

Universität Ulm
Zentrum der Inneren Medizin
Klinik für Innere Medizin I
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Seufferlein

**Pankreaselastographie und sonographische
Pankreasvolumenbestimmung bei Typ-1-Diabetikern im
Vergleich zu gesunden Probanden**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von
Sophie Püttmann
geboren in Speyer
2017

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Wolfgang Kratzer

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Meinrad Beer

Tag der Promotion: 13.12.2018

**Meinen Eltern
Hanne und Michael**

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
1. Einleitung	1
2. Material und Methoden	9
2.1 Probandenstudie	9
2.1.1 Studienrahmen und Studiendesign	9
2.1.2 Studienkollektiv	10
2.2 Methodik	13
2.2.1 Anamnese	13
2.2.2 Ultraschalluntersuchung.....	14
2.2.2.1 Elastographische Untersuchung	16
2.2.3 Blutentnahme	18
2.2.4 Stuhlprobe	21
2.3 Statistische Auswertung	22
3. Ergebnisse	23
3.1 Probandenstudie	23
3.2 Deskriptive Auswertung	23
3.2.1 Sonomorphologie	25
3.3 Ultraschallergebnisse und deren Korrelation mit den MRT- Ergebnissen	26
3.3.1 Ultraschallmessungen	26
3.3.2 PV im Ultraschall	28
3.3.3 Korrelation des PV im Ultraschall mit den MRT- Ergebnissen	30
3.3.4 PVI im Ultraschall	34

3.3.5 Korrelation des PVI im Ultraschall mit den MRT- Ergebnissen	36
3.4 Laborwerte	38
3.5 Fäkale Elastase	42
3.6 Elastographie	46
4. Diskussion	48
4.1 Volumenmessung des Pankreas	48
4.1.1 Volumenmessung und Bestimmung des anterior-posterioren Durchmessers im Ultraschall	48
4.1.2 Volumenmessungen in der MRT	53
4.1.3 Vergleich der Methode MRT und Ultraschall	55
4.2 Korrelation der Laborwerte mit dem PV und dem PVI	58
4.3 Bestimmung der FEC zur Beurteilung einer exokrinen Pankreasinsuffizienz	60
4.4 Elastographie des Pankreas	64
4.5 Limitationen	69
4.6 Schlussfolgerung	70
5. Zusammenfassung	72
6. Literaturverzeichnis	74
Anhang	86
Danksagung	104

Abkürzungsverzeichnis

6C1 *Konvexschallkopf mit einer Frequenz von 1,0-6,0 MHz*
 ADA *American Diabetes Association*
 AP *Anterior-Posterior*
 ARFI *Acoustic Radiation Force Impulse*
 ASH *Alkoholische Steatohepatitis*
 BMI *Body Mass Index*
 BSA *Body Surface Area*
 CD8+-Zellen *Cluster of Differentiation 8+ Zellen*
 CT *Computertomographie*
 DDG *Deutsche Diabetes Gesellschaft*
 DEGUM *Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin*
 DHC *Ductus Hepatocholedochus*
 ECLIA *Electrochemiluminenssenz Immunoassay*
 EDTA *Ethylendiamintetraessigsäure*
 ELISA *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*
 ENDIT *European Nicotinamid Diabetes Intervention Trial*
 FEC *Fecal Elastase Concentration*
 fT3 *freies Trijodthyronin*
 fT4 *freies Tetrajodthyronin*
 GAD *Glutamatdecarboxylase*
 GFR *Glomeruläre Filtrationsrate*
 HbA_{1c} *HämoglobinA_{1c}*
 HLA *Human Leukocyte Antigen*
 HPLC *High Performance Liquid Chromatography*
 IA-2 *Tyrosinphosphatase IA-2*
 IAA *Insulinautoantikörper*
 ICA *Inselzellantikörper*
 IDDM *Insulin Dependent Diabetes Mellitus*
 IRT *Serum Immunoreactive Trypsin*
 LADA *Latent Autoimmune Diabetes of Adults*
 MHC *Major Histocompatibility Complex*
 MRT *Magnetresonanztomographie*
 MW *Mittelwert*
 NASH *Nicht Alkoholische Steatohepatitis*
 OGTT *Orale Glukose Toleranztest*
 PBC *Primär Biliäre Zirrhose*
 PP-Zellen *Pankreatische-Polypeptidzellen*
 PSC *Primär Sklerosierende Cholangitis*
 PV *Pankreasvolumen*
 PVI *Pankreasvolumenindex*
 ROI *Region Of Interest*
 SCT *Sekretin-Cerulein-Test*
 SD *Standardabweichung*
 SWV *Scherwellengeschwindigkeit (Shear Wave Velocity)*
 T1D *Typ-1-Diabetes*
 T2D *Typ-2-Diabetes*
 T3cD *Typ-3c-Diabetes*
 TPO *Thyreoperoxidase-Antikörper*

TRAK *TSH Rezeptor Antikörper*
TSH *Thyreoidea Stimulierendes Hormon*
VIBE *Volume Interpolated Breathhold Examination*
VTQ *Virtual Touch™ Tissue Quantification*
ZnTA *Zinktransporter Antikörper*

1. Einleitung

Das Pankreas spielt als Drüsenorgan die zentrale Rolle im Krankheitsbild des Typ-1-Diabetes (T1D). Weltweit leiden 5-10% aller Erkrankten mit einem Diabetes Mellitus an einem T1D, während die Inzidenz des T1D weltweit jährlich um 3-4% steigt [4, 86, 109]. Die Kategorie des T1D lässt sich nach der American Diabetes Association (ADA) weiter in zwei Subtypen aufteilen. Dabei stellt der Typ 1A eine immunvermittelte, der Typ 1B eine idiopathische Form dar. Diese Unterteilung ersetzt die zuvor verwendeten Bezeichnungen des juvenilen Diabetes und des Insulin-abhängigen Diabetes (IDDM) [6, 91]. Die Definition des T1D schließt auch den latent autoimmunen Diabetes Erwachsener ein (LADA). Diese Patienten werden häufig fälschlicherweise initial als Typ-2-Diabetiker diagnostiziert, da sie im Anfangsstadium des Diabetes kein Insulin benötigen. Es werden jedoch sowohl Suszeptibilitätsgene (Human Leukocyte Antigen (HLA) DR3/DR4), als auch Autoantikörper (Glutamatdecarboxylaseantikörper (GADA), Antikörper gegen Tyrosinphosphatase IA-2 (IA-2)) festgestellt, weshalb die Zuordnung zur immunologischen Form des T1D erfolgt [54, 94]. Die Inzidenz des T1D als Autoimmunkrankheit ist bei Kindern erhöht und neben einem funktionellen Insulinmangel liegen auch klinische Symptome wie Polyurie, Polydypsie und Gewichtsverlust vor. Eine potentiell lebensbedrohliche Situation kann eintreten, wenn es zur Ketoazidose kommt [30].

Vielerlei Studien belegen, dass das Pankreas bei Typ-1-Diabetikern ein geringeres Volumen und eine verminderte Organgröße aufweist und somit im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen atrophiert ist [3, 37, 42, 43, 83, 96, 114, 115]. Dieser wichtigen Erkenntnis liegen Autopsie-Daten zugrunde, die zeigen, dass sowohl das Gewicht, als auch die Größe des Pankreas bei Typ-1-Diabetikern signifikant verringert sind [15, 34]. Sowohl die Sonographie und die Computertomographie (CT) als auch die Magnetresonanztomographie (MRT) stellen Methoden dar, mit denen Größenbestimmungen des Pankreas durchgeführt werden können [114].

Die Verwendung des Ultraschalls zur verlässlichen Beurteilung der Organgröße wird kontrovers diskutiert. Der Nachteil dieser Methode besteht in der untersucherabhängigen Durchführung, der möglichen Überlagerung durch Darmgase und der daraus resultierenden teils unzureichenden metrischen

Fassbarkeit des Pankreas [28, 33, 103]. Besonders die Darstellung des Pankreasschwanzes ist mitunter schwierig [42, 103, 110]. Demgegenüber stellt der Ultraschall im Vergleich mit den Schnittbildverfahren eine sehr schonende, rasch anzuwendende, einfach verfügbare und kostengünstige Methode dar [1, 2, 28, 96]. Di Giandomenico et al. belegen die zufriedenstellende Reproduzierbarkeit der Ultraschall-Messergebnisse seit der Einführung der dynamischen B-Bild-Darstellung [28]. Aktuellere Studienergebnisse beschreiben die Methode des Ultraschalls im Rahmen der diagnostischen Exaktheit von Pankreaserkrankungen als gleichwertig zu CT-Untersuchungen und schreiben dem Ultraschall die Fähigkeit zur Unterscheidung zwischen einem T1D und Typ-2-Diabetes (T2D) zu [8]. Daraus lässt sich ableiten, dass die Sonographie geeignet ist, um die morphologischen Auswirkungen des Diabetes auf das Pankreas zu untersuchen [3, 96]. Überdies gibt es die Empfehlung sonographische Pankreasgrößenmessungen in suspekten Fällen als Screening für einen Diabetes mellitus einzusetzen [2]. Um diese Aussagen bestätigen zu können, besteht der Bedarf zu überprüfen, wie genau die Messmethode der Sonographie im Vergleich zu weiteren radiologischen Verfahren ist. Die aufgeführten sonographischen Studien erheben lediglich einzelne Durchmesser in anterior-posteriorem (AP), kranio-kaudalem und transversalem Maße und berechnen die Fläche des Organs. In dieser Arbeit wird jedoch gezielt sowohl das Pankreasvolumen (PV) bestimmt als auch ein Pankreasvolumenindex (PVI) berechnet, der das Volumen zusätzlich in ein Verhältnis zur Körperoberfläche setzt und somit unterschiedliche Körpermaße vergleichbar werden [43].

Mit der CT ist es möglich alle Abschnitte des Pankreas, Caput, Corpus und Cauda, sehr genau darzustellen und somit eine Volumenmessung des Pankreas durchzuführen [42]. Jedoch stellt die Strahlenbelastung einen Nachteil der Modalität dar und kommt aus diesem Grund in hiesiger Studie auch nicht zur Anwendung [43, 114]. Ein weiteres validiertes Verfahren repräsentiert die Magnetresonanztomographie [9, 37, 114, 115]. Um hier gute Voraussetzungen im Hinblick auf eine Volumenmessung zu erzielen, bietet sich die Volume-Interpolated-Breathhold-Examination-Sequenz (VIBE) als eine sehr gute Option an [37, 114, 115]. In der MRT ist es nicht zwingend erforderlich Kontrastmittel zu applizieren, um eine gute Kontrastauflösung zu gewährleisten, wodurch die

Möglichkeit besteht, Messungen nicht-invasiv durchzuführen [11, 114, 115]. Im Gegensatz zur Sonographie und Computertomographie ist die MRT weder untersucherabhängig noch strahlenbelastend und könnte eine gute Option zur Durchführung regelmäßiger Kontrolluntersuchungen im Rahmen von Längsschnittstudien darstellen [114]. In der Literatur werden diese Modalitäten zur Untersuchung des Pankreas mehrheitlich getrennt und unabhängig voneinander evaluiert. Aus diesem Grunde sollen in dieser Studie Volumenmessungen anhand einer Ultraschalluntersuchung durchgeführt und anschließend in Hinsicht auf ihre Genauigkeit und Durchführbarkeit mit den ebenfalls erhobenen Messungen der Magnetresonanztomographie verglichen werden.

Die Prävalenz für eine exokrine Insuffizienz des Pankreas bei Typ-1-Diabetikern liegt bei 25-74% [93] und nimmt somit einen beachtlichen Stellenwert ein, besonders im Hinblick auf die Frage der Indikation für eine Enzymsubstitution. Durch ein häufiges Fehlen der Symptome wie Steatorrhö und Gewichtsverlust findet die exokrine Insuffizienz im Rahmen des Diabetes klinisch oft wenig Beachtung [45, 47, 70, 75, 92, 93]. Im Wesentlichen stehen zwei verschiedene Arten an Tests zur Verfügung, um die exokrine Funktion des Pankreas zu beurteilen. Dies sind einerseits direkte Verfahren wie der Sekretin-Cerulein Test (SCT) oder der Sekretin-Pankreozymin Test, die als sehr sensitiv gelten. Allerdings basieren die direkten Tests auf einem invasiven Verfahren. In neuerer Zeit sind dagegen die indirekten Testverfahren immer weiter etabliert worden [45, 47, 48, 76]. Die größte Bedeutung kommt hierbei der Messung der fäkalen Elastase-1 Konzentration im Stuhl zu (FEC). Die pankreatische Elastase wird während ihrer Passage durch den Darm nicht beschädigt und ist daher im Stuhl als Protein nachzuweisen. Als Richtwerte für eine pankreatische Insuffizienz werden Werte kleiner oder gleich 200 µg/g Stuhl gesehen. Werte zwischen 100-200 µg/g Stuhl gelten als milde bis moderate Insuffizienz und Werte kleiner als 100 µg/g Stuhl weisen auf eine schwere Beeinträchtigung der exokrinen Funktion hin, die eine Indikation zur Enzymsubstitution darstellen kann [45, 76, 100]. Im Vergleich zu direkten Funktionstests wird die Messung der FEC mit einer niedrigeren Sensitivität und Spezifität beschrieben [77]. Aufgrund dessen erläutert Hahn et al. die Methode der FEC als unzuverlässigen Marker zur Bestimmung der

pankreatischen Insuffizienz im Sinne einer Indikationsstellung für eine Enzymsubstitution [45]. Jedoch gibt es Studien, die eine gute Korrelation zwischen der FEC-Messung und den direkten Messverfahren nachweisen konnten [50, 84, 104]. Es lässt sich zusammenfassen, dass eine relevante Aussagekraft der FEC vor allem bei einer schweren Insuffizienz gegeben ist. Bei moderater bis geringer Insuffizienz ist diese Methode weniger aussagekräftig [76]. Ein Vorteil der FEC besteht allerdings in der nicht-invasiven Durchführung, weshalb das Verfahren auch in dieser Studie angewendet wird. Zudem gilt die Methode der FEC Messung als die zuverlässigste unter den nicht-invasiven Verfahren [78, 80]. Der Serum-Immunoreactive-Trypsin (IRT) Wert ist ein weiterer in der Literatur verwendeter Marker, um die exokrine Funktion des Pankreas zu beurteilen. Goda et al. zeigen die signifikante Korrelation des IRT mit dem Pankreasvolumen (PV) und eine enge Korrelation mit dem Pankreasvolumenindex (PVI). Diese Studie schlussfolgert, dass die Reduktion des PV stark mit einer Verschlechterung der exokrinen Funktion bei Typ-1-Diabetikern assoziiert ist [43]. Das IRT findet heute jedoch vor allem im Rahmen der akuten Pankreatitis Bedeutung [92]. Allerdings bestätigen auch andere Arbeiten unabhängig von diesem Parameter die gleiche Feststellung [33, 92, 111]. Die endokrinen Langerhans-Inseln umfassen 1-3% des Pankreasgewichts, sodass der Verlust an Masse hauptsächlich durch Atrophie und Fibrose des exokrinen Organgewebes zu erklären ist [33, 96]. Pathologische Mechanismen der verminderten exokrinen Funktion des Pankreas im Rahmen eines Diabetes Mellitus sind bis heute nicht ausreichend geklärt und nehmen einen geringeren klinischen Stellenwert ein als der Verlust der β -Zellen [14, 70]. Es konnte gezeigt werden, dass eine gesteigerte Insulinausschüttung die exokrine Funktion des Pankreas stimuliert und den Erhalt des exokrinen Gewebes gewährleistet. Dies lässt auf einen trophischen Effekt des Insulins auf die Azinuszellen schließen und erklärt eine Möglichkeit der Insuffizienz und Atrophie des exokrinen Pankreas bei Insulindefizienz [51, 93]. Unterstützt wird diese Ansicht durch die Beobachtung, dass sich die Atrophie hierbei auf Parenchymareale nahe Insulin-negativer β -Zellen beschränkt [21, 35, 37]. Ein neue Studie hat überdies die Hypothese aufgestellt, dass eine Anwendung von exogenem Insulin eine Progression der Atrophie verlangsamen könnte [97]. Da diese Zusammenhänge in der Literatur nicht immer eindeutig bestätigt werden,

gibt es auch andere diskutierte Faktoren, die eine pankreatische Insuffizienz und Atrophie im Krankheitsbild des T1D mitbewirken können [16, 20, 33, 49]. In dieser Hinsicht ist es wichtig zu erläutern, dass, wie oben beschrieben, nicht alle T1D Patienten unter exokrinen Veränderungen leiden, obwohl eine Volumenreduktion des Pankreas messbar ist [47, 115]. Im Rahmen von weiteren ursächlichen Faktoren ist vor allem die autonome diabetische Neuropathie zu nennen, die zu einer Beeinträchtigung des enteropankreatischen Reflexes führt. Aber auch eine veränderte Sekretionsfunktion weiterer Hormone (erhöhte Level an Glukagon und Somatostatin), virale Infektionen und chronische Entzündungen stellen nach neueren Erkenntnissen mögliche Gründe für eine pankreatische Atrophie bei einem T1D dar [21, 47, 93]. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist auch die Möglichkeit der direkten Auswirkungen des Autoimmunprozesses auf das exokrine Gewebe [93]. Auch wenn eine spezifische Ursache der Atrophie bisher nicht bewiesen ist, lässt sich jedoch generell feststellen, dass der T1D eine exokrin-endokrin kombinierte Erkrankung darstellt, in deren klinischen Erscheinungsbild der Verlust der β -Zellen im Vordergrund steht [14]. Des Weiteren besteht ebenfalls die Hypothese, dass eine exokrine Insuffizienz nicht Folge des Diabetes ist, sondern viel mehr, dass eine exokrine Funktionsstörung, wie etwa eine chronische Pankreatitis, den Diabetes verursacht. Diese Art des Diabetes wird als Typ-3c (T3cD) klassifiziert. Allerdings betrifft diese Klassifikation besonders fehldiagnostizierte T2D-Patienten, die eine anderweitige Pankreaserkrankung als Ursache für die exokrine Insuffizienz aufweisen [31, 47].

In der Labordiagnostik sind neben der Bestimmung bereits genannter exokriner Marker vor allem jedoch Blutwerte wie HämoglobinA_{1c} (HbA_{1c}), Serum C-Peptid und Autoantikörper (GAD, IA-2, Insulinautoantikörper (IAA)) im Rahmen der Diagnostik des Typ-1-Diabetes von Bedeutung. Eine Korrelation des C-Peptids mit dem PV oder dem PVI wird in der Literatur kontrovers diskutiert und deshalb in dieser Studie erneut bewertet [3, 16, 43, 85]. Sowohl für den Marker HbA_{1c} als auch für die T1D-assoziierten Antikörper lassen sich bisher keine signifikanten Korrelationen mit dem PV feststellen [3, 92, 115].

Das Krankheitsbild des T1D (Typ 1A) wird wesentlich durch die autoimmune Reaktion gegen β -Zellen der Langerhans-Inseln charakterisiert. Dabei spielt die

Frage, wie es zu dieser Autoimmunität kommt, eine wichtige Rolle. Es ist bekannt, dass sowohl genetische, als auch Umweltfaktoren an der Entstehung des autoimmunen T1D beteiligt sind [10, 26, 91]. Von genetischer Seite her sind Suszeptibilitätsgene in der HLA Region des Major-Histocompatibility-Complex (MHC) II des Chromosom 6 (HLA DQ, DR) sehr bedeutsam für die Entstehung eines T1D. Der genetische Einfluss besteht vor allem für die Hauptform des T1D, der sich im Kindes- und Jugendalter manifestiert [26]. Obwohl die genetischen Aspekte keiner klassischen Vererbung, wie einem dominanten oder rezessiven Erbgang zugeschrieben werden können [108], besteht doch eine beobachtete familiäre Häufung des T1D. Allerdings kann dies auch der gemeinsamen Exposition bestimmter Umweltfaktoren zugeschrieben werden [5, 26, 91]. Gerade unter diesem Aspekt stellt sich die Frage einer möglichen Intervention bei bekannten Risikofaktoren, um ein Auftreten des T1D zu verzögern oder gar zu verhindern. Die zuvor genannten Untersuchungen, wie die Volumenmessung oder die Bestimmung exokriner Funktionen, würden in ihrer diagnostischen Bedeutung enorm dazugewinnen, wenn man sie präventiv einsetzen könnte. Es gibt einige Studien, die bereits eine mögliche Intervention vor Manifestation des T1D untersucht haben [10, 38]. Hierbei ist besonders das European Nicotinamid Diabetes Intervention Trial (ENDIT) zu nennen. Trotz verschiedener Ansätze ist bisher jedoch in diesem Zusammenhang noch kein eigentlicher Durchbruch gelungen [38].

Im Sinne einer Prävention ist es ebenfalls von wissenschaftlichem Interesse zu klären, ob eine Korrelation von Diabetesdauer und Organvolumen vorliegt. Williams et al. beschreiben eine Abnahme des Pankreasvolumens um die Hälfte bereits während der prädiabetischen Phase [115]. Andere Studien belegen eine negative Korrelation zwischen Pankreasvolumen und der Dauer des T1D [3, 35, 96, 101]. Diese Fragestellung soll in dieser Studie ebenfalls weiterhin betrachtet werden.

Ein weiteres Verfahren, das bisher keine Anwendung in der Diagnostik des T1D findet, ist die Scherwellen-Elastographie. Sie stellt eine Methode dar, die Elastizität des Zielgewebes durch die Geschwindigkeit von Scherwellen mittels Ultraschall zu bestimmen [22]. Die Scherwellen-Elastographie wurde ursprünglich für die nicht-invasive Diagnostik der Leberfibrose im Hinblick auf eine frühzeitige

Erkennung und Behandlung entwickelt [72]. Jedoch kann die Scherwellengeschwindigkeit (SWV) auch im Pankreas gemessen werden [72], wobei ein Anstieg der Scherwellengeschwindigkeiten ebenfalls bei chronischer Pankreatitis gezeigt werden konnte [117]. Als Hintergrund hierfür wird angenommen, dass entzündetes Gewebe durch pathologische Mechanismen im Rahmen fibrotischer Umbauvorgänge härter wird [22, 72, 117]. Da es auch im Rahmen des Krankheitsbildes des T1D zur Inflammation der pankreatischen Inselzellen (Insulinitis) und zur Fibrose kommt [10, 35, 96], stellt sich die Frage, ob auch dieser Entzündungsprozess und die damit einhergehende veränderte Gewebesteifigkeit mittels Scherwellen-Elastographie gemessen werden kann. Neben der chronischen Pankreatitis wurden bereits andere Krankheitsbilder des Pankreas mittels Scherwellen-Elastographie untersucht. D'Onofrio et al. und Kawada et al. beschreiben das duktales Adenokarzinom als versteiftes Gewebe mit erhöhten Scherwellengeschwindigkeiten aufgrund von Prozessen der Fibrosierung [22, 72]. Allerdings besteht eine gewisse Diskordanz verschiedener elastographischer Studienergebnisse sowohl in Bezug auf die Exaktheit der Anwendung zur Untersuchung des Pankreas als auch in der aktuellen klinischen Relevanz [22, 117], sodass dieses Verfahren der Pankreasdiagnostik weiter etabliert werden muss. Im Rahmen der diabetischen Nierenerkrankung des T2D wurden bereits scherwellenelastographische Messungen des Nierenparenchyms durchgeführt. Hierbei ergab sich, dass eine renale Fibrose zu einem steiferen Nierenparenchym führt und somit die Scherwellengeschwindigkeit mit dem Fortschreiten der Nierenschädigung korreliert [118].

Die Inzidenz des T1D steigt während der letzten Jahre stetig an. Daher sind weitere Erkenntnisse über die Pathogenese, die klinische Manifestation und die zusätzlich mögliche Diagnostik von enormer Bedeutung, besonders im Hinblick auf eine Früherkennung, Intervention und Prävention der Krankheitsentstehung und Progression [91]. Ziel dieser Arbeit ist es daher, mittels Sonographie und MRT das Pankreasvolumen bei Patienten mit T1D hinsichtlich einer Atrophie zu bestimmen und die Messmethoden auf ihre Exaktheit und Vergleichbarkeit zu überprüfen. Mit Hilfe des Ultraschalls werden auch die elastischen Eigenschaften des Pankreasgewebes bei Typ-1-Diabetikern gemessen. Des Weiteren sollen

exokrine Parameter und bestimmte Blutwerte Aufschluss über eine Pankreasfunktionseinschränkung geben und ein möglicher Zusammenhang zwischen Pankreasvolumen und exokriner Insuffizienz dargestellt werden. Von besonderem Interesse ist hierbei eine mögliche Korrelation mit der Zeitdauer seit Diagnosestellung des Diabetes. Die Ergebnisse der Gruppe der Patienten mit T1D werden dabei mit denen gesunder Nicht-Diabetiker verglichen.

2. Material und Methoden

Im Zeitraum von Dezember 2015 bis April 2016 wurde im zentralen Ultraschall der Abteilung Innere Medizin I sowie in der Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Ulm die Studie zur Messung des Pankreasvolumens von Patienten mit Diabetes Mellitus Typ I und gesunden Probanden durchgeführt. Die Studie teilte sich anhand der verwendeten Messmethoden mittels Sonographie und MRT in zwei Hälften. In der vorliegenden Arbeit wurden die Messungen des Pankreasvolumens anhand der Sonographie untersucht. Neben den volumetrischen Messungen und deren Vergleich mit der Methode der MRT wurden die Ergebnisse ebenfalls in Bezug zur exokrinen Funktion des Pankreas und zur Elastizität des Pankreasgewebes gesetzt. Die Ultraschallmessungen wurden vom Leiter des Ultraschallzentrums Ulm (Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) III) durchgeführt. Im Folgenden werden die verwendeten Methoden dieser Teilstudie im Detail erläutert.

2.1 Probandenstudie

2.1.1 Studienrahmen und Studiendesign

Im Rahmen einer klinischen Pilotstudie wurden im Zeitraum Dezember 2015 bis April 2016 21 Patienten und 17 freiwillige Probanden zu einem festgelegten Termin in den zentralen Ultraschall eingeladen, um an den Untersuchungen teilzunehmen. Die Termine wurden Montag bis Freitag ab 14 Uhr vergeben. Die Patienten mit einem T1D konnten über die Diabetes Ambulanz des Universitätsklinikums Ulm und durch die Zusammenarbeit mit dem niedergelassenen Endokrinologen Priv.-Doz. Dr. med. Burkhard Manfras telefonisch rekrutiert werden. Als Kontrollgruppe dienten gesunde Probanden, die sich nach klinikinterner Bekanntmachung der Studie freiwillig zur Teilnahme meldeten. Alle Probanden nahmen ebenfalls an der Vergleichsstudie teil, in der die Volumenmessung des Pankreas mittels MRT anstelle der Sonographie durchgeführt wurde. Bis auf diesen Unterschied waren die zwei Vergleichsstudien in ihrer Durchführung identisch. Demnach erfolgte eine enge Zusammenarbeit mit der Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie. Im Folgenden soll kurz der Ablauf eines Untersuchungstages wiedergegeben werden. Bevor die

Untersuchungen erfolgten, erhielten alle Teilnehmer entweder eine Patienten- oder Probandeninformation, die den Ablauf der Untersuchungen, das Ziel der Studie und die Anonymisierung jeglicher persönlicher Daten erläuterte. Nach der Beantwortung der restlichen Fragen durch die Doktorandinnen und das ärztliche Team mussten alle Teilnehmer eine Einwilligungserklärung unterschreiben. Zusätzlich erfolgte vor Beginn der Untersuchungen die Erhebung anamnestischer Daten anhand eines Fragebogens (siehe Anhang). Alle Studienteilnehmer wurden gebeten, mindestens sechs Stunden vor der Untersuchung keine Nahrung mehr zu sich zu nehmen. Anschließend folgten die Messungen mittels Sonographie und MRT, sowie die Blutentnahme und die Erklärung der Handhabung der Stuhlprobenentnahme. Alle Untersuchungen, mit Ausnahme der Stuhlentnahme, wurden am gleichen Tag durchgeführt. Es konnten zu jeder Zeit der Studie Fragen sowohl an das ärztliche Personal, als auch an die Doktorandinnen gestellt werden. Neben der sonographischen Bestimmung des Pankreasvolumens und der Elastizität wurden folgende Fragestellungen ebenfalls bearbeitet:

- Vergleich der sonographischen Volumenmessungen mit den Ergebnissen der MRT-Untersuchung
- Abhängigkeit der Messwerte von der Dauer des Diabetes Mellitus
- Abhängigkeit der Messwerte vom Body-Mass-Index (BMI)
- Abhängigkeit der Messwerte vom Alter
- Abhängigkeit der Messwerte von der exokrinen Funktion des Pankreas
- Abhängigkeit der Messwerte von Laborparametern wie HbA_{1c}, C-Peptid und Antikörpern

Diese klinische Pilotstudie erhielt am 01.12.2015 ein unabhängiges positives Votum der Ethikkommission der Universität Ulm (Nr331/15).

2.1.2 Studienkollektiv

Zur Durchführung der Studie wurde grundsätzlich zwischen zwei Gruppen unterschieden: dem Patienten- sowie dem gesunden Probandenkollektiv. Für beide Gruppen wurden Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt:

Teilnehmer wurden in die Patientengruppe eingeschlossen, wenn sie an einem Diabetes Mellitus Typ I erkrankt waren. Der T1D wurde unabhängig von der Studie

zuvor in der Diabetes Ambulanz des Uniklinikums Ulm oder in der niedergelassenen Arztpraxis von Herrn Priv.-Doz. Manfras leitliniengerecht diagnostiziert. Die Kriterien der Deutschen Diabetesgesellschaft (DDG) zur Diagnose eines Diabetes sind folgende: $HbA_{1c} \geq 6,5\%$, ein Gelegenheits-Plasmaglukosewert von ≥ 200 mg/dl, ein Nüchtern-Plasmaglukosewert von ≥ 126 mg/dl, ein Orale Glukose Toleranztest (OGTT) 2h-Wert im venösen Plasma ≥ 200 mg/dl, sowie positive Autoimmunantikörpertiter (IAA, IA-2, GAD65, Inselzellantikörper (ICA)) [73]. Alle Patienten, die in die Studie integriert wurden, wiesen positive Autoantikörper auf.

Teilnehmer, die zwischen 1965 und 1995 geboren wurden, erfüllten die Altersbeschränkung zur Teilnahme. Da das Wachstum des Pankreas im Alter von 20-60 Jahren ein Plateau aufweist, konnten durch diese Restriktion wachstumsbedingte Volumenanstiegen ausgeschlossen werden [13, 99].

Die Kontrollgruppe beinhaltete nicht an Diabetes erkrankte Probanden, die jeweils einem Teilnehmer der Patientengruppe mit entsprechendem Alter und Geschlecht zugeordnet wurden. Folgende Ausschlusskriterien galten für das gesamte Studienkollektiv:

- Erkrankungen und Operationen des Pankreas (akute oder chronische Pankreatitis, Pankreaskarzinom, Pankreasresektion bzw. -teilresektion)
- Erkrankungen der Leber und der Gallenwege (Hepatitis, Primär sklerosierende Cholangitis (PSC), Primär biliäre Zirrhose (PBC), Alkoholische Steatohepatitis (ASH), Nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH), Leberzirrhose und portaler Hypertonus)
- $BMI > 30$ kg/m²
- Nüchterer Zustand für weniger als sechs Stunden
- Alkoholabusus (täglich > 20 g Alkohol für Frauen, > 40 g Alkohol für Männer)
- Körpergewichtsschwankungen ± 10 kg in den letzten drei Monaten

Daten zu endokrinologischen Erkrankungen (Morbus Addison, Morbus Cushing, Hyperparathyreodismus und hypophysäre Dysfunktionen) wurden anamnestisch erhoben und führten bei den Probanden zum Ausschluss, da diese erheblichen Defekte nicht selten weitere hormonelle Störungen hervorrufen können. In diesem Sinne wurden Antikörper-vermittelte Thyreopathien (Morbus Basedow, Hashimoto-

Thyreoiditis, jegliche Schilddrüsenautonomen) oder ein Diabetes Mellitus (Typ 1 und 2) bei den Probanden durch gezielte Laboruntersuchungen ausgeschlossen.

Demnach galten für das Probandenkollektiv weitere Ausschlusskriterien:

- HbA_{1c} 5,7-6,4% (Graubereich) und > 6,4%
- Positive Antikörper (IAA, IA2, GAD65)

Des Weiteren führte die Einnahme diabetogener Medikamente (Thiaziddiuretika, β -Blocker, Glukokortikoide, Chemotherapeutika) bei den Probanden zu einem Ausschluss von der Studie.

Endokrinologische Pathologien wurden jedoch nicht als Ausschlusskriterium für Patienten festgelegt, da diese häufig mit der Grunderkrankung des Diabetes einhergehen. In diesem Sinne wurde eine diabetogene Medikation bei Patienten ebenfalls nicht als Ausschlusskriterium gewertet.

Zusätzlich wurden im gesamten Studienkollektiv schwangere Frauen von der Studie ausgeschlossen, da die Auswirkungen der Acoustic Radiation Force Impulse Elastographie (ARFI) auf den Embryo noch nicht ausreichend erforscht sind. Für Frauen war ebenfalls die Erkrankung an einem polyzystischen Ovarsyndrom ein Ausschlusskriterium, da dieses häufig mit einer Hyperinsulinämie einhergeht.

Ein zu hoher BMI führt bei einem höheren Körperfettanteil zu einer Verschlechterung der Messbedingungen. Zusätzlich gibt es Daten, die beschreiben, dass bei einem BMI schon ab > 25 kg/m² ein zu großes Pankreasvolumen gemessen wird [99]. In dieser Studie wurde die BMI-Grenze auf 30 kg/m² gesetzt.

Weiterhin wurden anamnestisch Körpergewichtsschwankungen in den letzten drei Monaten erhoben. Vorherige Studien schließen bereits geringe Schwankungen von +3/-3 kg aus [81]. In einem weiter gefassten Rahmen wurden in dieser Studie Schwankungen ab +10/-10 kg ausgeschlossen, sodass das Pankreasvolumen unbeeinträchtigt von ausgeprägten Gewichtsveränderungen blieb.

2.2 Methodik

2.2.1 Anamnese

Die Erhebung anamnestischer Daten erfolgte mittels eines standardisierten Fragebogens (siehe Anhang). Ein zusätzlicher Abschnitt war ausschließlich für Patienten mit T1D auszufüllen. Neben allgemeinen Patientendaten war die Erhebung von Körpergröße und Gewicht zur Ermittlung des BMI nach folgender Formel von besonderer Wichtigkeit:

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

Für die Beurteilung des BMI wurden folgende Grenzwerte festgelegt [99]:

< 25 kg/m² Normalgewicht

25 kg/m²-30 kg/m² Übergewicht

> 30 kg/m² Adipositas

Aus diesen Angaben konnte auch die Körperoberfläche (BSA) anhand der Dubois Formel berechnet werden [43]:

$$\text{BSA (m}^2\text{)} = \text{Körpergewicht (kg)}^{0,425} \times \text{Körpergröße (cm)}^{0,725} \times 0,007184$$

Mittels BSA und Pankreasvolumen (PV) war es schließlich möglich einen Index (PVI) zu bestimmen, der es erlaubt verschiedene Pankreasvolumina bei unterschiedlichen Körperstaturen in Relation zueinander zu setzen:

$$\text{PVI (ml/m}^2\text{)} = \text{PV/BSA}$$

Die Berechnung dieser Parameter wurde anhand einer Excel-Tabelle durchgeführt.

Im Rahmen der allgemeinen Anamnese wurden Daten zu Pankreas- und Lebererkrankungen sowie zu endokrinologischen Pathologien erhoben. Neben

Angaben zur Medikamenteneinnahme war es auch von Relevanz, Informationen über Alkohol- und Drogenkonsum zu erfragen.

Die spezielle Anamnese der Patienten mit T1D befasste sich mit der Dauer des Diabetes seit Diagnosestellung und dem Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose.

Neben der allgemeinen Anamnese wurde in beiden Studienpopulationen ebenfalls eine Familienanamnese erhoben, um eine eventuell familiär auftretende Häufung des T1D festzustellen.

2.2.2 Ultraschalluntersuchung

Alle Teilnehmer der Studie wurden mittels Ultraschall untersucht. Voraussetzung für die Untersuchung war ein nüchterner Zustand von mindestens sechs Stunden und die Teilnehmer durften am Tag zuvor kein Alkohol zu sich genommen haben, da dies die Gewebeelastizität beeinflusst und somit zu veränderten Ergebnissen der Elastographie führen kann [72]. Die Ultraschalluntersuchung wurde von dem leitenden Internisten des zentralen Ultraschalls (DEGUM III) des Universitätsklinikums Ulm durchgeführt. Die Ultraschallmessungen wurden unverblindet durchgeführt. Somit war bekannt, ob ein Diabetespatient oder ein Proband untersucht wurde. Um die Auswirkungen der Messvariabilität möglichst gering zu halten und die Reproduzierbarkeit der Messungen zu gewährleisten, wurde ein möglichst hoher Grad an Standardisierung der Untersuchung festgelegt.

Die echtzeitsonographische Untersuchung erfolgte ausschließlich im B-Bild mittels des gleichen Messgerätes, Siemens ACUSON S3000. Der verwendete Schallkopf war stets ein Konvex-Schallkopf (6C1; 1-6 MHz). Die Studienteilnehmer wurden in Rückenlage untersucht, wobei zuerst ein kompletter Oberbauchstatus erhoben wurde. Hierbei waren im Rahmen der Studie neben dem Pankreas besonders die Leber und Niere von Interesse. Da einige Lebererkrankungen zu den Ausschlusskriterien zählten (siehe Studienkollektiv), mussten diese sonomorphologisch beurteilt werden. Um eine Cholestase auszuschließen, wurde die Weite des Gallenganges (DHC) gemessen. Dieser wurde bis zu einer Lumenweite von 6 mm als unauffällig beschrieben. Die Beschreibung der Echogenität und Homogenität des Leberparenchyms, der Form und Größe der Leber sowie die Darstellung von Lebergefäßen und Raumforderungen gaben somit Aufschluss über etwaige Pathologien der Leber. Zur Diagnose einer Steatosis hepatis wurde die

Echogenität des Leberparenchyms mit dem der Niere verglichen und in drei Grade eingeteilt.

Zur Beurteilung der Nieren wurden ebenfalls Organgröße, Echogenität, Homogenität und Raumforderungen, zusätzlich auch Informationen über die Atemverschieblichkeit dokumentiert.

In einem Oberbauchquerschnitt wurde schließlich das gesamte Pankreas dargestellt. Mit Hilfe transversaler Schnitte war es möglich alle Abschnitte (Caput, Corpus, Cauda) des Organs in drei verschiedenen Bildern zu vermessen (Abb. 1). In jedem Bild wurde sowohl die Länge (transversaler Durchmesser) als auch die Tiefe (anterior-posteriorer Durchmesser) des jeweiligen Organabschnittes gemessen. Die Konfluenz der Vena lienalis und der Vena mesenterica superior wurde als Orientierungspunkt zur Abgrenzung des Übergangs von Caput zu Corpus festgelegt, wobei das Caput ventrolateral zur Vena mesenterica superior und das Corpus ventral zur Vena lienalis liegt (Abb. 1). Die Cauda wurde als Struktur anterior der linken Niere mit Ausdehnung in den Milzhilus bestimmt. An dem Schnittpunkt der Längen- und Tiefenmessung im Querschnitt wurde der Schallkopf um 90° gedreht und somit ein sagittaler Schnitt des jeweiligen Pankreasabschnitts eingestellt, in welchem die Breite als kranio-kaudaler Durchmesser erfasst werden konnte. Um eine bestmögliche Annäherung an das tatsächliche Organvolumen zu erhalten, wurde folgende modifizierte Ellipsoidformel angewendet, die in der Sonographie häufig zur reproduzierbaren Volumenbestimmung eingesetzt wird [27]:

$$\text{Volumen (in ml)} = (D_1 \times D_2 \times D_3) / 2$$

Dabei entsprach D_1 der Länge, D_2 der Tiefe und D_3 der Breite. Diese Formel wurde für alle drei Abschnitte des Pankreas angewandt, sodass daraus drei Teilvolumina resultierten, welche zusammen addiert das Gesamtvolumen ergaben. Diese Vorgehensweise erbrachte den Vorteil, dass auch die einzelnen Teilvolumina in Relation zu einander gesetzt werden konnten. Das Gesamtvolumen wurde schließlich in ein Verhältnis zur Körperoberfläche gesetzt, um daraus einen vergleichbaren Index (PVI) zu erhalten.

Neben der Volumenmessung wurde auch die Darstellung des Pankreas im sonographischen B-Bild beurteilt (siehe Anhang Ultraschallprotokoll). Das Augenmerk lag hierbei besonders auf der Echogenität und Homogenität des Pankreasparenchyms sowie auf der allgemeinen Form des Organs, fokalen Veränderungen und der Darstellung des Pankreasganges, dessen Lumenweite im Normalbefund 1-2 mm beträgt.

Zur Bestimmung des Lipomatosegrades des Pankreas mussten anhand des Oberbauchstatus zuerst das Nieren- und Leberparenchym im Rahmen einer Steatosis hepatis sonographisch verglichen werden. Daraufhin konnte die Echogenität des Pankreasparenchyms gegenüber der Leber beurteilt werden. Der Lipomatosegrad wurde als Normalbefund, geringgradig oder hochgradig beschrieben.

Eine Echogenitätsverstärkung der Niere im Rahmen einer Niereninsuffizienz wurde durch die Bestimmung des Blutwertes Cystatin C ausgeschlossen.

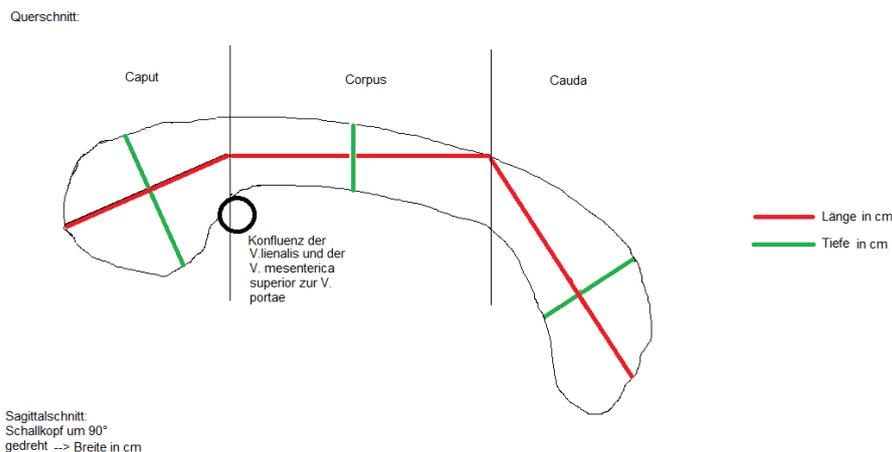


Abbildung 1 Methodik der sonographischen Pankreasvolumenbestimmung der Pankreasvolumenstudie des Universitätsklinikums Ulm, Dezember 2015-April 2016

V.: Vena, cm: Zentimeter

2.2.2.1 Elastographische Untersuchung

Den letzten sonographischen Untersuchungsabschnitt der Studie stellte die Elastographie des Pankreas dar. Hierbei sollte die Gewebesteifigkeit des Pankreas von Patienten mit einem T1D mit gesunden Probanden verglichen werden. Diese Messungen wurden mit dem identischen Gerät, Siemens ACUSON

S3000, sowie mit der gleichen Schallsonde (6C1) in der gleichen Sitzung wie auch die B-Bild Sonographie durchgeführt. Das Verfahren der Scherwellen Elastographie mittels der Siemens Virtual Touch™ Tissue Quantification (VTQ) soll im Folgenden weiter erläutert werden. VTQ basiert auf der Technik des Acoustic Radiation Force Impulse Imaging (ARFI), das mittels Ultraschallwellen die Gewebesteifigkeit quantitativ ermittelt und numerische Scherwellengeschwindigkeiten berechnet. Ausgehend von der Ultraschallsonde wird ein kurz anhaltender (< 1 ms) akustischer Impuls lateral der vom Untersucher ausgewählten Gewebslokalisierung (ROI) im B-Bild platziert, woraufhin durch Gewebsdeformation Scherwellen generiert werden, die anschließend senkrecht zu den akustischen Kompressionsimpulsen durch die gewünschte ROI wandern [79]. Sogenannte Ultraschall Tracking Beams können die wandernden Scherwellen wiederum detektieren und ihren Ort zu einer bestimmten Zeit ermitteln. Aus diesen Messungen lässt sich schließlich die Scherwellengeschwindigkeit als Zeit zwischen Generierung und Detektion der Scherwelle (shear wave velocity = SWV) errechnen. Anhand der Scherwellengeschwindigkeit kann eine Aussage über die Steifheit des Gewebes getroffen werden. Je höher die Geschwindigkeit, desto härter und steifer das Gewebe, da solide Strukturen von Scherwellen schneller durchdrungen werden [79]. In dieser Studie wurde für jeden Pankreasabschnitt, Caput, Corpus und Cauda eine ROI (10 mm x 5 mm) gewählt und für diese jeweils mindestens fünf Messungen durchgeführt. Dabei ist zu beachten, dass eine tiefer liegende ROI mit niedrigeren Werten der Scherwellengeschwindigkeit einhergeht [72]. Zusätzlich ist darauf zu achten, dass sich keine Gefäße innerhalb der ROI befinden, da deren Pulsation mit ARFI interferieren kann [71]. Die Messung der Scherwellengeschwindigkeit erfolgte nach der Expiration unter Anhalten der Luft, um Bewegungsartefakte weitestgehend zu verhindern. Aus den erfolgten Messungen für jeden Pankreasteilabschnitt ergab sich jeweils ein Mittelwert (MW) und ein Median. Darüber hinaus wurde die Standardabweichung (SD) berechnet, die eine Aussage über die Genauigkeit der durchgeführten Messungen zulässt. In der Literatur variieren die Normwerte der mittleren Scherwellengeschwindigkeit des Pankreasgewebes zwischen 1,26 m/s und 1,43 m/s [22, 39, 72, 88].

2.2.3 Blutentnahme

Im Rahmen einer venösen Blutentnahme von ca. 15-20 ml sollten folgende Parameter sowohl bei den Patienten, als auch bei den Probanden bestimmt werden (siehe Anhang Laborprotokoll). Alle Teilnehmer durften vor der Blutentnahme mindestens sechs Stunden keine Speisen oder Getränke außer Wasser zu sich genommen haben.

Plasma-Glukose: Dieser Wert ist nur aussagekräftig, solange er in nüchternem Zustand abgenommen wird. Mit der Bestimmung der Glukose kann eine Therapiekontrolle der Diabetiker im Rahmen einer Hyper- oder Hypoglykämie durchgeführt, sowie Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels detektiert werden. Derartige Auffälligkeiten werden somit auch bei den gesunden Probanden untersucht und ausgeschlossen. Die Blutentnahme erfolgte in einem Lithium-Heparin-Röhrchen. Da die Glukosekonzentration im abgenommenen Blut mit der Zeit sinkt, wurde ein Transport innerhalb zehn Minuten in das zuständige Labor sichergestellt. Photometrische (Hexokinase) Messungen wurden am Cobas 6000/8000 der Firma Roche mit dem Reagens der Firma Roche durchgeführt. Der Referenzwert lag bei 74-99 mg/dl [60].

C-Peptid: Die Bestimmung des C-Peptids ergibt Aufschluss über eine mögliche körpereigene Restsekretion von Insulin in den β -Zellen des Pankreas bei Patienten mit einem T1D. Ein Teilaspekt der Studie bestand darin, eine etwaige Korrelation zwischen Insulinrestsekretion und Gesamtvolumenindex des Pankreas zu beschreiben. Die Abnahme dieses Blutwertes erfolgte mittels eines Serum-Röhrchens und dessen Messung wurde als Elektrochemilumineszenz-Immunoassay „ECLIA“ am Roche Immunoassay Analyseautomaten Cobas 6000 durchgeführt. Der Referenzwert betrug 0,8-3,1 $\mu\text{g/l}$ [55].

HbA_{1c}: Der HbA_{1c}-Wert gibt Aufschluss über die mittlere Blutglukosekonzentration der zurückliegenden acht Wochen und dient daher als wichtiger diagnostischer Langzeitglukosewert.

Anhand des HbA_{1c}-Wertes wurde in dieser Studie ein nicht diagnostizierter Diabetes Mellitus gesunder Probanden ausgeschlossen. Nach den Leitlinien der

Deutschen Diabetes-Gesellschaft ist es ausreichend den HbA_{1c}-Wert zur Diagnose oder zum Ausschluss eines Diabetes Mellitus zu bestimmen, solange dieser bei < 5,7% (Ausschluss) oder ≥ 6,5% (Diagnose) liegt. In einem Bereich zwischen 5,7% und 6,5% sollte eine weiterführende Diagnostik folgen [73]. In dieser Studie wurden jedoch gesunde Probanden mit Werten in diesem Graubereich ausgeschlossen.

Hinweise auf Zustände, die zur Verfälschung des HbA_{1c} führen (Hämoglobinvarianten, Zustände mit veränderter Lebensdauer der Erythrozyten, chemische Modifikationen von Hämoglobin, Hemmung der Glykierung und Schwangerschaft), wurden anamnestisch nicht angegeben.

Die Entnahme erfolgte in EDTA-Röhrchen und die Messung des Wertes wurde anhand einer Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (HPLC) am Tosoh Bioscience Analysenautomaten G7 durchgeführt. Der Referenzbereich des Labors im Rahmen der Routinediagnostik lag bei 4,0-6,0% [61].

Lipase: Die Lipase wurde aus Lithium-Heparin-Plasma bestimmt. Sie stellt als pankreasspezifisches Enzym einen Parameter zur Beurteilung der exokrinen Funktion des Organs dar. In unserer Studie wurde die Lipase mitunter zum Ausschluss einer Pankreatitis hinzugezogen. Die Messung erfolgte mittels einer photometrischen Messung am Cobas 6000 der Firma Roche mit dem Reagenz der Firma Roche. Der Referenzwert betrug 13-60 U/l [64].

Autoantikörper:

Es wurden folgende Autoantikörper mit Referenzbereich im Serum bestimmt:

- Insulin-Autoantikörper (IAA): < 10,0 U/ml [63]
- Glutamatdecarboxylase-Autoantikörper (GAD65): < 5,0 U/ml [59]
- Tyrosinphosphatase-Autoantikörper (IA2): < 15,0 U/ml [62]

Anhand dieser Werte konnte einerseits die bereits zuvor gestellte Diagnose des T1D der Patienten gesichert werden, andererseits konnte eine prädiabetische und präklinische Form des T1D bei gesunden Probanden ausgeschlossen werden, sofern diese negativ getestet wurden. Die Antikörper sind in den meisten Fällen bereits Monate bis Jahre vor der symptomatischen Manifestation nachweisbar [6]. Die quantitative Bestimmung von Anti-IAA, Anti-GAD und Anti-IA-2 im Serum

erfolgte mittels eines Enzyme-Linked-Immunosorbent-Assay (ELISA). Die Testdurchführung konnte manuell mit anschließender Messung am Plattenfotometer LB 913 Apollo 11 (A) der Firma Berthold oder automatisiert am BEP 2000 Advance (B) der Firma Siemens erfolgen [59, 62, 63].

Nierenparameter:

Da in dieser Studie die Parenchymechogenität von Leber und Niere herangezogen wurde um den Lipomatosegrad der Bauchspeicheldrüse zu bestimmen, musste eine Niereninsuffizienz im Rahmen einer Echogenitätsveränderung ausgeschlossen werden. Dies erfolgte über Cystatin C, welches einen höchst sensitiven Parameter zur Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und somit der Funktionsleistung der Nieren darstellt, da seine Serumkonzentration ausschließlich von der GFR abhängig ist. Der Vorteil gegenüber der Bestimmung des Kreatinins liegt darin, dass Cystatin C auch im sogenannten kreatininblinden Bereich eine reduzierte GFR anzeigt. Bereits eine geringfügig verminderte GFR führt zu einem Anstieg des Cystatin C. Leber-, Schilddrüsenerkrankungen und hochdosierte Glucocorticoidtherapien können zu einem falsch hohen Wert des Cystatin C führen und müssen berücksichtigt werden. Im Gegensatz zu Kreatinin wird Cystatin C jedoch weder durch Muskelmasse noch durch Ernährung beeinflusst.

Der Marker wurde mittels Lithium-Heparin-Plasma entnommen und durch eine Immun-Turbidimetrie am Roche Cobas-6000 mit dem Reagenz Tina-quant Cystatin C Gen.2 der Firma Roche bestimmt. Der Referenzbereich lag bei 0,61-0,95 mg/l [56].

Schilddrüsenparameter: Im Rahmen der Ausschlussdiagnostik von Thyreopathien (Morbus Basedow, Hashimoto-Thyreoditis, Autonomien) der gesunden Probanden wurden folgende Schilddrüsenparameter mit Referenz-bereich im Serum bestimmt:

- Freies Trijodthyronin (fT3): 3,13-6,76 pmol/l [57]
- Freies Tetrajodthyronin (fT4): 12,8-20,4 pmol/l [58]
- Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH): 0,440-3,770 mIU/l [67]

Im Falle von Auffälligkeiten dieser Werte bei den gesunden Probanden war die Abnahme folgender Parameter zur weiteren Diagnostik indiziert:

- TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK): < 1,75 IU/l [66]
- Thyreoperoxidase-Antikörper (TPO): < 3,4 IU/ml [65]

Da Patienten mit einem Diabetes Mellitus nicht selten auch Thyreopathien aufweisen, wurde auf die Bestimmung dieser Parameter in der Patientengruppe verzichtet. Thyreopathien galten demnach für Patienten nicht als Ausschlusskriterium.

Alle Schilddrüsenparameter wurden in einem Electrochemilumineszenz-Immunoassay „ECLIA“ am Roche Immunoassay Analyseautomaten Cobas 8000 bestimmt [57, 58, 65–67].

Die Blutentnahme aller Studienteilnehmer erfolgte im Zustand der Nüchternheit mit einer Mindestdauer von sechs Stunden am gleichen Tag wie auch die weiteren bildgebenden Verfahren. Die Blutproben wurden nach der Entnahme umgehend dem zuständigen Labor der klinischen Chemie des Universitätsklinikums Ulm zugestellt.

2.2.4 Stuhlprobe

Anschließend an die Blutentnahme erhielten alle Studienteilnehmer drei Stuhlprobenröhrchen mit Versandtasche. Die Proben wurden von den Patienten und Probanden zu Hause in drei separaten Stuhlproben entnommen und an das gastroenterologische Funktionslabor des Universitätsklinikums Ulm per Post verschickt oder persönlich dort abgegeben. Eine Diarrhoe und somit ein Verdünnungseffekt wurde bei den Studienteilnehmern anamnestisch ausgeschlossen. Stuhlproben, die jedoch im Labor eine pathologische Konsistenz aufwiesen, wurden nicht analysiert. In den regelhaften Stuhlproben konnte so mittels eines spezifischen ELISA die Konzentration der fäkalen Pankreaselastase-1 quantitativ untersucht werden. Diese ist wiederum ein wichtiger Marker für die exokrine Funktion des Organs. Wie auch die Lipaseaktivität wurde die Konzentration der fäkalen Pankreaselastase-1 in Korrelation zu dem gemessenen Gesamtvolumenindex des Pankreas gesetzt. Als Referenzwerte für die FEC wurden die folgenden verwendet: > 200 µg/g Stuhl gelten als Normalbefund,

Werte zwischen 100 µg/g und 200 µg/g geben eine milde bis moderate Pankreasinsuffizienz an und Werte < 100 µg/g sprechen für eine schwere exokrine Organinsuffizienz [76]. Da die Studienteilnehmer ihre Proben zu Hause eigenständig entnahmen, hatten wir keinen Einfluss auf die Zeitdauer bis zur Einsendung ins Labor. Im Mittel lag der Zeitraum von der Ausgabe der Stuhlröhrchen bis zur Analyse bei 17,69 Tagen mit einer Range zwischen 6 und 21 Tagen, mit zusätzlich einem Ausreißer von 188 Tagen. Im gastroenterologischen Labor der Universität Ulm wurden die Stuhlproben in einem Zeitraum von 5-14 Tagen angesetzt und bis zu diesem Zeitpunkt tiefgefroren bei -20°C gelagert [68].

2.3 Statistische Auswertung

Die statistischen Berechnungen wurden mit Hilfe der Statistik-Software SAS 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA) durchgeführt. Für stetige Merkmale wurden der Mittelwert, die Standardabweichung, der Median und die Range (Minimum-Maximum) berechnet. Kategoriale Merkmale wurden mit absoluten und relativen Häufigkeiten dargestellt. Um Unterschiede zwischen zwei Gruppen wie Probanden und Patienten oder Männer und Frauen aufzuzeigen, wurde für stetige Parameter der Wilcoxon-Rangsummen-Test angewendet. Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test wurde beim Vergleich von zwei stetigen Parametern gewählt. Die Korrelation der Messparameter wurde mit der Rangkorrelation nach Spearman berechnet. Für alle statistischen Auswertungen wurden p-Werte kleiner 0,05 aus zweiseitigen Tests als signifikant angesehen.

3. Ergebnisse

3.1 Probandenstudie

An der Studie zum Vergleich der Pankreasvolumenmessung im Ultraschall und MRT nahmen 21 Patienten mit einem T1D und 17 gesunde Probanden teil. Anhand festgelegter Kriterien wurden sechs Patienten und zwei Probanden nachträglich ausgeschlossen. So konnten bei einem Patienten keine Diabetes-Autoantikörper nachgewiesen werden. Bei diesem Patienten und einer weiteren Patientin überschritt der BMI die Grenze von 30 kg/m². Aufgrund eines riskanten Alkoholkonsums von > 40 g/d wurden zwei männliche Patienten ausgeschlossen. Bei einem dieser Patienten wurde ebenfalls die Stuhlprobe nicht eingeschickt, sodass keine FEC bestimmt werden konnte. Des Weiteren führte bei zwei Patienten eine ausgeprägte Gewichtsschwankung innerhalb der letzten drei Monate zum Ausschluss. Hierbei verlor ein Patient mehr als 10 kg Körpergewicht, der andere Patient nahm mehr als 10 kg im genannten Zeitraum zu.

Bei einem Probanden wurden Diabetes Antikörper (GAD65 und IA-2) im Blut nachgewiesen. Da keine weitere Diabetesausschlussdiagnostik im Rahmen der Studie erfolgte, konnte dieser Proband nicht dem gesunden Studienkollektiv zugeteilt werden. Eine weitere Probandin bestätigte anamnestisch, dass die nüchterne Zeitspanne von sechs Stunden nicht eingehalten wurde.

Des Weiteren wurde bei einer Patientin anamnestisch eine Hashimoto-Thyreoditis, sowie ein Morbus Addison und eine damit einhergehende Glucocorticoideinnahme erhoben. Da diese Erkrankungen im Rahmen von Autoimmunerkrankungen auftreten können, wurde die Patientin nicht aus dem Studienkollektiv ausgeschlossen.

3.2 Deskriptive Auswertung

Das eingeschlossene Studienkollektiv zählte insgesamt 20 Männer und 10 Frauen, wobei die Geschlechteraufteilung in den beiden Studiengruppen gleich ausfiel. So befanden sich in der Patienten- und Probandenkohorte jeweils 10 Männer und 5 Frauen. Der Männeranteil lag mit 66,7% deutlich über dem Frauenanteil mit 33,3%. Das durchschnittliche Alter lag bei 31,8±9,6 Jahren (MW±SD) im gesamten Studienkollektiv. Dabei betrug es in der Patientengruppe

32,1±9,5 Jahre (MW±SD) und in der Probandengruppe 31,4±10,1 Jahre (MW±SD), wobei dieser Unterschied nicht als signifikant berechnet wurde. Der mittlere BMI des gesamten Studienkollektivs lag mit 23,7±2,7 kg/m² (MW±SD) im Normbereich. Dabei lag der durchschnittliche BMI der Patienten mit 24,3±3,0 kg/m² (MW±SD) nicht signifikant über dem BMI der Probanden mit 23,3±2,4 kg/m² (MW±SD). Tabelle 1 zeigt, dass eine Vergleichbarkeit der beiden Gruppen bezüglich der Variablen Geschlecht, Alter und BMI gegeben war.

Im Patientenkollektiv war überdies die Dauer der Diabeteserkrankung von Interesse. Diese wurde aus dem Monat und Jahr der Diagnose und dem aktuellen Untersuchungsdatum berechnet und lag im Mittel bei 45,7±42,3 Monaten (MW±SD). Der Median belief sich auf 25 Monate mit einem Minimum von 5 Monaten und einem Maximum von 125 Monaten. Dies stellte eine breite Range der Diabetesdauer dar. Jedoch war das Studienkollektiv mit 15 Patienten zu klein, um eine Aufteilung der Patientengruppen anhand der Erkrankungsdauer vorzunehmen. Im Rahmen der statistischen Auswertung wurde eine Einteilung in ein Gesamt-, Patienten und Probandenkollektiv vorgenommen.

Tabelle 1 Übersicht des Studienkollektivs der Pankreasvolumenstudie des Universitätsklinikums Ulm, Dezember 2015–April 2016

SD: Standardabweichung, kg: Kilogramm, m²: Quadratmeter, T1D: Typ-1-Diabetes, n: Anzahl, Signifikanzniveau: p < 0,05

	Mittelwert ± SD Median (Min-Max)			
	Gesamtkollektiv	T1D- Patienten	Probanden	p-Wert
Geschlecht				
<i>Männlich [n]</i>	20 (66,7%)	10 (66,7%)	10 (66,7%)	1,0
<i>Weiblich [n]</i>	10 (33,3%)	5 (33,3%)	5 (33,3%)	
Alter [Jahre]	31,8 ± 9,6 30 (20,0-54,0)	32,1 ± 9,5 30,0 (20,0-50,0)	31,4 ± 10,1 28,0 (21,0-54,0)	0,9006
BMI [kg/m ²]	23,7 ± 2,7 22,9 (19,9-29,4)	24,3 ± 3,0 24,8 (19,9-29,4)	23,3 ± 2,4 22,3 (20,8-28,9)	0,3947

Fortsetzung Tab. 1

Mittelwert ± SD Median (Min-Max)				
	Gesamtkollektiv	T1D- Patienten	Probanden	p-Wert
Diabetesdauer [Monate]		45,7 ± 42,3 25,0 (5,0- 125,0)		
Pankreaslipomatose				
<i>Nein [n]</i>	23 (76,7%)	11 (73,3%)	12 (80,0%)	
<i>Grad I [n]</i>	5 (16,7%)	2 (13,3%)	3 (20,0%)	
<i>Grad II [n]</i>	2 (6,7%)	2 (13,3%)	0	

3.2.1 Sonomorphologie

Im Rahmen der Ultraschalluntersuchung wurde neben dem Pankreas auch die Leber mit Gallenblase und die Nieren gesondert beurteilt.

Bei allen Patienten und Probanden konnten alle drei Abschnitte des Pankreas, Caput, Corpus und Cauda, im B-Bild dargestellt werden. Die Echogenität des Pankreas wurde als echoarm, echonormal oder echoreich beschrieben. Drei Probanden und vier Patienten zeigten ein echoreiches Pankreas, alle übrigen Teilnehmer wiesen ein Organ mit regelrechter Echogenität auf. Jedoch stellte sich bei zwei dieser Patienten ebenfalls eine hochgradige Lipomatose, bei den anderen beiden Patienten eine geringgradige Lipomatose dar. Alle Probanden, die ein echoreiches Organ aufwiesen, hatten ebenfalls eine geringgradige Lipomatose. Zur Beurteilung einer Lipomatose wurde zwischen einer geringgradigen, einer hochgradigen und einer unauffälligen Stufe unterschieden. Die Pankreashomogenität konnte als homogen oder inhomogen beschrieben werden, wobei alle Teilnehmer ein homogenes Pankreasgewebe aufwiesen. Ebenfalls wurde die Organform bei allen Teilnehmern weder als geschwollen oder ausgefranst sondern als unauffällig beschrieben. Ein weiterer Aspekt in der Darstellung des Pankreas war der Pankreasgang, der bei allen Teilnehmern außer einem Patienten darstellbar war und mit einer regulären Lumenweite von 1-2 mm gemessen wurde. Keiner der Studienteilnehmer wies sonstige fokale Veränderungen des Pankreas auf, sodass bei Berücksichtigung auch der vorher

genannten Punkte weitere Erkrankungen des Pankreas sonomorphologisch ausgeschlossen werden konnten.

Im Rahmen der Beurteilung der Leber konnte bei vier der Patienten und drei der Probanden ein Durchmesser der Leber in der medioklavikulären Linie von mehr als 160 mm gemessen werden. Der DHC wurde bei allen Teilnehmern mit einer Lumenweite von maximal 5 mm gemessen, sodass damit eine Cholestase ausgeschlossen wurde. Die Echogenität der Leber wurde ebenfalls als echoarm, echonormal oder echoreich beschrieben, wobei hier vier Patienten ein echoreiches Organ mit einer Steatose Grad I aufwiesen. Zwei dieser Patienten zeigten auch eine Pankreaslipomatose. Alle Studienteilnehmer zeigten bei der Untersuchung der Leber eine homogene Gewebestruktur, einen glatten Leberrand sowie weder verschmälerte, rarifizierte noch erweiterte Lebergefäße, sodass hier Erkrankungen der Leber sonomorphologisch ebenfalls ausgeschlossen werden konnten. Ein Patient wies eine fokale Minderverfettung mit einer Größe von 23 x14 mm in Segment IVa auf. Bei einem weiteren Patienten konnte ein Gallenblasenpolyp mit einem Durchmesser von 3 mm beschrieben werden.

Im Rahmen der Untersuchung der Nieren zeigten alle Studienteilnehmer eine regelrechte Organgröße, Atemverschieblichkeit, Echogenität und Homogenität des Parenchyms auf beiden Seiten. Bei einem Patienten konnte eine zentral malrotierte Niere auf der rechten Seite festgestellt werden. Des Weiteren wies ein Proband eine subkapsuläre Zyste im mittleren Drittel der linken Niere auf. Sonomorphologisch gab es bei keinem der Studienteilnehmer einen Anhalt für Nierenfunktionsstörungen.

3.3 Ultraschallergebnisse und deren Korrelation mit den MRT-Ergebnissen

Das Pankreas konnte bei allen Studienteilnehmern in allen drei Organabschnitten, Caput, Corpus und Cauda, dargestellt und vermessen werden.

3.3.1 Ultraschallmessungen

Im Rahmen der Ultraschalluntersuchung wurde für jeden Abschnitt des Pankreas sowohl die Länge als auch die Tiefe und Breite gemessen. Hierbei ist das Maß der Länge auch als transversaler Durchmesser, der Tiefe als anterior-posteriorer

Durchmesser und der Breite als kranio-kaudaler Durchmesser zu sehen. Signifikante Unterschiede zwischen Patienten und Probanden waren im Bereich des Corpus sowohl in der Länge als auch in der Breite messbar ($p = 0,0096$; $p = 0,0016$) (Tab. 2).

Tabelle 2 Sonographische Bestimmung der Länge, Tiefe und Breite der Abschnitte Caput, Corpus und Cauda von T1D-Patienten und Probanden der Pankreasvolumenstudie des Universitätsklinikums Ulm, Dezember 2015–April 2016

SD: Standardabweichung, cm: Zentimeter, T1D: Typ-1-Diabetes, Signifikanzniveau: $p < 0,05$

Maße in [cm]	Mittelwert \pm SD		p-Wert
	T1D-Patienten	Probanden	
Caput			
Länge	2,1 \pm 0,6 2,2 (1,1-3,1)	2,1 \pm 0,7 1,9 (1,2-3,9)	0,8862
Tiefe	2,4 \pm 0,6 2,6 (1,0-3,3)	2,5 \pm 0,6 2,4 (1,6-4,0)	0,6171
Breite	2,5 \pm 1,1 2,6 (0,6-4,2)	2,9 \pm 1,1 2,9 (1,4-5,0)	0,3521
Corpus			
Länge	5,4 \pm 1,3 5,3 (3,3-7,7)	6,6 \pm 1,0 6,7 (4,9-8,5)	0,0096
Tiefe	1,0 \pm 0,3 1,0 (0,6-1,7)	1,1 \pm 0,3 1,1 (0,6-1,8)	0,3622
Breite	1,4 \pm 0,6 1,2 (0,4-2,5)	2,1 \pm 0,5 1,9 (1,0-2,9)	0,0016
Cauda			
Länge	4,5 \pm 1,0 4,2 (2,9-5,7)	4,8 \pm 0,9 4,6 (3,4-6,8)	0,4177
Tiefe	1,4 \pm 0,4 1,6 (0,7-1,9)	1,6 \pm 0,3 1,6 (1,1-2,2)	0,1621
Breite	1,7 \pm 0,9 1,6 (0,9-4,4)	1,9 \pm 0,5 1,9 (1,2-2,7)	0,0508

3.3.2 PV im Ultraschall

Das absolut gemessene Pankreasvolumen wurde additiv aus den drei Teilvolumina von Caput, Corpus und Cauda des Pankreas berechnet. Wie in Tabelle 3 gezeigt, ergab sich in Betrachtung des Pankreasvolumens eine Tendenz, dass Patienten (17,4±9,9 ml (MW±SD)) im Mittelwert um 29 % geringere Gesamtvolumina aufwiesen als Probanden (24,5±13,4 ml (MW±SD)). Jedoch ließ sich für diesen Unterschied keine Signifikanz feststellen ($p = 0,1844$).

Tabelle 3 Sonographische Messungen des Gesamtpankreasvolumens von T1D-Patienten und Probanden der Pankreasvolumenstudie des Universitätsklinikums Ulm, Dezember 2015–April 2016

SD: Standardabweichung, PV: Pankreasvolumen, ml: Milliliter, T1D: Typ-1-Diabetes, Signifikanzniveau: $p < 0,05$

PV [ml]	Mittelwert ± SD			p-Wert
	Gesamtkollektiv	T1D-Patienten	Probanden	
Sono	20,9 ± 12,1	17,4 ± 9,9	24,5 ± 13,4	0,1844
	20,0 (2,1-56,9)	19,6 (2,1-37,3)	20,5 (10,9 – 56,9)	

Tabelle 4 Aufteilung der sonographischen Pankreasvolumenmessungen nach Geschlecht für T1D-Patienten und Probanden der Pankreasvolumenstudie des Universitätsklinikums Ulm, Dezember 2015–April 2016

SD: Standardabweichung, PV: Pankreasvolumen, ml: Milliliter, T1D: Typ-1-Diabetes, Signifikanzniveau: $p < 0,05$

PV [ml]	Mittelwert ± SD		p-Wert
	Männer	Frauen	
Gesamtkollektiv	24,1 ± 12,8	14,7 ± 7,9	0,0453
	20,8 (4,9-56,9)	13,7 (2,1-26,2)	
T1D-Patienten	21,0 ± 9,2	10,2 ± 7,5	0,0576
	20,8 (4,9-37,3)	9,2 (2,1-22,4)	
Probanden	27,1 ± 15,5	19,2 ± 5,7	0,4260
	24,1 (10,9-56,9)	18,6 (13,2-26,2)	

Im Mittelwert erwies sich sowohl im Gesamtkollektiv als auch in den getrennten Probanden- und Patientengruppen ein größeres Pankreasvolumen bei den männlichen Studienteilnehmern. Diese Beobachtung ließ sich jedoch ausschließlich für das Gesamtkollektiv als signifikant bestätigen ($p = 0,0453$; Tab. 4). Überdies konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem Alter der Patienten, Kontrollen oder dem Gesamtkollektiv und dem Pankreasvolumen gezeigt werden. Sowohl im Gesamtkollektiv ($p = 0,0062$; $R = 0,48809$), als auch in der Patientengruppe ($p = 0,0075$; $R = 0,65952$) ließ sich eine signifikante Korrelation zwischen PV und dem BMI vermerken. Dieser Zusammenhang fiel für das Gesamtkollektiv mittelstark und für die Patienten stark aus.

Für das absolute PV wurden zudem die einzelnen Pankreasabschnitte betrachtet, wobei sich im Mittelwert für jeden Organabschnitt ein größeres Volumen bei den Probanden ergab. Allerdings war dieser Unterschied zu den Patienten ausschließlich im Bereich des Corpus signifikant ($p = 0,0055$) (Tab. 5). So ließ sich die Aussage formulieren, dass im Corplusbereich signifikant größere Volumina in der Probandengruppe gemessen wurden.

Von weiterem Interesse war die Frage, für welchen der drei Organabschnitte in der jeweiligen Kohorte das größte oder kleinste Volumen gemessen werden konnte. Es lässt sich folgende Aussage treffen: Das kleinste mittlere Volumen wurde bei den Patienten im Bereich des Corpus gemessen ($4,0 \pm 2,8$ ml (MW \pm SD)). Dabei konnte innerhalb der Patientenkohorte ein signifikanter Volumenunterschied des Corpus zum Caput ($p = 0,0151$), jedoch nicht zur Cauda gemessen werden. In der Probandengruppe stellte sich der Organabschnitt des Caput als jener mit dem größten mittleren Volumen heraus ($8,6 \pm 7,9$ ml (MW \pm SD)). Allerdings äußerte sich der Volumenunterschied der einzelnen Organabschnitte in dieser Gruppe nicht als statistisch signifikant. Des Weiteren wurden die einzelnen Pankreasabschnitte in der jeweiligen Kohorte auf ihre Korrelation untereinander überprüft. Im Patientenkollektiv zeigte sich eine signifikante Volumenkorrelation mit einem starken Zusammenhang zwischen Caput und Cauda ($p = 0,0335$; $R = 0,55037$). In der Probandengruppe erwies sich keine signifikante Korrelation zwischen den Pankreasabschnitten. Im Gesamtkollektiv konnte jedoch sowohl zwischen Caput und Corpus ($p = 0,0122$, $R = 0,45183$) als auch zwischen Caput

und Cauda ($p = 0,0255$; $R = 0,40738$) und zwischen Corpus und Cauda ($p = 0,0307$, $R = 0,39504$) ein mittelstarker Zusammenhang beschrieben werden.

Tabelle 5 Sonographische Bestimmung des Pankreasvolumens von Caput, Corpus und Cauda der T1D-Patienten und Probanden der Pankreasvolumenstudie des Universitätsklinikums Ulm, Dezember 2015–April 2016

SD: Standardabweichung, PV: Pankreasvolumen, ml: Milliliter, T1D: Typ-1-Diabetes, Signifikanzniveau: $p < 0,05$

PV [ml]	Mittelwert \pm SD		Probanden	p-Wert
	Gesamtkollektiv	T1D-Patienten		
Caput	8,0 \pm 6,4	7,3 \pm 4,7	8,6 \pm 7,9	0,9010
	6,9 (0,3-34,3)	7,0 (0,3-18,0)	6,9 (2,2-34,3)	
Corpus	6,1 \pm 4,4	4,0 \pm 2,8	8,1 \pm 4,7	0,0055
	5,2 (0,6-20,6)	3,2 (0,6-9,5)	7,4 (1,5-20,6)	
Cauda	6,9 \pm 4,6	6,0 \pm 4,9	7,7 \pm 4,2	0,2455
	5,9 (1,1-20,1)	4,6 (1,1-20,1)	6,6 (2,6-18,0)	

3.3.3 Korrelation des PV im Ultraschall mit den MRT-Ergebnissen

Von besonderem Interesse dieser Studie war es die Messungen des absoluten Pankreasvolumens zu denen der MRT ins Verhältnis zu setzen. Es ergab sich, dass ohne Berücksichtigung von Einflussfaktoren eine signifikante starke Korrelation für alle drei Kohorten (Gesamtkollektiv: $p = 0,0001$; $R = 0,63998$, Patienten: $p = 0,0107$; $R = 0,63656$, Probanden: $p = 0,0225$; $R = 0,58324$, Abb. 2) vorlag. Bei der Betrachtung einer Korrelation zwischen Ultraschall und MRT unter Berücksichtigung der Einflussfaktoren Alter und Geschlecht blieb eine Signifikanz mit einem starken Zusammenhang bezüglich des Gesamtkollektivs bestehen ($p = 0,0012$; $R = 0,58086$). Der BMI wurde bei der Betrachtung der Einflussfaktoren außen vor gelassen, da Körpergröße und Gewicht bereits in die Berechnung des

PVI einfließen und mit diesem die gleichen Korrelationen durchgeführt wurden (siehe 3.3.5). Somit kann für das Pankreasvolumen die Aussage getroffen werden, dass groß gemessene MRT-Volumina mit ebenfalls groß gemessenen Volumina im Ultraschall für das Gesamtkollektiv einhergehen.

Im Mittelwert lagen die Ultraschallmessungen 70% unter den MRT-Messungen, wobei zusätzlich beschrieben werden konnte, dass alle Vergleichsmessungen im Ultraschall geringere Volumina aufwiesen als in der MRT (Abb. 3). In allen drei Vergleichsgruppen äußerten sich die gemessenen PV-Unterschiede zwischen MRT und Ultraschall als statistisch signifikant ($p < 0.0001$).

In den MRT-Messungen des Pankreasvolumens ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten- und den Probandenmessungen ($p = 0,0009$) (Tab. 6). Bei der Aufteilung nach Geschlecht zeigten sich sowohl im Gesamtkollektiv als auch für die Probanden signifikante Unterschiede mit größeren Volumina bei den Männern ($p = 0,0408$; $p = 0,0321$) (Tab. 7).

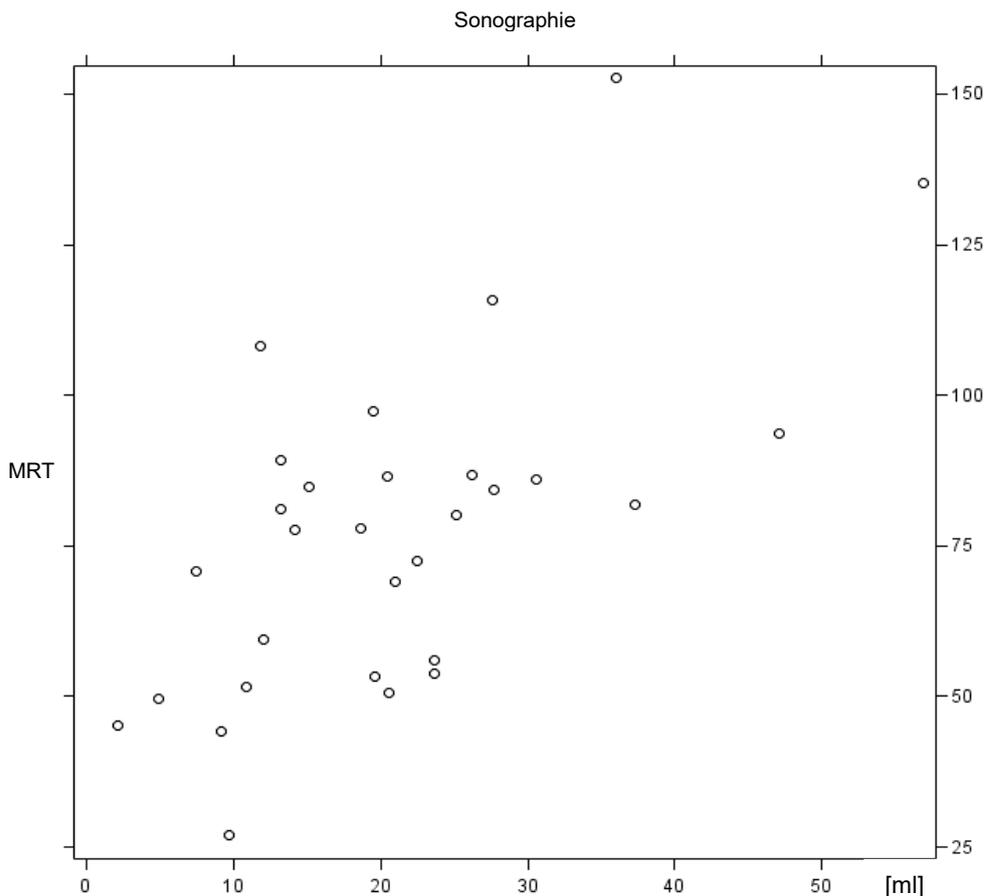


Abbildung 2 Streudiagramm für die PV-Messungen mittels Sonographie und MRT im Gesamtkollektiv (T1D-Patienten und Probanden) der Pankreasvolumenstudie des Universitätsklinikums Ulm, Dezember 2015–April 2016

PV: Pankreasvolumen in Milliliter (ml), MRT: Magnetresonanztomographie, T1D: Typ-1-Diabetes

Tabelle 6 MRT-Messungen des Gesamtpankreasvolumens von T1D-Patienten und Probanden der Pankreasvolumenstudie des Universitätsklinikums Ulm, Dezember 2015–April 2016

SD: Standardabweichung, MRT: Magnetresonanztomographie, PV: Pankreasvolumen, ml: Milliliter, T1D: Typ-1-Diabetes, Signifikanzniveau: $p < 0,05$

Mittelwert \pm SD				
Median (Min-Max)				
PV [ml]	Gesamtkollektiv	T1D-Patienten	Probanden	p-Wert
MRT	77,4 \pm 27,2	62,0 \pm 17,5	92,8 \pm 26,9	0,0009
	79,0 (26,9-152,7)	59,5 (26,9-86,0)	86,7 (51,6-152,7)	

Tabelle 7 Aufteilung des Pankreasvolumens in der MRT nach Geschlecht für T1D-Patienten und Probanden der Pankreasvolumenstudie des Universitätsklinikums Ulm, Dezember 2015–April 2016

SD: Standardabweichung, MRT: Magnetresonanztomographie, PV: Pankreasvolumen, ml: Milliliter, T1D: Typ-1-Diabetes, Signifikanzniveau: $p < 0,05$

Mittelwert \pm SD			
Median (Min-Max)			
PV [ml]	Männer	Frauen	p-Wert
Gesamtkollektiv	84,3 \pm 28,2	63,6 \pm 19,8	0,0408
	84,6 (49,6-152,7)	71,6 (26,9-86,7)	
T1D-Patienten	67,1 \pm 14,9	51,9 \pm 19,4	0,1258
	64,3 (49,6-86,0)	45,1 (26,9-72,5)	
Probanden	101,5 \pm 28,4	75,4 \pm 12,6	0,0321
	95,5 (51,6-152,7)	77,8 (53,9-86,7)	

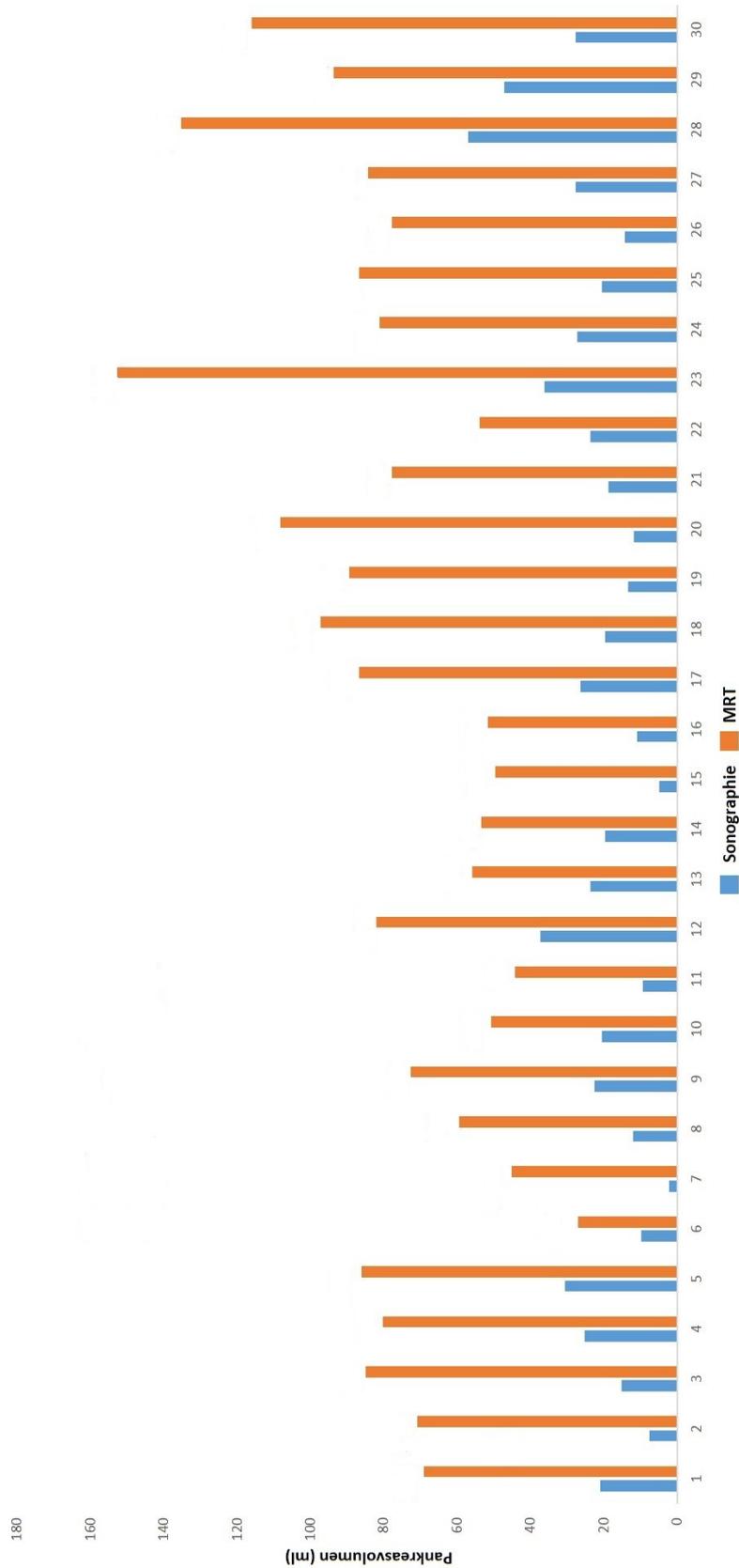


Abbildung 3 Vergleich der Pankreasvolumenmessungen im Ultraschall und in der MRT der Pankreasvolumenstudie des Universitätsklinikums Ulm, Dezember 2015–April 2016

1-15: Typ-1-Diabetes-Patienten, 16-30: Probanden, ml: Milliliter, MRT: Magnetresonanztomographie

3.3.4 PVI im Ultraschall

Der PVI stellt einen Quotienten aus dem gemessenen absoluten Pankreasvolumen und der berechneten Körperoberfläche dar. Die Berechnung der Körperoberfläche erfolgt mittels der Körpergröße und des Gewichts. Es ließ sich sowohl im Gesamtkollektiv ($p = 0,0065$, $R = 0,48610$) ein mittelstarker Zusammenhang als auch für die Patienten ($p = 0,0013$, $R = 0,7500$) ein sehr starker Zusammenhang zwischen absolutem PV und Körperoberfläche feststellen. Die Ergebnisse der Ultraschallmessung zeigten eine Tendenz, dass der PVI bei Patienten ($8,7 \pm 4,6$ ml/m² (MW \pm SD)) im Mittelwert um 32% kleiner ausfiel als bei den Probanden ($12,8 \pm 6,4$ ml/m² (MW \pm SD)). Jedoch stellte sich dieser Unterschied als nicht signifikant heraus ($p = 0,1150$; Tab. 8). Im Rahmen der Aufteilung nach dem Geschlecht konnte bei einem verringerten mittleren PVI der Frauen in Patienten- und Kontrollgruppe kein signifikanter Unterschied zu den Männern gezeigt werden (Tab.9). Das Alter korrelierte in dieser Studie weder im Gesamtkollektiv noch bei Patienten und Probanden getrennt mit dem PVI. Ebenso ließ sich keine Korrelation hinsichtlich der Diabetesdauer seit Diagnosestellung und dem PVI erkennen ($p = 0,5952$).

Tabelle 8 Bestimmung des Pankreasvolumenindex im Ultraschall von T1D-Patienten und Probanden der Pankreasvolumenstudie des Universitätsklinikums Ulm, Dezember 2015–April 2016

SD: Standardabweichung, ml: Milliliter, m²: Quadratmeter, T1D: Typ-1-Diabetes, Signifikanzniveau: $p < 0,05$

PVI [ml/m ²]	Mittelwert \pm SD			p-Wert
	Gesamtkollektiv	T1D-Patienten	Probanden	
Ultraschall	10,7 \pm 5,8 10,5 (1,3-28,3)	8,7 \pm 4,6 9,1 (1,3-18,1)	12,8 \pm 6,4 10,7 (5,5-28,3)	0,1150

Tabelle 9 Aufteilung des Pankreasvolumenindex im Ultraschall nach Geschlecht für T1D-Patienten und Probanden der Pankreasvolumenstudie des Universitätsklinikums Ulm, Dezember 2015–April 2016

SD: Standardabweichung, PVI: Pankreasvolumenindex, ml: Milliliter, m²: Quadratmeter, T1D: Typ-1-Diabetes, Signifikanzniveau: $p < 0,05$

PVI [ml/m ²]	Mittelwert \pm SD		p-Wert
	Männer	Frauen	
Gesamtkollektiv	11,8 \pm 6,2	8,6 \pm 4,6	0,1797
	10,6 (2,6-28,3)	8,3 (1,3-16,3)	
T1D-Patienten	10,1 \pm 4,4	5,8 \pm 3,8	0,0982
	10,5 (2,6-18,1)	5,5 (1,3-11,7)	
Probanden	13,5 \pm 7,5	11,5 \pm 3,6	0,8542
	12,5 (5,5-28,3)	10,5 (7,7-16,3)	

Bei vier Patienten und zwei Probanden wurde sonomorphologisch eine Lipomatose festgestellt, wobei zwei Patienten eine hochgradige und zwei Patienten eine geringgradige Lipomatose aufwiesen. Bei beiden Probanden wurde eine geringgradige Lipomatose festgestellt. Die Erhöhung des PVI im Mittelwert bei beiden Gruppen mit Pankreaslipomatose war jedoch gegenüber Teilnehmern ohne Lipomatose nicht signifikant (Tab.10). Zudem ergab sich auch kein statistisch signifikanter Unterschied des PVI-Wertes zwischen der Patienten- und Probandengruppe mit Pankreaslipomatose ($p = 0,0620$).

Tabelle 10 Pankreasvolumenindex im Ultraschall von T1D-Patienten und Probanden mit oder ohne Pankreaslipomatose der Pankreasvolumenstudie des Universitätsklinikums Ulm, Dezember 2015–April 2016

SD: Standardabweichung, PVI: Pankreasvolumenindex, ml: Milliliter, m²: Quadratmeter, T1D: Typ-1-Diabetes, Signifikanzniveau: $p < 0,05$

PVI [ml/m ²]	Mittelwert ± SD		p-Wert
	Median (Min-Max)		
	Pankreaslipomatose Nein	Pankreaslipomatose Ja	
T1D- Patienten	8,0 ± 4,9 6,3 (1,3-18,1)	10,5 ± 3,4 9,9 (7,0-15,0)	0,3275
Probanden	12,5 ± 6,1 10,6 (5,7-28,3)	14,1 ± 8,6 14,2 (5,5-22,7)	1,0

3.3.5 Korrelation des PVI im Ultraschall mit den MRT-Ergebnissen

Aus dem Streudiagramm (Abb. 4) wird ersichtlich, dass die Volummessungen im Ultraschall und in der MRT im Gesamtkollektiv ohne Berücksichtigung von Einflussfaktoren in einem mittelstarken Zusammenhang signifikant korrelierten ($p = 0,0167$; $R = 0,43359$). Diese Aussage ließ sich jedoch nur für das Gesamtkollektiv und nicht für die getrennten Patienten- und Probandenkohorten formulieren ($p = 0,1773$; $p = 0,2834$). Auch unter Berücksichtigung der Faktoren Alter und Geschlecht ergab sich wiederum ausschließlich im Gesamtkollektiv eine signifikante mittelstarke Korrelation des PVI zwischen den Messungen im Ultraschall und der MRT ($p = 0,0251$; $R = 0,42248$). Die Parameter Körpergröße und Körpergewicht flossen in die Berechnung der Körperoberfläche mit ein, die zur Ermittlung des PVI herangezogen wurde. So kann die Aussage getroffen werden, dass für das Gesamtkollektiv ein in der MRT gemessener großer PVI mit einem im Ultraschall ebenfalls groß gemessenen PVI einhergeht.

Zusammenfassend ergab sich, dass alle Vergleichsmessungen im Ultraschall geringere Pankreasvolumenindices aufzeigten als in den Messungen der MRT. Im Mittel lagen die PVI-Werte in den MRT-Messungen in der Patientengruppe bei $31,6 \pm 7,4$ ml/m² (MW±SD) und für die Probanden bei $48,5 \pm 11,0$ ml/m² (MW±SD).

Der Unterschied in diesen beiden Gruppen stellte sich als signifikant heraus ($p < 0,0001$) (Tab. 11). Daher ergaben sich im Vergleich zu den MRT-Ergebnissen im Mittelwert um 70% kleinere Ultraschallergebnisse für den PVI. Sowohl im Gesamtkollektiv als auch in der Patienten- und Probandengruppe ergaben sich statistisch signifikante unterschiedliche PVI-Werte für den Ultraschall verglichen mit der MRT ($p < 0,0001$). Bei der Aufteilung des PVIs nach Geschlecht zeigten sich in der MRT keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 11 Bestimmung des Pankreasvolumenindex in der MRT von T1D-Patienten und Probanden der Pankreasvolumenstudie des Universitätsklinikums Ulm, Dezember 2015–April 2016

SD: Standardabweichung, MRT: Magnetresonanztomographie, PVI: Pankreasvolumenindex, ml: Milliliter, m²: Quadratmeter, T1D: Typ-1-Diabetes, Signifikanzniveau: $p < 0,05$

PVI [ml/m ²]	Mittelwert ± SD Median (Min-Max)			p-Wert
	Gesamtkollektiv	T1D-Patienten	Probanden	
MRT	40,1 ± 15,3 40,7 (16,2-67,9)	31,6 ± 7,4 29,8 (16,2-42,3)	48,5 ± 11,0 47,4 (26,9-67,9)	<.0001

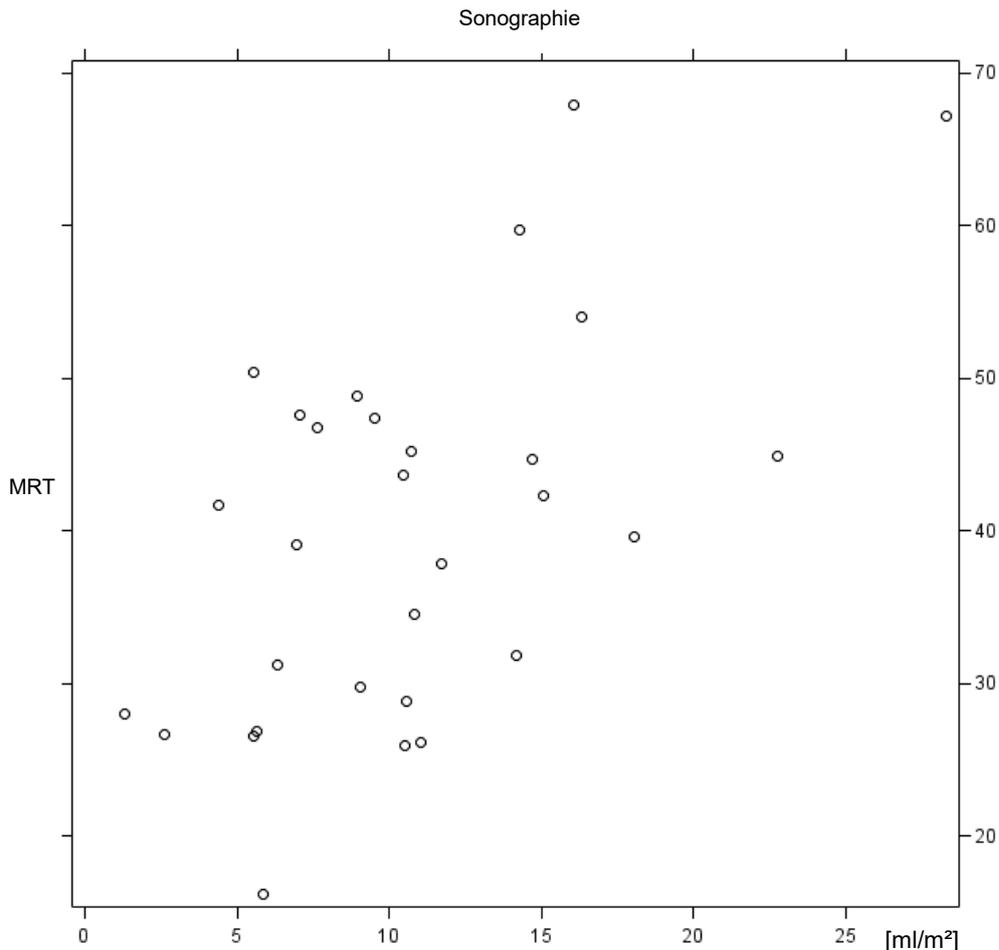


Abbildung 4 Streuungsdiagramm für die PVI-Messungen mittels Sonographie und MRT im Gesamtkollektiv (T1D-Patienten und Probanden) der Pankreasvolumenstudie des Universitätsklinikums Ulm, Dezember 2015–April 2016

PVI: Pankreasvolumenindex in Milliliter/Quadratmeter (ml/m^2), MRT: Magnetresonanztomographie, T1D: Typ-1-Diabetes

3.4 Laborwerte

Sowohl Patienten als auch Probanden wurden venöse Blutproben entnommen, die im Labor der klinischen Chemie der Universität Ulm auf bestimmte Blutwerte wie $\text{HbA}_{1\text{C}}$, Plasmaglukose, C-Peptid, Lipase und Diabetes-Autoantikörper (GAD65, IAA, IA-2) hin analysiert wurden. Im Folgenden werden die Unterschiede der Laborwerte zwischen Patienten und Probanden besprochen. Im Anschluss daran erfolgt eine Prüfung der Korrelation mit den Volumenmessungen im Ultraschall. Die Tabelle 12 zeigt einen signifikanten ($p < 0,0001$) Unterschied des Langzeitblutzuckerwertes $\text{HbA}_{1\text{C}}$ zwischen den beiden Kohorten. 80% der Diabetespatienten wiesen einen erhöhten $\text{HbA}_{1\text{C}}$ auf, 20 % der Patienten lagen im Normbereich. Die Probanden wiesen entsprechend der Einschlusskriterien zu

100% Normwerte auf. Die im Mittelwert erhöhten Plasmaglucoosespiegel in der Patientengruppe ($111,2 \pm 37,0$ mg/dl (MW \pm SD)) stellten sich als nicht signifikant unterschiedlich zur Probandengruppe heraus ($90,0 \pm 7,8$ mg/dl (MW \pm SD)). Der Blutwert C-Peptid gilt als Marker der endogenen Insulinsekretion. Bei 57 % der Patienten ergab sich ein erniedrigter Wert im Rahmen einer verminderten Insulinproduktion. Alle Probanden wiesen Werte im Normbereich auf. Der Unterschied der endogenen Produktion von Insulin stellte sich zwischen den Patienten und Probanden als signifikant heraus ($p = 0,0082$).

Die Lipase wurde zur Bestimmung der sekretorischen Funktion des exokrinen Pankreas gemessen. In unserer Studie wurden die Lipasewerte bei den Patienten im Mittelwert niedriger gemessen als bei den Probanden, jedoch ergab sich ein nicht signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Kohorten ($p = 0,0509$, Tab. 12). Tatsächlich pathologische Werte, im Sinne zu niedriger Lipasespiegel, konnten ausschließlich bei einem Patienten beschrieben werden. Da keiner der Teilnehmer erhöhte Lipasewerte aufwies, konnte eine Pankreatitis laborchemisch ausgeschlossen werden.

Gemäß den Kriterien zur Teilnahme an der Studie wiesen keine der eingeschlossenen Probanden erhöhte Diabetesantikörper auf. Aus Tabelle 12 wird ersichtlich, dass bei allen Patienten erhöhte Anti-GAD65 gemessen wurden. Die Anti-IAA und Anti-IA2 waren bei 13% und 53% der Patienten zusätzlich erhöht. Der tägliche Bedarf an Basalinsulin der Patienten lag bei $13,9 \pm 7,4$ IE (MW \pm SD), wobei dieser nicht signifikant mit dem PV ($p = 0,9596$) oder PVI ($p = 0,8999$) korrelierte.

Tabelle 12 Laborwerte und Basalinsulin von T1D-Patienten und Probanden der Pankreasvolumenstudie des Universitätsklinikums Ulm, Dezember 2015–April 2016

*bei einer Patientin wurde kein C-Peptid bestimmt

SD: Standardabweichung, HbA_{1c}: HämoglobinA_{1c}, mg: Milligramm, dl: Deziliter, µg: Mikrogramm, l: Liter, U: Units/Einheiten, ml: Milliliter, iE: internationale Einheiten, d: Tag, IAA: Insulinautoantikörper, GAD65: Glutamatdecarboxylase 65, IA-2: Tyrosinphosphatase IA2, T1D: Typ-1-Diabetes, n: Anzahl, Signifikanzniveau: p < 0,05

	Mittelwert ± SD			p-Wert
	Gesamtkollektiv	T1D-Patienten	Probanden	
	Median (Min-Max)			
HbA _{1c} [%]	6,0 ± 1,0	6,7 ± 0,9	5,2 ± 0,2	<.0001
	5,6 (4,8-8,0)	7,0 (5,4-8,0)	5,2 (4,8-5,6)	
<i>normal</i> [n]	18 (60%)	3 (20%)	15 (100%)	<.0001
<i>erhöht</i> [n]	12 (40%)	12 (80%)	0	
Glucose [mg/dl]	100,6 ± 28,4	111,2 ± 37,0	90,0 ± 7,8	0,0777
	94,5 (66,0-191,0)	102,0 (66,0-191,0)	89,0 (73,0-104,0)	
<i>erniedrigt</i> [n]	4 (13,3%)	3 (20,0%)	1 (6,7%)	0,0136
<i>normal</i> [n]	16 (53,3%)	4 (26,7%)	12 (80,0%)	
<i>erhöht</i> [n]	10 (33,3%)	8 (53,3%)	2 (13,3%)	
C-Peptid* [µg/l]	1,3 ± 0,7	0,9 ± 0,7	1,6 ± 0,5	0,0082
	1,5 (0,1-2,8)	0,7 (0,1-2,0)	1,6 (0,8-2,8)	
<i>erniedrigt</i> [n]	8 (27,6%)	8 (57,1%)	0	<.0001
<i>normal</i> [n]	21 (72,4%)	6 (42,9%)	15 (100%)	
IAA [U/ml]	3,8 ± 4,1	5,6 ± 5,1	1,9 ± 1,3	0,0007
	2,4 (0,7-19,5)	3,4 (1,3-19,5)	1,8 (0,7-6,1)	
<i>normal</i> [n]	28 (93,3%)	13 (86,7%)	15 (100%)	0,4828
<i>erhöht</i> [n]	2 (6,7%)	2 (13,3%)	0	

Fortsetzung Tab. 12

	Mittelwert \pm SD			p-Wert
	Median (Min-Max)			
	Gesamtkollektiv	T1D-Patienten	Probanden	
GAD65- Antikörper [U/ml]				
<i>normal</i> [n]	15 (50%)	0	15 (100%)	<.0001
<i>erhöht</i> [n]	15 (50%)	15 (100%)	0	
IA2- Antikörper [U/ml]				
<i>normal</i> [n]	22 (73,3%)	7 (46,7%)	15 (100%)	0,0022
<i>erhöht</i> [n]	8 (26,7%)	8 (53,3%)	0	
Lipase [U/l]	27,5 \pm 9,5 25,5 (12,0-48,0)	23,8 \pm 7,1 24,0 (12,0-36,0)	31,1 \pm 10,5 30,0 (16,0-48,0)	0,0509
<i>erniedrigt</i> [n]	1 (3,3%)	1 (6,7%)	0	
<i>normal</i> [n]	29 (96,7%)	14 (93,3%)	15 (100%)	
Basalinsulin [iE/d]		13,9 \pm 7,4 12,0 (2,0-30,0)		

Die Laborwerte HbA_{1c}, C-Peptid, Lipase und IAA wurden zusätzlich in ihrer Korrelation mit dem im Ultraschall gemessenen PV und PVI betrachtet. Hier ergab sich im Gesamtkollektiv ein signifikanter mittelstarker negativer Zusammenhang ($p = 0,0417$; $R = -0,37408$) zwischen dem HbA_{1c} und PVI, sowie ein starker Zusammenhang zwischen der Lipase und dem PVI für die Probanden ($p = 0,0230$; $R = 0,5814$).

Zwei Probanden wiesen erhöhte Glukosewerte von 100 mg/dl und 104 mg/dl auf. Da eine mündliche Bestätigung der Probanden einer eingehaltenen Nüchternperiode von mindestens sechs Stunden vorlag, wurden diese Werte nicht aus der Statistik ausgeschlossen.

Eine abnehmende Nierenfunktion wird mit erhöhten Werten für Cystatin C assoziiert, sodass es bei einem Patienten mit erniedrigtem Cystatin C (0,59 mg/l) nicht zum Ausschluss kam. Alle übrigen Studienteilnehmer wiesen Cystatin-Werte im Normbereich auf, sodass keine eingeschränkte Nierenfunktion vorlag.

Im Probandenkollektiv wurden anhand der Schilddrüsenwerte fT3, fT4 und TSH etwaige Schilddrüsenerkrankungen ausgeschlossen. Drei Probanden zeigten pathologische Werte (fT4 bei 12,3 pmol/l und 11,8 pmol/l, TSH bei 4,19 mIU/l). Zur Abklärung relevanter Pathologien der Schilddrüse wurden bei diesen Probanden die Antikörper TRAK und TPO zusätzlich bestimmt, wobei bei einer Patientin die Bestimmung der Antikörper aus einer neuen Blutprobe erfolgte. Hierbei wurden keine pathologischen Werte gemessen und demnach erfolgte kein Ausschluss aus der Studie. Ein Proband gab anamnestisch eine Iodid-Einnahme an. Auch in diesem Fall erfolgte bei jedoch unauffälligen Schilddrüsenparametern eine Bestimmung der Schilddrüsenantikörper. Da sich diese als normwertig zeigten, erfolgte auch hier kein Ausschluss.

3.5 Fäkale Elastase

Die Bestimmung der Elastasekonzentration im Stuhl gibt Hinweise auf das Vorliegen einer exokrinen Pankreasinsuffizienz. Dazu wurden in dieser Studie aus den drei Proben, die jeder Studienteilnehmer einschickte, mindestens in zwei der Proben die Elastasekonzentration bestimmt. Falls einer dieser Werte sich als pathologisch erwies, wurde eine dritte Messung durchgeführt. Alle eingesandten Stuhlproben wiesen eine regelrechte Konsistenz auf. Bei einem Patienten konnte aus unbekanntem Gründen ausschließlich eine Messung durchgeführt werden, sodass uns nur ein FEC-Wert vorlag. Eine weitere Patientin sandte ihre Stuhlproben nicht ein. Im Mittelwert lag die Dauer vom Untersuchungstag bis zur Probenbearbeitung im Labor bei 17,69 Tagen, wobei mindestens 6 Tage und maximal 21 Tage zu verzeichnen waren. Zusätzlich wurde von einem Proband die Probe erst nach 188 Tagen bearbeitet, hier erfolgte jedoch auch die Abgabe der Probe dementsprechend verspätet.

Abbildung 5 zeigt eine Aufführung aller Messergebnisse bei Patienten und Probanden. Es wird ersichtlich, dass bei 6 der 14 (43%) Patienten in einer der drei Messungen pathologisch erniedrigte Werte der Elastase (< 200 µg/g) gefunden

wurden, wobei wiederum drei dieser Patienten (21%) in allen Messungen pathologische Ergebnisse zeigten. Des Weiteren wurde bei einem dieser Patienten ein Wert mit 95 $\mu\text{g/g}$ Stuhl gemessen, sodass dieser Wert unter 100 $\mu\text{g/g}$ lag. Alle Patientinnen zeigten Normwerte der Elastase. Im Probandenkollektiv wurden stets zwei Messungen durchgeführt. Hier konnten keine pathologischen Ergebnisse festgestellt werden, so dass in dieser Kohorte jede Messung bei > 200 $\mu\text{g/g}$ Stuhl lag.

Neben einer rein deskriptiven Auswertung der Ergebnisse für die Elastasemessungen wurden zusätzlich statistische Berechnungen durchgeführt. Bei Betrachtung der Mittelwerte der Messungen konnte ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten (333,2 \pm 151,7 $\mu\text{g/g}$ (MW \pm SD)) und Probanden (490,9 \pm 178,9 $\mu\text{g/g}$ (MW \pm SD)) beschrieben werden ($p = 0,0174$), wobei der Mittelwert im Patientenkollektiv im Referenzbereich von über 200 $\mu\text{g/g}$ Stuhl lag. Ein ebenfalls signifikantes Ergebnis ergab die Berechnung mit den jeweils niedrigsten Elastasewerten ($p = 0,0073$). Die Durchführung der gleichen Berechnung mit dem jeweils größten Messwert lieferte jedoch keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,0701$) (Tab. 13).

Der jeweils kleinste Messwert wurde ebenso verwendet, um eine Korrelation sowohl zwischen dem PV als auch dem PVI und der FEC zu berechnen. Hierbei wurde in der Probandenkohorte ein signifikantes Ergebnis mit einem starken Zusammenhang für das PV ($p = 0,0371$; $R = 0,56044$) und den PVI ($p = 0,0336$; $R = 0,56923$) gefunden. Für das Patientenkollektiv konnte diese Beobachtung nicht bestätigt werden (PV: $p = 0,1713$; PVI: $p = 0,6757$). Die Diabetesdauer korrelierte nicht signifikant mit der Konzentration der Elastase im Stuhl ($p = 0,4843$).

Tabelle 13 Elastasekonzentration im Stuhl von T1D-Patienten und Probanden der Pankreasvolumenstudie des Universitätsklinikums Ulm, Dezember 2015–April 2016

SD: Standardabweichung, FEC: fecal elastase concentration/ fäkale Elastasekonzentration, µg: Mikrogramm, g: Gramm, T1D: Typ-1-Diabetes, Signifikanzniveau: $p < 0,05$

FEC [µg/g]	Mittelwert ± SD			p-Wert
	Gesamtkollektiv	T1D-Patienten	Probanden	
Kleinster Wert je Teilnehmer	371,1 ± 193,0 315,0 (95-832,0)	282,4 ± 160,5 216,5 (95-568,0)	455,1 ± 187,5 409,0 (231-832)	0,0073
Größter Wert je Teilnehmer	459,1 ± 182,4 481 (169-832)	386,7 ± 164,2 450 (169-601)	526,7 ± 177,0 503 (237-832)	0,0701
Mittelwert je Teilnehmer	414,7 ± 182,0 397,0 (132,5-832,0)	333,2 ± 151,7 318 (132,5-584,5)	490,9 ± 178,9 424,5 (234,5-832,0)	0,0174

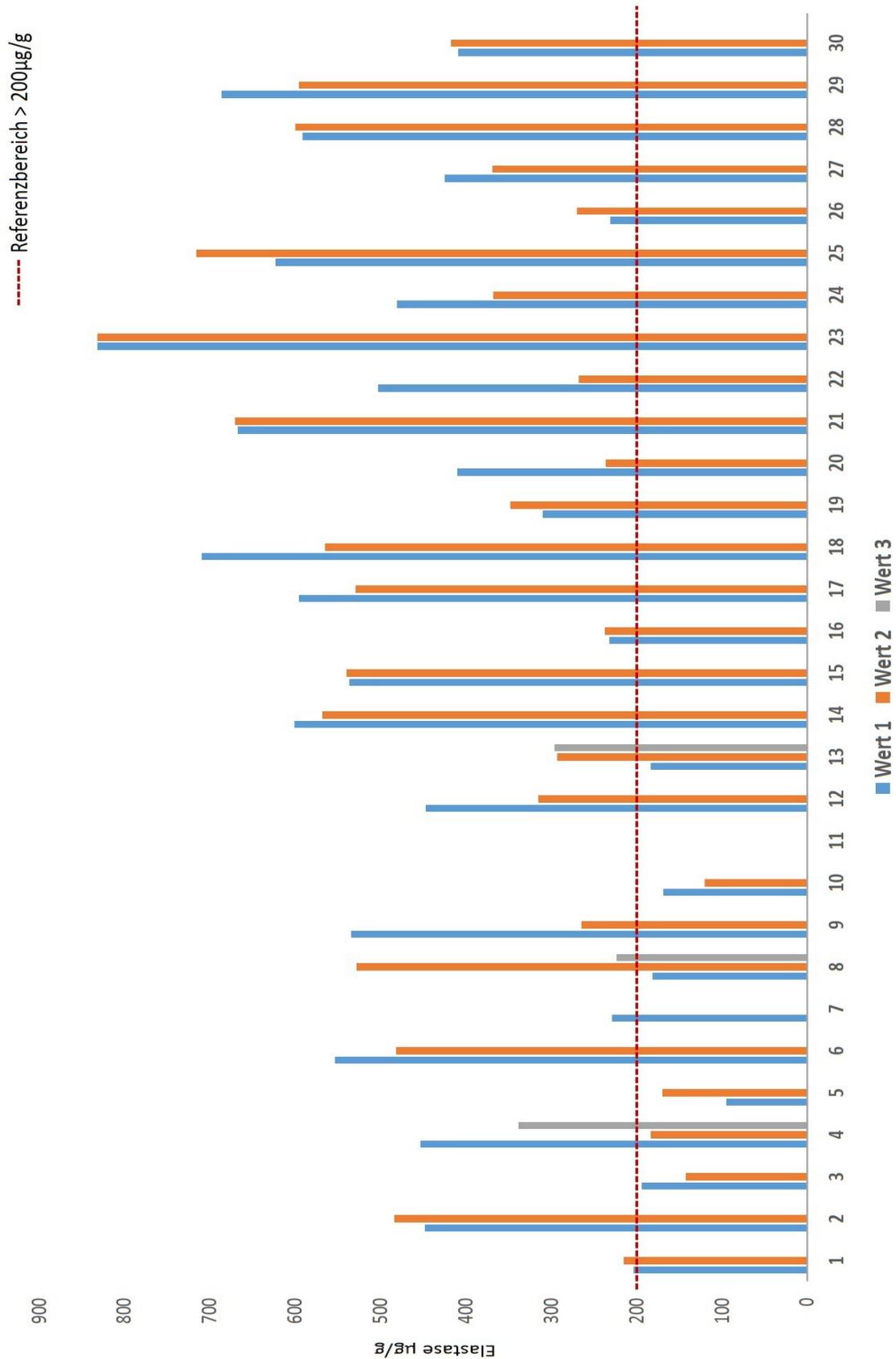


Abbildung 5 Elastasewerte (Wert 1, 2 und 3) von T1D-Patienten und Probanden der Pankreasvolumenstudie des Universitätsklinikums Ulm, Dezember 2015–April 2016

1-15: T1D-Patienten, 16-30: Probanden µg: Mikrogramm, g: Gramm, T1D: Typ-1-Diabetes

3.6 Elastographie

Das Verfahren zur Messung der Gewebesteifigkeit wurde in allen drei Pankreasabschnitten, Caput, Corpus und Cauda, angewendet. Bei den nicht diabetischen Probanden wurde im Mittelwert eine Geschwindigkeit von $1,0 \pm 0,1$ m/s (MW \pm SD) gemessen. Der Unterschied zur Patientengruppe mit einem Mittelwert von $1,1 \pm 0,1$ (MW \pm SD) stellte sich als nicht signifikant heraus ($p = 0,2453$).

Bei einer Unterteilung in die drei Abschnitte des Pankreas ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen in der Cauda des Pankreas ($p = 0,0474$). Hier ließen sich höhere Geschwindigkeiten bei den Patienten finden (Tab. 14). Dagegen unterschieden sich die Scherwellengeschwindigkeiten im Bereich des Caput und Corpus nicht signifikant zwischen Patienten und Probanden. Im Rahmen der elastographischen Messungen war ebenfalls von Interesse, in welchem Organabschnitt die höchsten beziehungsweise niedrigsten Geschwindigkeiten innerhalb einer Gruppe festgestellt werden konnten. Bei Betrachtung der Mittelwerte ergaben sich für den Bereich des Corpus in beiden Kohorten die signifikant höchsten Geschwindigkeiten ($1,2 \pm 0,2$ (MW \pm SD)). In der Probandenkohorte ließ sich zudem eine signifikant positive Korrelation der Geschwindigkeiten zwischen Caput und Corpus vermerken ($p = 0,0211$; $R = 0,58818$).

Sowohl für die einzelnen Pankreasabschnitte Caput und Corpus als auch für das gesamte Pankreas konnte in der Probandengruppe eine positive Korrelation mit dem Alter gezeigt werden (Caput: $p = 0,0009$; $R = 0,76308$, Corpus: $p = 0,0022$; $R = 0,72589$, Gesamt: $p = 0,0012$; $R = 0,75430$). Für das Patientenkollektiv ließ sich dieser Zusammenhang jedoch nicht bestätigen.

Des Weiteren wurde ein Zusammenhang zwischen Scherwellengeschwindigkeit und PVI sowie dem PV untersucht. Allerdings ergaben sich aus dieser Betrachtung keine signifikanten Erkenntnisse. Eine Assoziation von Scherwellengeschwindigkeit und Diabetesdauer in der Patientengruppe konnte weder für die Pankreasteilabschnitte noch für das gesamte Organ gefunden werden. Auch ließ sich keine Korrelation bei den Patienten oder Kontrollen zwischen BMI und Scherwellengeschwindigkeiten aufzeigen.

Tabelle 14 Scherwellengeschwindigkeiten in der Elastographie von T1D-Patienten und Probanden der Pankreasvolumenstudie des Universitätsklinikums Ulm, Dezember 2015–April 2016

*1 Missing bei Patienten, da Eindringtiefe nicht > 8 cm möglich, bei diesem Patient nur Ort 2 messbar

** 2 Missings bei Patienten

SD: Standardabweichung, SWV: Shear wave velocity/ Scherwellengeschwindigkeit, m: Meter, s: Sekunde,

T1D: Typ-1-Diabetes, Signifikanzniveau: $p < 0,05$

SWV [m/s]	Mittelwert \pm SD		p-Wert
	Patienten	Probanden	
	Median (Min-Max)		
Ort 1 Caput	1,0 \pm 0,2 *	1,0 \pm 0,2	0,4193
	1,1 (0,7-1,5)	0,9 (0,6-1,3)	
Ort 2 Corpus	1,2 \pm 0,2	1,2 \pm 0,2	0,9834
	1,2 (0,9-1,8)	1,2 (0,9-1,6)	
Ort 3 Cauda	1,0 \pm 0,2**	0,9 \pm 0,1	0,0474
	1,0 (0,8-1,3)	0,8 (0,7-1,2)	
Mittelwert (1-3)	1,1 \pm 0,1	1,0 \pm 0,1	0,2453
	1,0 (0,9-1,4)	1,0 (0,8-1,2)	

4. Diskussion

4.1 Volumenmessung des Pankreas

4.1.1 Volumenmessung und Bestimmung des anterior-posterioren Durchmessers im Ultraschall

In der vorliegenden Studie wurde das Pankreasvolumen mittels der Sonographie gemessen. Nach unserer Erkenntnis sind keine weiteren publizierten Studien bekannt, die das Volumen des Pankreas auf diese Weise erfasst haben. Die Fläche des Organs wurde im Ultraschall allerdings bereits mehrfach gemessen [33, 96]. Somit liefert diese Studie erstmals Ergebnisse zur Evaluation der Methode des Ultraschalls im Rahmen der Pankreasvolumenmessung. Jedoch gibt es Arbeiten, die eine sonographische Volumenmessung anderer Organe, etwa der Prostata und des Uterus, durchgeführt haben und diese Messungen ebenfalls mit MRT-Ergebnissen verglichen haben [89, 105]. Beide Studien verwendeten die Ellipsoidformel (Länge x Tiefe x Breite x 0,5) zur Vermessung des jeweiligen Organs sowohl im Ultraschall als auch in den MRT Messungen. Auch in unserer Studie wurde diese Formel im Ultraschall für den jeweiligen der drei Pankreasabschnitte angewendet und die erhaltenen Teilvolumina zu einem Gesamtvolumen addiert. Da aus der Literatur keine Volumenmessungen des Pankreas mittels Ultraschall bekannt sind, wurde, um eine Einordnung unserer Ergebnisse zu ermöglichen, jeweils der anterior-posteriore Durchmesser (Tiefe in unseren Messungen) mit anderen Ultraschallstudien verglichen. Dieser Durchmesser wird in der Literatur häufig zur sonographischen Größenmessung des Pankreas verwendet. Im Probandenkollektiv erhielten wir im Mittelwert (MW±SD) einen AP-Durchmesser im Caput von $2,5\pm 0,6$ cm, im Corpus von $1,1\pm 0,3$ cm und in der Cauda von $1,6\pm 0,3$ cm. Dagegen konnten im Patientenkollektiv entsprechend folgende Größen gemessen werden: $2,4\pm 0,6$ cm, $1,0\pm 0,3$ cm, $1,4\pm 0,4$ cm.

Agabi et al. beschrieben ebenfalls AP-Messungen des Pankreas bei T1D-Patienten und Kontrollen. In dieser Studie wurden für das Kontrollkollektiv Werte von 2,1 cm, 1,5 cm und 1,5 cm für Caput, Corpus und Cauda und für das

Patientenkollektiv entsprechend 1,2 cm, 0,8 cm und 0,8 cm gemessen [2]. In einer weiteren Arbeit von Basiratnia et al. wurde die Messung ausschließlich für Caput und Corpus vorgenommen. Die Größenmessungen des AP-Durchmessers beliefen sich bei den Kontrollen entsprechend auf 2,4 cm und 1,4 cm und für die Patienten auf 1,7 cm und 0,8 cm [8]. Silva et al. beschrieben entsprechende Durchmesser für Kontrollen von 2,4 cm, 1,1 cm, 1,8 cm und für Patienten 1,8 cm, 0,9 cm, 1,4 cm [101]. Altobelli et al. untersuchten Kinder und Jugendliche verschiedener Altersgruppen mit T1D und verglichen diese mit gesunden Kontrollen. Für die älteste Gruppe mit 13-15 Jahren betrugen die Messergebnisse des AP-Durchmessers für die Kontrollen 2,4 cm, 1,3 cm, 2,0 cm und für die Patienten 2,0 cm, 0,8 cm, 1,4 cm [3]. Giandomenico et al. und Abam et al. ermittelten Normwerte für Erwachsene. In letzterer Arbeit wurde der AP-Durchmesser jedoch ausschließlich für das Caput bestimmt. Dementsprechend beliefen sich die Messungen auf folgende Größen: 3,1 cm, 1,3 cm, 2,1 cm und für das Caput 2,0 cm. Mittels der CT zeigten Heuck et al. für eine Altersgruppe von 20-30 Jahren folgende Normwerte für Caput, Corpus und Cauda: 2,9 cm, 1,9 cm und 1,8 cm [52]. Zusammenfassend lässt sich aussagen, dass hauptsächlich die Größenmessungen der Kontrollgruppen im Ultraschall im Rahmen unserer Ergebnisse liegen. Die CT-Messungen für den Bereich des Caput und der Cauda sind ebenfalls vergleichbar mit unseren Werten. Der Durchmesser des Corpus liegt hierbei jedoch etwas über unserem Wert. Die Werte der Patientengruppen variieren im Vergleich mit der Literatur stärker, besonders mit Hinsicht auf die Messungen des Caput. Jedoch wurde sowohl in unserer Arbeit als auch in den berichteten Studien das Caput im AP-Durchmesser bei Patienten und Kontrollen stets als größter Pankreasabschnitt gemessen. Zusätzlich zeigten alle Ergebnisse absolut kleinere Größenmessungen in allen drei Pankreasabschnitten für das Patientenkollektiv, sodass wir behaupten unsere Messungen bezüglich des AP-Durchmessers in Übereinstimmung mit der Literatur bringen zu können. Dennoch zeigten unsere Messungen der einzelnen Durchmesser ausschließlich in der Längen- und Breitenmessung des Corpus einen signifikanten Unterschied zwischen Patienten und Probanden ($p = 0,0096$; $p = 0,0016$), sodass der zusätzlichen Bestimmung dieser Durchmesser im Rahmen einer Volumensmessung durchaus eine Bedeutung zukommt.

Bei Betrachtung der absoluten Gesamtvolumenwerte zeigten sich in unseren Ergebnissen für die Patienten um etwa 30% kleinere Werte als für die Probanden. Allerdings erlangte dieses Ergebnis keine statistische Signifikanz ($p = 0,1844$). Die Beobachtung, dass Patienten mit einem T1D ein kleineres Organ aufweisen als Kontrollpersonen, ist keine neue Erkenntnis. Auch im Ultraschall wurden bereits in vielen Arbeiten entweder eine geringere Organfläche oder verringerte Organdurchmesser beschrieben [2, 3, 8, 33, 96, 101]. Unsere Ergebnisse zeigten zusätzlich eine Tendenz zu kleineren absoluten Volumina bei weiblichen Teilnehmern sowohl Patientinnen als auch Probandinnen. Dennoch ließ sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen ausschließlich für das Gesamtkollektiv feststellen ($p = 0,0453$). Agabi et al. berichteten über keinen signifikanten Unterschied der Größenmessungen zwischen Männern und Frauen der Patientenkohorte. Allerdings zeigten die absoluten Ergebnisse der Studie auch keinerlei Tendenz im Gegensatz zu unseren Werten [2]. Eine Tendenz zu kleineren Volumina bei Frauen, jedoch ohne Signifikanz, konnten auch Philippe et al. mittels CT messen [92]. Silva et al. gaben einen signifikanten Unterschied bezüglich der im Ultraschall gemessenen Durchmesser zwischen Männern und Frauen an. Sie berichteten ein größeres Corpus bei Männern, jedoch ein größeres Caput bei Frauen [101].

In Hinsicht auf die Volumina der jeweiligen Pankreasteilabschnitte stellte sich in unseren Messungen ein interessantes Ergebnis dar. Die Volumenteilmessungen zeigten Tendenzen zu kleineren Volumina bei den Patienten, jedoch erlangte diese Feststellung ausschließlich für die Messung des Corpus eine Signifikanz ($p = 0,0055$). Zusätzlich stellte das Corpus in der Gruppe der Patienten den kleinsten ($4,0 \pm 2,8$ ml) Pankreasteilabschnitt, in der Gruppe der Probanden nach dem Caput jedoch den zweit-größten ($8,2 \pm 4,7$ ml) Abschnitt dar. Diese Beobachtung lässt die Vermutung zu, dass der Bereich des Corpus die stärkste Atrophie im Rahmen des T1D erfährt. Rahier et al. berichteten die erste Studie zu sein, die nachweisen konnte, dass eine Atrophie des exokrinen Pankreas bei einem Insulin-abhängigen Diabetes nicht homogen auftritt, sondern der Kopf des Pankreas im Gegensatz zum Körper nicht atrophiert ist. Als Grund hierfür wurde das Vorkommen von Pankreatischen-Polypeptidzellen (PP-Zellen) genannt, die einen trophischen Effekt auf die Azinuszellen im Caput ausüben. Dagegen atrophieren jedoch PP-

arme Areale des Pankreas [95, 113]. Gilbeau et al. gelangten mittels Messungen der CT zu der Feststellung, dass das Corpus des Pankreas stärker atrophiert als andere Abschnitte [42]. Des Weiteren konnten Agabi et al. zeigen, dass der anterior-posteriore Durchmesser des Pankreaskopfes im Vergleich zu Corpus und Cauda wesentlich größer ist und dieser, im Gegensatz zum restlichen Pankreasgewebe, auch keine Atrophie in Korrelation mit der Diabetesdauer zeigte [2]. Jedoch ist diesen Beobachtungen hinzuzufügen, dass der Bereich des Corpus im Ultraschall der am verlässlichsten und am einfachsten darzustellende Organabschnitt ist [103, 110] und daher angenommen werden kann, dass diese Messung auch die genauesten Werte liefert. Diese Ergebnisse leiten jedoch zu der Frage, ob das Corpus zur Beurteilung einer Atrophie bei Diabetes mellitus repräsentativ für das gesamte Organ gemessen werden könnte? Da die Methode des Ultraschalls in der Literatur als ein Verfahren zur Beurteilung der Einflüsse des T1D auf das Pankreas gewertet wird und überdies eine Empfehlung für Pankreasvolumenmessungen als Screening bei suspekten Fällen von Diabetes Mellitus ausgesprochen wird, unterstützen unsere Ergebnisse die Hypothese, dass die Volumenmessung des Corpus ein aussagekräftiger Parameter zur Feststellung einer Atrophie ist [2, 96].

Eine häufig untersuchte Korrelation im Rahmen von metrischen Untersuchungen des Pankreas, ganz gleich mittels welcher Modalität, ist die zwischen Organgröße und Diabetesdauer. Die Ergebnisse fallen keineswegs einheitlich aus. Innerhalb der Literatur, die sich mit Größenmessungen des Pankreas im Ultraschall befasst, lassen sich einige Arbeiten finden, die eine negative Korrelation zwischen Organgröße und Dauer des Diabetes feststellen konnten [2, 3, 8, 96]. Zwei dieser Studien berichteten zudem, dass eine deutliche Größenminderung erst fünf bis zehn Jahre nach Manifestation des T1D auftrat [3, 96]. Agabi et al. äußerten überdies, dass T1D Patienten mit einer Erkrankungsdauer von weniger als 2 Jahren Pankreasgrößen vergleichbar mit Kontrollen aufwiesen [101]. Andere sonographische Studien fanden keine Korrelation zwischen Größenmessungen des Pankreas und der Diabetesdauer [33]. Williams et al. beschrieben im Rahmen von Volumenmessungen mittels MRT keine Korrelation zwischen PV und Diabetesdauer. Auch in ihrer Folgestudie, die anstelle des PV einen PVI verwendete und speziell kürzlich diagnostizierte Patienten untersuchte, konnte

keine Korrelation gezeigt werden [114, 115]. Überdies stellten Volumenmessungen in der CT ebenfalls gegensätzliche Ergebnisse dar [43, 111]. Da auch in unserer Arbeit keine Korrelation sowohl zwischen PVI ($p = 0,5952$) als auch PV ($p = 0,6892$) und Diabetesdauer gezeigt werden konnte, bleiben diesbezüglich Studien mit einer hohen Fallzahl weiterhin von wissenschaftlichem Interesse. Unser Ergebnis unterstützt aufgrund der fehlenden Korrelation die Hypothese, dass ein Teil der Organatrophie bereits vor Manifestation der Erkrankung stattfindet [15, 16, 115]. Eine sehr aktuelle Studie kam überdies zu der Annahme, dass eine exogene therapeutische Insulinzufuhr nach Stellung der Diagnose die Progression der Atrophie entschleunigt [97]. Diese Beobachtung würde die Hypothese des trophischen Effektes des Insulins auf die Azinuszellen des exokrinen Gewebes bekräftigen.

Wie bereits beschrieben wurden die Messungen der absoluten Pankreasvolumina zusätzlich zur Körperoberfläche der Studienteilnehmer in ein Verhältnis gesetzt, um somit einen Pankreasvolumenindex zu erhalten. Zur Berechnung der Körperoberfläche wurde die DuBois Formel verwendet [29]. Goda et al. beschrieben im Rahmen der Pankreasvolumenmessung mittels CT eine starke Korrelation zwischen Pankreasvolumen und Körperoberfläche sowohl bei Patienten mit Diabetes als auch den Kontrollen. Diese Korrektur erwies sich als sinnvoll, um Studienteilnehmer mit individuellem Körperbau zu vergleichen [12, 43]. Wir konnten in unserer Studie sowohl im Gesamtkollektiv ($p = 0,0065$; $R = 0,48610$) einen mittelstarken Zusammenhang als auch für die Patienten ($p = 0,0013$; $R = 0,7500$) einen sehr starken Zusammenhang zwischen PV und Körperoberfläche feststellen. Neben Goda et al. verwendeten auch viele weitere Studien einen Pankreasvolumenindex, um ein Verhältnis von absoluten Volumina zu unterschiedlichen Körpermaßen auszudrücken [37, 111, 115]. Wie schon für das absolute Pankreasvolumen gezeigt, ließ sich auch für den Pankreasvolumenindex eine Tendenz zu geringeren Werten in der Patientenkohorte beschreiben (Patienten $8,7 \pm 4,6$ ml/m² und Probanden $12,8 \pm 6,4$ ml/m²), sodass Patienten um 32% kleinere PVI aufwiesen. Jedoch konnte für diese Beobachtung keine statistische Signifikanz aufgezeigt werden ($p = 0,1150$). Die beobachtete Tendenz passt dennoch zu anderen Literaturergebnissen. Williams et al. beschrieben im Rahmen von Volumenmessungen mittels MRT bei einer

durchschnittlichen Diabetesdauer von 13,5 Jahren eine absolute Volumenreduktion von 48% und bei einer mittleren Dauer von 4 Monaten eine Reduktion des PVI von 26 % [114, 115]. In unserer Studie wiesen die Patienten eine mittlere Erkrankungsdauer von 4 Jahren auf, sodass sowohl die Diabetesdauer als auch die PV- und PVI-Reduktion von etwa 30% im Rahmen dieser Literaturangaben liegen. Ergebnisse anderer Arbeiten liegen ebenfalls in diesem Bereich [37, 97].

4.1.2 Volumenmessungen in der MRT

Neben den sonographischen Messungen wurden die Pankreasvolumina ebenfalls in der MRT bestimmt. Dabei ergaben sich für Probanden mittlere absolute Volumina von $92,8 \pm 26,9$ ml (MW \pm SD) und für Patienten $62,0 \pm 17,5$ ml (MW \pm SW). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen stellte sich als statistisch signifikant heraus ($p = 0,0009$). Im Rahmen einer Aufteilung nach dem Geschlecht zeigten sich für männliche Probanden signifikant größere Volumina (Männer: $101,5 \pm 28,4$ ml, Frauen: $75,4 \pm 12,6$ ml, $p = 0,0321$). Für Patienten erwiesen sich hierbei keine signifikanten Unterschiede (Männer: $67,1 \pm 14,9$ ml; Frauen: $51,9 \pm 19,4$ ml, $p = 0,1258$). Williams et al. beschrieben bei einer mittleren Erkrankungsdauer von 4 Monaten ein durchschnittliches PV von 121,3 ml für männliche Probanden und 91,9 ml für männliche Patienten mit T1D. In einer früheren Studie wurde bei einer Erkrankungsdauer von 13,5 Jahren ein PV von 101 ml für die männlichen Kontrollen und 52,4 ml für männliche Patienten gemessen. Eine Volumenreduktion bei Diabetespatienten betrug entsprechend in etwa 25% und 50% [114, 115]. Unsere MRT-Ergebnisse und unsere Bestimmung der Volumenreduktion von 33% liegen zwischen diesen beiden Werten. Dabei lag die durchschnittliche Diabetesdauer unserer Studie von 4 Jahren, wie bereits beschrieben, ebenfalls zwischen den Angaben dieser beiden Studien. Die absoluten Ergebnisse unserer Studie liegen im Bereich der zuletzt erwähnten Studie von Williams et al. [114]. Gaglia et al. nannten Pankreasvolumina von 119 ml für die Kontrollen und 50 ml für Patienten mit einer Diabetesdauer von durchschnittlich 6 Monaten [37]. Eine relative Volumenreduktion bei Typ-I Diabetikern von 27% zeigten auch Regnell et al., wobei diese Studie mit Kindern durchgeführt wurde und daher geringere absolute Volumina beschrieben wurden (Probanden: 47,8 ml, T1D: 34,9 ml) [97].

Unter Berücksichtigung der Diabetesdauer liegen unsere Ergebnisse im Rahmen der MRT basierten Literatur. Jedoch betonten die genannten Studien, dass keine signifikante Korrelation zwischen Volumen und Diabetesdauer für die jeweilige Arbeit vorlag.

Das Pankreasvolumen wurde auch bereits mehrfach in Autopsiestudien erfasst. Caglar et al. gaben ein Normalvolumen von 88,6 ml bei männlichen Spendern an und Löhr et al. konnten das Volumen des gesamten Kontrollkollektivs auf 86,5 ml bemessen [12, 83]. In letzterer Arbeit wurde ebenfalls das Volumen bei T1D-Patienten bestimmt und betrug 47 ml. Beide Autopsiestudien verwendeten zur Bestimmung des Volumens das archimedische Prinzip. Unser gemessenes Volumen der Kontrollen stimmt mit dem Ergebnis von Löhr et al. überein und liegt etwas über dem Normalvolumen von Caglar et al.

Geraghty et al., Goda et al. und Caglar et al. beschrieben eine Pankreasvolumenmessung mittels CT. Entsprechend wurden folgende Kontrollgrößen gemessen: 75,9 ml, 71,5 ml und 67,7 ml [13, 40, 43]. Goda et al. gaben zusätzlich den Wert von 29,8 ml für T1D Patienten an. Diese Normalvolumina liegen etwas niedriger als unsere MRT-Messungen.

Des Weiteren wurde auch in der MRT neben der absoluten Volumenmessung ein Pankreasvolumenindex erstellt. Hierbei ergab sich in unseren Ergebnissen ein PVI von $48,5 \pm 11,0$ ml/m² (MW \pm SD) für die Kontrollen und ein Wert von $31,6 \pm 7,4$ ml/m² (MW \pm SW) für die Patienten. Somit lag der PVI der Patienten 35% unter dem Wert der Kontrollen. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen stellte sich als signifikant heraus ($p < 0,0001$). Gaglia et al. berechneten den PVI ebenfalls aus einem Verhältnis von PV zur Körperoberfläche und beschrieben entsprechende Ergebnisse in der MRT (35 ml/m² und 24,1 ml/m²) [37]. Diese Werte fallen geringer aus als unsere Berechnungen, jedoch bewegt sich die PVI-Reduktion von 31% in unserem Rahmen.

Unseren Werten gleichen auch die errechneten PVI-Werte von Goda et al. in der CT. Der PVI wurde hierbei ebenfalls aus PV und Körperoberfläche berechnet. Die Kontrollgruppe zeigte Werte von 43,5 ml/m². Dagegen wiesen die Patienten um 31% reduzierte Werte auf (29,8 ml/m²) [43]. Vesterhus et al. zeigten einen PVI in der CT von 45,7 ml/m² der Kontrollen, welcher unserem Wert nahezu gleicht. T1D

Patienten wiesen mit $21,4 \text{ ml/m}^2$ einen kleineren Wert auf als unsere Patienten [111].

Anhand dieser Gegenüberstellungen lässt sich aussagen, dass die MRT, trotz Differenzen in absoluten Werten, bei übereinstimmenden relativen Ergebnissen zwischen den beiden Untersuchungsgruppen ein geeignetes Verfahren ist, um das Pankreasvolumen bei T1D-Patienten zu bestimmen.

4.1.3 Vergleich der Methode MRT und Ultraschall

Von besonderem Interesse bei der Durchführung dieser Studie war ein Vergleich der beiden Methoden, der Aussagen darüber zulässt, wie genau das Verfahren des Ultraschalls gegenüber der MRT ist. Beide Untersuchungen wurden am gleichen Tag unmittelbar nacheinander durchgeführt. Da die Sonographie eine schonende, schnell anzuwendende, kostengünstige und rasch verfügbare Methode darstellt [28], ergibt sich die Frage, ob somit in Hinblick auf das Pankreasvolumen vergleichbare Ergebnisse zur MRT erzielt werden können. Sowohl für die Sonographie als auch für die MRT gibt es Bestätigungen für eine verlässliche Größenmessung des Organs [28, 96, 114]. Jedoch ist uns nicht bekannt, dass ein direkter Vergleich der beiden Modalitäten auf der Ebene der Pankreasvolumenmessung bereits durchgeführt wurde.

Im Ultraschall wurden sowohl für Probanden als auch für Patienten stets kleinere Volumina gemessen ($24,5 \pm 13,4 \text{ ml}$ und $17,4 \pm 9,9 \text{ ml}$ und (MW \pm SW)). Im Durchschnitt lagen die Ultraschallmessungen 70% unter den MRT Messungen ($92,8 \pm 26,9 \text{ ml}$ und $62,0 \pm 17,5 \text{ ml}$ (MW \pm SW)). Dies stellt einen beachtlichen Unterschied dar. Beide Modalitäten zeigten dennoch gleichermaßen eine PV-Reduktion der Patienten verglichen mit den Probanden von etwa 30%.

Die statistischen Berechnungen mit Einflussfaktoren (Alter und Geschlecht) für das PV zeigten im Gesamtkollektiv eine signifikante starke Korrelation der Messergebnisse zwischen MRT und Ultraschall ($p = 0,0012$; $R = 0,58086$). Für die Probanden- und Patientengruppe konnte eine signifikante Korrelation ausschließlich für eine Betrachtung ohne Einflussfaktoren beschrieben werden ($p = 0,0225$; $p = 0,0107$). Die Auswertung verdeutlicht, dass die Gruppengröße und die Berücksichtigung von Einflussfaktoren entscheidend zur statistischen Aussage beitragen. So befanden sich im Gesamtkollektiv 30 Teilnehmer und in den beiden

Untergruppen jeweils 15 Patienten und Probanden. Jedoch kommen wir zu der Feststellung, dass zwischen den beiden Modalitäten eine Vergleichbarkeit der relativen Volumina gegeben ist, auch wenn die absoluten Volumina stark voneinander differieren. Im Ultraschall klein gemessene Volumina gehen mit ebenso relativ kleiner gemessenen Volumina in der MRT einher. Auch eine relative Volumenreduktion bei den Patienten wurde von beiden Modalitäten mit etwa 30% angegeben. Wir haben gezeigt, dass sowohl unsere Messwerte des AP-Durchmessers im Ultraschall als auch unsere Volumenmessungen in der MRT weitestgehend mit der Literatur übereinstimmen. Differenzen der absoluten Werte können unter anderem durch einen Unterschied der Studiengruppen im mittleren Alter und in der Geschlechterverteilung bedingt sein. Zusätzlich konnten wir für das Gesamt- und Patientenkollektiv zeigen, dass das PV signifikant mit dem BMI korreliert ($p = 0,0062$; $p = 0,0075$). Diese Beobachtung wurde bereits von anderen Arbeiten beschrieben [2, 13]. Die Ergebnisse von Volumenbestimmungen nach dem archimedischen Prinzip liegen zwischen unseren Volumenwerten für den Ultraschall und die MRT. Es lässt sich daher schlussfolgern, dass wahrscheinlich keine der beiden Methoden absolut exakte Volumina darstellt. Jedoch liegen die MRT Ergebnisse näher an denen der Autopsiestudien, sodass diese Methode im Vergleich zur Sonographie die wirklichkeitsgetreueren Werte liefert. Demnach stellt sich die Frage, wo die enorme Diskrepanz der Messergebnisse ihren Ursprung hat. Der Ultraschall gilt als eine stark untersucherabhängige und weniger standardisierte Methode im Gegensatz zur MRT [114]. In unserer Studie wurden alle sonographischen Messungen von einem Ultraschallexperten (DEGUM III) vorgenommen, jedoch besteht kein Vergleich zu Messungen anderer Untersucher. Obwohl wir die Cauda des Pankreas bei allen Teilnehmern sonographisch darstellen konnten, ist dieser Organabschnitt durch seine anatomische Lage häufig schwer zu beurteilen und demnach stellt sich die Größenausmessung als sehr komplex dar. Ebenso kann die metrische Fassbarkeit des Pankreas aufgrund von Darmgasen durchaus diffizil sein [33]. Die Bestimmung des Pankreasvolumens wurde nach dem einfachen Prinzip der ellipsoiden Formel durchgeführt und kann, da kein Abschnitt des Pankreas eine perfekte Ellipse darstellt, auch nur eine Annäherung an ein tatsächliches Volumen sein. Die gleiche Formel wurde bereits auch für andere Organvolumenbestimmungen, etwa des Uterus oder der

Prostata, im Ultraschall angewendet und mit Messungen der MRT verglichen [89, 105]. Murciano-Goroff et al. begründeten die kleineren Volumina im Ultraschall verglichen mit der MRT durch eine bessere Dichtebestimmung von Weichteilgewebe in der MRT, woraus die Messung größerer Dimensionen resultiert. Stoelinga et al. verglichen die Volumenmessung des Uterus im Ultraschall und der MRT und kamen ebenfalls zu der Aussage, dass der Ultraschall die Organvolumina unterschätzt und im Durchschnitt 15% kleinere Werte misst. Die Volumenbestimmung in der MRT erfolgte in diesen beiden Studien jedoch gleichermaßen mit der Formel für eine Ellipse. Die MRT Volumenmessungen in unserer Studie wurden in einer sagittalen Schnittbildebene anhand einer Software vorgenommen, die zur Berechnung von Herzventrikelvolumina entwickelt wurde. Dazu wurde das Pankreas auf jedem Schnittbild manuell als ROI konturiert. Um ein Volumen zu erhalten, wurde die Fläche der ROI im Anschluss mit der Schichtdicke multipliziert. Die manuelle Konturierung stellte sich im Gegensatz zu einem automatisierten Verfahren als exakter heraus und bietet auch verglichen mit der Modalität des Ultraschalls eine präzisere Erfassung des Organs. Jedoch konnte nicht ausgeschlossen werden, dass unterschiedliche Faktoren wie Bewegungsartefakte und inkorrekte Inspirationslagen die Durchführung der Untersuchungen qualitativ beeinflussten. Die Auswertung der MRT-Messungen und damit die Volumenbestimmung wurde in einem Inter-Observer Vergleich durchgeführt, sodass eine Abhängigkeit der Ergebnisse von der auswertenden Person möglichst klein gehalten wurde.

Folglich muss sich der Untersucher bei der sonographischen Volumenbestimmung des Pankreas im Klaren darüber sein, dass die Messungen nicht die tatsächlichen Volumina repräsentieren. Mit dieser Voraussetzung kann jedoch auch im Ultraschall im Vergleich mit einem Kontrollkollektiv eine Volumenbestimmung vorgenommen werden und im Rahmen des T1D eine Volumenreduktion detektiert werden.

Neben der Korrelation des PV zwischen den beiden Modalitäten wurde ebenfalls ein Zusammenhang des berechneten PVI untersucht. Es ergab sich bei dieser Betrachtung eine signifikante mittelstarke Korrelation für das Gesamtkollektiv ($p = 0,0251$). In der Patienten- und Probandenkohorte zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen den PVI Werten im Ultraschall und in der MRT ($p = 0,2840$; p

= 0,3510). Bei der Deutung dieser statistischen Ergebnisse muss, wie schon bereits beschrieben, beachtet werden, dass die Studie eine geringe Teilnehmeranzahl von insgesamt 30 Personen (Gesamtkollektiv) verzeichnet. Der durchschnittliche PVI in der MRT lag bei $40,1 \pm 15,3$ ml/m² und im Ultraschall bei $10,7 \pm 5,8$ ml/m² (MW \pm SD). Somit fielen auch die mittleren PVI Werte im Ultraschall in etwa 70% kleiner aus als in der MRT.

4.2 Korrelation der Laborwerte mit dem PV und dem PVI

Zusätzlich zu den Volumenmessungen wurden allen Teilnehmern am gleichen Untersuchungstag venöse Blutproben entnommen und diese auf folgende Parameter hin untersucht: Der HbA_{1c} Wert wies, wie erwartet, einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Patienten und Probanden auf ($p < 0.0001$). Interessanterweise zeigte sich im Gesamtkollektiv bezüglich des HbA_{1c} eine signifikante negative Korrelation mit dem PVI ($p = 0,0417$; $R = -0,37408$), sodass eine mangelnde metabolische Kontrolle mit einem geringeren PV pro Körperfläche einherging. Diese Korrelation konnte jedoch für die einzelne Patienten- und Probandengruppe nicht bestätigt werden ($p = 0,0653$; $p = 0,9847$). Für das C-Peptid als Marker der endogenen Insulinsekretion konnte weder im Gesamtkollektiv noch in den einzelnen Gruppen eine Korrelation beschrieben werden. Jedoch zeigte sich für das C-Peptid ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten und Probanden ($p = 0,0082$), wobei Patienten ($0,9 \pm 0,7$ µg/l (MW \pm SW)) ein geringeres C-Peptid aufwiesen als die Probanden ($1,6 \pm 0,5$ µg/l (MW \pm SW)). In der Literatur lassen sich von unseren Ergebnissen teilweise abweichende Erkenntnisse finden. Williams et al. beschrieben weder eine Korrelation des HbA_{1c} noch des C-Peptids mit dem PVI und kommen daher zu dem Entschluss, dass dieser fehlende Zusammenhang gegen eine Assoziation des Verlustes des trophischen Effekts von Insulin und einer Pankreasatrophie spricht [115]. Gaglia et al. konnten ebenfalls keine signifikante Korrelation zwischen PVI und HbA_{1c} feststellen, dennoch beschreiben sie explizit einen Trend ihrer Ergebnisse in Richtung einer Assoziation der beiden Parameter [37]. Eine Arbeit, die einen Zusammenhang von PV und HbA_{1c} bei Patienten mit einem T2D untersuchte, bestätigte eine negative Korrelation der beiden Parameter ($p < 0,01$) [81]. Einige weitere Studien konnten keine Korrelation von metabolischen

Markern, wie HbA_{1c} und C-Peptid, mit dem PV oder PVI beweisen [3, 16, 43, 92, 97]. Im Gegensatz zu diesen Studien beschrieben sowohl D'Annunzio et al. eine positive Korrelation von C-Peptid und der Pankreasfläche im Ultraschall als auch Lu et al. eine starke Korrelation zwischen C-Peptid und Pankreasvolumen bei LADA Patienten [3, 85]. Basierend auf diesen Aussagen stellt unser Ergebnis eine neue Beobachtung dar, deren Bedeutung es zu hinterfragen gilt. Könnte es einen Zusammenhang zwischen dem HbA_{1c}-Wert und einer Atrophie des Pankreas bei einem Typ-1-Diabetes geben? Um dies genauer zu untersuchen, müssen Interventionsstudien mit einer hohen Patientenzahl durchgeführt werden.

Im Rahmen der Labordiagnostik wurden für jeden Studienteilnehmer ebenfalls die Diabetesantikörper IA2, GAD65 und IAA bestimmt. Jedoch erfolgte ausschließlich die Bestimmung der IAA in absoluten Werten, sodass hier statistische Rechnungen durchgeführt werden konnten. Im Ultraschall korrelierten die IAA weder mit dem PV noch mit dem PVI. Dieses Ergebnis ist mit der Studie von Williams et al. in Übereinstimmung zu bringen, die ebenfalls keine Korrelation zwischen Autoantikörpern und PVI ermitteln konnten. Jedoch bestimmten Williams et al. die Antikörper GAD, IA2 und ZnTA (Zinktransporter 8 Antikörper) [115]. Auch Gaglia et al. fanden keine Korrelation zwischen PVI und T1D assoziierten Autoantikörpern [37].

Einen weiteren untersuchten Laborparameter stellte die Lipase dar. Der Unterschied kleinerer absoluter Werte von Patienten ($23,8 \pm 7,1$ U/l) im Vergleich zu den Probanden ($31,1 \pm 10,5$) (MW \pm SD) fiel nicht signifikant aus ($p = 0,0509$). Allerdings konnten wir für die Probanden zeigen, dass eine starke Korrelation zwischen der Lipase und dem PVI ($p = 0,0230$; $R = 0,5814$) bestand. Madole et al. und Aughsteen et al. beschrieben in ihren Studien signifikant verminderte Werte der Lipase und Amylase bei Patienten mit einem Typ-1-Diabetes als Ausdruck einer exokrinen Pankreasinsuffizienz [7, 87]. Kangrga et al. fanden keinen signifikanten Unterschied der Lipasewerte zwischen Diabetespatienten und Probanden [70]. Unsere Daten zeigten in absoluten Werten die gleichen Tendenzen wie erstere Studien und die signifikante Korrelation von Lipase und PVI der Probanden beschreibt einen starken Zusammenhang einer verminderten Lipasesekretion bei einem kleineren Pankreas.

4.3 Bestimmung der FEC zur Beurteilung einer exokrinen Pankreasinsuffizienz

Die Rolle der Bestimmung der FEC als diagnostischen Marker im Rahmen einer exokrinen Pankreasinsuffizienz hat in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Besonders eine moderate bis schwere Ausprägung der Insuffizienz kann mittels der FEC mit sehr guter Sensitivität detektiert werden, wobei die Methode für eine milde Erscheinungsform eine limitierte Sensitivität aufweist. Löser et al. gaben für die Sensitivität und Spezifität für eine exokrine pankreatische Insuffizienz 93% an. Die Sensitivität wurde von Vujasinovic et al. mit 100% für eine schwere, 77-100% für eine moderate und 0-63% für eine milde exokrine Insuffizienz beschrieben [112]. Die Bestimmung der Elastasekonzentration erfolgt nicht-invasiv in Stuhlproben und ist daher eine schnelle Methode, die auch in der klinischen Praxis praktikabel durchzuführen ist [70, 84, 104]. Im Zusammenhang mit einem T1D stellt die exokrine pankreatische Insuffizienz, neben dem Hauptmerkmal des Insulinverlustes, eine häufig beobachtete Ausprägung der Erkrankung dar, von der im Durchschnitt 51% (26-74%) der T1D-Patienten betroffen sind [47, 49]. Anhand der FEC kann eine exokrine Insuffizienz in folgende Schweregrade eingeteilt werden: FEC Werte > 200 µg/g entsprechen einer normwertigen exokrinen Funktion, wobei Werte zwischen 100 und 200 µg/g eine milde bis moderate Funktionseinschränkung bedeuten. Eine FEC <100 µg/g stellt eine schwere exokrine Insuffizienz mit einer Indikation zur Enzymsubstitution dar. Dennoch warnen Hahn et al. und Creutzfeldt et al. vor der Überschätzung der Aussage der FEC, da die exokrine Insuffizienz bei einem T1D zwar häufig auftritt, jedoch keine schwere klinische Komplikation darstellt und folglich meist auch keine Enzymsubstitution erfordert [21, 45].

Unsere Messungen der FEC ergaben erniedrigte Werte (< 200 µg/g) bei 43% der Patienten. Ein Patient (7%) wies ein Ergebnis von 95 µg/g auf, was somit eine schwere pankreatische Insuffizienz bedeutete. Im Mittelwert ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen Kontrollen (490,9±178,9 µg/g (MW±SD)) und Patienten (333,2±151,7 µg/g (MW±SD); p = 0,0174). Demnach lag jedoch die durchschnittliche FEC der Patienten über 200 µg/g und somit im gesunden Referenzbereich. Kangrga et al. untersuchten ebenfalls die FEC bei 10 T1D-

Patienten und kamen zu dem Ergebnis, dass Diabetespatienten signifikant geringere FEC Werte zeigten und demnach 30 % der T1D-Patienten Werte aufwiesen, die unter 200 µg/g lagen. 11 % der T1D Patienten zeigten Werte unter 100 µg/g. Der Median für die Patientengruppe (T1D und T2D) lag bei 386 µg/g, unser Median belief sich auf 318 µg/g. Somit lagen beide Patientengruppen im Median in einem gesunden Referenzbereich [70]. Die Ergebnisse dieser Studie bewegen sich daher nahezu in der Größenordnung unserer Untersuchungen. Die gleiche Studie fand heraus, dass Männer signifikant niedrigere Werte zeigten als Frauen. Diese Erkenntnis deckt sich mit unserer Beobachtung, dass ausschließlich männliche Patienten pathologische Werte aufwiesen und Patientinnen Normwerte zeigten, jedoch auch mit Resultaten früherer Studien [69]. Des Weiteren zeigten Icks et al., Hardt et al. und Vesterhus et al. mit 54,5 %, 51 % und 48 % etwas höhere Angaben einer FEC < 200µg/g von T1D-Patienten als unsere Studie [49, 69, 111]. In einer früheren Studie beschrieben Hardt et al. überdies 57% der T1D-Patienten, die diese pathologischen Werte aufwiesen [50]. Cavalot et al. kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass 57 % der untersuchten T1D Patienten FEC Werte von <200µg/g aufwiesen [19]. In einer späteren Studie von Cavalot et al. lag der Mittelwert der FEC der T1D Patienten bei 315 µg/g und befindet sich somit, vergleichbar mit dem Mittelwert unserer Patienten von 333,2±151,7 µg/g, (MW±SW) ebenfalls im gesunden Referenzbereich [18].

Entgegen dieser Literaturergebnisse und unseren Resultaten beschrieben Williams et al., dass keiner der T1D-Patienten Werte von < 200 µg/g für die FEC zeigte [115]. Vujasinovic et al. detektierten eine exokrine Insuffizienz bei 3 von 50 (6%) T1D Patienten und kommen daher zur der Aussage, dass eine exokrine Insuffizienz des Pankreas bei Patienten mit einem T1D nur eine sehr geringe Prävalenz aufweist.

Im Gegensatz zum endokrinen Funktionsverlust bei einem T1D steht die exokrine Insuffizienz klinisch meist nur im Hintergrund. Ursächlich sind die häufig fehlende und nicht eindeutig definierbare Symptomatik. Diarrhoe, Steatorrhoe, Gewichtsverlust durch Malassimilation, weiche Stühle, Blähgefühl und abdominale Schmerzen werden nur selten berichtet [70]. Keiner unserer Patienten gab anamnestisch Diarrhoen oder abdominale Beschwerden an, jedoch wiesen die betroffenen Patienten, bis auf eine Ausnahme, auch lediglich eine milde

Insuffizienz auf. Ein Patient zeigte eine schwere Pankreasinsuffizienz (FEC < 100 µg/g), wobei auch dieser keine entsprechende Symptomatik angab. Ein weiterer Patient vermerkte auf unserem Fragebogen eine bereits bekannte Pankreasinsuffizienz, jedoch konnten wir bei ihm mittels FEC-Messungen nur normwertige Konzentrationen messen. Dagegen gab eine Patientin die Einnahme von Vitamin D an. Allerdings zeigte auch sie keine Auffälligkeiten in der FEC Bestimmung. Einige Studien beobachteten verringerte Vitamin D Spiegel bei Diabetikern, vor allem jedoch bei einem T2D. Eine Substitution mit dem Vitamin konnte demnach positiv gewertet werden, da bezogen auf eine exokrine Insuffizienz im Vergleich zu Kontrollen (80-90%) nur etwa 40% des Vitamin D absorbiert werden [25, 70].

Im Rahmen des Auftretens typischer Beschwerden der exokrinen Insuffizienz stellt sich die Frage, ob der Schweregrad einer exokrinen Insuffizienz mit der Erkrankungsdauer zunimmt? Unsere Ergebnisse zeigten keine Korrelation der gemessenen FEC und der Diabetesdauer ($p = 0,2333$). Zur gleichen Feststellung kamen auch Kangrga et al., jedoch wurden in dieser Studie Patienten mit T2D und T1D zusammen untersucht [70]. Dennoch finden auch andere Studien keine Korrelation zwischen der Dauer eines T1D und dem FEC-Wert [21, 45]. Kontrovers zu diesen Ergebnissen beschreiben Icks et al., Cavalot et al. und Hardt et al. eine Korrelation von niedrigen FEC-Werten und der Diabetesdauer, wobei letztere Studie auch T1D und T2D zusammen untersuchte [19, 49, 69]. Creutzfeldt et al. beurteilten mittels des invasiven Secretin-Pankreozymin-Tests eine exokrine Insuffizienz bei T1D-Patienten in einer Folgestudie 11 Jahre später [21]. Die Autoren kamen zu dem Entschluss, dass nach diesem Zeitraum keine signifikante Veränderung der exokrinen Insuffizienz beobachtet werden konnte. Daher sehen sie den Ursprung der Funktionsstörung als ein frühes Ereignis in der Pathogenese des T1D. Diese Hypothese stellten auch Williams et al. auf, da sie keine pathologischen Werte der FEC bei ihren Patienten beobachteten [115]. In diesem Kontext rückt auch die Frage der Pathogenese der exokrinen Insuffizienz und Atrophie in den Fokus. Mittlerweile wurden zahlreiche Studien mit dieser Fragestellung durchgeführt, dennoch gibt es keine einheitliche Übereinstimmung. Es ist eindeutig, dass nicht alle Patienten mit einem T1D auch gleichzeitig eine exokrine Insuffizienz aufweisen. Um Aussagen über die Assoziation von PV/PVI

und einer exokrinen Beeinträchtigung in Hinblick auf eine Atrophie zu treffen, war die Prüfung dieser Korrelationen ein weiterer Untersuchungsaspekt der Studie.

Unsere Ergebnisse zeigen eine signifikante starke Korrelation sowohl des PV als auch des PVI mit der FEC für das Probandenkollektiv ($p = 0,0371$; $p = 0,0336$), sodass ein größeres Volumen mit einer höheren Konzentration fäkaler Elastase im Stuhl einherging. Für das Patientenkollektiv konnte die Beobachtung nicht bestätigt werden (PV: $p = 0,1713$; PVI: $p = 0,6757$). Philippe et al., Bilgin et al. und Vesterhus et al. beobachteten eine signifikante Korrelation von Pankreasvolumen und exokriner Insuffizienz in einer gemeinsamen Gruppe von T1D und T2D Patienten. Dies ließ sich jedoch nicht in den einzelnen Diabetes Subgruppen beweisen [9, 92, 111]. Für T1D Patienten zeigte eine weitere Studie von Philippe et al. eine signifikante Korrelation zwischen dem Pankreasvolumen und der fäkalen Chymotrypsinaktivität, ein weiterer nicht-invasiver Test zur Beurteilung einer exokrinen Insuffizienz. Jedoch auch Williams et al. konnten keine Assoziation von Pankreasvolumen und Werten der FEC feststellen [115]. Goda et al. untersuchten eine Assoziation von PV und PVI mit den Ergebnissen des Immunreaktiven Trypsintestes (IRT) und fanden sowohl für das PV als auch für den PVI eine signifikante positive Korrelation mit der exokrinen Funktion des Pankreas bei T1D Patienten. Sie bestätigen somit den Zusammenhang von Pankreasatrophie und exokriner Insuffizienz bei einem T1D [43]. Mehrere Autoren beschreiben weiterhin, dass eine erhöhte C-Peptid Restsekretion von Diabetespatienten mit einer besseren exokrinen Funktion des Pankreas einhergeht [32, 47, 70].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine Pankreasatrophie und eine exokrine Pankreasinsuffizienz häufig beobachtete Ausprägungen der Erkrankung des T1D darstellen. Für eine Assoziation dieser beiden Merkmale spricht die Tatsache, dass das exokrine Gewebe mehr als 90% des Pankreasvolumens ausmacht [92]. Die Ursachen dieser Beobachtungen werden in der Literatur sehr kontrovers diskutiert. Eine schon über lange Zeit bestehende, häufig hinterfragte und auch als alleinige Erklärung zunehmend kritisierte Vorstellung ist die Hypothese, dass der Verlust des Insulins zu einem fehlenden trophischen Effekt auf die Azinuszellen führt [35, 51, 83, 115]. Wie bereits beschrieben leiden viele der T1D-Patienten unter einer exokrinen Insuffizienz, längst jedoch nicht alle. So

diskutieren auch Hardt et al. die Tatsache, dass ein Verlust des Insulins nicht die alleinige Ursache für eine Atrophie des exokrinen Pankreas darstellen kann [47, 49]. Neben dem Insulin spielen auch Funktionsstörungen anderer Hormone der Langerhans-Inseln eine Rolle für das exokrine Gewebe. Während gesteigerte Spiegel an Somatostatin und Glukagon einen inhibitorischen Effekt auf die Sekretion des exokrinen Pankreas ausüben, wird dem Pankreatischen-Polypeptid eine trophische Wirkung und ein Schutz gegenüber der Atrophie zugeschrieben [35, 47, 95]. Überdies werden auch eine ursächliche virale Infektion oder die Präsenz von Antikörpern unmittelbar gegen exokrine Antigene beschrieben, die eine gleichzeitige exokrine und endokrine Schädigung verursachen könnten. Eine weitere Manifestation des Diabetes Mellitus stellt die Diabetische Neuropathie dar. Hierbei kommt es auch zu Funktionsstörungen des Verdauungstraktes, insbesondere des enteropankreatischen Reflexes, mit der Folge einer Pankreasinsuffizienz [21, 47, 49, 93]. Im Rahmen einer chronischen Pankreatitis ist ein Zusammenhang zwischen Größenreduktion und Abnahme der exokrinen Pankreasfunktion bereits bekannt [43, 74]. Darüber hinaus spielen die chronische Pankreatitis und andere primäre Pankreaserkrankungen in Hinblick auf einen Diabetes mellitus eine größere Rolle als zuletzt angenommen. Der Typ-3c-Diabetes stellt mit zunehmender Prävalenz eine sekundäre Manifestation zu exokrinen Pankreaserkrankungen dar. Somit liegt hier die Ursache der Atrophie und Insuffizienz nicht im Diabetes, sondern in der Grunderkrankung. Eine häufig erfolgende Missklassifikation findet eher zwischen einem T2D und einem T3cD als mit einem T1D statt [31, 32, 50]. Zusätzlich konnten wir in unserer Studie eine primäre Pankreaserkrankung anamnestisch und sonographisch ausschließen. Diese unterschiedlichsten Ansätze werden aktuell diskutiert und benötigen weiterhin Studien, die diesen Fragestellungen genauer nachgehen. Deutlich wird jedoch, dass der T1D zunehmend als kombinierte exokrine und endokrine Erkrankung beschrieben wird.

4.4 Elastographie des Pankreas

Das Verfahren der Elastographie lässt sich in zwei größere Hauptgruppen einteilen. Zum einen ist dies die Kompressionselastographie (Strain elastography), bei deren Anwendung die Kompression des Gewebes manuell oder

durch kardiovaskuläre Pulsation ausgelöst wird. Dieser Methode steht die Scherwellenelastographie gegenüber [53]. In hiesiger Studie wird das spezielle Verfahren der Virtual Touch™ Quantification (Siemens) angewendet. Hierbei kommt es durch akustische Impulse zur Auslösung von Scherwellen im gewünschten Zielgewebe. Diese Scherwellen wandern je nach Beschaffenheit des Gewebes unterschiedlich schnell durch die ROI. Durch die Detektion dieser Scherwellen kann wiederum die Geschwindigkeit, mit der die Scherwellen das Gewebe durchdringen, ermittelt werden. Die Scherwellengeschwindigkeit korreliert hierbei positiv mit der Gewebesteifigkeit [53]. Dieses Verfahren findet mittlerweile Verwendung bei der Differentialdiagnose verschiedener Läsionen der Leber, Brust, Schilddrüse, Niere, Milz, Lymphknoten und Prostata. Jedoch wurde zum klinischen Gebrauch die ARFI-Methode hauptsächlich im Rahmen der Beurteilung der hepatischen Fibrose ohne eine Biopsie entwickelt und eingesetzt [23, 46]. Die Vorteile dieser Modalität bestehen überwiegend in der nicht-invasiven und unkomplizierten Durchführbarkeit der Messungen während des Settings einer gewöhnlichen Ultraschalluntersuchung. Zudem kommt ARFI sowohl eine geringe Untersuchervariabilität als auch eine hohe Reproduzierbarkeit der Ergebnisse ohne die Notwendigkeit einer externen Kompression zu Gute [23, 39, 46, 90]. Bezogen auf die tiefe Lage des Pankreas kann es, wie auch bei einem unserer Patienten, dazu kommen, dass die maximale Eindringtiefe von 8 cm nicht ausreichend ist und somit für diesen Pankreasabschnitt keine Messung erfolgen kann. Dies betrifft bevorzugt übergewichtige Personen. Zudem ist die anatomische Lage zur Nähe der Aorta zeitweise ungünstig, da eine kardiovaskuläre Pulsation ARFI beeinflussen kann. Große Mengen an gastrointestinaler Luft können eine Messung des Pankreas erschweren oder unmöglich machen. So konnte bei zwei unserer Patienten der Abschnitt der Cauda nicht gemessen werden [46, 71]. Sporea et al. geben eine gute Korrelation der ARFI-Ergebnisse mit einer Leberfibrose bei Patienten mit Hepatitis C an und schreiben dem Verfahren die Fähigkeit der Evaluation des Schweregrades der Fibrose zu [102]. Zahlreiche weitere Autoren lassen VTQ und ARFI eine verlässliche Aussagekraft zur Bewertung einer hepatischen Fibrose bei chronischen Lebererkrankungen zukommen [17, 36, 107]. Es stellte sich die Frage, welche Ergebnisse diese bei der Leber erfolgreiche Methode bei Patienten mit einem T1D hinsichtlich des

Pankreas liefern würde. Nach unserem Kenntnisstand gibt es keine bereits durchgeführten Studien zur schwellenelastographischen Untersuchung des Pankreas von Typ 1-Diabetikern. Eine Ausnahme stellt die Studie von Harada et al. dar, in welcher Patienten präoperativ zu einer Pankreasresektion elastographische Messungen erhielten. Hierbei wurden auch 28 nicht spezifisch klassifizierte Diabetiker untersucht, die im Median SWV von 1,68 m/s aufzeigten, jedoch keinen signifikanten Unterschied zu den 34 Nicht-Diabetikern (1,55 m/s) aufwiesen. Dies zeigte eine Tendenz zu höheren Geschwindigkeiten bei Diabetikern, lässt jedoch vermuten, dass andere Grunderkrankungen vorwiegend ursächlich für diese erhöhten Werte waren. Jedoch ist es keine neue Erkenntnis, dass es auch im Rahmen des Krankheitsbildes des Diabetes zu fibrotischen Veränderungen des Pankreas kommt [20, 92, 119]. Chronische inflammatorische Prozesse führen sowohl im Bereich der Langerhans-Inseln (Insulitis) als auch im exokrinen Gewebe des Pankreas zu fibrotischen Umbauvorgängen im Sinne von nicht physiologischer Wundheilung [41, 98, 119]. Die Pankreasfibrose betrifft hierbei vor allem langfristig erkrankte Patienten [42, 96]. In unserer Studie betrug die längste Erkrankungsdauer etwa zehn Jahre. Die Literatur zu Untersuchungen des Pankreas mittels Elastographie zeigt, dass einige Krankheitsbilder bereits auf diese Weise examiniert wurden. Harada et al. gaben in ihrer Arbeit zur präoperativen Messung der SWV bei Pankreasresektion eine starke Korrelation der Scherwellengeschwindigkeit mit dem pathologischen Fibrosegrad des Pankreasgewebes an [46]. Diese Arbeit legte zudem auch Grenzwerte der SWV für verschiedene Fibrosegrade des Pankreas fest. Für normales Gewebe galt eine Geschwindigkeit von 1,35 m/s, eine moderate Fibrose bestätigte sich bis zu einer Geschwindigkeit von 1,7 m/s und als eine schwere Fibrose galten Werte von über 1,8 m/s. Unsere Ergebnisse lagen hierbei ausschließlich im Bereich des normalen Gewebes. Des Weiteren bewerteten auch Stumpf et al. die ARFI-VTQ Methode als qualifiziert zur Anwendung für das Pankreasgewebe [106]. Mateen et al. nutzten ARFI zur differentialdiagnostischen Untersuchung akuter und chronischer Pankreatitis. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass eine akute Pankreatitis signifikant höhere SWV aufwies als die chronische Pankreatitis und der Normalbefund. Der Unterschied in der SWV zwischen chronischer Pankreatitis und Normalbefund zeigte sich als nicht signifikant ($p = 0,761$) [88]. Dieser Erkenntnis entgegengesetzt

zeigten Xie et al. keinen signifikanten Unterschied in der SWV zwischen gesunden Probanden und Patienten mit akuter Pankreatitis. Überdies stellten sie dar, dass die morphologischen Veränderungen einer akuten Pankreatitis nicht die Steifigkeit des Pankreasgewebes beeinflussen. Vielmehr erwarteten sie erhöhte Werte der SWV bei den fibrotischen Eigenschaften einer chronischen Pankreatitis [116]. Zu diesem Resultat kam die Studie von Yashima et al. Sie fanden eine signifikant höhere SWV in allen Pankreasabschnitten bei Patienten mit chronischer Pankreatitis und ziehen daraus die Erkenntnis über eine Korrelation von ARFI und dem pathologischem Fibroestadium. Einen Grenzwert legten sie bei 1,4 m/s fest. Trotz reproduzierbarer Ergebnisse und zulässiger Methodik beschreiben sie jedoch eine bisweilen zu geringe Sensitivität (75%) und Spezifität (72%) für die klinische Anwendung [117]. Goertz et al. zeigten in diesem Zusammenhang signifikant höhere SWV-Werte für die chronische Pankreatitis im Vergleich mit der akuten Pankreatitis, beschreiben jedoch auch für letztere erhöhte Werte [44]. Weitere Studien bewerten ARFI als geeignetes und vielversprechendes Verfahren zur nicht-invasiven Diagnostik der chronischen Pankreatitis und anderer sowohl maligner als auch benignen Erkrankungen des Pankreas, wie etwa Karzinome oder zystische Läsionen [23, 24, 53, 71, 82].

Unsere Ergebnisse lagen bei den Probanden für jeweils Caput, Corpus und Cauda bei $1,0 \pm 0,2$ m/s, $1,2 \pm 0,2$ m/s und $0,9 \pm 0,1$ m/s (MW \pm SD). Der Mittelwert für alle Abschnitte betrug $1,0 \pm 0,1$ m/s (MW \pm SD). Die Patientenkohorte zeigte vergleichsweise folgende Werte: $1,0 \pm 0,2$ m/s, $1,2 \pm 0,2$ m/s und $1,0 \pm 0,2$ m/s (MW \pm SD). Hier belief sich der Mittelwert für alle Abschnitte auf $1,1 \pm 0,1$ m/s (MW \pm SD). Der einzige signifikante Unterschied von höheren Werten bei Patienten im Vergleich mit den Probanden konnte für die Cauda berechnet werden ($p = 0,0474$). Der Mittelwert aller Abschnitte zeigte lediglich eine Tendenz zu höheren SWV bei den Patienten, was mit den Ergebnissen, wie zuvor beschrieben, von Harada et al. übereinstimmt.

Eine mögliche Erklärung für das signifikante Ergebnis der Cauda könnte eine vermehrte Ansammlung inflammatorischer Cluster of Differentiation (CD) 8+ T-Zellen in diesem Abschnitt des Organs sein. Von dieser Zellpopulation wird angenommen, dass sie sowohl für einen beachtlichen Anteil der Zerstörung von β -Zellen verantwortlich ist als auch in hoher Zahl im exokrinen Gewebe vorzufinden

ist [98]. Überdies beschreibt Rajput et al. im Rahmen einer rezidivierenden Inflammation der Langerhans-Inseln bei einem T1D eine höhere Konzentration von β -Zellen im Bereich der Cauda des Pankreas [96]. Somit lässt sich die Aussage treffen, dass Patienten mit einem T1D im Bereich der Cauda eine erhöhte SWV aufzeigen und somit in diesem Abschnitt ein steiferes Gewebe vorliegt.

Die Ergebnisse von Yashima et al. liegen im Mittel bei den Probanden für jeweils Caput, Corpus und Cauda bei 1,23 m/s, 1,3 m/s und 1,24 m/s und bei Patienten mit chronischer Pankreatitis bei 1,65 m/s, 2,09 m/s und 1,68 m/s [117]. Xie et al. beschreiben Mittelwerte der gesunden Kontrollgruppe für jeweils Caput und Corpus von 1,18 m/s und 1,21 m/s [116]. Auch die Ergebnisse von Goertz et al. liegen in einem ähnlichen Rahmen bei einem Mittelwert von 1,2 m/s. Der durchschnittliche Wert für Patienten mit chronischer Pankreatitis lag in dieser Arbeit bei 2,21 m/s [44]. Mateen et al. zeigten Werte von 1,28 m/s, 1,25 m/s und 3,28 m/s für gesunde Kontrollen, Patienten mit chronischer und akuter Pankreatitis [88]. Llamaza-Torres et al. beschrieb Ergebnisse von 1,27 m/s für gesunde Probanden und 1,57 m/s für Patienten mit chronischer Pankreatitis [82]. Gallotti et al. und D'Onofrio et al. geben beide Normwerte von 1,4 m/s an [22, 39]. Eine weitere Arbeit von D'Onofrio et al. beschrieb einen Medianwert von 1,7 m/s [23]. In der Studie von Stumpf et al. wurde das Kollektiv nach Geschlechtern aufgeteilt. Es ergaben sich für Frauen und Männer, jeweils für Caput, Corpus und Cauda folgende Normwerte: 1,44 m/s, 1,49 m/s und 1,29 m/s (Frauen); 1,19 m/s, 1,26 m/s, 1,05 m/s (Männer) [106]. Die Werte für die männliche Gruppe stimmen sehr gut mit unseren Ergebnissen überein. Da in unserem Probandenkollektiv der Frauenanteil bei nur 30% lag, könnte dies eine Erklärung dafür sein, dass auch die anderen gemischtgeschlechtlichen Literaturwerte gering über unseren Ergebnissen liegen. Sofern in der Literatur die Pankreasabschnitte einzeln gemessen wurden, war jeweils die höchste SWV im Bereich des Corpus zu verzeichnen. Dies ist ebenfalls stimmig mit unseren Ergebnissen, in denen die SWV des Corpus in beiden Gruppen den signifikant höchsten Wert aufzeigte. Für das Probandenkollektiv konnten wir eine Korrelation von SWV und Alter der Teilnehmer zeigen ($p = 0,0012$; $R = 0,75430$), was ebenfalls die Beobachtung von Stumpf et al. bestätigte [106]. Allerdings konnten wir im Gegensatz zu dieser

Studie keine Korrelation zwischen SWV und BMI angeben. Überdies ließen sich ebenfalls keine Korrelationen zwischen den Scherwellengeschwindigkeiten und der Diabetesdauer, PVI oder PV nachweisen. Demnach ist es Gegenstand zukünftiger Arbeiten zu prüfen, ob bei einer größeren Fallzahl an T1D-Patienten auch erhöhte SWV für die anderen Pankreasabschnitte gemessen werden können und ob dies dann auch in einen Zusammenhang mit der Diabetesdauer zu bringen ist, wenn davon ausgegangen wird, dass sich eine Fibrosierung bei einem T1D bei Langzeiterkrankten bildet. In unseren Daten betrug die längste Erkrankungsdauer lediglich zehn Jahre. Es wäre sinnvoll kürzlich diagnostizierte Patienten mit Langzeiterkrankten zu vergleichen. Nach unseren Ergebnissen könnte die Elastographie als nicht-invasive, zuverlässige und schnell verfügbare Diagnostik vielversprechende Möglichkeiten in der Diabetesdiagnostik bieten.

4.5 Limitationen

Die Studie wurde mit einer sehr kleinen Teilnehmerzahl von jeweils 15 Patienten und Probanden als Pilotstudie durchgeführt, was bei der Begutachtung der statistischen Auswertung berücksichtigt werden sollte. Des Öfteren konnten insbesondere für die beiden Untergruppen lediglich absolute Tendenzen festgestellt werden, die sich in diesem Studienkollektiv nicht als signifikant herausstellten, jedoch bei einem größeren Studienkollektiv durchaus als signifikant zu erwarten wären.

Im Ultraschall wurden alle Messungen vom gleichen Untersucher durchgeführt, sodass wir keinen Inter-Observer Vergleich anbringen können. Dabei war der Untersucher über die Zugehörigkeit des Teilnehmers zur Patienten- oder Probandengruppe nicht verblindet. Zusätzlich wurden für die Pankreasvolumenmessung Teilnehmer mit einem BMI von bis zu 30 kg/m² eingeschlossen. Saisho et al. bewerteten jedoch ein fälschlich zu groß gemessenen Pankreas ab einem BMI von 25 kg/m² [99].

Zur Beurteilung der exokrinen Funktionsfähigkeit des Pankreas wurde ausschließlich die FEC mit einer verminderten Aussagekraft für milde Insuffizienzen bestimmt und kein Vergleich mit anderen Funktionstests durchgeführt [76]. Zusätzlich hatten wir keinen Einfluss auf den Zeitpunkt der Stuhlprobenentnahme und die Einsendung in das gastroenterologische Labor, sodass

die Proben in unterschiedlichem Abstand zum jeweiligen Untersuchungstag analysiert wurden.

Aufgrund der Durchführbarkeit der Studie im Rahmen der Bereitschaft zur freiwilligen Teilnahme setzten wir eine obligate Nüchternperiode für die Volumenmessungen und Labordiagnostik von sechs Stunden anstelle von acht Stunden voraus.

4.6 Schlussfolgerung

Mit unserer Studie ließ sich feststellen, dass Patienten im absoluten Mittelwert ein um etwa 30% kleineres Pankreasvolumen aufwiesen als Probanden. Jedoch erreichte diese Beobachtung keine Signifikanz. Im Hinblick auf eine Aufteilung der einzelnen Pankreasabschnitte in Caput, Corpus und Cauda, ergab sich, dass das absolute Volumen des Corpus in der Patientengruppe signifikant kleiner war als bei den Probanden ($p = 0,0055$). Zusätzlich beobachteten wir, dass der Bereich des Corpus in der Patientengruppe den kleinsten Pankreasabschnitt ($4,0 \pm 2,8$ ml) und in der Probandengruppe den zweit-größten Abschnitt darstellte ($8,2 \pm 4,7$ ml). Dies brachte uns zu der Annahme, dass der Bereich des Corpus im Rahmen des T1D am stärksten atrophiert und damit repräsentativ zur Beurteilung einer Atrophie gemessen werden kann. Auch bei der Betrachtung des PVI zeigten sich im Ultraschall um 32% kleinere Werte bei den Patienten, allerdings fiel diese Beobachtung nicht signifikant aus. Da keine Korrelation des PV oder PVI mit der Diabetesdauer gezeigt werden konnte, vermuten wir, wie schon einige andere Studien, dass sich ein Teil der Atrophie bereits vor Manifestation des Diabetes ereignet. Der Vergleich der Messungen von PV und PVI im Ultraschall mit den Ergebnissen der MRT zeigte unter Berücksichtigung der Einflussfaktoren Alter und Geschlecht eine Korrelation für das Gesamtkollektiv (PV: $p = 0,0012$; $R = 0,58086$, PVI: $p = 0,0251$; $R = 0,42248$). Im Durchschnitt fielen die Ultraschallmessungen 70% kleiner aus als die MRT Messungen. Letzteres traf auch für die Messwerte des PVI zu. Anhand dieser Ergebnisse können wir die Aussage treffen, dass eine Vergleichbarkeit der relativen Messergebnisse zwischen diesen beiden Modalitäten gegeben ist. Allerdings muss sich der Untersucher im Klaren über die deutlich abweichenden absoluten Volumina sein. Die stark variierenden Volumina der beiden Modalitäten führen wir hauptsächlich auf die Anwendung der

ellipsoiden Formel zur Volumenberechnung der Pankreasabschnitte im Ultraschall zurück. Diese Methode kann nur eine relative Abschätzung des Volumens sein.

Aufgrund der Annäherung unserer MRT Volumenmessungen an die Ergebnisse von Autopsiestudien können wir jedoch festhalten, dass die MRT die präzisere und wirklichkeitsgetreue Methode darstellt. Unter Beachtung dieser Tatsache können jedoch auch im Ultraschall Volumenbestimmungen im Sinne einer Volumenreduktion bei einem T1D vorgenommen werden.

Im Rahmen der Labordiagnostik ergab sich für das Gesamtkollektiv ein negativer Zusammenhang zwischen dem metabolischen Parameter HbA_{1c} und dem PVI ($p = 0,0417$; $R = -0,37408$). Dies gilt es weiterhin zu untersuchen, um einen Zusammenhang von HbA_{1c} und Pankreasvolumen bei T1D-Patienten zu bewerten. Zusätzlich konnten wir für die Probanden ($p = 0,0230$; $R = 0,58140$) eine signifikante Korrelation der Lipase mit dem PVI beschreiben und somit bestätigen, dass die Sekretion der Lipase mit dem Organvolumen zusammenhängt.

Bei 43 % der Patienten konnten pathologisch erniedrigte Werte der FEC ($< 200\mu\text{g/g}$) gefunden werden, wobei alle Probanden Normwerte aufzeigten. Ausschließlich Männer zeigten pathologische Werte. Ein Patient wies mit $95\mu\text{g/g}$ eine schwere Insuffizienz auf. Im Mittelwert ließen sich für die Patientengruppe signifikant kleinere Werte der FEC zeigen als für die Probandengruppe ($p = 0,00174$). Es konnte ausschließlich für die Probandengruppe eine Korrelation zwischen FEC und sowohl PV als auch PVI gezeigt werden.

Auch für die Messung der Scherwellengeschwindigkeit sind uns aus der Literatur keine vorherigen Untersuchungen des Pankreas speziell zu einem Typ-1-Diabetes bekannt. Im Gesamtmittelwert der Messungen ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Scherwellengeschwindigkeit zwischen der Patienten- und Probandengruppe. Jedoch konnten bei der Aufteilung in die einzelnen Pankreasabschnitte signifikant höhere Werte im Patientenkollektiv für den Abschnitt der Cauda gemessen werden ($p = 0,0474$). Diese Beobachtung lässt die Vermutung zu, dass in der Cauda des Pankreas im Rahmen von chronischen Entzündungsprozessen bei einem T1D ein steiferes Gewebe entsteht. Diese Beobachtungen zeigen vielversprechende Möglichkeiten der Elastographie im Rahmen der Typ-1-Diabetes Diagnostik.

5. Zusammenfassung

Es ist bekannt, dass das Pankreas bei Patienten mit einem Typ-1-Diabetes (T1D) im Vergleich zu gesunden Kontrollen atrophiert ist. Eine Erfassung des Pankreasvolumens (PV) mittels der Magnetresonanztomographie (MRT) wurde bereits mehrfach durchgeführt, jedoch wurde die Methode des Ultraschalls diesbezüglich noch nicht angewendet und evaluiert. Ziel dieser Studie war es eine Vergleichbarkeit dieser beiden Methoden im Rahmen einer Pankreasvolumenmessung zu bewerten.

An den Untersuchungen der Pilotstudie nahmen 15 T1D-Patienten (5 Frauen, 10 Männer) mit einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von $45,7 \pm 42,3$ Monaten und 15 Probanden (5 Frauen, 10 Männer) teil. Das mittlere Alter der Teilnehmer lag bei $31,8 \pm 9,6$ Jahren (Patienten: $32,1 \pm 9,5$ Jahre, Probanden: $31,4 \pm 10,1$ Jahre). Alle Teilnehmer erhielten eine Ultraschalluntersuchung zur Volumenmessung und zur Elastizitätsbestimmung sowie eine MRT-Untersuchung und eine Blutentnahme am gleichen Tag. Eine Stuhlprobe zur Bestimmung der fäkalen Elastase (FEC) wurde von allen Teilnehmern von zu Hause aus eingeschickt. Das Pankreasvolumen wurde in einem Index zusätzlich ins Verhältnis zur Körperoberfläche gesetzt (Pankreasvolumenindex/PVI).

Die Volumenmessungen im Ultraschall ergaben signifikant kleinere Volumina der Patienten für den Bereich des Corpus ($p = 0,0055$), der sich zusätzlich als kleinster Pankreasabschnitt bei den Patienten darstellte ($4,0 \pm 2,8$ ml). Bei einem Vergleich der beiden Modalitäten Ultraschall und MRT zeigten sich um 70% verringerte sonographisch gemessene Volumina. Beide Methoden wiesen jedoch ein reduziertes PV der Patienten um etwa 30% auf. Für das Gesamtkollektiv konnte eine signifikante Korrelation der Ultraschall- und MRT-Werte mit dem PV und dem PVI beschrieben werden (PV: $p = 0,0012$; $R = 0,58086$; PVI: $p = 0,0251$; $R = 0,42248$). Im Rahmen der Labordiagnostik ergab sich für das Gesamtkollektiv ein signifikanter negativer Zusammenhang zwischen HämoglobinA_{1c} (HbA_{1c}) und dem PVI ($p = 0,0417$; $R = -0,37408$). Zusätzlich zeigten 43 % der Patienten pathologisch erniedrigte Werte der fäkalen Elastase. Für die Probanden konnte ein positiver Zusammenhang sowohl zwischen dem PV als auch dem PVI und der FEC gezeigt werden (PV: $p = 0,0371$; $R = 0,56044$, PVI: $p = 0,0336$; $R = 0,56923$). Im Rahmen der Elastographie mittels der Acoustic Radiation Force

Impulse Methode (ARFI) wiesen Patienten für den Abschnitt der Cauda signifikant erhöhte Werte der Scherwellengeschwindigkeit auf ($p = 0,0474$).

Unserer Erkenntnis nach wurde in dieser Studie zum ersten Mal das Pankreasvolumen mittels Ultraschall bestimmt. Diese Methode ist geeignet um das Corpus, das im Rahmen des Diabetes die stärkste Atrophie erfährt, repräsentativ für das gesamte Pankreas zu messen. Im Vergleich zur MRT werden die Volumenwerte im Ultraschall stark unterschätzt, jedoch ist eine Korrelation der beiden Methoden gewährleistet. Bezüglich eines Volumenunterschiedes zwischen Patienten und Probanden liefern beide Modalitäten vergleichbare relative Ergebnisse. Wir konnten zeigen, dass ein erhöhter HbA_{1c} mit einem verminderten PVI einhergeht und werfen daher die Frage auf, ob die metabolische Kontrolle von T1D-Patienten eine Atrophie beeinflussen kann. Darüber hinaus bestätigen unsere Ergebnisse, dass Patienten mit einem T1D häufig an einer exokrinen Pankreasinsuffizienz leiden, diese jedoch nicht mit dem PV korreliert. Soweit es uns bekannt ist, führten wir zum ersten Mal elastographische Messungen speziell bei Patienten mit einem T1D durch. So kommen wir zu der Annahme, dass der Vorgang einer Fibrose in der Cauda des Pankreas zu messen war. Umfassendere Untersuchungen der Gewebeelastizität des diabetischen Pankreas müssen diese vielversprechende Beobachtung in einem größeren Setting zukünftig evaluieren.

Abschließend können wir zusammenfassen, dass eine Volumenbestimmung des Pankreas im Ultraschall stark verkleinerte Volumina hervorbringt, die Korrelation der Messungen im Vergleich zur MRT ist jedoch gegeben. Solange diese Abweichung beachtet wird, stellt der Ultraschall eine Methode dar, um das Pankreasvolumen auch im Rahmen einer Atrophie bei einem Typ-1-Diabetes mit Hilfe eines Vergleichskollektivs zu bestimmen.

6. Literaturverzeichnis

- 1 *Abam R, Nwankwo NC.* Sonographic measurement of the antero-posterior diameter of the head of the pancreas in normal adult population in port harcourt, south-south nigeria. *Journals Med. Med. Sci.* 2011.; 2: 1162–1170
- 2 *Agabi JO, Akhigbe AO.* Comparative sonographic evaluation of the anteroposterior dimensions of the pancreas in diabetics and nondiabetics. *Niger. J. Clin. Pract.* 2016.; 19: 175–181
- 3 *Altobelli E, Blasetti A, Verrotti A, Di Giandomenico V, Bonomo L, Chiarelli F.* Size of pancreas in children and adolescents with type 1 (insulin-dependent) diabetes. *J. Clin. Ultrasound* 1998.; 26: 391–395
- 4 *American Diabetes Association (Hrsg.).* Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008.; 31: 62–67
- 5 *Atkinson M, Eisenbarth G.* Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet* 2001.; 358: 221–229
- 6 *Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW.* Type 1 diabetes. *Lancet* 2014.; 383: 69–82
- 7 *Aughsteeen AA, Abu-Umair MS, Mahmoud SA.* Biochemical analysis of serum pancreatic amylase and lipase enzymes in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Saudi Med J* 2005.; 26: 73–77
- 8 *Basiratnia R, Hekmatnia A, Kolahriz MR.* Ultrasonographic alterations of pancreas in diabetic patients. *J. Res. Med. Sci.* 2007.; 12: 21–23
- 9 *Bilgin M, Balci NC, Momtahan AJ, Bilgin Y, Klör H, Rau WS.* Mri and mrcp findings of the pancreas in patients with diabetes mellitus: compared analysis with pancreatic exocrine function determined by fecal elastase 1. *J. Clin. Gastroenterol.* 2009.; 43: 165–170
- 10 *Bluestone J, Herold K, Eisenbarth G.* Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. *Nature* 2010.; 464: 1293–1300
- 11 *Burute N, Nisenbaum R, Jenkins DJ, Mirrahimi A, Anthwal S, Colak E, Kirpalani A.* Pancreas volume measurement in patients with type 2 diabetes using magnetic resonance imaging-based planimetry. *Pancreatology* 2014.; 14: 268–274
- 12 *Caglar V, Kumral B, Uygur R, Alkoc OA, Ozen O.* Study of volume, weight and size of normal pancreas, spleen and kidney in adults autopsies.

- Forensic Med. Anat. Res. 2014.; 2: 63–69
- 13 *Caglar V, Songur A, Yagmurca M, Acar M, Toktas M, Gonul Y.* Age-related volumetric changes in pancreas: a stereological study on computed tomography. *Surg Radiol Anat* 2012.; 34: 935–941
- 14 *Campbell-Thompson M, Rodriguez-Calvo T, Battaglia M.* Abnormalities of the exocrine pancreas in type 1 diabetes. *Curr Diab Rep* 2015.; 15: 1–10
- 15 *Campbell-Thompson M, Wasserfall C, Montgomery EL, Atkinson MA, Kaddis JS.* Pancreas organ weight in individuals with disease-associated autoantibodies at risk for type 1 diabetes. *JAMA Netw.* 2012.; 308: 2337–2339
- 16 *Campbell-Thompson M, Kaddis JS, Wasserfall C, Haller MJ, Pugliese A, Schatz DA, Shuster JJ, Atkinson MA.* The influence of type 1 diabetes on pancreatic weight. *Diabetologia* 2016.; 59: 217–221
- 17 *Cassinotto C, Lapuyade B, Ait-Ali A, Vergniol J, Gaye D, Foucher J, Bailacq-Auder C, Chermak F, Le Bail B, De Lédinghen V.* Liver fibrosis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse elastography-comparison with fibroscan m and xl probes and fibrotest in patients with chronic liver disease. *Radiology* 2013.; 269: 283–292
- 18 *Cavalot F, Bonomo K, Fiora E, Bacillo E, Salacone P, Chirio M, Gaia E, Trovati M.* Does pancreatic elastase-1 in stools predict steatorrhea in type 1 diabetes? *Diabetes Care* 2006.; 29: 719–721
- 19 *Cavalot F, Bonomo K, Perna P, Bacillo E, Salacone P, Gallo M, Mattiello L, Trovati M, Gaia E.* Pancreatic elastase-1 in stools, a marker of exocrine pancreas function, correlates with both residual beta-cell secretion and metabolic control in type 1 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2004.; 27: 2052–2054
- 20 *Cecil RL.* A study of the pathological anatomy of the pancreas in ninety cases of diabetes mellitus. *J Exp Med* 1909.; 11: 266–290
- 21 *Creutzfeldt W, Gleichmann D, Otto J, Stöckmann F, Maisonneuve P, Lankisch PG.* Follow-up of exocrine pancreatic function in type-1 diabetes mellitus. *Digestion* 2005.; 72: 71–75
- 22 *D’Onofrio M, Crosara S, De Robertis R, Canestrini S, Demozzi E, Pozzi Mucelli R.* Elastography of the pancreas. *Eur. J. Radiol.* 2014.; 83: 415–419

- 23 *D'Onofrio M, De Robertis R, Crosara S, Poli C, Canestrini S, Demozzi E, Pozzi Mucelli R.* Acoustic radiation force impulse with shear wave speed quantification of pancreatic masses: a prospective study. *Pancreatology* 2016.; 16: 106–109
- 24 *D'Onofrio M, Gallotti A, Martone E, Pozzi Mucelli R.* Solid appearance of pancreatic serous cystadenoma diagnosed as cystic at ultrasound acoustic radiation force impulse imaging. *J. Pancreas* 2009.; 10: 543–546
- 25 *Danescu LG, Levy S, Levy J.* Vitamin d and diabetes mellitus. *Endocr* 2009.; 35: 11–17
- 26 *David R, Leslie G, Delli Castelli M.* Age-dependent influences on the origins of autoimmune diabetes. *Diabetes* 2004.; 53: 3033–3040
- 27 *Delorme S, Debus J.* Messen, dokumentieren, befunden, beurteilen. In: Bob A, Bob K (Hrsg.) *Duale Reihe Sonographie*, 2. Aufl., Thieme, Stuttgart 2005: 63
- 28 *Di Giandomenico V, Filippone A, Basilico R, Spinazzi A, Capani F, Bonomo L.* Reproducibility of ultrasound measurement of pancreatic size with new advanced high-resolution dynamic image scanners. *J. Clin. Ultrasound* 1993.; 21: 77–86
- 29 *DuBois D, DuBois E.* A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med* 1916.; 17: 863–871
- 30 *Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Daneman D, Danne TPA, Glaser NS, Hanas R, Hintz RL, Levitsky LL, Savage MO, Tasker RC, Wolfsdorf JI.* European society for paediatric endocrinology/lawson wilkins pediatric endocrine society consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Pediatrics* 2004.; 113: 133–140
- 31 *Ewald N, Kaufmann C, Raspe A, Kloer HU, Bretzel RG, Hardt PD.* Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c). *Diabetes. Metab. Res. Rev.* 2012.; 28: 338–342
- 32 *Ewald N, Raspe A, Kaufmann C, Bretzel RG, Kloer HU, Hardt PD.* Determinants of exocrine pancreatic function as measured by fecal elastase-1 concentrations (fec) in patients with diabetes mellitus. *Eur. J. Med. Res.* 2009.; 14: 118–122
- 33 *Fonseca V, Berger L, Beckett A, Dandona P.* Size of pancreas in diabetes

- mellitus: a study based on ultrasound. *Br. Med. J.* 1985.; 291: 1240–1241
- 34 *Foulis AK, Liddle CN, Farquharson MA, Richmond JA, Weir RS.* The histopathology of the pancreas in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: a 25 year review of deaths in patients under 20 years of age in the united kingdom. *Diabetologia* 1986.; 29: 267–274
- 35 *Foulis AK, Stewart JA.* The pancreas in recent-onset type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: insulin content of islets, insulinitis and associated changes in the exocrine acinar tissue. *Diabetologia* 1984.; 26: 456–461
- 36 *Friedrich-Rust M, Wunder K, Kriener S, Sotoudeh F, Richter S, Bojunga J, Herrmann E, Poynard T, Dietrich CF, Vermehren J, Zeuzem S, Sarrazin C.* Liver fibrosis in viral hepatitis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse imaging versus transient elastography. *Radiology* 2009.; 252: 595–604
- 37 *Gaglia JL, Guimaraes AR, Harisinghani M, Turvey SE, Jackson R, Benoist C, Mathis D, Weissleder R.* Noninvasive imaging of pancreatic islet inflammation in type 1a diabetes patients. *Diabetes* 2011.; 121: 7–10
- 38 *Gale EAM, Bingley PJ, Knip M, Emmett CL, Swankie H, Fewell S, Kearsley P, Schober E, Gorus FK, Dupre J, Mahon JL, Profozic V, Reimers JI, Mandrup-Poulsen T, Levy-Marchal C, Jaeger C, Bartsocas C, Vazeou A, Györko M, Soltesz G, Madacsy L, Pastore MR, Pozzilli P, Dahl-Jørgensen K, Joner G, Kinalska I, Mrozikiewicz A, Vaykhonsky Y, De Leiva A, Martinez-Larrad MT, Mauricio D, Serrano-Rios M, Ludvigsson J, Schoenle EJ, Yilmaz MT, Carson DJ, Tennet H, Robertson K, Riley WJ, Gillespie KM, Gillmor H, Moore WPT, Norcross A, Williams AJK, Dinesen B, Kjellberg S, Niebling H, Akselsen HE, Thorsby E, Undlien DE, Collier T, Hardy P, Sharpe S, Pocock S, Ollier S, Ollier D, Drash AL, Aagenes O, Dahlquist G, Laupacis A, McLean AEM, Nerup J, Weber B, Collier T.* European nicotinamide diabetes intervention trial (endit): a randomized, placebo-controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes. *Lancet* 2004.; 363: 925–931
- 39 *Gallotti A, D’Onofrio M, Pozzi Mucelli R.* Acoustic radiation force impulse (arfi) technique in ultrasound with virtual touch tissue quantification of the upper abdomen. *Radiol. Medica* 2010.; 115: 889–897

- 40 *Geraghty EM, Boone JM, McGahan JP, Jain K.* Normal organ volume assessment from abdominal ct. *Abdom Imaging.* 2004.; 29: 482–490
- 41 *Ghosh AK, Quaggin SE, Vaughan DE.* Molecular basis of organ fibrosis: potential therapeutic approaches. *Exp. Biol. Med.* 2013.; 238: 461–481
- 42 *Gilbeau J, Poncelet V, Libon E, Derue G, Heller FR.* The density, contour, and thickness of the pancreas in diabetics: ct findings in 57 patients. *Am. J. Roentgenol.* 1992.; 159: 527–531
- 43 *Goda K, Sasaki E, Nagata K, Fukai M, Ohsawa N, Hahafusa T.* Pancreatic volume in type 1 und type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 2001.; 38: 145–149
- 44 *Goertz RS, Schuderer J, Strobel D, Pfeifer L, Neurath MF, Wildner D.* Acoustic radiation force impulse shear wave elastography (arfi) of acute and chronic pancreatitis and pancreatic tumor. *Eur. J. Radiol.* 2016.; 85: 2211–2216
- 45 *Hahn J, Kerner W, Maisonneuve P, Lowenfels AB, Lankisch PG.* Low fecal elastase 1 levels do not indicate exocrine pancreatic insufficiency in type-1 diabetes mellitus. *Pancreas* 2008.; 36: 274–278
- 46 *Harada N, Ishizawa T, Inoue Y, Aoki T, Sakamoto Y, Hasegawa K, Sugawara Y, Tanaka M, Fukayama M, Kokudo N.* Acoustic radiation force impulse imaging of the pancreas for estimation of pathologic fibrosis and risk of postoperative pancreatic fistula. *J. Am. Coll. Surg.* 2014.; 219: 887–894
- 47 *Hardt PD, Ewald N.* Exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus: a complication of diabetic neuropathy or a different type of diabetes? *Exp. Diabetes Res.* 2011.; 2011: 1–7
- 48 *Hardt PD, Hauenschild A, Jaeger C, Teichmann J, Bretzel RG, Kloer HU.* High prevalence of steatorrhea in 101 diabetic patients likely to suffer from exocrine pancreatic insufficiency according to low fecal elastase 1 concentrations a prospective multicenter study. *Dig. Dis. Sci.* 2003.; 48: 1688–1692
- 49 *Hardt PD, Hauenschild A, Nalop J, Marzeion AM, Jaeger C, Teichmann J, Bretzel RG, Hollenhorst M, Kloer HU.* High prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus: a multicenter study screening fecal elastase 1 concentrations in 1,021 diabetic patients. *Pancreatology*

- 2003.; 3: 395–402
- 50 *Hardt PD, Krauss A, Bretz L, Porsch-Ozcueruemez M, Schnell-Kretschmer H, Mäser E, Bretzel RG, Zekhorn T, Kloer HU.* Pancreatic exocrine function in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2000.; 37: 105–110
- 51 *Henderson JR, Daniel PM, Fraser PA.* The pancreas as a single organ: the influence of the endocrine upon the exocrine part of the gland. *Gut* 1981.; 22: 158–167
- 52 *Heuck A, Maubach PA, Reiser M, Feuerbach S, Allgayer B, Lukas P, Kahn T.* Age-related morphology of the normal pancreas on computed tomography. *Gastrointest Radiol* 1987.; 12: 18–22
- 53 *Hirooka Y, Kuwahara T, Irisawa A, Itokawa F, Uchida H, Sasahira N, Kawada N, Itoh Y, Shiina T.* Jsum ultrasound elastography practice guidelines: pancreas. *J. Med. Ultrason.* 2015.; 42: 151–174
- 54 *Horton V, Stratton I, Bottazzo GF, Shattock M, Mackay I, Zimmet P, Manley S, Holman R, Turner R.* Genetic heterogeneity of autoimmune diabetes: age at presentation in adults is influenced by hla drb1 and dqb1 genotypes (ukpds 43). *Uk prospective diabetes study (ukpds) group. Diabetologia* 1999.; 42: 608–616
- 55 <http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/institute/klinische-chemie/home/praeanalytik/untersuchungen-leistungsverzeichnis/abcd/c-peptid.html> (06.11.2016)
- 56 <http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/institute/klinische-chemie/home/praeanalytik/untersuchungen-leistungsverzeichnis/abcd/cystatin-c.html> (06.11.2016)
- 57 <http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/institute/klinische-chemie/home/praeanalytik/untersuchungen-leistungsverzeichnis/efg/ft3.html> (06.11.2016)
- 58 <http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/institute/klinische-chemie/home/praeanalytik/untersuchungen-leistungsverzeichnis/efg/ft4.html> (06.11.2016)
- 59 <http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/institute/klinische-chemie/home/praeanalytik/untersuchungen-leistungsverzeichnis/efg/gad->

- autoantikoerper.html* (06.11.2016)
- 60 <http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/institute/klinische-chemie/home/praeanalytik/untersuchungen-leistungsverzeichnis/efg/glucose.html> (06.11.2016)
- 61 <http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/institute/klinische-chemie/home/praeanalytik/untersuchungen-leistungsverzeichnis/hij/hba1c.html> (06.11.2016)
- 62 <http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/institute/klinische-chemie/home/praeanalytik/untersuchungen-leistungsverzeichnis/hij/ia-2-autoantikoerper-thyrosinphosphatase.html> (06.11.2016)
- 63 <http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/institute/klinische-chemie/home/praeanalytik/untersuchungen-leistungsverzeichnis/hij/insulin-autoantikoerper-iaa.html> (06.11.2016)
- 64 <http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/institute/klinische-chemie/home/praeanalytik/untersuchungen-leistungsverzeichnis/klm/lipase.html> (06.11.2016)
- 65 <http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/institute/klinische-chemie/home/praeanalytik/untersuchungen-leistungsverzeichnis/tuv/tpo-antikoerper.html> (06.11.2016)
- 66 <http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/institute/klinische-chemie/home/praeanalytik/untersuchungen-leistungsverzeichnis/tuv/trak.html> (06.11.2016)
- 67 <http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/institute/klinische-chemie/home/praeanalytik/untersuchungen-leistungsverzeichnis/tuv/tsh.html> (06.11.2016)
- 68 <http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/kliniken/innere-medizin/klinik-fuer-innere-medizin-i/home/abteilung/funktionsdiagnostik/gastrolabor/funktionstests.html#c152381> (28.03.2017)
- 69 Icks A, Haastert B, Giani G, Rathmann W. Low fecal elastase-1 in type 1 diabetes mellitus. *Z. Gastroenterol.* 2001.; 39: 823–830
- 70 Kangrga RN, Ignjatović SD, Dragašević MM, Jovičić SŽ, Majkic-Singh NT. Pancreatic elastase levels in feces as a marker of exocrine pancreatic

- function in patients with diabetes mellitus. *Lab. Med.* 2016.; 47: 140–148
- 71 *Kawada N, Tanaka S.* Elastography for the pancreas: current status and future perspective. *World J. Gastroenterol.* 2016.; 22: 3712–3724
- 72 *Kawada N, Tanaka S, Uehara H, Ohkawa K, Yamai T, Takada R, Shiroeda H, Arisawa T, Tomita Y.* Potential use of point shear wave elastography for the pancreas: a single center prospective study. *Eur. J. Radiol.* 2014.; 83: 620–624
- 73 *Kerner W, Brückel J.* Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Diabetologie* 2014.; 9: 96–99
- 74 *Klöppel G, Bommer G, Commandeur G, Heitz P.* The endocrine pancreas in chronic pancreatitis. immunocytochemical and ultrastructural studies. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1978.; 377: 157–174
- 75 *Lankisch PG, Manthey G, Otto J, Koop H, Talaulicar M, Willms B, Creutzfeldt W.* Exocrine pancreatic function in insulin-dependent diabetes mellitus. *Digestion* 1982.; 25: 211–216
- 76 *Lankisch PG.* Secretion and absorption (methods and functions). *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2009.; 23: 325–335
- 77 *Larger E, Philippe MF, Barbot-Trystram L, Radu A, Rotariu M, Nobécourt E, Boitard C.* Pancreatic exocrine function in patients with diabetes. *Diabet. Med.* 2012.; 29: 1047–1054
- 78 *Laterza L, Scaldaferrri F, Bruno G, Agnes A, Boškoski I, Ianiro G, Gerardi V, Ojetti V, Alfieri S, Gasbarrini A.* Pancreatic function assessment. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2013.; 17: 65–71
- 79 *Lazebnik R.* Tissue strain analytics virtual touch tissue imaging and quantification. Acuson s2000 ultrasound system. *Siemens Med. Solut.* 2008.; 1: 1–6
- 80 *Lieb JG, Draganov PV.* Pancreatic function testing: here to stay for the 21st century. *World J. Gastroenterol.* 2008.; 14: 3149–3158
- 81 *Lim S, Bae JH, Chun EJ, Kim H, Kim SY, Kim KM, Choi SH, Park KS, Florez JC, Jang HC.* Differences in pancreatic volume, fat content, and fat density measured by multidetector-row computed tomography according to the duration of diabetes. *Acta Diabetol.* 2014.; 51: 739–748
- 82 *Llamoza-Torres CJ, Fuentes-Pardo M, Álvarez-Higueras FJ, Alberca-de-*

- Las-Parras F, Carballo-Álvarez F.* Usefulness of percutaneous elastography by acoustic radiation force impulse for the non-invasive diagnosis of chronic pancreatitis. *Rev Esp Enferm Dig.* 2016.; 108: 450–456
- 83 *Löhr M, Klöppel G.* Residual insulin positivity and pancreatic atrophy in relation to duration of chronic type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus and microangiopathy. *Diabetologia* 1987.; 30: 757–762
- 84 *Loeser C, Moellgaard A, Foelsch UR.* Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. *Gut* 1996.; 39: 580–586
- 85 *Lu J, Hou X, Pang C, Zhang L, Hu C, Zhao J, Bao Y, Jia W.* Pancreatic volume is reduced in patients with latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes. Metab. Res. Rev.* 2016.; 32: 858–866
- 86 *Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ.* Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010.; 39: 481–497
- 87 *Madole MB, Iyer CM, Madivalar MT, Wadde SK, Howale DS.* Evaluation of biochemical markers serum amylase and serum lipase for the assessment of pancreatic exocrine function in diabetes mellitus. *J. Clin. Diagnostic Res.* 2016.; 10: 1–4
- 88 *Mateen MA, Muheet KA, Mohan RJ, Rao PN, Majaz HMK, Rao GV, Reddy DN.* Evaluation of ultrasound based acoustic radiation force impulse (arfi) and esie touch sonoelastography for diagnosis of inflammatory pancreatic diseases. *J. Pancreas* 2012.; 13: 36–44
- 89 *Murciano-Goroff YR, Wolfsberger LD, Parekh A, Fennessy FM, Tuncali K, Orio PF, Niedermayr TR, Suh WW, Devlin PM, Tempny CMC, Neubauer Sugar EH, O'Farrell DA, Steele G, O'Leary M, Buzurovic I, Damato AL, Cormack RA, Fedorov AY, Nguyen PL.* Variability in mri vs. ultrasound measures of prostate volume and its impact on treatment recommendations for favorable-risk prostate cancer patients: a case series. *Radiat. Oncol.* 2014.; 9: 1–6
- 90 *Nightingale K, Bentley R, Trahey G.* Observations of tissue response to acoustic radiation force: opportunities for imaging. *Ultrason. Imaging* 2002.; 24: 129–138
- 91 *Noble JA, Valdes AM.* Genetics of the hla region in the prediction of type 1

- diabetes. *Curr Diab Rep* 2011.; 11: 533–542
- 92 *Philippe M-F, Benabadi S, Barbot-Trystram L, Vadrot D, Boitard C, Langer E.* Pancreatic volume and endocrine and exocrine functions in patients with diabetes. *Pancreas* 2011.; 40: 359–363
- 93 *Piciucchi M, Capurso G, Archibugi L, Delle Fave MM, Capasso M, Delle Fave G.* Exocrine pancreatic insufficiency in diabetic patients: prevalence, mechanisms, and treatment. *Int. J. Endocrinol.* 2015.; 2015: 1–7
- 94 *Pozzilli P, Di Mario U.* Autoimmune diabetes not requiring insulin at diagnosis (latent autoimmune diabetes of the adult): definition, characterization, and potential prevention. *Diabetes Care* 2001.; 24: 1460–1467
- 95 *Rahier J, Wallon J, Loozen S, Lefevre A, Gepts W, Haot J.* The pancreatic polypeptide cells in the human pancreas: the effects of age and diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1983.; 56: 441–444
- 96 *Rajput R, Ram M, Maheshwari S, Goyal RK, Verma GL.* Pancreatic imaging by ultrasonography in type 1 diabetes mellitus. *Int J Diabetes Metab.* 2001.; 9: 75–80
- 97 *Regnell SE, Peterson P, Trinh L, Broberg P, Leander P, Lernmark Å, Månsson S, Elding Larsson H.* Pancreas volume and fat fraction in children with type 1 diabetes. *Diabet. Med.* 2016.; 33: 1374–1379
- 98 *Rodriguez-Calvo T, Ekwall O, Amirian N, Zapardiel-Gonzalo J, Von Herrath MG.* Increased immune cell infiltration of the exocrine pancreas: a possible contribution to the pathogenesis of type 1 diabetes. *Diabetes* 2014.; 63: 3880–3890
- 99 *Saisho Y, Butler AE, Meier JJ, Monchamp T, Allen-Auerbach M, Rizza RA, Butler PC.* 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: 933–942
- 100 *Scheefers-Borchel U, Scheefers H, Arndold R, Fischer P, Sziegoleit A.* Pankreatische elastase 1: parameter für die chronische und akute pankreatitis. *Lab Med.* 1992.; 16: 427–432
- 101 *Silva MER, Vezozzo DP, Ursich MJM, Rocha DM, Cerri GG, Wajchenberg BL.* Ultrasonographic abnormalities of the pancreas in iddm and niddm

- patients. *Diabetes Care* 1993.; 16: 1296–1297
- 102 *Sporea I, Bota S, Peck-Radosavljevic M, Sirlj R, Tanaka H, Iijima H, Badea R, Lupsor M, Fierbinteanu-Braticevici C, Petrisor A, Saito H, Ebinuma H, Friedrich-Rust M, Sarrazin C, Takahashi H, Ono N, Piscaglia F, Borghi A, D'Onofrio M, Gallotti A, Ferlitsch A, Popescu A, Danila M.* Acoustic radiation force impulse elastography for fibrosis evaluation in patients with chronic hepatitis c: an international multicenter study. *Eur. J. Radiol.* 2012.; 81: 4112–4118
- 103 *Sporea I, Sirlj R.* Ultrasound examination of the normal pancreas. *Med. Ultrason.* 2010.; 12: 62–65
- 104 *Stein J, Jung M, Sziegoleit A, Zeuzem S, Caspary WF, Lembcke B.* Immunoreactive elastase 1: clinical evaluation of a new noninvasive test of pancreatic function. *Clin. Chem.* 1996.; 42: 222–226
- 105 *Stoelinga B, Huirne J, Heymans MW, Reekers JA, Ankum WM, Hehenkamp WJK.* The estimated volume of the fibroid uterus: a comparison of ultrasound and bimanual examination versus volume at mri or hysterectomy. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2015.; 184: 89–96
- 106 *Stumpf S, Jaeger H, Graeter T, Oeztuerk S, Schmidberger J, Haenle MM, Kratzer W.* Influence of age, sex, body mass index, alcohol, and smoking on shear wave velocity (p-swe) of the pancreas. *Abdom. Radiol.* 2016.; 41: 1310–1316
- 107 *Takaki S, Kawakami Y, Miyaki D, Nakahara T, Naeshiro N, Murakami E, Tanaka M, Honda Y, Yokoyama S, Nagaoki Y, Kawaoka T, Hiramatsu A, Tsuge M, Hiraga N, Imamura M, Hyogo H, Aikata H, Takahashi S, Arihiro K, Chayama K.* Non-invasive liver fibrosis score calculated by combination of virtual touch tissue quantification and serum liver functional tests in chronic hepatitis c patients. *Hepatol. Res.* 2014.; 44: 280–287
- 108 *Todd JA.* From genome to aetiology in a multifactorial disease, type 1 diabetes. *BioEssays* 1999.; 21: 164–174
- 109 *Tuomilehto J.* The emerging global epidemic of type 1 diabetes. *Curr. Diab. Rep.* 2013.; 13: 795–804
- 110 *Ueda D.* Sonographic measurement of the pancreas in children. *J Clin Ultrasound* 1989.; 17: 417–423

- 111 *Vesterhus M, Haldorsen IS, Ræder H, Molven A, Njølstad PR.* Reduced pancreatic volume in hepatocyte nuclear factor 1 α -maturity-onset diabetes of the young. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008.; 93: 3505–3509
- 112 *Vujasinovic M, Zaletel J, Tepes B, Popic B, Makuc J, Lenart ME, Predikaca M, Rudolf S.* Low prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in patients with diabetes mellitus. *Pancreatology* 2013.; 13: 343–346
- 113 *Wang X, Zielinski MC, Misawa R, Wen P, Wang T, Wang C, Witkowski P, Hara M.* Quantitative analysis of pancreatic polypeptide cell distribution in the human pancreas. *PLoS One* 2013.; 8: 1–7
- 114 *Williams AJK, Chau W, Callaway MP, Dayan CM.* Magnetic resonance imaging: a reliable method for measuring pancreatic volume in type 1 diabetes. *Diabet. Med.* 2007.; 24: 35–40
- 115 *Williams AJK, Thrower SL, Sequeiros IM, Ward A, Bickerton AS, Triay JM, Callaway MP, Dayan CM.* Pancreatic volume is reduced in adult patients with recently diagnosed type 1 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012.; 97: 109–113
- 116 *Xie J, Zou L, Yao M, Xu G, Zhao L, Xu H, Wu R.* A preliminary investigation of normal pancreas and acute pancreatitis elasticity using virtual touch tissue quantification (vtq) imaging. *Med. Sci. Monit.* 2015.; 21: 1693–1699
- 117 *Yashima Y, Sasahira N, Isayama H, Kogure H, Ikeda H, Hirano K, Mizuno S, Yagioka H, Kawakubo K, Sasaki T, Nakai Y, Tada M, Yoshida H, Omata M, Koike K.* Acoustic radiation force impulse elastography for noninvasive assessment of chronic pancreatitis. *J. Gastroenterol.* 2012.; 47: 427–432
- 118 *Yu N, Zhang Y, Niu X, Xu Y, Ma R, Zhang W, Jiang X.* Evaluation of shear wave velocity and human bone morphogenetic protein-7 for the diagnosis of diabetic kidney disease. *PLoS One* 2015.; 10: 1–10
- 119 *Zechner D, Knapp N, Bobrowski A, Radecke T, Genz B, Vollmar B.* Diabetes increases pancreatic fibrosis during chronic inflammation. *Exp. Biol. Med.* 2014.; 239: 670–676

Anhang

Anamnesebogen:

Fragebogen entwickelt auf Grundlage von

[Galgenmueller S, Jaeger H, Kratzer W, Schmidt SA, Oeztuerk S, Haenle MM, Mason RA, Graeter T. Parameters affecting different acoustic radiation force impulse applications in the diagnosis of fibrotic liver changes. *World Journal of Gastroenterology* 2015.; 21: 8425-8432]

Vielen Dank für Ihre Teilnahme am Studienprojekt. Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt. Sollten Sie Fragen haben, wenden Sie sich bitte an uns!

Für alle Studienteilnehmer auszufüllen:

1.) Name: _____.

2.) Kontakt (e-mail/Tel.): _____.

3.) Geschlecht:

- männlich
 weiblich

4.) Geburtsdatum:

_____, Alter: _____Jahre

5.) Größe: _____ cm

Gewicht: _____ kg

BMI: _____ kg/m²

6.) Welchen Beruf üben Sie zurzeit aus?

- Student/in
 Handwerklicher Beruf
 Dienstleistungen
 Akademischer Beruf
 Hausfrau/Hausmann
 Andere

7.) Vor wie vielen Stunden haben Sie das letzte Mal etwas gegessen oder getrunken?

Vor _____Stunden

8.) Nehmen Sie regelmäßig Medikamente ein? (Mehrfachnennung möglich)

- Nein
- Ja, orale Kontrazeptiva („Pille“), welche: _____.
- Ja, Psychopharmaka/Antidepressiva (SSRI, SNRI, MAO-Hemmer, etc.) → Dosierung:
- - (Bsp: 1-0-0)
- Ja, Diuretika: Thiaziddiuretika (Hydrochlorothiazid, Chlorothiazid, Benzthiazid, Xipamid etc.)→ - -
- Ja, Glukokortikoide: (Cortison, Dexamethason, Budesonid, Prednisolon)→ - -
- Ja, Chemotherapeutika→ - -
- Ja, Schilddrüsenmedikamente (L-Thyroxin, Euthyrox, Berlthyrox, Thybon, Thyrotardin, Trijodthyronin etc.) → - -
- Ja, Blutdruckmedikamente: ACE-Hemmer oder AT-1 Antagonisten (Ramipril, Enalapril, Captopril etc. oder Candesartan, Valsartan, Losartan etc.) → - -
- Ja, Blutdruckmedikamente: β -Blocker (Metoprolol, Atenolol, Propanolol, Carvedilol etc.)→ - -
- Ja, Schmerzmittel: NSAIDs (Ibuprofen, Diclofenac, ASS, etc.) → - -
- Ja, Schmerzmittel: andere (Paracetamol, Metamizol [Novalgin], etc.) → - -
- Ja, „Magenschutzmittel“ (Omeprazol, Pantoprazol etc oder Antazida etc.) → - -
- Ja, hier nicht aufgeführte Medikamente/unbekannte Gruppe → welche:
:
 - - -

9.) Leiden Sie aktuell oder litten Sie in den **letzten 3 Monaten an akuten Erkrankungen?**

(z.B. Pfeiffersches Drüsenfieber, Influenza, sonstige Infekte)

- Nein
- Ja, Folgende

: Wann? _____.

10.) Leiden oder litten Sie an **Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse?** (z.B. Akute oder chronische Pankreatitis, Pankreaskarzinom, Pankreaslipomatose)

- Nein
- Ja, Folgende:

: Wann? _____.

11.) Leiden oder litten Sie an **akuten oder chronischen Erkrankungen der Leber oder der Gallenwege?** (z.B. Hepatitis, Fettleber, Gallenstau)

- Nein
- Ja, Folgende:

:

Wann? _____.

12.) Leiden oder litten Sie an **akuten oder chronischen Erkrankungen des Blutes?** (z.B. akute oder chronische Leukämie, Lymphome, Thalassämie, Sphärozytose)

- Nein
- Ja, Folgende:

⋮

13.) Leiden oder litten Sie an **sonstigen chronischen/ endokrinen Erkrankungen?** (z.B. Diabetes, Schilddrüsenerkrankungen, Morbus Addison, Morbus Cushing, Hyperparathyreodismus, Hypophysäre Über-/Unterfunktion, Autoimmunerkrankungen, Bluthochdruck, Pfortaderhochdruck, Herzinsuffizienz, Malaria)

- Nein
- Ja, Folgende:

⋮

14.) Haben Sie in letzter Zeit eine **Chemotherapie** erhalten?

- Nein
- Ja → warum und wann: _____
Welche? _____.

15.) Litten Sie in den letzten Tagen unter **Durchfall** und/oder **Erbrechen**?

- Nein
- Ja, Folgende: _____.

16.) Sind bei Ihnen in den letzten 3 Monaten **starke Gewichtsschwankungen** (+/- 10kg) aufgetreten?

- Nein
- Ja → Zunahme oder Abnahme und wie viel:

⋮

17.) Bestehen bei Ihnen **Allergien**?

- Nein
- Ja, Folgende:

⋮

18.) Wurden Sie schon einmal **operiert** (insbesondere Pankreas, Gallenblase, Leber, Milz)?

- Nein
- Ja → Wann, welches Organ und warum:

19.) Konsumieren Sie regelmäßig Tabak (Rauchen, Schnupf-Kautabak etc.) oder nikotinhaltige Ersatzmittel (Nikotinkaugummis, -pflaster, etc)?

- Nein
- Ja

20.) Wie oft trinken Sie durchschnittlich pro Woche alkoholische Getränke?

- Täglich
- Mehrmals pro Woche
- Mehrmals pro Monat
- Weniger als 1x pro Monat
- nie

21.) Trinken Sie regelmäßig täglich mehr als 20g Alkohol (für Frauen) bzw. 40 g Alkohol (für Männer)? (20g Alkohol entspricht ca. 0,5l Bier, 0,2l Sekt/Wein, 2cl Schnaps)

- Nein
- Ja

22.) Konsumieren Sie sonstige Genuss/Rauschmittel?

- Nein
- Ja → welche und wann zuletzt?

23.) Sind bei Ihnen in der Familie **Verwandte** an Diabetes Mellitus Typ 1 erkrankt?

- Nein
- Ja → wer? _____ , Alter bei Erstdiagnose: Jahre

Für Frauen:

24.) Beginn der letzten Regelblutung: vor ca. _____ Tagen

25.) Sind Sie schwanger?

- Nein
- Ja

26.) Ist bei Ihnen ein Polyzystisches-Ovarsyndrom bekannt?

- Nein
- Ja

Nur für Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 1 auszufüllen:

27.) Wann war die **Erstdiagnose** des Diabetes Mellitus Typ 1?

_____ (Monat/Jahr)

28.) Wie alt waren Sie zum Zeitpunkt der Diagnose?

_____ Jahre

29.) Wie stellt sich Ihre medikamentöse Therapie dar?

- Intensivierte Insulintherapie
- Insulinpumpentherapie
- Andere: _____.

30.) Wie ist Ihr Insulinbedarf?

Basisinsulin: _____ Einheiten/Tag

Bolusinsulin: _____ Einheiten/Tag

Vielen Dank für Ihre Angaben!

Untersuchungsprotokoll Laborparameter:

Name: _____ Vorname: _____

Geburtsdatum: __:__:____

31) Ist der Patient/Proband seit **6 Stunden** nüchtern (d.h. er hat seit 6 Stunden nichts mehr gegessen, sowie keine Getränke außer Wasser zu sich genommen) ?

- ja
 nein

Endokrine Funktion:

32) Plasma-Glucose nüchtern: _____ mg/d

33) HbA1c: _____ %

34) C-Peptid: _____

Exokrine Funktion:

35) Fäkale Elastase 1 (im Stuhl): _____

36) Lipase i.S.: _____ U/l

Autoantikörper:

37) Insulin-Autoantikörper (IAA) : _____

38) Glutamat-Decarboxylase-Autoantikörper(GAD 65): _____

39) Tyrosinphosphatase-Autoantikörper (IA2): _____

Nierenfunktion:40) Kreatinin: _____ $\mu\text{mol/l}$ 41) Cystatin C: _____ mmol/l

Nur bei der Kontrollgruppe:

Schilddrüsenparameter:

- 42) fT3 i.S.: _____ pmol/l
- 43) fT4 i.S.: _____ pmol/l
- 44) TSH: _____ mIU/ml

NUR, wenn fT3, fT4 oder TSH auffällig waren:

- 45) TPO: _____ IU/ml
- 46) TRAK: _____ IU/l

Sonstige Auffällige Laborparameter:

-
-
-
-

Messprotokoll: SonographieIst der Patient 6 h nüchtern? Ja Nein**Pankreas**

B-Bild-Sonographie:

	Caput	Corpus	Cauda (mittleres 1/3)
Länge (in cm) quer			
Tiefe (in cm) quer			
Breite (in cm) sagittal			
Teilvolumen (in ml)			

56) Gesamtvolumen: _____ ml

57) Body Surface Area: _____ m²58) Pancreatic Volume Index (PVI: ml/m²): _____

59) Darstellbarkeit:

- Caput, Corpus und Cauda sind darstellbar
- darstellbar mit Ausnahme der Cauda
- Weitere Anteile sind nicht darstellbar: _____

60) Echogenität:

- Echonormal
- Echoarm
- Echoreich

61) Homogenität:

- Homogen
- Inhomogen

62) Form:

- normal
- Schwellung
- ausgefranste Organkontur

63) Pankreasgang

- darstellbar
- nicht darstellbar
- fokale Veränderungen: _____
- normale Weite
- pathologisch erweitert: _____ mm
- erweitert bei Atrophie: _____ mm
- sonstige Auffälligkeiten in:
Caput _____, Corpus _____,
Cauda _____

64) fokale Veränderungen:

- vorhanden: _____
- keine

65) Bestimmung des Lipomatosegrades im Vergleich mit der Echogenität des Leberparenchyms:

- keine Pankreaslipomatose
- geringgradige Lipomatose
- hochgradige Lipomatose

Elastographische Untersuchung des Pankreas

Siemens Acuson 3000, Schallsonde 6C, VTQ

5 Messungen je ROI: Caput, Corpus und Cauda. Max. Eindringtiefe 8 cm

Messung Nr. Vs (m/s)	Caput Ort 1 Tiefe (cm)	Corpus Ort 2 Tiefe (cm)	Cauda (im mittleren 1/3) Ort 3 Tiefe (cm)
1			
2			
3			
4			
5			
67) Mittelwert			
68) Median			
69) Standardabweichung IQB			

Leber

B-Bild-Sonographie:

70) Leberlänge im Sagittalschnitt in der MCL: _____ mm

71) DHC: _____ mm

72) Echogenität:

- Echoarm
- Echoreich
- Echonormal

73) Steatosis hepatis:

- keine Steatose
- Steatosis hepatis Grad I
- Steatosis hepatis Grad II
- Steatosis hepatis Grad III

74) Homogenität:

- Homogen
- Inhomogen

75) Form:

- Leberrand glatt
- Kaudaler Leberrand abgerundet
- Spitzwinkliger rechter Leberlappen

76) Lebergefäße, Lebervenen:

- normal
- verschmälert
- rarifiziert
- erweitert

77) Raumforderung:

- Nein
- Ja
- Größe:
- Anzahl:
- Lokalisation:
- Morphologie:
- Verdachtsdiagnose:
 - Hämangiom
 - Zyste
 - Fokale Minderverfettung
 - Sonstiges: _____

Niere links

B-Bild-Sonographie

Größe:

78) Länge: _____ mm

79) Tiefe: _____ mm

80) Atemverschieblichkeit:

- ja
- nein

81) Echogenität:

- Echonormal
- Echoarm
- Echoreich

82) Homogenität:

- Homogen
- Inhomogen

83) Auffälligkeiten:

- keine
- Angiomyolipom
- Zyste(n) (Anzahl: _____; Lokalisation: _____)
- Nephrolithiasis
- Nierenabszeß
- Raumforderung
- Nierenstau (Grad: _____)

Niere rechts

B-Bild-Sonographie

Größe:

84) Länge: _____ mm

85) Tiefe: _____ mm

86) Atemverschieblichkeit:

- ja
- nein

87) Echogenität:

- Echonormal
- Echoarm
- Echoreich

88) Homogenität:

- Homogen
- Inhomogen

89) Auffälligkeiten:

- keine
- Angiomyolipom
- Zyste(n) (Anzahl: _____; Lokalisation: _____)
- Nephrolithiasis
- Nierenabszeß
- Raumforderung
- Nierenstau (Grad: _____)

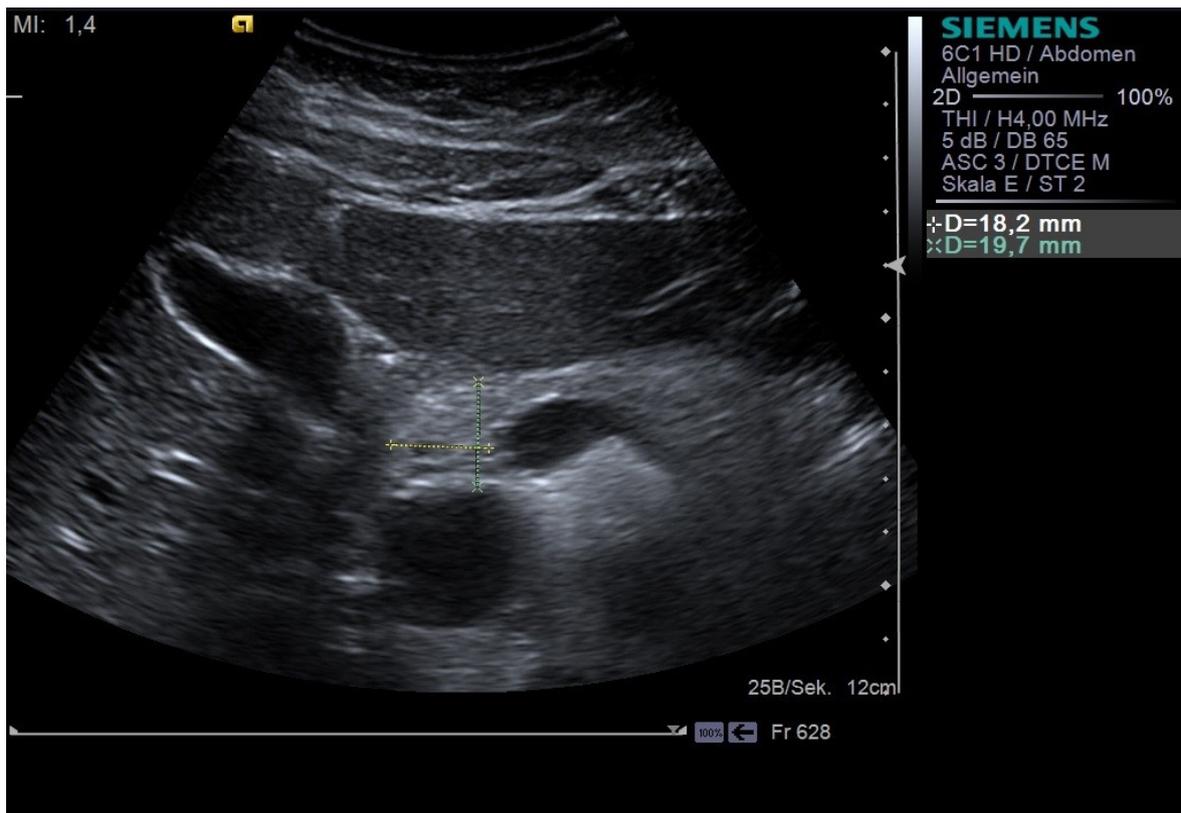


Abbildung 6 Länge und Tiefe des Caput des Pankreas (Pankreasvolumenstudie des Universitätsklinikums Ulm, Dezember 2015-April 2016)

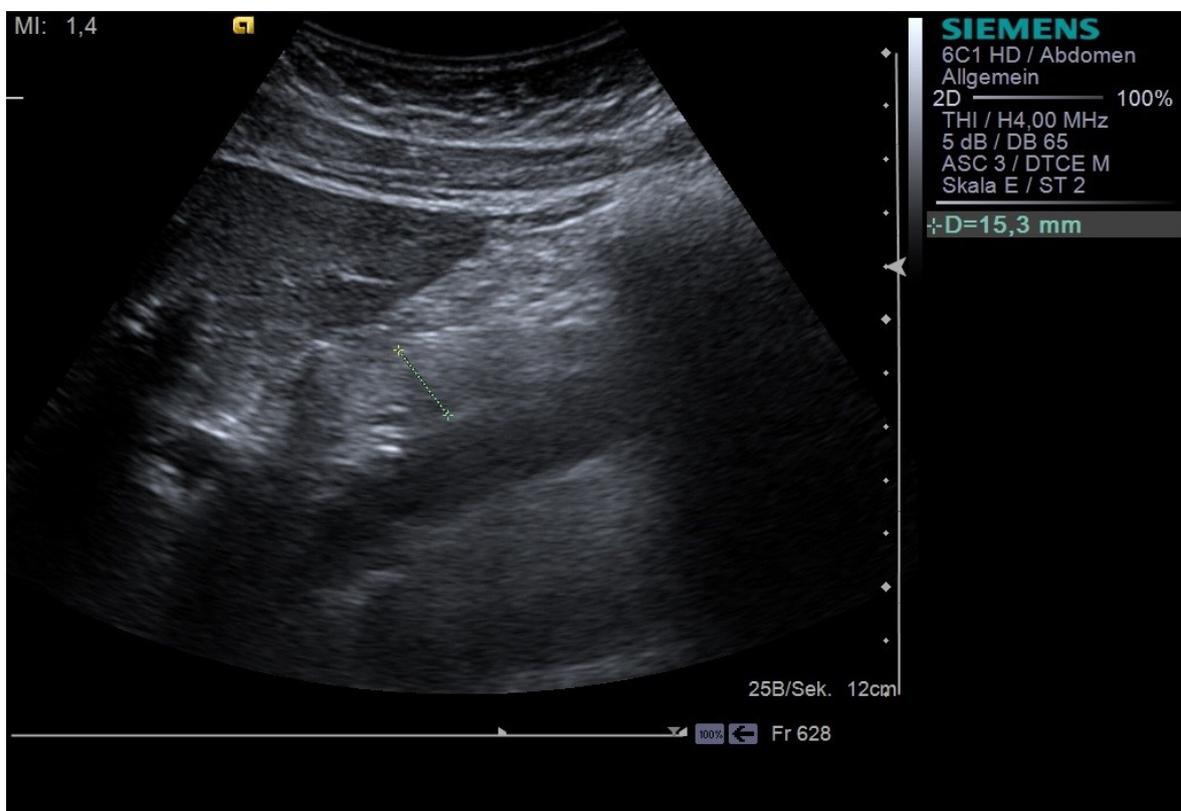


Abbildung 7 Breite des Caput des Pankreas (Pankreasvolumenstudie des Universitätsklinikums Ulm, Dezember 2015-April 2016)

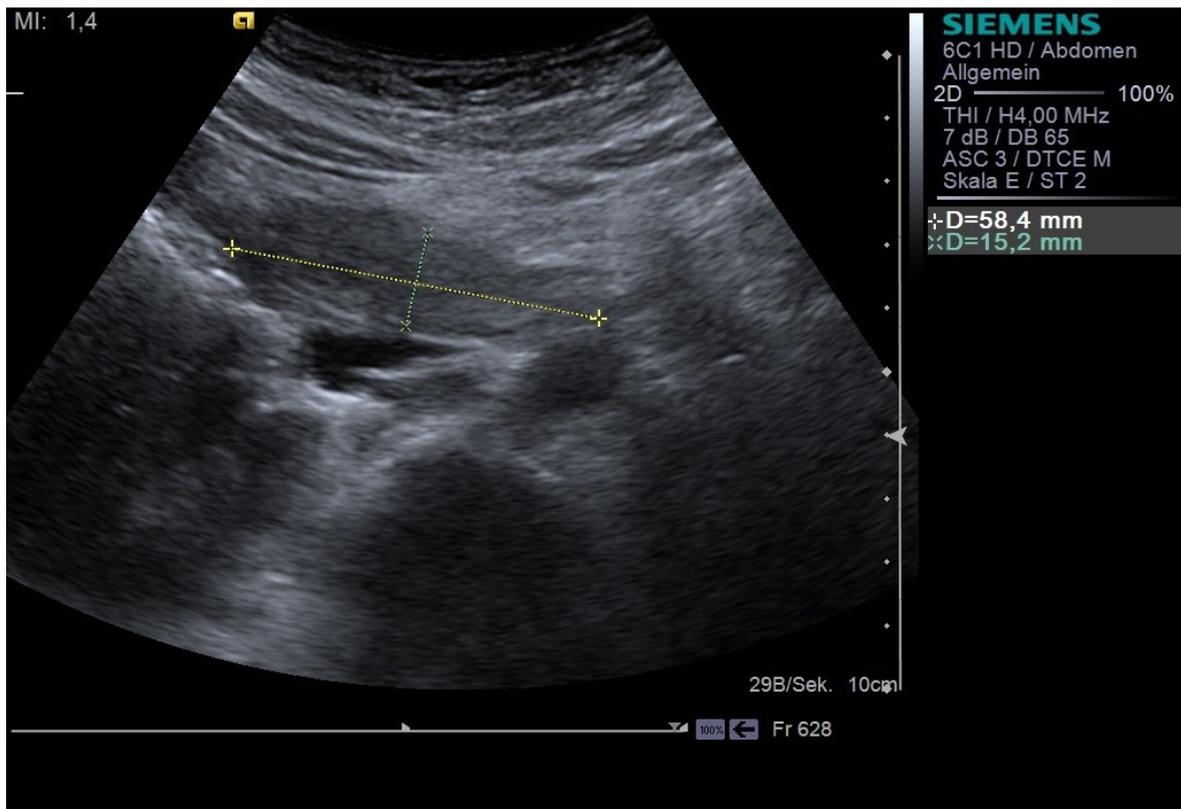


Abbildung 8 Länge und Tiefe des Corpus des Pankreas (Pankreasvolumenstudie des Universitätsklinikums Ulm, Dezember 2015-April 2016)

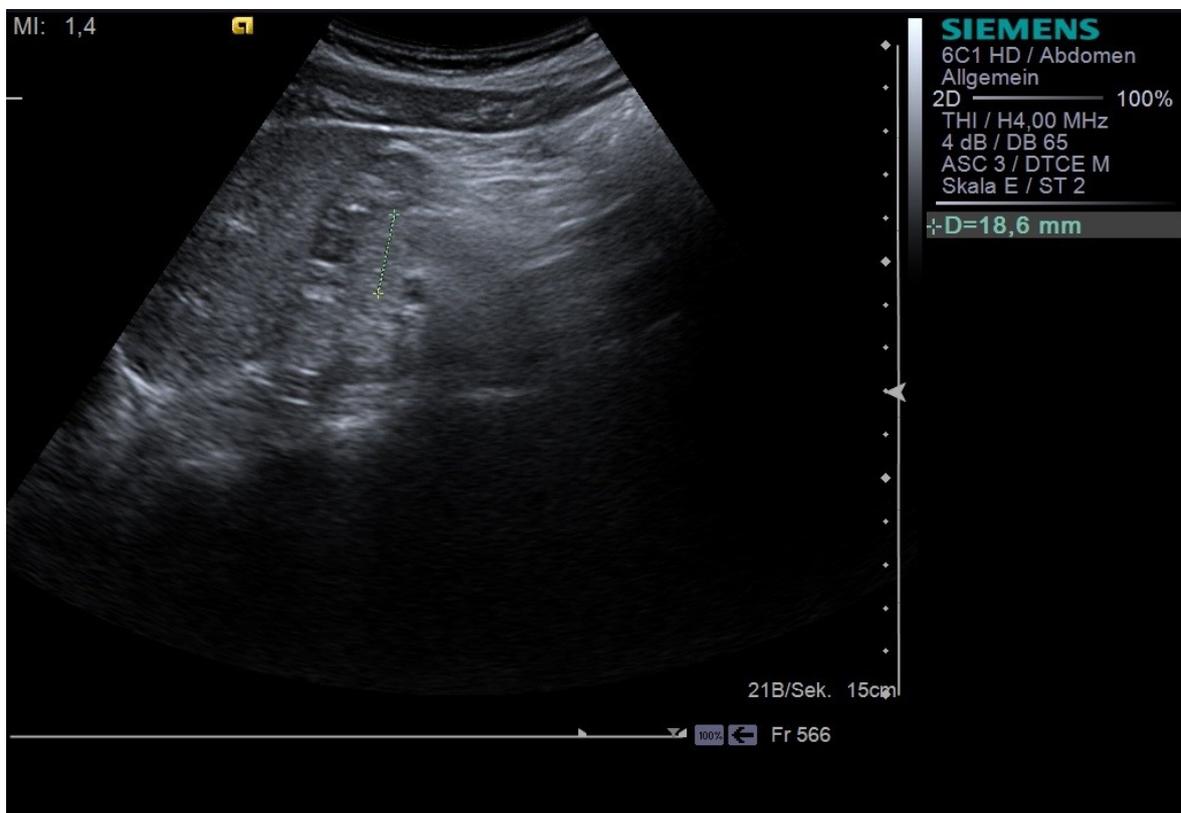


Abbildung 9 Breite des Corpus des Pankreas (Pankreasvolumenstudie des Universitätsklinikums Ulm, Dezember 2015-April 2016)

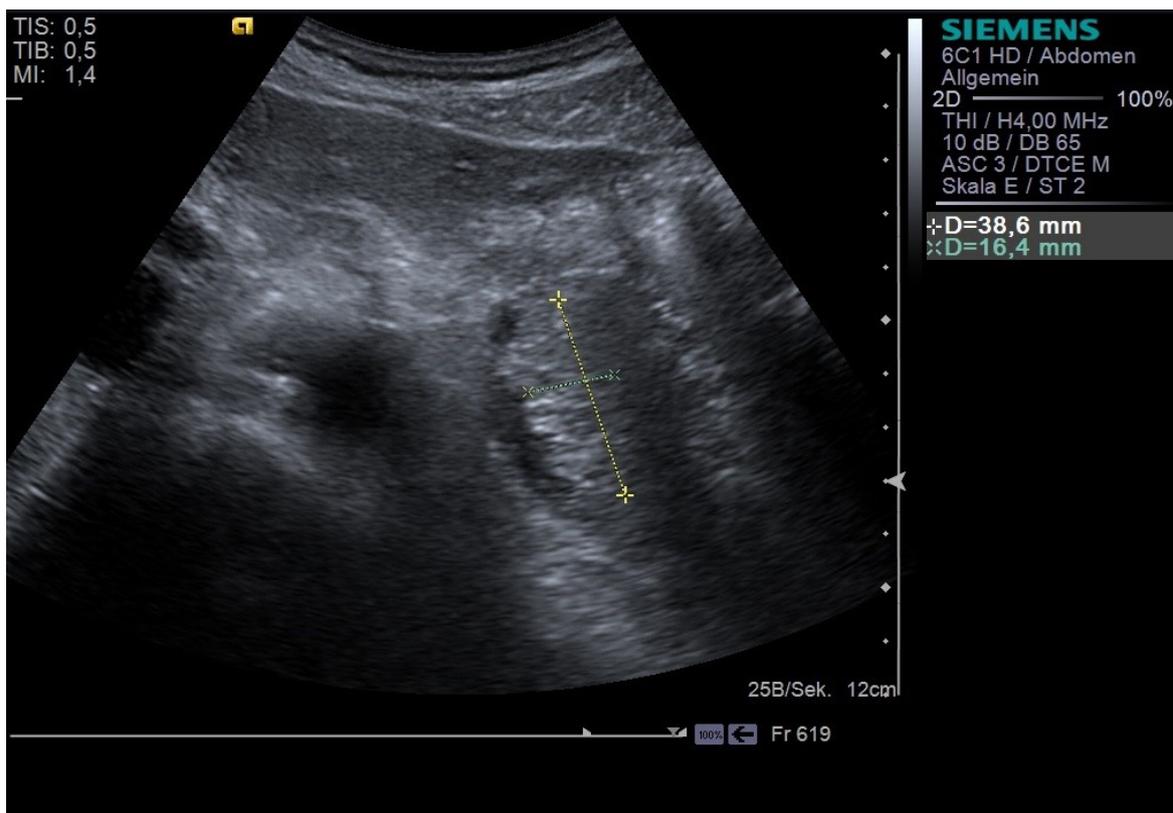


Abbildung 3 Länge und Tiefe der Cauda des Pankreas (Pankreasvolumenstudie des Universitätsklinikums Ulm, Dezember 2015-April 2016)

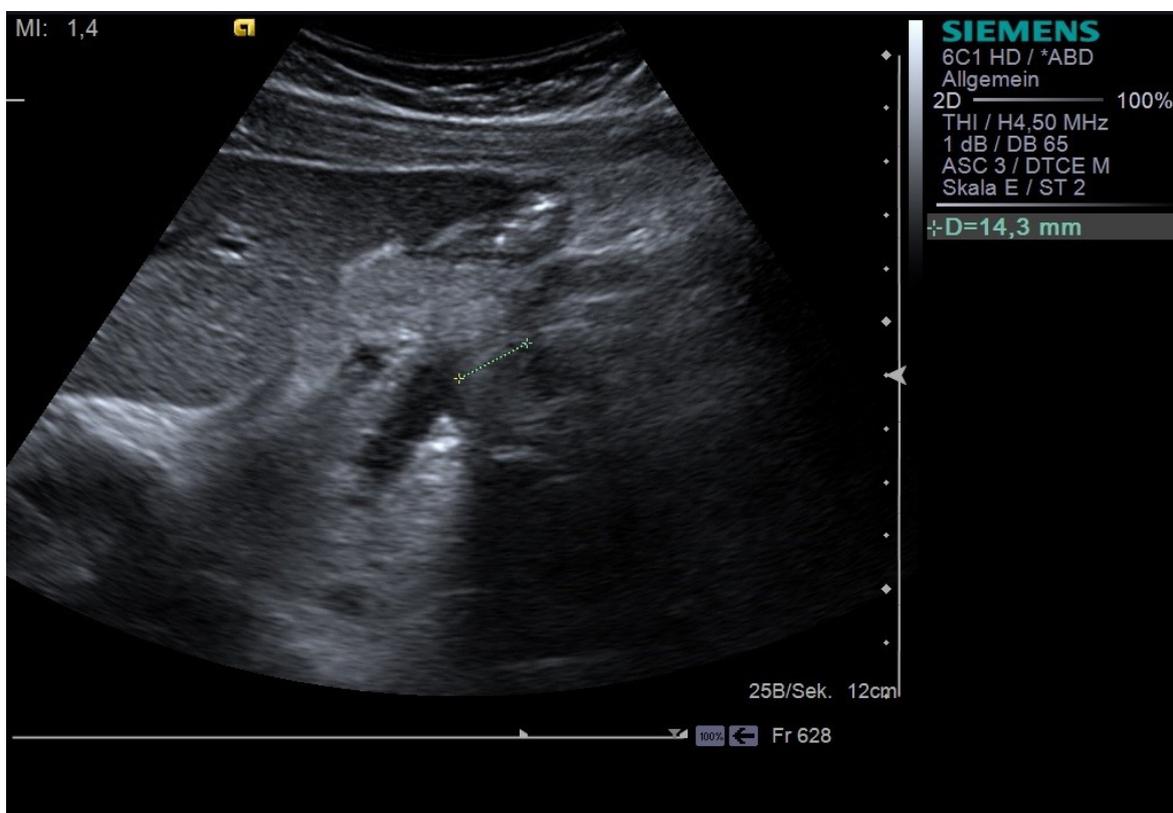


Abbildung 11 Breite der Cauda des Pankreas (Pankreasvolumenstudie des Universitätsklinikums Ulm, Dezember 2015-April 2016)

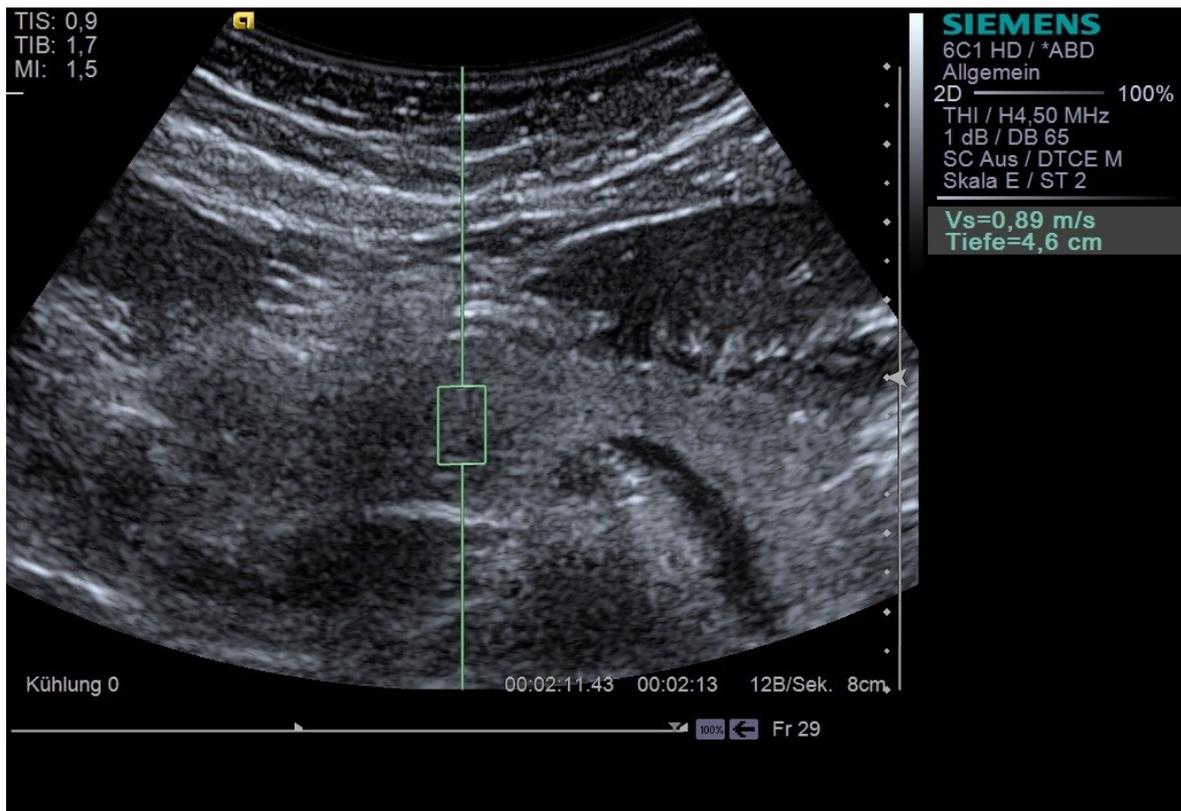


Abbildung 12 Elastographie des Caput des Pankreas (Pankreasvolumenstudie des Universitätsklinikums Ulm, Dezember 2015-April 2016)

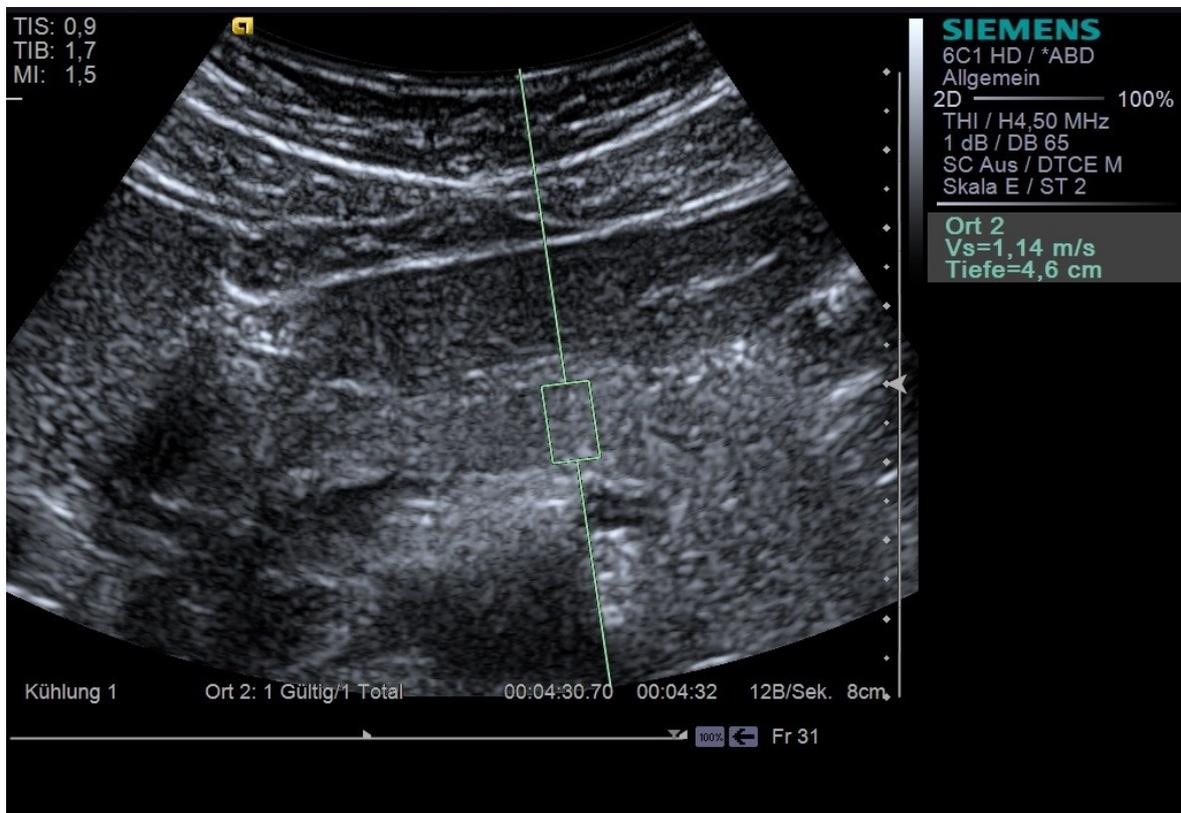


Abbildung 13 Elastographie des Corpus des Pankreas (Pankreasvolumenstudie des Universitätsklinikums Ulm, Dezember 2015-April 2016)

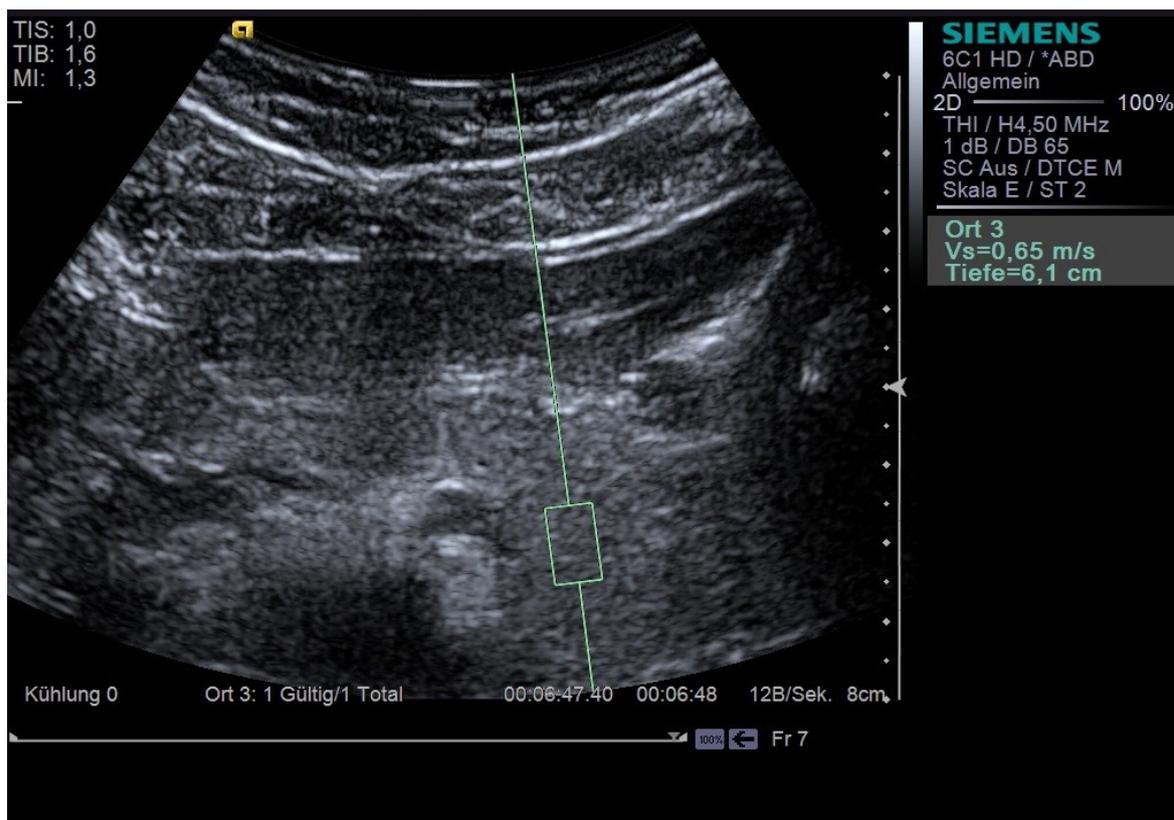


Abbildung 14 Elastographie der Cauda des Pankreas (Pankreasvolumenstudie des Universitätsklinikums Ulm, Dezember 2015-April 2016)

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all denen danken, die durch ihre Unterstützung und Anteilnahme zum Gelingen meiner Dissertation beigetragen haben:

Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Kratzer für die beispielhafte Betreuung, fachliche Expertise, zielführenden Ratschläge und freundliche Zusammenarbeit.

Frau Sümeyra Tasdemir und Herrn Julian Schmidberger für deren unerlässliche Hilfe in den statistischen Auswertungen.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Burkhard Manfras für die Vermittlung zahlreicher Patienten.

Frau Kathrin Mihr für die Mithilfe bei der Formatierung der Dissertation.

Janina Koch für die ausdauernde und angenehme Zusammenarbeit, ohne die diese Arbeiten nicht möglich gewesen wären.

Meinem Freund Martin Sigg für sein stets offenes Ohr, seine Geduld und seine hingebungsvolle Unterstützung.

Meinen Eltern und Geschwistern für ihre Anteilnahme und Unterstützung während meines gesamten Studiums.