

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

III. Medizinische Klinik und Poliklinik  
Sektion Endokrinologie und Diabetologie

Prof. Dr. med Jens Aberle

## **Modifikation von Pankreasmorphologie und -funktion nach Roux-en-Y Magenbypass (RYGB) -induziertem Gewichtsverlust**

### **Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin an der Medizinischen Fakultät  
der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Marie Wernecke  
aus Hamburg

Hamburg 2019

**(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)**

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 19.06.2019**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Jens Aberle**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Maximilian Bockhorn**

## Inhaltsverzeichnis

Einleitung.....	5
1.1 Definition von Übergewicht/Adipositas und ihren Begleiterkrankungen.....	5
1.2 Auswirkungen von Adipositas auf das Pankreas .....	7
1.3 Epidemiologische Entwicklung von Übergewicht und Adipositas .....	9
1.4 Ätiologie von Übergewicht und Adipositas .....	11
1.5 Adipositas therapie .....	12
1.5.1 Chirurgische Therapie: Roux-en Y Magenbypass .....	13
1.6 Metabolische Effekte nach RYGB.....	15
1.7 GLP-1 und RYGB .....	16
1.8 Inkretin-basierte Therapie .....	18
1.8.1 Arzneimittelsicherheit der Inkretin-basierten Therapie .....	19
1.9 Ziel der Arbeit/Fragestellung .....	20
2 Material und Methoden .....	22
2.1 Studiendesign .....	22
2.2 MRT-Bildgebung von Pankreas und viszeralem Fettgewebe .....	22
2.2.1 Grundlagen der Magnetresonanztomographie (MRT).....	22
2.2.2 Chemical Shift Imaging und Dixon Methode.....	24
2.2.3 Volumetrie von Pankreas und viszeralem Fettgewebe.....	26
2.2.4 Quantifizierung von pankreatischem Fettgewebe.....	28
2.3 Laboranalysen .....	30
2.3.1 Metabolische Parameter und exokrine Pankreasfunktion .....	30
2.3.2 Orale Glukose-Toleranztest (oGTT) .....	34
2.3.3 Kalkulationen .....	35
2.4 Statistik.....	36
3 Ergebnisse .....	37
3.1 Entwicklung von BMI und HbA1c.....	37
3.2 Entwicklung der metabolischen Parameter sowie der Betazellfunktion und der exokrinen Pankreasfunktion .....	37
3.3 Entwicklung der glukosestimulierten Parameter total-GLP-1, Insulin und C-Peptid nach oGTT.....	40
3.4 Entwicklung der Volumina von Pankreas und viszeralem Fettgewebe.....	42

3.5	Korrelation von viszeralem Fettvolumen mit Insulin-Resistenz, -Sensitivität und –Sekretion und Korrelation von Pankreasfettvolumen mit Insulin-Resistenz, -Sensitivität und –Sekretion .....	43
3.6	Entwicklung der Betazellfläche und Betazellmasse.....	44
4	Diskussion.....	46
4.1	Ergebnisdiskussion .....	46
4.2	Limitationen und Diskussion alternativer Methoden .....	52
5	Zusammenfassung.....	55
6	Abstract .....	57
7	Abkürzungsverzeichnis .....	58
8	Tabellen & Abbildungsverzeichnis .....	60
9	Literaturverzeichnis .....	62
10	Danksagung .....	75
11	Lebenslauf .....	76
12	Eidesstattliche Erklärung .....	77

## Einleitung

### 1.1 Definition von Übergewicht/Adipositas und ihren Begleiterkrankungen

Der Begriff Adipositas stammt aus dem Lateinischen „adeps“ und bedeutet wörtlich übersetzt „Fettleibigkeit“. Nach Definition der Deutschen Adipositas Gesellschaft ist Adipositas „eine von der Norm abweichende Vermehrung des Körperfettes“. Klassifizierungsgrundlage ist hierbei aus praktischen Gründen der 1835 von Quetlet entwickelte BMI (Body-Mass-Index). Auch die Indikation zur bariatrischen Therapie wird anhand des BMI gestellt. Der BMI ist definiert als Quotient aus Körpergewicht und Körpergröße zum Quadrat:

$$\text{BMI (kg/m}^2\text{)} = \text{Körpergewicht (kg)}/\text{Körpergröße (m)}^2$$

Im alltäglichen Sprachgebrauch werden die Begriffe Übergewicht und Adipositas oft synonym verwendet. Nach Definition der WHO wird diesbezüglich differenziert. So wird bei Erwachsenen ein BMI  $> 25 \text{ kg/m}^2$  als Übergewicht bezeichnet. Zwischen 25 und  $29,9 \text{ kg/m}^2$  handelt es sich definitionsgemäß um eine Präadipositas. Ab  $30 \text{ kg/m}^2$  liegt eine Adipositas vor, wobei es drei verschiedene Abstufungen gibt. Eine Adipositas Grad I umfasst einen BMI zwischen 30 und  $34,9 \text{ kg/m}^2$ . Grad II reicht von 35 bis  $39,9 \text{ kg/m}^2$  und Grad III ist bei einem BMI  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$  erreicht.<sup>1,2</sup>

Kategorie	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Risiko für Begleiterkrankungen des Übergewichts
Untergewicht	< 18,5	niedrig
Normalgewicht	18,5-24,9	durchschnittlich
Übergewicht	$\geq 25,0$	
Präadipositas	25-29,9	Gering erhöht
Adipositas Grad I	30-34,9	Erhöht
Adipositas Grad II	35-39,9	Hoch
Adipositas Grad III	$\geq 40$	Sehr hoch

**Abbildung 1:** Gewichtsklassifikation bei Erwachsenen anhand des BMI nach WHO, Deutsche Adipositas Gesellschaft

Eine Adipositas Grad III wird auch als *maligne Adipositas* bezeichnet, wobei der Begriff auf adipositas-assoziierte lebenslimitierende Begleiterkrankungen abzielt. Diese treten vermehrt ab einem BMI  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$  auf und betreffen verschiedene Organsysteme je nach Lokalisation der vermehrten Fettmasse. Dabei ist das individuelle gesundheitliche Risiko verschieden und wird anteilig durch die Zusammensetzung aus Körperfett, spezifischen Fettdepots, Fettverteilung und Muskelmasse determiniert. Bei einem günstigen Fettverteilungsmuster mit mehr peripherem und weniger viszeralem Fett sowie einem geringeren Fettgehalt in der Leber wird in diesem Zusammenhang von *metabolisch-gesunder, benigner Adipositas* gesprochen <sup>2</sup>.

Übersicht adipositas-assoziiierter Erkrankungen
Metabolisches System: <i>DM Typ 2, Dyslipidämie, Hyperurikämie</i>
Kardiovaskuläres System: <i>Arterielle Hypertonie, KHK, Herzinsuffizienz</i>
Gastrointestinales System: <i>Steatosis hepatis, Pankreaslipomatose, Cholecystolithiasis, gastroösophagealer Reflux</i>
Hämatologisches System: <i>Hyperfibrinogenämie, Erhöhung von Plasminogen-Inhibitor-Aktivator</i>
Respiratorisches System: <i>Schlafapnoe</i>
Neurologisches System: <i>Pseudotumor cerebri</i>
Bewegungsapparat: <i>Arthrose, Wirbelsäulensyndrome</i>
Haut: <i>Hirsutismus, Intertrigo, Striae</i>
Neoplasien: <i>Endometrium-, Cervix-, Mamma-, Prostata-, Gallenblasenkarzinom</i>
Sexualfunktion: <i>Infertilität, Komplikationen bei Geburt/post partum</i>

### **Abbildung 2:** Adipositas-assoziierte Erkrankungen <sup>2</sup>

Die Fettlokalisierung ist maßgeblich für die Pathophysiologie der resultierenden Begleiterkrankungen. Es wird zwischen „Depotfett“ und ektopen Fettakkumulationen in spezifischen Organsystemen unterschieden:

Depotfett besteht entweder subkutan (85-95 %) beziehungsweise viszeral (5-15%) und lässt sich über den BMI oder den Taillenumfang indirekt bestimmen <sup>2</sup>. Der Messpunkt des Taillenumfangs liegt nach WHO in der Mitte der vorderen Axillarlinie und dem unteren Rippenbogen und der Crista iliaca anterior (Beckenkamm). Bei Frauen gelten Werte  $> 88 \text{ cm}$  und bei Männern Werte  $> 94 \text{ cm}$  als erhöht und weisen auf eine stammbetonte Fettverteilung hin <sup>2</sup>.

Das viszerale Fettgewebe unterliegt einer deutlichen Abhängigkeit von Alter und Geschlecht. So besteht bei Kindern im Gegensatz zu Erwachsenen fast ausschließlich subkutan-abdominales Fettgewebe. Bei Männern im Alter zwischen 20-40 Jahren mit erhöhtem Taillenumfang sind bereits große Mengen an viszeralem Fettgewebe ausgebildet. Dagegen wird bei Frauen eine Zunahme des viszeralen Fettgewebes erst nach der Menopause beobachtet<sup>2,3</sup>. Adipositas bewirkt eine verstärkte Lipolyse im viszeralen Fettgewebe und führt so zu erhöhten Konzentrationen zirkulierender Fettsäuren<sup>4</sup>. Im Vergleich zu subkutanen Fettzellen produzieren viszerale Adipozyten mehr Metabolite, die die Entwicklung eines Diabetes, einer Dyslipidämie sowie einer Hypertonie begünstigen<sup>2</sup>. Die liefert einen Erklärungsansatz für das nachweislich höhere kardiovaskuläre Risiko einer stammbetonten Fettverteilung im Vergleich zu einer peripheren Fettverteilung<sup>5,6</sup>.

Eine organspezifische Fettakkumulation manifestiert sich in einem erhöhten Triglyzeridgehalt im Parenchym, vornehmlich von Leber und Skelettmuskulatur. Generell geht ein erhöhter Lipidgehalt mit der Induktion einer peripheren Insulinresistenz einher. Dies führt in der Skelettmuskulatur zu einer verringerten Glukoseaufnahme und in der Leber zu einer vermehrten Glukoseproduktion im Sinne einer *Fettleber (non-alcoholic liver disease beziehungsweise non-alcoholic steatohepatitis)*<sup>2</sup>.

Zum Verständnis der Zielsetzung dieser Arbeit werden nachfolgend Auswirkungen einer Fettakkumulation im Pankreas beschrieben.

## **1.2 Auswirkungen von Adipositas auf das Pankreas**

Adipositas führt zu Fettakkumulationen in verschiedenen Organen und hat eine „lipotoxische Wirkung“ auf die Organfunktion. Im Pankreas bewirkt Adipositas sowohl morphologische als auch metabolische Veränderungen.

Metabolisch steigt mit zunehmendem BMI die Produktion von Fettsäuren. Diese akkumulieren innerhalb von Adipozyten in Form von Triglyzeriden. Die Fettakkumulation im Pankreas findet sich sowohl zwischen Zellen des exokrinen Anteils, als auch innerhalb der Langerhanschen Inselzellen<sup>7-11</sup>. Folge ist entweder eine Zunahme der Organgröße oder in extremen Fällen eine *Lipomatose*, also der Ersatz von Pankreasgewebe durch Adipozyten. Eine ausgeprägte *Lipomatose* ist makroskopisch sichtbar und manifestiert sich metabolisch sowohl in einem

exokrinen, als auch endokrinen Funktionsverlust. Analog zu Fettakkumulationen in Leber- und Muskelgewebe scheint auch eine Fettakkumulation im Pankreas mit einer peripheren Insulinresistenz und einem erhöhten Insulinbedarf einherzugehen sowie einen Betazellfunktionsverlust zu bedingen <sup>12</sup>.

Der deletäre Einfluss von Adipositas auf die Insulinsekretion manifestiert sich in einer Syntheseerhöhung reaktiver Sauerstoffspezies mit nachfolgender Schädigung der Betazellen <sup>8</sup>. In Tierstudien mit adipösen Mäusen konnte diesbezüglich ein biphasischer Verlauf festgestellt werden <sup>13,14</sup>: So zeigt sich initial eine vermehrte Proliferation mit vierfacher Erhöhung der Betazellmasse und konsekutiver Hyperinsulinämie. Über diesen Mechanismus wird trotz einer zunehmenden Insulinresistenz initial eine Normoglykämie aufrechterhalten. Im Verlauf führt eine weitere Zunahme des Lipidgehalts innerhalb der Inselzellen zu schwerwiegenden Veränderungen in den Mitochondrien: Nennenswert ist beispielsweise eine erhöhte DNA-Fragmentierung (*DNA Laddering*) als Charakteristikum einer erhöhten Apoptose. Im Vergleich zu den exokrinen Zellen des Pankreas wird den Betazellen eine geringere Speicherkapazität für Triglyzeride attestiert, sodass molekulare Mechanismen des Zelltods vermutlich früher einsetzen <sup>15</sup>. Das Überwiegen der Apoptoserate gegenüber der Replikationsrate bestimmt den Zeitpunkt für die Manifestation eines Diabetes <sup>13</sup>. Ein manifester Diabetes ist mit einer Reduktion der Betazellmasse assoziiert <sup>14,16</sup>.

Auch im humanen Pankreas von adipösen Individuen ohne Diabetes konnte mittels immunohistochemischer Studien eine Proliferation der Betazellen mit Zunahme der Zellmasse für eine suffiziente Insulinproduktion festgestellt werden <sup>17</sup>. Grobe Schätzungen ergeben bei einer Gewichtszunahme von circa 10 kg eine Zunahme der Betazellmasse um circa 10-30% <sup>18</sup>. Im Pankreas von Patienten/Patientinnen mit Diabetes, sowohl schlank als adipös, lassen sich dagegen grundsätzlich eine reduzierte Betazellzahl sowie ein geringerer Fettgehalt feststellen <sup>15,16</sup>. Die genauen Regulationsmechanismen der Betazellexpansion sind noch nicht bekannt. Vermutet wird unter anderem der Einfluss von Inkretinen, auf die im Verlauf eingegangen wird.

Interessanterweise scheint eine Fettakkumulation im Pankreas sowohl mit einer Fettakkumulation in der Leber, also einer *Fettleber (non-alcoholic liver disease beziehungsweise non-alcoholic steatohepatitis, NASH)* als auch mit einer Zunahme des viszeralen Depotfetts zu korrelieren. So zeigten sich in einer Studie bei



Patienten/Patientinnen mit *nicht-alkoholischer Steatohepatitis, NASH* im Vergleich zu Gesunden zwei- bis dreifach höhere Fettakkumulationen im Pankreas<sup>12,19</sup>. Bei humaner Adipositas scheint die Fettakkumulation im Pankreas eventuell sogar schwerwiegender zu sein als in der Leber<sup>7,20</sup>. Weiterhin ist eine Fettakkumulation im Pankreas vermutlich mit einem *metabolischen Syndrom* assoziiert<sup>21</sup>.

Mehreren Studien zufolge korreliert das Ausmaß einer Fettakkumulation im humanen Pankreas mit BMI und Alter<sup>22</sup>. Sowohl in Autopsie-, als auch in radiologischen Studien konnte eine Zunahme des totalen Pankreasvolumens bei erhöhtem BMI und fortgeschrittenem Alter beobachtet werden<sup>17,23,24</sup>. Die Zunahme des Fettvolumens scheint dabei größer zu sein als die des parenchymalen Volumens<sup>15</sup>. Zur Fettverteilung innerhalb der Pankreasabschnitte Caput, Corpus und Cauda finden sich unterschiedliche Literaturdaten. Einige radiologische Studien ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Organabschnitten<sup>25,26</sup>. Dagegen konnte in anderen Studien im Pankreasschwanz im Vergleich zum -kopf ein höherer Fettgehalt nachgewiesen werden<sup>21</sup>.

Klinische Studien zur Reversibilität einer adipositasinduzierten Fettakkumulation im Pankreas nach RYGB sind bis dato rar und die konkreten Auswirkungen einer RYGB-induzierten Gewichtsreduktion auf das Pankreas noch nicht abschließend geklärt<sup>23</sup>. In einer Autopsiestudie konnten bei Magenbypasspatienten/-patientinnen auffällig hohe Insulinsekretionsraten postoperativ festgestellt werden, sodass eine unzureichende Normalisierung der Betazellmasse postoperativ angenommen werden kann<sup>27</sup>.

Auf lange Sicht scheinen ektope Fettspeicherungen im Pankreas durch die Anhäufung von Metaboliten einen subakuten Entzündungszustand zu induzieren. Die Folge ist unter anderem eine Risikoerhöhung für eine Pankreatitis<sup>13</sup>. Dieses Konzept wird unter dem Begriff *Lipotoxizität* diskutiert<sup>26</sup>.

### **1.3 Epidemiologische Entwicklung von Übergewicht und Adipositas**

Die WHO bezeichnet die aktuelle epidemiologische Lage von Übergewicht und Adipositas als „globesity“<sup>28</sup>. Adipositas ist zu einem globalen Problem mit

pandemischem Ausmaß geworden. Seit den 1980er Jahren hat sich die Anzahl adipöser Menschen weltweit annähernd verdoppelt, wobei vor allem Individuen mit einem geringen sozioökonomischen Status betroffen sind. Aktuell liegt die Prävalenz von übergewichtigen Erwachsenen weltweit bei 1,9 Milliarden, von denen 600 Millionen bereits an Adipositas leiden<sup>29</sup>. Bezogen auf die Weltbevölkerung entspricht dies einem Anteil von 10,8 % an übergewichtigen Männern beziehungsweise 14,9 % an übergewichtigen Frauen. Die globale Prävalenz von Adipositas liegt derzeit unter Männern bei 0,64 % und unter Frauen bei 1,6 %<sup>30</sup>. Insgesamt ist zwischen 1975 und 2014 der globale durchschnittliche BMI unter Männern von 21,7 kg/m<sup>2</sup> auf 24,2 kg/m<sup>2</sup> und unter Frauen von 22,1 kg/m<sup>2</sup> auf 24,4 kg/m<sup>2</sup> gestiegen<sup>30</sup>. Bis 2025 wird ein Anstieg der weltweiten Prävalenz von männlichen Übergewichtigen auf 18 % und von weiblichen Übergewichtigen auf 21 % erwartet. Analog wird mit einer weiteren Zunahme von Adipositas bis 6 % unter Männern und bis 9 % unter Frauen gerechnet.

Die weltweit höchsten Prävalenzen von Übergewicht und Adipositas sind derzeit auf den Cookinseln mit 81 % beziehungsweise 50,8 % zu verzeichnen<sup>29</sup>.

Besonders aufschlussreich ist die Entwicklung von Übergewicht und Adipositas in den USA, da dort seit 1960 nationale Gesundheitsstudien (National Health Examination Survey I, National Health and Nutrition Examination Survey) durchgeführt werden<sup>31</sup>. Von 1960-2010 hat sich dort der Anteil übergewichtiger erwachsener Amerikaner sogar fast verdreifacht<sup>32</sup>. Nach Schätzungen des Centers for Disease Control und Prevention (CDC), sind aktuell 78 Millionen Amerikaner adipös. Die Mehrheit der adipösen Amerikaner/Amerikanerinnen (50 Millionen) sind hellhäutige, nicht-hispanischer Herkunft. Weiterhin sind laut American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) 24 Millionen Amerikaner/Amerikanerinnen bereits krankhaft übergewichtig<sup>33</sup>.

In der europäischen Region sind über 50 % der Bevölkerung übergewichtig und über 20 % leiden an Adipositas. Die höchsten Prävalenzraten an Übergewicht zeigen hier Andorra mit 66,9 %, die Türkei mit 66,3 % und Malta mit 64 %. Bezüglich der Prävalenz von Adipositas weisen die Türkei und Andorra mit 29,5 % und Großbritannien mit 28,1 % die höchsten Raten auf<sup>29</sup>. In Deutschland sind gemäß WHO-Daten 62,7 % der Männer beziehungsweise 47,2 % der Frauen übergewichtig und 21,9 % der Männer beziehungsweise 18,5 % der Frauen adipös<sup>29</sup>. Nach der DEGS1-Studie (2013) sind 5,2 % der Frauen und 3,9 % der Männer zweitgradig

adipös (BMI 35-39,9 kg/m<sup>2</sup>) und 2,8 % der Frauen sowie 1,2 % der Männer sind sogar drittgradig adipös (BMI  $\geq$  40 kg/m<sup>2</sup>)<sup>34</sup>.

Die beschriebenen Entwicklungen stellen eine immense Belastung für die Volkswirtschaften aller betroffenen Länder dar<sup>28</sup>. In den USA belaufen sich die wirtschaftlichen Kosten derzeit auf 270 Milliarden US Dollar pro Jahr<sup>32</sup>. Die Gründe hierfür liegen vor allem in einer kostenintensiven medizinischen Versorgung im Rahmen adipositas-assoziiertes Erkrankungen. Weiterhin stellen auch die Einbußen in ökonomischer Produktivität durch erhöhte Invalidität, Arbeitsunfähigkeit und vorzeitige Berentung einen erheblichen Kostenfaktor für die Solidargemeinschaft dar<sup>32</sup>.

#### 1.4 Ätiologie von Übergewicht und Adipositas

Adipositas ist eine chronische Erkrankung und multifaktoriell bedingt. Entscheidend für die Krankheitsentstehung ist die Interaktion zwischen genetischer Disposition und ungesunder Lebensführung mit resultierendem Missverhältnis aus Energiezufuhr und Energieverbrauch. Dieser Abschnitt konzentriert sich auf die primären Ursachen von Adipositas. Der Schwerpunkt liegt hierbei auf denjenigen Aspekten, die am ehesten das pandemische Ausmaß dieser Erkrankung erklären könnten.

Insgesamt sind vermutlich 10-40 % der Varianz des Körpergewichtes auf die Lebensgewohnheiten zurückzuführen<sup>35</sup>. Die in der Stammesgeschichte lebensnotwendige menschliche Eigenschaft zur Fettspeicherung hat sich in der Moderne zum Problem entwickelt. Heutige Ernährungsgewohnheiten sind durch eine permanente Verfügbarkeit von fett- und zuckerreichen Nahrungsmitteln gekennzeichnet. Gleichzeitig besteht aufgrund der immer weiterreichenden Technisierung ein chronischer Mangel an körperlicher Aktivität und Bewegung. Die Folge ist eine konstante Möglichkeit zur Energieaufnahme, die den Energieverbrauch übersteigt. Zugrundeliegende Mechanismen dieser sogenannten Energie-Homöostase sind bislang noch unzureichend erforscht. Vermutet wird ein evolutionär bedingtes, interindividuell unterschiedliches „adipostatisches Kontrollsystem“<sup>1</sup>. Der Körper reagiert auf Veränderungen der Körperfettmasse kompensatorisch durch Anpassung von Appetit und Energieverbrauch, sodass eine langfristige Veränderung des Körpergewichtes verhindert wird. Die Adaption des Körpers nach Gewichtsabnahme scheint dabei stärker zu sein, als nach Gewichtszunahme<sup>1</sup>. Die

modernen Lebensgewohnheiten der westlichen Gesellschaft mit dauerhaft positiver Energiebilanz werden in diesem Zusammenhang als Hauptursache für die aktuelle Adipositasepidemie gesehen. Weiterhin scheint auch psychischer Stress das Essverhalten zu beeinflussen und in der Ätiologie der Adipositas eine entscheidende Rolle zu spielen<sup>2</sup>.

Durch Familienstudien konnte gezeigt werden, dass die Varianz des Körpergewichts zu mindestens 50 % durch genetische Faktoren bedingt ist<sup>2</sup>. Molekulargenetisch wurden bis jetzt jedoch nur wenige monogene Formen der Adipositas gefunden. Vermutlich scheint das Zusammenwirken verschiedener Gene und Gendefekte von zentraler Bedeutung zu sein, was die Identifizierung des genetisch festgelegten Anteils maßgeblich verkompliziert. Bei den monogenen Formen der Adipositas ist eine Mutation im Melanocortin-4-Rezeptor relevant, die bei circa 4-6 % der extrem Adipösen vorliegt. Der Melanocortin-4-Rezeptor erfüllt eine zentrale Funktion in der Gewichtsregulation<sup>36</sup>. Weiterhin wurde eine seltene Mutation im Leptin codierenden Gen identifiziert<sup>2,37</sup>. Bei dieser Mutation weisen Betroffene durch eine verminderte Synthese von Leptin eine Störung der Sättigungsregulation auf und leiden an Essattacken. Die Mehrzahl der Menschen mit Adipositas weist hingegen eine erhöhte Leptin-Plasmakonzentration auf. Vermutet wird, dass eine bestehende Leptinresistenz so kurzfristig kompensiert werden kann<sup>38</sup>.

Die Forschung zu polygenen Formen der Adipositas wird anhand genomweiter Assoziationsstudien (GWAS) vorgenommen<sup>2</sup>. Diese ermöglichen eine Identifizierung von Genvarianten (Kopienzahl-Varianten=CNV), die bei Menschen mit Adipositas gehäuft auftreten. Bedeutsam ist hierbei das „FTO-Gen“ („fat mass and obesity associated“), dessen Funktionsweise noch nicht entschlüsselt ist. Eine vermehrte Expression dieses Gens scheint jedoch mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Adipositas assoziiert zu sein<sup>39</sup>. Zur weiteren Identifizierung bisher unbekannter adipositas-assoziiierter Genorte und Mutationen muss die CNV-Daten-Analyse erweitert werden. Hierdurch könnten in Zukunft vermutlich neue Erkenntnisse für innovative Therapiekonzepte gewonnen werden.

## **1.5 Adipositastherapie**

Aufgrund der Heterogenität und Komplexität der Adipositas sollten Therapiekonzepte für einen dauerhaften Therapieerfolg individuell angepasst und langfristig angelegt

werden. Nach Leitlinie der Deutschen Adipositas Gesellschaft ist eine Indikation zur Therapie ab einem BMI von 30 kg/m<sup>2</sup> gegeben. Sofern adipositas-assoziierte Begleiterkrankungen bestehen, sollte schon ab einem BMI von 25 kg/m<sup>2</sup> therapeutisch interveniert werden. Zu den therapeutischen Optionen gehören Ernährungsberatung, Bewegungstherapie, Verhaltenstherapie, medikamentöse Therapie und Adipositaschirurgie beziehungsweise metabolische Chirurgie. Ein ideales Therapiekonzept sollte multimodal sein und von einem multiprofessionell qualifiziertem Team angelegt werden<sup>2</sup>. Insgesamt scheint eine Reduktion von 5-10 % des Körpergewichts durch Diäten, Bewegungstherapie oder Medikamente möglich zu sein. Vor allem auf lange Sicht scheint eine konservativ herbeigeführte Gewichtsreduktion zu versagen<sup>1</sup>.

### 1.5.1 Chirurgische Therapie: Roux-en Y Magenbypass

Der Begriff *Adipositaschirurgie* ersetzt den ehemals verwendeten Terminus *bariatrische Chirurgie* und beschreibt einen operativen Eingriff, durch den über eine langfristige Gewichtsreduktion eine Verbesserung der adipositasassoziierten Begleiterkrankungen beziehungsweise deren Prophylaxe und eine Verbesserung der Lebensqualität erzielt werden soll<sup>40</sup>.

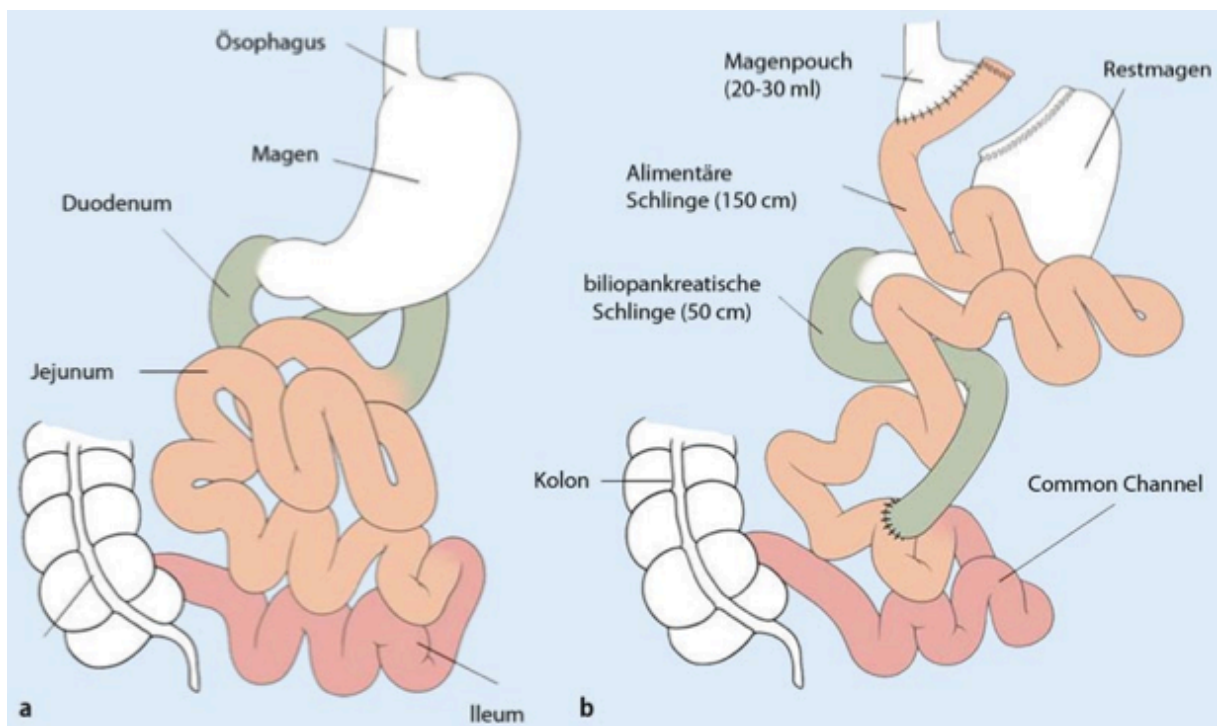
Eine Indikation zur chirurgischen Therapie setzt nach S3-Leitlinie eine Adipositas Grad III (BMI > 40 kg/m<sup>2</sup>) oder Grad II (BMI > 35 kg/m<sup>2</sup>) mit adipositas-assoziiierter Begleiterkrankung voraus. Konservative Therapieversuche sollten ausgeschöpft sein<sup>2</sup>. Eine Primärindikation zu einem adipositaschirurgischen Eingriff ohne vorherigen konservativen Therapieversuch kann bei einem BMI > 50 kg/m<sup>2</sup> erfolgen oder wenn Komorbiditäten in einer besonderen Schwere vorliegen beziehungsweise, wenn ein konservativer Therapieversuch als nicht erfolgversprechend eingestuft wird<sup>41</sup>.

Davon abgegrenzt werden muss die Indikation für einen metabolischen Eingriff bei Patienten/Patientinnen mit Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2. Hier basiert die Indikation primär auf einer Verbesserung der glykämischen Stoffwechsellage<sup>40</sup>. Bei Patienten/Patientinnen mit Diabetes mellitus Typ 2 sollte bereits im BMI-Bereich von > 30-34,9 kg/m<sup>2</sup> eine metabolische Operation in Erwägung gezogen werden, wenn die individuellen Zielwerte gemäß der Nationalen Versorgungsleitlinie zur Versorgung des Typ-2-Diabetes nicht erreicht wurden<sup>42</sup>.

Die am häufigsten durchgeführten Eingriffe sind der *Proximale Roux-en-Y Magenbypass (RYGB)*, der *Omega-Loop-Magenbypass (MGB)* und die

*Schlauchmagenbildung* <sup>40</sup>. Weitere adipositaschirurgische Verfahren umfassen das *Anpassbare Magenband*, die *Biliopankreatische Diversion* und die *Biliopankreatische Diversion mit Duodenalswitch*. Die bis dato übliche Einteilung in restriktive und malabsorptive Verfahren wird aktuell vernachlässigt, da sämtliche Operationsverfahren zu komplexen Veränderungen in verschiedenen Organsystemen führen <sup>43</sup>. Zentrale Mechanismen umfassen eine Modifikation der intestinalen Hormonfreisetzung, darunter vornehmlich Glucagon-like Peptid-1 (GLP-1), eine veränderte Nahrungspräferenz, eine Veränderung des Gallensäure-Stoffwechsels sowie ein verändertes Mikrobiom <sup>43</sup>.

Der *Proximale Roux-en-Y Magenbypass (RYGB)* wird standardmäßig laparoskopisch durchgeführt. Mit Klammernahtinstrumenten wird ein Teil des Magens kurz unterhalb des Mageneingangs abgetrennt. Dieser sogenannte Vormagen („Pouch“) hat ein Fassungsvermögen von circa 15 ml, was einer Reduktion bis auf 5 % des Ursprungsvolumens entspricht <sup>1</sup>. Eine Dehnung des Pouches vermittelt postoperativ wieder das gewünschte Sättigungsgefühl. Weiterhin erfolgt eine Durchtrennung des Dünndarms. Durch zwei Anastomosen (Y-Rekonstruktion nach Roux) wird der Dünndarm so umgeleitet, dass, die Verdauungssäfte der Nahrung erst im mittleren Dünndarm beigemischt werden. Die erwartete Gewichtsreduktion liegt bei circa 60-70 % des Übergewichts <sup>2</sup>.



**Abbildung 3:** Schematische Darstellung der gastrointestinalen Anatomie vor (A) und nach (B) RYGB <sup>44</sup>

Adipositaschirurgische Verfahren sind die derzeit einzige Therapieform, die bei extremer Adipositas zu einer ausreichenden und langfristigen Gewichtsreduktion führen und zu einer deutlichen Verbesserung der adipositas-assoziierten Begleiterkrankungen und der Lebensqualität führen<sup>40,45-47</sup>. Voraussetzung ist, dass eine lebenslang anhaltende Umstellung der Lebensgewohnheiten erfolgt und eine jährliche medizinische Nachsorge stattfindet<sup>48</sup>. Insgesamt scheinen die Überlebenschancen morbid adipöser Patienten/Patientinnen nach chirurgischer Therapie unter nachweislicher Abnahme der Langzeitmortalität deutlich erhöht zu sein<sup>45,49,50</sup>. Dies konnte vor allem durch die schwedische *SOS-Studie* gezeigt werden: In dieser 1987 gestarteten prospektiven Interventionsstudie wurden die Überlebensraten von 2010 adipositaschirurgisch behandelten Patienten/Patientinnen samt Kontrollgruppe über einen Zeitraum von 10 Jahren hinweg ermittelt. In der Kohorte der Patienten/Patientinnen mit Adipositas und Diabetes sank die Jahresmortalität nach Intervention um 80 %<sup>47</sup>.

## **1.6 Metabolische Effekte nach RYGB**

Die erheblich verminderte Langzeitmortalität nach RYGB ist auf eine postoperative Verbesserung aller adipositas-assoziierten Begleiterkrankungen zurückzuführen. Die Veränderungen nach RYGB halten langfristig, nach *SOS-Studie* zumindest über einen Zeitraum von 10 Jahren an<sup>47,51,52</sup>. Insbesondere die Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen ist nach Gewichtsreduktion mittels chirurgischer Intervention aufgrund eines signifikant verringerten Risikoprofils deutlich vermindert (Sjöström 2012). So weisen RYGB-Patienten/- Patientinnen postoperativ deutlich verminderte Triglyzerid-, Cholesterin-, und Harnsäurewerte auf<sup>54</sup>. Auch die Inzidenz von Krebserkrankungen ist nach RYGB zumindest bei Frauen, bei denen der Anteil adipositasbedingter Krebsfälle mit 5,3 % deutlich höher liegt als bei Männern (1,9 %), nachweislich reduziert<sup>55,56</sup>. Generell zeigt sich nach RYGB eine rasche Regeneration des adipositas-induzierten chronischen, systemischen „Entzündungszustands“. Laborchemisch konnten in diesem Zusammenhang signifikante Abnahmen der Entzündungsparameter hs-CRP und IL-6 nachgewiesen werden<sup>57</sup>.

Besonders eindrücklich ist der antidiabetische Effekt nach RYGB. Aufgrund dessen wird bei operativen Eingriffen zur Verbesserung der glykämischen Stoffwechsellage, wie oben beschrieben, von *metabolischer Chirurgie* gesprochen<sup>40</sup>.

Der antidiabetische Effekt nach RYGB scheint unmittelbar postoperativ einzusetzen und lässt sich somit nicht durch eine Gewichtsreduktion erklären. So zeigt sich bereits wenige Tage postoperativ eine signifikante Verbesserung der Stoffwechsellage, bevor es überhaupt zu einem signifikanten Gewichtsverlust kommt<sup>48,58,59</sup>. Besonders starke und frühzeitige Remissionsraten zeigen junge, gut eingestellte Patienten/Patientinnen mit kurzer Diabetesdauer ohne Insulinpflichtigkeit. Laborchemisch weisen diese Patienten/Patientinnen präoperativ niedrige HbA1c-Spiegel (< 6,5 %) und hohe Insulin-Serum-Konzentrationen (> 30 mikroU/ml) auf<sup>59,60</sup>. Hohe Remissionsraten traten weiterhin bei präoperativ vergleichsweise hohem BMI und gesunden Blutdruckwerten auf<sup>59</sup>. Faktoren, die mit einer verminderten Diabetes-Remission assoziiert sind, umfassen präoperativ hohe HbA1c-Spiegel (> 10 %), eine länger als acht bis zehn Jahre bestehende Krankheitsdauer sowie eine lang bestehende Insulinpflichtigkeit<sup>58,60,61</sup>. Interessanterweise zeigen Patienten/Patientinnen mit präoperativer Insulinpflichtigkeit dennoch frühzeitige Remissionsraten, sofern präoperativ eine Therapie mit Inkretin-Mimetika eingeleitet wurde<sup>60</sup>. Insgesamt weisen insulinpflichtige als auch nicht-insulinpflichtige Patienten/Patientinnen mit Diabetes postoperativ einen deutlich verminderten Medikationsbedarf auf<sup>58</sup>.

## 1.7 GLP-1 und RYGB

Die genauen Hintergründe der Gewichtsreduktion und Stoffwechseleränderungen nach modifizierter gastrointestinaler Anatomie durch RYGB sind noch nicht ausreichend verstanden.

In der sogenannten *foregut hypothesis* wird postuliert, dass durch die Umgehung von Duodenum und proximalem Jejunum eine Unterbrechung entsprechender diabetogener Signalkaskaden herbeigeführt wird<sup>62</sup>. So konnte nach RYGB eine verminderte Ausschüttung des Peptid-Hormons Ghrelin mit der Folge einer suffizienteren Insulinsekretion beobachtet werden<sup>1,63</sup>.

Die sogenannte *hindgut hypothesis* legt den Fokus auf einen beschleunigten Transport von Verdauungsenzymen in distale Darmabschnitte. Die Konsequenz ist



eine Sekretionserhöhung entsprechender Hormone zur Regulation des Glukosestoffwechsels.<sup>62</sup> Dazu gehören vornehmlich die sogenannten Inkretine GLP-1 (Glucagon-like-Peptid-1) und GIP (Glukoseabhängiges, insulinotropes Peptid).

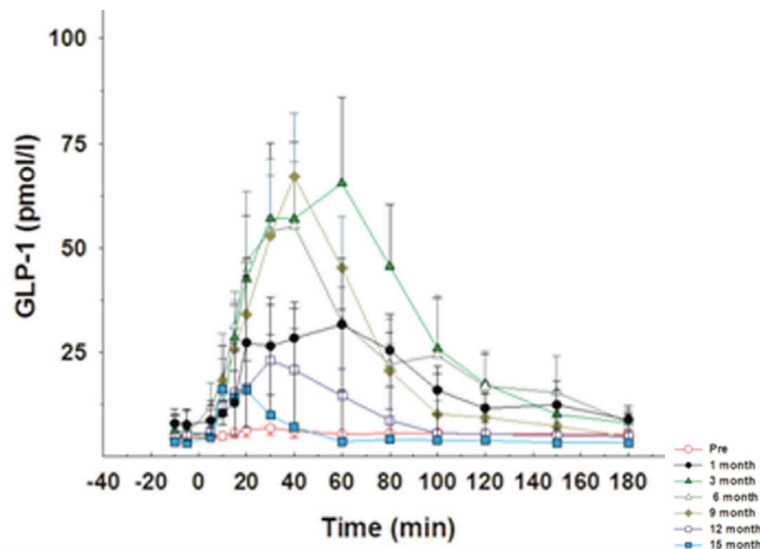
GLP-1 entsteht über eine posttranslationale Modifikation aus dem Präproglukagon-Gen. Präproglukagon wiederum wird postprandial von neuroendokrinen L-Zellen in der Mukosa des terminalen Ileums und Colons synthetisiert. Seine Wirkung entfaltet GLP-1 über einen G-Protein-gekoppelten GLP-1-Rezeptor, der in Gehirn, Herz, Gastrointestinaltrakt und Pankreas exprimiert wird. GLP-1 hat eine kurze Halbwertszeit von nur 1-2 Minuten und wird rasch durch das Enzym DPP-IV (Dipeptidyl-Peptidase-IV) und über renale Clearance abgebaut<sup>64,65</sup>.

Zusammen mit GIP vermittelt GLP-1 den sogenannten „Inkretin-Effekt“. Durch diesen Effekt kommt es nach oraler Glukosegabe im Vergleich zur intravenösen Glukoseapplikation bei gleicher Glukosemenge zu einer erhöhten Insulinausschüttung in den pankreatischen Betazellen<sup>66</sup>. Weitere Wirkungen des GLP-1 umfassen eine Suppression der Glukagonsekretion mit vermehrter Lipolyse und verminderter Glukoseproduktion, eine Verzögerung der Magenentleerung und eine Hemmung des Hungergefühls über afferente neurale Sättigungssignale im ZNS<sup>67,68</sup>.

Im Pankreas bewirkt GLP-1 einen Anstieg der Betazellmasse und in der Folge eine vermehrte Insulinsekretion<sup>69</sup>. Zugrundeliegende Effekte betreffen vornehmlich unreife Betazellen und reichen von Regeneration, Proliferation bis Neogenese. Ausgereifte humane Betazellen scheinen weniger solch proliferativen Effekten zu unterliegen<sup>64,65,67,70</sup>. Der Einfluss von GLP-1 auf das exokrine Pankreas ist noch ungewiss. Vor allem seine Wirkung auf die Sekretion der Enzyme Amylase und Lipase wird kontrovers diskutiert. Eine direkte Beeinflussung im Sinne einer akuten Sekretionserhöhung findet vermutlich nicht statt. Vielmehr kann indirekt nach GLP-1 induzierter Proliferation der Azinuszellen eine erhöhte Enzymsekretion beobachtet werden<sup>71</sup>.

Die Wirkungen von GLP-1 unterliegen einer Abhängigkeit vom Blutzuckerspiegel und treten bei Hypoglykämien nicht auf<sup>72</sup>. Im Nüchternzustand zeigen sich nur geringe GLP-1-Plasmakonzentrationen zwischen 5-10 pmol/l. Postprandial kommt es zu einer Zunahme der Plasmaspiegel auf 15-50 pmol/l<sup>73,74</sup>, wobei große Varianzen zwischen verschiedenen ethnischen Gruppen bestehen<sup>75</sup>.

Unmittelbar nach RYGB kommt es zu einem signifikanten Anstieg der postprandialen GLP-1-Plasma-Konzentration <sup>76,77</sup>. Dabei scheinen die Konzentrationserhöhungen von GLP-1 nach RYGB mit dem Ausmaß der postoperativen Gewichtsreduktion zu korrelieren. So zeigen Patienten/Patientinnen mit stärkerer Gewichtsabnahme, sogenannte „good responders“, entsprechend höhere GLP-1-Plasmaspiegel im Vergleich zu Patienten/Patientinnen mit geringerer Gewichtsreduktion, sogenannten „poor responders“ <sup>44,78</sup>.



**Abbildung 4** : Prä- und postprandiale GLP-1-Plasmakonzentration vor und nach RYGB <sup>77</sup>

Zusammenfassend wird die postoperative Erhöhung der GLP-1-Konzentration als einer der zentralen Regulationsmechanismen für die unmittelbare Diabetesremission nach RYGB erachtet und scheint Einfluss auf die Betazellmasse und vermutlich auch Azinuszellmasse im Pankreas zu nehmen <sup>17,44,79,80</sup>.

## 1.8 Inkretin-basierte Therapie

Im Rahmen von Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 scheint der Inkretineffekt deutlich abgeschwächt zu sein <sup>81</sup>. So weisen Patienten/Patientinnen mit Adipositas und/oder Diabetes mellitus Typ 2 postprandial im Vergleich zu Gesunden signifikant reduzierte GLP-1-Plasmakonzentrationen auf <sup>17,82,83</sup>. Die essentielle Rolle des endogenen GLP-1 für die Glukosehomöostase wurde umfassend in Tierstudien mit Knockout-Mäusen und in klinischen Studien unter Verwendung von GLP-1-

Antagonisten überprüft. Inaktivierungen im GLP-1-Rezeptor und Inkretin-Antagonisten führen zu einer verringerten Insulinsekretion und einer verminderten Glukose-Toleranz<sup>84–86</sup>. In diesem Zusammenhang wurden in den letzten Jahren in der Therapie von Diabetes mellitus Typ 2 und Adipositas sogenannte GLP-1-Mimetika und DPP-IV-Inhibitoren eingeführt, die allesamt glukoseabhängig wirken, sodass unter einer Monotherapie keine Gefahren einer Hypoglykämie bestehen.

### **1.8.1 Arzneimittelsicherheit der Inkretin-basierten Therapie**

Die Arzneimittelsicherheit der Inkretinmimetika und DPP-IV-Inhibitoren wird seit Markteinführung immer wieder kontrovers diskutiert, wobei Langzeitdaten noch nicht vorliegen. So zeigen sich seltene unerwünschte Wirkungen oftmals erst nach Substanzeinnahme über mehrere Jahre hinweg. Weiterhin vermögen Interessenskonflikte der Pharmaindustrie eine Rolle spielen, was eine abschließende Nutzen-Risiko-Bewertung erschwert<sup>87</sup>. Dieser Abschnitt dient als Übersicht zur aktuellen Datenlage im Hinblick auf mögliche Konsequenzen erhöhter RYGB-induzierter GLP-1-Konzentrationen. Dabei besteht insbesondere Interesse am Verständnis von GLP-1-induzierten Veränderungen des Pankreasparenchyms.

Eine Analyse der Sicherheitsdaten aller im Zeitraum von 2004-2009 an die *Food and Drug Administration* (FDA) gemeldeten unerwünschten Wirkungen ergab ein sechsfach erhöhtes Pankreatitisrisiko sowohl nach Therapie mit einem GLP-1-Mimetikum (Exenatid) als auch mit einem DPPIV-Inhibitor (Sitagliptin). Auch die Inzidenz von Pankreaskarzinomen war bei Patienten/Patientinnen nach Exenatid- oder Sitagliptinbehandlung signifikant erhöht<sup>88</sup>. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass das *FDA Adverse Event Reporting System* (AERS) lediglich Spontanberichterstattungen umfasst, wobei keine weitere Differenzierung hinsichtlich Ätiologie und Kausalität mit der Arzneimittleinnahme erfolgt. Dies hat zur Folge, dass auch zufällig aufgetretene Pankreatitiden und Pankreasveränderungen im Rahmen von Grunderkrankungen, wie Diabetes mellitus Typ 2, fehlerhaft in die Analyse eingeschlossen wurden. Aus der alleinigen Auswertung von Nebenwirkungsregistern sollten daher keine repräsentativen Schlussfolgerungen auf die Nebenwirkungshäufigkeiten in einem Gesamtkollektiv behandelter Patienten/Patientinnen gezogen werden<sup>87</sup>.

Dennoch konnte auch in einer Fall-Kontroll-Studie eine erhöhte Pankreatitis-Inzidenz nach Behandlung mit Exenatid und Sitagliptin nachgewiesen werden<sup>89</sup>.

Weiterhin wurde im Rahmen einer Autopsie-Studie an acht verstorbenen Patienten/Patientinnen mit Diabetes mellitus Typ 2 unter Exenatid- und Sitagliptintherapie eine 40 % höhere Pankreasmasse im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt. Zudem wurden im endokrinen Pankreas dieser Patienten/Patientinnen Mikroadenome und in einem Fall ein neuroendokriner Tumor nachgewiesen<sup>90</sup>.

Auch im Mausmodell zeigte sich nach Behandlung mit Exenatid eine Zunahme der Pankreasmasse mit verstärkter Proteinbiosynthese<sup>91</sup>. Weitere Tierversuche zur Sitagliptin- und Exenatid-Therapie erbrachten Nachweise über eine vermehrte duktale Replikation mit Gewebeproliferation und Induktion von azinären und duktalem Metaplasien<sup>92-94</sup>. Diese histopathologischen Veränderungen können prinzipiell auch im humanen Pankreas zu chronischen Entzündungsprozessen führen und langfristig das Risiko für Pankreastumoren erhöhen<sup>92</sup>.

Im Gegensatz zu diesen Daten stehen viele Studienergebnisse, die keine Assoziation mit einem erhöhten Pankreatitisrisiko oder einer erhöhten Tumorinzidenz zulassen. So zeigte sich nach Behandlung mit dem GLP-1-Agonisten Liraglutid zwar auch bei Primaten eine Zunahme der Pankreasmasse; diese ergab allerdings keinerlei Hinweise für histopathologische Veränderungen<sup>95</sup>. Insgesamt konnte in vielen klinischen Studien eine Pankreatitis-Inzidenz nachgewiesen werden, die den Erwartungswert innerhalb einer reinen Population von Patienten/Patientinnen mit Diabetes mellitus Typ 2 nicht übersteigt<sup>96,97</sup>. Reaktiv auf die oben beschriebenen Warnmeldungen wurde eine umfassende Evaluation zur Sicherheit der GLP-1-Mimetika und DPP-IV-Inhibitoren durch die FDA veranlasst<sup>98</sup>. Diese beinhaltete eine ausführliche Analyse aller Tierstudien sowie Human-Studien<sup>99-101</sup>. Auf Basis dieser Datenlage kann Entwarnung gegeben werden. So seien derzeit kein erhöhtes Pankreatitisrisiko und keine erhöhte Tumorinzidenz durch GLP-1-basierte Therapien zu erwarten. Diese Einschätzung wird auch im Konsensusbericht der *American Diabetes Association (ADA)* und der *European Association for the Study of Diabetes (EASD)* deutlich<sup>102</sup>. Dennoch müssen für eine abschließende Beurteilung auch weiterhin noch Langzeitdaten abgewartet werden.

## **1.9 Ziel der Arbeit/Fragestellung**

Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung von Pankreasveränderungen nach RYGB. Der Schwerpunkt umfasst folgende Fragestellungen:

- 1) Zeigt sich postoperativ nach RYGB eine Reduktion des Fettvolumens und des Gewebevolumens?
- 2) Zeigt sich postoperativ nach RYGB eine Reduktion der Betazellmasse?
- 3) Ergibt sich eine Korrelation zwischen einer Reduktion der Volumina (Fett und Gewebe) beziehungsweise einer Reduktion der Betazellmasse und postoperativen Veränderungen von Insulinsekretion, -sensitivität und GLP-1-Sekretion?

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Es handelt sich um eine prospektive, longitudinale, monozentrische Pilotstudie. Die Studie umfasst eine Kohorte von 11 Patienten/Patientinnen (♀: n=9, ♂: n=2), die aus der norddeutschen Region stammen und zwischen den Jahren 2014 und 2016 eine Magenbypass-Operation (RYGB) im Interdisziplinären *AdipositasCentrum* des *Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf* erhalten haben.

Zur Durchführung der Studie lag ein positives Ethikvotum der zuständigen Ethikkommission vor. Alle Patienten/Patientinnen wurden vollständig über bestehende Risiken, Kontraindikationen, den wissenschaftlichen Nutzen und die Freiwilligkeit der Studienteilnahme aufgeklärt. Vor Beginn der Studienuntersuchungen wurde eine schriftliche Einwilligungserklärung der Patienten/Patientinnen über die Studienteilnahme eingeholt.

Voraussetzung für die Studienteilnahme waren die Erfüllung der Kriterien zur Anlage eines Magenbypasses<sup>103</sup>. Vor Studieneinschluss wurden Informationen bezüglich Alter, Geschlecht, BMI, Gewicht und HbA1c eingeholt.

Ausschlusskriterien waren ein Diabetes mellitus Typ 1, eine GLP-1 basierte Therapie in der Vorgeschichte, eine akute oder chronische Pankreatitis sowie bestehende Kontraindikationen für eine magnetresonanztomographische Untersuchung.

Präoperativ sowie sechs Monate postoperativ wurden eine native Magnet-Resonanztomographie des Oberbauchs am 3 Tesla MRT-Scanner sowie ein oraler Glukose-Toleranztest (oGTT) mit nachfolgenden Blutanalysen durchgeführt.

### **2.2 MRT-Bildgebung von Pankreas und viszeralem Fettgewebe**

#### **2.2.1 Grundlagen der Magnetresonanztomographie (MRT)**

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist eine moderne strahlenfreie Methode zur hochauflösenden Bildgebung verschiedener Organstrukturen und erlaubt eine quantitative und differenzierte Erfassung von Organ- und Gewebevolumina<sup>104</sup>. Sie bildet in dieser Arbeit die Grundlage zur Bestimmung der Volumina (cm<sup>3</sup>) des parenchymalen Pankreas sowie des viszeralen Fetts.

Die Grundlage der Kernmagnetresonanz stellen die Eigenschaften von Atomkernen mit ungerader Nukleonenzahl dar. In der klinischen Magnet-Resonanz-Tomographie werden die Kerne von Wasserstoffatomen verwendet. Wasserstoffatome haben in ihrem Kern nur ein Proton. Die Protonen weisen einen sogenannten „Kernspin“ (Eigendrehimpuls) auf. Das bedeutet, dass die Protonen mit einer spezifischen Geschwindigkeit wie ein Kreisel um die eigene Achse kursieren und dadurch ein magnetisches Dipolmoment induziert wird <sup>105</sup>. Die Magnetfelder liegen im menschlichen Körper in ungeordneter Form vor und kompensieren sich. Werden die magnetischen Dipole in ein äußeres starkes Magnetfeld gebracht, so ordnen sie sich entlang der Feldlinien, entweder in paralleler oder antiparalleler Ausrichtung. Die parallele Position ist energetisch günstiger, weshalb mehr magnetische Dipole diese Position einnehmen <sup>106</sup>. Je stärker das äußere Magnetfeld ist, desto mehr Protonen ändern ihre Anordnung von parallel zu antiparallel. Der resultierende Ladungsüberschuss ermöglicht eine messbare Nettomagnetisierung, sogenannte „Längsmagnetisierung  $M_z$ “. Als „Präzession“ wird dabei die Bewegung der Protonen um die Längsachse des Magnetfeldes bezeichnet <sup>106</sup>. Die Geschwindigkeit beziehungsweise Frequenz der Präzessionsbewegung, die sogenannte „Larmorfrequenz  $\omega_0$ “ wird bedingt durch die Stärke des äußeren Magnetfeldes  $B_0$  und eine stoffspezifische Konstante  $\gamma$ .

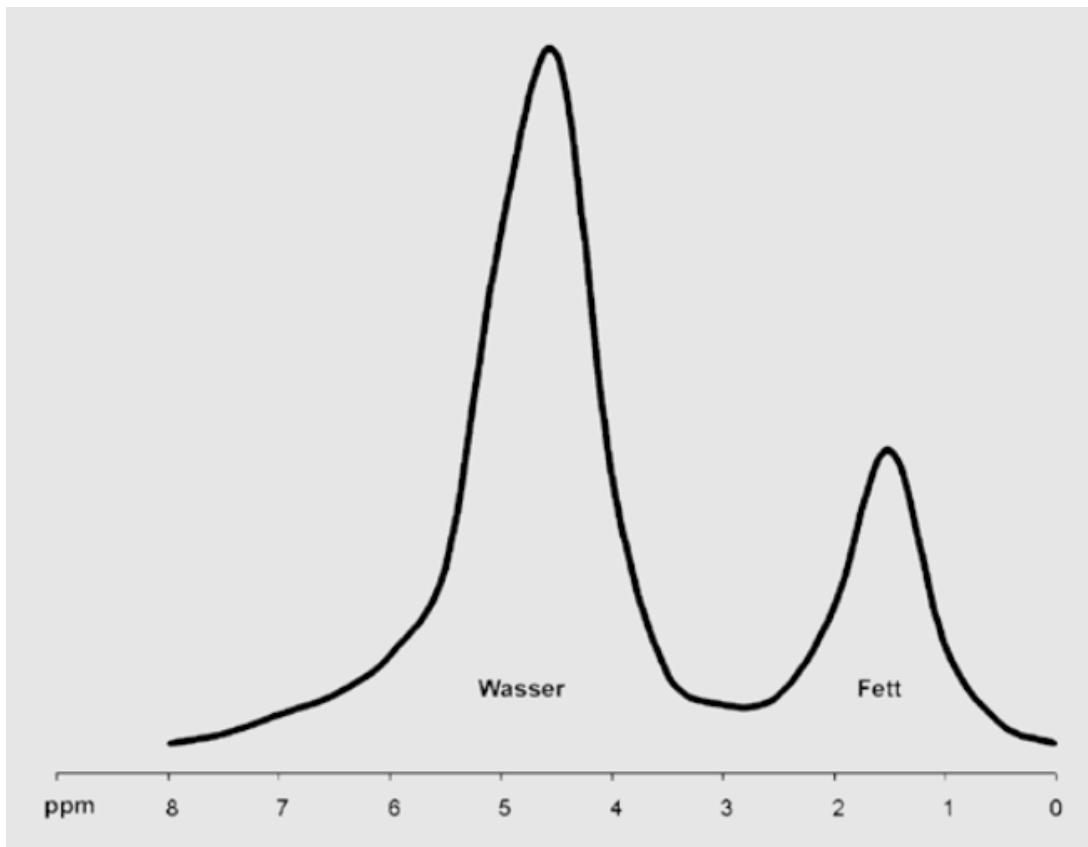
Durch eine gleiche Phasenlage und eine synchrone Präzessionsbewegung wird das Phänomen der Resonanz ermöglicht: Eingesandte Hochfrequenzimpulse mit der Larmorfrequenz führen zur Anregung der Protonen, das heißt, die Protonen ändern ihren Spin von antiparallel zu parallel und werden so in einen energiereicheren Zustand versetzt. Dabei wird die Längsmagnetisierung  $M_z$  um einen bestimmten Winkelgrad in die  $xy$ -Ebene ausgelenkt und es kommt zu einer messbaren Quermagnetisierung. Nach Abschalten des Hochfrequenzimpulses richten sich die Spins erneut parallel zum Magnetfeld aus. Dieser Vorgang wird als „Relaxation“ bezeichnet. Zeitgleich kommt es zur Rückkehr in die Längsmagnetisierung (Längsrelaxation) und zu einer Desynchronisation der Präzessionsbewegung (Querrelaxation) <sup>106</sup>. Beschrieben werden diese Relaxationsvorgänge durch gewebespezifische Zeitkonstanten, sogenannte Wichtungen: „ $T_1$ “ beschreibt die Längsrelaxation und „ $T_2$ “ die Querrelaxation. Durch die Relaxation kann eine Änderung des Magnetfeldes beobachtet werden, die an einer Spule einen Strom induziert und schließlich messbare Signale zur Folge hat.

In der Magnet-Resonanz-Tomographie können verschiedene Sequenzen gemessen werden. Diese weisen unterschiedliche Zeiten in der Einsendung des Hochfrequenzimpulses auf und differenzieren sich hinsichtlich der T1- und T2-Zeiten.

### **2.2.2 Chemical Shift Imaging und Dixon Methode**

Aufgrund der unterschiedlichen chemischen Zusammensetzung erfahren Protonen, die in Wasser vorliegen und Methylenprotonen in Fettsäureketten in einem MRT-Scanner nicht das gleiche äußere Magnetfeld. Vielmehr haben sie lokal unterschiedliche, magnetisch wirkende Umgebungen. Fettsäureketten sind größer als Wassermoleküle und daher von mehr freien Elektronen aus Nachbaratomen umgeben. Diese freien Elektronen induzieren in einem äußeren Magnetfeld ein dazu gegensätzliches, zweites mikroskopisches Magnetfeld. Man spricht bei diesem Phänomen von *magnetischer Abschirmung (magnetic shielding)*. Dies führt dazu, dass die lokale Magnetfeldstärke bei den Protonen in Fett geringer ist als bei den Protonen in Wasser. Durch diese geringere Magnetfeldstärke ist auch die Präzessionsfrequenz der Protonen in Fett geringer als der in Wasser. Diese Tatsache, dass der Unterschied in der Resonanzfrequenz der Protonen durch deren molekulare Umgebung bestimmt wird, bezeichnet man als *chemische Verschiebung (chemical shift)*. In einem 1,5 Tesla MRT-Scanner bewegen sich die Protonen in Fett circa 225 Hz oder 3,5 ppm („parts per million“) langsamer um die Längsachse des Magnetfeldes als die Protonen in Wasser<sup>107</sup>.





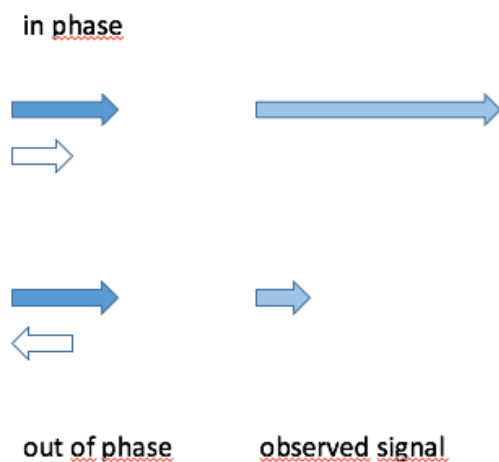
**Abbildung 5:** Ursache des *chemical shift* zwischen Fett und Wasser: Die Resonanzfrequenzen von Protonen in Wasser und Fett liegen bei 1,5 T 220 Hz beziehungsweise 3,5 ppm auseinander <sup>104</sup>

Wenn innerhalb eines Voxels Protonen in Wasser und Protonen in Fett in die XY-Ebene ausgelenkt werden beziehungsweise die Querrelaxation erreicht haben, zeigt sich ihre unterschiedliche Präzessionsfrequenz als Phasendifferenz. Die Protonen in Wasser mit einer höheren Resonanzfrequenz haben entsprechend eine größere Phase als die Protonen in Fett. Zum Zeitpunkt 0 (Beginn der Querrelaxation) sind die Protonen in Wasser und die Protonen in Fett in Phase (*in-phase*). Im Verlauf geraten sie außer Phase (*opposed phase oder out-of-phase*). Mit wachsender Echozeit treten die Situationen *In-Phase* und *Out-of-Phase* periodisch auf. Die beschriebene chemische Verschiebung von Fett und Wasser kann zur Fettsuppression verwendet werden. Diese Technik ist in der Literatur als *Zwei-Echo-Dixon Methode* bekannt und dient dazu, Wasser oder Fett selektiv zu unterdrücken <sup>103,104</sup>. Dixon ermöglichte erstmalig die Aufspaltung eines Protonensignals mit den Komponenten Fett und Wasser in zwei verschiedene Bilddatensätze <sup>108</sup>. Das Prinzip beruht auf den oben erläuterten unterschiedlichen Resonanzfrequenzen von Fett und Wasser, woraus eine Periodik der Situationen *In-Phase* und *Out-of-Phase* resultiert. Bezogen auf das

MR-Bild bedeutet dies, dass ein Bilddatensatz unter In-Phase-Bedingungen erzeugt wird und ein weiterer Bilddatensatz akquiriert wird, wenn Fett und Wasser außer Phase sind <sup>107</sup>. Unter In-Phase-Bedingungen werden Wasser- und Lipidsignal addiert. Dadurch wird eine starke Signalintensität (SI) generiert. Unter Out-of-Phase-Bedingungen werden Wasser- und Lipidsignal subtrahiert <sup>109</sup>:

SI in-phase =  $W$  (Wassersignal) +  $F$  (Fettsignal)

SI opposed-phase/out of phase =  $W$  (Wassersignal) -  $F$  (Fettsignal)



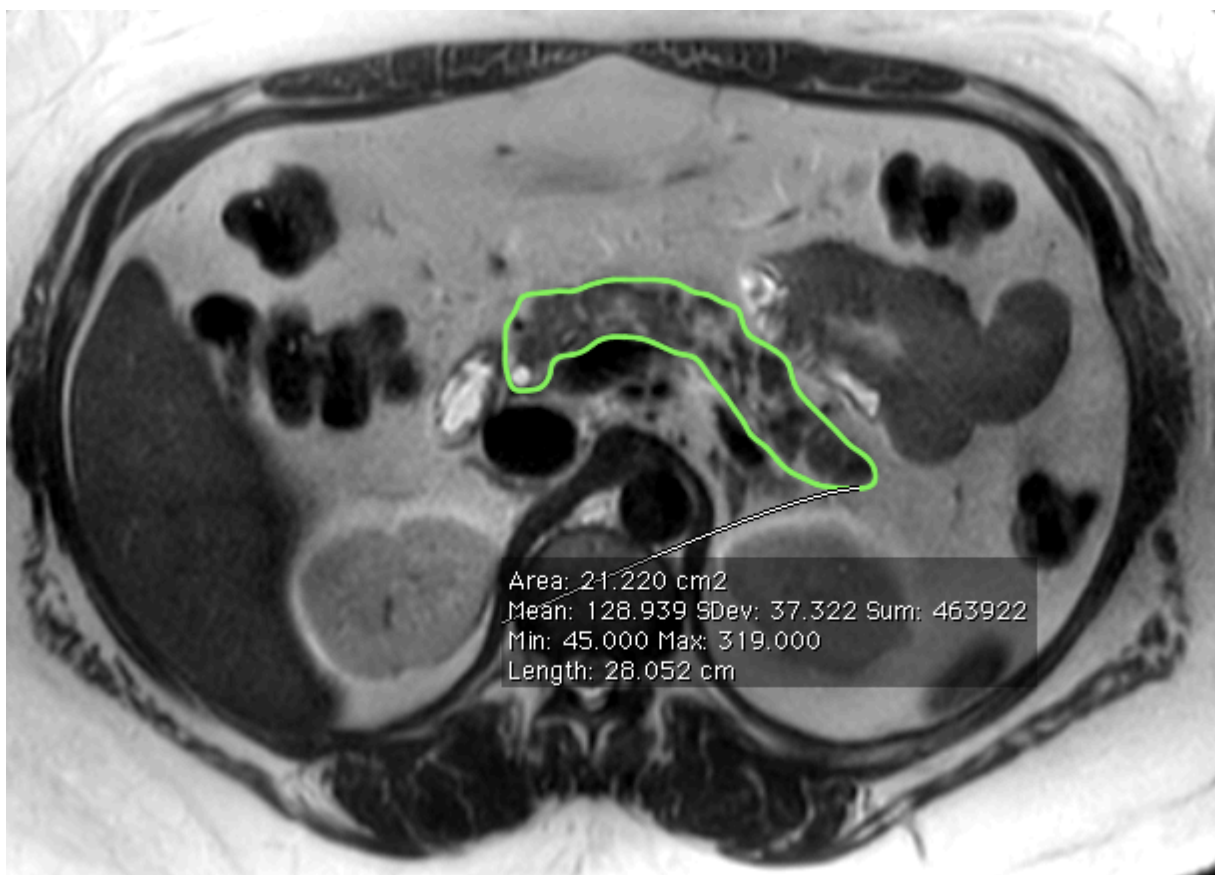
**Abbildung 6:** Signal-Vektor-Diagramm der konventionellen Dixon-Methode <sup>110</sup>

Die Messungen am 3 Tesla MRT Scanner *Philips Ingenia* erfolgten in Rückenlage mit hinter dem Kopf verschränkten Armen. Zu Beginn jeder Untersuchung wurde eine sogenannte „localizer“-Sequenz in allen drei Ebenen und ultrakurz (10 cor, 5 sag, 5 trans Schichten, Schichtdicke=15 mm; TR/TE=4 / 1,5 ms, Flipwinkel=60°) verwendet. Diese ist nur gering auflösend und dient zur Raumorientierung und Planung der sich anschließenden Messungen.

### 2.2.3 Volumetrie von Pankreas und viszeralem Fettgewebe

Zur Analyse der Volumina von Pankreas und viszeralem Fett wurde nach der „localizer“-Sequenz eine atemgetriggerte, T2-gewichtete Sequenz „T2W\_TSE 4mm“ (TR/TE=individuell angepasst/80 ms, Flipwinkel=90°, 42 Schichten, Schichtdicke=4 mm) verwendet. Es handelt sich hierbei um eine Turbospinecho-Sequenz, die

entwickelt wurde, um kürzere Messzeiten zu erzeugen. Die kurze Messzeit beruht darauf, dass mehrere Echos nach einer Anregung ausgelesen werden <sup>106,111</sup>. Zur Weiterverarbeitung der Bilddaten wurde die Open-Source-Software „Osirix“ verwendet <sup>112</sup>. Mittels der Funktion *pencil ROI = region of interest* wurden in jeder der 42 Schichten schichtspezifische Pankreasflächen abgegrenzt. Die Abgrenzung des Pankreas von umgebendem Gewebe wurde anhand anatomischer Leitstrukturen vorgenommen. Zu diesen Leitstrukturen gehören die V. splenica, die V. cava inferior, die V. portae hepatis, die Aorta und die Leber. Über die Funktion *ROI Volume* wurden die markierten Flächeninhalte summiert und das Pankreasvolumen in  $\text{cm}^3$  errechnet.



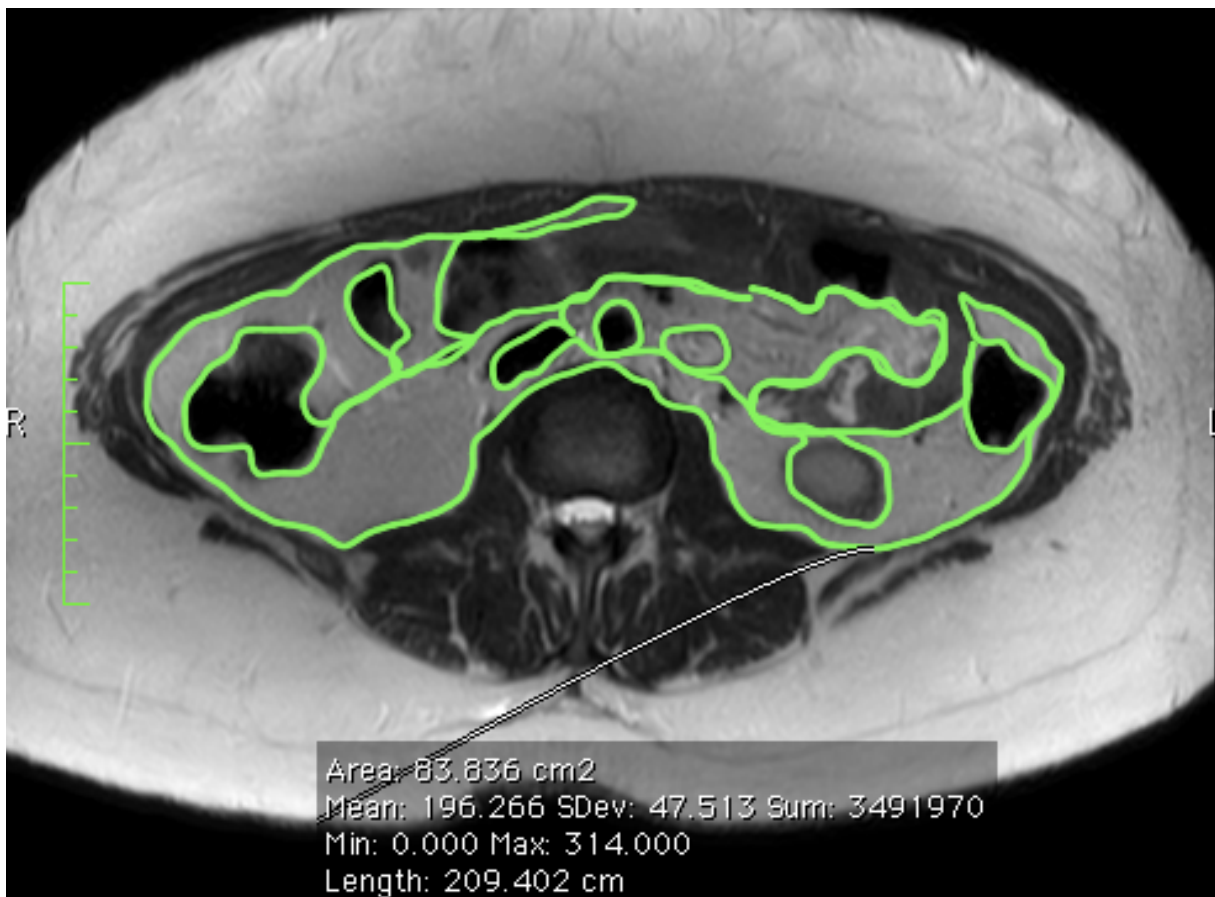
**Abbildung 7:** Darstellung der Pankreasfläche, grün umrandet ( $\text{cm}^2$ ) in einer von 42 Schichten über die Funktion *pencil ROI*

Analog wurde mit Hilfe der Funktion *pencil ROI* nach Schaudinn in einer ausgewählten Schicht das viszerale Fettgewebe abgegrenzt und nachfolgend der Flächeninhalt bestimmt <sup>113</sup>. Die Methode ist geeignet, um über eine Flächenbestimmung in nur einer Schicht (**AVAT-1**) das totale Volumen (**VVAT-t**) zu ermitteln. Zur Berechnung über folgende Formel werden die Schichtdicke (**ST**=4mm)

sowie festgelegte Konversionsfaktoren (**f1**) je nach anatomischer Höhe und Schichtdicke benötigt:

$$VVAT-1=1/f1 \times AVAT-1 \times ST$$

Bei weiblichen Patientinnen erfolgt die Schichtwahl BMI-unabhängig auf Höhe des Bandscheibenfachs „LWK 3“ und „LWK 4“. Bei männlichen Patienten wird die Schichtwahl auf Höhe Bandscheibenfach „LWK 1“ und „LWK 2“ bei einem BMI > 40 kg/m<sup>2</sup> beziehungsweise auf Höhe Bandscheibenfach „LWK 2“ und „LWK 3“ bei einem BMI < 40 kg/m<sup>2</sup> getroffen <sup>113</sup>.



**Abbildung 8:** Darstellung der Visceralfettfläche, grün umrandet (cm<sup>2</sup>) auf Höhe von Bandscheibenfach LWK 3/LWK 4 über die Funktion *pencil ROI*

#### 2.2.4 Quantifizierung von pankreatischem Fettgewebe

Für die Quantifizierung des Fettgehalts des Pankreas (*fat fraction*) wurde die oben beschriebene *Dixon Methode* verwendet. Hierzu erfolgte eine weitere Messung mit

der Sequenz mDIXON (TR/TE=3,5/1,15-2,3 ms, Flipwinkel=10°, W-F-IP-OP, 131 Schichten, Schichtdicke=3,5/1,75 mm).

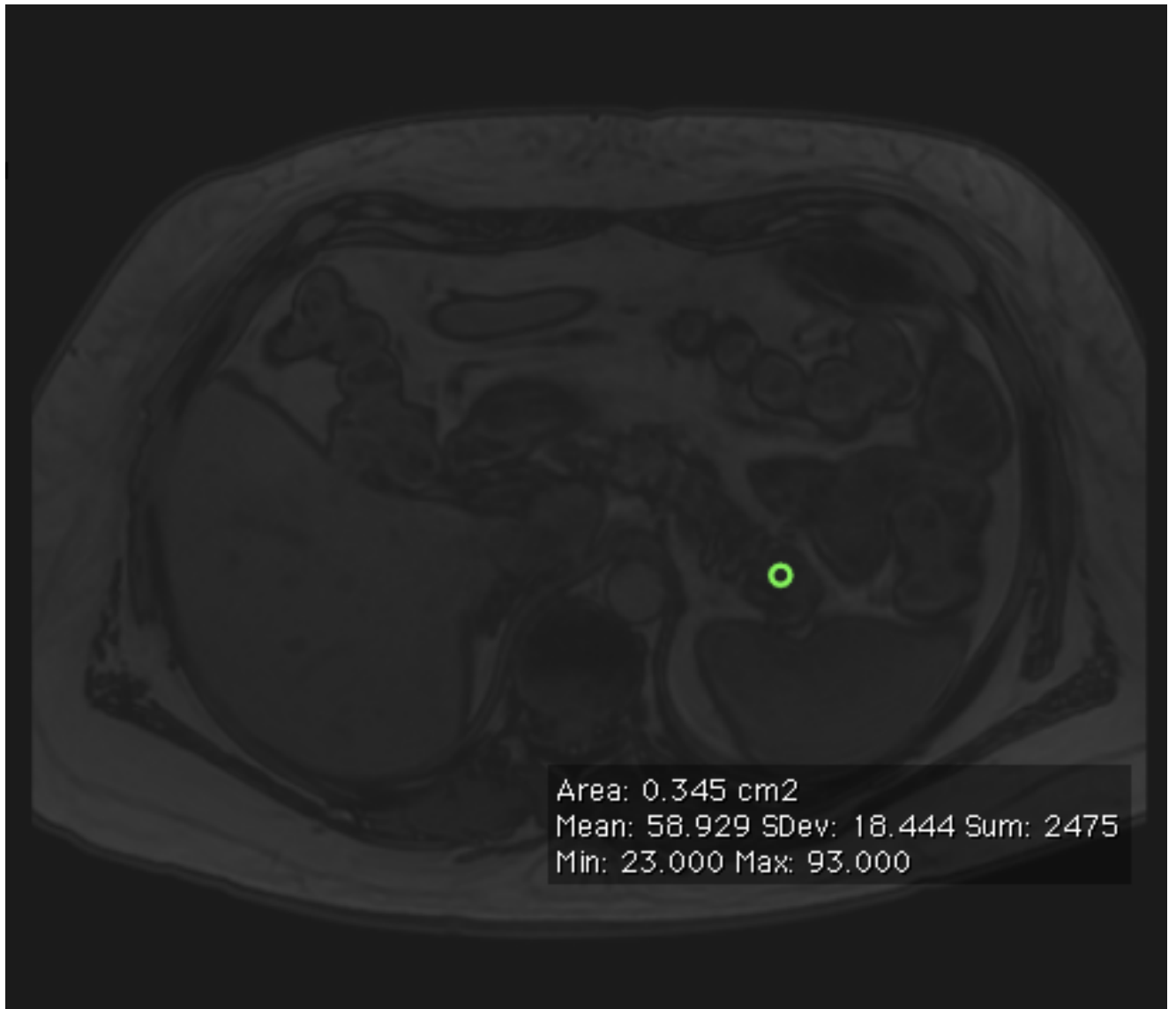
Die Funktion *ROI Oval* der Software *Osirix* ermöglicht es, in der OP (Opposed Phase) jeweils in Caput, Corpus und Cauda des Pankreas eine Fläche von 0,3-0,4 cm<sup>2</sup> zu markieren.

Bei der Platzierung der ROIs ist darauf zu achten, dass die ROIs keine Gefäße enthalten und möglichst Schichten mit homogenem Gewebe gewählt werden. Eine Abgrenzung der Gewebegrenzen gelingt in der OP Serie aufgrund schärferer Konturen besser als in der IP Serie<sup>114</sup>. Die Platzierung der ROIs wurde daher zuerst in der OP Aufnahme vorgenommen. Anschließend wurden analog in der IP Aufnahme (In-Phase) drei ROIs mit identischer Größe 0,3-0,4 cm<sup>2</sup> an denselben Koordinatenpunkten, wie in der OP Aufnahme gesetzt. Danach wurde die gemessene Signalintensität (SI) abgelesen. Insgesamt wurden für drei ROIs drei Signalintensitäten in der IP Aufnahme und entsprechend drei weitere in der OP Aufnahme ermittelt. Um die mittlere Signalintensität in der IP Aufnahme und jene in der OP Aufnahme zu erhalten, wurde der Mittelwert aus den jeweiligen drei Signalintensitäten der verschiedenen Pankreasabschnitte gebildet. Dieser gemittelte Wert für die Signalintensität *in-phase* (SI *in-phase*) und der gemittelte Wert für die Signalintensität *opposed-phase* (SI *opposed-phase*) wurden in die folgende Formel eingesetzt, um den Fettgehalt (*fat fraction*) zu erhalten:

$$\text{Fat fraction FF (\%)} = ((SI \text{ in-phase} - SI \text{ opposed-phase}) / (2 \times SI \text{ in-phase})) \times 100$$

Unter der Annahme, dass das Gesamtvolumen des Pankreas aus Fett und endokrinem/exokrinem Gewebe besteht, wurde der reine Gewebeanteil (*tissue fraction*) unter Exklusion des Fettes, wie folgt ermittelt:

$$\text{Tissue fraction TF (\%)} = 100\% - FF (\%)$$



**Abbildung 9:** Darstellung einer „ROI“ („region of interest“) in der OP Aufnahme

## 2.3 Laboranalysen

### 2.3.1 Metabolische Parameter und exokrine Pankreasfunktion

Nach einer zehnstündigen Nüchternperiode erfolgten präoperativ und sechs Monate postoperativ Blutanalysen von HbA1c, Glukose, GLP-1, Insulin, C-Peptid, LDL, HDL, Triglyzeriden und Leberparametern (ALT, AST, Gamma-GT). Konzentrationsbestimmungen von pankreasspezifischer Amylase, Lipase und hs-CRP erfolgten zur Beurteilung der exokrinen Pankreasfunktion und als Surrogatparameter für eine Pankreatitis beziehungsweise systemische Entzündung.

Die Messungen wurden im *Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf* durchgeführt. Das Labor ist zertifiziert nach DIN15189.

Die Konzentrationsbestimmungen von Glukose, Lipiden, Leberparametern sowie exokrinen Pankreasenzymen wurden am *Siemens Dimensions VISTA System* (Dimension VISTA 1500, Siemens Healthcare Diagnostics, Eschborn, Germany) entsprechend den Standardmethoden *nach IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine)* durchgeführt. Es handelt sich um photometrische Messungen, wobei nach *Lambertschen Gesetz* die jeweils gemessene Extinktion proportional zur gemessenen Parameter-Konzentration ist. Im Folgenden werden die Standardmethoden der erhobenen Parameter skizziert:

### **Glukose**

Die in der Probe befindliche Glukose wird durch Hexokinase mit ATP phosphoryliert. Danach erfolgt eine Oxidation des entstehenden Glukose-6-Phosphats durch Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase unter Reduktion von NAD zu NADH. Anschließend erfolgt eine Photometrie bei 340 nm unter Abzug der Extinktion von Puffer, ATP und NAD (Methodenverzeichnis Zentrallabor-Universitätsklinikum Essen).

### **Cholesterin**

Cholesterinester werden durch Cholesterinesterasen in freies Cholesterin und Fettsäuren gespalten. Cholesterin wird mit Sauerstoff und Cholesterinoxidase (CHOD) zu Cholestenon oxidiert. Das entstehende Wasserstoffperoxyd führt mit 4-Aminophenazon (PAP) und Phenol, katalysiert durch Peroxidase zur Bildung eines roten Farbstoffs (Trinder-Reaktion). Anschließend erfolgt eine Photometrie bei 546 nm.

### **Triglyzeride**

Triglyzeride werden durch Lipase in Glycerin und freie Fettsäuren gespalten. Das Glycerin wird durch Glycerinkinase zu Glycerin-3-Phosphat und dieses durch Glycerin-3-Phosphat-Oxidase zu Wasserstoffperoxyd umgewandelt. Durch die katalytische Wirkung von Peroxidase wird aus Wasserstoffperoxyd, 4-Aminophenazon und 4-Chlorphenol ein Farbkomplex. Anschließend erfolgt eine

Messung der Absorption des Farbkomplexes in einer Endpunktreaktion bei 505 nm und 694 nm (Methodenverzeichnis Zentrallabor-Universitätsklinikum Essen).

### **High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (HDL-Cholesterin)**

Zunächst wird Cholesterin aus Nicht-HDL-Partikeln isoliert und eliminiert. Dann wird durch Detergenz Cholesterin aus HDL-Partikeln isoliert und über Trinder-Reaktion bestimmt (Methodenverzeichnis Zentrallabor-Universitätsklinikum Essen).

### **Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-Cholesterin)**

Die LDL-Konzentration wird mit Hilfe der Friedewald-Formel bestimmt:

$$\text{LDL-Cholesterin} = \text{Gesamtcholesterin} - \text{HDL-Cholesterin} - (\text{Triglyzeridwert}/5)$$

### **Alanin-Aminotransferase (ALT)**

Im ersten Reaktionsschritt wird durch ALT unter Bildung von Pyruvat und Glutamat die Übertragung der 2 Aminogruppe von Alanin auf 2-Ketoglutarat katalysiert. Das entstehende Pyruvat wird von der Lactatdehydrogenase zu Lactat unter Bildung von NAD umgewandelt. Anschließend erfolgt eine Photometrie der NADH-Abnahme bei 340 nm (Methodenverzeichnis Zentrallabor-Universitätsklinikum Essen).

### **Aspartat-Aminotransferase (AST)**

Durch AST wird unter Entstehung von Oxalacetat und Glutamat die Übertragung der 2 Aminogruppe von Aspartat auf 2-Ketoglutarat katalysiert. Entstehendes Oxalacetat wird von der Malatdehydrogenase zu Malat unter Bildung von NAD umgesetzt. Anschließend erfolgt eine Photometrie der NADH-Abnahme bei 340 nm (Methodenverzeichnis Zentrallabor-Universitätsklinikum Essen).

### **Gamma-Glutamyltransferase (Gamma-GT)**

Aus einem synthetischen Substrat wird unter Bildung von 5-Amino-2-nitro-benzoat (ANB) ein Gamma-Glutamylrest auf Glycylglycin übertragen. Anschließend erfolgt eine Photometrie des entstehenden von 5-Amino-2-nitro-benzoats (ANB) bei 410/478 nm (Methodenverzeichnis Zentrallabor-Universitätsklinikum Essen).



### **Pankreasspezifische Amylase**

Durch zwei monoklonale Antikörper wird die im Serum vorhandene Speichelamylase blockiert. Durch die Pankreatische Amylase wird ein Substrat in Oligosaccharide und mehrere Nitrophenol-Verbindungen gespalten. Diese werden durch Glukosidase freigesetzt und bei 410 nm photometrisch nachgewiesen (Methodenverzeichnis Zentrallabor-Universitätsklinikum Essen).

### **Lipase**

Unter dem katalytischen Einfluss von Lipase wird das chromogene Lipasesubstrat DGGMR (1,2-O-Dilaurylracglycero-3-glutarsäure-(6'-methylresorufin)-ester) in 1,2-O-Dilaurylracglycerin und das instabile Zwischenprodukt Glutarsäure-(6-methylresorufin)-ester umgewandelt. Das Zwischenprodukt zerfällt in einer alkalischen Lösung spontan in Glutarsäure und Methylresorufin. Die Lipaseaktivität ist proportional zu dem bei der Reaktion entstehenden Methylresorufin. Diese wird photometrisch gemessen (Methodenverzeichnis Zentrallabor-Universitätsklinikum Essen).

### **High sensitivity C-reaktives Protein (hs-CRP)**

Das Prinzip beinhaltet eine Immunkomplexbildung zwischen spezifischen monoklonalen Antikörpern an Polystyrol-Partikeln und dem Serum-CRP. Die Konzentrationsbestimmung basiert auf einer Nephelometrie der Streulichtintensität (Methodenverzeichnis Zentrallabor-Universitätsklinikum Essen).

### **HbA1c**

Die Bestimmungsmethode umfasst eine Affinitätschromatographie mit Phenylborsäure (Methodenverzeichnis Zentrallabor-Universitätsklinikum Essen).

### **Insulin und C-Peptid**

Die quantitativen Analysen von Insulin und C-Peptid erfolgten am *ADVIA Centauer XP (Siemens)* über ein Festphasen, Zweischnitt Chemilumineszenz-immunometrisches Assay, bei dem konstante Mengen an Antikörpern verbraucht wurden. Es wurden ein mit Acridiniumester markierter monoklonaler Maus-anti-C-Peptid-Antikörper im Lite-Reagenz sowie ein sich in der festen Phase befindlicher monoklonaler Maus-anti-C-Peptid-Antikörper verwendet. Der letztere ist kovalent an

paramagnetische Partikel gebunden. Die in einer Chemilumineszenzreaktion gemessenen Lichteinheiten (RLUs) sind proportional zu den Insulin-beziehungsweise C-Peptid-Konzentrationen der Proben (Methodenverzeichnis Zentrallabor-Universitätsklinikum Essen).

### **Glucagon-like-Peptid-1 (GLP-1)**

Die Bestimmung der GLP-1-Konzentration wurde extern durch das Labor *COBIS, Department of Endocrinology, Kopenhagen, Dänemark*, vorgenommen.

GLP-1 hat eine kurze Halbwertszeit von nur 1-2 Minuten und wird rasch durch das Enzym DPP-IV (Dipeptidyl-Peptidase-IV) und über renale Clearance abgebaut (Holst 2004), (Baggio, Drucker 2007). Die Tubes enthalten daher neben einem EDTA-Zusatz einen DPP-IV-Inhibitor (*Lademannbogen, Sonic Healthcare Group*). Vor jeder Blutentnahme wurden die Tubes für 30 Minuten im Eisbad vorinkubiert. Das entnommene Blut wurde sofort gründlich gemischt und für 15 Minuten im Eisbad durchgekühlt. Anschließend erfolgte eine Zentrifugation (*Allegra 2IR Centrifuge, Beckman/Coulter, Brea, USA*) bei 4° C und 3000 rpm für 15 Minuten. Vom Plasmaüberstand wurden zur Aliquotierung jeweils 500 µl abpipettiert und bei -80 ° C bis zum Tag der Analyse eingefroren. Vor Messung über ein Radioimmunassay erfolgte die Extraktion des gefrorenen Plasmas mit 70 %-igem Ethanol (vol/vol, Endkonzentration). Die carboxy-terminale GLP-1 Immunreaktivität erfolgte mit Antiserum 89390. Dieses bindet an den intakten, amidierten Carboxy-Terminus des GLP-1 7-36 Amids. Es hat eine sehr geringe Kreuzreaktivität von 0,01 % mit anderen carboxy-terminalen Fragmenten sowie eine Kreuzreaktivität von 89,5 % mit dem GLP-1 9-36 Amid, dem primären Metaboliten des DPP-IV vermittelten GLP-1 Abbaus. Die Summe der beiden Komponenten entspricht der totalen GLP-1-Konzentration und Sekretionsrate der duodenalen L-Zellen. Die Konzentrationsänderungen des gemessenen totalen GLP-1 entsprechen nach Glukosestimulation denen der aktiven GLP-1-Plasmakonzentration<sup>115</sup>.

### **2.3.2 Orale Glukose-Toleranztest (oGTT)**

Präoperativ und sechs Monate postoperativ wurde ein oraler Glukose-Toleranztest (oGTT) zur Bestimmung der glukosestimulierten Sekretion von totalem GLP-1, Insulin und C-Peptid durchgeführt. Die Patienten/Patientinnen wurden aufgefordert, innerhalb von fünf Minuten einen Glukose-Sirup (300 ml Saft Mono-/Oligosaccharid-

Gemisch, „Roche Accu-Chek Dextrose O.G-T.“) zu trinken. Dies entspricht nach enzymatischer Spaltung einer Menge von 75 g wasserfreier Glukose. Es folgten Blutentnahmen nach 30, 60 und 120 Minuten mit oben beschriebener Analytik der Parameter (totales GLP-1, Insulin und C-Peptid).

### 2.3.3 Kalkulationen

Zur Bestimmung der fraktionellen Betazellfläche wurden die Quotienten von C-Peptid/Glukose im Nüchtern-Zustand prä-/postoperativ herangezogen <sup>116</sup>. Bei dieser Methode nach Meier und al. handelt sich um ein praxistaugliches Verfahren, das eine präzise Abschätzung der Betazellfläche erlaubt. Die Präzision dieser Methode ist bei Patienten/Patientinnen mit Insulinresistenz, antidiabetischer Therapie und Adipositas vermindert <sup>116</sup>. Dennoch ist das Verfahren bildgebenden Untersuchungsmethoden überlegen <sup>116</sup>.

Mehreren Studien zufolge stellt die fraktionelle Betazellfläche die primäre Determinante der Betazellmasse dar <sup>116</sup>. Die Betazellmasse wurde daher über das Produkt aus fraktioneller Betazellfläche und parenchymalem Pankreasgewicht bestimmt, unter der üblichen Annahme, dass 1 cm<sup>3</sup> Pankreas Volumen 1 g parenchymalem Gewicht entsprechen <sup>90</sup>.

Zur Bewertung einer Insulin-Resistenz wurde das *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR)* herangezogen und über die Nüchtern-Plasmakonzentrationen von Glukose (G) und Insulin (I) berechnet <sup>117</sup>:

$$\text{Insulin-Resistenz} = I (\mu\text{U/ml}) \times G (\text{mmol/l}) / 22,5 \text{ beziehungsweise}$$

$$\text{Insulin-Resistenz} = I (\mu\text{U/ml}) \times G (\text{mg/dl}) / 405$$

Zur Beurteilung der Insulin-Sensitivität über Plasmakonzentrationen von Glukose und Insulin entsprechend den Zeitpunkten nach oGTT wurde der *zusammengesetzte Matsuda-Index (ISI comp)* verwendet <sup>118</sup>. Dieser weist im Unterschied zu anderen Indices, die lediglich die Nüchtern-Konzentrationen heranziehen, eine höhere Validität auf und korreliert stärker mit dem *Hyperinsulinemic euglycemic clamp (HEC)*. Der HEC gilt als Goldstandard zur Ermittlung der Insulin-Sensitivität; ist jedoch aus Zeit- und Kostenaufwand kaum realisierbar <sup>119</sup>.

$$ISI_{\text{(Matsuda)}} = 10000 / (\sqrt{G_0 \times I_0 \times G_{\text{mean}} \times I_{\text{mean}}})$$

$G_0$  = Nüchternplasmaglukosekonzentration (mg/dl)

$I_0$  = Nüchternplasmainsulinkonzentration (mIU/l)

$G_{\text{mean}}$  = mittlere Plasmaglukosekonzentration während des oGTT

$I_{\text{mean}}$  = mittlere Plasmainsulinkonzentration während des oGTT

## 2.4 Statistik

Die statistische Analyse erfolgte mit Hilfe der *Software SPSS Version 23.0 für Mac* und *R Software Version 3.3.2. für Windows*. Die Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung (SD) sowie Standardfehler des Mittelwerts (SEM) angegeben. Ein zweiseitiger t-Test wurde durchgeführt um signifikante Unterschiede prä-/postoperativ nachzuweisen. Mittels Standardmethode nach *Pearson* wurden die Zielvariablen prä-/postoperativ auf Korrelationen untersucht. Es wurde ein Signifikanzniveau von 5 % gewählt.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Entwicklung von BMI und HbA1c

11 Patienten/Patientinnen mit Adipositas Grad II/III und RYGB-Indikation wurden in die Studie eingeschlossen.

Präoperativ betrug das mittlere Alter  $43,5 \pm 10,0$  Jahre, das mittlere Körpergewicht  $136,5 \pm 21,7$  kg und der mittlere BMI  $47,2 \pm 5,3$   $\text{kg/m}^2$  (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung). Der mittlere HbA1c-Wert lag bei  $5,5 \pm 0,5\%$  (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung). Bei einer Patientin lag bei Studieneinschluss ein Diabetes mellitus Typ 2 mit HbA1c von 6,9 % unter Therapie mit dem oralen Antidiabetikum Metformin vor.

Sechs Monate nach RYGB zeigten sich signifikante Reduktionen von Körpergewicht, BMI und HbA1c. Das mittlere Körpergewicht wurde signifikant reduziert auf 102,9 (90,5-115,3) kg mit entsprechend verringertem BMI von 35,6 (32,3-39,0)  $\text{kg/m}^2$  (Mittelwert (95% CI),  $p < 0,001$ ). Der mittlere HbA1c-Wert wurde reduziert auf 5,1 (5,0-5,4)% (Mittelwert (95% CI),  $p = 0,024$ ).

Parameter	Mean $\pm$ SD (range) <i>n</i> =11
Age (yr)	$43.5 \pm 10.0$ (26.0-58.0)
Weight (kg)	$136.5 \pm 21.7$ (105.0-169.0)
BMI ( $\text{kg/m}^2$ )	$47.2 \pm 5.3$ (37.6-54.6)
HbA1c (%)	$5.5 \pm 0.5$ (5.0-6.9)

**Abbildung 10:** Patientencharakteristika zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses

#### 3.2 Entwicklung der metabolischen Parameter sowie der Betazellfunktion und der exokrinen Pankreasfunktion

Postoperativ zeigten sich keine statistisch signifikanten Veränderungen der Nüchternplasmaglukosespiegel, obwohl sich eine Tendenz zu einem postoperativen Abfall abzeichnete. Die Betazellfunktion wurde über die Surrogatparameter Insulin und C-Peptid bestimmt. Sowohl die Nüchternplasmaspiegel von Insulin (präoperativ

29,9 (18,3-41,5) mU/l) als auch jene von C-Peptid (präoperativ 2,9 (1,9-3,5) µg/l) wurden postoperativ signifikant reduziert auf 10,5 (8,6-12,3) mU/l (Mittelwert (95% CI),  $p=0,003$ ) beziehungsweise 1,8 (1,4-2,2) µg/l (Mittelwert (95% CI),  $p=0,023$ ). Die HOMA-IR-Werte zur Quantifizierung einer Insulin-Resistenz wurden nach RYGB signifikant reduziert von 7,7 (4,6-10,7) auf 2,5 (2,0-3,0) (Mittelwert (95% CI),  $p=0,003$ ). Die Matsuda Indices zur Einschätzung der Insulin-Sensitivität wurden postoperativ signifikant erhöht von 2,0 (0,9-3,1) auf 3,3 (2,3-4,3) (Mittelwert (95% CI),  $p=0,030$ ). Postoperativ bestand weiterhin eine pathologische Insulin-Sensitivität.

Es zeigten sich keine signifikanten Verbesserungen der Serum-Lipidspiegel, obwohl sich eine Tendenz zur postoperativen Abnahme der mittleren LDL-Konzentration von 117,1 (98,0-136,2) mg/dl auf 102,5 (81,5-123,4) mg/dl (Mittelwert (95% CI),  $p=0,056$ ) abzeichnete.

Weiterhin zeigten sich signifikante Konzentrationsabnahmen der Parameter ALT und Gamma GT ( $p<0,05$ ).

Sowohl prä-, als auch postoperativ zeigten sich erhöhte Lipasewerte. Diese wiesen aber eine signifikante Reduktion nach RYGB auf ( $p=0,044$ ). Die Konzentration der pankreasspezifischen Amylase lag prä- als auch postoperativ innerhalb des Referenzbereichs.

Die durchschnittliche hs-CRP-Konzentration lag präoperativ bei 0,6 (0,4-0,8) mg/dl und wurde postoperativ signifikant reduziert auf 0,3 (0,1-0,5) mg/dl (Mittelwert (95% CI),  $p=0,002$ )

Parameter	Before RYGB mean±SD (95 CI) n=11	6 months post RYGB mean±SD (95 CI) n=11	p
Weight (kg)	136.5±21.7 (121.9-151.0)	102.9±18.5 (90.5-115.3)	<0.001*
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	47.2±5.3 (43.7-50.8)	35.6±5.0 (32.3-39.0)	<0.001*
HbA1c (%)	5.5±0.5 (5.1-5.8)	5.1±0.3 (5.0-5.4)	0.004*
Fasting GLP-1 (pmol/l)	18.9±6.4 (14.6-23.2)	23.5±11.6 (15.7-31.4)	0.268
Fasting Glucose (mg/dl)	102.3±11.6 (94.5-110.1)	95.1±7.7 (90.0-100.3)	0.075
Fasting Insulin (mU/l)	29.9±17.3 (18.3-41.5)	10.5±2.8 (8.6-12.3)	0.003*
Fasting C-peptide (µg/l)	2.9±1.2 (1.9-3.5)	1.8±0.6 (1.4-2.2)	0.023*
Fasting C-peptide-to-glucose ( ng*ml <sup>-1</sup> *mg <sup>-1</sup> *dl)	0.03±0.01 (0.02-0.03)	0.02±0.01 (0.01-0.02)	0.035*
HOMA-IR	7.7±4.5 (4.6-10.7)	2.5±0.7 (2.0-3.0)	0.003*
ISI(comp)	2.0±1.6 (0.9-3.1)	3.3±1.5 (2.3-4.3)	0.030*
Fasting Triglycerides (mg/dl)	125.6±40.1 (98.7-152.6)	121.3±32.6 (99.4-143.2)	0.736
Fasting LDL-cholesterol (mg/dl)	117.1±28.4 (98.0-136.2)	102.5±31.1 (81.5-123.4)	0.056
Fasting HDL-cholesterol (mg/dl)	48.9±11.8 (41.0-56.8)	51.9±10.7 (44.8-59.1)	0.252
ALT (U/l)	35.8±20.4 (22.1-49.5)	25.5±7.8 (20.2-30.7)	0.049*
Gamma GT (U/l)	45.6±29.8 (25.6-65.7)	29.0±14.1 (19.5-38.4)	0.022*
Fasting Amylase (U/l)	20.3±6.1 (16.2-24.4)	17.9±6.4 (13.6-22.2)	0.175
Fasting Lipase (U/l)	141.5±25.7 (124.3-158.8)	122.1±25.0 (105.3-138.9)	0.044*
hs-CRP (mg/dl)	0.6±0.2 (0.4-0.8)	0.3±0.3 (0.1-0.5)	0.002*

**Abbildung 11:** Anthropometrische und metabolische Daten prä-/post-RYGB, Mittelwert±SD (95 CI). GLP-1, Glucagon-like peptide-1; ISI (comp),

Zusammengesetzter Matsuda-Index; ALT, Alanin-Aminotransferase; Gamma-GT, Gamma-Glutamyltranspeptidase; hs-CRP, high-sensitivity C-reaktives Protein.

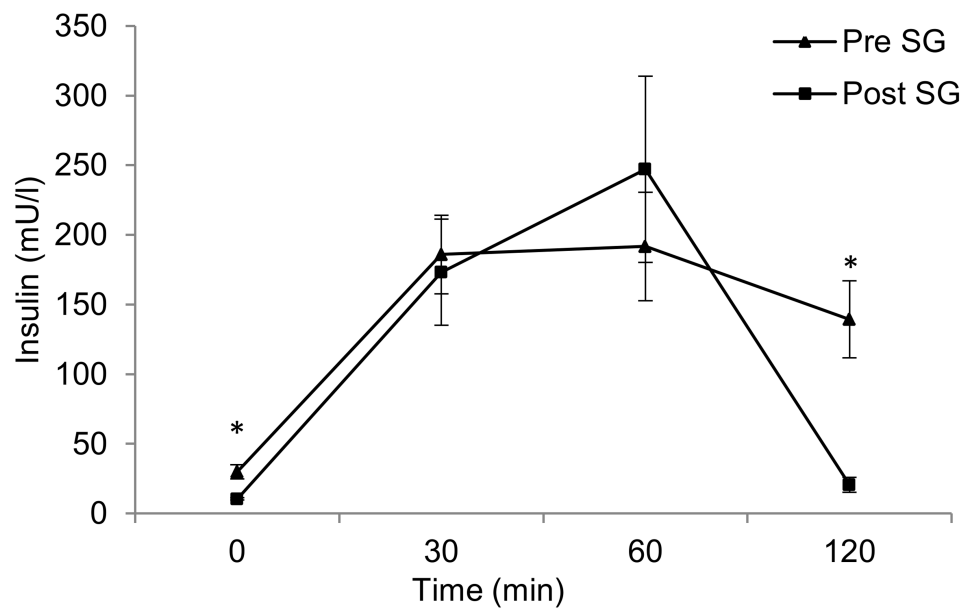
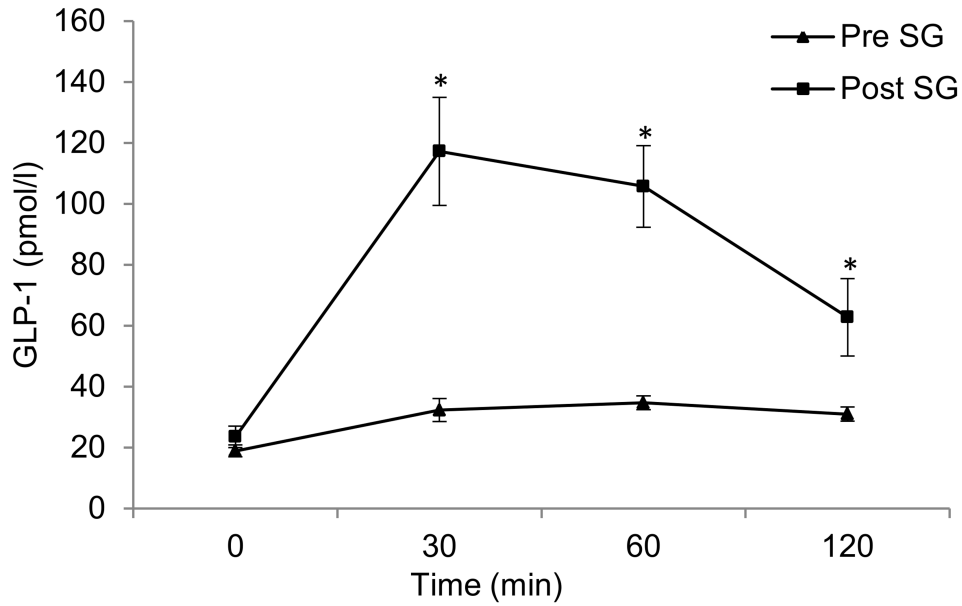
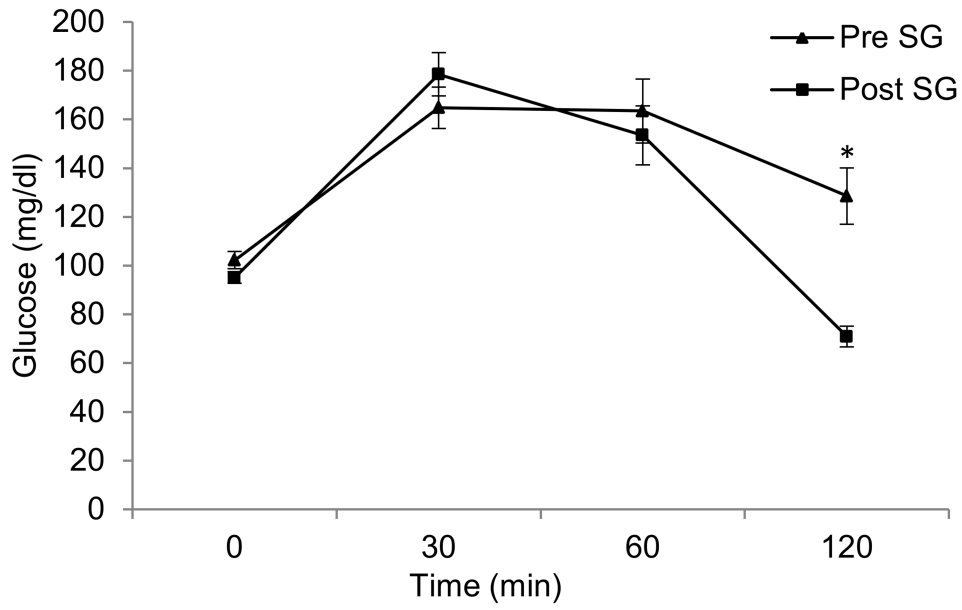
\*: Statistisch signifikanter Unterschied sechs Monate postoperativ nach RYGB

### **3.3 Entwicklung der glukosestimulierten Parameter total-GLP-1, Insulin und C-Peptid nach oGTT**

Die totalen GLP-1-Plasmakonzentrationen sind zu ihren jeweiligen Zeitpunkten nach oGTT in Abbildung 12 dargestellt.

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Nüchtern-GLP-1-Plasmakonzentrationen im prä-/postoperativen Vergleich. Jedoch ergab sich postoperativ ein signifikanter Anstieg der glukosestimulierten GLP-1-Antwort mit einem Peak 30 Minuten nach Glukose-Ingestion: Es zeigten sich Konzentrationserhöhungen um den Faktor 4 ( $p=0,007$ ). Die Plasmakonzentrationen von Glukose, Insulin und C-Peptid (ohne graphische Darstellung) 30 Minuten nach Glukose-Ingestion wiesen im prä-/postoperativen Vergleich keine relevanten Unterschiede auf. Jedoch ergaben die Analysen von Glukose ( $p=0,001$ ), Insulin ( $p=0,003$ ) und C-Peptid ( $P=0,029$ ) 120 Minuten nach Glukose-Ingestion postoperativ jeweils signifikant niedrigere Werte.

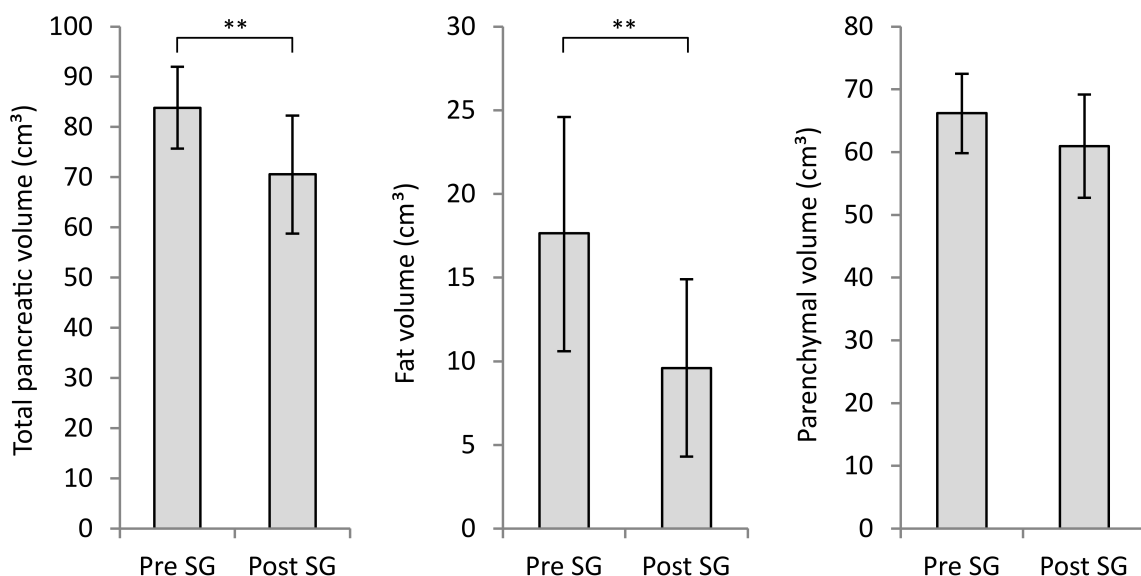




**Abbildung 12:** Plasmaglukosekonzentration (mg/dl), Total GLP-1 und Insulinkonzentration während des oGTT zu entsprechenden Zeitpunkten nach Glukose-Ingestion vor (Dreieck) und nach (Quadrat) RYGB. Pre SG: pre surgery, Post SG: post surgery

### 3.4 Entwicklung der Volumina von Pankreas und viszeralem Fettgewebe

Postoperativ zeigte sich eine signifikante Abnahme des viszeralen Fettvolumens von 5823,7 (4411,6-7235,7) cm<sup>3</sup> auf 3031,1 (1866,3-4195,9) cm<sup>3</sup> (Mittelwert (95% CI), p<0,001). Weiterhin ergab sich eine Abnahme des totalen Pankreasvolumens von 83,8 (75,7-92,0) cm<sup>3</sup> auf 70,5 (58,8-82,3) cm<sup>3</sup> (Mittelwert (95% CI), p=0,001). Der postoperative Abfall des totalen Pankreasvolumens war begleitet durch eine signifikante Abnahme des Fettgehalts von 17,6 (10,6-24,6) cm<sup>3</sup> auf 9,6 (4,3-14,9) cm<sup>3</sup> (Mittelwert (95% CI), p=0,001). Bei der Analyse des parenchymalen Volumens zeichnete sich eine ähnliche, aber nicht signifikante Tendenz zur postoperativen Abnahme ab (p=0,098). Die prä-/postoperativen Verteilungen der Volumina des totalen Pankreas, des Fettgehalts sowie des Pankreasparenchyms sind in den nachfolgenden Balkendiagrammen dargestellt.

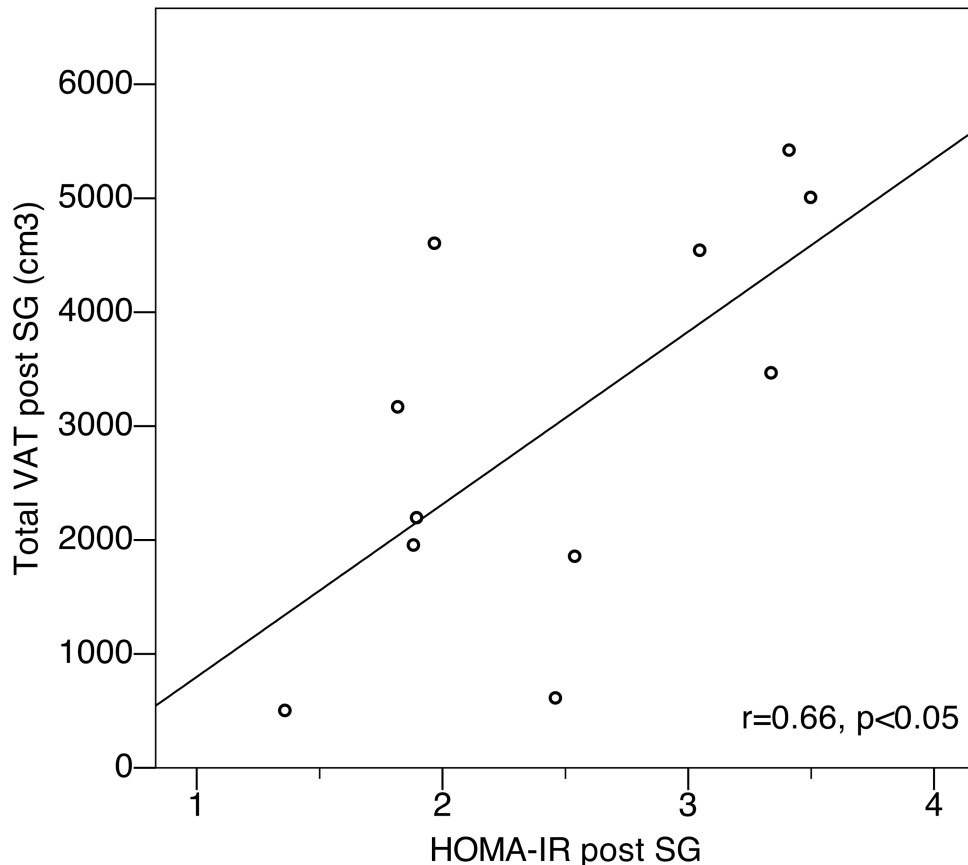


**Abbildung 13:** Veränderungen der Pankreas Volumina nach RYGB. Das totale Pankreasvolumen, Fettvolumen und das parenchymale Volumen sind dargestellt als

Mittelwerte (95% CI). Das totale Pankreasvolumen und das Fettvolumen waren sechs Monate nach RYGB reduziert. n=11, \*\*p<0,01. Pre SG: pre surgery, Post SG: post surgery

### **3.5 Korrelation von viszeralem Fettvolumen mit Insulin-Resistenz, -Sensitivität und –Sekretion und Korrelation von Pankreasfettvolumen mit Insulin-Resistenz, -Sensitivität und – Sekretion**

Es ergab sich keine Korrelation zwischen der postoperativen Reduktion des Pankreasfettvolumens und den Indices für Insulin-Resistenz, -Sensitivität und -Sekretion. Lediglich die Abnahme des viszeralen Fettvolumens korrelierte positiv mit einer Abnahme der HOMA-IR-Werte. Es ergab sich ein Korrelationskoeffizient  $r=0,655$ ,  $p=0,029$ .



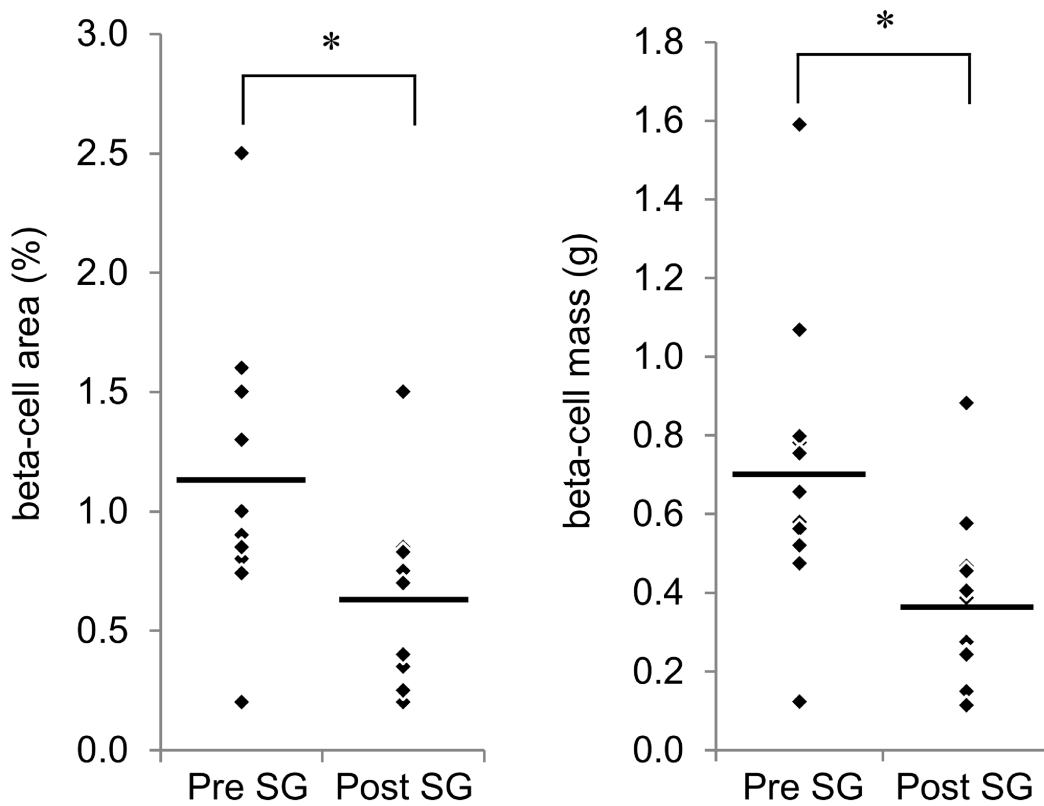
**Abbildung 14:** Korrelation zwischen dem totalen viszeralen Fettvolumen (VAT) und HOMA-IR nach RYGB. Pre SG: pre surgery, Post SG: post surgery. n=11, r=0,66, p<0,05

### 3.6 Entwicklung der Betazellfläche und Betazellmasse

Zur Bestimmung der fraktionellen Betazellfläche wurden die Quotienten von C-Peptid/Glukose im Nüchtern-Zustand prä-/postoperativ entsprechend der Methode nach Meier und al. herangezogen <sup>116</sup>. Postoperativ zeigte sich eine signifikante Abnahme des mittleren Quotienten C-Peptid/Glukose von  $0,03 \pm 0,01 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{mg} \cdot \text{dl}^{-1}$  auf  $0,02 \pm 0,01 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{mg} \cdot \text{dl}^{-1}$  (Mittelwert und Standardabweichung  $p=0,035$ ) mit Abnahme der fraktionellen Betazellfläche von 1,1 % auf 0,6 % ( $p=0,028$ ).

Die Betazellmasse wurde nach Meier und al. über das Produkt aus fraktioneller Betazellfläche und parenchymalem Pankreasgewicht bestimmt, unter der Annahme, dass  $1 \text{ cm}^3$  Pankreas Volumen  $1 \text{ g}$  parenchymalem Gewicht entsprechen <sup>120, 90</sup>. Das mittlere parenchymale Pankreasvolumen war 7,9 % niedriger nach RYGB. In der

Folge war die mittlere Betazellmasse postoperativ 47 % geringer (0,72 g präoperativ und 0,38 g postoperativ,  $p=0,016$ ).



**Abbildung 15:** Verteilung der fraktionellen Betazellfläche und der Betazellmasse vor und nach RYGB. Pre SG: pre surgery, Post SG: post surgery.  $n=11$ ,  $*p<0,05$

## 4 Diskussion

### 4.1 Ergebnisdiskussion

Adipositas führt zu einer Akkumulation von Fett in verschiedenen Organen. Zentraler Bestandteil der pathophysiologischen Auswirkungen ist die Entwicklung einer Lipomatose von Leber und Pankreas bei erhöhtem BMI.

Adipositaschirurgie stellt aktuell die einzige Therapieform dar, die bei maligner Adipositas zu einem ausreichenden und langfristigen Gewichtsverlust mit Schwund ektooper Fettakkumulationen führt<sup>45,46,121</sup>. Klinische Studien über eine vermutete Reversibilität einer adipositasinduzierten Fettakkumulation im Pankreas nach RYGB sind bis dato rar und die konkreten Auswirkungen einer RYGB-induzierten Gewichtsreduktion auf das Pankreas noch nicht abschließend geklärt<sup>23</sup>.

Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung des Pankreas hinsichtlich möglicher Veränderungen von totalem Volumen sowie Gewebe- und Fettvolumina. Es erfolgten Analysen von Betazellmasse, Insulinsekretion sowie Insulinsensitivität sechs Monate nach RYGB.

Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser Arbeit chronologisch diskutiert. Dabei wird Bezug zu bisher bekannten Daten hergestellt und die Arbeit in einen Gesamtkontext gestellt.

Erwiesen sind Zunahmen des totalen Pankreasvolumens sowie des Pankreasfettvolumens mit steigendem BMI. Eine adipositasinduzierte Zunahme des Pankreasvolumens lässt sich hauptsächlich auf eine Zunahme des Fettgehalts im Sinne einer Pankreaslipomatose zurückführen<sup>21</sup>. Dies konnte sowohl in invasiven Autopsiestudien, als auch in nicht-invasiven radiologischen Studien beobachtet werden<sup>15,21</sup>. Saisho und al. postulierten in ihrer Studie bei gesunden Normalgewichtigen zwischen 20-60 Jahren ein durchschnittliches totales Pankreasvolumen von 48,3 cm<sup>3</sup> bei Frauen beziehungsweise 56,4 cm<sup>3</sup> bei Männern. In der gleichen Studie wurden bei Adipositas (BMI>30 kg/m<sup>2</sup>) ein um 32 % erhöhtes totales Pankreasvolumen und ein um 68 % erhöhter Fettgehalt festgestellt. In dieser Arbeit konnten bei unserem morbid adipösen Patientenkollektiv präoperativ ebenfalls deutlich erhöhte totale Pankreasvolumina und Fettvolumina nachgewiesen werden: Gemäß unserer Daten lagen präoperativ ein durchschnittliches totales

Pankreasvolumen von  $83,8 \pm 3,7 \text{ cm}^3$  und ein Fettgehalt von  $17,6 \pm 3,1 \text{ cm}^3$  vor.

Nach RYGB zeigten das durchschnittliche Körpergewicht und der durchschnittliche BMI wie erwartet eine signifikante Abnahme. Es zeigte sich eine Adipositas Grad II mit einem BMI von  $35,6 \pm 5,0 \text{ kg/m}^2$ .

Aus einer relevanten Reduktion des BMI lassen sich konsekutive Abnahmen einzelner Organvolumina vermuten. Zentraler Bestandteil dieser Arbeit war die magnetresonanztomographische Untersuchung des Pankreas hinsichtlich möglicher Veränderungen von totalem Volumen sowie Gewebe- und Fettvolumina nach RYGB. Des Weiteren erfolgten magnetresonanztomographische Analysen des viszeralen Fettvolumens im prä-/postoperativen Vergleich.

Erwartungsgemäß konnten in dieser Arbeit signifikante Reduktionen des viszeralen Fettvolumens, des totalen Pankreasvolumens sowie des Pankreasfettvolumens festgestellt werden. Die magnetresonanztomographischen Analysen ergaben im prä-/postoperativen Vergleich bei einer Abnahme des BMI um  $12 \text{ kg/m}^2$  eine Abnahme des Fettgehalts um 45 %. Dagegen zeigten sich keine signifikanten Veränderungen des parenchymalen Volumens, wobei sich auch hier insgesamt eine Tendenz zur postoperativen Reduktion abzeichnete. Dieses Ergebnis passt zum Umkehrschluss der beschriebenen Volumenzunahme im Pankreas bei Adipositas: So lässt sich eine adipositasinduzierte Volumenzunahme im Pankreas hauptsächlich auf eine Zunahme des Fettgehalts zurückführen <sup>21</sup>.

In einer PET-CT-Studie von Saisho und al. zum Einfluss von Adipositaschirurgie auf das Pankreas zeigten sich ähnliche Ergebnisse wie in dieser Studie. Saisho und al. konnten bei einer Reduktion des BMI um  $10 \text{ kg/m}^2$  eine 40 %-ige Abnahme des pankreatischen Fettgehalts feststellen. Wie in dieser Arbeit ergaben sich auch in der Studie von Saisho und al. postoperativ keine signifikanten Veränderungen des parenchymalen Volumens. <sup>15</sup>. Eine andere radiologische Studie kam zu einem ähnlichen Ergebnis mit einer Abnahme des Fettgehalts um 44 % <sup>122</sup>. Auch nach Schlauchmagenbildung sind sechs Monate postoperativ mit einer Reduktion des Pankreasvolumens und Rückgang einer vorbestehenden Pankreaslipomatose ähnliche Entwicklungen beschrieben <sup>123</sup>. MRT-basierte Populationsdaten zum Pankreasfettgehalt finden sich bisher nur begrenzt. Dennoch kann die in dieser Arbeit sechs Monate postoperativ nachgewiesene starke Reduktion des

Pankreasvolumens als Hinweis auf den Rückgang einer Pankreaslipomatose mit annähernd normwertigem Fettgehalt gewertet werden. In einer Autopsie-Studie von Ogilvie und al. zur Evaluation einer Pankreaslipomatose wurde der Pankreas Fettgehalt sowohl von adipösen als auch nicht-adipösen Patienten/Patientinnen bestimmt. Hier zeigte sich bei adipösen Patienten/Patientinnen ein durchschnittlicher Fettgehalt von 17,1 % und bei nicht adipösen ein deutlich niedriger Fettgehalt von 9,3 %<sup>124</sup>. In dieser Arbeit waren ähnliche Werte zu verzeichnen. Präoperativ lag der Fettgehalt bei durchschnittlich 20 % und wurde sechs Monate postoperativ reduziert auf durchschnittlich 12,6 %. Im Vergleich zu dem nach Ogilvie und al. erhobenen „Normwert“ von 9,3 % lag damit postoperativ nur noch ein diskret erhöhter Fettgehalt vor. Als mögliche Ursache für die Fettgehaltreduktion wird eine verminderte Aufnahme von Fettsäuren nach RYGB diskutiert. Weiterhin kommt es durch einen verringerten Energiebedarf mutmaßlich zu Veränderungen entsprechender Transportproteine für Fettsäuren<sup>125,126</sup>. Einige radiologische MRT-Studien lassen vermuten, dass das Ausmaß der Gewichtsreduktion entscheidend für eine Beeinflussung des pankreatischen Fettgehalts ist. So scheint beispielsweise eine geringe, nur 5 %-ige Reduktion des BMI keine signifikante Änderung des pankreatischen Fettgehalts zu bewirken<sup>127</sup>. In anderen Studien wurde dagegen keine spezifische Korrelation zwischen einer Gewichtsreduktion und einer Abnahme des Fettgehalts im Pankreas nachgewiesen<sup>125,128</sup>. Es ist daher zu vermuten, dass noch andere Mechanismen nach RYGB die Pankreasmorphologie und -funktion beeinflussen. Beispielsweise könnten Veränderungen der gastrointestinalen Hormonsekretion, wie zum Beispiel GIP den Fettgehalt im Pankreas beeinflussen. So konnte in einer Tierstudie bei adipösen Mäusen eine Akkumulation von viszeralem und subkutanem Fett mit erhöhter Sekretion von GIP nachgewiesen werden<sup>129</sup>. Weiterhin stellten Steven und al. in einer klinischen Studie mit Patienten/Patientinnen mit Diabetes Typ 2 acht Wochen nach RYGB bei einem relevantem Gewichtsverlust einen reduzierten Triglyzeridgehalt im Pankreas fest<sup>115</sup>. In der Kontrollgruppe mit normaler Glukosetoleranz waren trotz Abnahme des BMI um 5 kg/m<sup>2</sup> keine Veränderungen des Fettgehalts nachweisbar. Steven und al. postulieren daher, dass ein erhöhter Fettgehalt im Pankreas auf einer diabetischen Stoffwechsellage beruht und nicht primär durch eine Adipositas bedingt ist<sup>115</sup>. Pezzilli und al. vertreten diesbezüglich eine andere Auffassung. Sie führen einen erhöhten Fettgehalt im Pankreas ursächlich auf eine Adipositas zurück und erachten



den Prozess nicht durch einen Diabetes bedingt <sup>21</sup>. Diese Einschätzungen ließen sich in dieser Arbeit nicht evaluieren, da innerhalb unseres kleinen Patientenkollektivs nur eine Patientin mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen war. Im Vergleich zu den anderen Patienten/Patientinnen ohne Diabetes war bei dieser Patientin bereits präoperativ der absolute Fettgehalt im Pankreas vermindert und auch die postoperative Reduktion des absoluten Fettgehalts im Pankreas fiel geringer aus. Der erwiesene antidiabetogene Effekt von RYGB ließ sich bei nur einer Patientin mit Diabetes natürlich nicht reproduzieren. Dennoch ist anzumerken, dass bei der eingeschlossenen Patientin mit Diabetes postoperativ eine relevante HbA1c-Reduktion zu verzeichnen war (von 6,9 % auf 5,8 %).

Sowohl eine Insulinresistenz, als auch eine Adipositas sind mit einer systemischen Inflammation assoziiert <sup>130</sup>. Diese wird bedingt durch eine Akkumulation toxischer Metabolite und führt langfristig unter anderem zu einem erhöhten Pankreatitisrisiko <sup>13,26</sup>. Diskutiert wird dieses Konzept unter dem Begriff *Lipotoxizität*. Vor diesem Hintergrund erfolgten Analysen der exokrinen Pankreasenzyme Lipase und Amylase. Sowohl prä-, als auch postoperativ zeigten sich erhöhte Lipasewerte. Diese wiesen aber eine signifikante Reduktion nach RYGB auf ( $p < 0,05$ ). Die Konzentration der pankreaspezifischen Amylase lag prä- als auch postoperativ innerhalb des Referenzbereichs. In Zusammenschau der Ergebnisse kann möglicherweise eine adipositas-assoziierte Pankreasschädigung mit konsekutiv gesteigerten Lipasespiegeln auf dem Boden einer Fettakkumulation angenommen werden.

Die rasche Regeneration dieses adipositas-induzierten chronischen „Entzündungszustands“ mit verringerten hs-CRP-Spiegeln nach Gewichtsreduktion ist bekannt <sup>57</sup>. Entsprechend konnten auch in dieser Studie postoperativ nach Gewichtsabnahme niedrigere hs-CRP-Konzentrationen gemessen werden. Dabei muss beachtet werden, dass bei unserem Patientenkollektiv bereits präoperativ die durchschnittliche hs-CRP-Konzentration im unteren Referenzbereich lag.

Der antidiabetogene Effekt von RYGB wird neben mechanischer Restriktion und kalorischer Malabsorption vor allem auf veränderte Konzentrationen gastrointestinaler Hormone, darunter vornehmlich GLP-1, zurückgeführt. <sup>47,54,131</sup>. Auch in dieser Arbeit konnte postoperativ wie in vorangegangenen Studien ein signifikanter Anstieg der glukosestimulierten GLP-1-Antwort mit einem Peak 30 Minuten nach Glukose-Ingestion gezeigt werden <sup>77,79</sup>.

Bei einem sehr kleinen Patientenkollektiv wurden in dieser Arbeit nach RYGB eine reduzierte Betazellfläche und eine reduzierte Betazellmasse bei erhöhten GLP-1-Plasmakonzentrationen festgestellt. Bis vor kurzem wurden proliferative Effekte von GLP-1 diskutiert, die möglicherweise zur Induktion einer Betazellproliferation und einer Modifikation der exokrinen Enzymsekretion (Amylase/Lipase) führen<sup>74,91</sup>. In einigen präklinischen und klinischen Studien wurde vermutet, dass eine Erhöhung der GLP-1-Plasmakonzentration möglicherweise zur Entwicklung einer chronischen Pankreatitis mit erhöhter duktaler Zellreplikation beiträgt<sup>90</sup>. Auch nach Pharmakotherapie sowohl mit GLP-1-Rezeptor-Agonisten als auch mit DPP-IV-Inhibitoren wurde ein Anstieg der exokrinen Pankreasenzyme beschrieben<sup>94,132</sup>. In einer Tierstudie mit Mäusen wurde nach einer inkretin-basierten Therapie mit Exenatid zudem die Entwicklung von azinär-duktalem, muzinösen Metaplasien, Atypien und Neoplasien beobachtet<sup>133,134</sup>. Nach aktuellen Literaturdaten wird angenommen, dass eine Adipositas bei Patienten/Patientinnen ohne Diabetes mit einer moderaten Expansion der Betazellmasse assoziiert ist. Dabei muss angemerkt werden, dass eine Quantifizierung der Betazellmasse beim Menschen methodisch schwierig ist, sodass diesbezüglich wenig Evidenz besteht. Zugrundeliegende Mechanismen einer vermuteten Betazellexpansion umfassen eine erhöhte Replikationsrate sowie Neogenese<sup>17,18</sup>.

Eine daraus zu vermutende Reduktion der Betazellmasse nach Gewichtsreduktion konnte in dieser Studie nachgewiesen werden: Bei unserem Patientenkollektiv zeigte sich sechs Monate nach RYGB eine Reduktion der Betazellmasse um 47%. Die postoperativ ebenfalls verringerten Konzentrationen von Nüchtern-Insulin und C-Peptid können als Konsequenz einer reduzierten Betazellmasse und eines möglicherweise postoperativ verringerten Insulinbedarfs interpretiert werden.

Unsere Ergebnisse gehen einher mit Daten von Meier und al., in deren Studien sich kein Hinweis auf eine ursprünglich vermutete Betazell-Proliferation trotz erhöhten GLP-1-Plasmakonzentrationen nach RYGB ergab<sup>116</sup>.

Aufgrund der geringen Fallzahl dieser Studie ließ sich keine Aussage bezüglich einer möglichen Korrelation zwischen der postoperativen Reduktion des Pankreasfettvolumens und den Indices für Insulin-Resistenz, -Sensitivität und -Sekretion machen. Lediglich die Abnahme des viszeralen Fettvolumens nach RYGB korrelierte positiv mit einer Abnahme der HOMA-IR-Werte. Auch Lim und al. konnten

in ihrer Studie mit 11 Typ 2 Diabetes Patienten/Patientinnen nach Kalorienrestriktion keine Korrelation zwischen Insulin-Sekretion und Pankreasfettgehalt nachweisen. Dabei zeigte sich nach Diät ebenfalls eine normalisierte Betazellfunktion. Zudem konnte eine verbesserte hepatische Insulin-Sensitivität nachgewiesen werden <sup>135</sup>. Analog konnten auch Umemura und al. in ihrer Studie mit Patienten/Patientinnen nach Schlauchmagenbildung keine Korrelation zwischen einem verringerten Pankreasvolumen und veränderten Insulinkonzentrationen nachweisen, sodass möglicherweise individuelle lipotoxische Toleranzgrenzen angenommen werden können <sup>123</sup>. In anderen Studien wurde dagegen ein Zusammenhang zwischen einer Betazelldysfunktion und einer Pankreaslipomatose beschrieben <sup>16</sup>. Demnach sei bei adipösen Patienten/Patientinnen ohne Diabetes ein erhöhter Pankreasfettgehalt mit erhöhten Insulin-Spiegeln assoziiert. Bei adipösen Individuen ohne Diabetes ist ein fast linearer Zusammenhang zwischen BMI und Nüchterninsulin-Sekretion beziehungsweise den entsprechenden glukosestimulierten Insulin-Antworten nach Glukose-Ingestion beschrieben <sup>18</sup>. Dazu passend zeigten unsere Daten nach reduziertem BMI eine verringerte Nüchterinsulin-Sekretion. Konsekutiv wurde bei einer reduzierten Betazellmasse und einer verringerten Nüchterinsulin-Sekretion nach RYGB auch eine reduzierte C-Peptid-Konzentration festgestellt.

Zusammenfassend konnte in dieser Arbeit basierend auf einem sehr kleinen Patientenkollektiv gezeigt werden, dass ein RYGB-induzierter Gewichtsverlust mit Veränderungen sowohl von Pankreasmorphologie, als auch -funktion assoziiert ist: Es ergaben sich Hinweise für die Reversibilität einer Pankreaslipomatose und eine Reduktion der Betazellmasse. Eine RYGB-induzierte Gewichtsreduktion mit nachfolgenden GLP-1-Erhöhungen führt gleichzeitig zu einer Abnahme von Pankreasvolumen, Betazellmasse und Insulinsekretion.

Die Hintergründe und Zusammenhänge sind noch nicht ausreichend verstanden und erfordern weitere klinische und histopathologische Studien. Insbesondere besteht Interesse an der Untersuchung des mittel- und langfristigen Einflusses von GLP-1 auf die Betazellmasse um die Adaptationsvorgänge der Betazellen nach RYGB weiter zu verstehen.

## 4.2 Limitationen und Diskussion alternativer Methoden

Die Limitationen dieser Arbeit werden im Folgenden ausgeführt. Dabei steht hauptsächlich die Präzision der MRT-Bildgebung zur Bestimmung der Pankreasvolumina und des Fettgehalts im Vordergrund. Die Magnetresonanztomographie ist eine nicht-invasive strahlenfreie Methode zur hochauflösenden Bildgebung verschiedener Organstrukturen und erlaubt eine quantitative und differenzierte Erfassung von Organ- und Gewebevolumina. Im Vergleich zu invasiven Gewebestudien weist die MRT, so wie andere bildgebende Verfahren eine geringere Akkuranz auf. Eine Reihe an Kontraindikationen hat eine beschränkte Anwendung zur Folge.

Die Spule der konventionellen Geräte weist einen Durchmesser von circa 50 cm auf. Daraus ergibt sich eine begrenzte Einsatzmöglichkeit insbesondere für adipöse Patienten/Patientinnen, wenn die Körperfülle diesen Rahmen im übertragenen Sinne „sprengt“. Bewegungsartefakte sind durch die relativ langen Liegezeiten ohnehin unvermeidbar und werden bei adipösen Patienten/Patientinnen durch die Konfrontation mit der sehr engen Spule und Röhre verstärkt.

Eine andere wichtige Limitation ergibt sich aus der Tatsache, dass das Volumen des parenchymalen Pankreas magnetresonanztomographisch nur indirekt über den Fettgehalt ermittelt werden kann.

Das am meisten verbreitete, resonanztomographische Verfahren zur Fettquantifizierung ist das *chemical shift imaging*: Basierend auf der unterschiedlichen Resonanzfrequenz von Wasser und Fett wird eine selektive Sättigung des spektralen „peaks“ von Wasser oder Fett (*chemical shift, chemische Verschiebung*) ermöglicht. Dabei werden sogenannte in-Phase-Bilder und opposed/out-of-Phase-Bilder generiert<sup>104,136</sup>. In dieser Arbeit wurde die Zwei-Echo-Dixon-Technik verwendet. Dixon ermöglichte erstmalig die Aufspaltung eines Protonensignals mit den Komponenten Fett und Wasser in zwei verschiedene Bilddatensätze<sup>108</sup>. Die exakte Differenzierung des Fett- beziehungsweise Wassersignals mit in- und opposed/out-of-Phase-Bildgebung ist generell anfällig für Magnetfeldinhomogenitäten: So wird an dieser Methode der zur Verzerrung führende T2\*-Signalverlust während der TE-Intervalle kritisiert<sup>108,137,138</sup>. Bei der Verwendung von nur zwei Echozeiten ist eine Berücksichtigung des T2\*-Abfalls jedoch nicht

möglich. Für eine möglichst genaue Bestimmung des Fettgehalts wird daher eine Methode mit mehreren Echozeiten, zum Beispiel die Drei-Echo-Dixon-Technik, empfohlen. Insgesamt hat die Dixon-Technik weiterhin den Nachteil, dass die Untersuchung verhältnismäßig lange dauert und so vermehrt Bewegungsartefakte auftreten.

Als sensitivste Methode zur nicht-invasiven Quantifizierung des Fettgehalts gilt die MR-Protonenresonanz-Spektroskopie ( $^1\text{H-MRS}$ )<sup>2,21</sup>. Dabei wird die Verschiebung der Resonanzfrequenzen einzelner Moleküle entsprechend ihres chemischen Aufbaus gemessen. Neben der Bestimmung des gesamten Fettgehalts ist mit dieser Methode auch eine Quantifizierung der gesättigten und ungesättigten Fettsäuren möglich. Die Protonen in den Acylgruppen der Organtriglyzeride werden in einem Voxel direkt gemessen und als Peaks dargestellt. Ein „Single-Voxel-Verfahren“ ist jedoch nicht für einen anatomischen Informationsgewinn geeignet. Dieser ist nur mit einer sehr zeitaufwendigen Multi-Voxel-Spektroskopie möglich.

Auch die native Computertomographie eignet sich gut zur Detektion fokaler Verfettungen, wobei die Abgrenzung zu einem malignen Prozess schwierig ist. Ansätze zu einer Quantifizierung haben sich aufgrund der Strahlenexposition nicht durchgesetzt. Die Computertomographie wird allerdings als präziseste Methode zur Bildgebung des Pankreas, insbesondere zum Nachweis von Pankreatitiden und Pankreastumoren erachtet<sup>139</sup>. Weiterhin kann die CT-graphische Bestimmung der Vaskularisierung im Pankreas genutzt werden um Aussagen über den Glukosestoffwechsel zu treffen<sup>123</sup>.

Eine weitere Limitation dieser Studie besteht darin, dass die Messungen der Pankreasvolumina jeweils nur einmalig erfolgt sind und nicht wiederholt wurden. Für eine möglichst hohe Präzision wurden die ROIs anhand anatomischer Leitstrukturen vom immer gleichen Untersucher erstellt. Die Abgrenzung des Pankreas ist grundsätzlich durch Bewegungsartefakte erschwert und generiert dadurch Unterschätzungen des Volumens. Auch die verwendete Schichtdicke, in diesem Fall, 4 mm sowie die Größe der Lücken zwischen den Schichten, sogenannte *interslice gaps* stellen in diesem Zusammenhang weitere Fehlerquellen dar.

Weiterhin muss die Diversität des Pankreasvolumens bezüglich Alter und Geschlecht berücksichtigt werden. Nach jüngsten MRT-Studien wird angenommen, dass das

Volumen zwischen 20 und 60 Jahren konstant bleibt und mit steigendem Alter ab 60 Jahren abnimmt. Zwischen den Geschlechtern scheint es nach aktueller Datenlage keine Unterschiede zu geben <sup>21</sup>. Das Durchschnittsalter in dieser Studie betrug  $43,5 \pm 10$  Jahre, sodass der Einfluss des Alters in dieser Studie vernachlässigt werden kann.

Zur Bestimmung der fraktionellen Betazellfläche wurden die Quotienten von C-Peptid/Glukose im Nüchtern-Zustand prä-/postoperativ herangezogen <sup>116</sup>. Die Datenlage zu diesem Verfahren ist begrenzt. Es handelt sich um ein praxistaugliches Verfahren, das eine Abschätzung der Betazellfläche erlaubt. Die Präzision dieser Methode ist bei Patienten/Patientinnen mit Insulinresistenz, antidiabetischer Therapie und Adipositas vermindert <sup>116</sup>. Eine genauere Bestimmung ist beispielsweise über Arginin-stimulierte Konzentrationsmessungen von Insulin- und C-Peptid möglich <sup>140</sup>. Dennoch ist das in dieser Arbeit gewählte Verfahren bildgebenden Untersuchungsmethoden überlegen <sup>116</sup>.

Weiterhin stellt die geringe Fallzahl dieser Studie (n=11) eine Limitation für die Reliabilität der Daten dar. Der prä-/postoperative Unterschied war dennoch groß genug, um statistisch signifikante Ergebnisse zu erzielen. Es handelt sich um eine Pilotstudie, auf deren Datenlage basierend Anschlussarbeiten geplant werden können.

## 5 Zusammenfassung

Im Fokus der aktuellen gesundheitspolitischen Herausforderungen steht Adipositas samt ihrer assoziierten Begleiterkrankungen mit weltweit zunehmender Prävalenz. Adipositas ist unter anderem der entscheidende Promotor für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2. Maßgeblich für die Pathophysiologie der assoziierten Begleiterkrankungen ist die Lokalisation einer vorausgehenden Fettakkumulation. Diese manifestiert sich in einem erhöhten Triglyzeridgehalt im Parenchym, vornehmlich von Leber sowie Skelettmuskulatur und geht mit einer peripheren Insulinresistenz einher. Auch eine Fettakkumulation im Pankreas bewirkt über einen Funktionsverlust der Betazellen eine periphere Insulinresistenz<sup>13</sup>. In präklinischen und klinischen Studien wurden bei Patienten/Patientinnen mit Adipositas in diesem Zusammenhang Zunahmen des totalen Pankreasvolumens, des Gewebevolumens sowie des Fettvolumens festgestellt<sup>17,21,23,24</sup>.

Der Umkehrschluss, also die Reversibilität einer adipositasinduzierten Fettakkumulation im Pankreas mit entsprechenden Abnahmen der Gewebekomponenten nach Gewichtsverlust ist noch nicht abschließend geklärt und stellt den Ausgangspunkt dieser Arbeit dar. Potenziell scheint eine moderate Fettakkumulation nach Gewichtsabnahme reversibel zu sein<sup>21,23</sup>. Daten bezüglich Ausmaß und Verlauf sind noch rar.

Die aktuell einzige Therapieform, die bei maligner Adipositas zu einem ausreichenden, langfristigen Gewichtsverlust führt und eine Besserung der Begleiterkrankungen schafft, stellen adipositaschirurgische Verfahren dar<sup>45,46,121</sup>. Der Roux-en-Y Magenbypass (RYGB) wird in Deutschland mit am häufigsten durchgeführt.

Genaue Mechanismen des RYGB werden derzeit kontrovers diskutiert und umfassen eine Modifikation der intestinalen Hormonfreisetzung, darunter vornehmlich Glucagon-like Peptid-1 (GLP-1), eine veränderte Nahrungspräferenz, eine Veränderung des Gallensäure-Stoffwechsels sowie ein verändertes Mikrobiom<sup>43,47,54,131</sup>. Patienten/Patientinnen zeigen im postoperativen Verlauf nach RYGB noch vor Beginn eines signifikanten Gewichtsverlustes eine verbesserte Glukosehomöostase mit deutlicher Erhöhung der endogenen Konzentration von GLP-1<sup>77,79</sup>. Ein vermeintlich proliferatives Potenzial von GLP-1, das möglicherweise

zu einer Erhöhung von Volumen und Masse im Pankreas führt, kann nach aktueller Datenlage vernachlässigt werden <sup>64,65,67,70</sup>.

Zielsetzung dieser Arbeit war die Untersuchung des Pankreas hinsichtlich möglicher Veränderungen von totalem Volumen sowie Gewebe- und Fettvolumina. Weiterhin erfolgten Analysen von Betazellmasse, Insulinsekretion sowie Insulinsensitivität sechs Monate nach RYGB.

Die Arbeit basiert auf einer prospektiven Pilotsudie, in die 11 RYGB-Patienten/-Patientinnen eingeschlossen wurden. Präoperativ sowie sechs Monate postoperativ wurden im Rahmen eines oralen Glukose-Toleranz-Tests (oGTT) GLP-1-Plasmakonzentrationen nach Glukosestimulation gemessen. Weiterhin wurden Parameter des Glukosemetabolismus, Insulinindices mit Bestimmung der fraktionellen Betazellfläche sowie Parameter der endokrinen und exokrinen Pankreasfunktion erhoben.

Mittels Magnet-Resonanz-Tomographie (3 Tesla) mit T2- und DIXON-Sequenz wurden Volumina des Pankreasparenchyms und des viszeralen Fettgewebes (VAT) bestimmt. Die Betazellmasse wurde über das Produkt aus fraktioneller Betazellfläche und parenchymalem Pankreasgewicht ermittelt.

Zusammenfassend ergaben sich in dieser Arbeit Hinweise darauf, dass ein RYGB-induzierter Gewichtsverlust mit Veränderungen von Pankreasmorphologie und -funktion assoziiert ist: Eine zu vermutende Reduktion der Betazellmasse nach Gewichtsreduktion konnte in dieser Studie erhoben werden. Weiterhin führt eine RYGB-induzierte Gewichtsreduktion mit nachfolgenden GLP-1-Erhöhungen zu Abnahmen von viszeralem Fettvolumen (VAT), Pankreasfettvolumen und Insulinsekretion, was möglicherweise die Reversibilität einer Pankreaslipomatose impliziert. Die Hintergründe und Zusammenhänge sind noch nicht ausreichend verstanden und erfordern weitere Studien.



## 6 Abstract

### Background

Obesity has been shown to trigger adaptive increases in pancreas parenchymal and fat volume. Consecutively, pancreatic steatosis may lead to beta-cell dysfunction. However, it is not known whether the pancreatic tissue components decrease with weight loss and pancreatic steatosis is reversible following Roux-en-Y gastric bypass (RYGB). Therefore, the objective of the study was to investigate the effects of RYGB-induced weight loss on pancreatic volume and glucose homeostasis.

### Methods

Eleven patients were recruited in the Obesity Centre of the University Medical Centre Hamburg-Eppendorf. Before and 6 months after RYGB, total GLP-1 levels were measured during oral glucose tolerance test. To assess changes in visceral adipose tissue and pancreatic volume, MRI was performed. Measures of glucose homeostasis and insulin indices were assessed. Fractional beta-cell area was estimated by correlation with the C-peptide-to-glucose ratio; beta-cell mass was calculated by the product of beta-cell area and pancreas parenchymal weight.

### Results

Pancreas volume decreased from 83.8 (75.7-92.0) to 70.5 (58.8-82.3) cm<sup>3</sup> (mean [95% CI],  $P = .001$ ). The decrease in total volume was associated with a significant decrease in fat volume. Fasting insulin and C-peptide were lower post RYGB. HOMA-IR levels decreased, whereas insulin sensitivity increased ( $P = .03$ ). This was consistent with a reduction in the estimated beta-cell area and mass.

### Conclusions

Following RYGB, pancreatic volume and steatosis adaptively decreased to “normal” levels with accompanying improvement in glucose homeostasis. Moreover, obesity-driven beta-cell expansion seems to be reversible; however, future studies must define a method to more accurately estimate functional beta-cell mass to increase our understanding of glucose homeostasis after RYGB.

## 7 Abkürzungsverzeichnis

AERS	Adverse Event Reporting System
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ASMBS	American Society for Metabolic and Bariatric Surgery
BMI	Body-Mass-Index
CDC	Center for Disease Control und Prevention
CNV	Kopienzahl-Varianten
DM Typ 2	Diabetes mellitus Typ 2
DPP-IV	Dipeptidyl-Peptidase-IV
FDA	Food and Drug Administration
FF	Fat fraction = Fettgehalt
FTO-Gen	Fat mass and obesity associated
GIP	Glukoseabhängiges, insulinotropes Peptid
GLP-1	Glucagon-like-Peptid-1
GT	Gamma-Glutamyltransferase
GWAS	Genomweite Assoziationsstudien
HDL	High-Density-Lipoprotein-Cholesterin
HEC	Hyperinsulinemic euglycemic clamp
HOMA-IR	Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance
HS-CRP	High sensitivity C-reaktives Protein
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
IL-6	Interleukin-6
IP	In-phase
LDL	Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin
LWK	Lendenwirbelkörper
NASH	Non-alcoholic steatohepatitis
OGTT	Oraler Glukose-Toleranztest
OP	Opposed Phase/Out of Phase
PMOL	Pikomol
PPM	Parts per million
RYGB	Roux-Y gastric bypass = Roux-en-Y Magenbypass
ROI	Region of Interest

SI	Signalintensität
SPSS	Statistical Package for Social Sciences (IBM)
TF	Tissue Fraction = Gewebeanteil
VAT	Visceral Adipose Tissue
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 8 Tabellen & Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Gewichtsklassifikation bei Erwachsenen anhand des BMI nach WHO, Deutsche Adipositas Gesellschaft.....	5
Abbildung 2: Adipositas-assoziierte Erkrankungen <sup>2</sup> .....	6
Abbildung 3: Schematische Darstellung der gastrointestinalen Anatomie vor (A) und nach (B) RYGB <sup>45</sup> .....	14
Abbildung 5: Ursache des chemical shift zwischen Fett und Wasser: Die Resonanzfrequenzen von Protonen in Wasser und Fett liegen bei 1,5 T 220 Hz beziehungsweise 3,5 ppm auseinander <sup>106</sup> .....	25
Abbildung 6: Signal-Vektor-Diagramm der konventionellen Dixon-Methode <sup>113</sup> .....	26
Abbildung 7: Darstellung der Pankreasfläche, grün umrandet (cm <sup>2</sup> ) in einer von 42 Schichten über die Funktion pencil ROI .....	27
Abbildung 8: Darstellung der Viszeralfettfläche, grün umrandet (cm <sup>2</sup> ) auf Höhe von Bandscheibenfach LWK 3/LWK 4 über die Funktion pencil ROI.....	28
Abbildung 9: Darstellung einer „ROI“ („region of interest“) in der OP Aufnahme .....	30
Abbildung 10: Patientencharakteristika zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses.....	37
Abbildung 11: Anthropometrische und metabolische Daten prä-/post-RYGB, Mittelwert±SD (95 CI). GLP-1, Glucagon-like peptide-1; ISI (comp), Zusammengesetzter Matsuda-Index; ALT, Alanin-Aminotransferase; Gamma-GT, Gamma-Glutamyltranspeptidase; hs-CRP, high-sensitivity C-reaktives Protein.....	39
Abbildung 12: Plasmaglukosekonzentration (mg/dl), Total GLP-1 und Insulinkonzentration während des oGTT zu entsprechenden Zeitpunkten nach Glukose-Ingestion vor (Dreieck) und nach (Quadrat) RYGB. Pre SG: pre surgery, Post SG: post surgery .....	42
Abbildung 13: Veränderungen der Pankreas Volumina nach RYGB. Das totale Pankreasvolumen, Fettvolumen und das parenchymale Volumen sind dargestellt als Mittelwerte (95% CI). Das totale Pankreasvolumen und das Fettvolumen waren sechs Monate nach RYGB reduziert. n=11, **p<0,01. Pre SG: pre surgery, Post SG: post surgery.....	42
Abbildung 14: Korrelation zwischen dem totalen viszeralen Fettvolumen (VAT) und HOMA-IR nach RYGB. Pre SG: pre surgery, Post SG: post surgery. n=11, r=0,66, p<0,05 .....	44

Abbildung 15: Verteilung der fraktionellen Betazellfläche und der Betazellmasse vor und nach RYGB. Pre SG: pre surgery, Post SG: post surgery. n=11, \*p<0,05..... 45

## 9 Literaturverzeichnis

1. Cummings DE, Overduin J, Foster-Schubert KE. Gastric Bypass for Obesity: Mechanisms of Weight Loss and Diabetes Resolution. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):2608-2615. doi:10.1210/jc.2004-0433.
2. Wirth A, Hauner H. *Adipositas.*; 2012.
3. Bosy-Westphal A, Booke C, Blo T, et al. Measurement Site for Waist Circumference Affects Its Accuracy As an Index of Visceral and Abdominal Subcutaneous Fat in a Caucasian Population 1 , 2. *J Nutr.* 2010;(7):954-961. doi:10.3945/jn.109.118737.a.
4. Engeli S, Skurk T, Blüher M, Klingenspor M. Fettgewebe - Adipositas: Ätiologie, Folgekrankheiten, Diagnostik, Therapie. In: Wirth A, Hauner H, eds. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013:139-172. doi:10.1007/978-3-642-22855-1\_5.
5. Klötting N, Fasshauer M, Dietrich A, et al. Insulin-sensitive obesity. *Endocrinol Metab.* 2010:506-515. doi:10.1152/ajpendo.00586.2009.
6. Faria AN, Flexa F, Filho R, et al. Impact of Visceral Fat on Blood Pressure and Insulin Sensitivity in Hypertensive Obese Women. *Obesity.* 2002.
7. Pinnick KE, Collins SC, Londos C, Gauguier D, Clark A, Fielding BA. Pancreatic Ectopic Fat Is Characterized by Adipocyte Infiltration and Altered Lipid Composition. *Obesity.* 2008;16(3). doi:10.1038/oby.2007.110.
8. Yan M, Li Y, Meng M, Ren H, Kou Y. Long-term high-fat diet induces pancreatic injuries via pancreatic microcirculatory disturbances and oxidative stress in rats with hyperlipidemia. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;347:192-199. doi:10.1016/j.bbrc.2006.06.063.
9. Cnop M, Hannaert JC, Hoorens A, Eizirik L, Pipeleers DG. Inverse Relationship Between Cytotoxicity of Free Fatty Acids in Pancreatic Islet Cells and Cellular Triglyceride Accumulation. *Diabetes.* 2001;50(8):1771-1777.
10. Popov D, Simionescu M, Shepherd PR. Saturated-fat diet induces moderate diabetes and severe glomerulosclerosis in hamsters. *Diabetologia.* 2003;46(10):1408-1418. doi:10.1007/s00125-003-1185-6.
11. Chowdhury P. Response of Rat Exocrine Pancreas to High-Fat and High-Carbohydrate Diets. *Proc Soc Exp Biol Med.* 2000;223(3):310-315.
12. Patel NS, Peterson MR, Lin GY, et al. Insulin Resistance Increases MRI-

- Estimated Pancreatic Fat in Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Normal Controls. *Gastroenterol Res Pract.* 2013;2013.
13. Unger RH. Lipotoxic Diseases. *Annu Rev Med.* 2002;53:319-336.
  14. Milburn JL, Hirose H, Lee YH, et al. Pancreatic  $\beta$ -Cells in Obesity:evidence for induction of functional, morphologic and metabolic abnormalities by increased long- chain fatty acids. 1995:1295-1299.
  15. Saisho Y, Butler AE, Meier JJ, et al. Pancreas volumes in humans from birth to age one hundred taking into account sex, obesity, and presence of type-2 diabetes. *Clin Anat.* 2007;20(8):933-942. doi:10.1002/ca.20543.
  16. Tushuizen ME, Bunck MC, Pouwels PJ, Bontemps S, Waesberghe JHT van, Diamant M. Pancreatic Fat Content and  $\beta$ -Cell Function in Men With and Without Type 2 Diabetes. 2007.
  17. Linnemann AK, Baan M, Davis DB. Pancreatic  $\beta$ -Cell Proliferation in Obesity. *Adv Nutr.* 2014;5(3):278-288. doi:10.3945/an.113.005488.278.
  18. Ferrannini E, Camastra S, Gastaldelli A, et al.  $\beta$  -Cell Function in Obesity- Effects of Weight Loss. 2004;53(December).
  19. Targher G, Rossi AP, Zamboni GA, et al. Pancreatic fat accumulation and its relationship with liver fat content and other fat depots in obese individuals. *J Endocrinol Invest.* 2012;35(8):748-753. doi:10.3275/8011.
  20. Kovanlikaya A, Mittelman SD, Ward A, Geffner ME, Dorey F, Gilsanz V. Obesity and fat quantification in lean tissues using three-point Dixon MR imaging. *Pediatr Radiol.* 2005;35(6):601-607. doi:10.1007/s00247-005-1413-y.
  21. Pezzilli R, Calculli L. Pancreatic steatosis : Is it related to either obesity or diabetes mellitus ? *World J Diabetes.* 2014;5(4):415-419. doi:10.4239/wjd.v5.i4.415.
  22. Olsen TS. Lipomatosis of the Pancreas In Autopsy Material and Its Relation to Age And Overweight. *Acta Pathol Microbiol Scand Sect A Pathol.* 1978;86A(1-6):367-373. doi:10.1111/j.1699-0463.1978.tb02058.x.
  23. Clark A, Van de Laar L, Pinnick K, Sayyed F. Pancreatic Islet Pathophysiology and Pathology in Obesity. *Hansen BC, Bray GA Metab Syndr Contemp Endocrinol Humana Press.* 2008;(4):221-232.
  24. Hanley SC, Austin E, Assouline-Thomas B, et al.  $\beta$ -Cell mass dynamics and islet cell plasticity in human type 2 diabetes. *Endocrinology.* 2010;151(4):1462-1472. doi:10.1210/en.2009-1277.

25. Li J, Xie Y, Yuan F, Song B, Tang C. Noninvasive Quantification of Pancreatic Fat in Healthy Male Population Using Chemical Shift Magnetic Resonance Imaging: Effect of Aging on Pancreatic Fat Content. *Pancreas*. 2011;40(2). [https://journals.lww.com/pancreasjournal/Fulltext/2011/03000/Noninvasive\\_Quantification\\_of\\_Pancreatic\\_Fat\\_in.20.aspx](https://journals.lww.com/pancreasjournal/Fulltext/2011/03000/Noninvasive_Quantification_of_Pancreatic_Fat_in.20.aspx).
26. Chai J, Liu P, Jin E, et al. MRI chemical shift imaging of the fat content of the pancreas and liver of patients with type 2 diabetes mellitus. *Exp Ther Med*. 2016;11(2):476-480. doi:10.3892/etm.2015.2925.
27. Meier JJ, Butler AE, Galasso R, Butler PC. Hyperinsulinemic Hypoglycemia After Gastric Bypass Surgery Is Not Accompanied by Islet Hyperplasia or Increased  $\beta$ -Cell Turnover. *Diabetes Care*. 2006;29(7). doi:10.2337/dc06-0392.
28. WHO. Background Trends. 2003;(2):61-71.
29. WHO. *Noncommunicable Diseases*.; 2015.
30. NCD Risk Factor Collaboration. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet*. 2016. doi:10.1016/S0140-6736(16)30054-X.
31. McDowell A, Engel A, Massey JT MK. Plan and operation of the Second National Health and Nutrition Examination Survey, 1976-1980. 1981.
32. Hamilton A. Obesity in America. 2013;(June):0-2.
33. Ogden C, Carroll M, Kit B, Flegal K. Prevalence of Obesity Among Adults : United States , 2011 – 2012. *NCHS Data Brief*. 2013;(131):2011-2012.
34. Mensink G, Schienkiewitz A, Haftenberger M, Lampert T, Ziese T, Scheidt-Nave C. Overweight and obesity in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS 1). *Bundesgesundheitsbl*. 2013;56:786-794. doi:10.1007/s00103-012-1656-3.
35. Britz B, Siegfried W, Ziegler A, et al. Rates of psychiatric disorders in a clinical study group of adolescents with extreme obesity and in obese adolescents ascertained via a population based study. *Int J Obes*. 2000;24:1707-1714.
36. Sina M, Hinney A, Ziegler A, et al. Phenotypes in Three Pedigrees with Autosomal Dominant Obesity Caused by Haploinsufficiency Mutations in the Melanocortin-4 Receptor Gene. 1999;37:1501-1507.
37. Fischer-Posovszky P, Von Schnurbein J, Moepps B, et al. A new missense mutation in the leptin gene causes mild obesity and hypogonadism without



- affecting T cell responsiveness. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(6):2836-2840. doi:10.1210/jc.2009-2466.
38. Ahima RS. Revisiting leptin`s role in obesity and weight loss. *J Clin Invest.* 2008;(7):3-6. doi:10.1172/JCI36284.bolic.
  39. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, et al. Index and Predisposes to Childhood and Adult Obesity. *Science (80- ).* 2007;316(5826):889-894. doi:10.1126/science.1141634.A.
  40. Dietrich A, Aberle J, Wirth A, Müller-stich B, Schütz T, Tigges H. Adipositaschirurgie und Therapie metabolischer Erkrankungen. *Dtsch Arztebl.* 2018;115. doi:10.3238/arztebl.2018.0705.
  41. Deutsche Adipositas-Gesellschaft ( DAG ). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „ Prävention und Therapie der Adipositas “ Version 2.0 (2014). 2014;0(050):1-105.
  42. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2017 Abridged for Primary Care Providers. 2017:33-49. doi:10.2337/cd16-0067.
  43. S3-Leitlinie : Chirurgie der Adipositas und metabolischer Erkrankungen In Zusammenarbeit mit. 2018;3(088).
  44. Corteville C, Fassnacht M, Bueter M. Surgery as pluripotent instrument for metabolic disease. What are the mechanisms? *Der Chir.* 2014;85(11):963-968. doi:10.1007/s00104-014-2796-9.
  45. Adams T. Long-Term Mortality after Gastric Bypass Surgery. *N Engl J Med.* 2007:753-761.
  46. Flum D. Perioperative Safety in the Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery. *N Engl J Med.* 2009;361:445-454.
  47. Sjöström L. Lifestyle, Diabetes, and Cardiovascular Risk Factors 10 Years after Bariatric Surgery. *N Engl J Med.* 2004:2683-2693.
  48. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes — 2016. 2016;39(January).
  49. Arterburn DE, Olsen MK, Smith V a, et al. Association between bariatric surgery and long-term survival. *Jama.* 2015;313(1):62-70. doi:10.1001/jama.2014.16968.
  50. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Sledge I. Trends in mortality in bariatric surgery : A systematic review and meta-analysis. *Surgery.* 2007;142:621-635. doi:10.1016/j.surg.2007.07.018.

51. Chang S, Stoll CRT, Song J, Varela JE, Eagon CJ, Colditz GA. The Effectiveness and Risks of Bariatric Surgery An Updated Systematic Review and Meta-analysis, 2003-2012. *2013;63110(3):275-287*. doi:10.1001/jamasurg.2013.3654.
52. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects ( SOS ) trial – a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med*. 2013;273:219-234. doi:10.1111/joim.12012.
53. Sjöström L. Bariatric Surgery and Long-term Cardiovascular Events. *JAMA*. 2012;307, No. 1.
54. Schauer P. Bariatric Surgery versus Intensive medical therapy in Obese Patients with Diabetes. *N Engl J Med*. 2012:1567-1576.
55. Sjöström L, Gummesson A, Sjöström CD, et al. Effects of bariatric surgery on cancer incidence in obese patients in Sweden (Swedish Obese Subjects Study): a prospective, controlled intervention trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(7):653-662. doi:10.1016/S1470-2045(09)70159-7.
56. Bray F, Brewster DH, Mbalawa CG, Kohler B, Swaminathan R, Ferlay J. *Cancer Incidence in Five Continents:Inclusion Criteria, Highlights from Volume X and the Global Status of Cancer Registration*. Vol 137.; 2015.
57. Illán-Gómez F, González-Ortega M, Orea-Soler I, et al. Obesity and inflammation: Change in adiponectin, C-reactive protein, tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6 after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2012;22(6):950-955. doi:10.1007/s11695-012-0643-y.
58. Hall TC, Pellen MGC, Sedman PC, Jain PK. Preoperative factors predicting remission of type 2 diabetes mellitus after Roux-en-Y Gastric bypass surgery for obesity. *Obes Surg*. 2010;20(9):1245-1250. doi:10.1007/s11695-010-0198-8.
59. Hayes MT, Hunt LA, Foo J, Tychinskaya Y, Stubbs RS. A Model for Predicting the Resolution of Type 2 Diabetes in Severely Obese Subjects Following Roux-en Y Gastric Bypass Surgery. *Obes Surg*. 2011;21(7):910-916. doi:10.1007/s11695-011-0370-9.
60. Still CD, Wood GC, Benotti P, et al. A probability score for preoperative prediction of type 2 diabetes remission following RYGB surgery. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(1):38-45. doi:10.1016/S2213-8587(13)70070-6.A.
61. Schauer PR, Burguera B, Ikramuddin S, et al. Effect of laparoscopic Roux-en Y

- gastric bypass on type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg.* 2003;238(4):467-484; discussion 84-85. doi:10.1097/01.sla.0000089851.41115.1b.
62. Rubino F, Forgione A, Cummings DE, et al. The Mechanism of Diabetes Control After Gastrointestinal Bypass Surgery Reveals a Role of the Proximal Small Intestine in the Pathophysiology of Type 2 Diabetes. *Ann Surg.* 2006;244(5):741-749. doi:10.1097/01.sla.0000224726.61448.1b.
  63. Mason EE. Ileal Transposition and Enteroglucagon / in GLP-1 Obesity ( and Diabetic ?) Surgery. *Obes Surg.* 1999;9:223-228.
  64. Holst JJ. On the Physiology of GLP-1 and GIP. *Horm Metab Res.* 2004;36(11-12):747-754. doi:10.1055/s-2004-826158.
  65. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of Incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology.* 2007;132(6):2131-2157. doi:10.1053/j.gastro.2007.03.054.
  66. Elrick H, Stimmler L, Hlad CJ, Arai Y. Plasma Insulin Response to Oral and Intravenous Glucose Administration 1. 1964:1076-1082.
  67. Buhmann H, Pracht M, Roux CW, Med P, Bueter M, Med PD. The gut-brain axis in obesity. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014;28:559-571.
  68. Madsbad S, Kielgast U, Asmar M, Deacon CF, Torekov SS, Holst JJ. An overview of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonists-available efficacy and safety data and perspectives for the future. *Diabetes, Obes Metab.* 2011;13(5):394-407. doi:10.1111/j.1463-1326.2011.01357.x.
  69. Holst JJ. On the physiology of GIP and GLP-1. *Horm Metab Res.* 2004;36(11-12):747-754. doi:10.1055/s-2004-826158.
  70. Vilsbøll T. The effects of glucagon-like peptide-1 on the beta cell. *Diabetes, Obes Metab.* 2009;11(SUPPL.3):11-18. doi:10.1111/j.1463-1326.2009.01073.x.
  71. Albrechtsen NJW, Albrechtsen R, Bremholm L, et al. Glucagon-like Peptide 1 Receptor Signaling in Acinar Cells Causes Growth-Dependent Release of Report Glucagon-like Peptide 1 Receptor Signaling in Acinar Cells Causes Growth-Dependent Release of Pancreatic Enzymes. *CellReports.* 2016;17(11):2845-2856. doi:10.1016/j.celrep.2016.11.051.
  72. Fischer S, Bornstein SR. New oral antidiabetic agents--clinical perspectives. *Internist (Berl).* 2008;49(4):495-501. doi:10.1007/s00108-007-1999-2.
  73. Drucker DJ, Nauck MA. New Drug Class The incretin system : glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2

- diabetes. *Lancet*. 2006;368.
74. Drucker, D. J., Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*. 2006;368:1696-1705.
  75. Velasquez-Mieryer P a, Cowan P a, Umpierrez GE, Lustig RH, Cashion a K, Burghen G a. Racial differences in glucagon-like peptide-1 (GLP-1) concentrations and insulin dynamics during oral glucose tolerance test in obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27(11):1359-1364. doi:10.1038/sj.ijo.0802415.
  76. le Roux CW, Aylwin SJB, Batterham RL, et al. Gut hormone profiles following bariatric surgery favor an anorectic state, facilitate weight loss, and improve metabolic parameters. *Ann Surg*. 2006;243(1):108-114. doi:10.1097/01.sla.0000183349.16877.84.
  77. Elahi D, Galiatsatos P, Rabiee A, et al. Mechanisms of type 2 diabetes resolution after Roux-en-Y gastric bypass. 2014;10:1028-1039.
  78. le Roux CW, Welbourn R, Werling M, et al. Gut hormones as mediators of appetite and weight loss after Roux-en-Y gastric bypass. *Ann Surg*. 2007;246(5):780-785. doi:10.1097/SLA.0b013e3180caa3e3.
  79. Laferrère B, Teixeira J, McGinty J, et al. Effect of weight loss by gastric bypass surgery versus hypocaloric diet on glucose and incretin levels in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(7):2479-2485. doi:10.1210/jc.2007-2851.
  80. Shin AC, Zheng H, Townsend RL, Sigalet DL, Berthoud HR. Meal-induced hormone responses in a rat model of roux-en-Y gastric bypass surgery. *Endocrinology*. 2010;151(4):1588-1597. doi:10.1210/en.2009-1332.
  81. Nauck M, Stockmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*. 1986;2:46-52.
  82. Toft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S, et al. Determinants of the Impaired Secretion of Glucagon- Like Peptide-1 in Type 2 Diabetic Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(July):3717-3723. doi:10.1210/jcem.86.8.7750.
  83. Carr RD, Larsen MO, Jelic K, et al. Secretion and Dipeptidyl Peptidase-4-Mediated Metabolism of Incretin Hormones after a Mixed Meal or Glucose Ingestion in Obese Compared to Lean, Nondiabetic Men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(2):872-878. doi:10.1210/jc.2009-2054.

84. Scrocchi L, Brown T, MacLusky N, et al. Glucose intolerance but normal satiety in mice with a null mutation in the glucagon-like peptide 1 receptor gene. *Nat Med*. 1996;2.
85. Schirra J, Sturm K, Leicht P, Arnold R, Göke B, Katschinski M. Exendin (9-39) amide Is an Antagonist of Glucagon-like Peptide-1 (7-36) amide in Humans. 1998;101(7):1421-1430.
86. Miyawaki K, Yamada Y, Yano H, Niwa H, Ban N. Glucose intolerance caused by a defect in the entero-insular axis: A study in gastric inhibitory polypeptide receptor knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96:14843-14847.
87. Schindler C, Barthel a, Fischer S, Bornstein SR, Kirch W. [Benefits and risks of current pharmacotherapy in the treatment of type 2 diabetes]. *Internist (Berl)*. 2012;53(4):478, 480-485, 487. doi:10.1007/s00108-012-3014-9.
88. Butler, P.C., S. Dry, Elashhoff R. GLP-1 – Based Therapy for Diabetes : What You Do Not Know Can Hurt You. *Diabetes Care*. 2010;33(2):453-455.
89. Singh S, Chang H-Y, Richards TM, Weiner JP, Clark JM, Segal JB. Glucagonlike Peptide 1-Based Therapies and Risk of Hospitalization for Acute Pancreatitis in Type 2 Diabetes Mellitus: A Population-Based Matched Case-Control Study. *J Am Med Assoc Intern Med*. 2013;173(7):534-539. doi:10.1001/jamainternmed.2013.2720.
90. Saisho Y, Butler AE, Manesso E, Elashoff D, Rizza RA, Butler PC.  $\beta$ -Cell Mass and Turnover in Humans Effects of obesity and aging. 2013:111-117.
91. Koehler JA, Baggio LL, Cao X, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists increase pancreatic mass by induction of protein synthesis. *Diabetes*. 2015;64(3):1046-1056. doi:10.2337/db14-0883.
92. Bhanot UK, Möller P. Mechanisms of parenchymal injury and signaling pathways in ectatic ducts of chronic pancreatitis: implications for pancreatic carcinogenesis. *Lab Invest*. 2009;89(5):489-497. doi:10.1038/labinvest.2009.19.
93. Nachnani JS, Bulchandani DG, Nookala A, et al. Biochemical and histological effects of exendin-4 (exenatide) on the rat pancreas. *Diabetologia*. 2010;53(1):153-159. doi:10.1007/s00125-009-1515-4.
94. Gier B, Matveyenko A V, Kirakossian D, Dawson D, Dry SM, Butler PC. Chronic GLP-1 Receptor Activation by Exendin-4 Induces Expansion of Pancreatic Duct Glands in Rats and Accelerates Formation of Dysplastic

- Lesions and Chronic Pancreatitis in the Kras. *Diabetes*. 2012;61.  
doi:10.2337/db11-1109.
95. Gotfredsen CF, M??lck AM, Thorup I, et al. The human GLP-1 analogs liraglutide and semaglutide: Absence of histopathological effects on the pancreas in nonhuman primates. *Diabetes*. 2014;63(7):2486-2497.  
doi:10.2337/db13-1087.
  96. Montanya E, Sesti G. A review of efficacy and safety data regarding the use of liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide 1 analogue, in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther*. 2009;31(11):2472-2488.  
doi:10.1016/j.clinthera.2009.11.034.
  97. Williams-Herman D, Round E, Swern AS, et al. Safety and tolerability of sitagliptin in patients with type 2 diabetes: a pooled analysis. *BMC Endocr Disord*. 2008;8:14. doi:10.1186/1472-6823-8-14.
  98. Egan A, Blind E, Dunder K, de Graeff P, Hummer T. Pancreatic Safety of Incretin-Based Drugs-FDA and EMA Assessment. *N Engl J Med*. 2014;370(9).  
doi:10.1056/NEJMp1400601.
  99. Engel SS, Round E, Golm GT, Kaufman KD, Goldstein BJ. Safety and tolerability of sitagliptin in type 2 diabetes: Pooled analysis of 25 clinical studies. *Diabetes Ther*. 2013;4(1):119-145. doi:10.1007/s13300-013-0024-0.
  100. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1327-1335. doi:10.1056/NEJMoa1305889.
  101. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1317-1326. doi:10.1056/NEJMoa1307684.
  102. Davies MJ, Alessio DAD, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes , 2018 . A consensus report by the American Diabetes Association ( ADA ) and the European Association for the Study of Diabetes ( EASD ). 2018.
  103. Deutsche Adipositas-Gesellschaft ( DAG ). S3-Leitlinie : Chirurgie der Adipositas. 2010:1-59.
  104. Weishaupt D. Techniken zur Fettsuppression. *Springer-Verlag Berlin Heidelb*. 2014. doi:10.1007/978-3-642-41616-3.
  105. D. Weishaupt, V. D. Köchli BM. Wie funktioniert MRI, Schnelle Pulssequenzen.

- Springer-Verlag Berlin Heidelberg*. 2014. doi:10.1007/978-3-642-41616-3.
106. Reiser M, Kuhn F-P, Debus J, et al. Radiologie. *Duale R*.
  107. Rampton JW, Young PM, Fidler JL, Hartman RP, Herfkens RJ. Putting the fat and water protons to work for you: a demonstration through clinical cases of how fat-water separation techniques can benefit your body MRI practice. *Am J Roentgenol*. 2013;201(6):1303-1308. doi:10.2214/AJR.13.10606.
  108. Glover GH, Schneider E. Three-Point Dixon Technique for True Water / Fat Decomposition with B<sub>0</sub> Inhomogeneity Correction. *Magn Reson Med*. 1991;18:371-383.
  109. Chang JS, Taouli B, Salibi N, Hecht EM, Chin DG, Lee VS. Opposed-Phase MRI for Fat Quantification in Fat-Water Phantoms with 1 H MR Spectroscopy to Resolve Ambiguity of Fat or Water Dominance. *Am J Roentgenol*. 2006;187(1):W103-W106. doi:10.2214/AJR.05.0695.
  110. Bley TA, Wieben O, Franc CJ, Brittain JH, Reeder SB. Fat and Water Magnetic Resonance Imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2010;18:4-18. doi:10.1002/jmri.21895.
  111. Weishaupt D. Spins und das Magnetresonanz- Phänomen. *Springer-Verlag Berlin Heidelberg*. 2014. doi:10.1007/978-3-642-41616-3.
  112. Rosset A, Spadola L, Ratib O. OsiriX: An Open-Source Software for Navigating in Multidimensional DICOM Images. *J Digit Imaging*. 2004;17(3):205-216. doi:10.1007/s10278-004-1014-6.
  113. Schaudinn A, Linder N, Garnov N, et al. Predictive accuracy of single- and multi-slice MRI for the estimation of total visceral adipose tissue in overweight to severely obese patients. *NMR Biomed*. 2015;28:583-590. doi:10.1002/nbm.3286.
  114. Dixon WT. Simple proton spectroscopic imaging. *Radiology*. 1984;153(1):189-194. doi:10.1148/radiology.153.1.6089263.
  115. Steven S, Hollingsworth KG, Small PK, et al. Weight Loss Decreases Excess Pancreatic Triacylglycerol Specifically in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39:158-165. doi:10.2337/dc15-0750.
  116. Meier JJ, Menge BA, Breuer TGK, et al. Functional assessment of pancreatic beta-cell area in humans. *Diabetes*. 2009;58(7):1595-1603. doi:10.2337/db08-1611.
  117. Matthews DR, Hosker JR, Rudenski AS, et al. Homeostasis model

- assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-419.
118. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin Sensitivity Indices Obtained From Oral Glucose Tolerance Testing. 1999.
  119. Gutch M, Kumar S, Razi SM, Gupta KK, Gupta A. Assessment of insulin sensitivity/resistance. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015;19(1):160-164. doi:10.4103/2230-8210.146874.
  120. Meier JJ, Menge BA, Breuer TGK, Mu CA, Tannapfel A. in Humans. 2009;58(July):1595-1603. doi:10.2337/db08-1611.
  121. Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom CD, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med*. 2007;357(8):741-752. doi:10.1056/NEJMoa066254.
  122. Gaborit B, Abdesselam I, Kober F, et al. Ectopic fat storage in the pancreas using 1 H-MRS : importance of diabetic status and modulation with bariatric surgery- induced weight loss. 2015;39(3):480-487. doi:10.1038/ijo.2014.126.
  123. Umemura A, Sasaki A, Nitta H, et al. Pancreas volume reduction and metabolic effects in Japanese patients with severe obesity following laparoscopic sleeve gastrectomy. *Endocr J*. 2017;64(5):487-498. doi:10.1507/endocrj.EJ16-0321.
  124. Ogilvie RF. The islands of langerhans in 19 cases of obesity. *J Pathol Bacteriol*. 1933;37(Watson 4):473-481. doi:10.1002/path.1700370314.
  125. Honka H, Koffert J, Hannukainen JC, et al. The Effects of Bariatric Surgery on Pancreatic Lipid Metabolism and Blood Flow. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(March):jc20144236. doi:10.1210/jc.2014-4236.
  126. Hyder A, Zenhom M, Klapper M, et al. Expression of fatty acid binding proteins 3 and 5 genes in rat pancreatic islets and INS-1E cells Regulation by fatty acids and glucose. *Islets*. 2010;2(3):174-184. doi:10.4161/isl.2.3.11454.
  127. Patel NS, Doycheva I, Peterson MR, et al. Effect of weight loss on magnetic resonance imaging estimation of liver fat and volume in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(3):561-568. doi:10.1016/j.cgh.2014.08.039.
  128. Rossi AP, Fantin F, Zamboni GA, et al. Effect of moderate weight loss on hepatic , pancreatic and visceral lipids in obese subjects. *Nutr Diabetes*. 2012;2(3):e32-e37. doi:10.1038/nutd.2012.5.
  129. Miyawaki K, Yamada Y, Ban N, et al. Inhibition of gastric inhibitory polypeptide



- signaling prevents obesity. *Nat Med*. 2002;8(7):2002. doi:10.1038/nm727.
130. de Luca C, Olefsky JM. Inflammation and Insulin Resistance. *FEBS Lett*. 2008;582(1):97-105. doi:10.1016/j.febslet.2007.11.057.
131. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Bariatric Surgery versus Conventional Medical Therapy for Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2012;366:1577-1585.
132. Lando H, Alattar M, Dua A. Elevated Amylase and Lipase Levels in Patients Using Glucagonlike Peptide-1 Receptor Agonists or Dipeptidyl-Peptidase-4 Inhibitors in the Outpatient Setting. *Endocr Pract*. 2012;18(4):472-477. doi:10.4158/EP11290.OR.
133. Smilowitz NR, Donnino R, Schwartzbard A. Agonists for Diabetes Mellitus A Role in Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2014;129:2305-2312. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006985.
134. Butler AE, Campbell-Thompson M, Gurlo T, Dawson DW, Atkinson M, Butler PC. Marked Expansion of Exocrine and Endocrine Pancreas With Incretin Therapy in Humans With Increased Exocrine Pancreas Dysplasia and the Potential for Glucagon-Producing Neuroendocrine Tumors. *Diabetes*. 2013. doi:10.2337/db12-1686.
135. Lim EL, Hollingsworth KG, Aribisala BS, Chen MJ, Mathers JC, Taylor R. Reversal of type 2 diabetes: Normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol. *Diabetologia*. 2011;54(10):2506-2514. doi:10.1007/s00125-011-2204-7.
136. Schwenzer N, Machann J, Martirosian P, et al. Quantification of Pancreatic Lipomatosis and Liver Steatosis by MRI : Comparison of In / Opposed-Phase and Spectral-Spatial Excitation Techniques. *Invest Radiol*. 2008;43(5):330-337.
137. Ma J. Breath-Hold Water and Fat Imaging Using a Dual-Echo Two-Point Dixon Technique With an Efficient and Robust Phase-Correction Algorithm. *Magn Reson Med*. 2004;52:415-419. doi:10.1002/mrm.20146.
138. Reeder SB, Wen Z, Yu H, et al. Multicoil Dixon Chemical Species Separation With an Iterative Least-Squares Estimation Method. *Magn Reson Med*. 2004;45(August 2003):35-45. doi:10.1002/mrm.10675.
139. Yin T, Coudyzer W, Peeters R, Liu Y. Three-dimensional contrasted visualization of pancreas in rats using clinical MRI and CT scanners. *Contrast Media Mol Imaging*. 2015;10(5):329-412. doi:10.1002/cmimi.1640.

140. Robertson RP, Bogachus LD, Oseid E, et al. Assessment of  $\beta$ -cell mass and  $\alpha$ - and  $\beta$ -cell survival and function by arginine stimulation in human autologous islet recipients. *Diabetes*. 2015;64(2):565-572. doi:10.2337/db14-0690.

## 10 Danksagung

An dieser Stelle sei allen herzlich gedankt, die zum Entstehen dieser Arbeit beigetragen haben.

Ich bedanke mich herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Jens Aberle, Leiter der Sektion Endokrinologie, Stoffwechsel, Diabetologie, III. Medizinische Klinik und Poliklinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf für die Möglichkeit meine Dissertation in der genannten Klinik zu erarbeiten und für die wissenschaftliche Betreuung.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Dr. med. Anne Lautenbach für ihre exzellente Betreuung. Ich bedanke mich für ihre allgegenwärtige Unterstützung bei der Anleitung zum wissenschaftlichen Arbeiten und der konkreten Bearbeitung der Fragestellung. Insbesondere möchte ich mich auch bei ihr dafür bedanken, mein Interesse an der Inneren Medizin, speziell Stoffwechsel und Diabetologie geweckt zu haben.

Ich bedanke mich bei Herrn Dr. med. Jochen Veigel für seine Unterstützung und die geduldige Beantwortung meiner Fragen; vor allem in der Anfangsphase.

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Roman Jung und den Mitarbeitern des Zentrallabors, darunter vor allem Frau Hui Ting Tang für ihre Hilfsbereitschaft und tatkräftige Unterstützung bedanken.

Herrn Prof. Dr. med. Jin Yamamura und den Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin danke ich für die Anleitung zur Auswertung der MRT-Daten.

Zuletzt danke ich meinen Eltern, meiner Schwester und meinen Freunden für ihre großartige Unterstützung und den Rückhalt in allen Lebensbereichen.

## **11 Lebenslauf**

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

## **12 Eidesstattliche 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.

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

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: