

Simon Rieder  
Dr. med.

## **Glucagon/Insulin-Verhältnis als diagnostisches Kriterium beim Pankreaskarzinom**

Geboren am 29.11.1981 in Karlsruhe  
Staatsexamen am 27.11.2008 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Chirurgie  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. J. Kleeff

Das duktales Adenokarzinom des Pankreas ist eine der aggressivsten malignen Erkrankungen, wobei epidemiologische Studien von einer Fünf-Jahres-Überlebensrate von unter 5% berichten. Diese schlechte Prognose beruht unter anderem auf einer in der Regel erst relativ späten Diagnosestellung, wobei die Patienten bei der Diagnosestellung oft schon ein fortgeschrittenes Erkrankungsstadium aufweisen und damit eine potentiell kurative operative Behandlung nicht mehr möglich ist. Daher könnte eine frühere Diagnosestellung die Gesamtprognose der an einem Pankreaskarzinom Erkrankten nachhaltig verbessern.

Diabetes mellitus hat eine hohe Prävalenz unter an einem Pankreaskarzinom Erkrankten, wobei Diabetes mellitus sowohl ein Risikofaktor für das Pankreaskarzinom als auch ein frühes Symptom des Pankreaskarzinoms sein kann. Ziel der vorliegenden Dissertationsarbeit war es, zu untersuchen, wie sich pankreaskarzinominduzierter Diabetes mellitus (Typ 3c) von insulinresistenzinduziertem Diabetes mellitus (Typ 2) in Bezug auf die Ausschüttung von Glucagon und Insulin unterscheidet und ob dieser Unterschied als diagnostisches Kriterium genutzt werden kann.

Zunächst wurde eine RTQ-PCR Analyse an Pankreaskarzinomgewebe von 22 Individuen und normalem Pankreasgewebe von 16 Individuen durchgeführt, wobei die Menge an für Glucagon und Insulin kodierender mRNA gemessen wurde. Obwohl sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen zeigten, zeichnete sich bei Pankreaskarzinomgewebe eine Verschiebung des Verhältnisses von Glucagon und Insulin zum Glucagon hin ab.

Anschließend wurden immunhistochemische Doppelfärbungen für Glucagon und Insulin an Pankreaskarzinomgewebe von 15 Individuen und an normalem Pankreasgewebe von drei Individuen durchgeführt. Anhand der immunhistochemischen Färbungen wurden die Oberflächen der für Glucagon und Insulin angefärbten Bereiche innerhalb der Langerhans-Inseln ausgemessen. Nach Berechnung des Oberflächenverhältnisses von Glucagon und Insulin zeigte sich hier eine signifikante Verschiebung des Glucagon/Insulin-Verhältnisses bei Pankreaskarzinompatienten zum Glucagon hin.

Zuletzt wurden Nüchternblutentnahmen durchgeführt, wobei 48 Probanden mit Pankreaskarzinom, 24 diabetische Probanden und 24 nicht-diabetische Probanden in die Studie eingeschlossen wurden. Es zeigten sich signifikante Unterschiede des Glucagon/Insulin-Verhältnisses von Probanden mit Pankreaskarzinom zu beiden Kontrollgruppen.

Um einen Grenzwert zu bestimmen, bei dem am Besten mittels einer Blutanalyse zwischen Pankreaskarzinom und Diabetes mellitus Typ 2 unterschieden werden kann, wurde eine ROC-Kurve erstellt. Bei einem Grenzwert des Glucagon/Insulin-Verhältnisses von 7,4 ng/mU wurde in der Studienpopulation eine Sensitivität von 77,1% und eine Spezifität von 66,7% für die Unterscheidung zwischen Pankreaskarzinom und Diabetes mellitus Typ 2 erreicht.

Die Analyse des Glucagon/Insulin-Verhältnisses in Nüchternblut könnte somit hilfreich bei der Pankreaskarzinom-Diagnose bei Patienten mit neu aufgetretenem Diabetes mellitus sein. Größere klinische Studien müssen diese Annahme jedoch zunächst bestätigen.