

Diplomarbeit

**Pankreas Agenesis und feto-plazentare
Entwicklung**

eingereicht von

Melanie Klancnik

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Univ.-Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

unter der Anleitung von

Ao.Univ.-Prof.Dr.phil. Gernot Desoye

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 19.7.2016

Melanie Klancnik eh.

*„Die Medizin sollte nicht nur dem Leben Jahre geben,
sondern auch den Jahren Leben.“*

*Georg Christoph Lichtenberg (1742-1799), deutscher Physiker und Meister des
Aphorismus*

Danksagungen

Zuallererst möchte ich mich bei meinem Betreuer Ao.Univ.-Prof.Dr.phil. Gernot Desoye für die Betreuung dieser Arbeit, für seine stets schnellen Antworten und seine Geduld bedanken.

Weiters bedanke ich mich bei Dr. Atsushi Nakao, Dr. Daniela Seick-Barbarini und Dr. Ming Chen bzw. Dr. Inas Thomas, welche durch die Bereitstellung zusätzlicher Daten zu ihren jeweiligen Fallberichten wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Der größte Dank gilt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern Birgit und Dietmar Klancnik, welche mir dieses Studium überhaupt erst möglich gemacht haben und mich sowohl in guten als auch in schlechten Zeiten stets unterstützt und mir Mut zugesprochen haben.

Ein weiterer großer Dank geht an meinen Freund David, der mir jeden Tag aufs Neue Kraft gegeben hat und in den langen Jahren des Studiums stets meine größte Stütze war. Danke, dass Du immer an mich geglaubt und mich unterstützt hast!

Zusammenfassung

Einleitung: Die Pankreas-Agenese ist eine sehr seltene Erkrankung des Menschen. Bisher wurden weltweit lediglich 22 Fälle davon beschrieben. Das Ziel dieser Arbeit ist es, anhand dieser bisher publizierten Fallberichte die Pankreas-Agenese strukturiert zu erläutern. Von besonderem Interesse sind dabei folgende Fragen: 1) welche Auswirkungen hat das Fehlen des Pankreas auf die fetale Entwicklung, 2) weisen diese Erkrankung und ihre Auswirkungen geschlechterspezifische Unterschiede auf und 3) wirkt sie sich bei früh- (≤ 35 .SSW) und reifgeborenen (>35 .SSW) Kindern unterschiedlich stark auf das fetoplazentare Wachstum aus.

Methoden: Zur Erstellung dieser Arbeit wurde zunächst eine klassische Literatursuche mittels Datenbanken wie PubMed und Ovid verwendet. Im Anschluss erfolgte die gezielte Suche nach Fallberichten über Pankreas-Agenese. Die beschriebenen Fälle wurden nach Geschlecht und nach Schwangerschaftswoche gegliedert und die Gruppen bezüglich der Perzentilen von Geburtsgewicht, Geburtsgröße und Schädelumfang verglichen. Für die statistische Auswertung wurden das Programm IBM SPSS Statistics Version 22 sowie Excel 2010 herangezogen. Mittels Mann-Whitney-U-Test erfolgte die Überprüfung auf signifikante Unterschiede, wobei als Signifikanzniveau $p < 0,05$ angenommen wurde.

Ergebnisse: Elf der betroffenen Kinder sind Mädchen, neun Jungen, in zwei Fällen ist das Geschlecht nicht angegeben. Bei den Auswirkungen auf Geburtsgewicht, Geburtsgröße und Schädelumfang zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern, wohl aber zwischen Kindern, die vor und nach der 35.Schwangerschaftswoche (SSW) geboren wurden. Nach der 35.SSW geborene Kinder weisen bei den untersuchten Parametern deutlich niedrigere Perzentilen auf als vor der 35.SSW. Das Gewicht der Plazenta ist lediglich in drei Fällen dokumentiert. In einem Fall liegt es deutlich über der 50.Perzentile, in beiden anderen Fällen befindet es sich darunter. Zu den am häufigsten beobachteten Fehlbildungen zählt die Gallenblasen-Agenese (27%) gefolgt von Herzfehlern (Ventrikelseptumdefekt: 22%, Atriumseptumdefekt: 18%). Von den 22 berichteten Kindern haben 15 (68%) die Erkrankung überlebt, sieben sind kurz nach der Geburt verstorben (32%).

Diskussion: Für die Entstehung der Pankreas-Agenese gibt es Theorien über verschiedenste genetische Defekte, keiner davon scheint aber der alleinige Verursacher zu sein. Häufigste Ursache ist die GATA6-Mutation. Geschlechterspezifische Unterschiede der untersuchten Parameter können im Rahmen dieser Arbeit nicht beobachtet werden, sehr wohl aber Unterschiede vor und nach der 35.SSW. Zur Beurteilung von

Auswirkungen des Fehlen des Pankreas auf die Plazenta lässt sich wegen mangelnder Daten keine konkrete Aussage treffen. Vieles bleibt über diese Erkrankung weiterhin unbekannt, durch aktuelle Forschung kann aber möglicherweise schon bald mehr Licht in dieses Dunkel gebracht werden.

Abstract

Introduction: Pancreatic agenesis is a very rare illness of the human species. Only 22 cases have been described of it worldwide so far. The aim of this thesis is to talk about the pancreatic agenesis by using published case reports and try to answer three questions: 1) in which way does the absence of the pancreas affect fetal development, 2) are there any sex-specific differences, and 3) are there any differences between preterm- (≤ 35 .week of gestation) and term-born (> 35 .week of gestation) children.

Methods: First a literature search based on PubMed and Ovid was done to give an overview about the topic. This was followed by the case report search. The found case reports were separated into a male and female group and into a preterm- and term-born group. Centiles of birth weight, birth size and head circumference of these groups were compared to each other. For statistical analysis the programs IBM SPSS Statistics Version 22 for Windows and Excel 2010 were used. Mann-Whitney-U-Test was performed to check whether there are any significant differences between the groups. $p < 0,05$ was taken as level of significance.

Results: Eleven of the affected children are female, nine are male and in two cases the sex is unknown. No sex-specific differences were found within the parameters birth weight, birth size and head circumference, but there was a significant difference between the preterm- and term-born group. Term-born children show significant lower centiles in the analyzed parameters. Placental weight is documented in only three cases. In one of them it is heavier, in the remaining two cases it is lighter than its 50.centile. The most common additional malformations include the agenesis of the gallbladder (27%) followed by malformations of the heart (VSD: 22%, ASD: 18%). 15 (68%) of the 22 reported children survived pancreatic agenesis, seven (32%) died in a short time after birth.

Discussion: There are several theories about the cause of pancreatic agenesis, including multiple genetic defects, but none of them seems to be the only cause of this illness. The most common cause is a GATA6-mutation. No sex-specific differences concerning the investigated parameters could be observed within the limits of this thesis but there was a significant difference between preterm- and term-born children. Making a statement on the influence of pancreatic agenesis on the placental weight was not possible because of the lack of data. A lot about pancreatic agenesis remains unknown but future research will probably unveil more facts about it soon.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung.....	i
Danksagungen.....	iii
Zusammenfassung.....	iv
Abstract	vi
Inhaltsverzeichnis.....	vii
Glossar und Abkürzungen.....	ix
Abbildungsverzeichnis.....	x
Tabellenverzeichnis.....	xi
1. Einleitung.....	1
2. Das Pankreas.....	2
2.1 Anatomie.....	2
2.1.1 Aufbau und Lage.....	2
2.1.2 Feinbau.....	3
2.2 Physiologie.....	5
2.2.1 Exokrine Funktion.....	5
2.2.2 Endokrine Funktion.....	7
2.3 Pankreashormone.....	7
2.3.1 Insulin.....	7
2.3.2 Glukagon.....	8
2.3.3 Somatostatin.....	9
2.3.4 Pankreatisches Polypeptid.....	9
2.3.5 Insulin-like growth factors	10
2.4 Bedeutung der Pankreashormone für die fetoplazentare Entwicklung.....	10
2.4.1 Insulin.....	10
2.4.2 Insulin-like growth factors.....	11
2.4.3 Glukagon, Somatostatin, Pankreatisches Polypeptid.....	13
3. Embryonalentwicklung des Pankreas.....	14
3.1 Molekulare Steuerung der Pankreasentwicklung.....	15
3.1.1 PDX1.....	16
3.1.2 PTF-1.....	16
3.1.3 GATA6.....	17
3.1.4 TCF2/HNF1 beta.....	18

3.2 Störungen der Pankreasentwicklung.....	18
4. Die Pankreasagenesie.....	19
4.1 Ätiologie.....	19
4.2 Symptomatik.....	19
4.3 Diagnostik.....	19
4.4 Therapie.....	20
4.5 Prognose.....	20
5. Material und Methoden.....	22
5.1 Fallberichte.....	22
5.2 Literaturrecherche.....	24
5.3 Statistische Auswertung der Ergebnisse.....	25
6. Ergebnisse.....	26
6.1 Genetische Ursachen.....	26
6.2 Deskriptive Statistik.....	27
6.3 Allgemeine Beobachtungen zu Geburtsgewicht, -größe und Schädelumfang	30
6.4 Geburtsgewicht.....	31
6.5 Geburtsgröße.....	33
6.6 Ponderal-Index.....	35
6.7 Schädelumfang.....	37
6.8 Gewicht der Plazenta / Placental-weight-to-birth-weight-Ratio.....	39
6.9 Klinische Auffälligkeiten.....	41
6.10 Outcome.....	42
7. Diskussion.....	43
7.1 Mögliche Ursachen der Pankreas Agenesie	43
7.2 Allgemeine Beobachtungen.....	44
7.3 Geschlechterspezifische Unterschiede.....	44
7.4 Unterschiede vor und nach der 35.SSW.....	45
7.5 Auswirkungen auf die Plazenta.....	46
7.6 Langzeitauswirkungen.....	47
7.7 Conclusio.....	48
8. Literaturverzeichnis.....	50

Glossar und Abkürzungen

ASD	Atriumseptumdefekt	IUF 1	Insulin upstream factor-1
bHLH	basic helix-loop-helix	IUGR	Intra-uterine growth restriction
bzw.	beziehungsweise	kg	Kilogramm
ca.	circa	l	Liter
CCK	Cholezystokinin	mm	Milimeter
cm	Zentimeter	MODY	Maturity onset diabetes of the young
cm ³	Kubikzentimeter	MRT	Magnetresonanztomographie
CT	Computertomographie	N.	Nervus
DNA	Desoxyriboneukleinsäure	n.	Anzahl, Fallzahl
ERCP	endoskopisch retrograde Cholangio-pankreatikografie	NCBI	National Center for Biotechnology Information
et al.	et alumni	PAX	Paired-box
etc.	et cetera	PDX1	Pancreatic duodenal homeobox-1
FGF	fibroblast growth factor	PI	Ponderal Index
g	Gramm	PTF1	pankreatischer Transkriptionsfaktor 1
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure	SGA	small for gestational age
GSF	Glukose-sensitive factor	SHH	sonic hedgehog
HNF1 β	Hepatocyte nuclear factor-1 beta	SIH	Somatostatin
IDX1	islet/duodenum homeobox-1	SSW	Schwangerschaftswoche
IGF	Insulin-like growth factor	STF1	Somatostatin transactivating factor 1
IGFBP	Insulin-like growth factor binding protein	TCF2	Transkriptionsfaktor 2
IPEX	immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked syndrome	v.a.	vor allem
IPF 1	Insulin promoter factor-1	VSD	Ventrikelseptumdefekt
		z.B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Anatomie des Pankreas (1).....	2
Abbildung 2:	Einfluss von Insulin, IGFs und Cortisol auf das fetoplazentare Wachstum (15).....	12
Abbildung 3:	Embryonalentwicklung des Pankreas (8).....	14
Abbildung 4:	Perzentilen von Geburtsgewicht, Geburtsgröße und Schädelumfang und deren Mediane.....	30
Abbildung 5:	Perzentilen des Geburtsgewichtes von Jungen und Mädchen.....	31
Abbildung 6:	Perzentilen des Geburtsgewichtes vor und nach der 35.SSW.....	32
Abbildung 7:	Perzentilen der Geburtsgröße nach Geschlechtern getrennt.....	33
Abbildung 8:	Perzentilen der Geburtsgröße vor und nach der 35.SSW.....	34
Abbildung 9:	Vergleich des PI von weiblichen und männlichen Betroffene.....	35
Abbildung 10:	Vergleich des PI vor und nach der 35.SSW.....	36
Abbildung 11:	Perzentilen des Schädelumfanges nach Geschlechtern getrennt.....	37
Abbildung 12:	Perzentilen des Schädelumfanges vor und nach der 35.SSW.....	38
Abbildung 13:	Gemessenes Plazentagewicht und 50.Perzentile des Plazentagewichtes der drei Fälle.....	39
Abbildung 14:	Istwert und 50.Perzentile der Placental-weight-to-birth-weight-ratio der drei Fälle.....	40
Abbildung 15:	Anzahl der noch lebenden und verstorbenen Patientinnen und Patienten.....	42

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Parameter der statistischen Datenauswertung inklusive ihrer Anzahl und Häufigkeit.....	23
Tabelle 2:	Untersuchte genetische Mutationen und deren Häufigkeit.....	26
Tabelle 3:	Verteilung des Patientenguts, Vorliegen einer Konsanguinität und durchschnittliche Schwangerschaftsdauer.....	27
Tabelle 4:	Verteilung der geografischen Herkunft des Patientenguts.....	28
Tabelle 5:	Überblick über die Fallberichte in Bezug auf Geschlecht, SSW, Konsanguinität.....	29
Tabelle 6:	Die häufigsten weiteren klinischen Auffälligkeiten.....	41

1 Einleitung

Die Agenesie, also das vollständige Fehlen des Pankreas, ist eine sehr seltene Erkrankung des Menschen. In den letzten einhundert Jahren wurden weltweit lediglich 22 Fälle davon beschrieben. Die Ursache dieser Fehlbildung ist zudem bis heute noch nicht vollständig geklärt.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, darzulegen, welche entscheidende Rolle dem Pankreas in der Entwicklung des Fetus und dem placentaren System zukommt, und welche Fehlbildungen und Abnormitäten durch sein vollständiges Fehlen auftreten können. Weiters ist von besonderem Interesse, ob sich geschlechterspezifische Unterschiede bzw. Unterschiede zwischen Frühgeborenen und am Termin geborenen Kindern erkennen lassen. Auch mögliche Auswirkungen auf die Plazenta werden untersucht.

Dazu wird zuerst ein kurzer Überblick über das Pankreas als Organ an sich gegeben und im Weiteren die Pankreas Agenesie selbst erläutert. Dies erfolgt vor allem durch die Darstellung und den Vergleich der bisher publizierten Fallberichte zu dieser seltenen Erkrankung.

2 Das Pankreas

Das Pankreas ist ein drüsenartig aufgebautes Organ des Oberbauches. Es ist von weicher Konsistenz, grau-rot gefärbt und besteht aus einer Vielzahl von Läppchen. Funktionell lässt sich das Organ in einen endokrinen und einen exokrinen Anteil gliedern, welche jeweils unterschiedliche Aufgaben im Organismus übernehmen (1).

2.1 Anatomie

2.1.1 Aufbau und Lage

Das Pankreas wiegt 70-90g und misst im Durchschnitt 13-18cm in der Länge, 3-4 cm in der Breite sowie 1-2 cm in der Dicke (1). Es liegt auf Höhe des ersten und zweiten Lendenwirbels quer im Oberbauch. Im linken Oberbauch kann es sich bis an die Milz erstrecken (2,3). Das Pankreas liegt retroperitoneal und wird auf der Vorderfläche überzogen von Bauchfell (3).

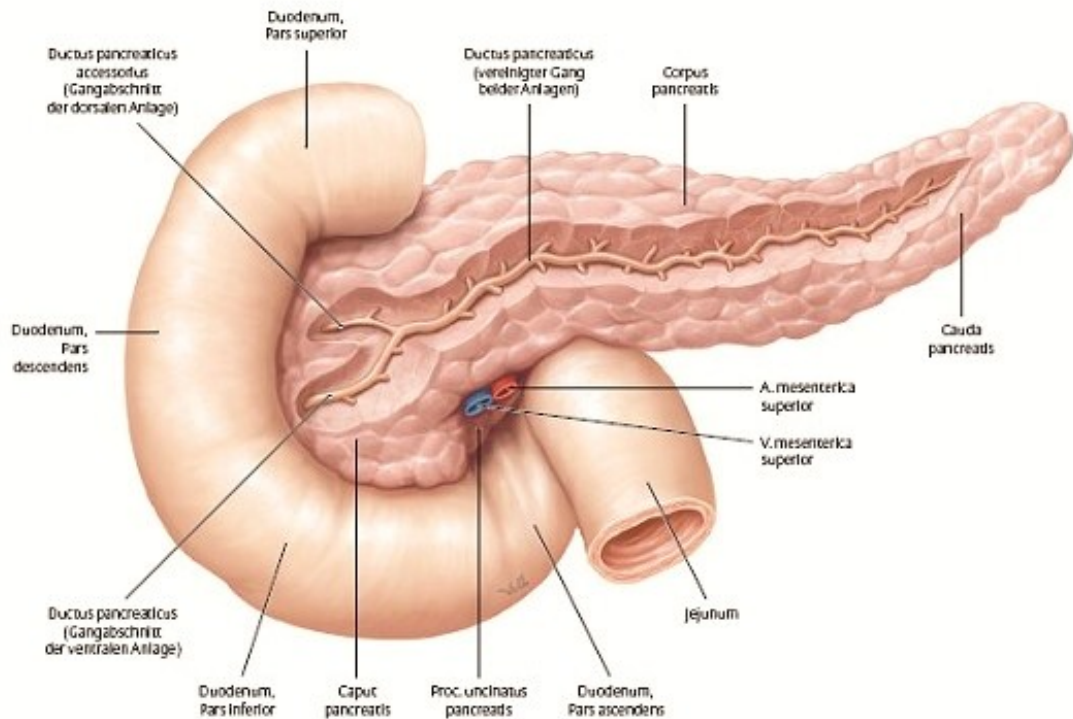


Abbildung 1: Anatomie des Pankreas (1)

Das Pankreas wird makroskopisch in drei Anteile untergliedert: den Kopf (Caput pancreatis), den Körper (Corpus pancreatis) und den Schwanz (Cauda pancreatis). Das Caput reicht vom Duodenum, in dessen Konkavität es sich legt, bis zur Arteria und Vena mesenterica superior.

Das Corpus pancreatis befindet sich unmittelbar vor der Wirbelsäule, überquert die Aorta und geht ohne eine scharfe Begrenzung in die Cauda über. Diese reicht schließlich bis zur Milz. Im Querschnitt betrachtet ist das Caput platt und besitzt eine Vorder- und Rückfläche, während das Corpus eine dreieckige Form mit einer Rückfläche und einer oberen und unteren Vorderfläche aufweist. Die Cauda besitzt eine Vorder- und eine Rückfläche und ist oval geformt (1,3).

Nahe der Rückseite des Pankreas verläuft der etwa 2mm dicke Ausführungsgang (Ductus pancreaticus), der gemeinsam mit dem Ductus choledochus in das Duodenum mündet. Häufig liegt zusätzlich noch ein Ductus pancreaticus accessorius vor, welcher dann ein Stück weiter kranial des Ductus pancreaticus in das Duodenum mündet (3).

2.1.2 Feinbau

Das Pankreas setzt sich zusammen aus einem exokrinen und einem endokrinen Anteil und ist eine rein seröse Drüse. An der Oberfläche ist es umgeben von einer dünnen Schicht aus Bindegewebe. Interlobuläres Bindegewebe untergliedert das Parenchym in zahlreiche Läppchen (Lobuli). In den Bindegewebsstraßen befinden sich neben den Ausführungsgängen auch die Blut- und Lymphgefäße sowie die Nerven, welche das Pankreas versorgen (4,5,6).

Exokriner Anteil:

Das exokrine Pankreasgewebe wird gebildet von azinären und duktalem Zellen und macht die Hauptmasse des Organes aus. Seine Aufgabe ist die Bildung eines enzymreichen, basischen Verdauungssaftes (Bauchspeichel), der über den Hauptausführungsgang in das Duodenum abgegeben wird (4,5).

Zahlreiche Azinuszellen werden zu Komplexen zusammengefasst und bilden dadurch die Läppchen. In diesen erfolgt die Proteinsynthese und -sekretion; es werden die Verdauungsenzyme gebildet, welche in Folge eines Stimulus in das Azinuzslumen sezerniert werden (4,6).

Zu den wichtigsten Vertretern der Enzyme gehören die Amylase, Lipase, Trypsin und Chymotrypsin. Um eine Selbstverdauung des Pankreas zu verhindern, werden sie in Form von inaktiven Proenzymen sezerniert und erst im Duodenum aktiviert. Von den Azinuszellen gelangt das Verdauungsssekret weiter in verzweigte Schaltstücke, welche sich zu intralobulären Ausführungsgängen vereinigen. Diese münden schließlich in interlobuläre Ausführungsgänge und diese weiters in den Ductus pancreaticus (4,6).

Endokriner Anteil:

Der endokrine Anteil des Pankreas macht nur ca. 2% der Organmasse aus (4). Er besteht aus Epithelkomplexen (Langerhans-Inseln), welche in kleinen Gruppen verstreut im exokrinen Gewebe liegen (5). Jede dieser Inseln ist ein von Blutkapillaren durchzogener Verband tausender Epithelzellen. Während sie im Caput pancreatis nur vereinzelt vorkommen, findet man sie besonders zahlreich in der Cauda (1).

Die Aufgabe dieses Inselorgans ist die Bildung von Hormonen. Zu erwähnen sind hier vor allem die Blutzucker-regulierenden Hormone Insulin und Glucagon sowie Somatostatin und das Pankreatische Polypeptid. Alle vier Inselhormone sind Peptidhormone, welche zuerst als Präprohormon gebildet und über ein Prohormon zum eigentlichen Hormon umgewandelt werden. Gespeichert werden sie in Sekretgranula von wo aus sie auf spezifische Reize hin ausgeschüttet werden (4).

Durch ihre unterschiedliche Anfärbbarkeit (z.B. in der Aldehydfuchsin-Phloxin-Färbung), immunhistochemischen Hormonnachweis und verschiedene Strukturen der hormonspeichernden Granula können vier verschiedenen Zelltypen unterschieden und den jeweiligen Hormonen zugeordnet werden (4):

- **B-Zellen** (ca. 80%): werden durch Anstieg des Blutzuckerspiegels stimuliert und produzieren Insulin um eben diesen durch Glukoseaufnahme in Muskel- und Leberzellen zu senken (1).
- **A-Zellen** (10 - 20%): produzieren Glukagon, welches der Antagonist des Insulins ist. Durch Glykogenabbau in der Leber steigt der Blutzuckerspiegel an (1).
- **D-Zellen** (ca. 5%): in diesen wird das Hormon Somatostatin gebildet, welches sowohl die Ausschüttung von Insulin als auch die von Glukagon hemmt (1).
- **PP-Zellen** (<5%): hier erfolgt die Bildung des pankreatischen Polypeptids. Diese Zellen sind nur in wenigen Inselzellen, vor allem im unteren Abschnitt des Pankreaskopfes zu finden (1,4).

2.2 Physiologie

Das Pankreas übernimmt im Organismus zwei verschiedene wesentliche Funktionen: einerseits die exokrinen Funktionen, zu denen vor allem die Bildung des Pankreassaftes zum Zwecke der Verdauung gehört und andererseits die endokrinen Aufgaben, wie die Bildung von Insulin und Glukagon zur Regulation des Blutzuckers und weiterer wichtiger Hormone.

2.2.1 Exokrine Funktion

Die exokrine Funktion des Pankreas ist es, ein proteinreiches, alkalisches Sekret zu produzieren, welches anschließend zur Aufspaltung der Nahrung in das Duodenum abgegeben wird. Von diesem so genannten Pankreassaft werden täglich ca. 1,5l gebildet (7). Er lässt sich in zwei Hauptkomponenten einteilen: anorganische Komponenten bzw. Elektrolyte und Proteine bzw. Enzyme (7,8,9).

Zu den wichtigsten anorganischen Bestandteilen zählen Wasser, Natrium, Kalium, Chlorid und vor allem Bicarbonat. Das Bicarbonat sorgt dafür, dass der pH-Wert des Pankreassaftes ungefähr bei 8 und damit im alkalischen Bereich liegt. Dieses basische Milieu neutralisiert den sauren Speisebrei aus dem Magen und schafft somit optimale Bedingungen für die Verdauungsenzyme im Darmlumen (7,8,10).

Die im Pankreassaft enthaltenen Proteine werden in den Azinuszellen gebildet, welche insgesamt eine der höchsten Proteinsyntheseraten im Körper aufweisen. Diese gebildeten Proteine können im Wesentlichen in drei Gruppen gegliedert werden: Proteolytische Enzyme, Enzyme zur Kohlenhydrat- und zur Fettspaltung. Diese drei Gruppen von Verdauungsenzymen machen 90% der Proteine des Pankreassaftes aus, wobei den größten Anteil die proteolytischen Enzyme ausmachen (7,8,10).

Sämtliche proteolytische Enzyme bzw. Proteasen werden zuerst als inaktive Vorstufen (Zymogene) gebildet und erst im Darmlumen aktiviert. Die wichtigsten Vertreter sind Trypsinogene, Chymotrypsinogene, Pro-Elastase und Pro-Carboxypeptidase A und B. Dem Trypsinogen kommt dabei eine zentrale Rolle zu: Im Lumen des Duodenums wird es in seine aktive Form, das Trypsin umgewandelt. Dieses kann wiederum sämtliche andere Proenzyme in deren aktivierte Formen umwandeln (8,9,10).

Das zentrale Enzym der Kohlenhydratspaltung ist die α -Amylase, für die Fettverdauung ist die Pankreaslipase als wichtigster Vertreter zu nennen (9).

Die Regulation der exokrinen Pankreasfunktion ist ein Zusammenspiel dreier Komponenten, nämlich von Cholezystokinin (CCK) und Sekretin als hormonelle Mediatoren und dem N.vagus. CCK wird in der Schleimhaut des oberen Dünndarms produziert, seine Freisetzung wird stimuliert durch Lipide, Peptide und Aminosäuren, welche mit der Nahrung aufgenommen werden. Anschließend bindet es an Rezeptoren an den afferenten Neuronen des N.vagus, welcher in weiterer Folge das Pankreas zur Proteinsekretion anregt. Die Aufgabe des Sekretins besteht in der Stimulation der Bicarbonat- und Flüssigkeitssekretion in den Ausführungsgängen. Seine Freisetzung wird vor allem über die Salzsäure aus dem Magen, Gallensalze und Fettsäuren stimuliert (7,8).

Abhängig von der Nahrungsaufnahme lässt sich die exokrine Pankreasaktivität in verschiedene Phasen gliedern. Zwischen den Mahlzeiten, also in Verdauungsruhe, findet sich nur eine geringe Basalsekretion. Wenige Minuten nach der Nahrungsaufnahme steigt die Pankreassekretion um den Faktor fünf bis zwanzig an. Es beginnen die Aktivierungsphasen, welche etwa drei Stunden andauern und wiederum in drei Phasen untergliedert werden können. Man unterscheidet die (7,10):

- **Kephale Phase:** Diese dauert nur sehr kurz an und wird bereits durch die Vorstellung der Nahrungsaufnahme, sowie Anblick, Geschmack, Geruch etc. ausgelöst. Durch Vermittlung des N.vagus steigt in dieser Phase die Ausschüttung von Bicarbonat um 10-15%, die der Enzyme um 20-30% (10).
- **Gastrale Phase:** Die zweite Phase beginnt unmittelbar mit dem Schlucken der Nahrung. Durch die Freisetzung von Gastrin, die zunehmende Magendehnung und den Übertritt von saurem Speisebrei in das Duodenum wird die Pankreassekretion noch um weitere 10-20% gesteigert (7).
- **Intestinale Phase:** Die letzte und wichtigste Aktivierungsphase beginnt mit der Entleerung des Mageninhaltes in das Duodenum. In dieser Phase erreicht die Pankreassekretion ihren Maximalwert. Durch die Inhaltsstoffe des Speisebreis wird die Freisetzung von CCK und Sekretin stimuliert. Die Menge und Zusammensetzung des Pankreassekrets hängt dabei von der Zusammensetzung der aufgenommenen Nahrung ab (7).

Gehemmt wird die Pankreassekretion nach einiger Zeit über das Peptid YY, welches in Ileum und Kolon gebildet wird und über nervale Mechanismen und Änderung der Durchblutung die Freisetzung des Sekrets vermindert. Unterstützend wirken dabei auch Somatostatin und das Pankreatische Polypeptid (7).

Insgesamt produziert das Pankreas 10-fach höhere Enzymmengen als eigentlich für eine ausreichende Aufspaltung der Nahrungsbestandteile notwendig wäre; es besitzt somit eine große Funktionsreserve. Dadurch wären sowohl ein Fehlen von Enzymen aus Mund oder Magensaft als auch die Entfernung von 90% des Pankreasgewebes möglich ohne eine Maldigestion zu verursachen (10).

2.2.2 Endokrine Funktion

Neben seiner Funktion als exokrine Drüse ist das Pankreas eine zentrale endokrine Drüse des menschlichen Organismus und erfüllt als diese lebenswichtige Aufgaben. Die endokrinen Drüsenzellen sind in Zellaggregaten, den so genannten Langerhans-Inseln lokalisiert und können in vier verschiedene Zelltypen unterteilt werden: die A-Zellen, welche Glukagon produzieren; die B-Zellen, die für die Insulinproduktion verantwortlich sind; die Somatostatin-produzierenden D-Zellen und die PP-Zellen, welche das pankreatische Polypeptid sezernieren (7,11).

2.3 Pankreashormone

2.3.1 Insulin

Insulin ist ein anaboles Peptidhormon, welches in den B-Zellen des Pankreas synthetisiert wird. Zu seinen Funktionen zählen vor allem das Absenken der Blutglukosekonzentration, die Bildung von Energiespeichern in Form von Triglyceriden und Glykogen sowie die Förderung des Zellwachstums (7,11).

Zusammengesetzt ist das Insulin aus zwei unterschiedlich langen Polypeptidketten (A und B), welche über zwei Disulfidbrücken miteinander verbunden sind. Seine Biosynthese erfolgt über Vorstufen. Zunächst wird das Präproinsulin synthetisiert, welches durch Abspaltung des Signalpeptids zu Proinsulin umgewandelt wird. Dieses besitzt bereits die essenziellen Disulfidbrücken, ist aber noch nicht funktionsfähig. In dieser Form wird es als

Insulin-Zink-Komplex in Vesikel verpackt und gespeichert bis es benötigt wird. Steigt die Blutglukose an, schneiden Peptidasen aus dem Proinsulin das C-Peptid heraus und das nun aktive Insulin wird ausgeschüttet (11,12).

Die Sekretion des Insulins erfolgt auf zwei unterschiedliche Arten: Unabhängig von der Nahrungsaufnahme findet permanent eine basale Sekretion statt. Zur Aufrechterhaltung des basalen Spiegels an Insulin erfolgt eine pulsatile Sekretion. Diese Sekretionsepisoden finden alle 15-20 Minuten statt. Abhängig von den Mahlzeiten wird zusätzliches Insulin ausgeschüttet. Es erfolgt dabei eine biphasische Sekretionsantwort, das bedeutet wenige Minuten nach der Nahrungsaufnahme erfolgt zunächst eine maximale Insulinausschüttung, welche nach einigen weiteren Minuten aber wieder abnimmt. Etwa zehn Minuten später beginnt die zweite Phase, die mit einer anhaltenden Erhöhung der Insulinsekretion einhergeht. Ausgelöst wird diese mahlzeitabhängige Insulinsekretion vor allem über hohe Glukosespiegel, aber auch durch Fettsäuren, Aminosäuren und zahlreiche weitere Faktoren. Ein erhöhter Sympathikotonus und Somatostatin hemmen die Sekretion (7,11,12).

Der Abbau des Insulins findet vor allem in der Leber, den Nieren und der Muskulatur statt; die Halbwertszeit beträgt dabei etwa fünf Minuten. Ungefähr die Hälfte wird in der Leber abgebaut. In der Niere gelangt das freie Insulin zunächst in den Primärharn, wird in den Tubuli rückabsorbiert und anschließend in den Tubulusepithelzellen abgebaut (12).

2.3.2 Glukagon

Glukagon ist - wie das Insulin – ein Peptidhormon, bestehend aus einer Kette von 29 Aminosäuren. Seine Aufgabe besteht in einer Erhöhung der Blutglukosekonzentration, es ist somit der direkte Gegenspieler des Insulins. Gebildet wird das Glukagon in den A-Zellen des Pankreas, erst als Präproglukagon, welches durch verschiedene Abspaltungsprozesse letztendlich zu seiner fertigen Form gelangt und in sekretorischen Vesikeln gespeichert wird. Der Abbau findet hauptsächlich durch Proteolyse in der Leber, zum Teil aber auch über die Niere statt (7,11).

Die Stimulation der Sekretion erfolgt im Wesentlichen über drei Mechanismen, welche alle mit einer Abnahme des Glukosespiegels einhergehen, aber noch nicht vollständig geklärt sind. Erstens besitzen die A-Zellen zahlreiche Insulinrezeptoren. Werden diese durch hohe Insulinkonzentrationen infolge einer erhöhten Blutglukose aktiviert, wird die Glukagonsekretion gehemmt. Dieser Effekt wird noch verstärkt durch die B-Zellen, welche

neben Insulin auch noch GABA sezernieren, das seinerseits die A-Zellen ebenfalls hemmt. Der dritte Mechanismus beruht auf glukoseempfindlichen Neuronen im Hypothalamus, welche die A-Zellen über das vegetative Nervensystem regulieren. Auf die Sekretion stimulierend wirken außerdem noch Katecholamine, proteinreiche Mahlzeiten, die Infusion von Aminosäuren (v.a. Alanin und Arginin) sowie Stress und schwere körperliche Arbeit. Gehemmt wird sie vor allem durch Somatostatin (7,11).

Eine Steigerung der Blutglukose erreicht das Glukagon, in dem es bestimmte Vorgänge steigert und gleichzeitig andere bremst. So wird der Glykogenabbau in der Leber gesteigert und die Glykogensynthese gehemmt. Außerdem wird die Glykolyse vermindert, während die Glukoneogenese stimuliert wird (11).

2.3.3 Somatostatin

Somatostatin oder SIH wird in den D-Zellen des Pankreas gebildet und ist, wie auch Insulin und Glukagon, ein Peptidhormon. Sein Vorkommen ist jedoch nicht auf die Langerhans-Inseln beschränkt. Somatostatin ist beinahe ubiquitär im menschlichen Organismus vorhanden. Im Magen-Darm-Trakt verzögert es zum Beispiel die Nahrungsaufnahme in dem es bremsend auf die Motilität der Verdauungsorgane und auf zahlreiche Absorptionsvorgänge wirkt. Im Pankreas selbst besteht seine Aufgabe vor allem in einer Hemmung der Insulin- und Glukagonsekretion. Angeregt wird seine Sekretion durch Glukose, Aminosäuren, freie Fettsäuren, CCK, Glukagon, Sekretin und Azetylcholin, während sie über α -Adrenorezeptoren vermindert wird (7).

2.3.4 Pankreatisches Polypeptid

Pankreatisches Polypeptid wird vor allem in den PP-Zellen des Pankreaskopfes gebildet. Seine Sekretion wird über vagale Kontrolle gesteuert, welche durch Atropin oder Vagotomie beeinflusst werden kann. Zu seinen Funktionen zählen eine Hemmung der Gallenblasenkontraktion und eine verminderte Freisetzung von Bicarbonat und Pankreasenzymen. Daneben ist es auch an der Regulation des Appetits beteiligt, wobei genauere Mechanismen Gegenstand aktueller Forschung sind (8).

2.3.5 Insulin-like growth factors

Die Insulin-like growth factors (IGFs) sind keine Hormone des Pankreas im eigentlichen Sinne, da sie in einer Vielzahl von Geweben exprimiert werden. Wegen ihrer großen Bedeutung für das fetoplazentare Wachstum sollen sie an dieser Stelle aber trotzdem Erwähnung finden.

Das IGF-System setzt sich zusammen aus den zwei Liganden IGF-I und IGF-II, deren Rezeptoren IGF-1R und IGF-2R sowie sechs Bindungsproteinen (IGFBPs). Dieses System stellt eines der wichtigsten endokrinen Systeme der Regulation des fetoplazentaren Wachstums dar. Sie beeinflussen dabei die Zellteilung, steigern die DNA-Synthese und spielen eine Rolle bei der Zelldifferenzierung einer Vielzahl von Geweben. Exprimiert werden IGF-I und IGF-II während der gesamten Dauer der Schwangerschaft, angefangen in der frühesten Phase der Preimplantation bis hin zur Geburt und auch danach (13,14).

2.4 Bedeutung der Pankreashormone für die fetoplazentare Entwicklung

Neben den Schilddrüsen- und Hypophysenhormonen zählen auch das Insulin und die IGFs zu den Wachstum-stimulierenden Hormonen. Diese Tatsache wird unter anderem dadurch verdeutlicht, dass bei einem Fehlen eben dieser Hormone die Entwicklung bestimmter fetaler Gewebe, oder sogar das gesamte fetale Wachstum gestört sind (15).

2.4.1 Insulin

Vor allem Insulin spielt eine beträchtliche Rolle in der fetoplazentaren Entwicklung: So wurde in einer an Schafen durchgeführten Studie festgestellt, dass ein Insulinmangel innerhalb der letzten 30-40 Tage der Schwangerschaft zu einer um 50-60% verminderten Wachstumsrate führte. Trotz dieser signifikanten Wachstumsretardierung blieb die Gewebsdifferenzierung davon unbeeinflusst. Somit spielt Insulin eine wichtige Rolle als Wachstumsfaktor, beeinflusst dabei aber nicht die Zelldifferenzierung (15).

Auch Studien am Menschen selbst verdeutlichen die zentrale Rolle des Insulins in der fetoplazentaren Entwicklung: Hierzu wurden Kinder mit einer Mutation des Glucokinase-Gens, welche eine Reduktion der fetalen Insulinsekretion um 70% nach sich zieht, untersucht. Diese stark reduzierte Sekretion resultiert gemäß dieser Studie in einer

signifikanten Verminderung des Geburtsgewichts um durchschnittlich 521g (16%) und der Größe um 5,2cm (9%) der Betroffenen zum Zeitpunkt der Geburt (16).

Die anabole Wirkung des Insulins beruht vor allem auf einer Steigerung der Glukose- und Aminosäureaufnahme in die Zellen und einer generellen Beschleunigung der Proteinsynthese und des Glukose-Stoffwechsels. Die Glukose gelangt dabei aus dem Blut der Mutter über die Plazenta in die fetale Zirkulation. Die Menge der Glukose ist dabei abhängig von einem transplazentaren Glukosegradienten. So steigt durch einen sinkenden Glukosespiegels des Fetus dieser transplazentare Glukosegradient stark an und es gelangt in Folge vermehrt Glukose durch erleichterte Diffusion über die Plazenta in die fetale Zirkulation, wo sie sowohl für oxidative als auch nicht-oxidative Prozesse benötigt wird. Man spricht von dem sogenannten „fetoplacental glucose steal phenomenon“. Daraus ergibt sich weiters, dass bei einem Insulinmangel des Fetus der Glukosespiegel hoch und somit der transplazentare Glukosegradient vermindert ist, wodurch nur wenig Glukose der Mutter in die fetale Zirkulation gelangt. Weiters kann die Glukose durch den Hypoinsulinismus nicht ausreichend in die fetalen Zellen aufgenommen werden, es resultiert eine Wachstumsretardierung (15,17).

Auch auf das Wachstum der Plazenta scheint das fetale Insulin direkt oder indirekt Einfluss zu nehmen: Während sich zu Beginn der Schwangerschaft die meisten Insulinrezeptoren auf der maternalen Seite der Plazenta befinden, liegen sie im dritten Trimester fast ausschließlich auf der fetalen Seite. Insulin stimuliert das Wachstum der Plazenta, indem es ihre Zellen zur Mitose anregt. Liegt, wie etwa bei einem Gestationsdiabetes, ein fetaler Hyperinsulinismus vor, resultiert daraus ein erhöhtes Plazentagewicht. Studien an Neugeborenen mit einer genetisch bedingten verminderten Insulinsekretion zeigen, dass auch das Gegenteil zutrifft: Eine niedrige fetale Insulinsekretion führt zu einem verminderten Gewicht der Plazenta (18).

2.4.2 Insulin-like growth factors

Auch die Insulin-like growth factors (IGFs) sind maßgeblich am feto-plazentaren Wachstum beteiligt. Dabei scheint IGF-I, obwohl der Plasmaspiegel von IGF-II um das 3-10fache höher ist als jener von IGF-I, den größeren Einfluss auf die fetale Entwicklung zu haben. In Studien konnte eine positive Korrelation zwischen dem IGF-I – Plasmaspiegel und dem Geburtsgewicht gefunden werden, während zwischen Geburtsgewicht und IGF-II

Konzentration kein Zusammenhang erkannt werden konnte. Dafür wird IGF-II vor allem in utero exprimiert, seine Hauptfunktion ist die Regulation des Wachstums der Plazenta (13,14).

Die fetale IGF1- und IGF2-Konzentration hängt im menschlichen Organismus von zwei Faktoren ab: Einerseits dem Angebot an Nährstoffen und andererseits endokrinen Einflüssen. Ist das Nährstoffangebot und der Sauerstoffgehalt des Blutes zu gering, resultiert dies in einer verringerten IGF-Konzentration, wobei IGF-I stärker von dieser Regulation betroffen ist als IGF-II. Durch die Gabe von Glukose oder eine fetale Infusion von Insulin kann der IGF-I – Spiegel deutlich angehoben werden. Daraus zeigt sich, dass die fetale Konzentration von IGF-I vor allem vom Glukose-Angebot innerhalb der Zellen abhängt (13).

Bei der endokrinen Regulation der IGF-Expression spielen vor allem Insulin, Thyroxin und Glukokortikoide eine Rolle. Auch diese Faktoren beeinflussen IGF-I stärker als IGF-II. In einem Tiermodell an Schafen konnte außerdem gezeigt werden, dass Insulin und IGF-I direkt miteinander korrelieren: Bei Insulinmangel wird gleichzeitig weniger IGF-I exprimiert, es resultiert eine Wachstumsstörung (13).

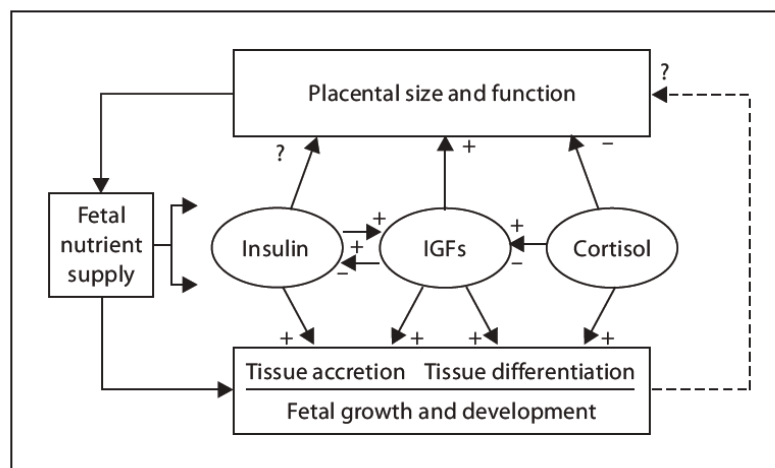


Abbildung 2: Einfluss von Insulin, IGFs und Cortisol auf das fetoplazentare Wachstum (15)

Wie wichtig die IGFs für das Wachstum sind, beweisen Maus-Modelle: Bei der Deletion des Igf1 oder Igf2 Gens wird ein Geburtsgewicht erreicht, welches lediglich 60% einer normalen Maus entspricht. Ist das Gen des IGF-I-Rezeptors betroffen werden nur noch 45% des normalen Geburtsgewichtes erreicht. Liegen kombinierte Mutationen vor, reduziert sich das Gewicht auf bis zu 30% einer normalen Maus (14).

2.4.3 Glukagon, Somatostatin, Pankreatisches Polypeptid

Zu diesen drei Pankreashormonen liegen keine Daten in Bezug auf die fetale Entwicklung vor. Es bleibt somit ungewiss, ob und wie Glukagon, Somatostatin und das Pankreatische Polypeptid die fetale und plazentare Entwicklung beeinflussen können.

3 Embryonalentwicklung des Pankreas

Die Embryonalentwicklung des Pankreas beginnt in der 4. Gestationswoche und wird untergliedert in drei wesentliche Phasen: Gewebsdifferenzierung, Rotation und Fusion. Gebildet wird das Pankreas aus einer ventralen und einer dorsalen Pankreasknospe, wobei es sich um zwei endodermale Knospen des Vorderdarmes handelt. Beide Knospen befinden sich in unmittelbarer Nähe zur Leberanlage: Die dorsale Pankreasknospe liegt etwas oberhalb davon, die ventrale Knospe etwas darunter mit einer engen Beziehung zum Gallengang (8,19).

Während der nächsten zwei Gestationswochen kommt es zur Rotation, das heißt die ventrale Anlage dreht sich gemeinsam mit der Einmündung des Ductus choledochus um die Rückseite des Vorderdarmes und kommt schließlich hinter und unter der dorsalen Anlage zu liegen. Somit entspricht die ventrale Pankreasknospe dem unteren Teil des späteren Pankreaskopfes und dem Prozessus uncinatus, die dorsale Anlage bildet indes das übrige Pankreas (1,5,8).

Nach erfolgter Rotation beginnt die nächste Stufe der Entwicklung, die Fusion. Dabei kommt es zu einer Verschmelzung des Parenchyms und der Ausführungsgänge der vorderen und hinteren Pankreasknospe. In diesem Entwicklungsschritt erfolgt die Bildung des Hauptausführungsganges (Ductus pancreaticus) des Pankreas. Dieser entwickelt sich aus dem gesamten ventralen und dem distalen Anteil des dorsalen Pankreasganges (5,8,19).

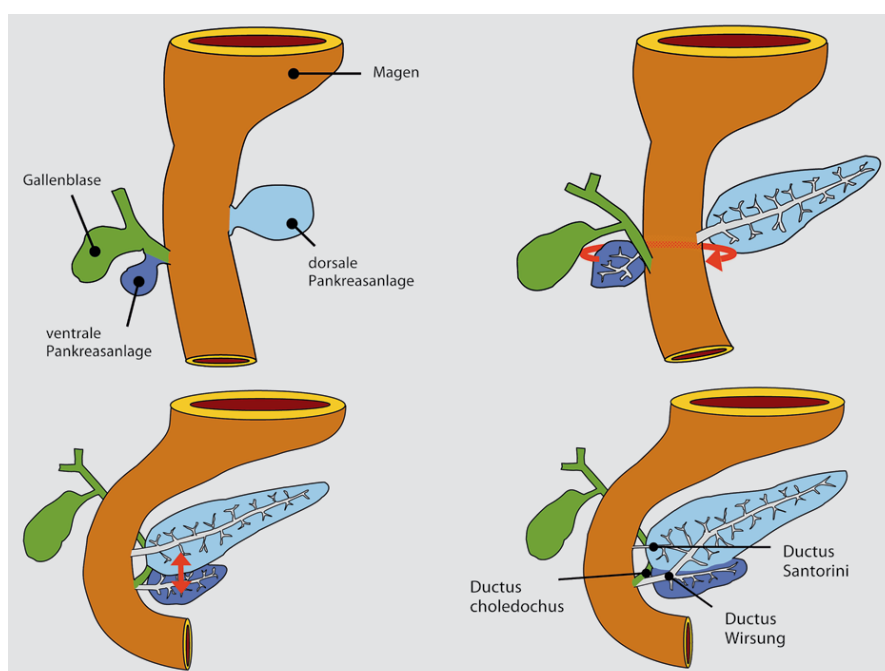


Abbildung 3: Embryonalentwicklung des Pankreas (8)

Zur selben Zeit beginnt auch die Differenzierung der epithelialen Pankreaszellen zu azinären, dukталen und endokrinen Zellen. Die azinären Zellen können ab der 14.-16. Gestationswoche nachgewiesen werden, endokrine bzw. Inselzellen sind schon wesentlich früher. Bereits in der 7. bzw. 8. Gestationswoche ist eine detektierbare Menge an fetalem Insulin vorhanden, im Fruchtwasser ist es ab der 12. Gestationswoche zu finden (8,17,19).

Die exokrinen Funktionen des Pankreas werden während der Embryonalentwicklung nur unvollständig ausgebildet und bedürfen deshalb eines postnatalen Reifungsprozesses, welcher erst im 2. Lebensjahr vollständig abgeschlossen ist. Vor allem Amylase und Lipase weisen zum Zeitpunkt der Geburt verhältnismäßig niedrige Werte auf und betragen zum Teil weniger als 1% bzw. 10% der Werte eines Erwachsenen (8).

3.1 Molekulare Steuerung der Pankreasentwicklung

Zahlreiche molekulare Mechanismen, die zur Pankreasentwicklung beitragen, sind bis heute unklar. Die beteiligten Transkriptionsfaktoren können drei verschiedenen Familien zugeordnet werden: der Homeodomain-Familie, der basic helix-loop-helix (bHLH) Familie und der winged-helix Familie (20).

Eine wesentliche Rolle scheint der mesodermale Fibroblast Growth Factor (FGF) 4 zu spielen: Er steuert die Expression spezifischer Pankreasgene im Endoderm, wodurch dessen Entwicklung überhaupt erst beginnen kann (20).

Teile der dorsalen Aorta produzieren Activin und außerdem Fibroblast growth factor 2 (FGF2). Beide bewirken eine verminderte Expression von SHH (sonic hedgehog) im Endoderm des Bereichs der dorsalen Pankreasanlage. Diese Unterdrückung des SHH ist essentiell für eine normale Pankreasentwicklung. Durch den vollständigen Verlust seiner Funktion steigt die Anzahl der endokrinen Zellen und das Pankreas nimmt an Größe zu (19,20).

Das viszerale Mesoderm induziert indes die ventrale Pankreasknospe, was zu einer verstärkten Expression des pancreatic and duodenal homeobox 1 gene (PDX1) führt. Weitere zentrale Gene für die Entwicklung des Pankreas sind die Homeobox-Gene PAX4 und PAX6. Sie sind nach derzeitigen Erkenntnissen zuständig für die Spezifizierung des endokrinen Pankreas. So differenzieren sich Zellen, welche beide Gene exprimieren zu B-Zellen, D-Zellen oder PP-Zellen, während diejenigen, die nur PAX 6 exprimieren zu A-Zellen werden (19).

Im folgenden Kapitel wird genauer auf spezifische Gene, insbesondere auf jene, welche eine Rolle in der Entwicklung einer Pankreas Agenesie spielen, näher eingegangen.

3.1.1 Pancreatic duodenal homeobox 1 (PDX1)

Das menschliche PDX1 ist ein auf Chromosom 13 lokalisiertes Gen der Homeodomain-Familie und besteht aus zwei Exons (21). Es ist unter einer Vielzahl weiterer Namen bekannt, darunter Insulin-promoter-Faktor 1 (IPF1), islet/duodenum homeobox-1 (IDX1), Somatostatin transactivating factor-1 (STF1), Insulin upstream factor-1 (IUF1) und Glucose-sensitive factor (GSF) (21,22).

PDX1 scheint eine Schlüsselrolle in der embryonalen Entwicklung des Pankreas zu spielen, da eine homozygote Mutation dieses Transkriptionsfaktors bei Mäusen und auch Menschen zu einer totalen Pankreas Agenesie führen (20,22). Seine Aufgabe besteht darin, während der Embryonalentwicklung Zellen in dem Bereich zu markieren, welcher später zum Pankreas werden soll. Im vollständig entwickelten Pankreas wird PDX1 in den B- und D-Zellen der Langerhans Inseln exprimiert und reguliert wichtige Beta-Zell-Gene. Heterozygote Veränderungen dieses Genes scheinen deshalb auch eine Rolle bei der Entstehung des Diabetes mellitus zu spielen: Durch die Mutation wäre in Folge auch die B-Zell Neogenese beeinträchtigt, das Pankreas könnte dem ständig steigenden Insulinbedarf dadurch nicht mehr gerecht werden (20,22).

3.1.2 Pankreatischer Transkriptionsfaktor-1A (PTF-1A)

Der Pankreatische Transkriptionsfaktor 1A (PTF-1A) gehört zur bHLH-Familie der Transkriptionsfaktoren. Er ist eine Untereinheit des PTF-1-Proteinkomplexes, welcher in exokrinen Zellen des Pankreas des Erwachsenen exprimiert wird. PTF-1A selbst spielt nicht nur bei Menschen sondern bei allen Säugetieren eine wichtige Rolle in der Differenzierung der endokrinen, exokrinen und duktaalen Zellen des Pankreas. Diese Tatsache wird verdeutlicht durch Studien an Mäusen mit einem PTF-1A-Null-Phenotyp: Die betroffenen Mäuse kamen mit unterdurchschnittlichem Geburtsgewicht und ohne Pankreas auf die Welt und verstarben im Durchschnitt nur 2-3 Stunden nach der Geburt. Trotz des fehlenden Pankreas konnte in diesen Mäusen allerdings Insulin und C-Peptid nachgewiesen werden: Auch ohne Vorhandensein von PTF-1A differenzierte sich ein kleiner Anteil an pankreatischen Vorläuferzellen in alle vier endokrinen Zelltypen. Diese

befanden sich im Mesenchym der Milz, wo sie bis zum Tod nach der Geburt funktionell aktiv waren und Hormone produzierten (23).

Neben seiner Rolle in der Pankreasentwicklung ist PTF-1A außerdem essentiell in der Neurogenese. In Mäusen wird es in sämtlichem, sich entwickelndem neuralen Gewebe exprimiert. Ein Nichtvorhandensein führt zu erheblichen Fehlbildungen, darunter das Fehlen von cerebellarem Gewebe (23).

Am Menschen wurde bisher von vier Familien berichtet, welche eine PTF-1A-Mutation aufweisen. Ihnen allen gemeinsam ist, dass sie neben einer ausbleibenden Pankreasentwicklung auch schwere neurologische Defekte, darunter vor allem eine Agenesie des Cerebellums aufwiesen (24).

3.1.3 GATA6

GATA6 ist ein Zinkfinger-Transkriptionsfaktor, welcher vor allem in der Entwicklung des Gastrointestinaltraktes, aber auch des kardialen und hämatopoetischen Systems eine große Bedeutung hat. Auch das Pankreas selbst ist in seiner Entwicklung von GATA6 abhängig: Diese fungiert als Enhancer-Element und bindet an den hepatocyte-nuclear factor 4 alpha (HNF4-alpha), welcher wiederum eine Schlüsselrolle in der Pankreasbildung und Beta-Zell-Funktion spielt. Durch ausbleibende Aktivierung von HNF4-alpha, bedingt durch eine Mutation des GATA6-Transkriptionsfaktors, kommt es zu einer Agenesie des Pankreas (25).

Im Gegensatz zu PDX1 und PTF-1A, welche homozygote Mutationen aufweisen müssen, damit Pankreasentwicklung ausbleibt, genügt bei GATA6 bereits eine heterozygote Mutation. Diese wird in den meisten Fällen nicht vererbt, sondern tritt de novo auf. Die inaktivierende GATA6-Mutation wird als die häufigste Ursache der Pankreas-Agenesie beim Menschen angeführt. So weisen in einer Studie mehr als die Hälfte der Betroffenen (etwa 56%) eben diese auf (26).

Patientinnen und Patienten mit einer solchen Mutation weisen neben einem fehlenden Pankreas besonders häufig Malformationen des kardialen Systems auf. Zu nennen sind hierbei vor allem der Atriumseptum-Defekt (ASD), der Ventrikelseptum-Defekt (VSD) und die Fallot'sche Tetralogie. Weiters konnten Fehlbildungen der Gallenwege, Hernien, neurokognitive und endokrine Störungen beobachtet werden, was verdeutlicht, wie wichtig GATA6 in der Entwicklung einer Vielzahl an Organsystemen ist (25,26).

3.1.4 TCF2/HNF-1 beta

Der „hepatocyte nuclear factor-1 beta“ (HNF-1beta) übernimmt eine Schlüsselrolle in der Entwicklung einer Vielzahl an Organsystemen, darunter vor allem Nieren, Leber, Pankreas, Lunge, Darm und Genitalsystem. Kodiert wird er durch den Transkriptionsfaktor 2 (TCF2), welcher selbst die Hauptursache für monogenetische Entwicklungsstörungen der Niere darstellt und im Falle einer heterozygoten Mutation zu einem MODY Typ 5 führt. Über den Zusammenhang zwischen TCF2-Mutationen und Pankreasmalformationen ist bisher nur sehr wenig bekannt, lediglich drei Fälle wurden publiziert. Alle drei Feten wiesen bilateral vergrößerte multizystische Nieren auf, weswegen alle drei Schwangerschaften vorzeitig beendet werden mussten. In der anschließenden Autopsie konnte bei zwei der Feten zusätzlich eine Agenesie des Pankreas, bei einem eine Hypoplasie diagnostiziert werden (27).

Der Erbgang des TCF2-Gens ist autosomal-dominant. Doch lediglich in einem der Fälle handelte es sich tatsächlich um eine väterlich vererbte, heterozygote Mutation. In beiden anderen Fällen trat sie de novo auf (27).

3.2 Störungen der Pankreasentwicklung

Betrachtet man die Embryonalentwicklung des Pankreas, so kann man diese grob in drei wichtige Schritte unterteilen: Gewebsdifferenzierung, Rotation und Fusion. Die meisten der kongenitalen Fehlbildungen resultieren aus einer Störung eines dieser Teilbereiche. Störungen von Differenzierung und Rotation kommen hierbei seltener, Fusionsanomalien häufiger vor. Beispiele für Differenzierungsanomalien sind die A-/Hypoplasie des Pankreas und das ektope Pankreas. Ein Vertreter für die Rotationsanomalien ist das Pankreas anulare und zu den Fusionsanomalien gehört zum Beispiel das Pancreas divisum. Weitere Anomalien sind unter anderem angeborene Pankreaszysten und pankreatikobiliäre Mündungsanomalien. All diese Fehlbildungen wirken sich je nach ihrem Schweregrad mehr oder weniger auf die fetale Entwicklung aus: während ein Pancreas anulare lebenslänglich asymptomatisch bleiben kann, stellt eine vollständige Agenesie dieses Organes eine massive Beeinträchtigung für die gesamte fetoplazentare Entwicklung dar, die oft letal verläuft (8).

4. Die Pankreasagenesie

Unter einer Agenesie oder auch Aplasie des Pankreas versteht man die vollständige Nichtanlage dieses Organes im Rahmen der Embryonalentwicklung. Eine mildere Form davon stellt die Hypoplasie des Pankreas dar, bei der lediglich Pankreaskörper und Pankreasschwanz in ihrer Entwicklung beeinträchtigt sind. Beide Formen kommen beim Menschen äußerst selten vor und manifestieren sich je nach Ausprägungsgrad der Agenesie unterschiedlich schwer (8).

4.1 Ätiologie

Bis heute ist die Ätiologie dieser Erkrankung nicht vollständig geklärt, verschiedenste genetische Prozesse scheinen aber die Hauptrolle dabei zu spielen: Vor allem Mutationen des Transkriptionsfaktors GATA6, des Pancreatic duodenal homeobox 1 Gens (PDX1) und des Pankreatischen Transkriptionsfaktor 1 (PTF-1) konnten bei Betroffenen festgestellt werden (8) (siehe auch Kapitel 3.1).

4.2 Symptomatik

Die betroffenen Kinder weisen in den allermeisten Fällen eine schwerwiegende intrauterine Wachstumsrestriktion (IUGR) auf. Nach der Geburt können bereits abnorm hohe Blutzuckerwerte festgestellt werden, hierbei spricht man von einem neonatalem Diabetes mellitus. Weiters kommt es im Rahmen der exokrinen Pankreasinsuffizienz häufig zu ausgeprägtem Fettstuhl. Oftmals tritt das Fehlen des Pankreas kombiniert mit anderen Fehlbildungen auf, wobei vor allem kongenitale Herzfehler und Störungen des Kleinhirns zu erwähnen sind (8).

4.3 Diagnostik

Eine genaue Abklärung ist bei allen Neugeborenen mit einem neonatalen Diabetes mellitus erforderlich. Ist dieser Diabetes permanent und bessert sich trotz adäquater Ernährung und Insulintherapie die Wachstumsrestriktion nicht, wird das betroffene Kind auf das Vorliegen einer exokrinen Pankreasinsuffizienz untersucht. Diese Untersuchung spielt eine Schlüsselrolle in der Diagnostik der Pankreas Agenesie: Liegt bei einem Neugeborenen

eine endokrine und exokrine Pankreasinsuffizienz vor, ist dies hochverdächtig für das Fehlen des Pankreas (28).

Die definitive Diagnose einer Pankreasagenesie wird daraufhin durch bildgebende Verfahren gestellt. Zur Verfügung stehen hierbei die Sonografie, Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) und endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) (8).

Mögliche Differentialdiagnosen der Pankreas Agenesie sind andere Syndrome, welche ebenfalls mit einem permanenten neonatalen Diabetes einhergehen. Zu nennen ist hier zum Beispiel das IPEX-Syndrom, eine seltene Autoimmunerkrankung, welche sich durch einen neonatalen Diabetes mellitus, wässrigen Durchfall, Ileus, Endokrinopathien, sowie Erkrankungen des hämatologischen Systems und der Haut manifestiert. Zusätzlich weisen betroffene Kinder, wie bei einer Pankreas-Agenesie, eine intrauterine Wachstumsretardierung auf und werden meist mit einem reduzierten Geburtsgewicht und einer verminderten Größe geboren (28-30).

Weiters in Frage kommen außerdem eine Pankreas-Hypoplasie, eine Zöliakie, das Wolcott-Rallison-Syndrom, Mutationen im Glucokinase-Gen, im HNF-1 β -Gen oder im Transkriptionsfaktor GLIS3-Gen (28,29).

4.4 Therapie

Die Therapie hängt ab von der klinischen Symptomatik. Im Wesentlichen besteht sie in der Substitution von Insulin sowie von Verdauungsenzymen. Werden zusätzliche Fehlbildungen diagnostiziert, sollten diese operativ korrigiert werden, damit das betroffene Kind die bestmögliche Prognose hat (8,28).

4.5 Prognose

Galt eine vollständige Pankreasagenesie im letzten Jahrhundert häufig noch als nicht mit dem Leben vereinbar, ist es heute durch gute Substitutionstherapie möglich mit dieser Fehlbildung zu leben. Durch die Insulingabe stellt sich bei den meisten Patientinnen und Patienten ein Aufholwachstum ein und sie entwickeln sich in weiterer Folge wie jedes andere Kind. Ein weiteres prognostisches Kriterium ist die Diagnostik: Durch moderne apparative Methoden kann eine Pankreas Agenesie früher und besser detektiert werden. Dadurch ist es möglich das Kind bereits von Anfang an optimal zu betreuen und zu behandeln (8,28).

Das Ziel dieser Arbeit ist es, nach dieser theoretischen Einführung über das Organ Pankreas an sich, darzulegen, welche wichtige Rolle dieses Organ in der fetoplazentaren Entwicklung spielt. Es soll untersucht werden, welche Konsequenzen ein vollständiges Fehlen des Pankreas für den Fetus und die Plazenta nach sich zieht. Weiters wird das Vorliegen eventueller geschlechterspezifischer Unterschiede und Unterschiede zwischen Früh- und Reifgeborenen in Bezug auf Geburtsgewicht, Größe, Schädelumfang, Ponderal-Index, Komorbiditäten und Mortalität aufgezeigt.

5. Material und Methoden

Die verwendete Methodik zur Erstellung dieser Arbeit setzt sich aus zwei Hauptkomponenten zusammen: Einerseits die Suche und Auswertung relevanter Fallberichte zum Thema Pankreas Agenesis und andererseits eine klassische Literaturrecherche zur Erstellung einer theoretischen Basis.

5.1 Fallberichte

Ab April 2015 erfolgte die Suche nach Fallberichten über die Pankreasagenesie. Sieben davon wurden bereits aus dem persönlichen Fundus von Ao.Univ.-Prof. Dr. Gernot Desoye zur Verfügung gestellt. Mittels einer Recherche über die Datenbank „PubMed“, sowie das Überprüfen der Quellenangaben bereits gefundener Literatur, konnten insgesamt 22 relevante Fallberichte zu diesem Thema gesammelt werden (28,29,31-49). Dazu wurden die Keywords „Pancreatic Agenesis“, „Absence of pancreas“, „Pancreatic Agenesis NOT dorsal“ und „Case report pancreatic Agenesis“ in verschiedenen Kombinationen verwendet. Berücksichtigt wurden Publikationen in Englisch, Deutsch und Französisch von 1969 bis 2014. Aktuellere Fallberichte lagen zum Zeitpunkt der Recherche noch nicht vor. Nach einer ersten Durchsicht der Fälle wurde eine Tabelle im Programm „Excel“ angelegt, um die einzelnen Kasuistiken besser miteinander vergleichbar zu machen. Dabei wurden insgesamt 18 Parameter als relevant für einen Vergleich erachtet:

- Geschlecht
- Schwangerschaftswoche
- Konsanguinität der Eltern
- Geburtsgewicht
- Perzentile des Geburtsgewichts
- Geburtsgröße
- Schädelumfang
- APGAR-Score
- Blutglukose-Maximum
- Insulin
- C-Peptid
- Serum-Amylase
- Serum-Lipase
- Vorliegen einer PDX1-Mutation
- Plazentagewicht
- Sonstige klinische Auffälligkeiten
- Familiengeschichte
- Weiterer Verlauf

Jeder der Fallberichte wurde nach den oben genannten Parametern durchsucht und die vorhandenen Daten in die Tabelle eingefügt.

Im nächsten Schritt galt es die Tabelle, im Sinne einer besseren Vergleichbarkeit, zu vervollständigen und dazu die Autoren der Berichte zu kontaktieren, um eventuell vorhandene zusätzliche Daten zur Verfügung zu stellen. Dazu war es zuallererst nötig, die Kontaktdaten der Autoren ausfindig zu machen. Bei Berichten ab dem Jahr 2000 befand sich auf den meisten Publikationen eine E-Mail-Adresse für weitere Korrespondenz. Für sämtliche ältere Studien erfolgte eine Internet-Recherche mittels klassischen Suchmaschinen wie „Google“.

Insgesamt konnten 16 Autoren oder Co-Autoren ausfindig gemacht werden. In sechs Fällen konnte trotz intensiver Recherche kein Kontakt zu den Autoren hergestellt werden, weswegen als Alternative der aktuelle Vorstand der jeweiligen Abteilung kontaktiert wurde.

Mit Juli 2015 begann das Versenden der E-Mails an die betreffenden Personen. Diese enthielten zusätzlich eine, für jeden Fall individuelle, „Excel“-Tabelle, in welche die Autoren ihre Daten eintragen und diese schließlich retournieren sollten.

Bis September 2015 stellten drei der kontaktierten Personen zusätzliche Daten zur Verfügung, an die übrigen Autoren wurde dieselbe E-Mail mit der Bitte um zusätzliche Daten erneut versandt.

Bis Februar 2016 wurden keine weiteren Daten mehr bereitgestellt. Von neun Autoren erfolgte eine Rückmeldung, davon waren in sechs Fällen keine der benötigten Daten vorhanden. Damit wurde die Datensammlung abgeschlossen, die statistische Auswertung erfolgte mit allen bis dahin gesammelten Daten. Für die Auswertung wurden die am häufigsten angegebenen und am wichtigsten für einen Vergleich erscheinenden Parameter ausgewählt. Diese sind in Tabelle 1 ersichtlich:

Parameter	Anzahl der Angaben	Häufigkeit der Angaben
Geschlecht	20	90%
Schwangerschaftswoche	22	100%
Konsanguinität der Eltern	17	77%
Geburtsgewicht	22	100%
Geburtsgröße	16	73%
Schädelumfang	11	50%
Vorliegen einer PDX1-Mutation	10	45%
Plazentagewicht	3	14%
Sonstige klinische Auffälligkeiten	18	82%
Outcome	22	100%

Tabelle 1: Parameter der statistischen Datenauswertung inklusive ihrer Anzahl und Häufigkeit

5.2 Literaturrecherche

Die zweite wesentliche Methodik zur Erstellung dieser Arbeit stellte eine klassische Literaturrecherche dar, welche wie folgt angelegt war:

Als Hauptquelle der Literatur diente die medizinische Datenbank „PubMed“ des NCBI („National Center for Biotechnology Information“). Diese wurde im Zeitraum von April bis März 2016 nach folgenden Stichwörtern in unterschiedlicher Kombination durchsucht:

- Pancreatic Agenesis
- Pancreatic Agenesis NOT dorsal
- Absence of pancreas
- Pancreatic development
- Failure of pancreatic development
- Pancreas duodenum homeobox gene 1
- Insulin AND fetoplacental growth
- Regulation of fetoplacental growth

Berücksichtigt wurden ausschließlich englischsprachige Artikel von 1998 bis 2016, welche im Volltext als Angehöriger der Medizinischen Universität Graz frei zugänglich waren. Sowohl die „MeSH-Builder“-Funktion als auch die Option der „related articles“ erwies sich als hilfreich und kam zur Anwendung.

Zur Erstellung der Einführung und einem Überblick über das Organ Pankreas kamen zudem medizinische Lehrbücher aus den Fächern Anatomie, Physiologie, Histologie, Biochemie, Pathologie, Embryologie und Gastroenterologie (1-12,19) zum Einsatz.

Insgesamt wurden für die Erstellung dieser Arbeit 53 Quellen verwendet.

5.3 Statistische Auswertung der Ergebnisse

Zur statistischen Auswertung der gesammelten Daten wurden das Programm IBM SPSS Statistics Version 22 für Windows, sowie das Programm Excel 2010 herangezogen.

Sämtliche relevanten Daten aus den Fallberichten wurden, getrennt nach männlich und weiblich, in eine Tabelle eingefügt. Für Geburtsgewicht, Geburtsgröße und Schädelumfang wurden mittels eines Berechnungsprogrammes (50) die Perzentilen für die jeweiligen Schwangerschaftswochen für Mädchen und Jungen bestimmt. Für die Berechnung der Perzentilen des Plazentagewichtes und der Placental-weight-to-birth-weight-Ratio wurde eine Tabelle mit angegebenen Normwerten für die 3., 10., 25., 50., 75., 90. und 97. Perzentile jeweils für Mädchen und Jungen herangezogen (51). Um jede einzelne Perzentile zu berechnen, wurde der Abstand zwischen den angegebenen Normwerten als linear angenommen und dadurch die dazwischen gelegenen Perzentilen interpoliert.

Im Anschluss daran wurden die Mediane der Perzentilenwerte berechnet und verglichen, um festzustellen, ob Unterschiede zwischen den beiden Geschlechtern bestehen.

Zusätzlich zur Betrachtung nach Geschlechtern getrennt wurde das Patientengut unterteilt in Kinder, welche bis zur 35.Schwangerschaftswoche geboren wurden und Kinder, welche nach der 35.Schwangerschaftswoche zur Welt kamen. Auch für diese beiden Kollektive erfolgte eine Berechnung der Mediane der Perzentilen und ein anschließender Vergleich.

Als weiteres Maß für fetales Wachstum wurde der Ponderal Index (PI) nach folgender Formel berechnet: $PI = \text{Gewicht in Gramm} \times 10 / \text{Größe in Zentimetern}^3$ (52).

Sämtliche zu vergleichende Daten wurden schließlich in das Programm SPSS Statistics eingefügt und durch einen Mann-Whitney U-Test überprüft, ob zwischen den jeweiligen Gruppen signifikante Unterschiede vorliegen. Als Signifikanzniveau wurde dabei $p < 0,05$ angenommen.

Anschließend wurden durch die oben genannten Programme Diagramme und Tabellen zur besseren Veranschaulichung erstellt und in diese Arbeit integriert.

6. Ergebnisse

6.1 Genetische Ursachen

Da eine PDX1-Mutation als mögliche Ursache einer Pankreasagenesie diskutiert wird, finden sich vor allem in den aktuelleren Fallberichten Angaben über Untersuchungen ob die betroffenen Kinder eine solche Mutation aufweisen. In zwölf Fällen wurde eine solche Untersuchung durchgeführt, davon sind fünf der Betroffenen Mädchen und sieben Jungen (29,37,39-47). Bei drei der Untersuchten (25%), nämlich bei zwei Mädchen und einem Jungen konnte eine solche Mutation tatsächlich nachgewiesen werden (37,39,41,46). Bei den übrigen drei Mädchen und sechs Jungen konnte diese Mutation als Ursache der Erkrankung nicht nachgewiesen werden.

Als weitere genetische Ursachen werden vor allem eine GATA6-Mutation, eine Mutation des PTF-1A-Gens und eine HNF-1 β -Mutation in der Literatur diskutiert. In vier der Fallberichte (29,43,44,47) werden Veränderungen des PTF-1A-Gens untersucht, es lassen sich aber in keinem der vier Fälle Veränderungen nachweisen. Eine Untersuchung des HNF-1 β -Gens ist in einem Fall angegeben, auch hier können keine Veränderungen des Gens nachgewiesen werden, welche als Ursache der Pankreas Agnesie in Frage kommen (29). In einem Fallbericht wird das Vorliegen einer GATA6-Mutation erfolgreich überprüft und diese Mutation als ursächlich für die Erkrankung postuliert (49). In den übrigen Fallberichten wurden keine genetischen Untersuchungen dazu durchgeführt, Studien führen diese Mutation aber als den häufigsten Auslöser der Pankreas Agnesie an (26). Laut einer Studie, welche von einer Pankreas-Agenesie betroffene Kinder auf das Vorliegen einer GATA-6-Mutation untersucht, weisen 56% der erkrankten Kinder eben diese Mutation auf (26).

Mutation	durgeführte Untersuchungen	Mutation gefunden
PDX1	12	3
PTF-1A	4	0
HNF-1 β	1	0
GATA6	1	1

Tabelle 2: Untersuchte genetische Mutationen und deren Häufigkeit

6.2 Deskriptive Statistik

Nach intensiver Recherche können insgesamt 22 beschriebene Fälle einer Pankreas-Agenesie ausgemacht und zum Vergleich herangezogen werden (28,29,31-49). Das Patientengut setzt sich zusammen aus elf weiblichen und neun männlichen Betroffenen, in zwei Fällen (32,35) ist das Geschlecht unbekannt. Dies entspricht einer Verteilung von 50% weiblichen Patientinnen, 41% männlichen Patienten und 9% Patienten und Patientinnen unbekanntem Geschlechts.

Weiters wird im Hinblick auf genetische Erkrankungen berücksichtigt, ob eine Blutsverwandtschaft (Konsanguinität) der Eltern vorliegt, was bei zwei der Mädchen (33,43) und vier der Jungen (43-45) der Fall war.

Die Dauer der Schwangerschaft beträgt bei den Mädchen im Mittel 37 Wochen, wobei sich die Spanne von der 33. bis zur 41. Schwangerschaftswoche erstreckt. Die männlichen Patienten sind zwischen der 35. und 40. Schwangerschaftswoche geboren, der Mittelwert liegt hier bei der 38. Schwangerschaftswoche.

Eine detaillierte Darstellung dieser Daten findet sich in Tabelle 3 sowie Tabelle 5.

Patientengut	Anzahl	%
weiblich	11	50
männlich	9	41
unbekannt	2	9

Konsanguinität	Anzahl	%
weiblich	2	18
männlich	4	44

Schwangerschaftsdauer (in Wochen)	Mittelwert	Spannweite
weiblich	37	33-41
männlich	38	35-40

Tabelle 3: Verteilung des Patientenguts, Vorliegen einer Konsanguinität und durchschnittliche Schwangerschaftsdauer

Außerdem erfolgt eine Aufschlüsselung der geografischen Herkunft der Patientinnen und Patienten, die Ethnizität ist nicht in allen Fallberichten angegeben und wird daher nicht berücksichtigt. Sechs der Kinder stammen aus der amerikanischen Population (27%), zwei aus dem asiatischen Gebiet (9%), neun aus Europa (41%) und fünf der Kinder entstammen dem Nahen Osten (23%). Eine genauere Aufschlüsselung ist in Tabelle 4 ersichtlich.

Herkunft	gesamt	weiblich	männlich
Amerikanisch	6*	2	2
Asiatisch	2	2	0
Europäisch	9	6	3
Naher Osten	5	1	4

Tabelle 4: Verteilung der geografischen Herkunft des Patientenguts

*bei zwei Kindern wurde das Geschlecht nicht angegeben

Autor	Geschlecht	SSW	Konsanguinität
Dourov et al. (31)	weiblich	33	/
Sherwood et al. (32)	/	40	ja
Mehes et al. (33)	weiblich	40	ja
Dodge et al. (34)	männlich	39	nein
Lemons et al. (35)	/	41	/
Howard et al. (36)	männlich	40	nein
Wright et al./Stofferst et al. (37,39)	weiblich	41	/
Voldsgaard et al. (38)	weiblich	37	nein
Verwest et al. (40)	männlich	40	nein
Schwitzgebel et al. (41)	weiblich	40	nein
Ashraf et al. (42)	weiblich	40	nein
Baumeister et al. (28)	weiblich	32	nein
Chen et al. (43)	männlich	39	ja
	weiblich	39	ja
	männlich	38	ja
Taha et al. (44)	männlich	35	ja
Samaee et al. (45)	männlich	40	ja
Thomas et al. (46)	männlich	37	/
Seick Barbarini et al. (29)	weiblich	34	nein
Salina et al. (47)	männlich	35	nein
Nakao et al. (48)	weiblich	37	nein
Suzuki et al. (49)	weiblich	37	/

Tabelle 5: chronologischer Überblick über die Fallberichte in Bezug auf Geschlecht, SSW, Konsanguinität

/ = keine Angabe vorhanden

6.3 Allgemeine Beobachtungen zu Geburtsgewicht, Geburtsgröße und Schädelumfang

Vor der differenzierten Betrachtung der Parameter Geburtsgewicht, -größe und Schädelumfang nach Geschlechtern oder Schwangerschaftswochen gegliedert, erfolgt eine Zusammenfassung der gemessenen Werte. Als Maßeinheit werden die Perzentilen der jeweiligen Schwangerschaftswoche herangezogen. Zwei der Fallberichte (32,35) werden in dieser Aufstellung nicht berücksichtigt, in ihren Fällen können wegen einer fehlenden Geschlechtsangabe keine Perzentilen berechnet werden.

Für das Geburtsgewicht stehen 20 gemessene Werte zur Verfügung. Diese erstrecken sich von <0,01.Perzentile bis zur 32.Perzentile. Der Median liegt auf der 0,2.Perzentile.

In 13 Fällen kann die Geburtsgröße aus den Fallberichten entnommen werden. Die Werte der Perzentilen liegen zwischen der <0,01.Perzentile und der 26.Perzentile. Der Median der Geburtsgröße ist die 0,4.Perzentile.

Angaben zum Schädelumfang liegen in neun Fällen vor. Hierbei befinden sich die Werte zwischen der 0,2. Und der 70.Perzentile. Den Median bildet die 15.Perzentile.

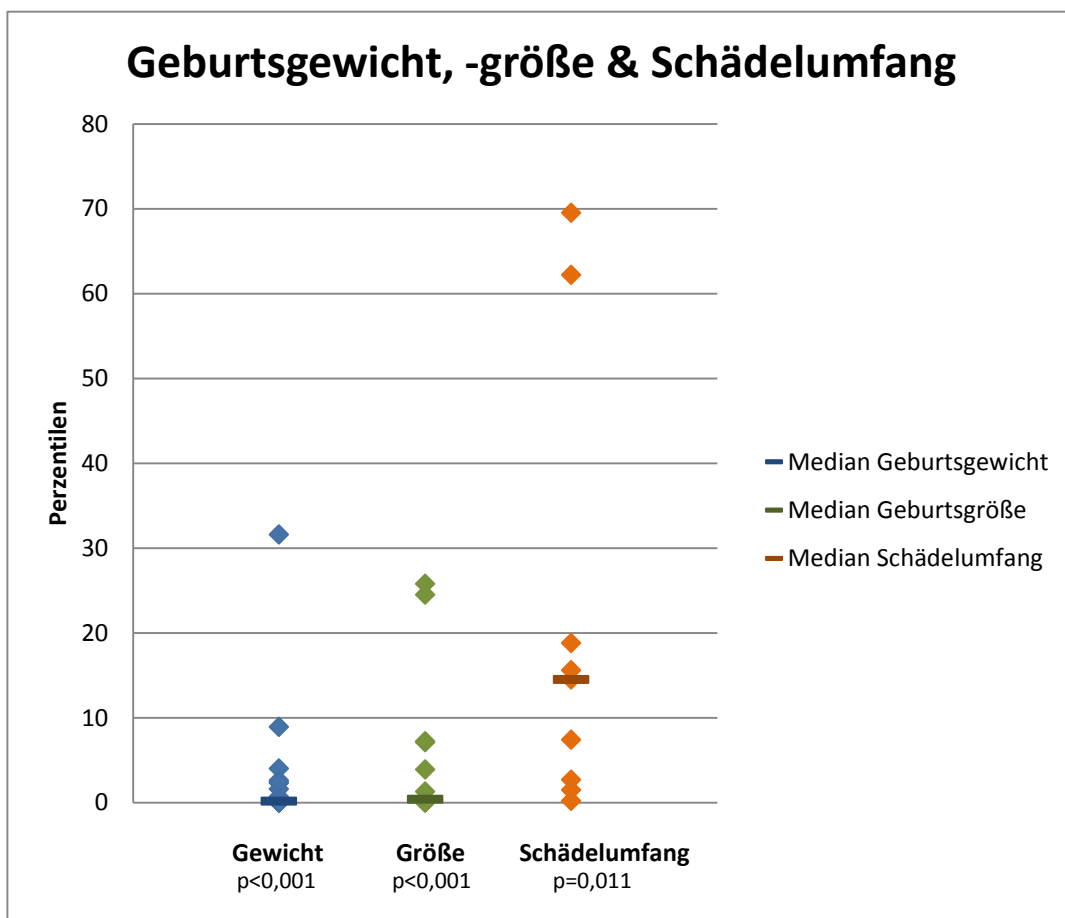


Abbildung 4: Perzentilen von Geburtsgewicht, Geburtsgröße und Schädelumfang und deren Mediane

6.4 Geburtsgewicht

Zur Beurteilung des Geburtsgewichtes wird das Kollektiv in männliche und weibliche Neugeborene unterteilt (28,29,31,33,34,36-49). Die beiden Kinder unbekanntes Geschlechtes (32,35) werden wegen mangelnder Referenzwerte aus dieser Aufstellung exkludiert.

Die Mädchen kommen im Durchschnitt in der 37. Schwangerschaftswoche auf die Welt. Ihr Geburtsgewicht beträgt zwischen 1,01kg und 2,4 kg, der Median beträgt 1,61kg. Die Berechnung der Perzentilen ergibt, dass die weiblichen Betroffenen zwischen der 31. und <0,1. Perzentile liegen, der Median liegt hier bei der 0,1. Perzentile.

Die Jungen kommen im Mittel in der 38. Schwangerschaftswoche auf die Welt. Ihr Geburtsgewicht erstreckt sich von 1,5 bis 2,8kg, der Median beträgt 1,8kg. Damit ergeben sich für die Perzentilen Werte zwischen der 9. und <0,1. Perzentile. Im Median liegt für das Geburtsgewicht der Jungen auf der 0,3. Perzentile.

Bei der Überprüfung auf geschlechterspezifische Unterschiede wird als Nullhypothese angenommen, dass es keinen Unterschied zwischen den Perzentilen beider Geschlechter gibt. Die statistische Berechnung ergibt einen Signifikanzwert von $p=0,941$ bei einem Signifikanzniveau von $p>0,05$. Somit ist die Nullhypothese beizubehalten, es gibt keinen Unterschied zwischen Mädchen und Jungen.

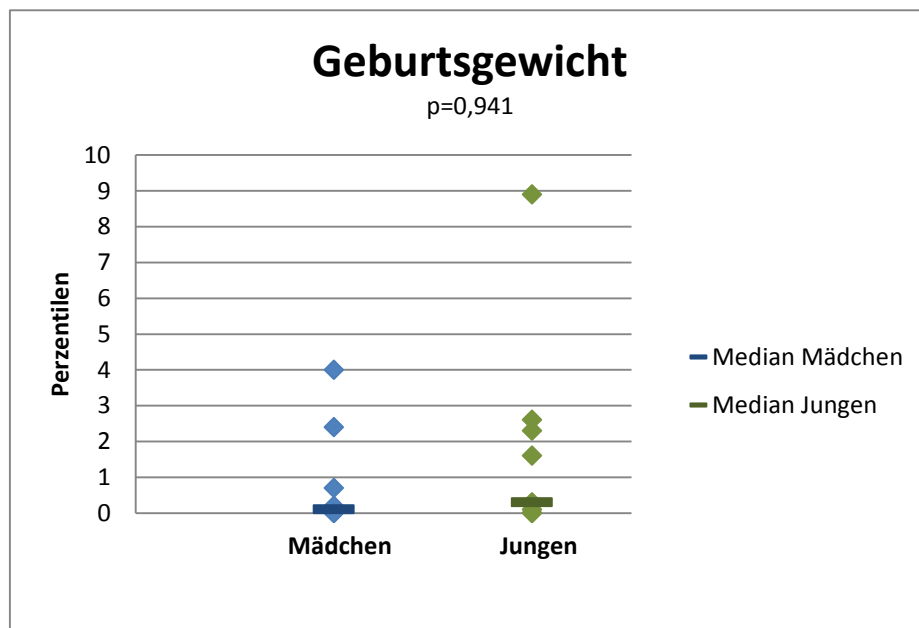


Abbildung 5: Perzentilen des Geburtsgewichtes von Mädchen und Jungen (im Sinne einer besseren Übersichtlichkeit wurde ein Ausreisser (32. Perzentile) (31) in dieser Darstellung nicht berücksichtigt)

Die geschlechterunabhängige Betrachtung des Geburtsgewichtes für Neugeborene vor und nach der 35.Schwangerschaftswoche liefert folgendes Ergebnis: Fünf Kinder sind zwischen der 32. und 35.SSW geboren. Der Median ihres Geburtsgewichtes beträgt 1,62kg, der Median der Perzentilen liegt auf der 2,6. Perzentile (28,29,31,44,47).

Die Fallzahl für Kinder, welche nach der 35.SSW geboren sind beträgt 15. Der Median des Geburtsgewichtes liegt in diesem Fall bei 1,75kg, jener der Perzentilen liegt auf der 0,1.Perzentile.

Die Überprüfung, ob es einen signifikanten Unterschied zwischen den Perzentilen dieser beiden Gruppen gibt, liefert einen Wert von $p=0,008$. Es besteht somit ein relevanter Unterschied zwischen jenen Kindern, die vor und jenen, die nach der 35. SSW geboren wurden.

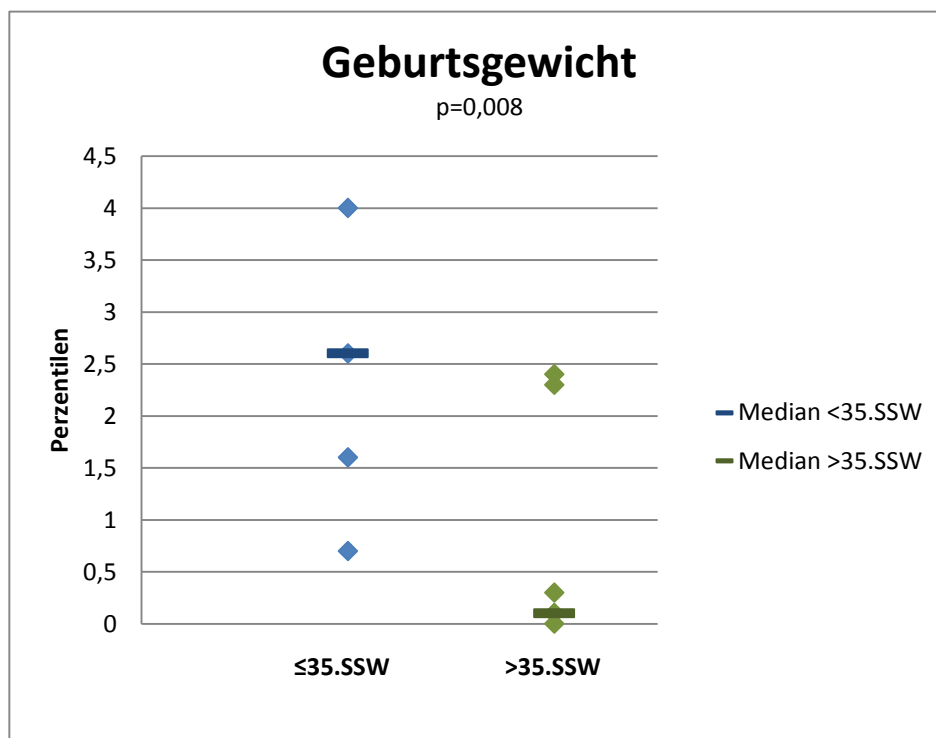


Abbildung 6: Perzentilen des Geburtsgewichtes vor und nach der 35.Schwangerschaftswoche (im Sinne einer besseren Übersichtlichkeit wurden zwei Ausreisser (32. bzw. 9.Perzentile) (31,43) in dieser Darstellung nicht berücksichtigt)

6.5 Geburtsgröße

Auch die Geburtsgröße der Betroffenen wird zunächst nach Geschlechtern getrennt verglichen. Da die Geburtsgröße nicht in allen Publikationen angegeben war, ergibt sich für die Mädchen eine Fallzahl von neun und für die Jungen eine Fallzahl von vier (28,29,31,34,36-38,41,45,47-49).

Die Mädchen sind zwischen 36cm und 44cm groß, der Median beträgt 41cm. Die berechneten Perzentilen für die Geburtsgröße liegen zwischen der 26. und unter der 0,1.Perzentile, der Median liegt in diesem Fall auf der 0,4.Perzentile.

Bei den Jungen erstreckt sich die gemessene Geburtsgröße von 39cm bis 48cm, der Median beträgt hier 43cm. Dafür ergeben sich Perzentilen zwischen der 25. und unter der 0,1.Perzentile. Der Median der Perzentilen der Jungen liegt auf der 4.Perzentile.

Die Berechnung, ob zwischen beiden Geschlechtern ein relevanter Unterschied der Perzentilen der Geburtsgröße besteht, liefert einen Wert von $p=0,94$. Die Nullhypothese wird somit beibehalten, es besteht kein signifikanter geschlechterspezifischer Unterschied.

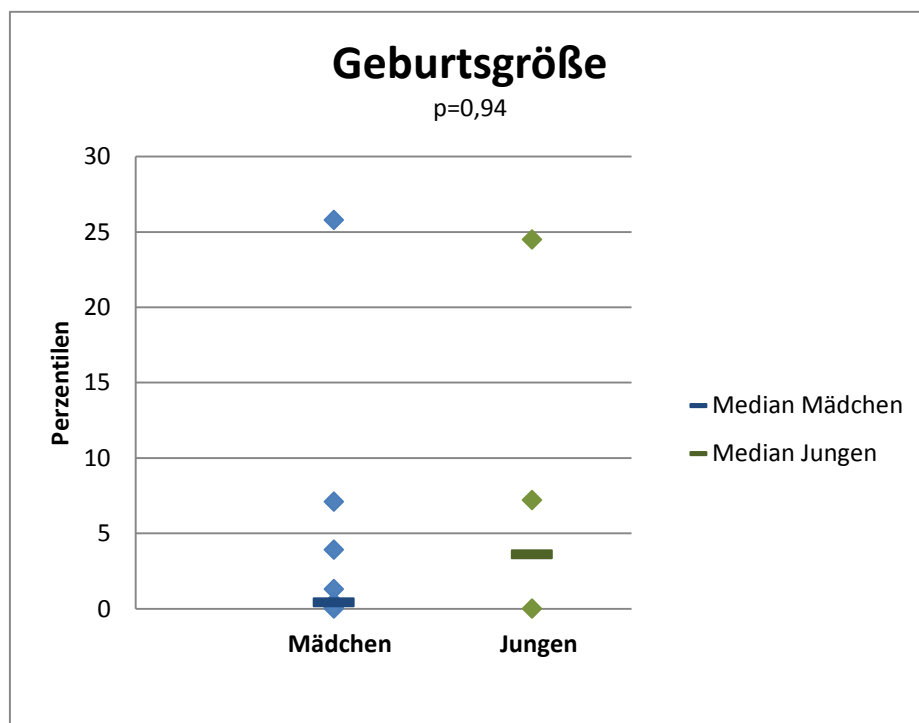


Abbildung 7: Perzentilen der Geburtsgröße nach Geschlechtern getrennt

Bei der Unterteilung des Patientenguts in Neugeborene, welche vor und nach der 35. SSW geboren sind, ergibt sich für vor der 35.SSW geborene Kinder eine Fallzahl von vier, nach der 35.SSW sind neun Kinder geboren.

Für die Neugeborenen vor der 35.SSW liegt der Median der Körperlänge bei 41,5 cm, was der 16.Perzentile entspricht. Der Median für die Kinder nach der 35.SSW beträgt 41cm. Er liegt somit auf der 0,1.Perzentile.

Die Überprüfung der Hypothese, ob ein Unterschied zwischen den Perzentilen vor und nach der 35.SSW besteht, liefert einen p-Wert von $p=0,02$. Die Nullhypothese ist zu verwerfen, es besteht somit ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

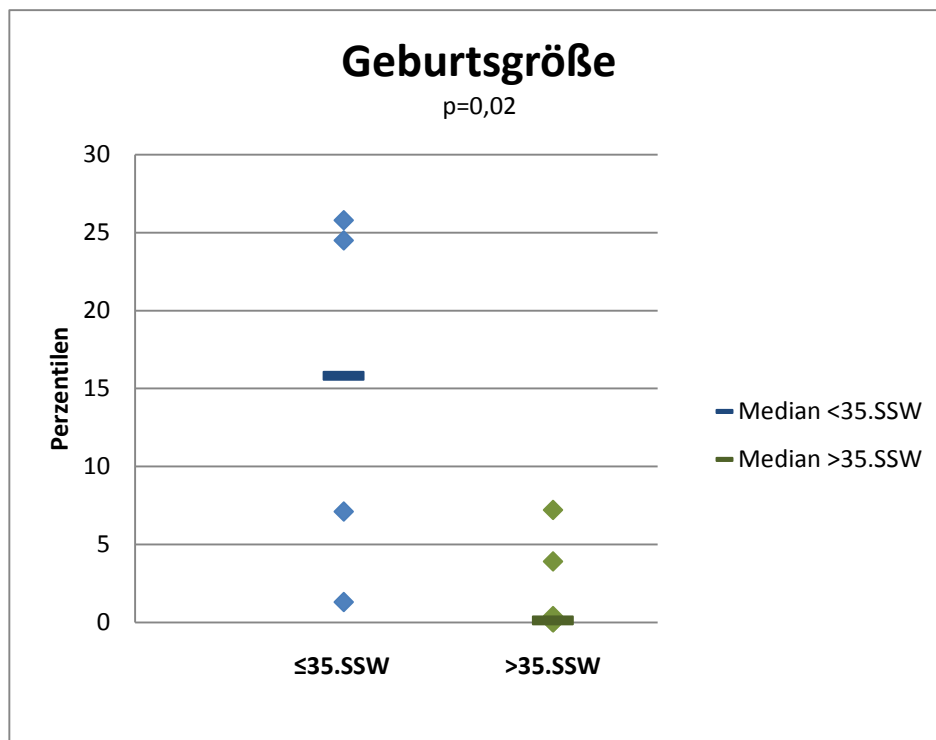


Abbildung 8: Perzentilen der Geburtsgröße vor und nach der 35. Schwangerschaftswoche

6.6 Ponderal-Index

Als weiteres Maß für fetales Wachstum dient der Ponderal Index (PI), ein Maß vergleichbar mit dem Body Mass Index (52). Dieses lässt sich für acht Mädchen und vier Jungen berechnen, alle übrigen Fälle beinhalten nicht alle dafür benötigten Daten (28,29,31,34,36-38,41,42,45,47-49).

Für die Mädchen liefert die Berechnung Werte zwischen $1,7 \text{ g/cm}^3$ und $2,99 \text{ g/cm}^3$. Der Median beträgt $2,235 \text{ g/cm}^3$ wobei der Median der 50.Perzentilen für die jeweiligen SSW $2,63 \text{ g/cm}^3$ ergibt.

Die Jungen liegen zwischen $1,76 \text{ g/cm}^3$ und $3,59 \text{ g/cm}^3$. Der Berechnung des Medians ergibt $2,2 \text{ g/cm}^3$, der Median der 50.Perzentilen beträgt $2,74 \text{ g/cm}^3$.

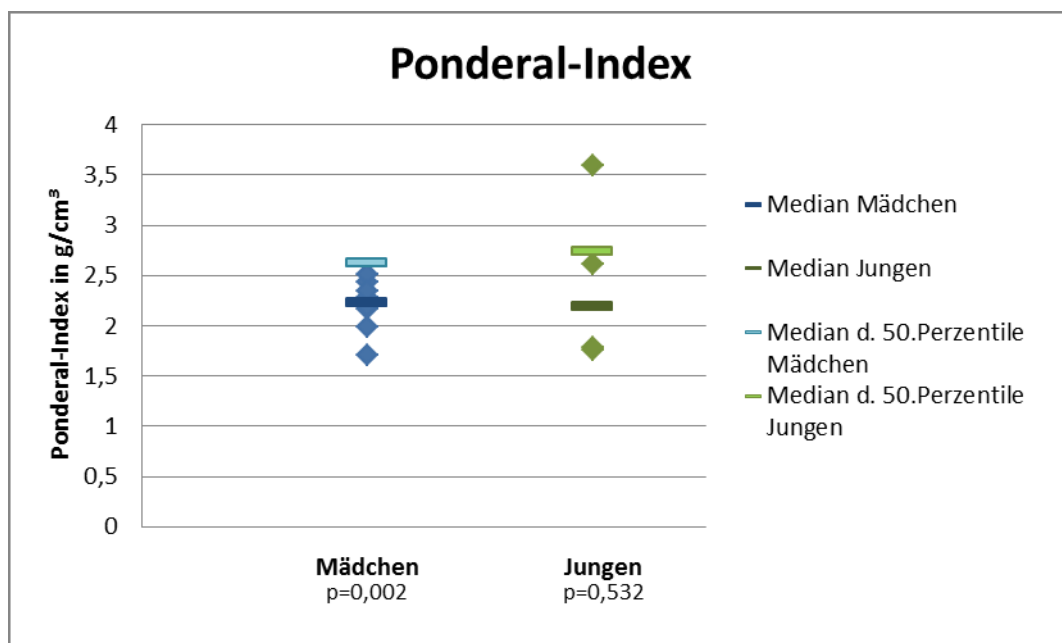


Abbildung 9: Vergleich des Ponderal-Index von weiblichen und männlichen Betroffenen

Betrachtet man das Patientengut geschlechterunabhängig nach Schwangerschaftswochen, so sind vier Kinder vor der 35.SSW geboren, acht nach der 35.SSW.

Für die Patientengruppe vor der 35.SSW befinden sich die Werte zwischen $1,78 \text{ g/cm}^3$ und $2,43 \text{ g/cm}^3$, was einen Median von $2,22 \text{ g/cm}^3$ ergibt. Der errechnete Median der Sollwerte für diese Gruppe liegt bei $2,43 \text{ g/cm}^3$.

Die Werte der Kinder, welche nach der 35.SSW geboren wurden, liegen zwischen $1,7$ und $3,59 \text{ g/cm}^3$, die Berechnung des Medians ergibt einen Wert von $2,27 \text{ g/cm}^3$. Für diese Gruppe ergibt der errechnete Median der Sollwerte $2,74 \text{ g/cm}^3$.

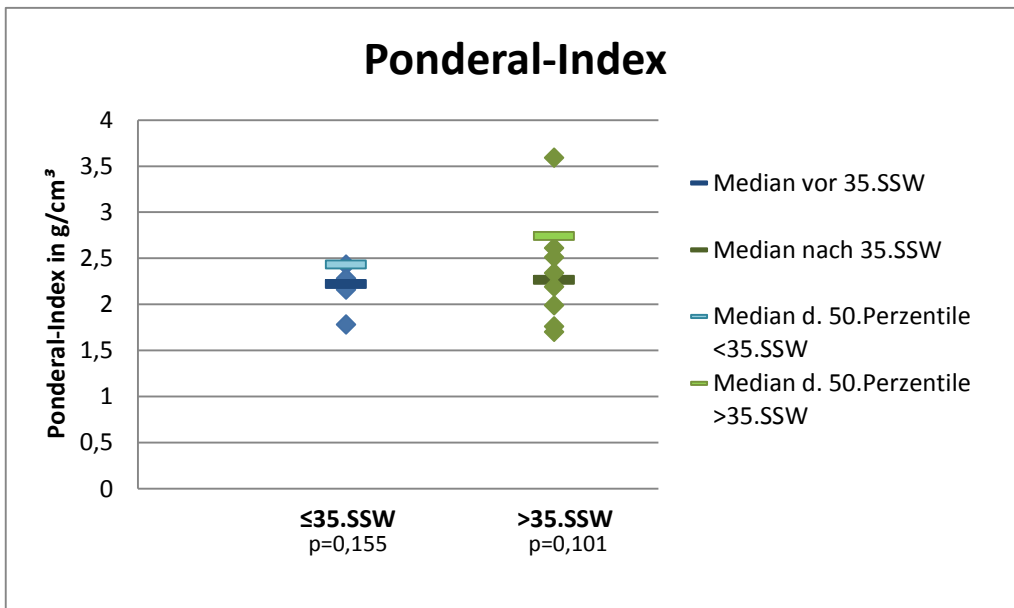


Abbildung 10: Vergleich des PI vor und nach der 35.SSW

6.7 Schädelumfang

Auch die Auswertung des Schädelumfanges erfolgt auf dieselbe Weise wie bei Geburtsgewicht und –größe zunächst nach Geschlechtern getrennt. Aufgrund fehlender Angaben in den Fallberichten ergibt sich für die Mädchen eine Fallzahl von sechs und für die Jungen eine Fallzahl von drei (28,29,31,34,38,40,42,45,48).

Dabei haben die Mädchen einen Kopfumfang zwischen 28 und 31,6cm, der Median beträgt 31cm. Die Perzentilen erstrecken sich von der 2. bis zur 70.Perzentile, der Median der gemessenen Werte liegt auf der 17.Perzentile.

Die Jungen weisen einen Kopfumfang zwischen 30cm und 33cm auf. Dies ergibt einen Median von 32,5cm. Die Perzentilen liegen zwischen der 0,2. und der 16.Perzentile. Der Median liegt auf der 7.Perzentile.

Als Arbeitshypothese wird angenommen, dass ein Unterschied zwischen den Perzentilen der beiden Geschlechter besteht. Die Überprüfung dieser Hypothese ergibt einen Wert von $p=0,381$. Die Arbeitshypothese wird verworfen, es besteht kein relevanter Unterschied zwischen Mädchen und Jungen.

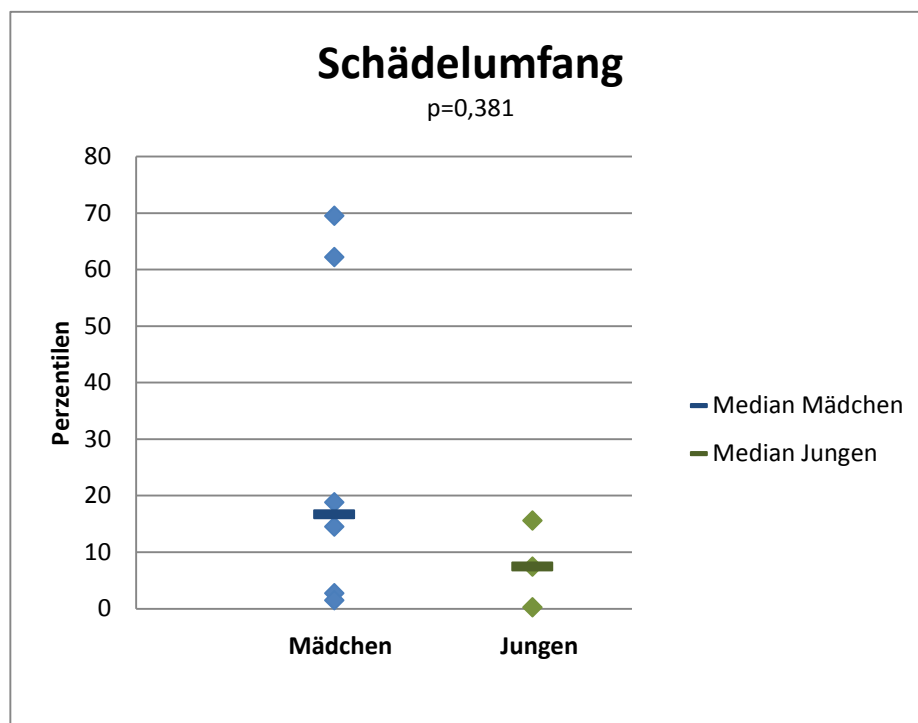


Abbildung 11: Perzentilen des Schädelumfanges nach Geschlechtern getrennt

Bei der geschlechterunabhängigen Betrachtung des Schädelumfanges ergibt sich eine Fallzahl von drei für vor der 35.SSW geborene Kinder und sechs für Kinder nach der 35.SSW. Vor der 35.SSW beträgt der Median des Schädelumfanges 31cm und liegt somit auf der 62.Perzentile. Nach der 35.SSW liegt der Median bei 31,25cm, was der 5.Perzentile entspricht.

Die Berechnung, ob ein signifikanter Unterschied der Perzentilen der Kinder vor und nach der 35. SSW besteht, ergibt einen p-Wert von $p=0,024$. Die Nullhypothese ist somit zu verwerfen, es existiert in diesem Fall ein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen.

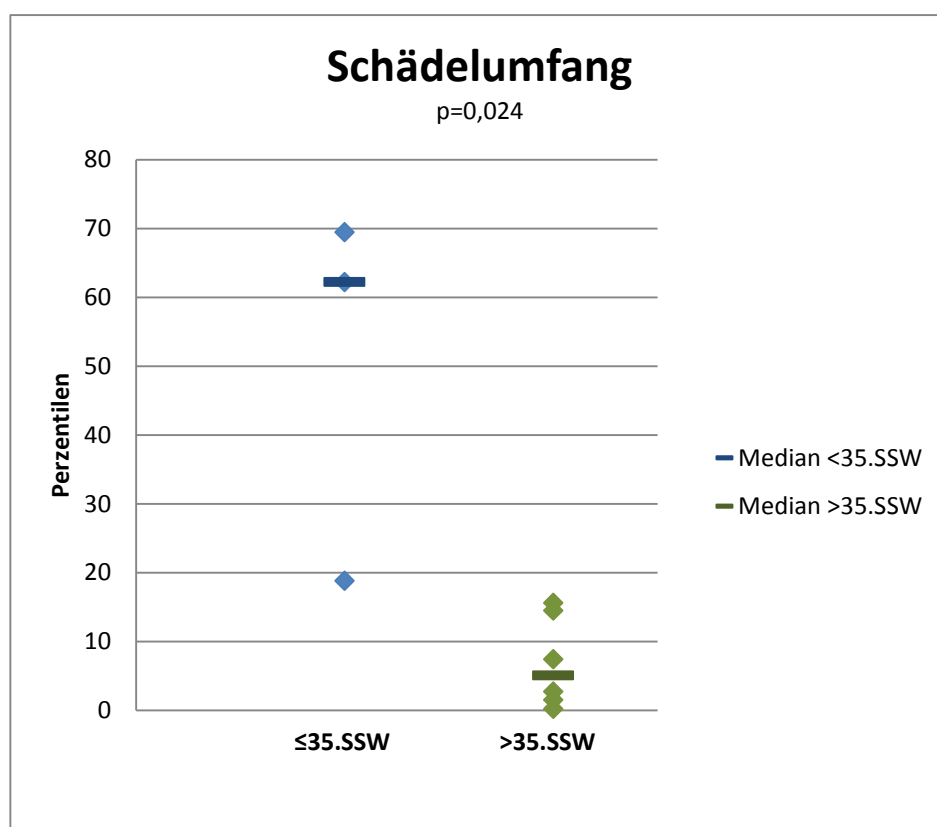


Abbildung 12: Perzentilen des Schädelumfanges vor und nach der 35. Schwangerschaftswoche

6.8 Gewicht der Plazenta, Placental-weight-to-birth-weight-Ratio

Das Gewicht der Plazenta zum Zeitpunkt der Geburt ist in drei Fällen dokumentiert (29,38,48). Diese betreffen ausschließlich weibliche Neugeborene und unterliegen einer sehr großen Streubreite.

Der erste Fall ist ein in der 34.SSW geborenes Mädchen mit einem Plazentagewicht von 385g, wobei die 50.Perzentile für diese Schwangerschaftswoche bei 544g liegt (51). Somit befindet sich das Plazentagewicht auf der 8.Perzentile. Bei einem Geburtsgewicht von 1570g ergibt sich daraus eine Placental-weight-to-birth-weight-ratio von 0,25, was der 50.Perzentile für diese Schwangerschaftswoche entspricht (29,51).

Das zweite Mädchen ist in der 37.SSW mit einem Plazentagewicht von 480g geboren. Die 50.Perzentile dieser SSW liegt bei 622g, das Plazentagewicht befindet sich in diesem Fall auf der 12.Perzentile (51). Mit einem Geburtsgewicht von 1400g ergibt sich für die Placental-weight-to-birth-weight-ratio ein Wert von 0,34. Die 50.Perzentile liegt in dieser SSW bei 0,22; das Verhältnis liegt in diesem Fall also über der 97.Perzentile (38,51).

Der dritte Fall betrifft ein ebenfalls in der 37. SSW geborenes Mädchen. Die Plazenta wiegt in diesem Fall 850g. Sie ist damit deutlich schwerer als die 50.Perzentile von 622g für diese SSW und liegt auf der 92.Perzentile (51). Auch die Placental-weight-to-birth-weight-ratio ist deutlich erhöht: mit einem Geburtsgewicht von 1350g ergibt sich ein Wert von 0,63. Die 50.Perzentile liegt in dieser SSW bei 0,22; das Verhältnis liegt in diesem Fall deutlich über der 97.Perzentile (48,51).

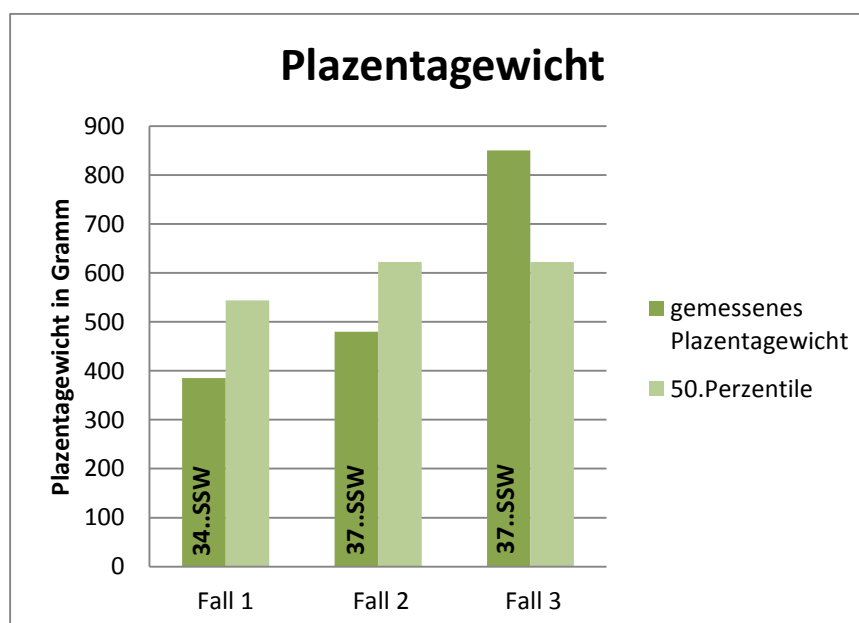


Abbildung 13: Gemessenes Plazentagewicht und 50.Perzentile des Plazentagewichts der drei Fälle (29,38,48)

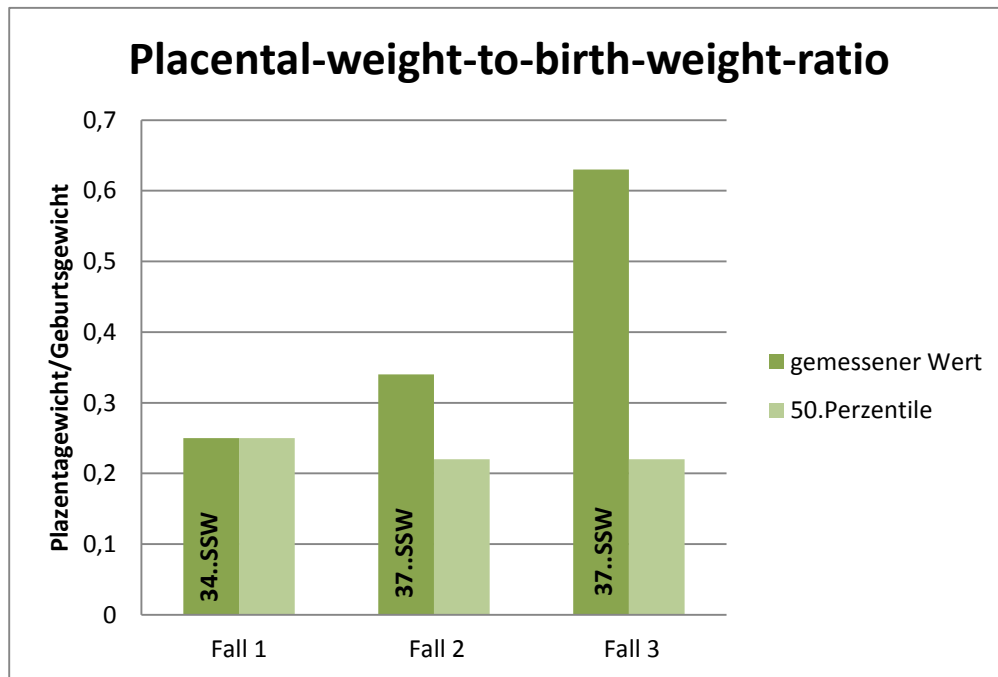


Abbildung 14: Istwert und 50.Perzentile der Placental-weight-to-birth-weight-ratio der drei Fälle (29,38,48)

6.9 Klinische Auffälligkeiten

Die Pankreasagenesie tritt selten ohne weitere Fehlbildungen oder Begleiterkrankungen auf. In nur vier von zweiundzwanzig Fällen wurden keine weiteren klinischen Auffälligkeiten beschrieben (41,43). Mädchen sind dabei häufiger betroffen als Jungen: Während bei den Mädchen in Summe 20 weitere Auffälligkeiten und Fehlbildungen diagnostiziert wurden, sind es bei den Jungen nur zehn. Daraus ergibt sich, das Mädchen statistisch gesehen 1,8 zusätzliche Fehlbildungen aufweisen, während es bei den Jungen nur 1,1 sind.

Die am häufigsten beschriebene Komorbidität ist mit sechs Fällen die Gallenblasen-Agenesie. Vier Mädchen, ein Junge und eines der Kinder unbekanntes Geschlechtes sind hiervon betroffen. Am zweithäufigsten werden Herzfehler, vor allem der Atriumseptumdefekt (ASD) und der Ventrikelseptumdefekt (VSD) beschrieben. Von einem VSD sind fünf Kinder (drei Mädchen, ein Junge, ein Kind unbekanntes Geschlechtes) und vom ASD vier Kinder (zwei Mädchen und zwei Jungen) betroffen.

Auch von einer Zwerchfellhernie sind vier Kinder betroffen. Drei davon sind Mädchen, eines ist ein Kind unbekanntes Geschlechtes.

Bei jeweils drei Kindern wird ein persistierender Ductus arteriosus, eine Anämie, so wie ein vorzeitiger Abgang von Mekonium in das Fruchtwasser beschrieben.

Weiters werden noch eine Malrotation des Darmes, ein Ikterus und ein hypoplastischer Thymus bei jeweils zwei Betroffenen diagnostiziert.

Klinische Auffälligkeiten	gesamt (n=22)	weiblich (n=11)	männlich (n=9)	Geschlecht unbekannt (n=2)
Gallenblasen-Agenesie	6	4	1	1
VSD	5	3	1	1
ASD	4	2	2	0
Zwerchfellhernie	4	3	0	1
persistierender Ductus arteriosus	3	1	2	0
Anämie	3	2	1	0
Mekonium im Fruchtwasser	3	1	2	0
Malrotation des Darmes	2	1	0	1
Ikterus	2	1	1	0
Hypoplastischer Thymus	2	2	0	0
Fehlbildungen gesamt	34	20	10	4
Fehlbildungen pro PatientIn	1,55	1,82	1,11	2

Tabelle 6: Die häufigsten weiteren klinischen Auffälligkeiten

6.10 Outcome

Von den 22 berichteten Patientinnen und Patienten sind insgesamt sieben an ihrer Erkrankung oder deren Komplikationen verstorben. Dies entspricht einer Mortalität von 32%. Bei den verstorbenen Kindern handelt es sich um drei Mädchen, zwei Jungen und zwei Kinder, deren Geschlecht nicht erwähnt wird. Dies ergibt für die Mädchen eine Mortalität von 27%, für die Jungen 22%. Alle dieser verstorbenen Kinder sind noch in ihrem ersten Lebensjahr, meistens bereits Stunden oder Tage nach der Geburt ihren Fehlbildungen und Erkrankungen erlegen (31-35,38,44).

Acht Mädchen und sieben Jungen haben überlebt und zeigen nach Insulinsubstitution eine größtenteils normale Entwicklung. Bei neun der 15 Überlebenden zeigt sich nach Substitution der fehlenden Pankreashormone das Phänomen des Aufholwachstums, so dass die ursprünglich viel zu kleinen Kinder schon bald wieder mit normal entwickelten Kindern in Größe und Gewicht vergleichbar sind (28,29,37,40,42,43,49).

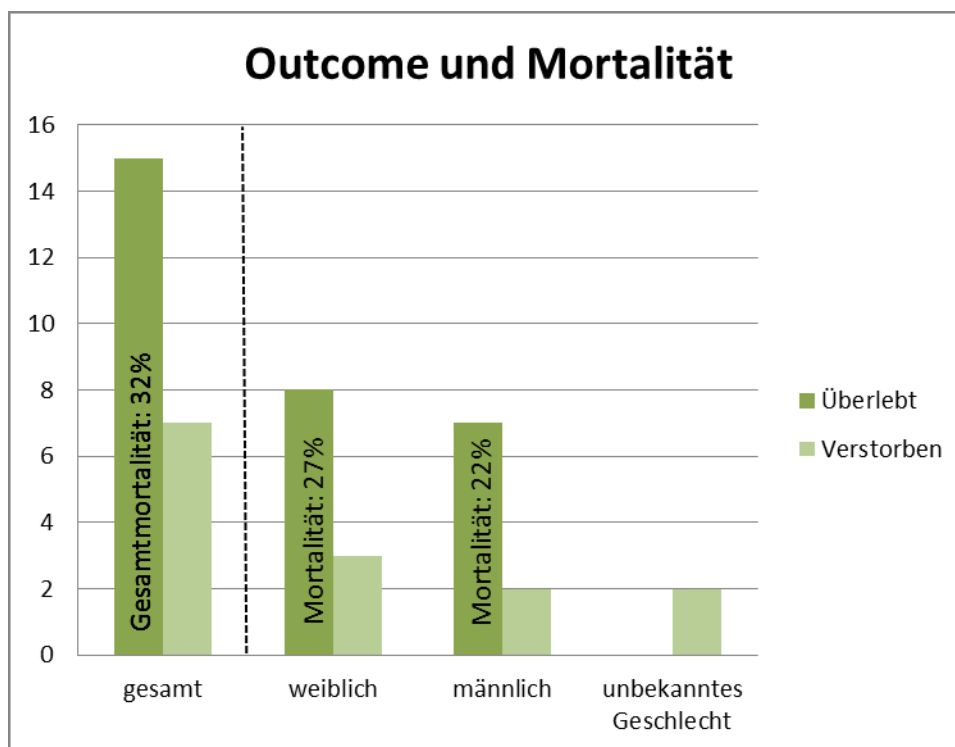


Abbildung 15: Anzahl der noch lebenden und verstorbenen Patientinnen und Patienten

7. Diskussion

7.1 Mögliche Ursachen der Pankreas Agenesie

Eine konkrete Ursache für das Fehlen des Pankreas beim Neugeborenen konnte bislang nicht festgemacht werden, mehrere mögliche Varianten wurden aber überprüft und erscheinen möglich.

Die am häufigsten gefundene Mutation bei Kindern mit einer Pankreas-Agenesie ist die Mutation des GATA6-Transkriptionsfaktors. In einer Studie konnte in 56% der Fälle eine Veränderung dieses Transkriptionsfaktors gefunden werden (26). Neben einem Ausbleiben der Pankreasentwicklung ist diese Mutation auch häufig ursächlich für kardiale Erscheinungen wie einen ASD oder einen VSD. Die Tatsache, dass ASD und VSD zwei der drei am häufigsten vorkommenden Komorbiditäten der betroffenen Kinder ist, unterstützt diese Theorie noch zusätzlich.

Eine Mutation des PDX1-Genes, welches eine Schlüsselrolle bei der Embryonalentwicklung des Pankreas spielt, wurde zuallererst als Ursache vermutet und konnte auch bei drei von 12 (25%) untersuchten Kindern nachgewiesen werden.

Auch Veränderungen des PTF-1A Genes kommen als mögliche Ursache in Frage: Dieses Gen übernimmt nicht nur wichtige Funktionen in der Entwicklung des Pankreas, sondern auch in der Neurogenese. Diese Tatsache zeigt sich deutlich an den vier von dieser Mutation betroffenen Familien: Sie alle weisen neben Störungen der Pankreasentwicklung auch verschiedene neurologische Defizite auf, zu erwähnen ist hierbei vor allem eine Agenesie des Cerebellum (23,24).

Eine weitere mögliche Ursache stellt die Mutation des HNF-1 β Genes dar. Eine heterozygote Mutation dieses Gens führt zu einem MODY, im Falle einer homozygoten Form sind drei Fälle von Fehlbildungen des Pankreas beschrieben. Dabei handelt es sich in zwei Fällen um eine Pankreas-Agenesie, in einem um eine Hypoplasie. Alle drei Fälle treten kombiniert mit bilateralen Zystennieren auf (27).

Letztendlich gibt es zwar bereits mehrere Ansätze und Theorien, wie es zur Entstehung einer Pankreas-Agenesie kommen kann, eine definitive Ursache bleibt aber weiterhin Gegenstand aktueller Forschung. Aufgrund der Vielzahl der beschriebenen Mutationen bei Betroffenen scheint es wahrscheinlich, dass es sich bei der ausbleibenden Entwicklung eines Pankreas um ein multifaktorielles Geschehen handelt, in welchem zahlreiche Faktoren mitwirken und letztendlich diese Erkrankung bedingen.

7.2 Allgemeine Beobachtungen

Eine Betrachtung der Parameter Geburtsgewicht, Geburtsgröße und Schädelumfang unabhängig von Geschlecht oder Schwangerschaftswoche zeigt deutlich, welche große Rolle das Pankreas in der Entwicklung und dem Wachstum des Fetus einnimmt:

Nahezu alle beschriebenen, erkrankten Kinder sind „small for gestational age“ (SGA), also zu klein bzw. zu leicht für ihr jeweiliges Reifealter. Dafür mitverantwortlich ist das Vorliegen einer intrauterinen Wachstumsretardierung (intrauterine growth restriction, IUGR). Für diese IUGR ursächlich ist wiederum das Fehlen des Pankreas und damit vor allem das Fehlen von Insulin und den IGFs.

Geburtsgewicht und Geburtsgröße erreichen in keinem der Fälle ansatzweise die 50. Perzentile, die Mediane liegen lediglich auf der 0,1. Bzw. 0,4. Perzentile. Auch der Schädelumfang fällt deutlich geringer aus, scheint aber durch die Pankreas-Agenesis weniger beeinflusst zu sein als die beiden anderen Parameter. In zwei der Fälle (29,31) wird sogar die 50. Perzentile überschritten, der Median liegt auf der 14,5. Perzentile.

Diese Beobachtungen zeigen deutlich, wie wichtig das Pankreas, und allem voran das von ihm gebildete Insulin, für ein normales fetales Wachstum sind und wie dramatisch sich ein Fehlen dieses Organs auswirkt. Gewicht, Größe und auch Schädelumfang fallen bei den betroffenen Kindern deutlich zu klein aus. Der Schädelumfang scheint davon weniger beeinflusst zu sein als das Längenwachstum und die Gewichtszunahme. Aufgrund der geringen Fallzahl lässt sich diesbezüglich aber lediglich eine Vermutung anstellen und keine endgültige Aussage treffen.

Bezüglich der geografischen Herkunft der Kinder ist festzustellen, dass am häufigsten von Betroffenen aus Europa und Nordamerika (gesamt 68%) berichtet wird. Ob Kinder dieser Population tatsächlich häufiger betroffen sind, lässt sich anhand dieser Arbeit nicht feststellen. Weitere mögliche Ursachen für diese Häufung wären die unterschiedliche Größe der Populationen, aber auch die Tatsache, dass in Europa und Nordamerika das Vorkommen solcher Fälle häufiger publiziert wird.

7.3 Geschlechterspezifische Unterschiede

Da in sämtlichen bisherigen Publikationen über die Agenesie des Pankreas nie berücksichtigt wurde, ob sich diese Erkrankung auf Mädchen und Jungen unterschiedlich auswirkt, ist es ein wesentliches Ziel dieser Arbeit gewesen, mögliche geschlechterspezifische Unterschiede zu untersuchen.

Studien deuten darauf hin, dass bei gesunden Kindern unterschiedliche Wachstumsstrategien zwischen Mädchen und Jungen bestehen: So setzt das Wachstum bei Mädchen in utero früher ein als bei Jungen. Weiters laufen Längenwachstum und Gewichtszunahme bei Mädchen synchroner ab als bei männlichen Feten. Als Ursache dafür wird angenommen, dass Mädchen bereits früher in der Schwangerschaft empfindlich auf genetische Einflüsse und die Bedingungen in utero reagieren, während Jungen erst im dritten Trimester der Schwangerschaft durch diese Bedingungen beeinflusst werden (53).

An einer Pankreas Agenesie leidende Kinder weisen solche geschlechterspezifischen Unterschiede nicht auf: Zwar fällt bei männlichen Betroffenen im Mittel ein geringfügig höheres Geburtsgewicht und eine größere Geburtsgröße auf, wohingegen Mädchen einen größeren Schädelumfang haben, doch keiner dieser Unterschiede ist signifikant. Diese Tatsache lässt sich aber womöglich auch mit der sehr geringen Fallzahl für diese Vergleiche begründen. Es bleibt also noch abzuwarten, bis eine größere Anzahl an Betroffenen vorliegt, um tatsächlich einen signifikanten geschlechtsabhängigen Vergleich zu erstellen.

Deutlichere Unterschiede zwischen Mädchen und Jungen bestehen bei dem Auftreten zusätzlicher Fehlbildungen: Hierbei scheinen weibliche Feten deutlich empfindlicher zu reagieren und wesentlich häufiger weitere Komorbiditäten aufzuweisen (siehe Tabelle 6). So weist ein betroffenes Mädchen im Mittel 1,8 Fehlbildungen auf, bei den Jungen sind es im Durchschnitt nur 1,1 Fehlbildungen. Auch dieser Unterschied könnte durch unterschiedliche Wachstumsstrategien erklärt werden: Wie bereits erwähnt, reagieren Mädchen deutlich früher, also zu einem Zeitpunkt, zu welchem sich noch viele Organsysteme an einem kritischen Punkt ihrer Entwicklung befinden, auf genetische und hormonelle Einflüsse in utero (53). Bei Jungen kommen die Einflüsse der Pankreas-Agenesie dagegen erst zum Tragen, wenn andere Organsysteme bereits weiter entwickelt und unempfindlicher gegenüber äußeren Einflüssen sind. Auch diese Theorie stellt jedoch lediglich einen möglichen Erklärungsversuch dar, welchen es zukünftig durch weitere Forschung auf diesem Gebiet zu überprüfen gilt.

7.4 Unterschiede vor und nach der 35.SSW

Im Gegensatz zu geschlechterspezifischen Unterschieden lassen sich sehr wohl Unterschiede abhängig von der Schwangerschaftsdauer erkennen: Betrachtet man die gemessenen Werte für Geburtsgewicht und Größe bei der Geburt, befinden sich zwar auch

die Kinder, welche vor und in der 35.SSW zur Welt kamen unter der Norm, allerdings kommt es nach der 35.SSW zu einer drastischen Verschlimmerung der IUGR. Die Perzentilen nach der 35.SSW laufen fast gegen Null. Diese Beobachtung korreliert mit den Beschreibungen in den Fallberichten: Bis zum dritten Trimenon verliefen die meisten der Schwangerschaften vollkommen unauffällig, erst gegen Ende der Schwangerschaft wurde plötzlich eine extreme IUGR beobachtet, welche in vielen die Einleitung der Geburt nach sich zog.

Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen könnte die Tatsache sein, dass das zweite und vor allem das dritte Trimester als Zeitpunkt des größten Längenwachstums und der größten Gewichtszunahme beschrieben werden (53). Ein Insulinmangel liegt schon ab Beginn der Insulinproduktion im ersten Trimester vor, wird aber erst im zweiten und dritten Trimenon deutlich erkennbar.

Der Schädelumfang scheint eine Ausnahme darzustellen: Er ist vor der 35.SSW bei den betroffenen Kindern im Durchschnitt sogar über dem Normalwert, danach fällt auch dieser Parameter weiter ab, erreicht aber nie so niedrige Perzentilen-Werte wie Größe und Gewicht. Es scheint somit, dass das Schädelwachstum nicht so sensitiv auf einen Insulinmangel reagiert, wie Gewichtszunahme und Längenwachstum. Allerdings sei auch hier gesagt, dass der Schädelumfang lediglich in neun Fällen dokumentiert wurde. Es lässt sich somit zwar eine Tendenz erkennen, ob diese aber allgemein gültig ist, bleibt abzuwarten und lässt sich im Rahmen dieser Arbeit nicht beantworten.

7.5 Auswirkungen auf die Plazenta

Inwiefern sich eine Pankreas-Agenesie auf Wachstum und Größe der Plazenta auswirken, lässt sich in diesem Rahmen aufgrund einer zu geringen Fallzahl nicht beantworten. In lediglich drei Fällen wurde das Plazentagewicht berichtet, diese unterliegen einer großen Streubreite. Während in zwei der Fälle das Plazentagewicht unter seinem Sollwert für die jeweilige Schwangerschaftswoche bleibt, liegt es in einem Fall sogar deutlich darüber. Ähnlich verhält es sich auch mit der Placental-weight-to-birth-weight-Ratio.

Insgesamt ist es anzunehmen, dass sich der Insulinmangel des Fetus auf die Entwicklung der Plazenta auswirkt. In Untersuchungen an Feten mit einer Glukokinase-Gen-Mutation, welche in einer verminderten fetalen Insulinsekretion resultiert, konnte gezeigt werden, dass das Plazentagewicht und die gemessenen Werte des Insulins im Nabelschnurblut miteinander korrelieren (18). Bei niedrigen Insulinwerten fiel auch das Gewicht der

Plazenta kleiner aus. Das plazentale Wachstum scheint somit abhängig von der fetalen Insulinsekretion zu sein. Aufgrund der geringen Fallzahl kann dieses Ergebnis in dieser Arbeit weder bestätigt, noch widerlegt werden, es ist aber anzunehmen, dass der Insulinmangel durch eine Pankreas-Agenesie zu ähnlichen Ergebnissen kommen würde.

7.6 Langzeitauswirkungen

Auf den ersten Blick erscheint die Mortalität dieser Erkrankung hoch: Ein gutes Drittel der Patientinnen und Patienten sind an den Folgen und Komplikationen der Pankreas-Agenesie verstorben. Betrachtet man aber den zeitlichen Verlauf ergibt sich folgendes Bild: Fünf der sieben Kinder, welche nicht überlebt haben, entsprechen den fünf ältesten Fallberichten. Erst das sechste Kind, von dem 1980 berichtet wird, hat seine Erkrankung überlebt. Nach 1980 sind nur noch zwei Kinder, davon eines 1994 und eines 2008 verstorben. Daraus ergibt sich eine Mortalität von 100% vor dem Jahr 1980, danach sinkt sie aber deutlich ab auf lediglich 11%. Erklären lässt sich diese Tatsache am Fortschritt der Medizin: Erstens ist zum heutigen Zeitpunkt durch die Beschreibung dieser Fälle mehr Wissen über die Pankreas-Agenesie vorhanden, als dies zum Beispiel noch 1969 der Fall war, auch wenn heute noch vieles unklar ist. Zweitens haben sich die diagnostischen und bildgebenden Verfahren maßgeblich weiterentwickelt. So lassen sich durch hochauflösende Ultraschallgeräte bereits sehr früh Auffälligkeiten und Fehlbildungen des Fetus diagnostizieren und auch nach der Geburt lässt sich die Diagnose „Pankreas-Agenesie“ relativ schnell durch Magnetresonanztomographie, Computertomographie und/oder ERCP stellen. Und ist diese Diagnose erst gestellt, gibt es eine Vielzahl guter Behandlungsmöglichkeiten um die fehlenden Hormone und Enzyme zu substituieren. Alle diese Gegebenheiten führen dazu, dass eine Pankreas-Agenesie heute kein zwingendes Todesurteil mehr bedeutet: Bei rechtzeitiger Diagnose und adäquater Therapie zeigten beinahe alle betroffenen Kinder eine normale Entwicklung und außerdem ein Aufholwachstum, wodurch sie in Größe und Gewicht schon bald wieder mit normalen gleichaltrigen Kindern vergleichbar geworden sind. In nur einem Fall wurde eine psychomotorische Retardierung festgestellt, ansonsten scheint die geistige Entwicklung unbeeinflusst von dieser Erkrankung zu sein.

7.7 Conclusio

An dieser Stelle erfolgt noch einmal ein kurzer Überblick über die wichtigsten Erkenntnisse dieser Arbeit zur Pankreas-Agenesie:

1. *Ursachen:*

Am häufigsten GATA6-Mutation (26), weiters PDX1, PTF-1A, HNF-1 β

2. *Auswirkungen auf fetales Wachstum:*

Insulinmangel beeinflusst fetales Wachstum dramatisch, Kinder sind SGA und weisen IUGR auf, Perzentilen für Geburtsgewicht, Geburtsgröße und Schädelumfang deutlich zu klein

3. *Geschlechterspezifische Unterschiede:*

Keine signifikanten geschlechterspezifischen Unterschiede erkennbar

4. *Unterschiede vor und nach 35.SSW:*

Signifikanten Unterschiede vorhanden, deutliche Verschlimmerung der IUGR nach 35.SSW

5. *Auswirkungen auf Plazenta:*

Fallzahl zu gering, aber vermutlich wirkt sich Insulinmangel auf Plazentagewicht aus (16)

6. *Komorbiditäten:*

Am häufigsten Gallenblasen-Agenesie und Herzfehler (ASD, VSD), Mädchen weisen im Durchschnitt mehr Fehlbildungen (1,82) auf als Jungen (1,11)

7. *Langzeitauswirkungen:*

Mortalität: 32%, die meisten Kinder vor 1980 verstorben, durch bessere Diagnostik und Behandlung danach hohe Überlebensrate (89%), nach Insulinsubstitution zeigen Kinder Aufholwachstum

Obwohl die Pankreas-Agenesie eine äußerst selten auftretende Erkrankung ist, sollte sie vor allem bei einer sehr ausgeprägten IUGR in Betracht gezogen werden. Während die Frühschwangerschaft oft noch unauffällig verläuft werden betroffene Kinder spätestens im dritten Trimenon durch eine extreme Wachstumsretardierung auffällig. Denkt man erst einmal an die Möglichkeit einer Pankreas-Agenesie, ist diese vergleichsweise einfach labormedizinisch und durch bildgebende Verfahren zu diagnostizieren. Durch eine adäquate Behandlung mittels Substitution von Geburt an zeigen betroffene Kinder zudem eine vollkommen normale Entwicklung.

Die Pankreas-Agenesie als Differentialdiagnose überhaupt in Betracht zu ziehen, stellt bei dieser seltenen Erkrankung den entscheidenden Punkt dar. Denn nur dadurch kann diesen wenigen betroffenen Kindern eine zeitgerechte, adäquate Behandlung und damit eine normale Entwicklung überhaupt ermöglicht werden.

8. Literaturverzeichnis

- (1) Anderhuber F, Filler TJ, Pera F, Peuker ET. Innere Organe in Thorax, Abdomen und Becken. In: Waldeyer A, Anderhuber F, editors. Waldeyer – Anatomie des Menschen. 19th ed. Berlin: de Gruyter; 2012. p.551-556.
- (2) Schünke M, Schulte E, Schumacher U, editors. Prometheus – LernAtlas der Anatomie – Innere Organe. 2nd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2009. p.250-251.
- (3) Platzer W, Fritsch H, Kahle W, editors. Taschenatlas der Anatomie – Band 2: Innere Organe. 11th ed. Stuttgart: Thieme; 2013. p.220
- (4) Lüllmann-Rauch R, editor. Taschenlehrbuch Histologie. 2nd ed. Stuttgart: Thieme; 2006. p.402-407.
- (5) Hartmann M, Pabst MA, Schmied R, Caluba HC, Dohr G, editors. Zytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie. 4th ed. Wien: Facultas.wuv; 2009. p.116-117.
- (6) Klöppel G, Sipos B, Lüttges J. Pankreas. In: Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H, editors. Pathologie. 4th ed. München: Elsevier; 2008. p. 829-842.
- (7) Pape HC, Klinker R, Brenner B, editors. Physiologie. 7th ed. Stuttgart: Thieme; 2014. p.505-510, 626-634.
- (8) Witt H. Physiologie und Embryologie des Pankreas. In: Rodeck B, Zimmer KP, editors. Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung. 2nd ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2013. p.547-555.
- (9) Silbernagl S, Despopoulos A, editors. Taschenatlas Physiologie. 7th ed. Stuttgart: Thieme; 2007. p. 248-249.
- (10) Schmidt R, Lang F, Heckmann M, editors. Physiologie des Menschen. 31th ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2011. p.809-812.

- (11) Bischofberger J, Behrends J, Ehmke H, editors. Physiologie. 2nd ed. Stuttgart: Thieme; 2013.p.396-407.
- (12) Horn F, Moc I, Schneider N, Grillhösl C, Berghold S, Lindenmeier G. Biochemie des Menschen. 3rd ed. Stuttgart: Thieme; 2005.p352-360.
- (13) Fowden AL. The Insulin-like Growth Factors and feto-placental Growth. Placenta 2003; 24: 803-12.
- (14) Gicquel C, Le Bouc Y. Hormonal Regulation of Fetal Growth. Horm Res 2006; 65(3): 28-33.
- (15) Fowden AL, Forhead AJ. Endocrine Regulation of Feto-Placental Growth. Horm Res 2009; 72:257-65.
- (16) Hattersley AT, Beards F, Ballantyne E, Appleton M, Harvey R, Ellard S. Mutations in the glucokinase gene of the fetus result in reduced birth weight. Nat Genet 1998; 19: 268-70.
- (17) Desoye G, Nolan CJ. The fetal glucose steal: an underappreciated phenomenon in diabetic pregnancy. Diabetologia 2016; 59(6): 1089-94.
- (18) Shields BM, Spyer G, Slingerland A, Knight BA, Ellard S, Clark PM, et al. Mutations in the glucokinase gene of the fetus result in reduced placental weight. Diabetes Care 2008; 31(4): 753-7.
- (19) Sadler TW, editor. Medizinische Embryologie. 11th ed. Stuttgart: Thieme; 2008. p.291-293.
- (20) Schwitzgebel VM. Programming of the pancreas. Mol Cell Endocrinol 2001; 185:99-108.

- (21) Hui H, Perfetti R. Pancreas duodenum homeobox-1 regulates pancreas development during embryogenesis and islet cell function in adulthood. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 129-41.
- (22) McKinnon CM, Docherty K. Pancreatic duodenal homeobox-, PDX-1, a major regulator of beta cell identity and function. *Diabetologia* 2001; 44:1203-14.
- (23) Sellick GS, Barker KT, Stolte-Dijkstra I, Fleischmann C, Coleman RJ, Garrett C, et al. Mutations in PTF1A cause pancreatic and cerebellar agenesis. *Nat Genet* 2004; 36(12):1301-1305.
- (24) Weedon MN, Cebola I, Patch AM, Flanagan SE, De Franco E, Caswell R, et al. Recessive mutations in a distal PTF1A enhancer cause isolated pancreatic agenesis. *Nat Genet* 2014; 46(1): 61-64.
- (25) Chao CS, McKnight KD, Cox KL, Chang AL, Kim SK, Feldman BJ. Novel GATA6 mutations in patients with pancreatic agenesis and congenital heart malformations. *PLoS ONE* 10(2):e0118449. doi:10.1371/journal.pone0118449.
- (26) Allen HL, Flanagan SE, Shaw-Smith C, De Franco E, Akerman I, Caswell R, et al. GATA6 haploinsufficiency causes pancreatic agenesis in humans. *Nat Genet* 2012; 44(1): 20-22.
- (27) Body-Bechau D, Loget P, D’Herve D, Le Fiblec B, Grebile A, Le Guem H, et al. TCF2/HNF-1beta mutations: 3 cases of fetal severe pancreatic agenesis or hypoplasia and multicystic renal dysplasia. *Prenat Diagn* 2014; 34: 90-93.
- (28) Baumeister FAM, Engelsberger I, Schulze A. Pancreatic Agenesis as Cause for Neonatal Diabetes Mellitus. *Klin Pädiatr* 2005; 217: 76-81.
- (29) Seick Barbarini D, Haslinger V, Schmidt K, Patch AM, Müller G, Simma B. Neonatal diabetes mellitus due to pancreas agenesis: a new case report and review of the literature. *Pediatr Diabetes* 2009; 10: 487-91.

- (30) Xavier-da-Silva MM, Moreira-Filho CA, Suzuki E, Patricio F, Coutinho A, Carneiro-Sampaio M. Fetal-onset IPEX: report of two families and review of the literature. *Clin Immunol* 2015; 156(2): 131-40.
- (31) Dourov N, Buyl-Strouvens ML. Agenesie du Pancreas. *Arch Franc Ped* 1969, 26: 641-50.
- (32) Sherwood WG, Chance GW, Hill DE. A new syndrome of familial pancreatic agenesis: the role of insulin and glucagon in somatic and cell growth. *Pediatr Research* 1974; 8(4): 360.
- (33) Mehes K, Vamos K, Goda M. Agenesis of pancreas and gall-bladder in an infant of incest. *Acta Paediatr Acad Sci Hung* 1976, 17(3): 175-6.
- (34) Dodge JA, Laurence KM. Congenital absence of islets of Langerhans. *Arch Dis Child* 1977, 52: 411-19.
- (35) Lemons JA, Ridenour R, Orsini EN. Congenital Absence of the Pancreas and Intrauterine Growth Retardation. *Pediatrics* 1979, 64(2): 255-7.
- (36) Howard CP, Go VLW, Infante AJ, Perrault J, Gerich JE, Haymond MW. Long-term survival in a case of functional pancreatic agenesis. *J Pediatr* 1980, 97(5): 786-9.
- (37) Wright NM, Metzger DL, Borowitz SM, Clarke WL. Permanent Neonatal Diabetes Mellitus and Pancreatic Exocrine Insufficiency Resulting from Congenital Pancreatic Agenesis. *Am J Dis Child* 1993; 147: 607-9.
- (38) Voldsgaard P, Kryger-Baggesen N, Lisse I. Agenesis of pancreas. *Acta Paediatr* 1994; 83: 791-3.
- (39) Stoffers DA, Zinkin NT, Stanojevic V, Clarke WL, Habener JF. Pancreatic Agenesis attributable to a single nucleotide deletion in the human IPF1 gene coding sequence. *Nat Genet* 1997; 15: 106-10.

- (40) Verwest AM, Poelman M, Dinjens WNM, Batstra MR, Oostra BA, Lequin MH, et al. Absence of a PDX-1 mutation and normal gastroduodenal immunohistology in a child with pancreatic agenesis. *Virchows Arch* 2000; 437: 680-4.
- (41) Schwitzgebel VM, Mamin A, Brun T, Ritz-Laser B, Zaiko M, Maret A, et al. Agenesis of Human Pancreas due to Decreased Half-Life of Insulin Promoter Factor 1. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(9): 4398-406.
- (42) Ashraf A, Abdullatif H, Hardin W, Moates JM. Unusual case of neonatal diabetes mellitus due to congenital pancreas agenesis. *Pediatr Diabetes* 2005; 6: 239-43.
- (43) Chen R, Hussain K, Al-Ali M, Dattani MT, Hindmarsh P, Jones PM, et al. Neonatal and Late-Onset Diabetes Mellitus Caused by Failure of Pancreatic Development: Report of 4 More Cases and Review of the Literature. *Pediatrics* 2008; 121(6): 1541-6.
- (44) Taha D, Bardise J, Hegab A, Bonnefond A, Marchand M, Drunat S, et al. Neonatal diabetes mellitus because of pancreatic agenesis with dysmorphic features and recurrent bacterial infections. *Pediatr Diabetes* 2008; 9(1): 240-4.
- (45) Samaee H, Sadeghi-Moghadam P, Arab-Hosseini A, Aramesh MR, Marzban A. Neonatal Diabetes Mellitus Due to Pancreatic Agenesis. *Arch Iranian Med* 2008; 11(3): 335-6.
- (46) Thomas IH, Saini NK, Adhikari A, Lee JM, Kasa-Vubu JZ, Vazquez DM, et al. Neonatal diabetes mellitus with pancreatic agenesis in an infant with homozygous IPF1-Pro63fsX60 mutation. *Pediatr Diabetes* 2009; 10: 492-6.
- (47) Salina A, Pasquali L, Aloï C, Lugani F, d'Annunzio G, Lorini R. Neonatal Diabetes Caused by Pancreatic Agenesis. *Diabetes Care* 2010; 33(8): 112.
- (48) Nakao A, Takeda T, Hisaeda Y, Hirota A, Amagata S, Sakurai Y, et al. Pancreatic Agenesis with Congenital Diaphragmatic Hernia and Congenital Heart Disease: A Case Report. *Am J Perinatol Rep* 2013; 3: 119-22.

(49) Suzuki S, Nakao A, Sarhat AR, Furuya A, Matsuo K, Tanahashi Y, et al. A Case of Pancreatic Agenesis and Congenital Heart Defects With a Novel GATA6 Nonsense Mutation: Evidence of Haploinsufficiency due to Nonsense-Mediated mRNA Decay. *Am J Med Genet* 2013; 164A: 476-9.

(50) Preterm Infant Growth Chart Calculator. Available at: URL: <http://www.infantchart.com>. Accessed December 19, 2015.

(51) Almog B, Shehata F, Aljabri S, Levin I, Shalom-Paz E, Shrim A. Placenta weight percentile curves for singleton and twin deliveries. *Placenta* 2011; 32: 58-62.

(52) Roje D, Banovic I, Tadin I, Vucinovic M, Capkun V, Barisic A, et al. Gestational Age- the Most Important Factor of Neonatal Ponderal Index. *Yonsei Med J* 2004; 45(2): 273-80.

(53) Lampl M, Jeanty P. Timing is everything: A Reconsideration of Fetal Growth Velocity Patterns Identifies the Importance of Individual and Sex Differences. *Am J Hum Biol* 2003; 15: 667-80.