliche Ergebnisse bei der Untersuchung an Ratten, und die generelle Übertragbarkeit auf den Menschen bleibt fraglich. Korc et al. (1981) fanden eine Steigerung der Aufnahme von Aminosäuren in die Azinuszellen in Abhängigkeit von der umgebenden Insulinkonzentration. Sankaran et al. (1981) untersuchten ebenfalls isolierte Pankreaszellen und fanden Rezeptoren für Insulin an den Azinuszellen sowie eine maximale Stimulation der Proteinsynthese, wenn mehr als 90% dieser Rezeptoren besetzt waren. Mössner et al. (1984) postulierten eine Wirkung des Insulins über den IGF1-Rezeptor auf das Wachstum des Pankreas. Saito et al. (1980) fanden bei Stimulation exokriner Pankreaszellen mittels Cholecystokinin einen modulierenden Effekt sowohl exogener als auch endogener Insulinkonzentration.

4.4 Plasmakonzentrationen gastrointestinaler Peptidhormone bei IDDM

Gastrointestinale Peptidhormone üben einen wichtigen regulatorischen Einfluß auf das exokrine Pankreas aus. Veränderungen gastrointestinaler Hormone bei Diabetes mellitus wurden bisher wenig untersucht. Als wesentliches Blutzucker regulierendes Hormon ist GLP-1 von besonderem Interesse. PYY und Somatostatin als Inhibitoren der exokrinen Pankreassekretion sind zudem auf Grund der beschriebenen exokrinen Pankreasinsuffizienz wichtig. Veränderungen der gastrointestinalen Motilität bei Diabetes mellitus, wie zum Beispiel bei diabetischer Gastroparese, gehen wahrscheinlich mit einem erhöhten Motilin-Plasmaspiegel einher.

Im Folgenden wird zunächst die Bedeutung von Glucagon-like Peptide-1 diskutiert, da es in letzter Zeit auch zunehmend als mögliches Therapeutikum des NIDDM ins Interesse gerückt ist.

GLP-1

Die GLP-1-Plasmakonzentration ist bei endogener Stimulation signifikant reduziert bei den Diabetikern. Dabei kann eine schlechte Blutzuckereinstellung als zusätzlicher, die GLP-1-Konzentration weiter reduzierender, Faktor ermittelt werden.

Die reduzierte GLP-1-Plasmakonzentration kann am ehesten auf eine veränderte metabolische Situation mit Störung der Insulinhomöostase beim Diabetes mellitus Typ I zurückgeführt werden. Nauck et al. (1986) konnten zeigen, daß bei Typ II Diabetikern ein deutlich verminderter Inkretineffekt besteht, eine Verminderung des GLP-1 wäre hier also durchaus denkbar und eine mögliche Erklärung. Hierbei muß allerdings zwischen Diabetes mellitus Typ I und II unterschieden werden. Während Nauck et al. (1993) durch intravenöse GLP-1-Zufuhr Hyperglykämie bei NIDDM auf Normalwerte senken konnten und gleichzeitig auch Insulin- und Glucagonspiegel normale basale Werte erreichten, konnten Creutzfeld et al. (1996) bei Typ I Diabetikern zwar den Blutzucker und den Glucagonspiegel durch GLP-1-Zufuhr senken, aber keinen signifikanten Insulinanstieg verzeichnen. Dies dürfte wohl bei fortgeschrittenem Typ I Diabetes durch die Zerstörung der β -Zellen einfach erklärt sein.

Mögliche Erklärungen für die erniedrigten GLP-1-Spiegel sind also eine Störung der Insulinhomöostase, eine diabetogene Schädigung der GLP-1 produzierenden L-Zelle und polyneuropathische Veränderungen.

Eine Therapie mit GLP-1 erscheint bei beiden Diabetestypen sinnvoll. In zahlreichen Untersuchungen wurde der therapeutische Einsatz von GLP-1 bei Diabetes Typ II und C-Peptid positivem Typ I erfolgversprechend erprobt (Dupre et al. 1995), wobei der Erfolg beim Diabetes Typ II auf Grund der zumeist erhaltenen Insulinsekretion sicherlich höher sein dürfte.

Somatostatin

Die Somatostatinwerte zeigen nicht signifikante Unterschiede zwischen den Diabetikern und der Kontrollgruppe.

Die bereits beschriebene Untersuchung von Rahier et al. (1983), welche eine unveränderte Masse von D-Zellen im endokrinen Pankreas von Typ I Diabetikern fanden, unterstützt die Ergebnisse dieser Arbeit. Wohingegen die von Nakanishi et al. (1993) gefundene Reduktion der D-Zellen eher veränderte Werte erwarten ließe. Gleichzeitig ist aber eine gesteigerte Funktion der D-Zellen mit einer verstärkten parakrinen, und damit lokalen Wirkung auf die umliegenden Azinuszellen durchaus möglich, welche also nicht als Plasmaanstieg meßbar ist. Patel et Weir (1976) untersuchten die Inselzellen von Ratten mit Streptozotocin-induziertem-Diabetes und fanden in diesen Inselzellen deutlich erhöhte Somatostatinkonzentrationen bei stark erniedrigten Insulinwerten und erhöhter Glucagonkonzentration. Schusdziarra (1983) postulierte Veränderungen der Somatostatinkonzentration (lokal oder systemisch im Plasma) sekundär als Folge des Insulinmangels bei Diabetes mellitus. Für das Bestehen einer vorwiegend lokalen Wirkung von Somatostatin spricht die von Samols et Stagner (1996) beschriebene Besonderheit der Blutversorgung der Inselzellen: portale Mikrozirkulation von den in der Mitte der Inseln liegenden, Insulin produzierenden β -Zellen über die Glucagon sezernierenden α -Zellen zu den außen befindlichen, Somatostatin produzierenden δ -Zellen und schließlich zum exokrinen Pankreas. Eine Alteration der lokalen Somatostatinsekretion erscheint somit sehr wahrscheinlich. Auch Schusdziarra (1992) unterstützt die Hypothese einer vorwiegend lokalen Wirkung des Somatostatins, da in den D-Zellen des Pankreas produziertes Somatostatin nicht wesentlich zum postprandialen Anstieg der Somatostatin-Plasmakonzentrationen beiträgt. Garry

et al. (1989) konnten am isolierten Rattenpankreas Somatostatin bindende Rezeptoren nachweisen, über welche die Amylasesekretion nach Zugabe von Somatostatin signifikant vermindert wurde. Ertan et al. (1983) stellten bei der Untersuchung von Pankreassekret eine erhöhte Somatostatinkonzentration bei schlecht eingestellten Diabetikern fest.

Die in dieser Untersuchung ermittelten Somatostatin-Plasmakonzentrationen sprechen gegen eine systemische endokrine Bedeutung des Somatostatins, lokale Veränderungen der Somatostatinkonzentration erscheinen aber besonders im Hinblick auf die Ergebnisse der zitierten Untersuchungen durchaus wahrscheinlich.

PYY

Die Plasmakonzentrationen des Peptids YY waren bei schwacher endogener und bei exogener Stimulation bei den Diabetikern signifikant reduziert. Eine Abhängigkeit von der Diabetesdauer oder -einstellung zeigte sich jedoch nicht.

Untersuchungen am isolierten Rattenpankreas haben gezeigt, daß PYY die Insulinsekretion hemmt und zur Vasokonstriktion führt (Bertrand et al., 1992). Eine kompensatorische Tiefregulation der PYY-Sekretion bei Typ I Diabetikern wäre also denkbar. Böttcher et al. (1994) fanden hingegen eine erhöhte Anzahl von PYY produzierenden Zellen im Pankreas der Ratte mit Alloxan-Diabetes. Beim Menschen konnten bisher keine PYY produzierenden L-Zellen im Pankreas nachgewiesen werden. Miyashaka et al. (1995) führten ebenfalls Untersuchungen an Ratten durch und stellten fest, daß die Hemmung des exokrinen Pankreas durch PYY und Pankreatisches Polypeptid (PP) nach Vagotomie aufgehoben war. Die verminderte PYY-Sekretion bei Diabetikern könnte durch polyneuropathische Veränderungen des Nervus vagus erklärt werden. Eine Verminderung des PYY-Plasmaspiegels mit der Zunahme der Diabetesdauer wäre dabei allerdings zu erwarten gewesen. Da PYY die Magensäuresekretion und die Magenentleerung hemmt (Wettergren et al., 1997), wäre auch hier eine kompensatorische Tiefregulation der PYY-Sekretion bei Patienten mit beginnender diabetischer Gastroparese sinnvoll.

Ausgehend von dieser Annahme könnte also beim Typ I Diabetiker möglicherweise von einer kompensatorischen Tiefregulation der L-Zellen einerseits und einer vagalen Dysregulation andererseits ausgegangen werden.

Motilin

Bei der Betrachtung der Motilinwerte fällt der den Kontrollen analoge Verlauf auf; die Antwort auf die dargebotenen Stimuli scheint daher adäquat zu funktionieren. Bei der Analyse der Daten bezüglich der Diabetesdauer zeigen sich sowohl bei submaximaler endogener Stimulation als auch bei exogener Stimulation signifikant erhöhte Motilin-Plasmaspiegel bei den Diabetikern mit langer Diabetesdauer.

Die Untersuchungen von Kawagishi et al. (1993) unterstützen diese Daten insofern, als diese Arbeitsgruppe erhöhte Motilinwerte bei Patienten mit Diabetes mellitus (IDDM und NIDDM) und autonomer Polyneuropathie fand. Nilsson et al. (1995) bestimmten ebenfalls bei Typ I Diabetikern mit autonomer Polyneuropathie postprandial Motilin im Plasma und fanden signifikant erhöhte Werte gegenüber den Diabetikern ohne Polyneuropathie. Eine Erklärung hierfür könnte die Tatsache sein, daß die Motilinsekretion durch den Nervus vagus normalerweise gehemmt wird, bei autonomer Polyneuropathie fällt diese Hemmung aber weg. Nilsson et al. (1995) werfen zudem die Frage auf, inwieweit der Motilin-Plasmaspiegel als sensitiver Marker für die autonome Polyneuropathie verwandt werden könnte. Weitere Untersuchungen sind hier sicherlich notwendig. Aufgrund der erhobenen Befunde (vgl. Abb.12) dürften die Störungen der Magen-Darm-Motilität bei Diabetes mellitus jedoch eher nicht auf einen Motilinmangel zurückzuführen sein. Da Insulin die Motilinsekretion physiologischerweise hemmt, könnte der Insulinmangel bei Diabetes ebenfalls zu einer verstärkten Motilinfreisetzung führen. Eliasson et al. (1995) untersuchten die Motilin-Plasmaspiegel bei gesunden Probanden in Hyperinsulinämie (postprandial und nach Insulininfusion) und fanden eine verzögerte Magenentleerung und eine verlangsamte Kohlenhydratresorption bei signifikant erniedrigten Motilinwerten. Im Umkehrschluß wäre also ein erhöhter Motilinspiegel bei IDDM, wie in dieser Untersuchung gemessen, in Folge des Insulinmangels erklärbar. Eine signifikante Erhöhung des Motilinspiegels entdeckten auch Imura et al. (1980) bei Patienten mit Diabetes mellitus (MODY, vgl. Kapitel 1.4.5. Motilin).

5 Zusammenfassung

Hintergrund und Ziele: Die bisherigen Untersuchungen der exokrinen Pankreassekretion bei Typ I Diabetikern wurden nur unter starker exogener Stimulation durchgeführt, so daß geringe Veränderungen des Pankreasenzymusters vermutlich verdeckt wurden. Ziel dieser Arbeit war, diese Veränderungen bei abgestufter Stimulation zu quantifizieren und eine mögliche Abhängigkeit von der Diabetesdauer oder -einstellung zu evaluieren. Zusätzlich wurde die neurohormonale Regulation der exokrinen Pankreasfunktion bei Diabetes mellitus anhand der Freisetzung der gastrointestinalen Peptidhormone Glucagon-like Peptide-1, Somatostatin, Peptid YY und Motilin untersucht.

Methodik: 12 Typ I Diabetiker und 7 gesunde Probanden wurden mit einer orojejunalen Multilumensonde zur duodenalen Perfusion von Test- und Markerlösungen und zur Chymusaspiration intubiert. Chymusproben wurden in 15-minütigen Intervallen während des Nüchternzustandes, bei endogener abgestufter Stimulation mittels duodенaler Aminosäureperfusion (150 und 450 µmol/min) und während exogener Stimulation mit standardisierten Dosen Sekretin (1 IE/kg/h) und Caerulein (75 ng/kg/h) gewonnen. Blutentnahmen (je nach Phase, etwa alle 45 min) dienten der Bestimmung der genannten Hormone.

Ergebnisse: Die Bicarbonatsekretion war nur bei exogener Stimulation signifikant auf 59,7% der Sekretion der Kontrollen vermindert. Die Chymotrypsinsekretion zeigte in allen Stimulationsabschnitten eine signifikante Reduktion gegenüber den Kontrollen: interdigestiv 49,7%, bei schwacher endogener Stimulation 52,5%, bei starker 59,6% und bei exogener Stimulation 37,9%. Bei den Patienten mit kurzer Diabetesdauer war die Trypsinsekretion mit $92,5 \pm 28,7$ vs. $212,8 \pm 40,3$ U/min und die Chymotrypsinsekretion mit $32,2 \pm 7,6$ vs. $70,2 \pm 15,9$ U/min bei exogener Stimulation signifikant gegenüber der Langzeitgruppe reduziert. Eine Abhängigkeit von der Diabeteseinstellung bestand nicht.

GLP-1-Plasmakonzentrationen waren bei schwacher endogener Stimulation bei den Diabetikern signifikant reduziert: $6,1 \pm 1,1$ vs. $11,1 \pm 1,6$ pmol/l bei den Kontrollen und bei starker endogener Stimulation $11,3 \pm 2,0$ vs. $17,8 \pm 2,3$ pmol/l. Diabetiker mit schlechter Diabeteseinstellung wiesen bei exogener Stimulation signifikant erniedrigte GLP-1-Plasmakonzentrationen auf: $7,0 \pm 2,3$ vs. $19,7 \pm 2,7$ pmol/l bei guter Diabeteseinstellung. Bei schwacher endogener und bei exogener Stimulation waren die PYY-Plasmakonzentrationen signifikant vermindert (Kontrollen): $5,9 \pm 0,8$ ($8,9 \pm 0,8$) pmol/l und $9,3 \pm 1,5$ ($19,6 \pm 5,3$) pmol/l. Motilinplasmakonzentrationen waren bei langer Diabetesdauer und starker endogener ($37,1 \pm 6,0$ vs. $17,8 \pm 2,9$ pmol/l) und exogener Stimulation ($34,0 \pm 5,2$ vs. $16,8 \pm 4,4$ pmol/l) signifikant gegenüber der Kurzzeitgruppe erhöht. Somatostatinplasmakonzentrationen zeigten keine Veränderungen.

Schlußfolgerungen: Die exokrine Pankreasfunktion bei Diabetes mellitus ist insgesamt vermindert, allerdings sind die einzelnen Enzyme je nach Art und Stärke der Stimulation unterschiedlich stark betroffen. Die Einschränkung der exokrinen Pankreasfunktion ist bei Patienten mit kurzer Diabetesdauer stärker ausgeprägt als bei Diabetikern mit langer Krankheitsdauer, die Diabeteseinstellung beeinflusst die Pankreassekretion nicht. Die reduzierten GLP-1-, PYY- und die erhöhten Motilin-Plasmakonzentrationen sprechen für Veränderungen der Regulation der gastrointestinalen Funktion bei Diabetes mellitus.

6 Literaturverzeichnis

Adler G, Beglinger C, Braun U, Reinshagen M, Koop I, Schafmayer A, Rovati L, Arnold R (1991): Interaction of the cholinergic system and cholecysto-kinin in the regulation of endogenous and exogenous stimulation of pancreatic secretion in humans. *Gastroenterology* 100:537-543

Arndorfer RC, Stef JJ, Dodds WJ, Linehan JH, Hogan WJ (1977): Improved infusion system for intraluminal esophageal manometry. *Gastroenterology* 73:23-27

Bertrand G, Gross R, Roye M, Ahrén B, Ribes G (1992): Evidence for a direct inhibitory effect of PYY on insulin secretion in rats. *Pancreas* 7:595-600

Böttcher G, Ekman R, Lundqvist G, Ahrén B, Sundler F (1994): Pancreatic peptide YY in Alloxan diabetic mice. *Pancreas* 9 (No.4):469-474

Buxton TB, Crockett JK, Moore WL III, Moore WL jr, Rissing JP (1979): Protein precipitation by acetone for the analysis of polyethylene glycol in intestinal perfusion fluid. *Gastroenterology* 76:820-824

Camilleri M (1995): Overview: Gastrointestinal manifestations of diabetes mellitus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 7:709-710.

Chey WY, Shay H, Shuman CR (1963): External pancreatic secretion in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 59:812-821

D'Alessio DA, Prigeon RL, Ensinnck JW (1995): Enteral enhancement of glucose disposition by both insulin-dependent and insulin-independent processes. A physiological role of Glucagon-like peptide-1. *Diabetes* 44:1433-1437

DiMagno EP, Go VLW, Summerskill WHJ (1973): Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N Engl J Med* 288:813-815

Domschke W, Tympner F, Domschke S, Demling L (1975): Exocrine pancreatic function in juvenile diabetes. *Dig Dis Sci* 20: 309-312

Dupre J, Behme MT, Hramiak IM, McFarlane P, Williamson MP, Zabel P, McDonald TJ (1995): Glucagon-like peptide-1 reduces postprandial excursions in IDDM. *Diabetes* 44:626-630

Eliasson B, Björnsson E, Urbanavicius V, Andersson H, Fowelin J, Attvall S, Abrahamsson H, Smith U (1995): Hyperinsulinaemia impairs gastrointestinal motility and slows carbohydrate absorption. *Diabetologia* 38:79-85

Ertan A, Arimura A, Akdamar K, Shibata T, Groot K, Luciano M, Mather FJ, Degertekin H, Agrawal N, Ryan J (1983): Pancreatic immunoreactive somatostatin and diabetes mellitus. *Dig Dis Sci* 29:625-630

Fehmann HC, Hering BJ, Wolf MJ, Brandhorst H, Brandhorst D, Bretzel RG, Federlin K, Göke B (1995): The effects of Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) on hormone secretion from isolated human pancreatic islets. *Pancreas* 11:196-200

Foulis AK, Farquharson MA, Hardman R (1987): Aberrant expression of Class II major histocompatibility complex molecules by B cells and hyperexpression of class I major histocompatibility complex molecules by insulin containing islets in Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 30:333-343

Franke A, Keller J, Holst JJ, Goebell H, Layer P (1996): Glucagon-like peptide-1 decreases human endogenously stimulated exocrine pancreatic secretion. *Pancreas* 13 (No.4): 436

Frier BM, Saunders HB, Wormsley KG, Bouchier AD (1976): Exocrine pancreatic function in juvenile-onset diabetes mellitus. *Gut* 17:685-691

Garry DJ, Garry MG, Williams JA, Mahoney WC, Sorenson RL (1989): Effects of islet hormones on amylase secretion and localization of somatostatin binding sites. *Am J Physiol* 256:G 897-904

Gepts W (1965): Pathologic anatomy of the pancreas in juvenile diabetes mellitus. *Diabetes* 14: 619-633

Gill RC, Kellow JE, Wingate DL (1987): The migrating complex at home. *Gastroenterology* 92:1405

Go VLW, Hofmann AF, Summerskill WHJ (1970): Pancreozymin bioassay in man based on pancreatic enzyme secretion: potency of specific amino acids and other digestive products. *J Clin Invest* 49:1558-1564

Grandt D, Siewert J, Sieburg B, al Tai O, Schimiczek M, Goebell H, Layer P, Eysselein VE, Reeve JR jr, Müller MK (1995): Peptide YY inhibits exocrine pancreatic secretion in isolated perfused rat pancreas by Y1 receptors. *Pancreas* 10(2):180-186

Gröger G, Layer P (1995): Review: Exocrine pancreatic function in diabetes mellitus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 7:740-746

Gröger G, Unger A, Holst JJ, Goebell H, Layer P (1997): Ileal carbohydrates inhibit cholinergically stimulated exocrine pancreatic secretion in humans. *Int J Pancreatol* 22:23-29

Habener JF (1993): The incretin notion and its relevance to diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 22:775-794

Hellman B, Wallgren A, Petersson B (1962): Cytological characteristics of the exocrine pancreatic cells with regard to their position in relation to the islets of Langerhans. *Acta Endocrinologica* 39:465-473

Henderson JR (1969): Why are the islets of Langerhans? *Lancet* ii 30:469-470

Henderson JR, Daniel PM (1979): A comparative study of the portal vessels connecting the endocrine and exocrine pancreas, with a discussion of some functional implications. *Q J Exp Physiol* 64:267-275

Holst JJ (1994): Glucagon-like peptide-1: a newly discovered gastrointestinal hormone. *Gastroenterology* 107:1848-1855

Holst JJ, Bersani M (1991): Assays for peptide products of somatostatin gene expression. *Methods in Neurosciences* 5:3-17

Holst JJ, Knuhtsen S, Jensen SL, Fahrenkrug J, Larsson LI, Nielsen OV (1983): Interrelation of nerves and hormones in stomach and pancreas. *Scand J Gastroenterol* 82:85-99

Hummel BC (1955): A modified spectrophotometric determination of chymotrypsin, trypsin and thrombin. *Canadian J Biochem* 37:1393-1397

Imura H, Seino Y, Mori K, Itoh Z, Yanaihara N (1980): Plasma motilin levels in normal subjects and patients with diabetes mellitus and certain other diseases. *Endocrinol Japon* 1:151-155

Katschinski M, Adler G (1992): Steuerung der exokrinen Pankreasfunktion- Bedeutung von Motilitätsstörungen. In: Goebell H, Layer P (Hrsg.): *Störungen der Motilität des oberen Gastrointestinaltraktes*. S.33-50. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag

Katschinski M, Dahmen G, Reinshagen M. (1991): Motor and secretory response to cephalic stimulation in man: cholinergic and cholecystokinin mediated regulation. *Gastroenterology* 100:647

Kawagishi T, Nishizawa Y, Okuno Y, Sekiya K, Morii H (1993): Effect of cisapride on gastric emptying of indigestible solids and plasma motilin concentration in diabetic autonomic neuropathy. *Am J Gastroenterology* 88, No.6:933-938

Kawamori R, Katsura M, Ishida S, Yamasaki Y, Tujii M, Kawano S, Kamada T (1995): Subclinical exocrine pancreatic derangement in human diabetic patients evaluated from pure pancreatic juice. *J Diab Compl* 9(2), 69-73

Keller J, Rünzi M, Goebell H, Layer P (1997): Duodenal and ileal nutrient deliveries regulate human intestinal motor and pancreatic responses to a meal. *Am J Physiol* 272:G632-G637

Keller J, Franke A, Rippel K, Holst JJ, Goebell H, Layer P (1999): Beendigung der postprandialen Pankreassekretion und Dünndarmmotilität: Regulation durch GLP-1 und PYY? *Z Gastroenterol* (1999) 37

Kobayashi T, Nakanishi K, Kajio H, Morinaga S, Sugimoto T, Murase T, Kosaka K (1990): Pancreatic cyokeratin: an antigen of pancreatic exocrine cell autoantibodies in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 33:363-370

König W (1993): *Peptide and Protein Hormones*. Weinheim, New York, Basel, Cambridge: VCH; s.bes. S.127-134 (PP,PYY), S.164-166 (GLP-1), S.213-214 (Motilin), S.201-206 (Somatostatin).

Korc M, Iwamoto Y, Sankaran H, Williams JA, Goldfine ID (1981): Insulin action in pancreatic acini from streptozotocin-treated rats I. Stimulation of protein synthesis. *Am J Physiol* 240: G 56-62

Kramer MF, Tan HT (1968): The peri-insular acini of the pancreas of the rat. *Z für Zellforschung* 86:163-170

Kreymann B, Williams G, Ghatei MA, Bloom SR (1987): Glucagon-like peptide-1, 7-36: a physiological incretin in man. *Lancet* 2:1300-1304

Langerhans P (1869): *Beiträge zur mikroskopischen Anatomie der Bauchspeicheldrüse*. MD Thesis Wilhelm Freidrich Universität Berlin

Lankisch PG, Manthey G, Otto J, Koop H, Talaulicar M, Willms B, Creutzfeldt W (1982): Exocrine pancreatic function in insulin-dependent diabetes mellitus. *Digestion* 25:211-216

Layer P (1992): Regulation der Motilität des oberen Gastrointestinaltrakts. In: Goebell H, Layer P (Hrsg.): *Störungen der Motilität des oberen Gastrointestinaltrakts*. S.1-11. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag

Layer P, Gröger G (1992): Regulation gastrointestinaler Funktionen durch die Ileoökölregion. *Z Gastroenterol* 30:873-877

Layer P, Holst JJ (1993): GLP-1: A humoral mediator of the ileal brake in humans? *Digestion* 54:385

Layer P, Singer MV (1989): Regulation der Pankreasfunktion durch den proximalen und distalen Dünndarm. *Z Gastroenterol* 27:19-21

Layer P, Chan ATH, Go VLW, DiMagno EP (1988): Human pancreatic secretion during phase II antral motility of the interdigestive cycle. *Am J Physiol* 254:249-253

Layer P, Peschel S, Schlesinger T, Goebell H (1990): Human pancreatic secretion and intestinal motility: effects of ileal nutrient perfusion. *Am J Physiol* 258 (Gastrointest Liver Physiol 21):G196-201

Layer P, Chan ATH, Go VLW, Zinsmeister AR, DiMagno EP (1992): Adrenergic modulation of interdigestive pancreatic secretion in humans. *Gastroenterology* 103:990-993

Layer P, Gröger G, Grandt D, Cherian L (1993). Das terminale Ileum als Koregulator der zyklischen interdigestiven Pankreassekretion beim Menschen. *Med Klin* 88:15-17

Layer P, Schlesinger T, Gröger G, Goebell H (1993): Modulation of human periodic interdigestive gastrointestinal motor and pancreatic function by the ileum. *Pancreas* 8:426-432

Layer P, Holst JJ, Grandt D, Goebell H (1995): Ileal release of glucagon-like peptide-1 (GLP-1); association with inhibition of gastric acid secretion in humans. *Dig Dis Sci* 40:No.5;1074-1082

Layer P, von der Ohe MR, Holst JJ, Jansen JBMJ, Grandt D, Holtmann G, Goebell H (1997): Altered postprandial motility in chronic pancreatitis: role of malabsorption. *Gastroenterology* 112:1624-1634

Lernmark A (2000): Rapid-onset type I diabetes with pancreatic exocrine dysfunction. *N Engl J Med* 3;342 (5):344-345

Locke III GR (1995): Epidemiology of gastrointestinal complications of diabetes mellitus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 7:711-716

Löhr M, Klöppel G (1987): Residual insulin positivity and pancreatic atrophy in relation to duration of chronic type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus and microangiopathy. *Diabetologia* 30:757-762

Mannon P, Taylor IL (1994): The pancreatic polypeptide family. In: Walsh, J.H., Dockray, G.J. (Eds.): *Gut Peptides: Biochemistry and Physiology*, S.351-358 New York: Raven Press

McIntosh CHS, Brown JC (1988): Motilin. *Advances in metabolic disorders* 11:439-455

Miller LJ, Clain JE, Malgelada JR, Go VLW (1979): Control of human postprandial pancreatic exocrine secretion. A function of the gastro-duodenal region. *Dig Dis Sci* 24:150-154

Mössner J, Logsdon CD, Goldfine ID, Williams JA (1984): Regulation of pancreatic acinar cell insulin receptors by insulin. *Am J Physiol* G247:155-160

Nakanishi K, Kobayashi T, Miyashita H, Okubo M, Sugimoto T, Murase T, Kosaka K, Hara M (1993): Relationship among residual β -cells, exocrine pancreas, and islet cell antibodies in insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 42:196-203

Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W (1986): Reduced incretin effect in type II (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 29:46-52

Nauck MA, Kleine N, Ørskov C, Holst JJ, Willms B, Creutzfeldt W (1993): Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide-1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 36:741-744

Nilsson H, Bergström B, Lilja B, Juul-Möller S, Carlsson J, Sundkvist G (1995): Prospective study of autonomic nerve function in type 1 and type 2 diabetic patients: 24 hour heart rate variation and plasma motilin levels disturbed in parasympathetic neuropathy. *Diabetic Medicine* 12:1015-1021

von der Ohe M, Layer P, Wollny C, Ensinnck JW, Peeters TL, Beglinger C, Goebell H (1992): Somatostatin-28 and coupling of human interdigestive intestinal motility and pancreatic secretion. *Gastroenterology* 103:974-981

Ørskov C, Holst JJ (1987): Radio-immunoassays for glucagon-like peptides 1 and 2 (GLP-1 and GLP-2). *Scand J Clin Lab Invest* 47:165-174

Ørskov C, Wettergren A, Holst JJ (1996): Secretion of the incretin hormones glucagon-like peptide-1 and gastric inhibitory polypeptide correlates with insulin secretion in normal man throughout the day. *Scand J Gastroenterol* 31:665-670

Otsuki M, Williams JA (1982): Effect of diabetes mellitus on the regulation of enzyme secretion by isolated rat pancreatic acini. *J Clin Invest* 70:148-156

Otsuki M, Goldfine ID, Williams JA (1984): Diabetes in the rat is associated with a reversible postreceptor defect in cholecystokinin action. *Gastroenterology* 87:882-887

Palla JC, Abdeljlil AB, Desnuelle P (1968): Action de l'insuline sur la biosynthèse de l'amylase et quelques autres enzymes du pancréas de rat. *Gut* 9:254 A

Panicot L, Mas E, Thivolet C, Lombardo D (1999): Circulating antibodies against an exocrine pancreatic enzyme in type I diabetes. *Diabetes* 48(12):2316-23

Patel YC, Weir GC (1976): Increased somatostatin content of islets from streptozotocin-diabetic rats. *Clin Endocrinol* 5:191-194

Pawlow IP (1909): Lecture VII in "The work of the digestive glands." Griffin: London

Poitras P (1994): Motilin. In: Walsh, J.H., Dockray, G.J. (Eds.): *Gut Peptides: Biochemistry and Physiology*, S. 261-28 New York: Raven Press

Rahier J, Goebbels RM, Henquin JC (1983): Cellular composition of the human diabetic pancreas. *Diabetologia* 24:366-371

- Ramm B, Hofmann G. (1987): Biomathematik. 3.Auflage. Enke Verlag: Stuttgart
- Riede UN, Schäfer HE (1993): Allgemeine und spezielle Pathologie. 3.Aufl. Stuttgart, New York: Thieme-Verlag; s. bes. S. 1015-1017
- Saito A, Williams JA, Kanno T (1980): Potentiation of cholecystokinin-induced exocrine secretion by both exogenous and endogenous insulin in isolated and perfused rat pancreata. *J Clin Invest* 65:777-782
- Samols E, Stagner JI (1996): Intra-islet cell-cell interactions and insulin secretion. *Diabetes-Rev* 4/2:207-223
- Sankaran H, Iwamoto Y, Korc M, Williams JA, Goldfine ID (1981): Insulin action in pancreatic acini from streptozotocin-treated rats II. Binding of ¹²⁵I-Insulin to receptors. *Am J Physiol* 240:G 63-68
- Schusdziarra V (1983): Somatostatin-physiological and pathophysiological aspects. *Scand J Gastroenterol* 82:69-84
- Schusdziarra V (1992): The physiological role of somatostatin in the regulation of nutrient homeostasis. In: Weil C, Müller EE, Thorner MO (Eds.): Somatostatin, S. 43-54; Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag
- Siegenthaler W, Kaufmann W, Hornbostel H, Waller HD (1992): Lehrbuch der Inneren Medizin. 3.Aufl. Stuttgart, New York: George Thieme Verlag; s. bes. S. 1277-1304
- Singer MV, Niebel W, Layer P (1987): Nervale Kontrolle der Bauchspeicheldrüsensekretion. *Z Gastroenterol (Suppl.1)* 25:33-43
- Söling HD, Unger KO (1972): The role of insulin in the regulation of α -amylase synthesis in the rat pancreas. *Euro J Clin Invest* 2:199-212
- Vacca JB, Henke WJ, Knight WA (1964): The exocrine pancreas in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 61:242-247
- Waguri M, Hanafusa T, Itoh N, Miyagawa J, Imagawa A, Kuwajima M, Kono N, Matsuzawa Y (1997): Histopathologic study of the pancreas shows a characteristic lymphocytic infiltration in Japanese patients with IDDM. *Endocr J* 44(1):23-33
- Wettergen A, Maina P, Boesby S, Holst JJ (1997): Glucagon-like peptide-1 7-36 amide and peptide YY have additive inhibitory effect on gastric acid secretion in man. *Scand J Gastroenterol* 32:552-555
- Williams JA, Goldfine ID (1985): Review: The insulin-pancreatic acinar axis. *Diabetes* 34:980-986

Dank

Besonders danke ich Herrn Prof. Dr. Peter Layer für die freizügige Überlassung des Themas, die Betreuung und Unterstützung der Experimente und für wertvolle Ratschläge bei der Auswertung der Ergebnisse und Verfassung dieses Skriptums.

Mein spezieller Dank gilt Frau Dr. Gabriele Gröger für die kontinuierliche Betreuung bei der Durchführung der Untersuchungen und der Auswertung der Ergebnisse und insbesondere für Ihre geduldige Hilfe bei der Erstellung dieses Skriptums.

Ohne die Hormonanalysen von Herrn Prof. Dr. Jens Jul Holst und seiner Abteilung hätten uns viele wichtige Ergebnisse gefehlt. Dafür und für seine großartige Gastfreundschaft möchte ich aufrichtig danken.

Herrn Prof. Dr. Harald Goebell sage ich vielen Dank für die Bereitstellung von Material und Räumlichkeiten und für die großzügige Unterstützung unserer Studien, speziell auch im Hinblick auf deren Präsentation.

Herzlich danke ich Frau L. Cherian für Ihre großartige und erfahrene Unterstützung bei der Sondenplatzierung und der weiteren Durchführung der Experimente; außerdem danke ich ihr für die sorgfältige Einarbeitung in die Laboranalysen und Betreuung derselben.

Bei Frau Dr. Jutta Keller bedanke ich mich für ihre wertvollen Ratschläge bei der Überarbeitung dieses Skriptums.

Frau E. Schoppe danke ich für die Mithilfe bei den Laboranalysen.

Meiner Mutter gilt der Dank für die letzte formale Korrektur dieser Arbeit.

Frau Marlene Kenter danke ich für die wunderbare freundschaftliche, zuverlässige und anregende Zusammenarbeit, die wesentlich zur Motivation beigetragen hat.

Großen Dank schulde ich meinem Mann Thomas, der viel Zeit und Geduld in die technische Betreuung dieser Arbeit gesteckt hat und mir dabei stets zur Seite stand.

Mein ganz spezieller Dank gilt den Patienten und den Probanden, die durch große Geduld und ausgezeichnete Mitarbeit den entscheidenden Beitrag bei der Durchführung der Sondenversuche geleistet haben.

Lebenslauf

Corinna Schweflinghaus, geb. Bertram
Ulmenstr. 14
58256 Ennepetal
geboren am 08.01.1973 in Hagen

Ausbildung

Schule:	1979-1983	Grundschule Wassermäus in Ennepetal
	1983-1992	Reichenbach-Gymnasium in Ennepetal Abitur
Studium:	10/92-03/98	Medizinstudium an der Universität Essen
	09/94	Physikum
	08/95	1. Staatsexamen
	03/98	2. Staatsexamen
	04/98-4/99	Medizinstudium an der Universität Bochum: Praktisches Jahr im Krankenhaus Bethesda Wuppertal, Wahlfach: Gynäkologie
	04/99	3. Staatsexamen
	05/99-11/00	Ärztin im Praktikum im Krankenhaus Bethesda Wuppertal, Innere Abteilung
	seit 12/00	Assistenzärztin im Krankenhaus Wetter GmbH, Chirurgische Abteilung

Ennepetal, Mai 2001

Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, daß ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfaßt, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe, und daß ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.